

CNIC & COVID-19
WHAT'S ON
INSIDE SCIENCE
CNIC & SOCIETY

*cnic*PULSE

#11



contenidos #11



CNIC & COVID-19

- 4 Valentín Fuster: "Esta pandemia ha sido una alarma para que nos volvamos todos más humanos"
- 8 Metoprolol en pacientes críticos con COVID-19
- 10 Mejorar una vacuna con antígenos SARS-CoV-2
- 12 Desarrollo de ensayos para la detección de anticuerpos contra SARS-COV-2 en suero
- 14 Investigación de la interacción del SARS-CoV-2 y el huésped a nivel proteómico

WHAT'S ON

- 16 Alejandro Sánchez Alvarado: "La magia es imaginarse el experimento y ejecutarlo"
- 20 Filip Swirski: "El sueño ha demostrado ser un factor de riesgo en la enfermedad cardiovascular"
- 24 Jacky Goetz: "Para hacer ciencia es esencial ser proactivo y no esperar a que tu proyecto avance por sí solo"

INSIDE SCIENCE

- 28 Excelencia en divulgación científica
- 45 La convocatoria ERC-2020-COG de ERC Consolidator selecciona dos proyectos del CNIC
- 47 Cómo las terapias del cáncer facilitan la aterosclerosis y la enfermedad cardiovascular
- 48 Un consorcio liderado por el CNIC recibe financiación de la Fundación "la Caixa" para descubrir nuevas dianas terapéuticas en aterosclerosis
- 49 'BioClotAD': en busca de un biomarcador para identificar precozmente el componente vascular del Alzheimer
- 51 'NeutroCure' o cómo usar la dualidad de los neutrófilos para curar enfermedades inflamatorias
- 52 Jacob Fog Bentzon recibe 2 millones de euros del European Research Council por un innovador proyecto de investigación sobre la aterosclerosis

CNIC & SOCIETY

- 53 Premios y becas CNIC

Fundación procnic



COLABORADORES:

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

Redacción
Rafael Ibarra

Edición de contenidos
Fátima Lois

Maquetación e impresión
Editorial MIC

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

El año 2020 se recordará como el de la COVID-19, una pandemia que muchos habíamos previsto pero para la que nadie estaba preparado. La humanidad ha tenido que hacer frente a un recurrente tema de muchas de las películas sobre catástrofes: un virus. El SARS-CoV-2 es un coronavirus que, por causas que todavía están por determinar, saltó de los animales a los humanos y ha provocado, y a día de hoy sigue causando, la peor pandemia de la humanidad desde la gripe de 1918.

Todos los países se han visto afectados, desde los más ricos y poderosos hasta los menos desarrollados y humildes.

Si pudiéramos decir que la pandemia de la COVID-19 ha dejado algo positivo, sería el reconocimiento general de que la ciencia es fundamental para minimizar el impacto sobre la salud y la calidad de vida de todos. En menos de un año, se han fabricado vacunas que ya están paliando los efectos de la infección; pero además, hemos ido conociendo las características de este virus y de la enfermedad y hemos entendido cómo algunos

2020, EL AÑO DE LA CIENCIA

medicamentos ya disponibles, como los anticoagulantes, pueden evitar los casos más graves de COVID-19 y reducir la mortalidad.

Tras unos primeros días de confusión generalizada, los investigadores e investigadoras del CNIC pusieron todo su conocimiento científico a disposición de la sociedad para tratar de encontrar soluciones a esta situación, que se calcula ha provocado la muerte ya a más de 3 millones de personas en todo el mundo y a cerca de 80.000 en España.

Así, el grupo del **Dr. Borja Ibáñez** analiza el papel protector del fármaco metoprolol ante la reacción inflamatoria exagerada de los neutrófilos en pacientes con COVID-19.

Por su parte, el equipo de **Jesús Vázquez** usa la proteómica, no solo para encontrar



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

marcadores de la gravedad de la enfermedad y para la toma de decisiones clínicas, sino también para identificar estrategias preventivas y descubrir dianas terapéuticas novedosas.

David Sancho y su grupo han contribuido al desarrollo de la vacuna del profesor **Mariano Esteban** y **Juan García Arriaza** en el Centro Nacional de Biotecnología (CNB-CSIC), basada en el mismo vector viral que logró erradicar la viruela, denominado MVA.

Por último, desarrollar y validar nuevos test de diagnóstico de anticuerpos contra el coronavirus con sensibilidad y especificidad contrastadas y mejoradas es el proyecto en el que está trabajando el grupo del CNIC que dirige el **Dr. Miguel Torres**.

Estos son solo cuatro ejemplos de cómo la ciencia se ha involucrado en proteger a la humanidad frente a la pandemia más dañina del siglo XXI.

La comunidad científica ha dado un ejemplo de cómo se tiene que trabajar o cómo debería ser la sociedad del futuro. Sin la ciencia no estaríamos ahora vacunando a las personas.

Termino diciendo que espero que esta pandemia haya sido una alarma para que nos volvamos todos más humanos. ■

CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACIONES
CARDIOVASCULARES CARLOS III
MADRID (ESPAÑA)

Valentín Fuster

"ESTA **PANDEMIA**
HA SIDO UNA ALARMA
PARA QUE NOS VOLVAMOS TODOS
MÁS HUMANOS"



En opinión del Dr. Valentín Fuster, Director General del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III (CNIC) de Madrid, Director del Instituto Cardiovascular y “Physician-in-Chief” del Mount Sinai Medical Center de Nueva York, la pandemia de COVID-19 ha hecho que el mundo esté, de alguna manera, cambiando: “Las sociedades —afirma el Dr. Fuster— se han dado cuenta de las disparidades que existen en el mundo y, aunque hay frustración porque no llega la vacuna y no se acaba la pandemia, también ha aparecido una mayor generosidad individual, pero también colectiva”.

¿Este aprendizaje nos va a servir para estar preparados ante una futura pandemia?

Sin duda alguna. El segundo punto del informe ‘Global Health and the Future Role of the United States’, en el que yo fui el co-director, advertía, ya en 2017, que el primer problema, y lo que era más urgente abordar, es que no estábamos preparados para una pandemia. Parece algo simple, predecible y obvio. Pero cuando llegó la pandemia del SARS-CoV-2, nos encontramos todos fuera de lugar; es decir, no sabíamos qué era lo que estaba pasando. En dicho informe, que identificaba los retos y prioridades en salud, se hicieron 14 recomendaciones y áreas prioritarias para el Gobierno de EE.UU. y el resto de agentes que intervienen en salud, y se apuntaba que el segundo problema era la posibilidad de que los virus mutaran. Cuando se produjo la pandemia de la peste, el mundo no estaba preparado. Y tampoco, desgraciadamente, con la de la COVID-19. Pero creo que ya lo estamos para los cambios de cepas, mutaciones, etc. Yo pienso que todo este esfuerzo científico va a ser muy positivo.

¿Cómo cree que ha respondido el mundo ante este reto tan descomunal?

La respuesta se ha producido de forma desacompasada. Hay dos comunidades que fluctúan: la pública y gobierno, y la más personal. Las dos fluctúan de positivo a negativo y viceversa. Y entre ellas hay una especie de separación; es decir que hay un desajuste: cuando una es positiva la otra es negativa; siempre existe la confrontación entre la sociedad y el individuo, y esto es una cosa histórica. Y este proceso ha sido apasionante en el ámbito de la salud. En el mes de marzo nos encontramos que cada día fallecían en el Mount Sinai Medical Center de Nueva York de cinco a siete pacientes. Y lo cierto es que no sabíamos qué era lo que estaba pasando. Nos enfrentábamos a una enfermedad muy compleja; poco a poco hemos avanzado en su conocimiento y ahora ya sabemos mucho de ella. Analizamos los datos de una cohorte de 7.000 pacientes positivos de COVID-19 en los hospitales del Mount Sinai Medical Center de Nueva York. Así, entendimos que esta enfermedad tiene cuatro estadios y que es vital determinar en qué fase se encuentra el paciente para proporcionar la mejor respuesta. Aprendimos que el virus entra por las vías áreas superiores y se instala en el pulmón. En esta fase el síntoma más común es la tos. El segundo estadio es cuando el virus pasa a la sangre y causa fatiga, fiebre. Y no necesariamente supone el ingreso en el hospital. En la fase tres, el virus pasa de la sangre a otros órganos. Es cuando se produce la lucha del individuo con el virus. Y esta lucha de los macrófagos contra el SARS-CoV-2 es la que causa los

trombos de sangre. Y la última fase es la peor. Esta lucha entre el virus y el organismo hace que el proceso inflamatorio y los trombos que se forman obstruyan las arterias, y se produce la lesión o la muerte de parte de segmentos del pulmón, del corazón o del cerebro. Estos son los pacientes que entran en las UCI. Y todo esto lo hemos aprendido con el tiempo, pero en el momento que todo empezó, no sabíamos nada.

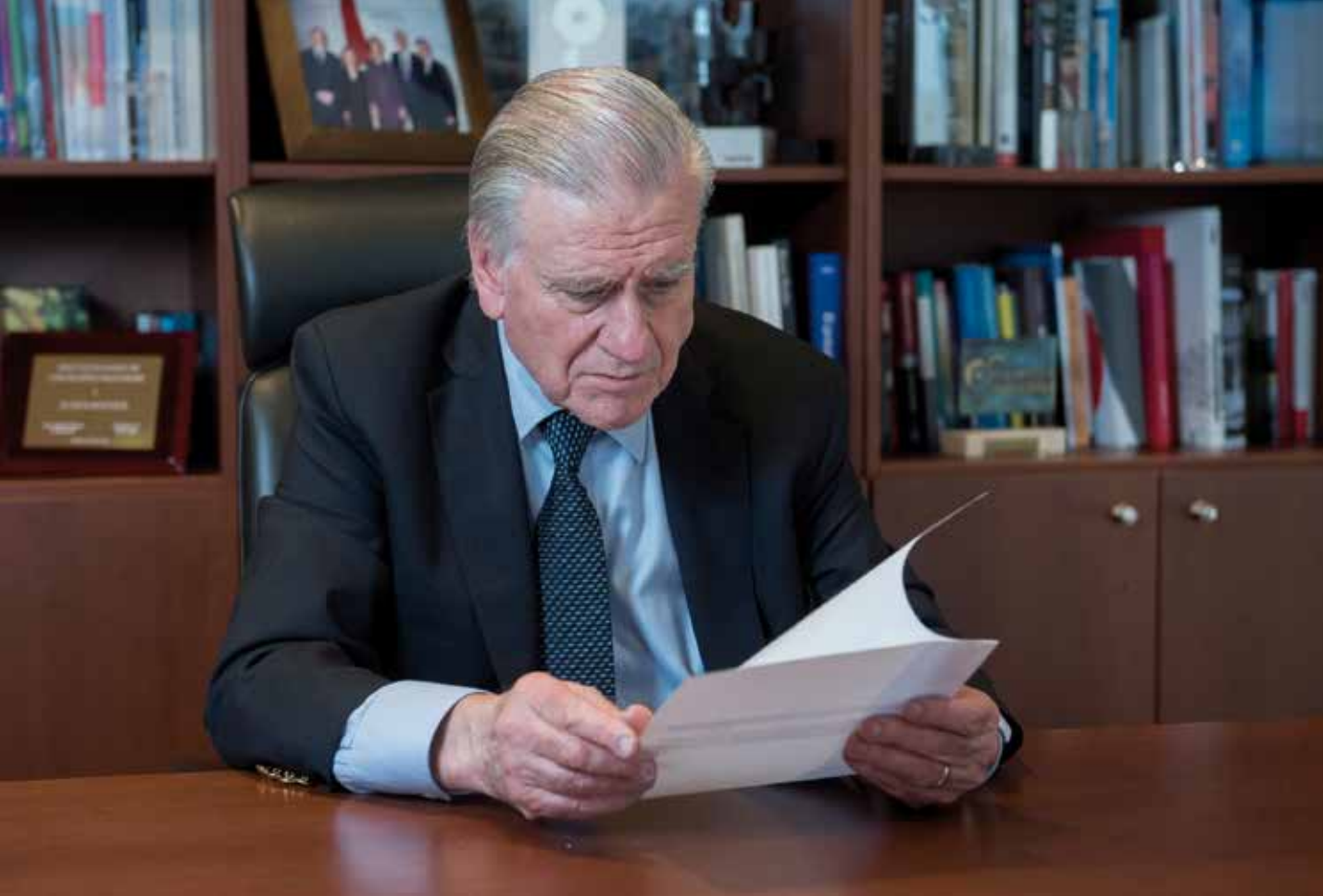
¿Y cuándo entiende que es importante intervenir en este proceso de formación de trombos con anticoagulantes?

En esta lucha en la que estamos todavía imbuidos, la sociedad escucha palabras como ‘fármacos’, ‘vacunas’, ‘plasma’, ‘trombos’, ‘inflamación’, ‘tormenta de citoquinas’, etc. En un principio, vimos en el hospital dos casos de pacientes que fallecieron con coágulos de sangre, y pensé que la muerte se había producido debido a esta lucha entre el virus y el organismo y como consecuencia de la obstrucción sanguínea por coágulos o trombos. Entonces decidí que todos los pacientes que ingresaban en el hospital con COVID-19 se tenían que tratar con anticoagulantes. Pero muchos médicos no estuvieron de acuerdo. ¿Y por qué tenemos que tratarlos con anticoagulantes? Pero vimos que las cifras de mortalidad bajaron un 50%. Era algo observacional. Y con el tiempo aprendimos que, en realidad, había tres anticoagulantes que eran importantes.

¿Es después de la observación cuando decide iniciar un ensayo clínico?

Así es; esto nos llevó a un estudio prospectivo internacional. Compañeros de profesión me sugirieron hacerlo en el mes de marzo de 2020, pero yo no quise empezarlo y decidí iniciarlo una vez tuviéramos los resultados de la observación. En este estudio clínico, en el que participan más de 100 instituciones de todo el mundo, hemos decidido no tener un grupo control, porque no creo que sea ético en estos momentos dar placebo. El objetivo es determinar cuál es la mejor pauta para prevenir la mortalidad y/o derivación a UCI. Tenemos que reclutar a 2.500 pacientes para tener resultados con impacto. Ya hemos reclutado a unos 1.500 y cada día incluimos a 15 o 25 pacientes. Este estudio es único porque el NIH (Instituto Nacional de la Salud de EE.UU.) no estaba de acuerdo con uno de los fármacos que queríamos usar. Y hemos recurrido al *fundraising*. De 5 millones de dólares que necesitamos, ya tenemos 4. No hemos pedido dinero ni al Gobierno de EE.UU. ni a las compañías farmacéuticas.

Sin embargo, para las personas las prioridades son otras: mascarillas, vacunas, etc.



“Creo que la rapidez con la que se han desarrollado las vacunas, y la forma en la que ahora estamos tratando a los pacientes, ha demostrado la importancia de la ciencia. En mi opinión, va a haber una mayor concienciación sobre la ciencia de la que ha habido hasta ahora”

“La comunidad científica ha dado un ejemplo de cómo se tiene que trabajar o cómo debería ser la sociedad del futuro. Sin la ciencia no estaríamos ahora vacunando a las personas”

Exactamente. Desde el punto de vista social lo importante no es la complejidad de los tratamientos, sino la prevención gracias a distancia social, el uso de mascarillas, etc. Con la llegada de las vacunas, los políticos y la sociedad creen que ya se tiene la respuesta definitiva. Todo el mundo espera una vacuna, pero, al no llegar con la misma ra-

pidez a todos, genera una frustración personal, particularmente al ver que la pandemia no se va. Y mientras tanto nos olvidamos de las medidas de prevención, que siguen siendo algo sencillo.

¿Y es en este punto donde asegura usted que la sociedad empieza a cambiar?

A nivel personal, sin embargo, surge la generosidad colectiva e individual: bancos de alimentos, apoyo comunitario, etc. Así, en esta fluctuación que estamos viviendo, de lo positivo a lo negativo y viceversa, de una frustración general y una pandemia que afecta a toda la población que acelera los problemas económicos o psicológicos, surge esta generosidad personal y colectiva. Yo espero que esta generosidad, que está naciendo a bastantes niveles, sea una generosidad duradera. Pero ciertamente el precio es enorme a nivel personal, psicológico y económico.

Los científicos han dado una respuesta coordinada y eficaz frente a la pandemia. ¿Cree que la sociedad ha entendido la importancia de apostar por la ciencia?

Creo que la rapidez con la que se han desarrollado las vacunas, y la forma en la que ahora estamos tratando a los pacientes, ha demostrado la importancia de la ciencia. En mi opinión, va a haber una mayor concienciación sobre la ciencia de la que ha habido hasta ahora. La comunidad científica ha dado un ejemplo de cómo se tiene que trabajar o cómo debería ser la sociedad del futuro. Sin la ciencia no estaríamos ahora vacunando a las personas.

¿Se puede extraer alguna lección de la pandemia?

Esta pandemia ha sido una alarma para que nos volvamos todos más humanos. ■

METOPROLOL EN PACIENTES CRÍTICOS CON COVID-19

BORJA IBÁÑEZ, JEFE DE GRUPO Y DIRECTOR DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

La expresión más grave de la COVID-19 es la insuficiencia respiratoria severa que requiere intubación y se asocia a alta mortalidad. La infección pulmonar por SARS-CoV-2 puede derivar en el desarrollo de un síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), en el que la inflamación/hiperactivación de los neutrófilos juega un papel central. Actualmente hay una falta de terapias para tratar el SDRA asociado a COVID-19.

El equipo del **Dr. Borja Ibáñez**, director del Laboratorio Traslacional para la Imagen y Terapia Cardiovascular del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), cardiólogo del Instituto de Investigación Sanitaria-Fundación Jiménez Díaz (FJD) de Madrid y miembro del CIBERCV, descubrió recientemente que el metoprolol, un fármaco beta-bloqueante antiguo, tiene un efecto muy selectivo sobre el neutrófilo hiperactivado en condiciones de estrés agudo como el infarto de miocardio. Debido al papel central del neutrófilo en el SDRA, este equipo especuló que el metoprolol podría reposicionarse como terapia en casos de COVID-19 grave.

Madrid-COVID es un ensayo clínico aleatorizado que se ha realizado en estrecha colaboración entre el CNIC y los servicios de cardiología, UCI, neumología y biobanco del Hospital FJD. El objetivo principal de este ensayo piloto era estudiar el efecto del tratamiento intravenoso con metoprolol en el infiltrado inflamatorio pulmonar y en la función respiratoria en pacientes con COVID-19 grave que han sido intubados recientemente debido a un SDRA.

En concreto, explica el **Dr. Ibáñez**, "aleatorizamos a 20 pacientes con COVID-19 severo y recién intubados a metoprolol intravenoso (15 mg diarios durante 3 días) o control (sin tratamiento) en 20 pacientes". El **Dr. Ibáñez** subraya: "Aunque debemos ser cautos, pues se trata de un estudio piloto inicial, hemos observado que el tratamiento con metoprolol en este contexto clínico es seguro, se asocia a una reducción muy significativa del infiltrado inflamatorio alveolar pulmonar y esto derivó en una mejoría muy rápida de la oxigenación de los

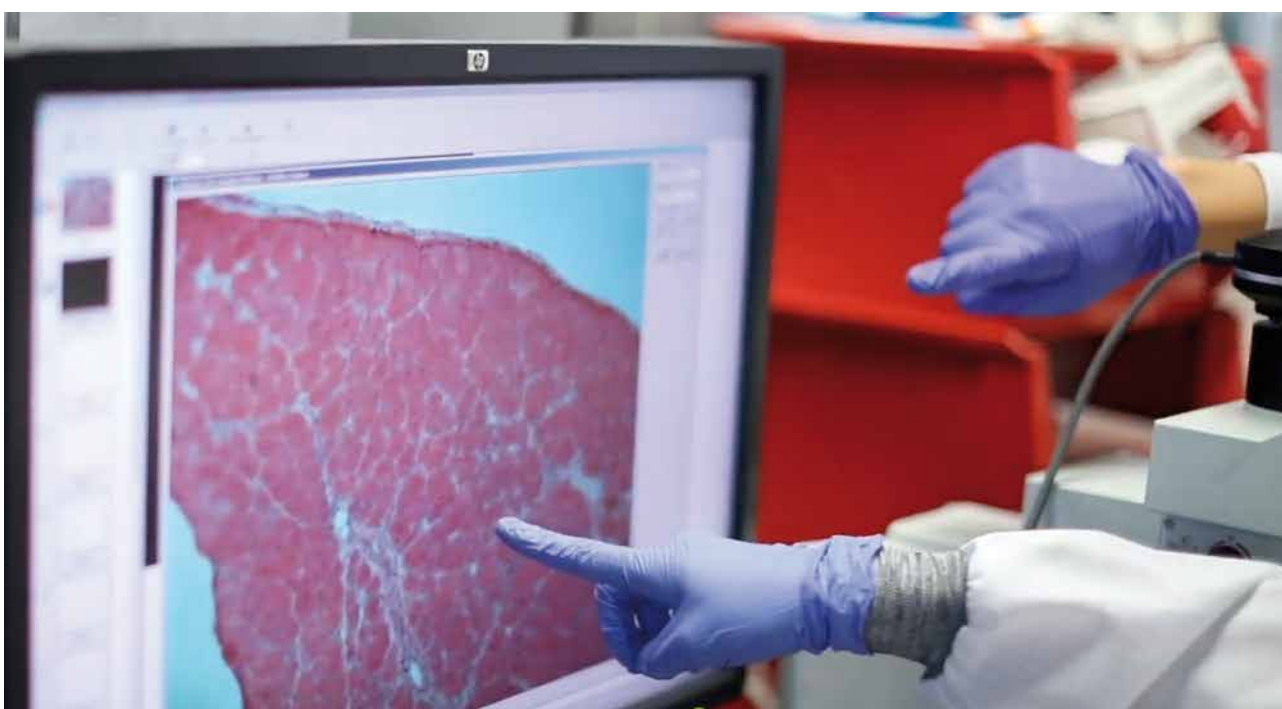
El objetivo principal de este ensayo piloto era estudiar el efecto del tratamiento intravenoso con metoprolol en el infiltrado inflamatorio pulmonar y en la función respiratoria en pacientes con COVID-19 grave que han sido intubados recientemente debido a un SDRA

pacientes. Además, observamos que los pacientes que recibieron metoprolol requirieron de menos días de ventilación mecánica invasiva".

Por eso, los investigadores consideran que el metoprolol intravenoso aparece como una "intervención prometedora que podría mejorar el pronóstico de los pacientes con COVID-19 en estado crítico", y subrayan que el metoprolol es un fármaco barato y clínicamente disponible (el tratamiento diario cuesta <2€) que puede mejorar los resultados en pacientes con COVID-19 grave.

Aunque debe corroborarse en una muestra más amplia, el hecho de que metoprolol es un fármaco empleado en la clínica desde hace más de 40 años con un perfil de seguridad muy alto en pacientes bien seleccionados (la mayoría de pacientes con COVID-19 lo son) posiciona este tratamiento como una alternativa que podría beneficiar a muchos pacientes actualmente. ■

Los investigadores consideran que el metoprolol intravenoso aparece como una "intervención prometedora que podría mejorar el pronóstico de los pacientes con COVID-19 en estado crítico"



Aunque debe corroborarse en una muestra más amplia, el hecho de que metoprolol es un fármaco empleado en la clínica desde hace más de 40 años con un perfil de seguridad muy alto en pacientes bien seleccionados (la mayoría de pacientes con COVID-19 lo son) posiciona este tratamiento como una alternativa que podría beneficiar a muchos pacientes actualmente.



MEJORAR UNA VACUNA CON ANTÍGENOS SARS-COV-2

DAVID SANCHO, JEFE DEL GRUPO DE INMUNOLOGÍA

La respuesta contra la pandemia COVID-19, causada por la infección por el coronavirus SARS-CoV-2, está llevando a la ciencia a exprimir sus recursos lo más rápido posible para desarrollar vacunas eficaces.

En España, el profesor **Mariano Esteban** y **Juan García Arriaza** en el Centro Nacional de Biotecnología (CNB-CSIC) lideran el desarrollo de un prototipo de vacuna basado en el mismo vector viral que logró erradicar la viruela, denominado MVA. El diseño de esta vacuna se basa en que este vector expresa la proteína S del virus, esperando que genere respuestas protectoras contra la misma. Desde el CNIC, el grupo de **David Sancho**, en una colaboración liderada por el **Dr. Carlos del Fresno**, ha contribuido a este desarrollo.

Esta vacuna se ha probado en ratones humanizados que expresan la versión humana del receptor ACE2, molécula que representa la puerta de entrada del coronavirus SARS-CoV-2 a nuestras células. Los resultados de esta vacuna han sido espectaculares, con una eficacia del 100% en este modelo de ratón, utilizando distintas pautas de vacunación.

En el CNIC se ha llevado a cabo una parte del estudio de la respuesta generada por dicha vacuna, analizando la activación de determinadas poblaciones inmunitarias en las que el laboratorio del **Dr. David Sancho** atesora una gran experiencia.

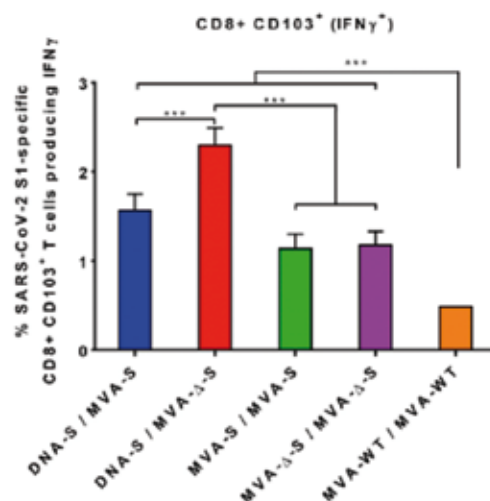
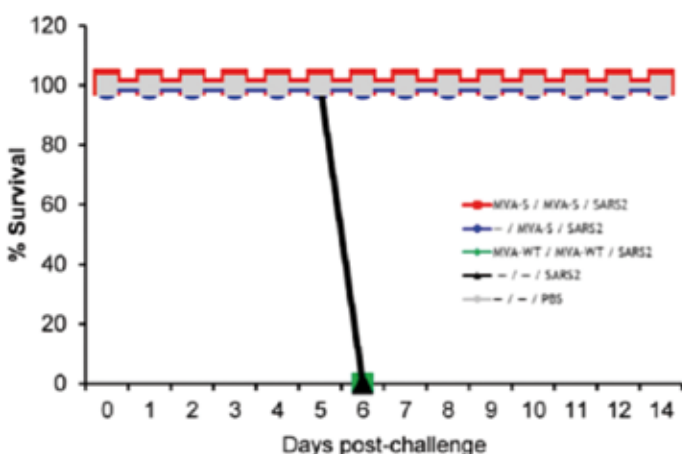
Estos experimentos muestran que distintas variantes de la vacuna logran generar respuestas protectoras, siempre y cuando la vacuna exprese la proteína S del coronavirus. Los resultados de esta investigación se han publicado en la prestigiosa revista **Journal of Virology**.

Las vacunas tienen como objetivo preparar al sistema inmunitario frente al virus que provoca la COVID-19. El efecto protector de estas vacunas se genera gracias a lo que se denomina memoria inmunológica. Hasta hace muy pocos años, se creía que la inmunidad específica (adaptativa) era la única que poseía memoria (capacidad de 'recordar' patógenos previos —virus, bacterias...— y desencadenar la respuesta para defender el organismo), mientras que la in-



munidad innata (no específica para un patógeno concreto) no la tenía. Hoy se sabe que se puede 'entrenar' la inmunidad innata para conseguir una mejor respuesta frente a infecciones posteriores no relacionadas, como SARS-CoV-2, y que dicho entrenamiento perdura en el tiempo.

Además de esta colaboración con el CNB-CSIC, el equipo del **Dr. David Sancho** está estudiando si la administración de moduladores de la respuesta inmunitaria puede mejorar la eficacia de diversas vacunas contra el coronavirus SARS-CoV-2. Este proyecto, financiado por el Banco Santander a través del 'Fondo Solidario Juntos' con 100.000 euros, está permitiendo comprobar que es posible optimizar las respuestas específicas generadas por la vacunación.



Distintas pautas de vacunación con la vacuna MVA son eficaces al 100% frente a la infección por coronavirus SARS-CoV-2 en ratones humanizados (izquierda). En estos animales, el grupo de David Sancho en el CNIC analizó la respuesta generada por la vacuna en poblaciones inmunes CD8+ CD103+, en las cuales son especialistas. Los resultados muestran cómo distintas pautas de vacunación activan a estas células siempre que la vacuna contenga la proteína S del virus, indicando la especificidad de la vacunación.



El equipo del Dr. David Sancho está estudiando si la administración de moduladores de la respuesta inmunitaria puede mejorar la eficacia de diversas vacunas contra el coronavirus SARS-CoV-2

Los investigadores del CNIC están probando el uso de MV130 como refuerzo inmunitario para mejorar la capacidad de generar una respuesta inmunitaria de las vacunas frente a la COVID-19. El MV130, explica el **Dr. Sancho**, es una preparación que contiene varias bacterias inactivadas que previene la morbilidad y mortalidad en infecciones virales respiratorias, como la gripe, que podría impulsar y mejorar una vacuna con antígenos del virus SARS-CoV-2.

En un trabajo, pendiente de publicación, han demostrado que MV130 protege frente a infecciones virales respiratorias tanto por virus ADN (Vaccinia, virus bien conocido por su papel ya comentado como vacuna en la erradicación de la enfermedad de la viruela) como por virus ARN (Influenza/gripe) en modelos preclínicos en ratón.

Asimismo, “hemos colaborado en un ensayo clínico en el que se demostró efectividad en protección frente a infecciones respiratorias recurrentes en niños, que epidemiológicamente son de etiología vírica”, comenta el **Dr. Sancho**. Este ensayo clínico está aceptado para publicación en ***American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine***, la revista internacional más prestigiosa de neumología y cuidados intensivos.

Estos resultados, concluyen los investigadores, permitirían mejorar la eficacia de las vacunas, particularmente en ciertos segmentos de población o frente a variantes del patógeno que puedan reducir la eficacia de la vacuna, contribuyendo a una mejor protección de la población contra la COVID-19. ■

DESARROLLO DE ENSAYOS PARA LA DETECCIÓN DE ANTICUERPOS CONTRA SARS-COV-2 EN SUERO

MIGUEL TORRES, JEFE DEL GRUPO DE CONTROL GENÉTICO
DEL DESARROLLO Y REGENERACIÓN DE ÓRGANOS

Desarrollar y validar nuevos test de diagnóstico de anticuerpos contra el coronavirus con sensibilidad y especificidad contrastadas y mejoradas. Ese es el proyecto en el que está trabajando el grupo del CNIC que dirige el **Dr. Miguel Torres** en colaboración con otros grupos del centro, como el del **Dr. Jorge Alegre** y el de la **Dra. María Montoya**, así como con el **Dr. Óscar Llorca** del CNIO.

“Hemos puesto a punto la técnica de Elisa para que sea capaz de detectar inmunoreactividad con la proteína spike y con la proteína de la nucleocápside”, explica el **Dr. Torres**.

El equipo del CNIC ha testado ya 1.000 muestras de voluntarios que participan en la cohorte PESA-CNIC-Santander cuyos sueros se extrajeron antes del comienzo de la pandemia.

El PESA-CNIC-Santander es un estudio prospectivo de cohortes en el que más de 4.000 individuos de edad intermedia son controlados a largo plazo gracias al empleo de las técnicas de imagen más innovadoras y cuya finalidad principal es caracterizar la prevalencia y la tasa de progresión de las lesiones ateroscleróticas latentes y estudiar su asociación con factores moleculares y ambientales, incluyendo los hábitos alimentarios, la actividad física, los biorritmos, las características psicosociales y la exposición a contaminantes ambientales.

El análisis de estos sueros, explica el **Dr. Torres**, nos ha permitido establecer la incidencia de falsos positivos de esta técnica, que son muy pocos, “por debajo del 1%, lo que realmente es muy bajo”.

La innovación del proyecto del CNIC es que su test es capaz de distinguir las dos inmunidades al utilizar dos proteínas;

la spike, proteína a la que se dirigen todas las vacunas aprobadas hasta ahora para la COVID-19, “con lo cual podemos detectar la inmunidad que generan estas vacunas”, y la proteína de la nucleocápside, que en principio “ninguna de las vacunas te inmuniza contra esa proteína”.

Con el test validado en el CNIC se podrá diferenciar si una persona, además de haber sido vacunada, ha pasado la infección.

Señala el **Dr. Torres** que la mayor parte de los test que se utilizan actualmente no distinguen entre estas dos proteínas y están hechos para la spike, con lo cual no distinguirían una inmunidad de la otra, *a priori*, porque puede que la inmunidad natural sea distinta.

Una vez establecidos y validados, estos test Elisa se van a poner a disposición del sistema público de salud y el CNIC está explorando la posibilidad de su desarrollo comercial en colaboración con empresas nacionales.

El paso siguiente, apunta **Torres**, será analizar un número suficiente de muestras de esas mismas personas obtenidas durante la pandemia. Así, “lo que esperamos detectar es el número de individuos que ya están inmunizados porque han sufrido la infección, de manera que se podrán seleccionar para su inclusión en los estudios de imagen vascular con la infección por SARS-CoV-2”.

Se sabe que las personas que están en la fase de infección aguda muestran una tendencia mayor a aterogénesis. Pero lo que se desconoce, señala el **Dr. Torres**, es si, a largo plazo, las personas asintomáticas pueden presentar una evolución peor de la aterosclerosis, o si, respecto a personas que no han pasado la COVID-19, la progresión a largo plazo de

Con el test validado en el CNIC se podrá diferenciar si una persona, además de haber sido vacunada, ha pasado la infección

El CNIC está explorando la posibilidad de su desarrollo comercial en colaboración con empresas nacionales



la aterosclerosis diverge en las personas que han pasado la enfermedad con síntomas y que durante la fase aguda no han tenido trombos ni ninguna complicación vascular”.

Gracias al estudio PESA-CNIC-Santander, se podrá hacer un seguimiento de sus arterias con técnicas de imagen. “De esta forma —asegura el experto del CNIC—, podremos establecer si dicha relación existe o determinar que no hay ninguna implicación a largo plazo y que todas las complicaciones que surgen son agudas y no comprometen la salud a largo plazo”.

La información que se obtenga será importante, comenta el **Dr. Torres**, porque, si existe esa asociación, “entonces haber pasado la COVID-19 sería una indicación para ser especialmente cautos y considerarla como un factor de riesgo para la aterosclerosis similar a los tradicionales”.

Por otro lado, el grupo del **Dr. Torres** está en contacto con hospitales y también responsables de comunidades autónomas por si necesitan colaboración de seguimiento, tanto de la inmunidad natural como de la inmunidad producida por las vacunas.

El proyecto se ha hecho con la colaboración del CNIO, el Hospital de La Princesa de Madrid y el Hospital Clínico de Madrid, que aportó 100 sueros y con el que el CNIC ha firmado un acuerdo con la aprobación del comité ético.

“Ahora mismo estamos recogiendo las muestras de estas 1.000 personas y, cuando tengamos 500 sueros, haremos un primer ensayo”, afirma el **Dr. Torres**, que destaca que, al ser el suero de la misma persona obtenido en diferentes momentos, “podemos analizar la reactividad que había antes de la COVID-19 y la que tiene ahora. ■

INVESTIGACIÓN DE LA INTERACCIÓN DEL SARS-COV-2 Y EL HUÉSPED A NIVEL PROTEÓMICO

JESÚS VÁZQUEZ, JEFE DEL LABORATORIO DE PROTEÓMICA
CARDIOVASCULAR Y DE LA UNIDAD DE PROTEÓMICA

Un año después de los primeros casos documentados de la infección por el SARS-CoV-2, el conocimiento actual sobre su patogénesis sigue siendo limitado, por lo que las terapias para casos graves son en su mayoría especulativas. La pandemia, señala **Jesús Vázquez**, ha demostrado que existe una "urgente necesidad de tecnologías que puedan acelerar nuestra comprensión de este tipo de nuevas enfermedades infecciosas".

Una de esas herramientas es la proteómica. El estudio proteómico de las proteínas circulantes en la sangre, destaca el **Dr. Vázquez**, ofrece una oportunidad única "no solo para encontrar marcadores de la gravedad de la enfermedad y para la toma de decisiones clínicas, sino también para identificar estrategias preventivas y descubrir dianas terapéuticas".

El trabajo que el grupo de **Jesús Vázquez** del CNIC está llevando a cabo en las instalaciones de Proteómica se engloba dentro de un macroproyecto que está desarrollando la ProteoRed, una plataforma en red del Instituto de Salud Carlos III formada por 22 laboratorios de proteómica repartidos por todo el territorio nacional. El proyecto, del que es responsable el **Dr. Fernando Corrales**, busca articular todo el potencial de la proteómica de nuestro país, optimizando recursos y experiencia para proporcionar la base molecular de nuevas estrategias de diagnóstico, terapia y vacunación necesarias para controlar la epidemia. El grupo del **Dr. Vázquez** ha aplicado su experiencia en proteómica clínica en dos subproyectos concretos.

En uno de ellos, en colaboración con investigadores básicos y clínicos del Hospital Nacional de Paraplégicos de Toledo, han demostrado el papel clave de la heparina, fármaco an-

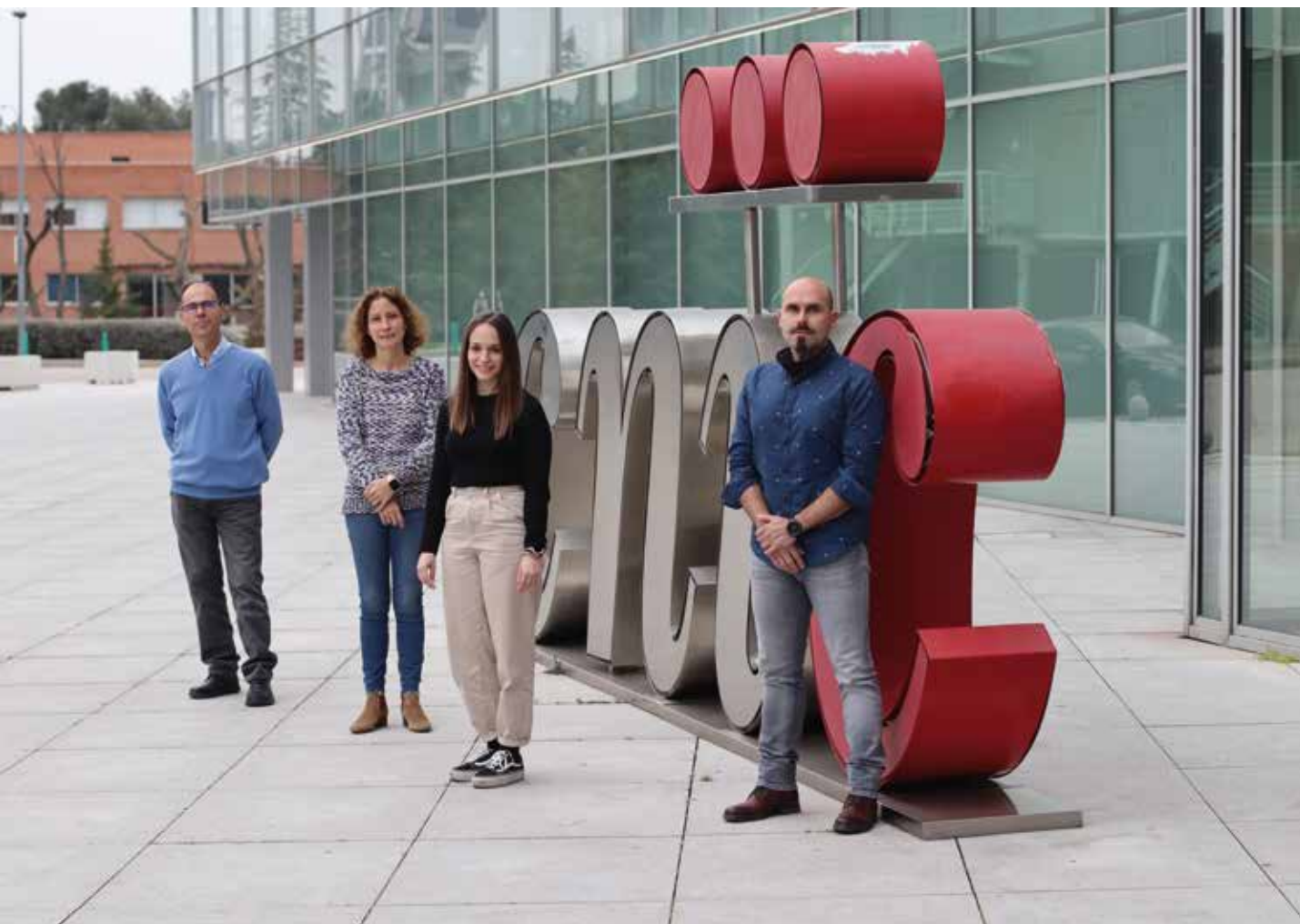
ticoagulante utilizado principalmente para prevenir y tratar la trombosis venosa, en la respuesta de pacientes con lesión medular espinal a la infección por el SARS-CoV-2, donde las características clínicas de la infección difieren ligeramente de las observadas en la población general.

La tos y la astenia son los síntomas más frecuentes en esta población. Además, los pacientes infectados con lesión medular rara vez presentan complicaciones que requieran ingreso en una Unidad de Cuidados Intensivos, a diferencia de la población general. Por lo tanto, existe una clara necesidad de comprender desde una perspectiva molecular cómo la COVID-19 afecta a los pacientes con lesión de la médula espinal.

Los datos aportados por este trabajo, que se ha publicado en la revista científica **Journal of Personalized Medicine**, muestran una correlación significativa entre las proteínas encontradas diferencialmente expresadas en el torrente sanguíneo y la dosis de heparina, lo que sugiere un papel clave de este fármaco en la respuesta a la infección por COVID-19 en pacientes con lesión de la médula espinal.

Aunque el número de pacientes con lesión medular es limitado, los datos del estudio pueden arrojar luz sobre nuevas opciones terapéuticas para mejorar su manejo y, posiblemente, también el de la población general.

En el otro subproyecto, el grupo del **Dr. Vázquez**, en el que participan **Estefanía Núñez**, **Patricia Baena** y **Enrique Calvo**, está comparando el proteoma del plasma sanguíneo de individuos controles e ingresados en el hospital con diversos grados de severidad e incluso fallecidos por el virus en una cohorte proporcionada por el Biobanco del Instituto



Este estudio ofrece una oportunidad única “no solo para encontrar marcadores de la gravedad de la enfermedad y para la toma de decisiones clínicas, sino también para identificar estrategias preventivas y descubrir dianas terapéuticas”, destaca el Dr. Vázquez

Aragón de Ciencias de la Salud, con la idea de elucidar los mecanismos y la respuesta frente a la infección. Aunque no están publicados todavía, reconoce el **Dr. Vázquez**, los resultados preliminares apoyan estudios previos y demuestran que la COVID-19 tiene un fuerte impacto en el proteoma del plasma.

Así, asegura, “la infección por SARS-CoV-2 produce un patrón de cambios en el proteoma de plasma muy similar al observado en otras cohortes analizadas en China y en Alemania, aunque también se detectan diferencias específicas”.

Estos primeros datos muestran que la activación de la respuesta de fase aguda mediada por IL-6 es la alteración

más reproducible que se detecta en plasma. Además, la infección también produce una disminución en los niveles de apolipoproteínas inmunoprotectoras (HDL) y alteraciones en la cascada de coagulación. Por otro lado, también se detectan cambios en algunas proteínas plasmáticas que reflejan lesiones en el pulmón y en el riñón.

Por lo tanto, afirman los investigadores, la proteómica del torrente sanguíneo proporciona información objetiva sobre la respuesta del huésped y la progresión de la enfermedad, y también identifica posibles dianas de acción terapéutica.

“Nuestros datos —añade el **Dr. Vázquez**— sugieren que la monitorización de proteínas específicas puede ayudar a detectar qué casos de COVID-19 recién diagnosticados tienen más probabilidades de progresar a una enfermedad grave y a evaluar el daño tisular específico producido por el virus”.

Los investigadores están actualmente validando estos resultados mediante análisis dirigidos de las proteínas más relevantes de plasma en otra cohorte.

“Estas experiencias sugieren que la proteómica sería una herramienta de gran utilidad para el diagnóstico y seguimiento de pacientes en futuras pandemias”, apostilla el investigador del CNIC. ■

STOWERS INSTITUTE FOR MEDICAL RESEARCH
KANSAS CITY (ESTADOS UNIDOS)

Alejandro Sánchez Alvarado

“LA **MAGIA** ES IMAGINARSE
EL EXPERIMENTO Y EJECUTARLO”



El reemplazo de células diferenciadas supone un desafío importante para todos los organismos. Los humanos, por ejemplo, deben reemplazar aproximadamente 10.000 millones de células cada día. A pesar de la importancia de los procesos regenerativos para la biología y la salud humana, los mecanismos moleculares y celulares que impulsan la restauración de las partes del cuerpo perdidas por el recambio fisiológico y/o lesiones permanecen, en gran parte, inexplorados. Esto resulta paradójico, especialmente si se considera que la regeneración de las partes del cuerpo plantea preguntas importantes sobre la regulación de la polaridad, la identidad posicional y la escala y la proporción, todo lo cual permanece esencialmente sin resolver. Por lo tanto, “el objetivo de mi laboratorio es descubrir los mecanismos moleculares y celulares que sustentan la regeneración animal”, explicó el Dr. Alejandro Sánchez Alvarado durante su visita al Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares para impartir un seminario. Para abordar este problema, su grupo trabaja con el modelo de *Schmidtea mediterranea*. Las planarias —explica el director científico del Instituto Stowers de Investigación Médica en Kansas City (EE.UU.)— son reconocidas por su capacidad regenerativa, que es impulsada por una población de células madre totipotentes”.

Su trabajo se centra en los mecanismos de regeneración en animales. ¿En qué fase se encuentra la investigación?

El problema en regeneración es que es de un nivel de investigación muy básico debido a que se desconocen, en casi su totalidad, los mecanismos implicados, celulares y biológicos. Hace 20 años decidimos investigar unos animales que sí conservan este proceso de regeneración: las planarias. Son gusanos planos que tienen sus mecanismos de regeneración muy activados: se puede amputar el animal en muchos fragmentos y cada uno de ellos es capaz de desarrollar un nuevo animal completo. En nuestro laboratorio utilizamos este organismo como un vehículo para tratar de dilucidar y diseccionar los procesos moleculares y celulares de la regeneración animal.

¿Qué tienen en común estos organismos con animales más grandes, como los mamíferos?

Sabemos que la regeneración está ampliamente distribuida en el reino animal, pero dicha distribución casi parece aleatoria. Es decir, diferentes organismos que están muy relacionados filogenéticamente no tienen la misma capacidad de regenerar: uno lo hace y el otro no. El gran misterio es por qué las capacidades de regeneración de los animales están distribuidas de forma tan irregular en el reino animal. Hay dos posibilidades. La primera sugiere que cada animal ‘inventó’ su forma de regenerarse, por lo que habría que estudiar cada especie de forma independiente. La otra es que puede ser que el proceso de regeneración sea ancestral y, de alguna manera, los procesos de adaptación o de evolución han potenciado o eliminado estos mecanismos en los organismos.

Es como un cambalache: ¿quieres regenerarte o quieres morirte?

Cuando empezamos a observar la regeneración en los animales, se desconocía hasta qué punto esos procesos que existían, por ejemplo, en la planaria podían ser o no compartidos en animales más complejos, como los vertebrados. Y resulta que hoy día todavía no sabemos con certeza si están relacionados o no, pero sí conocemos

que las moléculas que están ejecutando la capacidad de regeneración de las planarias están altamente conservadas en todo el árbol filogenético. Es decir, nuestro genoma tiene los genes que utilizan las planarias para regenerarse. No se trata de genes específicos a estos organismos, sino que están muy bien representados en el reino animal.

Entonces, si tenemos estos genes, ¿por qué no disponemos de ese mecanismo de regeneración?

Esto es lo que estamos estudiando en estos animales, y aspiramos a encontrar las respuestas y poder manipular este proceso para tratar de activar dichos procesos en animales no regenerativos.

Es decir, ¿tenemos las herramientas pero no las instrucciones para que se active este mecanismo?

Nuestro organismo sí tiene la capacidad de regeneración en el sentido de que disponemos de tejidos que están siendo constantemente reconstruidos: la piel, neuronas del hipocampo, el tejido epitelial del sistema digestivo... Conservamos una capacidad regenerativa a nivel fisiológico, pero no es suficiente para compensar el nivel de daño de una lesión extensa o de una enfermedad degenerativa. En otras palabras, nuestro organismo tiene una limitada capacidad de regeneración. En mi opinión, esto implica que sí tenemos estos procesos, pero, de alguna forma, se han perdido para mantener nuestra capacidad restauradora. El ser humano puede vivir cerca de 80 años, mientras que otros organismos viven periodos más cortos, por lo que no requieren este tipo de manutención tisular que es tan importante para nuestra salud. Lo que nosotros pensamos es que ha habido una especie de ‘re-presión’ en la evolución de nuestra especie que ha mitigado nuestra capacidad regenerativa en comparación con otros animales.

¿A cambio de tener la capacidad de vivir más años?

Esa es una posibilidad. Pero hay otra, que es que la perdimos porque se potenciaba la formación de tumores. La

regeneración requiere de la superproliferación celular y, cuando esta es anómala, se generan tumores. Es como un cambalache: ¿quieres regenerarte o quieres morirte? Además, no ocurre en todos los mamíferos como en el hombre; por ejemplo, hay ratones, llamados *spiny mouse*, originarios de África, que, como proceso de adaptación, cuando son atacados por una rapaz, son capaces de desprenderse de su piel para evitar así ser capturados y, posteriormente, regeneran toda la piel en tan solo unas semanas. Eso es algo que el ser humano no puede hacer. Este es un ejemplo de un mamífero capaz de mantener su capacidad de regeneración y también una muestra de la irregularidad en la distribución de estos procesos. La pregunta es que, si los mamíferos comparten ese genoma ancestral, ¿por qué unos pueden hacerlo y otros no? La dificultad hoy día es entender por qué se producen dichas irregularidades en la capacidad de regeneración.

¿Cómo sirve su modelo en este sentido?

El modelo de las planarias nos permite esclarecer cómo se regula la potencialidad celular. Todas nuestras células tienen esencialmente la misma información genética. Cada célula ejecuta una labor específica. Pero todas tienen el mismo ADN, lo que quiere decir que poseen una capacidad de diferenciación bastante específica. Las células madres son células no diferenciadas que pueden ser uni, multi o pluripotenciales. La mayoría de las especies tienen células madre que son pluripotenciales y, posiblemente, totipotenciales; es decir, que una célula específica es capaz de producir todos los tipos celulares que componen la anatomía del animal. Las planarias tienen ese tipo de células en abundancia, están a flor de piel. No están escondidas, lo que nos permite beneficiarnos de esa abundancia de células madre para tratar de entender cómo son capaces de regular su potencialidad. Piensa que, si nosotros tenemos una célula que es capaz de producir todos los tejidos, nos permite saber cómo está siendo regulada la cromatina, los cromosomas, los genes dentro de esos cromosomas..., para activar una coreografía de expresión genética que le permite producir linajes específicos de células particulares; es decir, que una célula sea capaz de producir la línea muscular, la línea nerviosa, la línea epitelial, del sistema digestivo, etc. Esas son decisiones que se hacen a nivel molecular y que todavía no entendemos. Conocemos qué factores transcripcionales son capaces de activar esos procesos, pero se desconoce por completo cómo se coordinan para que no se genere un tumor, sino que se produzca el número y el tipo apropiado de células para mantener la forma en función del animal, no solamente en planarias, sino prácticamente en todos los organismos que hemos estudiado hasta el presente.

¿Tienen otros organismos esas células totipotenciales?

Sí las tienen, pero a niveles más especializados. Podemos obtener células multipotenciales capaces de producir un gran número de tipos celulares, pero no todos. También tenemos células unipotenciales muy abundantes y muy importantes, como las células de la línea germinal que solamente producen gametos, las células que van a perpetuar la especie a través de la fertilización. Las planarias

nos permiten diseccionar de una forma relativamente eficiente esos procesos de regulación de potencialidad celular. Este sistema modelo nos facilita avanzar un poco más de lo que hubiésemos podido de no haber estudiado estos animalitos.

¿Se puede crear una planaria a partir de una de estas células totipotenciales?

Sí. Se necesita tener un contexto en el cual introducir la célula, pero dicha célula es capaz de restaurar la viabilidad y la capacidad regenerativa del animal. Lo que hemos hecho en el laboratorio es identificar tecnologías que nos permiten purificar estas células y, al purificarlas, podemos introducirlas en un animal en el cual se han eliminado todas las células madre, y que está destinado a morir en dos o tres semanas porque no es capaz de mantener su tejido tisular. Si nosotros inyectamos una de estas células en este animal, esa célula empieza a proliferar y a producir linajes que van a generar todos los tejidos del animal y, en aproximadamente 60 días, queda restaurada la viabilidad y la capacidad regenerativa del animal. Ese es el tipo de exageración que a nosotros, como biólogos, nos encanta investigar, porque nos permite atacar el proble-

“En realidad, la ciencia no está dedicada a descubrir la verdad, sino a hacer las cosas un poquito menos falsas, porque nuestra interpretación siempre es incompleta”

ma directamente; no hay que separar capas de complejidad para llegar al centro, al núcleo del problema, sino que el núcleo está expuesto a flor de piel, y eso es una de las grandes ventajas de poder hacer investigación en organismos que exacerban estos procesos. Y una de las cosas más profundas que la Biología nos ha enseñado en los últimos 20 o 30 años es la inmensa conservación genética y evolutiva que compartimos los seres humanos con todos los organismos del planeta. Ya se han secuenciado docenas de genomas y todos esos genomas están muy conservados. En el sentido de que tú puedes ir al genoma de una planaria, que vive desde hace millones de años, y cuando extraes el genoma y lo secuencias, te das cuenta de que el orden de los genes en los cromosomas está conservado de la misma forma que el orden de los genes en los cromosomas humanos. Estamos hablando de una distancia evolutiva de 700 millones de años. Esa conservación tan profunda implica que el ámbito o espacio que el genoma puede ocupar para producir fenotipos es limitado. Cada animal pudo haber evolucionado con los genes totalmente diferentes o estructuras diferentes, pero resulta que toda esta secuenciación genómica indica que no, que hubo un organismo ancestral del cual supuesta-

mente proceden todos los organismos que habitan el planeta hoy en día. Esa conservación nos permite investigar un proceso que nos interesa, como es la regeneración, en animales que no se parecen en nada a nosotros. No es difícil imaginarse una situación en la cual uno pueda hacer esta disección, organizar todas las partes, armar todo de nuevo y, con ese proceso, pensar qué está ocurriendo también en otros animales. Es mucho más fácil indagar en un número limitado de genes que en los 20.000 genes que existen en el genoma humano y ver de qué forma se están relacionando unos con otros. Esa es la belleza de poder estudiar este organismo más sencillo; nos permite esclarecer problemas muy complejos.

¿Por qué es tan importante la investigación básica?

Producir conocimiento tiene su propio mérito. Este tipo de investigación nos acerca, un poco más, a tecnologías que no hemos inventado todavía, a opciones terapéuticas que no hemos interpretado, porque es muy difícil inventar sin conocer; uno puede inventar en base a lo que uno conoce, pero como desconocemos hasta qué punto hemos entendido los procesos biológicos a nivel más fundamental, tenemos problemas a la hora de generar tecnologías que puedan no tener efectos secundarios o que sean lo suficientemente efectivas como para curar, o eliminar, cualquier tipo de patología. Normalmente, una gran parte de nuestras metodologías para atacar enfermedades, como el cáncer, son aproximaciones que no han logrado erradicar este tipo de daño que experimentamos los seres humanos. Y la razón es porque desconocemos, a un nivel muy fundamental, cuál es la función específica y ancestral de los genes y los procesos genéticos que mantienen esos tejidos viables por tanto tiempo. Yo pienso que la investigación básica es absolutamente necesaria para poder acercarnos un poco más a las aplicaciones terapéuticas. Nos hace falta trabajar muchísimo para poder dilucidar eso.

¿Siempre ha querido ser investigador?

Desde bachillerato. Tuve un profesor de Biología excelente, excelente: el profesor **Maldonado**. Pensaba que iba a ser físico o estudiar música, pero me tocó este profesor de Biología que, aunque en aquel momento no lo supe, me causó un impacto muy profundo en la forma de ver el mundo. Daba clases de una forma muy poco ortodoxa; en vez de forzar a memorizar las cosas, empezaba las clases con una pregunta. En la primera clase que nos dio, nos hizo la siguiente pregunta: "Si ustedes tuviesen que inventar un idioma, ¿cuál sería el número mínimo de letras que necesitarían?". "Esto es Biología, ¿cómo puede ser?", pensé yo. Un compañero, que hoy en día es psiquiatra, levantó la mano y dijo: "Profesor **Maldonado**, uno". "Bien —dijo el profesor—, explique eso". Mi compañero lo explicó y el profesor dijo: "OK, está bien, tienes razón, pero la naturaleza utiliza cuatro letras". Así fue como nos introdujo en el ADN. Me dejó muy impresionado que hubiese una capacidad de síntesis tan poderosa que permitiera hacer una metáfora como esa. Cuando uno mira a su alrededor y observa lo que le rodea, que es muy poco, pero a la vez realmente impresionante —imagínese en Venezuela, en el trópico, donde hay pájaros y plantas de

todo tipo—, y piensa que esta diversidad que se puede ver está toda basada en cuatro letras... pues ¡me tumbó! Después, uno se pone a pensar que el 95% de todos los seres vivos del planeta son microscópicos y que lo que estamos viendo es solo la punta del iceberg, y que toda esa actividad biológica se basa en cuatro nucleótidos... Me dejó realmente fascinado. Todas las clases eran así; una vez que nos explicó cómo era la estructura del ADN, la tarea fue inventar una forma en que el ADN se copiara a sí mismo. Esto era antes de la era de Internet, por lo que no se podía ir a Google y buscarlo. Entonces nos explicó los experimentos Meselson y Stahl [Matthew Meselson y Franklin Stahl explicaron la replicación semiconservativa del ADN], pero lo hizo de una forma muy sistemática. Hicimos el experimento prácticamente en el pizarrón y no se me ha olvidado. ¡Con eso te digo todo! Imagínate, estando en un laboratorio marino [Marine Biological Laboratory de Woodshole] en Estados Unidos al que voy todos los veranos, uno de los científicos que estaba caminando por el centro era ¡Meselson! Para mí, es el experimento más hermoso de la historia de la Biología. Yo no sabía quién era él y nos pusimos a hablar, y entonces me pregunté: ¿es la misma persona que estudié en el bachillerato? A él y a Stahl se les ocurrió el experimento, en ese mismo centro, debajo de un árbol. Me mostró cómo se hizo todo y me di cuenta de que uno de los poderes de la Biología Evolutiva y moderna es que se puede utilizar el raciocinio para diseñar experimentos que se aprovechan de las vulnerabilidades experimentales de problemas muy complejos para poder diseccionarlos. Ese el poder de la Biología Evolutiva, de la Biología Molecular, que nos permite interpretar cosas extremadamente complejas que, hasta cierto punto, pueden considerarse mágicas; pero la magia es imaginarse el experimento y ejecutarlo para demostrar si sus nociones son o no son acertadas. Es una maravilla, a mí me fascinó.

¿Usted también realiza esa labor docente?

Trato de hacerlo, pero es muy difícil copiar al profesor **Maldonado**. Los veranos doy clases en un curso de Biología y me reúno con 24 estudiantes. También lo hago en mi instituto, doy clases a los estudiantes de doctorado. Trato de inculcarles la noción de razonar, de pensar que la ciencia, en realidad, no está dedicada a descubrir la verdad, sino a hacer las cosas un poquito menos falsas, porque nuestra interpretación siempre es incompleta.

Es su primera visita al CNIC. ¿Qué opina del centro?

Me siento muy privilegiado de estar en el CNIC, un centro en el que investigan investigadores que están tratando de avanzar en el conocimiento del proceso de regeneración. Por supuesto, tiene una asociación muy directa con la capacidad de nuestra especie de generar terapias y desarrollar procesos mediante los cuales podamos mitigar el sufrimiento humano producido por enfermedades que aún no hemos podido domar. ■

El Dr. Alejandro Sánchez Alvarado impartió el Seminario 'Understanding the source of regenerative ability in animals', celebrado en el CNIC invitado por el Dr. Miguel Torres.



HARVARD MEDICAL SCHOOL
Y MASSACHUSETTS GENERAL HOSPITAL
BOSTON (ESTADOS UNIDOS)

Filip Swirski

"EL SUEÑO
HA DEMOSTRADO SER
UN FACTOR DE RIESGO
EN LA ENFERMEDAD
CARDIOVASCULAR"

El Dr. Filip Swirski es profesor asociado en la Escuela de Medicina de Harvard y el Hospital General de Massachusetts (EE.UU.). En 2004 obtuvo su doctorado en Inmunología en la Universidad McMaster, en Canadá, y en 2007 completó sus estudios postdoctorales en Biología Vascular en el Hospital Brigham and Women y en el Hospital General de Massachusetts, y se incorporó al Centro de Biología de Sistemas del citado hospital. Ha recibido premios de los Institutos Canadienses de Investigación en Salud y la Asociación Americana del Corazón. Su equipo estudia la inmunidad innata y la comunicación leucocitaria. El Dr. Swirski es el autor principal de un estudio publicado en la revista *Nature* que explicaba la relación entre el sueño y las enfermedades del corazón.

La enfermedad cardiovascular sigue siendo la primera causa de muerte en el mundo. Su equipo estudia la relación entre la enfermedad cardíaca y el sueño. ¿Podría explicar-nos qué es lo que han averiguado hasta la fecha?

Lo que sabemos desde hace tiempo es que dormir bien es muy importante. Nadie va a descubrirlo ahora; todos conocemos los efectos de dormir mal o poco, o cómo nos afecta el *jet lag*, por ejemplo. Y también sabemos, desde hace años, que dormir mal, con muchas interrupciones, está relacionado con un mayor riesgo cardiovascular. Hay muchos estudios en humanos, realizados desde hace años, que así lo demuestran. Es decir, somos conscientes de que dormir bien es un factor protector frente a la enfermedad cardiovascular, pero, en realidad, ignoramos cómo el sueño nos mantiene más saludables. Y eso es lo que estamos tratando de determinar en mi laboratorio. La pregunta que nos hacemos es ¿cómo? Es importante, lo sabemos, pero ¿cómo ocurre?

¿Y qué han descubierto?

Hemos visto que existe algún mecanismo biológico en el sueño que hace que estemos más sanos. Y eso es lo que debemos identificar. En cuanto a la relación con la enfermedad cardíaca, la respuesta más honesta sería decir que ahora mismo estamos empezando a comprender que existe dicha relación. Sabemos que es importante, pero ignoramos el 'cómo'. Creo que solo estamos empezando a escarbar en la superficie de este conocimiento.

Dice que es importante dormir bien, pero ¿saben por qué?

Podemos decir en realidad que sabemos mucho de esta relación, pero también que hay mucho que no conocemos. Y es algo fascinante, porque pasamos el 30% de nuestras vidas durmiendo y solo estamos en la superficie del conocimiento de cómo el sueño nos mantiene sanos o cómo el sueño irregular o las interrupciones favorecen la aparición de todo tipo de enfermedades, como la insuficiencia cardíaca.

En los últimos dos años, ha habido muchas investigaciones que han dicho cómo y cuánto debemos dormir para tener una mejor salud. En realidad, ¿se sabe qué es un sueño reparador?

Para esta pregunta hay dos tipos de respuesta: la sencilla y la compleja. La simple, en cuanto al número de horas que es recomendable dormir, es que debe estar entre seis y nueve horas al día. Pero en este sentido es preciso reconocer, y esta es la respuesta más compleja, que es-

tamos todavía aprendiendo sobre ello cada día. Tenemos que considerar nuestras 'huellas' genéticas que están relacionadas con nuestra necesidad de dormir. Algunas personas precisan más horas de sueño que otras. Es lo que llamamos cronotipos. Y para complicarlo todavía más, no solo es importante la cantidad de horas que uno duerme, sino también el momento en el que uno se va a dormir, o si se tiende a madrugar o no. Estos hábitos están, de alguna manera, determinados genéticamente. Y además, hay que considerar otros factores: ¿duermes siestas habitualmente?, ¿durante los fines de semana recuperas el sueño perdido con atracones de sueño? Sabemos que en realidad nunca vamos a recuperar el sueño perdido. Por eso, lo realmente importante es determinar cuál es nuestro cronotipo y así averiguar nuestras necesidades de sueño de forma individual y entender si lo estamos haciendo correctamente o no.

¿Se puede decir que el sueño es un factor de riesgo tan importante como el tabaco o el colesterol? ¿Deberían los médicos incluirlo como factor de riesgo?

Desde luego que sí. El sueño ha demostrado ser un factor de riesgo en la enfermedad cardiovascular y, como tal, debería ser contemplado por los médicos. Pero no solo el he-

"El sueño ha demostrado ser un factor de riesgo en la enfermedad cardiovascular y, como tal, debería ser contemplado por los médicos. Pero no solo el hecho de dormir poco o mal, sino también el exceso de sueño, que es poco saludable. Podemos compararlo al tabaco o a la hipertensión como factor de riesgo relevante"

cho de dormir poco o mal, sino también el exceso de sueño, que es poco saludable. Podemos compararlo al tabaco o a la hipertensión como factor de riesgo relevante. Además, cada vez está ganando más peso entre la comunidad médica la importancia que tiene en términos de salud el ritmo



circadiano, nuestro reloj biológico interno. Todos los organismos tienen fluctuaciones día/noche a lo largo del ciclo de 24 horas y no es el mismo para todas las personas. Y este ritmo influye en la eficacia de los tratamientos y, por eso, cada vez hay más voces que afirman que las terapias deberían sincronizarse con el ritmo circadiano. Por ejemplo, hace poco se ha publicado un estudio en **European Heart Journal** que mostraba que la hora del día a la que tomar un medicamento puede ser clave en cuanto a optimizar los efectos del fármaco en el tratamiento de la hipertensión ('Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy Trial'). Y en la aterosclerosis también se sabe que las células inmunes migran a mayores niveles a unas horas determinadas del día. Por ello, la mejor forma de seguir un tratamiento es ajustarlo a nuestro reloj biológico.

¿Y qué ocurre con el envejecimiento? Cada vez se duerme menos.

Este es un fenómeno muy fascinante. Los bebés duermen casi 23 horas y, a medida que crecemos, dormimos menos. Hay animales que hibernan durante meses y otros que solo duermen unas pocas horas. Esto está relacionado con lo que hemos hablado anteriormente: no conocemos el mecanismo del sueño en detalle. Es posible que estudios que analicen a estos animales que duermen durante meses u otros que estudien y comparen los patrones de sueño

de un bebé con los de una persona de 80 años nos ayuden a entender este proceso un poco más.

¿Es el sueño una de sus áreas de investigación prioritarias desde un primer momento?

Sí, desde el principio queríamos estudiar este evento en el laboratorio. La motivación fue la siguiente. ¿Qué causa la enfermedad cardiovascular? Los genes, por supuesto, pero también una serie de factores de riesgo modificables: hipertensión, exceso de grasa, sedentarismo, obesidad, diabetes, etc. Y cuando te paras a pensar qué favorece estos factores de riesgo, llegas a la conclusión de que todos están asociados con el estilo de vida: la comida que comemos, en qué cantidad, si haces ejercicio, el tipo de estrés, cómo es nuestro entorno, etc. Por eso, consideramos en nuestro laboratorio el sueño como un área prioritaria de investigación.

¿Cómo de importante es combinar la investigación básica con la clínica?

Ambas son fundamentales. En humanos se pueden llevar a cabo muchos estudios: puedes analizar las muestras de sangre, pruebas de imagen y análisis *post mortem*... Pero hay un sinfín de pruebas que no es posible hacer. Si quieres conocer algo en profundidad a nivel molecular, tisular, celular, etc., no hay otra alternativa que emplear modelos animales. Y esta información más básica es esencial para entender conceptos fundamentales. Asimismo, es verdad que lo que es cierto en un ratón puede no serlo en humanos. La biología es muy similar, casi en un 99% en muchos casos, pero no es la misma. No debemos olvidar esto. Son grandes modelos, unos mejores que otros, pero son modelos. Y es fundamental que estos datos se comprueben en humanos. Nosotros ahora estamos en el momento de estudiar en humanos los mecanismos que hemos identificado.

¿Recuerda cuándo se despertó su interés por la ciencia?

Desde siempre he estado interesado en el mundo natural. Siempre pensé que iba para físico o matemático, pero al final, de todo lo que me interesaba, decidí centrarme en este campo.

¿Hay alguna persona que le ayudara especialmente durante su carrera como investigador?

La verdad es que he tenido un montón de mentores a lo largo de mi carrera y me acuerdo de todos ellos. Si me pregunta cuál ha sido el más importante, la respuesta es fácil: mi mujer. La carrera científica no es nada sencilla y, desde luego, no te vas a hacer rico. Hay que ser un apasionado y la motivación debe ser la curiosidad. Porque el camino está lleno de fracasos.

No es su primera visita al CNIC. ¿Qué opina sobre el centro?

La primera vez que visité el CNIC fue hace tres años y sigo pensando que es un centro magnífico. Algunos de mis investigadores han hecho estancias en el CNIC. Considero que es un centro con una investigación muy diversa y con un gran prestigio internacional. ■

El Dr. Filip Swirski participó en la CNIC Conference titulada 'Nuevos conceptos en la enfermedad cardiovascular asociada a la edad'.

THE GOETZ LAB FOR TUMOR BIOMECHANICS
ESTRASBURGO (FRANCIA)

Jacky Goetz

Jacky Goetz se graduó en Farmacología y Biología Celular en la Universidad de Estrasburgo, en Francia, y se trasladó a Canadá al laboratorio de Ivan Robert Nabi, en la Universidad de Montreal y, posteriormente, en la Universidad de Columbia Británica. En 2007 se doctoró por la Universidad de Montreal y la Universidad de Estrasburgo. Durante su postdoctorado, Jacky Goetz se trasladó al laboratorio de Miguel Ángel del Pozo, en el Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), para estudiar el microambiente tumoral. Posteriormente, se incorporó al laboratorio de Julien Vermot, en el Instituto de Genética y Biología Molecular y Celular (IGBMC). En 2012 obtuvo el Premio al Joven Científico de la Sociedad Francesa de Biología Celular y el Grand Prix de Cancérologie de la Fondation Del Duca (Académie des Sciences), y el Prix Ruban Rose Avenir 2020. En 2013 fundó su propio grupo de investigación, 'Biomecánica de tumores', en Estrasburgo, para trabajar en métodos de imágenes intravitales y fuerzas biomecánicas durante la progresión de los tumores. Actualmente, es el coordinador del programa NanoTumor (Programa Fédérateur Aviesan, 2020-2022).

Sus trabajos se dirigen actualmente a profundizar en los procesos de metástasis. ¿Puede explicarnos cuáles son sus líneas de trabajo principales?

Durante los últimos cinco o seis años, hemos estado investigando en el laboratorio los diferentes pasos que se producen en el proceso de metástasis tumoral en distintos modelos animales. Además, hemos desarrollado tecnologías emergentes para analizar la metástasis utilizando una resolución de imágenes muy alta. En este sentido, hemos sido pioneros en el desarrollo de una técnica, en colaboración con nuestros colegas en Heidelberg, denominada microscopía electrónica correlativa intravital. Gracias

a esta técnica, podemos observar cómo las células tumorales promueven la metástasis y, así, entender cómo está sucediendo realmente este proceso tan dañino. Asimismo, estamos interesados en comprender cómo funcionan las fuerzas mecánicas, lo que está relacionado con el trabajo que hice en Madrid durante mi primer postdoctorado, y cómo dichas fuerzas mecánicas afectan a la metástasis. Sin embargo, mientras que en el CNIC estaba trabajando principalmente en las fuerzas mecánicas que provienen de la matriz extracelular para los tumores circundantes, ahora estamos investigando principalmente las fuerzas generadas por fluidos, como el flujo sanguíneo que solo

"PARA HACER CIENCIA
ES ESENCIAL **SER PROACTIVO**
Y NO ESPERAR A QUE TU PROYECTO
AVANCE POR SÍ SOLO"



afecta la circulación. En resumen, el proyecto principal es comprender cómo el flujo sanguíneo afecta la formación de metástasis tumoral, y sabemos que lo hace de muchas maneras diferentes. Finalmente, algo que está relacionado con esta última cuestión es que los tumores generan y comparten vesículas muy pequeñas, vesículas a nanoescala, en la sangre. Esto es algo que sucede en muchas otras enfermedades, especialmente en patologías inflamatorias, pero nosotros estamos interesados en el contexto de la progresión del cáncer. Y sabemos que los tumores generan vesículas. Por eso, estamos realmente interesados en cómo se alimentan para que estas vesículas lleguen a órganos distantes, lejos de esos tumores, y preparen el microambiente para promover la metástasis. Y esto nos importa por muchos aspectos. Un ángulo es la microscopía, porque cuando comenzamos el proyecto no había un buen modelo, ningún buen enfoque para rastrear estas pequeñas vesículas, porque son muy pequeñas. Mi laboratorio está centrado en comprender cómo se comportan en el flujo sanguíneo, porque pensamos que este es el paso clave en la manera en la que se difunden en el organismo. Además, hemos establecido un nuevo modelo animal, el embrión de pez cebra, que nos permite rastrear estas vesículas en el animal a velocidades muy altas en el flujo sanguíneo. Y al hacerlo, hemos entendido un poco más cómo se detienen en regiones vasculares específicas y cómo pueden preparar el inicio de metástasis posteriores.

Este es probablemente el desafío más importante en el tratamiento del cáncer. ¿Cómo se puede detener la metástasis antes de que se inicie?

La idea de detener la metástasis antes de que ocurra es algo que se puede hacer en modelos animales, pero en pacientes será muy complicado, porque es muy arduo tener acceso a pacientes que tienen un tumor primario con metástasis en etapas muy tempranas. El objetivo principal de mi equipo es comprender los mecanismos fundamentales que están en la base de la metástasis. Al hacerlo, podríamos identificar nuevas dianas terapéuticas que, definitivamente, sean seguras. Por ejemplo, en el trabajo que hicimos sobre el flujo sanguíneo y la metástasis, identificamos en la superficie de la célula tumoral algunos receptores que intervienen en la estabilización de la célula tumoral dentro de los vasos sanguíneos. Y hemos identificado una nueva variación que le permite salir de la circulación y formar metástasis. Y esto es algo a lo que podríamos dirigirnos para inhibir este proceso de metástasis. Y hay otra cosa que descubrimos cuando observamos el impacto del flujo sanguíneo en la metástasis tumoral, que es que, en realidad, el flujo sanguíneo es capaz de adoctrinar los vasos sanguíneos; es decir, básicamente hace que las células endoteliales que generan estos vasos sanguíneos sean reactivas al flujo sanguíneo cuando hay una célula tumoral. Y cuando así ocurre, hemos demostrado que el microambiente vascular se involucra en un proceso que llamamos remodelación endotelial. Dicho proceso expulsa las células desde la vasculatura. Y cuando diseccionamos esto un poco más, identificamos el mecanismo molecular de esta remodelación endotelial, que está parcialmente impulsado por una vía de señalización que es muy conocida, VEGFR, implicada en la angiogénesis. Ahora hemos visto que se

pueden inhibir, con los medicamentos clásicos disponibles en el mercado, las primeras etapas de la remodelación vascular y alterar la metástasis. Sin embargo, aplicarlo a un paciente humano es una cuestión muy delicada en este fenómeno de metástasis temprana. A nivel clínico, estaríamos más interesados en dirigirnos a la metástasis ya establecida, para así encontrar formas de matar la metástasis establecida, aunque no es precisamente lo que estamos estudiando en mi laboratorio.

En un escenario idealista, ¿sería posible predecir que este tumor primario va a sufrir metástasis?

Predecir es muy complicado. Desde luego que hay formas de prevenir que se inicie la metástasis. Por ejemplo, una forma de hacerlo sería a través de las vesículas extracelulares, ya que afectan la capacidad que tienen estos tumores para ser compartidos y diseminar vesículas extracelulares, y se puede reducir considerablemente la cantidad de metástasis que generan. Pero es algo muy complejo, porque, si bien es cierto que los tumores pueden formar metástasis cuando haces experimentos en modelos de ratón, algunos tumores, aunque se trate del mismo linaje celular, generarían metástasis y en otros ratones no lo harían. Entonces, hay una combinación de muchos factores diferentes que desencadenan la metástasis.

Actualmente, dirige su propio grupo. ¿Tiene tiempo todavía para hacer investigación en el laboratorio?

Dirigir un laboratorio implica aprender a hacer muchas cosas en un tiempo reducido. Si quieres continuar investigando y haciendo ciencia, debes poder hacerlo de una manera corta y rápida, porque básicamente te ocupas de la mayoría de las cosas que no son *per se* científicas. En mi opinión, la mejor opción para poder seguir haciendo ciencia es identificar a las personas que trabajan contigo con las que puedes hacer ciencia y que, básicamente, serán ellas las que investigen y te acerquen la ciencia a ti. Desafortunadamente, al menos a mi nivel, ya no puedo seguir haciendo ese trabajo de investigación. Y lo echo de menos, como por ejemplo cuando estaba aquí en el CNIC, porque yo era la persona que hacía el experimento e impulsaba el proyecto y analizaba los resultados. Es por eso que, recientemente, me marché una temporada a trabajar a Sídney (Australia) para volver un poco al laboratorio y alejarme un poco del equipo. Afortunadamente, sabía que estaba siendo dirigido por personas en las que confiaba en Francia. Me tomé un poco de tiempo para hacer algunos experimentos. Y fue algo muy divertido e interesante. En mi opinión, es esencial no estar muy lejos de la ciencia durante demasiado tiempo, porque la ciencia real, a la que me refiero, es hacer experimentos.

¿Por qué decidió volver una temporada al laboratorio?

Volver al laboratorio, además, te da una idea de lo que puedes preguntar y esperar de las personas que trabajan en tu equipo, porque a veces, siendo un jefe de laboratorio, todos los estudiantes de cualquier equipo del mundo te dirán: "Mi jefe está loco, porque me ha pedido que hiciera esto y esto en una semana". Y no es solo porque queramos que las cosas vayan rápido, es más bien porque estamos perdiendo la noción de la realidad de lo que realmente su-

“El objetivo principal de mi equipo es comprender los mecanismos fundamentales que están en la base de la metástasis. Al hacerlo, podríamos identificar nuevas dianas terapéuticas que, definitivamente, sean seguras”

pone llevar a cabo un experimento y analizar todo el trabajo. Así que, cuando vuelves al laboratorio, te das cuenta de que a veces no es una buena idea ir tan rápido.

¿Y cómo un jefe de laboratorio puede ejercer de mentor con los investigadores y estudiantes más jóvenes?

Tuve la suerte de tener una mentora muy buena. En cierto modo, fue buena porque estaba siempre presionándome mucho, en el buen sentido. Siempre me presionó para que buscara, por ejemplo, mejores y más precisos análisis, incentivándome para que hiciera más experimentos, para asegurarme de que todo estaba correcto. Me enseñó y entrenó para ser capaz de resumir un conjunto de datos, que había adquirido durante semanas, tratando siempre de reconstruir básicamente las diferentes piezas de un rompecabezas, y hacer este trabajo con regularidad. Y creo que esto es esencial. Esto es lo que me permitió venir aquí a Madrid y ganar mucha autonomía. Estaba trabajando con Miguel [del Pozo]; él era muy bueno al permitirme trabajar, pero no necesariamente le pedía tanta ayuda en términos de tutoría porque ya sabía cómo trabajar y me dio la libertad de hacerlo, lo que, en mi opinión, fue muy beneficioso para mí, porque posteriormente alcanzas una etapa diferente y puedes hacer tu propio proyecto. En esa fase solo necesitas ayuda en algunas partes de los proyectos, financieramente o para obtener ayuda de un técnico, y básicamente dejar que el proyecto avance.

¿Qué cualidades debe de tener un buen mentor?

Una cualidad que creo que tengo, y que proviene de mi propia experiencia de mentoría, es la forma de estimular a la gente. Estoy bastante seguro de que la mayoría de mis investigadores dirá justo lo contrario, que es lo peor de mí. En mi opinión, para hacer ciencia es esencial ser proactivo y no esperar a que tu proyecto avance por sí solo. Y eso es lo que intento que mis estudiantes hagan. Es tu bebé, es tu proyecto, estás trabajando en tu pregunta científica específica y, si tienes esa pequeña pasión que todos los científicos tienen, quieres que tu proyecto avance rápido y esté bien hecho. Y para ello, debes hacer esfuerzos adicionales. Me gustaría dedicar más tiempo a las discusiones individuales con mis estudiantes. Este es uno de los principales inconvenientes de estar demasiado ocupado cuando tienes otras responsabilidades que te alejan de la vida real en el laboratorio. Si cambiara algo, esto es en lo que tendría que concentrarme y, desde luego, habría que sacar más tiempo.

¿Se puede percibir qué investigador es ‘diferente’ a los demás?

Definitivamente puedes, sí, aunque yo no tengo tanta experiencia porque todavía soy joven; pero, definitivamente, puedes distinguir a los estudiantes que tienen esa pasión. Puedes intuirlo en la forma en que hablan de ciencia y cómo escuchan tu propio proyecto, porque se les ocurren preguntas, a veces muy ingenuas, pero percibes que se han interesado. Una de las cosas que me gusta preguntar a los estudiantes que vienen a mi laboratorio es algo muy simple: ¿hay algo en ciencia muy cercano a nuestros proyectos en lo que te encantaría trabajar o que conocías de antemano? No encuentro muchos estudiantes que vengan con preguntas específicas y digan “sí, estoy realmente interesado en esto porque he estado leyendo mucho sobre esta enfermedad bacteriana, etc.”. Hay pocos que tengan esta sensibilidad. Pero, al mismo tiempo, no significa que los demás no sean buenos científicos: algunos pueden que sean tímidos o no tengan la experiencia suficiente para saber en qué podrían estar trabajando. Por eso debes ser sensible a este tipo de perfil, porque puedes encontrar muchos buenos estudiantes entre los jóvenes que no necesariamente saben a dónde quieren ir.

¿Recuerda el momento en el que decidió ser científico?

Hace poco celebré mi 40 aniversario con muchos amigos y hablamos un poco sobre el pasado. Y todavía hoy puedo identificar exactamente en qué momento me interesé por la ciencia. Yo tenía 17 años y estaba en el instituto en clase de Biología estudiando las estructuras 3D de las proteínas usando un *software* y jugando con estructuras 3D de moléculas. Cuando regresé a casa, les dije a mis padres: “Hoy he hecho algo que ha cambiado mi vida”. Fue ese momento, hasta ese día no sabía que estaba interesado en la Biología, en el que supe que quería convertirme en científico. En términos de lo que realmente te interesa hacer o cuál es la principal pregunta científica que quieres hacer, creo que, al menos en mi caso, está relacionado principalmente con la primera experiencia de laboratorio que has disfrutado durante la universidad. Y para mí es mi trabajo en el glioblastoma, en cómo evolucionan, cómo se forman, cómo se vuelven invasivos. Estaba observando la migración de células tumorales y este tipo de cosas. Haga lo que haga, siempre vuelvo a este tipo de preguntas: cómo los tumores se vuelven invasivos, cómo se vuelven metastásicos.

También se ha dedicado a la divulgación científica. ¿Por qué cree que es importante?

Cuando vivía en Vancouver (Canadá), era columnista de un periódico mensual en francés. Tenía mucha libertad para elegir el tema y me encantaba. Seleccionaba un tema libremente y escribía sobre él; realmente disfruté haciéndolo. De hecho, todavía me encanta escribir y leer mucho sobre ciencia. Pero, cuando me mudé de regreso a Europa, a Francia, me puse en contacto con muchos periódicos y fue un poco más difícil hacerlo. ■

El Dr. Jacky Goetz impartió el Seminario ‘Multiscale tracking of metastasis *in vivo*’, invitado por el Dr. Miguel Ángel del Pozo.

EXCELENCIA EN DIVULGACIÓN CIENTÍFICA

LAS PRINCIPALES REVISTAS CIENTÍFICAS PUBLICAN
INVESTIGACIONES DE LOS LABORATORIOS DEL CNIC

NATURE

Un nuevo mecanismo para el desarrollo de las arterias

Una investigación del CNIC, liderada por **Rui Benedito**, no solo supuso un gran paso en la comprensión de la biología de los vasos sanguíneos, sino que sus resultados permitirán diseñar mejores estrategias terapéuticas para inducir una vascularización y una perfusión más efectiva en tejidos lesionados o isquémicos. El estudio, que se publicó en **Nature**, descubrió un nuevo mecanismo celular y molecular que es esencial para el desarrollo de arterias a partir de capilares sanguíneos, un proceso biológico designado como arterialización. La activación de este mecanismo en los tejidos que han sufrido una reducción transitoria o permanente del riego sanguíneo, como ocurre tras un infarto de miocardio, podría mejorar la regeneración y función del tejido cardíaco.

Los resultados tienen importantes implicaciones en cuanto al uso de compuestos farmacológicos dirigidos a estimular la angiogénesis —formación de los vasos sanguíneos— en la enfermedad isquémica cardiovascular.

Así, el trabajo sugiere que los fármacos proangiogénicos que estimulan la proliferación general de vasos sanguíneos suprimirían la arterialización. “La clave ahora será identificar nuevas formas de eliminar las señales de proliferación exclusivamente en las células prearteriales, para así poder inducir una arterialización eficaz al mismo tiempo que se promueve la angiogénesis capilar”, señala **Rui Benedito**.

Los investigadores concluyen que, desde un punto de vista traslacional, la capacidad de modular la identidad arterial o venosa de los vasos sanguíneos es de gran interés para el tratamiento de la enfermedad arterial coronaria y la isquemia del miocardio. Los resultados pueden permitir una mejor inducción del proceso de arterialización durante el crecimiento o regeneración tisular, o en la enfermedad cardiovascular isquémica.



Luo, W., García-González, I., Fernández-Chacón, M. et al. Arterialization requires the timely suppression of cell growth. **Nature** (2020).
<https://doi.org/10.1038/s41586-020-3018-x>

ELIFE

Los neutrófilos, un eslabón que controla el reloj de nuestro hígado

Investigadoras del CNIC descubrieron un mecanismo a través del cual se desarrolla la esteatosis o hígado graso, uno de los principales factores de riesgo del cáncer de hígado. El estudio, que se publicó en **eLife**, desveló por primera vez que los neutrófilos actúan como “mensajeros circadianos” en el hígado, controlando su reloj interno y su metabolismo lipídico. El trabajo abre una nueva ventana terapéutica para el tratamiento de enfermedades hepáticas como la esteatosis.

Estos descubrimientos sitúan a los neutrófilos como nuevos miembros activos y cruciales en el control metabólico y circadiano del hígado. Podrían llegar a ser una nueva diana

terapéutica para el tratamiento de enfermedades metabólicas como la esteatosis, que suele desencadenar algunos tipos de cáncer hepático.

El estudio contó con la financiación de la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC).



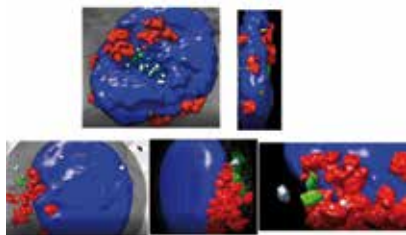
Crespo, M., González-Terán, B., Nikolic, I., Mora, A., Folgueira, C., Rodríguez, E., ... Sabio, G. (2020). *Neutrophil infiltration regulates clock-gene expression to organize daily hepatic metabolism*. *Elife*, 9, e59258. doi:10.7554/eLife.59258

SCIENCE ADVANCES

Identificado el papel de la proteína CCT en el control de la formación de la sinapsis inmune

Un estudio publicado en **Science Advances** identificó el papel de la proteína CCT, una chaperonina citosólica, en la reorganización del esqueleto celular que acompaña este proceso. Los investigadores de los grupos de **Francisco**

Sánchez-Madrid y **Noa Martín**, CNIC, y el Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Universitario de La Princesa (IIS Princesa) y **José María Valpuesta**, perteneciente al CNB-CSIC, describen cómo



CCT controla los cambios en la disposición del centrosoma y las mitocondrias (los orgánulos que producen la energía intracelular) a través de la producción de elementos del citoesqueleto como son la α - y β -tubulina.

Este hallazgo abre la puerta al diseño de estrategias dirigidas a bloquear CCT como terapia frente a procesos autoinmunitarios que cursen con hiperactivación de las células linfoides.

Martín-Cófreces, N. B., Chichón, F. J., Calvo, E., Torralba, D., Bustos-Morán, E., Dosil, S. G., ... Sánchez-Madrid, F. (2020). *The chaperonin CCT controls T cell receptor-driven 3D configuration of centrioles*. *Sci Adv*, 6(49), eabb7242. doi:10.1126/sciadv.abb7242

NATURE

Nueva diana diagnóstica y terapéutica para la enfermedad cardiovascular

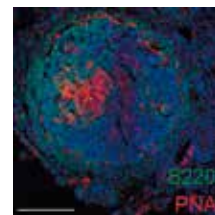
Un estudio que se publicó en **Nature** mostró a la proteína mitocondrial ALDH4A1 como un nuevo autoantígeno implicado en los procesos de la aterosclerosis. Los investigadores del CNIC señalan que esta proteína puede convertirse en una futura diana tanto para el diagnóstico como para el tratamiento de la enfermedad cardiovascular.

Debido a que la aterosclerosis puede permanecer asintomática durante largos periodos, existe una necesidad de desarrollar nuevas herramientas diagnósticas y terapéuticas. "Sabemos que la aterosclerosis tiene un componente inmunológico y que tanto la inmunidad innata como la adaptativa están implicadas en su inicio y progresión", señaló la coordinadora del estudio, la doctora **Almudena Ramiro**. Sin embargo, se desconoce en gran medida la respuesta específica de las células B del sistema inmune y el repertorio de anticuerpos asociado a la aterosclerosis.

Los autoantígenos son moléculas del propio organismo que, por diferentes mecanismos, son reconocidas como extrañas e inducen la aparición de una respuesta inmunitaria. "Esta proteína mitocondrial es registrada por los anticuerpos protectores que se producen durante el desarrollo de la aterosclerosis, lo que la convierte en una posible diana terapéutica, además de una herramienta diagnóstica potencial para esta enfermedad", destaca **Ramiro**.

En el estudio se ha visto que ALDH4A1 se acumula en la placa de ateroma y que sus niveles en plasma están aumentados, tanto en los ratones aterogénicos como en pacientes humanos con aterosclerosis carotídea, convirtiéndose en un nuevo posible biomarcador de la enfermedad.

Además, la infusión de anticuerpos A12 en los ratones retrasó la formación de placa y redujo los niveles circulantes de colesterol libre y LDL, lo que sugiere que los anticuerpos anti-ALDH4A1 pueden desempeñar un papel protector en la progresión de la aterosclerosis y podrían tener potencial terapéutico.



Estos resultados amplían el conocimiento sobre la respuesta humoral durante la aterosclerosis y abren la posibilidad a la utilización de ALDH4A1 como un nuevo biomarcador y de A12 como potencial agente terapéutico de esta enfermedad.

El proyecto ha sido financiado por la Fundación "la Caixa", la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC) y el Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades.

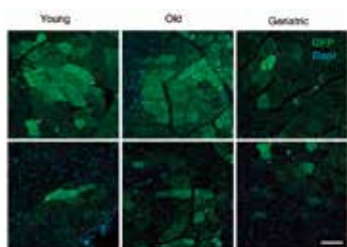
Lorenzo, C., Delgado, P., Busse, C. E., Sanz-Brazo, A., Martos-Folgado, I., Bonzon-Kulichenko, E., ... Ramiro, A. R. (2020). *ALDH4A1 is an atherosclerosis auto-antigen targeted by protective antibodies*. *Nature*. doi:10.1038/s41586-020-2993-2

NATURE CELL BIOLOGY

Identifican un subgrupo de células madre que resiste el envejecimiento y mantiene la capacidad de regeneración muscular hasta la edad geriátrica

Investigadores del CNIC, la Universitat Pompeu Fabra, ICREA y Cibernet identificaron un mecanismo fisiológico que mantiene la capacidad regenerativa de las células madre musculares, y que sorprendentemente resiste el paso del tiempo mucho más de lo esperado, hasta la edad geriátrica.

La regeneración del músculo esquelético depende de una población de células madre musculares (células satélite) que se encuentran en un estado latente o quiescente, una situación que puede activarse por daño o estrés para formar nuevas fibras musculares y expandirse en nuevas células madre.



Se sabe que las funciones regenerativas de estas células madre disminuyen con el envejecimiento. La **Dra. Pura Muñoz-Cánoves** y sus colaboradores, constataron, en experimentos con ratones, que todas las células madre

musculares, a pesar de estar en quiescencia, no son iguales, y han identificado un subgrupo que mantiene su capacidad regenerativa a lo largo del tiempo, decayendo solo en la edad geriátrica.

Los investigadores demostraron que este subgrupo de células madre quiescentes poseen una capacidad regenerativa superior a través de la activación de la vía de señalización asociada a FoxO (un factor regulador de la expresión génica previamente asociado a la longevidad), el cual mantiene la expresión de un programa génico joven a lo largo de la vida; sin embargo, en la edad geriátrica, se pierde la activación de FoxO en este subgrupo de células, lo que provoca su pérdida de funcionalidad.

Según los resultados, los fármacos que activen FoxO pueden tener un efecto rejuvenecedor para la musculatura, abriendo la posibilidad de mejorar la salud de personas ancianas debilitadas por la pérdida de masa muscular. También puede ser útil para personas que han perdido masa muscular por enfermedades neuromusculares o por efectos asociados al cáncer o patologías infecciosas o inflamatorias.

El estudio se ha financiado en parte gracias a las ayudas obtenidas de la Fundación "la Caixa", el European Research Council (ERC) y el Ministerio de Ciencia e Innovación y Universidades.

García-Prat, L., Perdiguero, E., Alonso-Martín, S., Dell'Orso, S., Ravichandran, S., Brooks, S. R., ... Muñoz-Cánoves, P. (2020). *FoxO maintains a genuine muscle quiescent state until geriatric age*. **Nature Cell Biology**. doi:10.1038/s41556-020-00593-7

CELL

El desconocido y reparador efecto de los neutrófilos

El equipo del CNIC que dirige el **Dr. Andrés Hidalgo** descubrió que los neutrófilos, las células más abundantes de nuestro sistema inmune innato, tienen muchas más funciones en el organismo de las que se pensaba. Este hallazgo abre nuevas posibilidades terapéuticas para el tratamiento de múltiples enfermedades, como el cáncer.

En un estudio publicado en la revista **Cell**, los investigadores muestran que los neutrófilos adquieren nuevas características cuando acceden a los tejidos. Dichas particularidades ayudan a mantener las funciones vitales de los órganos.

La médula ósea fabrica cada día ingentes cantidades de neutrófilos y, desde ahí, llegan a la sangre y se distribuyen a prácticamente todos los tejidos de nuestro cuerpo. Estas células tienen una vida muy corta, menos de 24 horas, por lo que siempre se ha pensado que su capacidad para adaptarse y adquirir nuevas funciones era muy limitada.

Pero en este estudio se ha encontrado que la incorporación de estas células de la sangre a los tejidos provoca que adquieran propiedades desconocidas anteriormente.

Según el **Dr. Hidalgo**, lo fascinante es que cada órgano parece adquirir funciones que son útiles para ese tejido en concreto.

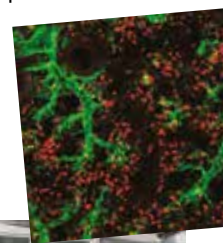
Esta plasticidad para producir cambios en las propiedades de las células se ha identificado en individuos sanos, lo que sugiere que estos leucocitos participan en una gran variedad de funciones normales en nuestro organismo, y que no solo se limitan a luchar contra las infecciones.

La heterogeneidad de los neutrófilos ya había sido identificada en diversas patologías. De hecho, en el caso del cáncer, estos cambios sirven para pronosticar la enfermedad y, en individuos con trasplante medular, ayudar a regenerar el tejido sanguíneo.

Sin embargo, los mecanismos por los que se establece esta hiperplasticidad son aún poco conocidos, por lo que los resultados de este estudio serán clave para entender las bases de dicha heterogeneidad.

En esencia, se ha demostrado que, a pesar de tener una vida corta, los neutrófilos pueden cambiar su función y que lo hacen precisamente al entrar a los tejidos. El haber identificado estos cambios permite comprender mejor el papel de distintos tipos de células inmunes en el desarrollo de enfermedades.

Este estudio ha sido financiado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER), RTI2018-095497-B-I00, la Fundación "la Caixa" y la Transatlantic Network of Excellence (TNE-18CVD04) de la Leducq Foundation.



Ballesteros, I., Rubio-Ponce, A., Genua, M., Lusito, E., Kwok, I., Fernández-Calvo, G., ... Hidalgo, A. (2020). *Co-option of neutrophil fates by tissue environments*. **Cell**. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.10.003>

NATURE REVIEWS ENDOCRINOLOGY

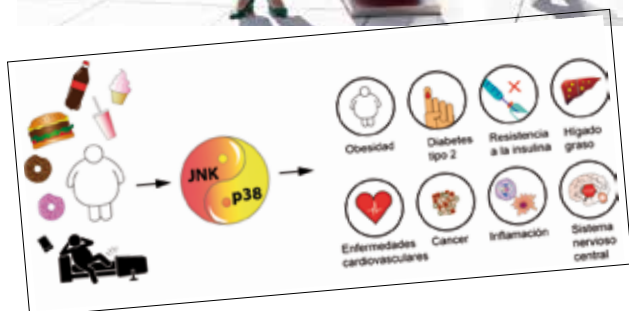
Las proteínas quinasas, la próxima diana para tratar las enfermedades asociadas a la obesidad

Investigadoras del CNIC revisaron, en un artículo que se publicó en **Nature Reviews Endocrinology**, el papel de unas proteínas, las quinasas de estrés, en el metabolismo.

La revisión señala que existe un grupo de proteínas en el organismo que están asociadas con la obesidad y las alteraciones metabólicas como la resistencia a la insulina o diabetes: son las quinasas activadas por estrés. Determinar sus mecanismos o vías de acción puede ser fundamental para diseñar estrategias terapéuticas para abordar un problema de magnitud mundial como la obesidad, que afecta a millones de personas en todo el mundo.

Se sabe que JNK y p38 funcionan a través de diversas vías o mecanismos de señalización que afectan procesos metabólicos como sensibilidad a la insulina, termogénesis, adipogénesis y lipólisis, o que la activación de SAPK en las células inmunitarias desencadena la inflamación en diferentes tejidos y afecta el metabolismo sistémico en la obesidad. Además, las SAPK tienen funciones específicas de tejido y de sustrato y su activación está involucrada en los trastornos relacionados con la obesidad, esteatohepatitis, cáncer de hígado, insuficiencia cardíaca y diabetes mellitus.

La revisión concluye que el principal objetivo de este campo de investigación es la identificación de inhibidores específicos para cada miembro de las familias p38 y JNK. Estas moléculas permitirían la evaluación de su utilidad terapéutica inhibiendo las quinasas del estrés para la prevención y tratamiento de la obesidad y sus enfermedades asociadas.



El laboratorio cuenta con la financiación de la Fundación Científica de la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC), de la Beca Leonardo para Investigadores y Creadores Culturales 2017 de la Fundación BBVA y de la Fundación Europea contra la Diabetes (EFSD).

Nikolic, I., Leiva, M., & Sabio, G. (2020). *The role of stress kinases in metabolic disease*. **Nature Reviews Endocrinology**.

doi:10.1038/s41574-020-00418-5

SCIENCE

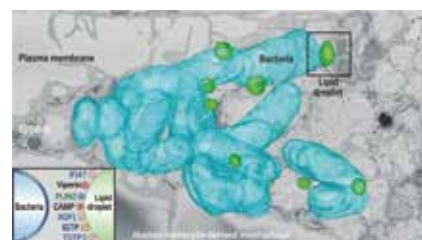
Descubren un nuevo mecanismo de defensa celular frente a infecciones víricas y bacterianas

Un estudio publicado en la revista **Science**, en el que participaron investigadores del CNIC, IDIBAPS y la UB, describe un nuevo mecanismo de defensa inmunológica desconocido hasta ahora. Se trata de un mecanismo orquestado por los cuerpos lipídicos (CLs), orgánulos celulares capaces de atraer y eliminar a los patógenos invasores.

Los CLs son los orgánulos donde nuestras células acumulan nutrientes que, en forma de grasa, proporcionan la energía necesaria para que puedan desarrollar su función. Por ejemplo, los CLs suministran la energía para que el corazón pueda latir, el hígado haga su función metabólica o el músculo haga su movimiento.

Esta nueva forma de defensa destaca la íntima relación emergente entre metabolismo e inmunidad, y puede conducir a nuevas estrategias terapéuticas en un momento especialmente crítico, en el que la resistencia a antibióticos constituye un desafío de salud pública mundial creciente.

Este trabajo supone un cambio de paradigma, pues hasta ahora se pensaba que los CLs estaban al servicio de los virus o bacterias durante la infección. "En vista de la resistencia generalizada a los antibióticos actuales, este estudio ha descifrado un importante mecanismo de defensa que podría aprovecharse para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas para frenar las infecciones", concluyen los autores.



El proyecto ha sido financiado por el Human Frontier Science Program.

Bosch, M., Sánchez-Álvarez, M., Fajardo, A., Kapetanovic, R., Steiner, B., Dutra, F., ... Pol, A. (2020). *Mammalian lipid droplets are innate immune hubs integrating cell metabolism and host defense*. **Science**, 370(6514), eaay8085. doi:10.1126/science.aay8085

ANGEWANDTE CHEMIE INTERNATIONAL EDITION

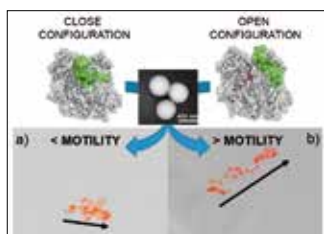
El control de la velocidad de los motores enzimáticos acerca el uso de nanorobots a su empleo en la biomedicina

Un trabajo del CNIC, la Universidad Complutense de Madrid (UCM), la Universidad de Girona (UdG) y el Instituto de Bioingeniería de Cataluña (IBEC) resolvía uno de los aspectos fundamentales para el uso correcto de los nanorobots basados en lipasas.

El estudio, coordinado por el investigador del CNIC **Marco Filice** y publicado en la revista **Angewandte Chemie International Edition**, proporciona una herramienta de modulación de los motores alimentados con enzimas, ampliando así sus posibles aplicaciones tanto en el ámbito biomédico como en el medioambiental.

Inspirados por cómo los microorganismos pueden nadar en medios complejos, responder al entorno y organizarse autónomamente, en las últimas dos décadas los científicos

han conseguido replicar de forma artificial estos pequeños nadadores desde la escala macro-micro hasta la escala nanométrica, encontrando incluso numerosas aplicaciones como la remediación ambiental y la biomedicina.



De hecho, debido a sus características singulares (rapidez de movimiento, gran capacidad de carga y facilidad de funcionalización de la superficie), los recientes avances en la investigación en este campo han convertido los micro/nanomotores en instrumentos prometedores para solucionar muchos problemas biomédicos. Sin embargo, uno de los elementos clave para la correcta aplicación de estos nanorobots reside en la correcta elección del 'motor' que los propulsa.

Este estudio, concluyen sus autores, proporciona una herramienta de modulación de los motores alimentados con enzimas, ampliando así sus posibles aplicaciones tanto en el ámbito biomédico como en el medioambiental

Wang, L., Marciello, M., Estévez-Gay, M., Soto Rodríguez, P. E. D., Luengo Morato, Y., Iglesias-Fernández, J., ... Sánchez, S. (2020). *Enzyme conformation influences the performance of lipase-powered nanomotors*. **Angewandte Chemie International Edition**. doi:10.1002/anie.202008339

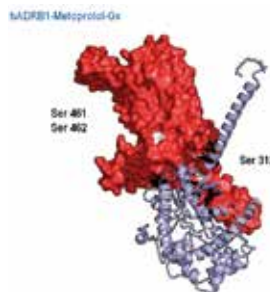
EJ

Metoprolol: un fármaco antiguo con propiedades cardioprotectoras únicas

Investigadores del CNIC demostraron las propiedades únicas de metoprolol, un tratamiento capaz de proteger el corazón durante un infarto de miocardio. Metoprolol es un medicamento de la familia de los beta-bloqueantes, em-

pleado en la clínica desde hace más de 40 años, que ha demostrado tener un efecto cardioprotector único.

Lo confirmó un trabajo del CNIC, del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz y del CIBERCV, realizado en sofisticados modelos animales —ratón—, que concluye que el efecto cardioprotector durante un infarto mediado por metoprolol no es compartido por otros fármacos de la familia de los beta-bloqueantes de administración intravenosa habituales en la práctica clínica, como son atenolol y propranolol.



Para el líder del trabajo que se publicó en la revista **European Heart Journal**, el **Dr. Borja Ibáñez**, la investigación "demuestra propiedades cardioprotectoras únicas para metoprolol y supone un cambio de paradigma en el campo de la cardiología y el tratamiento del infarto agudo de miocardio".

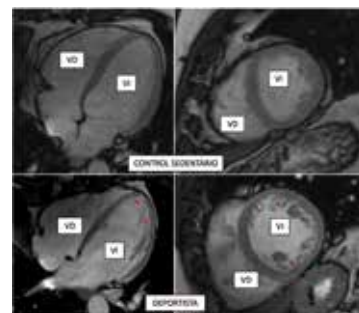
La investigación concluye que el metoprolol debe ser un fármaco de elección en la práctica clínica frente a otros miembros de la misma familia. "Si se confirman estos datos en futuros ensayos clínicos, supondrá un cambio en las guías de uso clínico frente a esta devastadora enfermedad, ya que metoprolol, y no otro, debería ser el beta-bloqueante de elección para pacientes que estén sufriendo un infarto", concluye el **Dr. Borja Ibáñez**.

Clemente-Moragón, A., Gómez, M., Villena-Gutiérrez, R., Lalama, D. V., García-Prieto, J., Martínez, F., ... Ibáñez, B. (2020). *Metoprolol exerts a non-class effect against ischaemia-reperfusion injury by abrogating exacerbated inflammation*. **European Heart Journal**. doi:10.1093/eurheartj/ehaa733

JACC

Ejercicio vigoroso, corazón esponjoso

Investigadores del CNIC y miembros del CIBERCV, gracias al empleo de las técnicas de resonancia magnética cardíaca, cuantificaron el fenómeno de hipertrabeculación en una población general (no profesionales del deporte), una información que tiene unas implicaciones prácticas muy importantes, puesto que "el sobrediagnóstico de la miocardiopatía no compactada —la patología maligna— en los deportistas (de élite o *amateurs*) puede llevar a la decisión de recomendar la interrupción de la actividad física en algunos casos en los que no sería necesario", explica el **Dr. Valentín Fuster**, Director General del CNIC.



El trabajo concluye que los criterios de resonancia magnética para diagnosticar la miocardiopatía no compactada no deberían ser evaluados de forma aislada, sino puestos en el contexto de otros parámetros clínicos, pruebas genéticas y el nivel de ejercicio físico, incluso en una población no atlética, para evitar los falsos diagnósticos de esta enfermedad maligna. Un diagnóstico equivocado podría conllevar que la persona tenga que dejar de realizar ejercicio, con las consecuencias deletéreas físicas y psicológicas que ello conlleva.

El estudio, que se publicó en **Journal of American College of Cardiology (JACC)**, forma parte del proyecto colaborativo PESA-CNIC-Santander.

De la Chica, J. A., Gómez-Talavera, S., García-Ruiz, J. M., García-Lunar, I., Oliva, B., Fernández-Alvira, J. M., ... Fuster, V. (2020). *Association between left ventricular non-compaction and vigorous physical activity*. **Journal of the American College of Cardiology**, 76(15), 1723-1733. doi:10.1016/j.jacc.2020.08.030

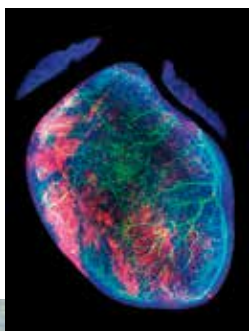
CIRCULATION RESEARCH

Un factor fundamental para la correcta formación de las arterias coronarias del corazón

Investigadores del CNIC descubrieron una proteína que participa en la maduración de los vasos del corazón y cuyo déficit durante el desarrollo puede resultar en un remodelado anómalo de las arterias coronarias. El estudio se publicó en **Circulation Research** y sus hallazgos podrían servir para sentar la base para futuras investigaciones encaminadas a ser explotadas en casos patológicos, para mejorar la regeneración vascular, en condiciones de dolencia coronaria.

El estudio, llevado a cabo en un modelo de roedor, se ha centrado en el periodo embrionario durante el cual se constituye el árbol vascular coronario, que se encargará de nutrir al músculo cardíaco. El

equipo, empleando diversas estirpes de ratones transgénicos y técnicas microscópicas de alta resolución, ha logrado visualizar con un detalle sin precedentes las distintas fases de la vascularización coronaria.



Combinando una paleta bicolor de indicadores genéticos fluorescentes —todos ellos basados en elementos reguladores del gen nestina—, los científicos lograron aislar distintos subtipos de células endoteliales —las células que componen los vasos sanguíneos—, antes y durante el remodelado de la red vascular inmadura.

Al comparar los perfiles moleculares de cada subtipo, el equipo identificó la presencia restringida del factor de transcripción Sox17 en los vasos que estaban siendo sometidos al remodelado arterial. Y cuando eliminaron específicamente en el endotelio coronario dicha proteína, durante la fase de remodelado, se obtuvo un fenotipo coronario muy severo, principalmente caracterizado por una formación defectuosa de la arteria coronaria izquierda.

González-Hernández, S., Gómez, M. J., Sánchez-Cabo, F., Méndez-Ferrer, S., Muñoz-Cánoves, P., & Isern, J. (2020). *Sox17 controls emergence and remodeling of nestin-expressing coronary vessels*. **Circulation Research**. doi:10.1161/CIRCRESAHA.120.317121

JACC

El algoritmo que personaliza el riesgo cardiovascular en personas sanas

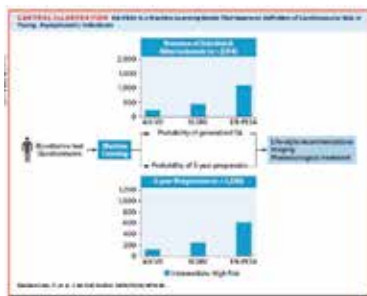
Investigadores del CNIC diseñaron un algoritmo que personaliza el riesgo cardiovascular de individuos de mediana edad y sanos, en función de su edad, tensión arterial, dieta y marcadores medibles en análisis de sangre y orina. El algoritmo, denominado EN-PESA, podría servir como una herramienta económica y fácil para calcular el grado de aterosclerosis subclínica —caracterizada por el depósito de sustancias lipídicas en las paredes de las arterias—, especialmente para las personas con un mayor riesgo. Según los investigadores, “contribuirá a personalizar más el riesgo cardiovascular, lo que se traducirá en tratamientos y planes de seguimiento más personalizados”. El estudio se publicó en **Journal of American College of Cardiology (JACC)**.

El éxito de estos algoritmos se basa en el uso de grandes cantidades de datos recolectados y procesados de manera sistemática en un alto número de individuos, como los del proyecto colaborativo PESA-CNIC-Santander, cuyo investigador principal es el **Dr. Valentín Fuster**.

El algoritmo ha seleccionado la información obtenida a partir de esta ingente cantidad de datos para identificar un pequeño conjunto de variables fácilmente medibles en atención primaria. Estas variables permiten predecir la extensión de aterosclerosis subclínica y la progresión de la enfermedad vascular en individuos de mediana edad sanos que habían sido clasificados de riesgo bajo o intermedio según las escalas tradicionales de riesgo cardiovascular.

Los parámetros incluyen la edad, presión arterial e información recogida de manera rutinaria en análisis de sangre y orina y en cuestionarios dietéticos.

Los investigadores concluyen: "Gracias a este algoritmo se puede mejorar el manejo clínico de personas aparentemente sanas y con un bajo riesgo cardiovascular según los marcadores tradicionales, pero que presentan una extensión generalizada de aterosclerosis subclínica o una probabilidad alta de que la enfermedad progrese significativamente a corto plazo".



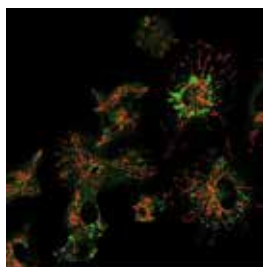
Sánchez-Cabo, F., Rosselló, X., Fuster, V., Benito, F., Manzano, J. P., Silla, J. C., ... Lara-Pezzi, E. (2020). Machine learning improves cardiovascular risk definition for young, asymptomatic individuals. *Journal of the American College of Cardiology*, 76(14), 1674-1685. doi:10.1016/j.jacc.2020.08.017

NATURE METABOLISM

El mecanismo por el que el metabolismo de las células inmunitarias regula la obesidad

Investigadores del CNIC mostraron cómo se regulan los macrófagos en un trabajo que se publicó en *Nature Metabolism*, que podría servir para diseñar nuevos tratamientos para la obesidad y el sobrepeso, y para algunas patologías asociadas como el hígado graso o la diabetes tipo 2.

El estudio, liderado por el **Dr. José Antonio Enríquez** y el **Dr. David Sancho**, explica cómo la activación del metabolismo mitocondrial de los macrófagos que se produce en respuesta al estrés oxidativo generado por exceso de nutrientes contribuye a la inflamación del tejido adiposo y a la obesidad.



La investigación ha analizado cómo los cambios metabólicos en los macrófagos regulan este proceso inflamatorio que subyace a la obesidad y el síndrome metabólico. Los nuevos hallazgos revelan cómo la detección de señales de peligro oxidativo, conocido como especies reactivas de oxígeno, por parte de los macrófagos, induce cambios en el metabolismo

mitocondrial de dichas células inmunitarias que son necesarios para su diferenciación a un tipo proinflamatorio M1. Este estrés oxidativo está presente en los pacientes con obesidad mórbida y parece estar relacionado con la dieta rica en grasas, frecuente en la inadecuada dieta occidental.

Una de las conclusiones de este estudio es que demuestra que, si se reduce dicho estrés oxidativo, se atenúan algunos de los parámetros perjudiciales asociados a la obesidad.

Los investigadores concluyen que sus datos sugieren la posibilidad de emplear inhibidores específicos de la pro-

teína Fgr como tratamiento para los pacientes obesos y/o con síndrome metabólico, con el objetivo de reducir la inflamación asociada y mejorar así los parámetros asociados con estas patologías, como el hígado graso o la diabetes tipo 2, contribuyendo así a aumentar su esperanza y calidad de vida.

El estudio contó con la financiación de la International Human Frontier Science Program Organization (HFSP RGP0016/2018).

Acín-Pérez, R., Iborra, S., Martín-Mateos, Y., Cook, E. C. L., Conde-Garrosa, R., Petcherski, A., ... Enríquez, J. A. (2020). Fgr kinase is required for proinflammatory macrophage activation during diet-induced obesity. *Nature Metabolism*. doi: 10.1038/s42255-020-00273-8

CELL

Descubren un sistema de limpieza celular clave para mantener el corazón sano

Dos grupos del CNIC, dirigidos por el **Dr. Andrés Hidalgo** y el **Dr. José Antonio Enríquez**, descubrieron un sistema de limpieza celular que es clave para mantener el corazón sano. Se trata de un mecanismo por el cual las células contráctiles del corazón, los cardiomiocitos, liberan componentes dañados fuera de la célula dentro de unas partículas denominadas exoferas. Estas exoferas son capturadas por una red de células inmunitarias que viven en el tejido cardíaco, los macrófagos, que se encargan de eliminarlas antes de que generen problemas inflamatorios en el corazón.



El estudio, que se publicó en *Cell*, recoge los resultados de más de cinco años de investigación y colaboraciones con diversos laboratorios de Europa, Asia y EE.UU. La información que aporta este descubrimiento sugiere que la disfunción cardíaca puede, en algunos casos, emanar de defectos en estas células inmunes residentes en lugar de los cardiomiocitos, un concepto con importantes consecuencias para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad cardíaca.

El hecho de que los cardiomiocitos subroguen la eliminación de sus desechos a los macrófagos es un descubrimiento que tiene múltiples implicaciones. Así, asegura el **Dr. Enríquez**, "que el corazón precise de una población de macrófagos para desempeñar, entre otras cosas, labores de limpieza, sugiere que muchas enfermedades cardíacas con causa desconocida pueden tener su explicación en fallos de estos macrófagos".

Otra implicación sería la posible existencia de procesos similares para mantener la calidad de células especializadas

en otros tejidos, como el cerebro, cuyas células comparten características similares a las del corazón.

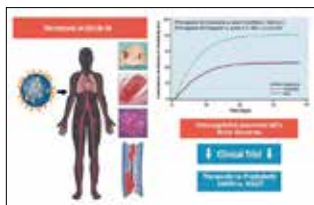
El trabajo concluye que la identificación de la eliminación activa de mitocondrias derivadas de cardiomiocitos y otro material por los macrófagos establece un paradigma de cómo los fagocitos residentes contribuyen al mantenimiento general de los tejidos.

Nicolás-Ávila, J. A., Lechuga-Vieco, A. V., Esteban-Martínez, L., Sánchez-Díaz, M., Díaz-García, E., Santiago, D. J., ... Hidalgo, A. (2020). A network of macrophages supports mitochondrial homeostasis in the heart. *Cell*. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.031>

JACC

Nuevos datos sobre la eficacia de los anticoagulantes en pacientes con COVID-19

Los anticoagulantes pueden mejorar la supervivencia de los pacientes hospitalizados con COVID-19 al prevenir posibles eventos mortales asociados con el coronavirus, como infartos o ictus. Según un estudio que se publicó en **JACC**, dirigido por el **Dr. Valentín Fuster**, Director del CNIC y del Instituto Mount Sinai Heart de Nueva York, las personas hospitalizadas con COVID-19, la enfermedad que causa el SARS-CoV-2, tratados con anticoagulantes —fármacos que previenen la coagulación de la sangre— pueden mejorar sus posibilidades de supervivencia.



El equipo evaluó los registros médicos electrónicos de 4.389 pacientes positivos de COVID-19 confirmados ingresados en cinco diferentes hospitales entre el 1 de marzo y el 30 de abril de 2020. En concreto, analizaron las

tasas de supervivencia y mortalidad de los pacientes que recibieron dosis terapéuticas y profilácticas de anticoagulantes (antitrombóticos orales, heparina de bajo peso molecular subcutánea y heparina intravenosa) en comparación con los que no recibieron estas terapias.

Un total de 467 pacientes (10,6%) requirió intubación y ventilación mecánica durante su hospitalización. Los que tomaban anticoagulantes terapéuticos tenían un 31% menos de intubaciones que los que no recibían estos fármacos, mientras que los que fueron tratados con anticoagulantes profilácticos tenían un 28% menos de probabilidad de ser intubados. La diferencia entre los dos grupos de anticoagulantes no fue estadísticamente significativa.

Nadkarni, G. N., Lala, A., Bagiella, E., Chang, H. L., Moreno, P., Pujadas, E., ... Fuster, V. (2020). Anticoagulation, mortality, bleeding and pathology among patients hospitalized with COVID-19: A single health system study. *Journal of the American College of Cardiology*, 27631. [doi:10.1016/j.jacc.2020.08.041](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.08.041)

NATURE

Descifran un mecanismo clave en la hipoxia

Una investigación del CNIC y del Instituto de Investigación Sanitaria Princesa descifró, en gran parte, el mecanismo por el cual se incrementa la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) en las etapas tempranas de la hipoxia —disminución aguda de oxígeno—, una información clave para avanzar en el conocimiento de la fisiología celular y que podría ser usada para futuras terapias para el tratamiento de las distintas patologías en las que la hipoxia está involucrada, como un ictus o un paro cardíaco. El estudio se publicó en **Nature**.

El trabajo determinó que el sodio (Na⁺⁺) que entra en las mitocondrias actúa como un segundo mensajero regulando la función de la mitocondria —en concreto de la cadena de transporte electrónico mitocondrial (CTM)—, causando la producción controlada de ROS.

Este mecanismo, a través de la producción de ROS, es fundamental para la adaptación de la circulación sanguínea pulmonar a situaciones de hipoxia mediante la redistribución del flujo de sangre a zonas menos ventiladas, un fenómeno llamado vasoconstricción pulmonar hipóxica.

Varios aspectos de esta investigación son claves para la fisiología celular. Primero, la capacidad del sodio mitocondrial de regular la fluidez de membranas celulares, un aspecto desconocido hasta el momento y que podría tener grandes implicaciones en la regulación de multitud de procesos celulares.

Segundo, la relevancia en este proceso de los supercomplejos mitocondriales, generando estructuras sensibles o insensibles al sodio dentro de la cadena de transporte electrónico mitocondrial, permitiendo que la acción del sodio no sea tóxica.

Por último, el trabajo demuestra que la inhibición del intercambiador mitocondrial de sodio/calcio (NCLX) es suficiente para bloquear esta vía, evitando la adaptación a la hipoxia. Este hecho podría ser usado como terapia para las distintas patologías en las que la hipoxia está involucrada.

Los resultados revelan que el sodio controla la función OXPHOS y la señalización celular en hipoxia a través de una inesperada interacción con fosfolípidos, con profundas consecuencias en el metabolismo celular.



La investigación ha contado con la financiación de la International Human Frontier Science Program Organization (HFSP RGP0016/2018).

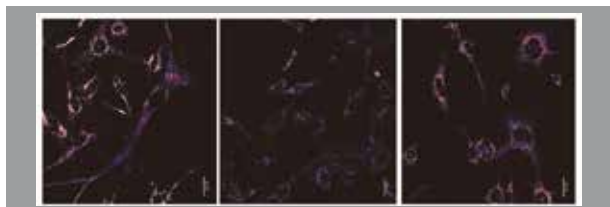
Hernansanz-Agustín, P., Choya-Foces, C., Carregal-Romero, S., Ramos, E., Oliva, T., Villa-Piña, T., ... Martínez-Ruiz, A. (2020). *Na⁺ controls hypoxic signalling by the mitochondrial respiratory chain*. **Nature**. doi:10.1038/s41586-020-2551-y

SCIENCE ADVANCES

Describen los mecanismos responsables de la competencia entre genomas mitocondriales cuando conviven en la misma célula

Una investigación, realizada por investigadores del CNIC, describió los mecanismos responsables de la competencia entre genomas mitocondriales cuando conviven en la misma célula. El trabajo, publicado en **Science Advances**, estudió por qué la presencia simultánea de más de un tipo de ADN mitocondrial en las células es rechazada por la mayoría de los tejidos, que seleccionan una única variante que es diferente según cada tejido.

El estudio revela que la célula es capaz de reconocer y seleccionar de forma específica las mitocondrias con uno u otro ADN mitocondrial, lo que les otorga sutiles diferencias funcionales que las hacen más o menos eficientes para distintos tipos de células dependiendo de sus necesidades metabólicas. Esto explica que el ADN mitocondrial preferido sea diferente en distintos tipos celulares.

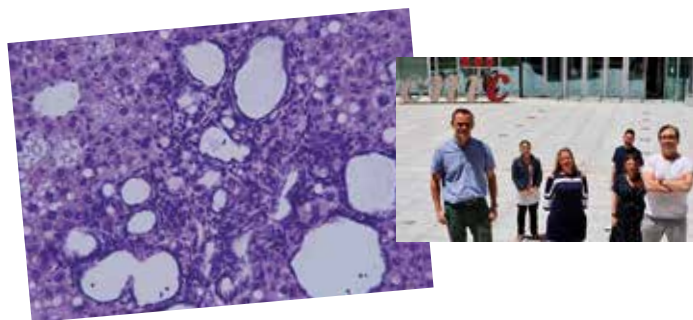


Con esta investigación, se ha esclarecido que la selección del ADN mitocondrial depende del tipo celular y no del tipo de tejido, como se creía hasta el momento.

Además, añaden los investigadores, el estudio ha definido dianas moleculares para desarrollar herramientas que modularían la selección del ADN mitocondrial y metabolismo celular como medio para prevenir la generación de heteroplasmia accidental derivada de nuevas tecnologías médicas, entre las que se encuentra el trasplante de mitocondrias sanas para prevenir enfermedades mitocondriales, la inyección de mitocondrias en ovocitos para incrementar la fertilidad, o la propuesta de transferir mitocondrias entre células como opción terapéutica en diversas patologías (cardiovasculares, pulmonares o nerviosas) utilizando técnicas de terapia celular.

El estudio ha contado con la financiación de la International Human Frontier Science Program Organization (HFSP RGP0016/2018).

Lechuga-Vieco, A. V., Latorre-Pellicer, A., Johnston, I. G., Prota, G., Gileadi, U., Justo-Méndez, R., ... Enríquez, J. A. (2020). *Cell identity and nucleo-mitochondrial genetic context modulate OXPHOS performance and determine somatic heteroplasmy dynamics*. **Sci Adv**, 6(31), eaba5345. doi:10.1126/sciadv.aba5345



PNAS

Descubren un nuevo mecanismo que controla la aparición del cáncer de hígado

Investigadores del CNIC descubrieron un mecanismo que controla la aparición de un tipo de cáncer de hígado. El estudio, que se publicó en **PNAS**, identificó una proteína que, al ser bloqueada, reduce drásticamente la incidencia y la progresión de este tipo de cáncer, denominado colangiocarcinoma. Este trabajo ha sido posible debido a que los investigadores del CNIC han desarrollado un modelo animal en el que alteraciones en la producción de ácidos biliares causan este tipo de tumor.

En el estudio, dirigido por **Guadalupe Sabio** y **Alfonso Mora**, se generó un tipo de ratones cuyo hígado no contiene las proteínas JNK1 y JNK2. Los investigadores vieron que estas dos proteínas controlan la producción de ácidos biliares en el hígado, esenciales para la digestión adecuada de las grasas y la absorción de las vitaminas liposolubles (A, D, E y K). “La ausencia en el hígado de JNK1 y JNK2 provoca cambios en las enzimas encargadas del metabolismo del colesterol y de los ácidos biliares —señala el **Dr. Mora**—. En los ratones analizados, hemos observado un exceso de ácidos biliares en sangre”.

Utilizando este modelo, los investigadores han sido capaces de encontrar una proteína que es esencial en este proceso tumoral, PPARα. Esta proteína regula el metabolismo de ácidos biliares y de lípidos del hígado. Aquellos ratones que carecen de PPARα “presentan un número de tumores mucho menor. Casi la mitad de ellos, ninguno”.

Aunque todavía se desconoce si estos datos pueden ser extrapolables a personas, la existencia de este primer modelo animal va a permitir el estudio de un tipo de tumor que todavía solo se puede diagnosticar en fases muy avanzadas y cuando las metástasis ya se han producido.

Estudios previos habían mostrado que el bloqueo de la JNK impedía el desarrollo de esteatosis en el hígado. A raíz de

estos resultados, se iniciaron varios ensayos clínicos con inhibidores de estas proteínas.

Los investigadores concluyen que los nuevos hallazgos suponen una "llamada de atención" sobre estos fármacos.

El estudio ha contado con la financiación de la AECC y de la Beca Leonardo para Investigadores y Creadores Culturales 2017, concedida por la Fundación BBVA.

Manieri, E., Folgueira, C., Rodríguez, M. E., Leiva-Vega, L., Esteban-Lafuente, L., Chen, C., ... Sabio, G. (2020). *JNK-mediated disruption of bile acid homeostasis promotes intrahepatic cholangiocarcinoma*. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, 202002672. doi:10.1073/pnas.2002672117

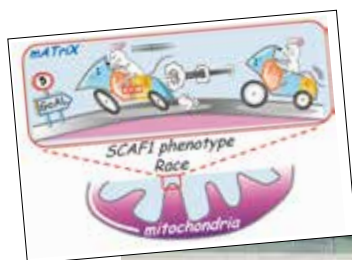
SCIENCE ADVANCES

Explican cómo la mitocondria regula la producción de energía

Investigadores del CNIC descubrieron el mecanismo molecular por el que la mitocondria —la fuente energética de las células— regula su funcionamiento para adaptar de forma óptima la producción de energía a las necesidades del organismo. El descubrimiento, que se publicó en la revista **Science Advances**, ayuda a entender cómo se regula nuestro metabolismo.

En el estudio, dirigido por los investigadores del CNIC **Jesús Vázquez** y **José Antonio Enríquez**, se demostró que la cadena de transporte de electrones de la mitocondria ajusta su eficiencia energética para adaptarse a las necesidades del organismo a través de la asociación regulada de sus estructuras macromoleculares. Además, se mostró que la proteína SCAF1, descubierta por este mismo equipo en 2016, es un factor clave en la regulación del metabolismo energético, optimizando la eficiencia de la mitocondria ante altas demandas de energía.

Según los investigadores, estos resultados demuestran que la asociación física entre los com-



plejos CIII y CIV, mediada por SCAF1, es determinante para que la mitocondria produzca energía de forma óptima. SCAF1 actúa como un factor regulador que permite a la mitocondria adaptarse a la fuente nutricional disponible de azúcares, grasas o proteínas. Esta habilidad de adaptación metabólica explica, además, la capacidad que tiene la mitocondria de adaptarse a situaciones de estrés como las producidas por un ejercicio físico intenso.

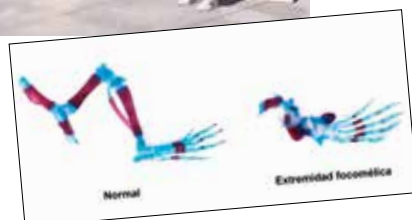
El estudio contó con la financiación de la International Human Frontier Science Program Organization (HFSP RGP0016/2018), la Fundació La Marató de TV3 y la Fundación "la Caixa".

Calvo, E., Cogliati, P., Hernansanz-Agustín, P., Loureiro-López, M., Guaras, A., Casuso, R. A., ... Enríquez, J. A. (2020). *Functional role of respiratory supercomplexes in mice: SCAF1 relevance and segmentation of the Qpool*. **Sci Adv**, 6, eaba7509. doi:10.1126/sciadv.eaba7509



SCIENCE ADVANCES

Un sistema esencial para la formación correcta de las extremidades en el embrión



Un estudio publicado en **Science Advances** desveló un sistema que proporciona información a las células del embrión sobre la posición que ocupan en órganos en formación. El sistema, estudiado en su función en la formación de las extremidades, permite a las células interpretar qué partes de la anatomía del órgano les corresponde formar. El artículo indica, asimismo, que un mal funcionamiento de dicho sistema conduce a malformaciones congénitas y podría explicar, en parte, el efecto de la talidomida, fármaco conocido por producir una alta incidencia de malformaciones de las extremidades.

El equipo del CNIC, en colaboración con investigadores de los Institutos Nacionales de Salud de EE.UU. (NIH), analizó las bases moleculares de la formación de las extremidades. De esta forma, logró descifrar cómo obtienen las células información acerca de su posición en el eje próximo-distal de los primordios (estado rudimentario en que se encuentra un órgano en formación) de las extremidades.

Se ha identificado un factor de crecimiento, llamado FGF, como la señal que reciben las células para interpretar su posición. La señal se modula en función de la cercanía o lejanía (proximal/distal).

Asimismo, los investigadores lograron identificar una molécula que tiene la función de interpretar las señales de FGF en las células receptoras. Se trata del factor de transcripción denominado Meis, que interpreta las señales de FGF y que se distribuye en un gradiente lineal de abundancia.

Este sistema descubierto, destacó **Miguel Torres**, coordinador del estudio, "es esencial para la formación correcta de las extremidades". Los mecanismos descritos, además, son relevantes para avanzar en el entendimiento del origen genético de la focomelia, una anomalía congénita en la que se desarrollan solo las manos y los pies, mientras que el resto de la extremidad es rudimentario. En este estudio, al eliminar experimentalmente el sistema de información posicional descubierto, todas las células del primordio de la extremidad recibían la información errónea de que eran distales, lo cual produjo focomelia.

Estos hallazgos establecen un nuevo modelo para la generación de identidades de proximal a distal en las extremidades de vertebrados y proporcionan una base molecular para la interpretación de los gradientes de señal del factor FGF durante la formación de patrones axiales en el embrión de vertebrados.

Delgado, I., López-Delgado, A. C., Roselló-Díez, A., Giovannazzo, G., Cadenas, V., Fernández-de-Manuel, L., ... Torres, M. (2020). *Proximo-distal positional information encoded by an Fgf-regulated gradient of homeodomain transcription factors in the vertebrate limb*. **Sci Adv**, 6(23), eaaz0742. doi:10.1126/sciadv.aaz0742

SCIENCE

Descubren que las células inmunes envejecidas o estresadas pueden dañar tejidos y acelerar patologías asociadas a la edad

Científicos del Instituto de Investigación del Hospital Universitario 12 de Octubre (i+12) y el Centro de Biología Molecular (CBM) Severo Ochoa, en colaboración con investigadores del CNIC, demostraron que un sistema inmune envejecido o estresado puede atacar a los tejidos del mismo organismo y acelerar la aparición de diversas enfermedades asociadas a la edad.

Publicado en la revista **Science**, los resultados ponen en evidencia que, cuando los linfocitos T envejecen o se estresan, desencadenan una gran tormenta de citoquinas que puede alcanzar diferentes tejidos y órganos, induciendo en ellos la activación de un programa de envejecimiento celular que se conoce como senescencia. La aparición de células senescentes en diferentes tejidos provoca una predisposición a padecer diversas patologías, como enferme-

dades cardiovasculares, neuroinflamatorias, metabólicas o musculares.

El hallazgo más llamativo ha consistido en comprobar que los ratones con su sistema inmune estresado, con el paso del tiempo, tenían aspecto de envejecer prematuramente y desarrollaban distintos tipos de patologías. Concretamente, presentaban en un principio alteraciones cardiovasculares y perdían peso. Posteriormente, perdieron fuerza muscular y, por último, presentaron alteraciones en la memoria y en el comportamiento.

En una segunda parte del estudio, este grupo se propuso identificar algún tratamiento que pudiera retrasar la aparición de varias de estas patologías. Utilizaron para ello dos estrategias diferentes: una, bloqueando una de las citoquinas de la tormenta que lanza el sistema inmune; y otra, previniendo la senescencia en los distintos tejidos. Ambas estrategias retrasaron la aparición de alguna de estas enfermedades.



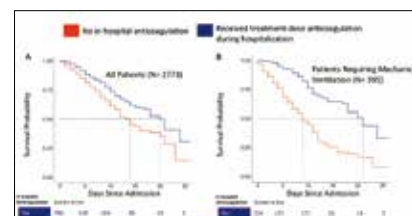
Desdín-Micó, G., Soto-Herederó, G., Aranda, J. F., Oller, J., Carrasco, E., Gabandé-Rodríguez, E., ... Mittelbrunn, M. (2020). *T cells with dysfunctional mitochondria induce multimorbidity and premature senescence*. **Science**, eaax0860. doi:10.1126/science.aax0860

JACC

Los anticoagulantes pueden mejorar la supervivencia de los pacientes hospitalizados con COVID-19

Los anticoagulantes pueden mejorar la supervivencia de los pacientes hospitalizados con COVID-19 al prevenir posibles eventos mortales asociados con el coronavirus, como infartos o ictus. Según un estudio publicado en **JACC**, dirigido por el **Dr. Valentín Fuster**, Director del CNIC, las personas hospitalizadas con COVID-19, la enfermedad que causa el SARS-CoV-2, tratadas con anticoagulantes —fármacos que ralentizan la coagulación de la sangre— pueden mejorar sus posibilidades de supervivencia.

Al inicio de la pandemia, estos investigadores demostraron que la terapia de anticoagulación se asociaba con una mejor supervivencia entre los pacientes hospitalizados con COVID-19. En este nuevo estudio observacional, vieron que los pacientes que



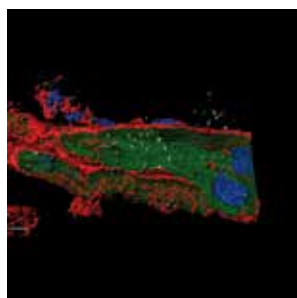
recibieron tanto una dosis 'terapéutica' o completa como una dosis 'profiláctica' o más baja de anticoagulantes tuvieron cerca de un 50% más de posibilidades de supervivencia y, aproximadamente, un 30% menos de posibilidades de intubación que los que no tomaban anticoagulantes.

En el trabajo, coordinado por el **Dr. Fuster**, se analizaron seis regímenes anticoagulantes diferentes. De todos ellos, la heparina de bajo peso molecular terapéutica y profiláctica y el apixaban terapéutico lograban los mejores resultados.

Paranjpe, I., Fuster, V., Lala, A., Russak, A. J., Glicksberg, B. S., Levin, M. A., Charney, A. W., Narula, J., Fayad, Z. A., Bagiella, E., Zhao, S. & Nadkarni, G. N. (2020). *Association of treatment dose anticoagulation with in-hospital survival among hospitalized patients with Covid-19*. **Journal of the American College of Cardiology**, 76(1), 122-124. doi:10.1016/j.jacc.2020.05.001

CARDIOVASCULAR RESEARCH

El mecanismo que emplea el virus de la gripe para provocar daño cardíaco



Un trabajo liderado por investigadores del CNIC, y que contó con la participación del CSIC, CIBERES, CIBERCV y el Hospital Clínico San Carlos, describió la fisiopatología cardíaca asociada a la infección por el virus de la gripe (especialmente en un virus muy patogénico en humanos), que puede derivar en muerte prematura. Los investigadores mostraron que la infección y replicación del virus en el corazón produce un fallo en la transmisión del impulso eléctrico cardíaco, que puede desembocar en la muerte. Los resultados, publicados en **Cardiovascular Research**, destacan la potencial relevancia de la detección temprana del virus de la gripe en casos clínicos con daño cardíaco agudo durante las temporadas o brotes de gripe.

El trabajo evaluó los mecanismos relacionados con el daño cardíaco en la infección por el virus de la gripe *in vivo* en un modelo de ratón y en células musculares cardíacas derivadas de células humanas pluripotentes. A nivel molecular, los resultados encontrados en células musculares cardíacas derivadas de células humanas pluripotentes indican que el virus más patogénico permanece más tiempo en el corazón y produce alteraciones, como la modificación de los canales iónicos que son responsables de la transmisión del impulso eléctrico cardíaco, lo que apoya la muerte prematura encontrada en estos animales. También destacan la relevancia de la detección temprana del virus de la gripe en casos clínicos con enfermedad cardíaca aguda durante los brotes de gripe, que permitirá un diagnóstico y tratamiento precoz de estos pacientes.

El trabajo evaluó los mecanismos relacionados con el daño cardíaco en la infección por el virus de la gripe *in vivo* en un modelo de ratón y en células musculares cardíacas derivadas de células humanas pluripotentes. A nivel molecular, los resultados encontrados en células musculares cardíacas derivadas de células humanas pluripotentes indican que el virus más patogénico permanece más tiempo en el corazón y produce alteraciones, como la modificación de los canales iónicos que son responsables de la transmisión del impulso eléctrico cardíaco, lo que apoya la muerte prematura encontrada en estos animales. También destacan la relevancia de la detección temprana del virus de la gripe en casos clínicos con enfermedad cardíaca aguda durante los brotes de gripe, que permitirá un diagnóstico y tratamiento precoz de estos pacientes.

"Estos hallazgos alertan sobre la necesidad de identificación precoz del virus en pacientes con afectación cardíaca aguda durante los periodos de gripe", concluyen los autores.

Filgueiras-Rama, D., Vasilijevic, J., Jalife, J., Noujaim, S. N., Alfonso, J. M., Nicolás-Ávila, J. A., ... Falcón, A. (2020). *Human Influenza A virus causes myocardial and cardiac-specific conduction system infection associated with early inflammation and premature death*. **Cardiovascular Research**. doi:10.1093/cvr/cvaa117

NATURE COMMUNICATIONS

Diseñan un modelo de ratón para estudiar la función mecánica de las proteínas *in vivo*

El laboratorio de Mecánica Molecular del Sistema Cardiovascular del CNIC, dirigido por **Jorge Alegre Cebollada**, en colaboración con un equipo científico internacional, desarrolló el primer modelo de ratón que permite estudiar de forma directa la función mecánica de las proteínas en organismos vivos.

El modelo, que se publicó en la revista **Nature Communications**, se basa en la inserción en la proteína titina, una de las responsables de la elasticidad del músculo esquelético y cardíaco, de un módulo llamado HaloTag-TEV, que aúna tres funcionalidades, explicó el **Dr. Alegre**. "Gracias a este módulo que introducimos en el gen podemos, por un lado, marcar fluorescentemente la proteína, con lo que resulta sencillo seguir dónde dicho módulo se ha insertado correctamente".

Pero, además, incluye una diana para el corte específico de la proteína, lo que posibilita interrumpir su función mecánica en un momento dado de manera controlada y estudiar, a continuación, las consecuencias directamente derivadas de esa interrupción. Por último, confiere a la proteína un punto de anclaje a superficies que facilita su posterior estudio, una vez aislada, por medio de técnicas de molécula individual.



"Todo ello contribuye a establecer por primera vez un puente entre la modulación de las propiedades mecánicas de proteínas y sus consecuencias a nivel celular", destacó el **Dr. Alegre**.

El módulo HaloTag-TEV es aplicable a otras proteínas con función mecánica, con lo que en un futuro podrá utilizarse para estudiar otros sistemas, incluyendo algunos relacionados con diversas enfermedades musculares y del corazón.

Rivas-Pardo, J. A., Li, Y., Mártonfalvi, Z., Tapia-Rojas, R., Unger, A., Fernández-Trasancos, Á., ... Alegre-Cebollada, J. (2020). *A HaloTag-TEV genetic cassette for mechanical phenotyping of proteins from tissues*. **Nature Communications**, 11(1), 2060. doi:10.1038/s41467-020-15465-9

JACC**Identifican un biomarcador que detecta la existencia de aterosclerosis antes de tener síntomas**

Investigadores del CNIC, del Instituto de Investigación Sanitaria-Fundación Jiménez Díaz (IIS-FJD) y del CIBERCV demostraron que una de las proteínas presentes en la placa de ateroma, en sus estados más iniciales, podría usarse como biomarcador para detectar la aterosclerosis en la fase subclínica, antes de que se presenten los primeros síntomas.

El estudio, publicado en *Journal of American College of Cardiology (JACC)*, concluye que la activación del sistema del complemento es uno de los cambios moleculares más característicos en las primeras etapas del desarrollo de la placa aterosclerótica. Además, muestra que los niveles plasmáticos de la proteína del complemento C5

podrían utilizarse para identificar a aquellas personas que presentan aterosclerosis subclínica de una forma no invasiva y con un coste económico menor.

“Esta identificación precoz serviría para seleccionar a aquellos individuos en los que estaría recomendado

realizar pruebas con técnicas de imagen más costosas, para evaluar su riesgo cardiovascular de forma más precisa”, señaló el **Dr. Jesús Vázquez**, jefe del Laboratorio de Proteómica Cardiovascular del CNIC y uno de los coordinadores del estudio.

En el artículo han participado la Comunidad de Madrid (Complemento II-CM, S2017/BMD-3673) y la Fundación “la Caixa” (HR17-00247).

Martínez-López, D., Roldán-Montero, R., García-Marqués, F., Núñez, E., Jorge, I., Camafeita, E., ... Martín-Ventura, J. L. (2020). *Complement C5 protein as a marker of subclinical atherosclerosis*. *Journal of the American College of Cardiology*, 75(16), 1926. doi:10.1016/j.jacc.2020.02.058

JACC**La aterosclerosis progresa de forma rápida en personas sanas a partir de los 40 años**

Casi la mitad de las personas aparentemente sanas de entre 40 y 50 años podría estar desarrollando una acumulación de placas de grasa —ateroma— en las arterias y de una forma mucho más rápida de lo que se pensaba hasta ahora. La revista *JACC* publicó nuevos datos del estudio PESA-CNIC-Santander que demuestran que las placas de ateroma se extienden rápidamente por las arterias de sujetos asintomáticos en el 40% de las personas entre 40 y 50 años.

Los investigadores del CNIC, dirigidos por el **Dr. Valentín Fuster**, Director del CNIC, vieron, además, que la progresión de la aterosclerosis está directamente relacionada con los factores tradicionales de la enfermedad cardiovascular: edad, sexo, hipertensión, colesterol, tabaco y diabetes.



Los investigadores concluyen que estos hallazgos, aunque deben ser validados en un futuro próximo con la presencia de eventos en la cohorte del PESA, son de gran valor para identificar estrategias que permitan prevenir la epidemia de la enfermedad cardiovascular.

López-Melgar, B., Fernández-Friera, L., Oliva, B., García-Ruiz, J. M., Sánchez-Cabo, F., Bueno, H., ... Fuster, V. (2020). *Short-term progression of multiterritorial sub-clinical atherosclerosis*. *Journal of the American College of Cardiology*, 75(14), 1617-1627. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.02.026>

NATURE COMMUNICATIONS**Descubren nuevos mecanismos moleculares que regulan las células centinela del sistema inmune**

Publicado en *Nature Communications*, el estudio sugiere la posibilidad de regular el número y la actividad de estos macrófagos mediante la utilización de fármacos que modulan la actividad del receptor nuclear RXR. Los investigadores del CNIC, en colaboración con el Hospital Mount Sinai de Nueva York (EE.UU.), descubrieron un nuevo mecanismo molecular mediado por receptores nucleares que determina la identidad y expansión de una de las células que trabajan como centinelas de la salud, los macrófagos. En concreto, este nuevo mecanismo afecta a los macrófagos residentes en las cavidades serosas —membranas que recubren y protegen algunos órganos—. La información podría tener importantes repercusiones para el tratamiento de algunas enfermedades que afectan a las cavidades serosas y a los órganos que contienen, como es el caso del cáncer o el infarto de miocardio.

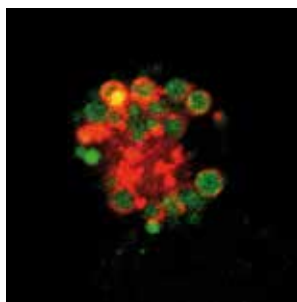
Existen tres membranas serosas: el peritoneo, que tapiza la cavidad abdominal; la pleura, que rodea los pulmones, y el pericardio, en torno al corazón. “Una de las principales funciones de los macrófagos residentes en estas cavidades es mantener la homeostasis mediante la eliminación de células muertas”, explica la **Dra. Mercedes Ricote**, coordinadora del estudio. Además, estudios recientes han demostrado que estos macrófagos son capaces de infiltrar órganos adyacentes que han sufrido un daño, “generando una respuesta reparativa rápida, efectiva e independiente del reclutamiento de precursores de macrófagos por vía vascular”, señala.

En el estudio se ha demostrado que la expansión de los macrófagos peritoneales tras el nacimiento, así como su mantenimiento durante etapas de la vida adulta, son pro-

cesos controlados por un miembro de la familia de receptores nucleares, el receptor X de retinoides (RXR).

Utilizando modelos de cáncer de ovario en ratón, la investigación muestra que los macrófagos peritoneales son capaces de infiltrar tumores de ovario y actuar como 'macrófagos asociados a tumor', "favoreciendo así el crecimiento tumoral", explica la **Dra. Ricote**.

Los hallazgos, asimismo, demuestran que la pérdida de función de RXR causa una disminución en el número de macrófagos de la cavidad peritoneal y, por tanto, un menor aporte de dichos macrófagos a los tumores ováricos en crecimiento, que tiene como consecuencia una disminución en la progresión de la enfermedad.



Las científicas destacan que su trabajo sugiere la posibilidad de modular la actividad de RXR mediante el uso de fármacos, alguno de ellos empleado en la actualidad para el tratamiento de linfomas cutáneos. "Nuestra investigación podría tener implicaciones terapéuticas en patologías en las que los macrófagos que residen en las

cavidades serosas pueden contribuir al desarrollo de la enfermedad, como el cáncer, o actuar reparando los tejidos afectados, como el infarto de miocardio", concluyen.

Casanova-Acebes, M., Menéndez-Gutiérrez, M. P., Porcuna, J., Álvarez-Errico, D., Lavin, Y., García, A., ... Ricote, M. (2020). *RXRs control serous macrophage neonatal expansion and identity and contribute to ovarian cancer progression*. **Nature Communications**, 11(1), 1655. doi:10.1038/s41467-020-15371-0

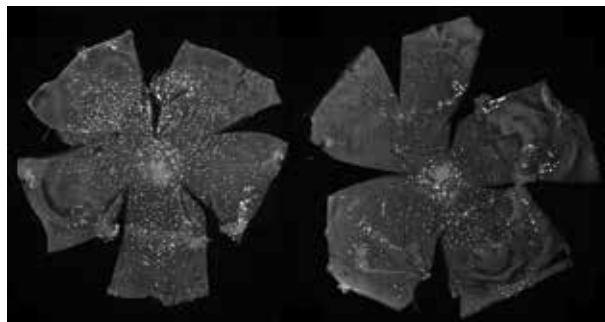
JOURNAL OF EXPERIMENTAL MEDICINE

Identifican por primera vez un circuito de regulación inmunológica que podría ser clave en el desarrollo de patologías inflamatorias oculares

Un equipo del CNIC identificó por primera vez un circuito de regulación inmunológica ocular controlado por un subtipo de células endoteliales, las células que recubren el interior de los vasos sanguíneos. El hallazgo ha sido posible gracias al análisis de la expresión génica de 8.000 células de la coroides —la membrana situada en la parte posterior del ojo, entre la retina y la esclerótica—. Los resultados del trabajo, que se publicaron en **Journal of Experimental Medicine**, no solo abren nuevas perspectivas para el estudio de enfermedades vasculares de la retina y de patologías inflamatorias que afectan a la coroides, sino también para su tratamiento.

La investigación aporta información muy valiosa para comprender cómo las células endoteliales de la coroides pueden regular la aparición de patologías inflamatorias y enfermedades vasculares en la retina. Los autores anali-

zaron la coroides del ratón adulto mediante una técnica denominada 'single cell RNAseq', que permite el análisis de la expresión génica de miles de células de manera individual y simultánea.



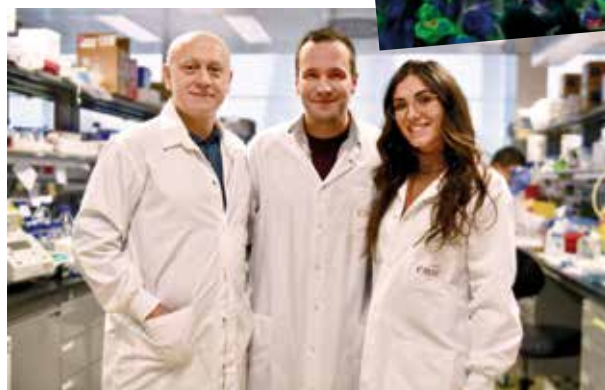
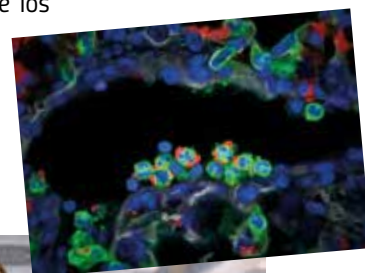
Lehmann, G. L., Hanke-Gogokhia, C., Hu, Y., Bareja, R., Salfati, Z., Ginsberg, M., ... Benedicto, I. (2020). *Single-cell profiling reveals an endothelium-mediated immunomodulatory pathway in the eye choroid*. **Journal of Experimental Medicine**, 217(6), e20190730. doi:10.1084/jem.20190730

NATURE IMMUNOLOGY

Los neutrófilos contienen un programa de 'desarme' que evita que el sistema inmune se 'descontrole'

Investigadores del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC) descubrieron un mecanismo de 'desarme' que protege a nuestro cuerpo de la acción descontrolada del sistema inmune. Este nuevo sistema de control inmune se localiza en unas de las células más importantes del sistema inmunológico: los neutrófilos. La información, que se publicó en **Nature Immunology**, puede tener importantes repercusiones sobre algunas enfermedades, como el infarto de miocardio, el ictus o los procesos inflamatorios agudos.

El trabajo identificó un programa intrínseco a las células que modifica el proteoma de los neutrófilos en la circulación y causa la pérdida progresiva del contenido tóxico de los gránulos y la reducción de la capacidad de formación de NETs; es decir, de los principales



mecanismos ofensivos del neutrófilo. Dicho programa está impulsado por el receptor CXCR2 y por los reguladores de los ritmos circadianos.

Los hallazgos muestran que los neutrófilos poseen “un sistema que, de forma natural, disminuye paulatinamente su capacidad tóxica a lo largo del tiempo, de manera que, según envejecen, se van desarmando antes de poder dañar a los tejidos sanos. Hay muchas enfermedades que dañan más o menos en función de si suceden durante el día o durante la noche, y este proceso de desarme ayuda a explicar el origen de esas diferencias clínicas”, explican los investigadores.

Adrover, J. M., Aroca-Crevillén, A., Crainiciuc, G., Ostos, F., Rojas-Vega, Y., Rubio-Ponce, A., ... Hidalgo, A. (2020). *Programmed 'disarming' of the neutrophil proteome reduces the magnitude of inflammation*. **Nature Immunology**.
doi:10.1038/s41590-019-0571-2

DEVELOPMENT CELL

Descubren un nuevo origen de los vasos linfáticos del corazón

El estudio, que se publicó en *Development Cell*, identificó y caracterizó un nuevo nicho vasculogénico que contribuye al desarrollo linfático coronario y muestra que los vasos linfáticos cardiacos son de origen y función heterogéneos. Los resultados desvelaron que la vasculatura linfática del corazón no tiene un único origen, sino que se forma mediante la participación de células procedentes de distintos tejidos.

Este trabajo abre una nueva vía para futuros estudios sobre el mecanismo involucrado en la vasculogénesis linfática en este nuevo nicho y sobre la diversidad funcional de los vasos linfáticos cardiacos.

El estudio, liderado por el grupo del **Dr. Miguel Torres** desde el CNIC, investigó el origen del sistema linfático coronario durante la formación del corazón en el embrión del ratón y demuestra que, en el corazón, hay una segunda población de células linfáticas que se recluta más tarde en el desarrollo y no se origina de las venas, sino de lo que se conoce como “segundo campo cardiaco”.

Dicho segundo campo cardiaco está compuesto por células multipotentes; es decir, “capaces de producir diferentes tipos celulares del corazón, como cardiomiocitos (las células del músculo cardíaco), células de músculo liso y células endoteliales de las arterias y venas”.

Uno de los aspectos más sorprendentes de la investigación ha sido encontrar que las células linfáticas provenientes del segundo campo cardiaco se mezclan con células linfáticas de otro origen, seguramente venoso, y entre las dos poblaciones forman los vasos linfáticos de la parte ventral del corazón.

Este resultado indica que la nueva población celular descubierta no solo aporta un mayor número de células al sis-

tema linfático, sino que lidera un proceso específico e irremplazable para la formación de la vasculatura linfática del corazón. “Este funcionamiento revela, por primera vez, la especialización de subpoblaciones endoteliales en la formación de la vasculatura coronaria y abre la puerta a un mejor entendimiento de la formación de vasos linfáticos, un proceso esencial no solo para el desarrollo embrionario del corazón sino para su respuesta a estrés o enfermedad de corazón en el corazón adulto”.



Lioux, G., Liu, X., Temiño, S., Oxendine, M., Ayala, E., Ortega, S., ... Torres, M. (2020). *A second heart field-derived vasculogenic niche contributes to cardiac lymphatics*. **Developmental Cell**.
doi: 10.1016/j.devcel.2019.12.006

NATURE COMMUNICATIONS

El 'airbag' que protege a las células frente al estrés

Un equipo del CNIC identificó los mecanismos moleculares que permiten a nuestras células adaptarse, protegerse y sobrevivir frente al estrés mecánico. Los resultados, que se publicaron en **Nature Communications**, muestran que existen moléculas que actúan como una especie de 'airbag' frente al estrés mecánico. Sin este sistema de protección y adaptación, por ejemplo, el corazón, que está sometido a fuerzas mecánicas constantes, “no podría ejercer correctamente su función de bombeo sanguíneo”, explica el **Dr. Miguel Ángel del Pozo**, autor principal de este trabajo.

Las células humanas tienen la capacidad de percibir, adaptarse y/o responder a las fuerzas mecánicas. “En ocasiones, estas fuerzas pueden resultar excesivas, sometiendo a las células a un estrés mecánico que puede producir la rotura de la envuelta que protege a la célula, con la consi-



guiente muerte celular. Para evitar esta ruptura y prevenir así la muerte celular, la naturaleza ha desarrollado sensores moleculares que se 'encienden' en respuesta a estas fuerzas e inician procesos de adaptación y protección. El objetivo de esta respuesta es poder adaptar las células a dichas fuerzas antes de que puedan resultar lesivas para el tejido u órgano sometido a dichas fuerzas".

La investigación identificó unos pliegues o arrugas relativamente grandes de la envuelta celular que son capaces de desplegarse o alisarse al estirar la célula, y así proveer a la célula de una envuelta extra que evitaría una rotura ante un estiramiento excesivo. "Sería análogo a un acordeón, que al estirarse se despliega, y eso hace que no se rompa al tirar de él", explican los investigadores. Por lo tanto, estos pliegues actúan como una especie de 'airbag' frente al estrés mecánico.

Además, han descubierto varias moléculas que forman parte de este mecanismo que permite a la célula percibir la fuerza mecánica e iniciar los cambios bioquímicos necesarios para adaptarse al estrés mecánico.

En colaboración con el **Dr. Alegre-Cebollada**, del CNIC, hallaron dos moléculas con funciones opuestas; "es decir, un tipo de moléculas protegerían a la célula frente al estrés mecánico (FBP17), mientras que las otras la sensibilizarían (ABL)", afirman los científicos.

Ambas moléculas, trabajando de forma ordenada, consiguen coordinar los cambios en la envuelta celular que protege la célula y el esqueleto celular que le confiere estructura y solidez, de tal forma que se consigue una célula más resistente al estrés mecánico.

Además, lograron alterar los niveles o la actividad de estas moléculas en células humanas. De esta forma, aseguran, "al inhibir el gen ABL, se consigue proteger a la célula frente al estrés mecánico, mientras que al inhibir el gen FBP17 se sensibiliza a la célula".

La información que desvela este trabajo es relevante debido a que entender el proceso de protección celular frente al estrés mecánico "nos permite comprender mejor las bases moleculares de enfermedades como algunos tipos de distrofias musculares, cardiopatías o patologías pulmonares o vasculares, en las que se produce una sensibilidad al ejercicio físico o lesiones en órganos con alta actividad mecánica como el corazón, los pulmones, los músculos o los vasos sanguíneos. Esto abre la puerta en un futuro a posibles terapias en pacientes con estas patologías", concluyen los investigadores.

Echarri, A., Pavón, D. M., Sánchez, S., García-García, M., Calvo, E., Huerta-López, C., ... Del Pozo, M. A. (2019). *An Abl-FBP17 mechanosensing system couples local plasma membrane curvature and stress fiber remodeling during mechanoadaptation*. **Nature Communications**, 10(1), 5828.
doi:10.1038/s41467-019-13782-2



EUROPACE

La medicina personalizada llega a los pacientes con fibrilación auricular

Los pacientes con fibrilación auricular, la arritmia más común en la población, están más cerca de poder acceder a una medicina personalizada. Los resultados de una investigación liderada por el **Dr. David Filgueiras**, del CNIC, el Hospital Clínico San Carlos de Madrid y el CIBERCV, demuestran que es posible monitorizar y predecir la progresión individual de la fibrilación auricular gracias a la información eléctrica cardíaca obtenida desde dispositivos tipo marcapasos o desfibriladores. El trabajo ha contado con financiación de la Fundación Interhospitalaria para la Investigación Cardiovascular (Fundación FIC).

El estudio, que se publicó en **Europace** y en el que participaron 51 hospitales españoles, indica que, gracias a la señal eléctrica cardíaca de los pacientes portadores de marcapasos o desfibriladores automáticos implantables, es posible monitorizar y predecir la progresión de la arritmia de forma personalizada y específica para cada paciente. Esto se logra mediante la tecnología actual de transmisión remota presente en dispositivos implantables, tipo marcapasos, a través de la cual se puede analizar la señal eléctrica del corazón durante los episodios de fibrilación auricular y, así, establecer tanto el estadio de la enfermedad como la velocidad de progresión de la misma.

Según el **Dr. Filgueiras**, "esta tecnología abre enormes posibilidades hacia una medicina personalizada para pacientes con fibrilación auricular", porque "nos permite conocer la tasa de progresión de la arritmia de una forma paciente-específica y optimizar el momento oportuno para las actuales opciones de tratamiento".

Para el **Dr. Julián Villacastín**, director del Instituto Cardiovascular del Hospital Clínico San Carlos, esta nueva aproximación en el diagnóstico de la fibrilación auricular "permitirá monitorizar la influencia de las distintas medidas terapéuticas en la progresión de la arritmia".

Lillo-Castellano, J. M., González-Ferrer, J. J., Marina-Breyse, M., Martínez-Ferrer, J. B., Pérez-Álvarez, L., Alzueta, J., ... Filgueiras-Rama, D. (2019). *Personalized monitoring of electrical remodelling during atrial fibrillation progression via remote transmissions from implantable devices*. **EP Europace**.
doi:10.1093/europace/euz331

EMBO MOLECULAR MEDICINE**El bloqueo de una proteasa podría mejorar la terapia de la enfermedad inflamatoria intestinal**

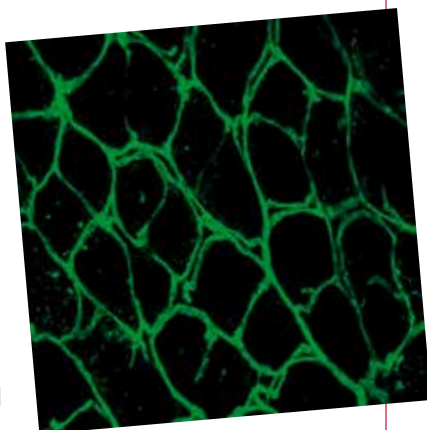
Investigadores del CNIC y del CSIC identificaron una molécula, denominada proteasa MT1-MMP, que en el futuro puede convertirse en una nueva diana terapéutica para tratar la enfermedad inflamatoria intestinal. Los resultados del estudio, liderado por la **Dra. Alicia G. Arroyo**, publicados en **EMBO Molecular Medicine**, muestran que el bloqueo de esta proteasa podría mejorar el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal.

Durante la colitis, los vasos sanguíneos del intestino se duplican por mecanismos poco conocidos. Los investigadores del grupo de la **Dra. Alicia G. Arroyo** han implementado técnicas de microscopía y de análisis de imagen 3D para la caracterización de dichos eventos de duplicación vascular en un modelo de colitis experimental en ratones. Utilizando estas herramientas, el equipo ha demostrado que la eliminación de la proteasa MT1-MMP de las células endoteliales que forman los vasos sanguíneos disminuye la duplicación de dichos vasos en el intestino inflamado y la severidad de la colitis.

El hallazgo tiene potenciales implicaciones clínicas, destacan los autores. Por un lado, "en el estudio se ha observado que los pacientes que padecen enfermedad inflamatoria leve presentan mayores niveles de TSP1 en el suero, lo que podría ser útil como biomarcador de actividad de la enfermedad", asegura **Alicia G. Arroyo**.

Además, se logró reducir la duplicación vascular en ratones con colitis mediante la administración de un anticuerpo inhibidor de la proteasa MT1-MMP o de un péptido de TSP1 bloqueante de su unión a la integrina $\alpha\beta3$. Es decir, la vía MT1-MMP/TSP1/integrina $\alpha\beta3$ constituye una nueva diana terapéutica, sobre todo para formas leves de la enfermedad inflamatoria intestinal.

El estudio, concluyen, "representa una nueva oportunidad para el tratamiento personalizado de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, pero también de otras enfermedades en las que la duplicación capilar puede contribuir a su progresión, como el cáncer". ■



Esteban, S., Clemente, C., Koziol, A., Gonzalo, P., Rius, C., Martínez, F., ... Arroyo, A. G. (2019). *Endothelial MT1-MMP targeting limits intussusceptive angiogenesis and colitis via TSP1/nitric oxide axis*. **EMBO Molecular Medicine**, e10862. doi:10.15252/emmm.201910862

LA CONVOCATORIA ERC-2020-COG DE ERC CONSOLIDATOR SELECCIONA DOS PROYECTOS DEL CNIC

'ProtMechanics-Live', que dirige el Dr. Jorge Alegre, se basa en la experiencia única en mecánica e ingeniería de proteínas, biofísica, bioquímica y biología cardiovascular y permitirá investigar la mecánica de proteínas por primera vez en su contexto fisiológico funcionalmente relevante

'AngioUnrestUHD', que dirige el Dr. Rui Benedito, propone utilizar nuevas herramientas y métodos de investigación innovadores para avanzar en la comprensión de la biología de los vasos sanguíneos en distintos contextos fisiológicos y patológicos

Dos proyectos del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC) fueron seleccionados en la convocatoria ERC-2020-CoG de la Comisión Europea. 'ProtMechanics-Live: Uncovering protein mechanics in physiology and disease', dirigido por el **Dr. Jorge Alegre**, y 'AngioUnrestUHD: Understanding and modulating vascular arrest with ultra-high definition', dirigido por el **Dr. Rui Benedito**, recibirán 2 y 2,3 millones de euros para los próximos cinco años respectivamente.

En esta convocatoria, de los ocho proyectos ERC Consolidator en el área de Ciencias de la Vida concedidos en España, dos han sido para investigadores del CNIC. En total, la convocatoria ERC-2020-CoG de la Comisión Europea financió 22 proyectos en España en todas las categorías.

El objetivo principal del programa del European Research Council (ERC) es financiar ideas 'fronterizas' que pueden revolucionar la salud y la sociedad del futuro. Su criterio principal es apoyar la investigación de excelencia. Los proyectos financiados se enmarcan dentro del programa ERC Consolidator Grant, que se dirige a investigadores jóvenes que ya han demostrado gran liderazgo dirigiendo su grupo, pero aún están en una etapa de consolidación. El ERC es la primera organización europea que colabora en la financiación de proyectos de investigación fundamental basados en el criterio único de la excelencia científica de un investigador y de la fuerza innovadora de su idea, sin importar su nacionalidad o su campo de investigación.

ESTUDIANDO LA MECÁNICA DE PROTEÍNAS EN SU CONTEXTO

El laboratorio de Mecánica Molecular del Sistema Cardiovascular, que dirige el **Dr. Jorge Alegre**, trabaja en la mecánica de las proteínas como un factor clave para la forma y función del corazón. "El proyecto 'ProtMechanics-Live' se basa en nuestra experiencia única en mecánica e ingeniería de proteínas, biofísica, bioquímica y biología cardiovascular, que ahora nos permitirá investigar la mecánica de



proteínas, por primera vez, en su contexto fisiológico funcionalmente relevante", afirma el **Dr. Alegre**.

Que las células y los organismos vivos en general responden al ambiente y a sus variaciones es algo ya conocido. Sin embargo, de entre esas condiciones ambientales a las que los seres vivos deben adaptarse, a menudo nos olvidamos de las fuerzas mecánicas que continuamente se ejercen sobre ellos, comenta el **Dr. Alegre**. "Esta relación entre las células y los componentes mecánicos de su entorno es sumamente importante, y detrás de ella se encuentra la explicación a numerosos fenómenos relacionados con la enfermedad, como la metástasis en el caso del cáncer, la aterosclerosis, o diferentes trastornos cardiovasculares, como las miocardiopatías en las que los mecanismos moleculares primordiales subyacentes siguen siendo esquivos", explica el **Dr. Alegre**.

Aunque por métodos indirectos se ha podido inferir que la mecánica de proteínas debe de ser importante en estos procesos, "todavía no entendemos muy bien los mecanismos involucrados, fundamentalmente por la ausencia de métodos que puedan modular la mecánica de las proteínas en sistemas vivos".

El proyecto, financiado con 2 millones de euros para los próximos cinco años, ahora tiene como objetivo superar las "barreras técnicas al progreso científico estableciendo la manipulación de la mecánica de las proteínas en células vivas y animales como un nuevo campo de investigación".



En las últimas décadas, la ciencia se ha beneficiado del desarrollo de nuevas tecnologías que han permitido estudiar el comportamiento mecánico de las proteínas, últimas responsables a nivel molecular de que las células sean capaces de sentir y generar fuerzas. Estas técnicas han facilitado el acceso a la caracterización de las propiedades mecánicas de moléculas individuales, estudiadas una a una, lo que ha transformado el conocimiento que teníamos acerca de la relación entre las fuerzas y las moléculas biológicas. Sin embargo, estos métodos pioneros tienen una limitación: solo pueden aplicarse en sistemas simplificados en el laboratorio, muy lejos de un sistema vivo. 'ProtMechanics-Live' conseguirá trasladar estos estudios al entorno natural de las proteínas, la célula viva, para comprender cómo se integra la mecánica de proteínas con el resto de sistemas que permiten la vida. Estos estudios hasta ahora no resultaban posibles.

Tres son los objetivos planteados en esta innovadora propuesta. "Por un lado —asegura el **Dr. Alegre**— abordaremos las limitaciones tecnológicas actuales mediante la generación de modelos genéticos de pérdida y ganancia de función mecánica basados en la ingeniería de proteínas. Aplicaremos estas nuevas herramientas a la proteína gigante titina, un importante nodo de generación y detección de fuerza de los cardiomiocitos involucrada en diferentes enfermedades cardíacas".

Una vez generadas las herramientas, continúa el **Dr. Alegre**, "las explotaremos para definir cómo las perturbaciones de la mecánica de la titina afectan a la función de los cardiomiocitos sanos y enfermos. Esperamos que, eventualmente, nuestros estudios puedan arrojar luz sobre la contribución de la mecánica de la titina al inicio y progresión de diferentes miocardiopatías, tanto de origen genético como adquiridas tras eventos como el infarto de miocardio".

Es de destacar que, en su informe de evaluación, el panel de expertos internacionales que ha evaluado la propuesta comentó que había quedado "impresionado por la calidad de la misma, que se consideraba altamente innovadora".

BIOLOGÍA DE LOS VASOS SANGUÍNEOS

'AngioUnrestUHD: Understanding and modulating vascular arrest with ultra-high definition', el proyecto que dirige el **Dr. Rui Benedito**, propone utilizar nuevas herramientas y métodos de investiga-

ción para avanzar en la comprensión de la biología de los vasos sanguíneos en distintos contextos fisiológicos y patológicos. "Este conocimiento nos servirá para identificar mejores estrategias para promover el desarrollo de vasos sanguíneos en la enfermedad cardiovascular isquémica, curar malformaciones vasculares o inhibir la angiogénesis en tumores", explica el **Dr. Benedito**.

Sabemos, dice el jefe del Grupo de Genética Molecular de la Angiogénesis del CNIC, que la modulación terapéutica de la proliferación y migración de células vasculares es esencial para la inhibición eficaz de la angiogénesis en el cáncer o su inducción en la enfermedad cardiovascular.

Actualmente, se asume que un aumento en los niveles de factor de crecimiento o estimulación mitógena es beneficioso para la angiogénesis, ya que conduce a un incremento tanto de la proliferación como de la formación endotelial.

"Gracias al uso de innovadores enfoques genéticos y de imagen, hemos dilucidado un mecanismo dependiente del contexto desconocido hasta ahora, mediante el cual los entornos altamente mitogénicos (que estimulan la división celular) pueden ser perjudiciales para la angiogénesis y conducir a la detención del ciclo celular de las células endoteliales, lo que en última instancia reduce la eficiencia de la angiogénesis".

Este mecanismo identificado, añade, "puede explicar el fallo de la angiogénesis funcional mediante terapias de suministro de factor de crecimiento vascular, como las que se utilizaban para tratar la enfermedad cardiovascular isquémica".

El proyecto, financiado con 2,3 millones de euros para los próximos cinco años, postula que una mejor comprensión y modulación del proceso de detención hipermitogénica identificado puede permitir que la angiogénesis se induzca de manera más eficaz.

Su grupo, gracias a los avances recientes en la síntesis de ADN, la edición de genes CRISPR, la microscopía y las tecnologías de seguimiento de linajes celulares, ha desarrollado nuevas herramientas genéticas, modelos animales y métodos de amplia relevancia que permiten el estudio de la función genética con mayor fiabilidad y definición. ■



CÓMO LAS TERAPIAS DEL CÁNCER FACILITAN LA ATEROSCLEROSIS Y LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

EL OBJETIVO ES INVESTIGAR EL PAPEL DE LA **HEMATOPOYESIS CLONAL** —FORMACIÓN DE CLONES A PARTIR DE CÉLULAS MADRE MUTADAS— PROMOVIDA POR LAS **TERAPIAS CONTRA EL CÁNCER** EN EL DESARROLLO DE **ATEROSCLEROSIS Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR** ASOCIADA

El consorcio internacional 'Cancer Therapy-Related Clonal Hematopoiesis as a Driver of Accelerated Atherosclerosis' (Mutaciones somáticas y hematopoyesis clonal relacionadas con las terapias oncológicas en la progresión de la aterosclerosis), coordinado por el **Dr. José Javier Fuster**, del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), y financiado con más de 624.000 € por la red ERA-CVD (European Research Area Network on Cardiovascular Diseases), financiado por la Comisión Europa en el marco del programa H2020, de los que 167.000 capitalizados a través del ISCIII corresponden al CNIC y tiene como objetivo investigar el papel de la hematopoyesis clonal —formación de clones a partir de células madre mutadas— promovida por las terapias contra el cáncer en el desarrollo de aterosclerosis y enfermedad cardiovascular asociada.

El consorcio cuenta con expertos internacionales en hematología y enfermedad cardiovascular, como el grupo de investigadores de **Chloé James**, del INSERM y la Université de Bordeaux (Francia), y el de **Carolina Greco**, del Istituto Clinico Humanitas (Italia), quienes colaboran en el análisis de varios modelos innovadores de hematopoyesis clonal y exposición a terapias frente al cáncer.

Cada día, explica el **Dr. José Javier Fuster**, el organismo genera en torno a "200.000 millones de células sanguíneas", el equivalente a las células presentes en aproximadamente "100 corazones humanos".

"La alta tasa de proliferación celular necesaria para generar las células sanguíneas implica que se produzcan errores en el mantenimiento del ADN, que dan lugar a la adquisición de mutaciones. La mayor parte de estas mutaciones no tienen ningún efecto, pero algunas proporcionan una ventaja competitiva a la célula mutante, lo que lleva a su expansión en la población de células sanguíneas".

Este proceso, llamado hematopoyesis clonal, se conoce desde hace muchos años y se sabe que es una parte esencial en el desarrollo de cánceres sanguíneos, como leucemias. Pero estudios recientes sugieren que el fenómeno de hematopoyesis clonal puede ser también un nuevo factor de riesgo cardiovascular.



"Este fenómeno es especialmente frecuente en pacientes y supervivientes de cánceres no sanguíneos, que son independientes de las mutaciones adquiridas presentes en células de la sangre, lo que parece estar relacionado con la exposición a ciertas terapias contra el cáncer", comenta el investigador del CNIC.

El conocimiento es importante para diseñar estrategias de prevención o tratamiento personalizadas, dirigidas específicamente a prevenir el efecto de las mutaciones en células sanguíneas ligadas al fenómeno de hematopoyesis clonal facilitada por las terapias frente al cáncer.

Y aunque en los últimos años se ha logrado una importante disminución en las tasas de mortalidad en pacientes con cáncer, muchos supervivientes se enfrentan a varios problemas de salud y, en especial, a un riesgo elevado de muerte por enfermedad cardiovascular, cuyas causas se desconocen en gran medida.

Recientemente, se ha sugerido que algunas de estas mutaciones en células sanguíneas pueden también contribuir al desarrollo de una enfermedad cardíaca y ser, de hecho, un factor de riesgo cardiovascular completamente nuevo.

Uno de los objetivos del trabajo es determinar qué mutaciones específicas pueden tener un papel en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular. En este sentido, asegura el **Dr. Fuster**, este proyecto pretende elucidar un "posible nuevo mecanismo de conexión entre el cáncer, las terapias frente al mismo y el desarrollo de la enfermedad cardiovascular".

Subraya este investigador que este conocimiento será "importante para diseñar estrategias de prevención o tratamiento personalizadas, dirigidas específicamente a prevenir el efecto de las mutaciones en células sanguíneas ligadas al fenómeno de hematopoyesis clonal facilitada por las terapias frente al cáncer".

La investigación, además, servirá para profundizar en las posibles causas que hacen que aproximadamente un 10% de personas tratadas de forma óptima con los fármacos

actuales para la prevención de la enfermedad cardiovascular sufra infartos. "Pensamos que el fenómeno de hematopoyesis clonal podría contribuir a explicar este riesgo cardiovascular, que permanece a pesar de un tratamiento óptimo de los factores de riesgo tradicionales. Asimismo, teniendo en cuenta que la hematopoyesis clonal es un factor de riesgo totalmente diferente e independiente de los tradicionales (colesterol, hipertensión, etc.), y funciona a través de un mecanismo diferente, se podrían diseñar nuevas terapias o estrategias de prevención de la enfermedad cardiovascular", señala el **Dr. Fuster**.

Asimismo, "el desarrollo de tales estrategias podría ser de gran valor para la prevención de la enfermedad cardiovascular en muchos de los más de 32 millones de supervivientes de cáncer existentes en el mundo, una cifra que se espera crezca en los próximos años". ■

UN CONSORCIO LIDERADO POR EL CNIC RECIBE FINANCIACIÓN DE LA FUNDACIÓN "LA CAIXA" PARA DESCUBRIR NUEVAS DIANAS TERAPÉUTICAS EN ATHEROSCLEROSIS

La aterosclerosis (acumulación de colesterol e inflamación de las paredes arteriales) es la primera causa de muerte en el mundo, al comprometer el flujo sanguíneo y provocar, entre otros, infartos cardíacos o cerebrales por la privación de sangre y oxígeno a los tejidos.

Aunque la mayoría de los factores de riesgo (dieta rica en grasa, hipertensión, diabetes, tabaquismo, envejecimiento, sedentarismo) actúan en todo el organismo, estas lesiones se desarrollan en lugares donde el flujo sanguíneo es irregular (p.ej. bifurcaciones arteriales), el cual causa inflamación y hace sensible al vaso a los otros factores de riesgo, fomentando el desarrollo de aterosclerosis. Las terapias actuales (antiinflamatorios, reducción de colesterol) enlentecen la progresión de la enfermedad, pero no la revierten. Es necesario comprender cómo los distintos mecanismos cooperan para mantener la progresión de la enfermedad, incluso cuando un factor específico es anulado.

Para dar respuesta a este problema, la Fundación "la Caixa", dentro de la Convocatoria de Investigación en Salud 2020, ha financiado con 999.988 € el proyecto 'AtheroConvergencia', que llevará a cabo un consorcio liderado por el investigador del CNIC **Miguel Ángel del Pozo**.

Dentro del consorcio, participan también los grupos de los investigadores **Martin A. Schwartz**, Yale University,

New Haven (EE.UU.); **Jacob Fog Bentzon**, Aarhus University (Dinamarca); y **Jesús Ruiz-Cabello**, Asociación Centro de Investigación Cooperativa en Biomateriales.

Mediante 'AtheroConvergencia (Flow-driven inflammation and arterial wall remodeling in atherosclerosis: mechanisms and therapeutic potential)', el consorcio tratará de conseguir nuevos marcadores y dianas terapéuti-



cas en aterosclerosis. Esta iniciativa combina experiencia multidisciplinar y las últimas tecnologías para obtener una comprensión global de la enfermedad, identificar nuevas oportunidades de medicina de precisión para intervenir la aterosclerosis avanzada, y encontrar nuevos marcadores genéticos predictores del riesgo potencial de desarrollar aterosclerosis.

En el proyecto participan también otros investigadores del CNIC, como **Fátima Sánchez**, **Héctor Bueno** o **Carlos del Fresno**. ■

'BIOCLOTAD': EN BUSCA DE UN BIOMARCADOR PARA IDENTIFICAR PRECOZMENTE EL COMPONENTE VASCULAR DEL ALZHEIMER

EL OBJETIVO DEL PROYECTO 'BIOCLOTAD' ES EL DESARROLLO
DE UN **BIOMARCADOR DE NEUROIMAGEN**
PARA IDENTIFICAR EL ESTADO PROCOAGULANTE
EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

El proyecto 'BioClotAD', coordinado por la investigadora Miguel Servet del CNIC, la **Dra. Marta Cortés Canteli**, fue seleccionado por el Programa Conjunto de la UE - Investigación de Enfermedades Neurodegenerativas (JPND) 'Nuevos métodos y tecnologías de imagen y estimulación cerebral relacionados con enfermedades neurodegenerativas'. El proyecto recibirá una financiación de 771.430 € para los próximos tres años. El grupo de la **Dra. Cortés Canteli** contará con una financiación de 227.480 € para este periodo.

JPND es la mayor iniciativa de investigación dirigida a afrontar el reto de las enfermedades neurodegenerativas. Su objetivo es aumentar la inversión coordinada entre los países participantes en la investigación destinada a encontrar causas, desarrollar curas e identificar formas adecuadas de cuidar a las personas con enfermedades neurodegenerativas.

El consorcio está compuesto por cuatro grupos de investigación, formados por expertos de instituciones europeas de vanguardia en neurociencia, bioquímica, imagen preclínica, radioquímica y enfoques traslacionales; además del CNIC, participa el grupo del **Dr. Manuel Desco**, del Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Gregorio Marañón de Madrid (IiSGM); el del **Dr. Dag Sehlin**, Public Health and Caring Sciences de la Universidad de Uppsala (Suecia); y el de la **Dra. Susanne Kossatz**, Klinikum rechts der Isar der Technischen de la Universidad de Múnich (Alemania).

La enfermedad de Alzheimer es la forma más común de demencia y, probablemente, la más devastadora por su impacto en la sociedad. Desgraciadamente, la mayoría de

los enfoques terapéuticos han fracasado debido, en parte, a que se trata de una enfermedad multifactorial.

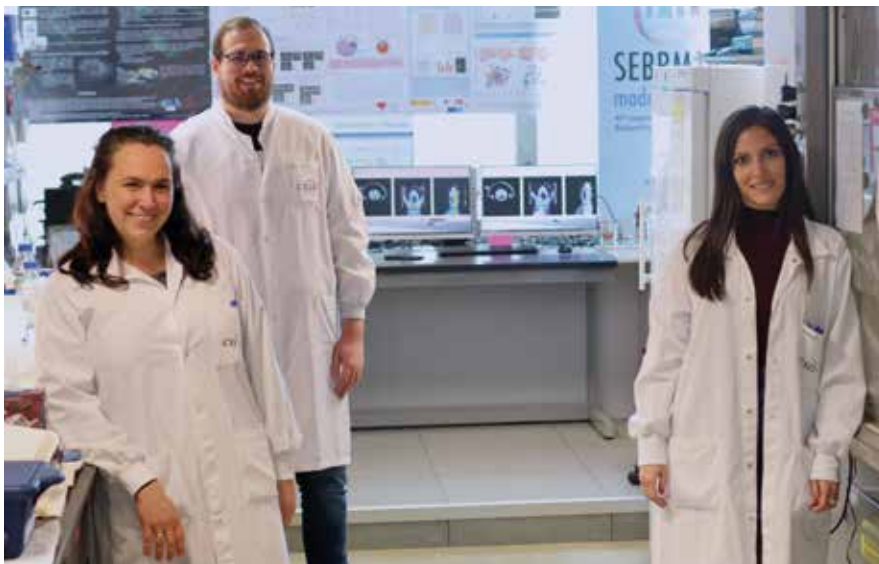
Por ello, los investigadores se centran ahora en el desarrollo de terapias personalizadas, compuestas por múltiples fármacos y dirigidas a los diferentes mecanismos que contribuyen a la patología de un individuo, en vez de la propuesta actual, 'una diana, un tratamiento', que no ha tenido el éxito esperado hasta ahora.

Sin embargo, el éxito de este enfoque precisa el desarrollo de herramientas de diagnóstico adecuadas para identificar los diferentes factores que contribuyen al desarrollo de la enfermedad. Uno de los mecanismos que vale la pena diagnosticar y tratar es el estado procoagulante.

Se sabe que parte del componente vascular presente en esta enfermedad es una hipoperfusión cerebral profunda que, curiosamente, también se produce durante el deterioro cognitivo leve e, incluso, en individuos cognitivamente normales con alto riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer. Esta disminución del flujo sanguíneo cerebral se debe, en parte, a la desregulación crónica de la hemostasia presente en esta patología.

La evidencia creciente muestra que un estado protrombótico está presente en la enfermedad de Alzheimer. Dicho estado protrombótico favorece la formación y persistencia de coágulos de fibrina y contribuye al inicio y progresión de la enfermedad.

Este grupo del CNIC ya demostró que el tratamiento a largo plazo con el inhibidor directo de trombina, dabigatrán,



La evidencia creciente muestra que un estado protrombótico está presente en la enfermedad de Alzheimer, favoreciendo la formación y persistencia de coágulos de fibrina y contribuyendo al inicio y progresión de la enfermedad

inhibe el depósito de fibrina cerebral y preserva la cognición, la perfusión cerebral y la función de la barrera hematoencefálica, y disminuye la neuroinflamación y el depósito de amiloide en un modelo de ratón con alzhéimer (*Journal of the American College of Cardiology*).

Estos resultados han abierto un campo para futuras investigaciones sobre si el uso de anticoagulantes orales ya aprobados podría tener valor terapéutico en el alzhéimer. No obstante, como parte de la multifactorialidad de este trastorno, este estado procoagulante no está presente en el 100% de los pacientes y, por lo tanto, se debe identificar a aquellos que se beneficiarían de este tipo de tratamiento.

“Nuestro proyecto tiene como objetivo el desarrollo de un nuevo biomarcador de imagen no invasivo para identificar este estado procoagulante en la enfermedad de Alzheimer”, asegura la **Dra. Cortés Canteli**.

Para ello, añade, “usaremos modelos animales de la enfermedad de Alzheimer y enfoques de biología molecular en combinación con herramientas de imagen molecular, con el objetivo de desarrollar una sonda adecuada para detectar los coágulos de fibrina en los vasos, pero también dentro del parénquima cerebral”.

La **Dra. Susanne Kossatz**, del Hospital Universitario Klinikum rechts der Isar (TU München) en Múnich, Alemania, señala que su equipo está muy emocionado de ser parte de este consorcio internacional. Este equipo investigará cómo funcionan las nuevas sondas de imágenes moleculares a nivel celular. Para ello, llevarán a cabo análisis basados en tejidos para confirmar la naturaleza selectiva y específica del enfoque de imágenes moleculares del estado protrombótico bajo investigación.

Por otro lado, los investigadores de la Universidad de Uppsala, dirigidos por el **Dr. Sehlin**, contribuirán al proyecto con su experiencia en la administración de medicamentos a través de la barrera hematoencefálica, que restringe el paso de moléculas entre la sangre y el cerebro. Utilizando

una estrategia de ‘caballo de Troya’ molecular, la sonda se modificará para interactuar con receptores en la barrera hematoencefálica. Esto facilitará el transporte de la sonda al parénquima cerebral, donde puede encontrar e interactuar con los coágulos de fibrina.

El grupo de Uppsala ha utilizado previamente un enfoque similar para transportar anticuerpos radiomarcados al cerebro de ratones para la obtención de imágenes PET de la patología de Alzheimer. “Vemos grandes oportunidades en este proyecto de colaboración, que creemos abrirá nuevas vías para el diagnóstico y la terapia de alzhéimer”, señala **Sehlin**.

Dicha sonda será un biomarcador instrumental para pre-seleccionar a aquellos pacientes con alzhéimer con un estado procoagulante, que serán los adecuados para ensayos clínicos/tratamiento con antitrombóticos y para evitar la exposición de pacientes de enfermedad de Alzheimer sin estado protrombótico a los anticoagulantes.

Hay que tener en cuenta que, a pesar de que los anticoagulantes orales directos presentan bajo riesgo de hemorragia intracraneal, este existe y, por lo tanto, su uso en estos pacientes debe evaluarse cuidadosamente de forma individual, bajo el paradigma de la medicina personalizada de precisión. El biomarcador desarrollado en este proyecto jugará un papel fundamental en dicho proceso.

Para el **Dr. Manuel Desco**, del Instituto de Investigaciones Sanitarias Gregorio Marañón y jefe de la Unidad de Imagen Avanzada del CNIC, “el paradigma de la Medicina personalizada y de precisión va a ser de aplicación en numerosos procesos patológicos, sin duda incluyendo la enfermedad de Alzheimer. La imagen molecular puede ser una herramienta de extraordinario valor en muchos aspectos de la enfermedad, incluyendo el diagnóstico, la selección de tratamientos efectivos o el establecimiento de un pronóstico preciso. En esta línea, nuestro grupo colabora en el desarrollo de nuevas sondas de imagen que permitan caracterizar de modo no invasivo la fisiopatología de la enfermedad”. ■

'NEUTROCURE' O CÓMO USAR LA DUALIDAD DE LOS NEUTRÓFILOS PARA CURAR ENFERMEDADES INFLAMATORIAS

Curar con neutrófilos, ese el objetivo del proyecto 'NeutroCure'. ¿Cómo? "Los neutrófilos tienen un ying y yang", explica **Andrés Hidalgo**, cuyo equipo del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC) es uno de los seis socios que participan en este proyecto coordinado por **Andriy Mokhir**, de la Universidad Friedrichalexander (Alemania). "Son células buenas porque destruyen a los microbios y bacterias que llegan al organismo, pero malas porque son inespecíficas; es decir, pueden también destruir las células sanas de alrededor".

'NeutroCure' se centra en especies reactivas de oxígeno (ROS), que tienen funciones clave en los organismos sanos, como la señalización que regula el crecimiento celular, desencadenando la formación de trampas extracelulares de neutrófilos y la modulación de la inflamación. Debido a que en altas concentraciones ROS es perjudicial para los tejidos, la naturaleza ha desarrollado mecanismos precisos para controlar su tiempo, concentración y espacio, proximales a su objetivo.

La alteración de estos mecanismos conduce a una producción de ROS aberrante que causa inflamación incon-

trolada, como ocurre en mieloablación causada por radio o quimioterapia, y es una característica crucial del fenotipo de células cancerosas, así como de la autoinmunidad.

El proyecto recibe 3 millones de euros para cinco años dentro de la convocatoria H2020-FETOPEN-2018-2020 - FET Open - Novel ideas for radically new technologies.

A pesar de las propiedades dañinas de ROS, **Hidalgo** señala que es una paradoja que los amplificadores farmacéuticos de ROS puedan revertir ('curar') muchas características patológicas. Por ejemplo, "la muerte de células cancerosas inducida por ROS inhibe el crecimiento del cáncer, la desactivación inducida por ROS de las células T y la generación de trampas extracelulares de neutrófilos (NET) contribuye a la resolución de la inflamación, y el aumento inducido por ROS de la hematopoyesis puede aliviar la mieloablación".

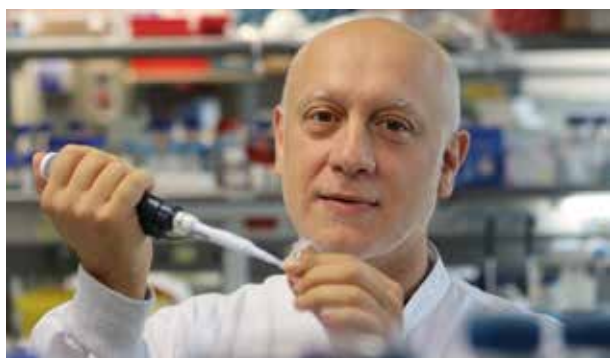
Según el coordinador del proyecto, **Andriy Mokhir**, "'NeutroCure' será el primer intento de lograr una solución innovadora para dicho problema. Este consorcio desarrollará amplificadores ROS seguros que pueden aumentar los ROS específicamente en neutrófilos asociados con cáncer o con la inflamación patogénica, pero también pueden ser relevantes para la mieloablación sin afectar las células normales".

Los neutrófilos son 'bombas químicas' porque, entre otras cosas, pueden producir sustancias químicas muy reactivas que, cuando llega un microbio, lo destruye. "Es como una especie de lejía: inespecíficas pero muy efectivas", afirma **Andrés Hidalgo**.

El objetivo de este proyecto es hacer que estas sustancias sean selectivas y vayan dirigidas. Para ello, se trabaja en una proteína específica de neutrófilos, denominada elastasa. **Hidalgo** explica que se ha diseñado una especie de 'jaula química' para que los ROS solo se 'liberen' cuando la enzima está en zonas muy determinadas del cuerpo y en unas situaciones definidas.

El proyecto pretende estudiar el uso de esta alternativa en modelos de enfermedades inflamatorias, como la artritis, esclerosis múltiple, neuritis autoinmune, lupus, psoriasis, etc.

'NeutroCure' consta de seis socios académicos europeos y una pyme que promoverá la comercialización de los nuevos medicamentos. Se espera que tenga un gran impacto en la sociedad, al proporcionar soluciones de tratamiento previamente inexploradas para afecciones patológicas severas causadas por la producción desregulada de ROS. ■



- Proyecto: NeutroCure: Development of "smart" amplifiers of reactive oxygen species specific to aberrant polymorphonuclear neutrophils for treatment of inflammatory and autoimmune diseases, cancer and myeloablation.
- This project has received funding from the European Union's Horizon 2020 research and innovation programme under grant agreement No 861878.
- Call: FETOPEN-2018-2020: Fet-Open Challenging Current Thinking.
- Coordinador: Friedrichalexander Universitaet, Germany
- Inicio: 2020. 3 millones de euros para cinco años
- CNIC: Andrés Hidalgo - 400.000 euros

JACOB FOG BENTZON RECIBE 2 MILLONES DE EUROS DEL EUROPEAN RESEARCH COUNCIL POR UN INNOVADOR PROYECTO DE INVESTIGACIÓN SOBRE LA ATEROSCLEROSIS

Aunque la aterosclerosis es una de las enfermedades más comunes en el mundo, todavía queda mucho por descubrir para comprender exactamente qué sucede cuando la grasa y el colesterol se depositan en las arterias causando arteriosclerosis y, por lo tanto, riesgo de que se desprendan coágulos sanguíneos que puedan dañar el corazón y el cerebro.

Recientemente, se ha descubierto que muchas de las células que participan en la aterosclerosis son en realidad células del músculo liso vascular que alteran su apariencia y función. El grupo de investigación dirigido por el profesor **Jacob Fog Bentzon** ahora trabajará para descubrir la importancia de estas células misteriosas en la aterosclerosis experimental.

Esta ayuda ERC Consolidator de 2 millones de euros del Consejo Europeo de Investigación le permitirá desarrollar este proyecto de investigación durante cinco años en Aarhus y Madrid.

“Cuando observas la aterosclerosis en el microscopio, lo que ves es una enfermedad compleja con muchos tipos de células. Pero ahora sabemos que, aunque las células pueden verse diferentes, la mayoría de ellas se originan en las propias células del músculo liso vascular de las arterias”, dice **Jacob Fog Bentzon**, quien divide su tiempo como profesor entre el Departamento de Medicina Clínica (Cardiología) en la Universidad de Aarhus (Dinamarca) y el CNIC en Madrid.

“El trasfondo del proyecto es nuestro descubrimiento de que la aterosclerosis en ratones es impulsada por muy pocas de estas células del músculo liso vascular que alteran su función y proliferan masivamente. En nuestra próxima investigación trataremos de descubrir si lo mismo es cierto en humanos y, muy importante, si podemos modificar las células vasculares alteradas del músculo liso para mejorar la enfermedad”, asegura **Bentzon**.

“En última instancia, el objetivo es encontrar nuevas formas de tratar la aterosclerosis tardía en humanos. Y el camino para hacerlo está pavimentado con una amplia



Los 2 millones de euros se utilizarán, entre otras cosas, para reunir a un equipo de jóvenes investigadores que, como Bentzon, se moverán entre Aarhus y Madrid

gama de estudios en ratones y cerdos genéticamente modificados”, agrega.

Los 2 millones de euros se utilizarán, entre otras cosas, para reunir a un equipo de jóvenes investigadores que, como **Bentzon**, se moverán entre Aarhus y Madrid, y de esta forma utilizarán las instalaciones de investigación en ambos lugares, siguiendo el espíritu de financiación de la UE.

Las subvenciones del Consejo Europeo de Investigación se otorgan para investigación independiente que tiene el potencial de conducir a descubrimientos innovadores. La Consolidator Grant que **Jacob Fog Bentzon** ha recibido es para investigadores con 7-12 años de experiencia desde la finalización de su doctorado. ■

PREMIOS Y BECAS



FRANCISCO SÁNCHEZ MADRID, GALARDONADO CON EL PREMIO NACIONAL 'SANTIAGO RAMÓN Y CAJAL'

Francisco Sánchez Madrid fue galardonado con el Premio Nacional 'Santiago Ramón y Cajal', en el área de Biología. El **Dr. Sánchez Madrid** es jefe de grupo en el CNIC, catedrático de Inmunología de la Universidad Autónoma de Madrid (UAM) y jefe del Servicio de Inmunología en el Hospital Universitario de La Princesa. El jurado le otorgó este galardón por su contribución a la investigación biomédica en el ámbito de los procesos de comunicación intercelular, adhesión, migración y activación de los leucocitos, y por el impacto que esta ha tenido en el estudio de las enfermedades inflamatorias crónicas. Dichos méritos, junto con la repercusión internacional de su trayectoria científica, la relevancia de su labor de formación y tutela a jóvenes científicos españoles y las aplicaciones biotecnológicas de sus descubrimientos, le hacen merecedor de esta distinción. Los Premios Nacionales de Investigación, creados en 1982, suponen el reconocimiento más importante de España en el ámbito de la investigación científica.



EL DR. VALENTÍN FUSTER RECIBE EL PRESTIGIOSO PREMIO 'PRÍNCIPE MAHIDOL' POR SUS CONTRIBUCIONES CIENTÍFICAS EN MEDICINA

El **Dr. Valentín Fuster**, Director General del CNIC, recibió el 29º Premio Anual 'Prince Mahidol' en el campo de la Medicina. Este prestigioso reconocimiento, que otorga la Fundación Prince Mahidol, reconoce el liderazgo internacional del **Dr. Fuster** ejercido durante las últimas cuatro décadas por sus innovadoras contribuciones a la medicina cardiovascular, tanto en el campo de la investigación como desde la clínica asistencial, y más recientemente como valor de la promoción de la salud cardiovascular global en todo el mundo. El jurado ha reconocido el "valor de la investigación del profesor **Dr. Valentín Fuster** al unir y ampliar el conocimiento de la investigación básica en nuevos hallazgos que son beneficiosos para muchos pacientes, especialmente la introducción de la terapia antiplaquetaria. Sus obras excepcionales han salvado millones de vidas en todo el mundo". Cinco de los condecorados con este premio en ediciones anteriores fueron galardonados posteriormente con el Premio Nobel.



Por otro lado, el **Dr. Fuster** fue el primer científico español de la clasificación Webometrics, hecha por el grupo de cibermetría del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), lista que ha sido elaborada en función del 'índice h', una de las herramientas más usadas para determinar la influencia que poseen los descubrimientos de un científico a lo largo de su trayectoria profesional. Este índice fue concebido por el físico **Jorge Hirsch** para reunir en un único valor la claridad y la calidad de los hallazgos de un investigador.

GUADALUPE SABIO RECIBE EL 'YOUNG INVESTIGATOR AWARD' DE LA EUROPEAN SOCIETY FOR CLINICAL INVESTIGATION (ESCI)

La European Society for Clinical Investigation (ESCI) premió a la investigadora del CNIC **Guadalupe Sabio** con el 'Young Investigator Award', que reconoce la labor científica de jóvenes investigadores destacados que han hecho una contribución excepcional a la ciencia biomédica básica/traslacional o de orientación clínica en Europa.



BORJA IBÁÑEZ, RECONOCIDO CON EL GALARDÓN AL 'JOVEN TALENTO' DE LOS PREMIOS CONSTANTES Y VITALES A LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA

El **Dr. Borja Ibáñez Cabeza**, director de Investigación Clínica del CNIC, fue galardonado con el Premio al 'Joven Talento' en la 6ª edición de los Premios Constantes y Vitales a la Investigación Biomédica y la Prevención en Salud, impulsados por laSexta junto a la Fundación AXA. Estos galardones, de reconocido prestigio por ser un referente en la comunidad científica, están dirigidos a reconocer, poner en valor, apoyar y fortalecer la labor investigadora y de prevención de los científicos españoles en el ámbito de la salud durante 2020, un año especialmente significativo en el que ha quedado más reflejado que nunca que su trabajo es determinante. El galardón está dotado con 100.000 € para garantizar la continuidad del proyecto que lidera en esos momentos.



EL DR. MIGUEL TORRES, ELEGIDO MIEMBRO HONORARIO DE LA ACADEMIA DE CIENCIAS DE AMÉRICA LATINA

La Academia de Ciencias de América Latina (ACAL) nombró al **Dr. Miguel Torres** miembro honorario de la institución por coincidir la orientación de su trabajo con los fines propios de la Academia, que son, principalmente, la actividad científica de alto nivel, los aportes para el progreso de la ciencia y la integración de América Latina y el Caribe a través de la cooperación científica. El **Dr. Torres** ha sido, junto a la **Dra. Ángela Nieto**, el primer investigador español que pasa a formar parte de esta sociedad, cuya misión es promover y contribuir al desarrollo de las ciencias matemáticas, físicas, químicas, de la vida y de la tierra y sus aplicaciones en beneficio del desarrollo y de la integración humana, cultural y social de América Latina y el Caribe.



EL DR. VALENTÍN FUSTER, 'PREMIO AL COMPROMISO MASCULINO' MUJERHOY POR LA CAMPAÑA 'MUJERES POR EL CORAZÓN'

El **Dr. Valentín Fuster** recibió el 'Premio al Compromiso Masculino' MujerhoY por su labor de concienciación de las mujeres acerca de la vulnerabilidad ante las enfermedades cardiovasculares y la promoción de la salud. El **Dr. Fuster** lidera desde 2014 la campaña 'Mujeres por el corazón', un esfuerzo colectivo canalizado fundamentalmente desde la Fundación Mapfre y la **Fundación Pro CNIC**, la Comunidad de Madrid y la Fundación Española del Corazón. La campaña persigue sensibilizar a la ciudadanía en general, y a las mujeres en particular, con la finalidad de facilitar el reconocimiento precoz de los síntomas de las enfermedades cardiovasculares. A su vez, pretende fomentar los hábitos de vida saludables en la sociedad.



LA INVESTIGACIÓN BÁSICA Y TRASLACIONAL CARDIOVASCULAR, POR VEZ PRIMERA EN EL CONGRESO DE LA SEC

El Congreso de la Sociedad Española de Cardiología 2020 integró por primera vez en su programa un conjunto de sesiones dedicadas a la investigación básica y traslacional en el área cardiovascular. Participaron, entre otros, los investigadores del CNIC **Héctor Bueno**, **Miguel Ángel del Pozo**, **Fátima Sánchez-Cabo**, **José Javier Fuster**, **Andrés Hidalgo**, **Miguel Torres**, **Guadalupe Sabio**, **David Filgueiras** y **José Jalife**.

EL CNIC, UNO DE LOS CUATRO 'LEADING CARDIOVASCULAR RESEARCH CENTRES IN EUROPE' EN EL CONGRESO EUROPEO DE CARDIOLOGÍA 2020

El CNIC fue uno de los cuatro centros líderes en investigación cardiovascular en Europa invitados a presentar el Centro en una sesión en vivo dentro del programa oficial del Congreso Europeo de Cardiología (ESC Annual Meeting), que en su edición de 2020 tuvo una cifra récord de participación con 115.000 participantes registrados, procedentes de 211 países. Junto al CNIC, dentro de la serie 'Leading Cardiovascular Research Centres in Europe', participaron la Universidad de Oxford, el Karolinska Institutet de Estocolmo y el Medical Center Hamburg-Eppendorf (UKE) de Hamburgo.



SEMANA DE LA CIENCIA 2020: CHARLA SOBRE COVID-19 PARA NIÑOS Y FAMILIAS



Con motivo de la Semana de la Ciencia 2020, el CNIC organizó una interesante actividad *online* para el público infantil, en la que el **Dr. Miguel Ángel del Pozo** habló sobre los fundamentos científicos de la infección por COVID-19 y la respuesta inmune a la misma.



LALIGA SE ALÍA CON LA FUNDACIÓN PRO CNIC PARA LUCHAR CONTRA LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

LaLiga y la **Fundación Pro CNIC** se unen para sensibilizar a los aficionados sobre la importancia de prevenir las enfermedades cardiovasculares, cuidando el corazón y evitando hábitos poco saludables como el tabaquismo o el sedentarismo, que son las principales causas de las enfermedades que afectan al corazón. La unión de ambas entidades se ha visto materializada en la iniciativa 'Cuida tus latidos' y en la web www.cuidatuslatidos.com, en la que todos los aficionados a este deporte podrán obtener información sobre cómo prevenir dolencias cardiovasculares graves, como el ataque al corazón.



PROGRAMA INVESTIGADORES VISITANTES: LA FUNDACIÓN JESÚS SERRA FINANCIA LA ESTANCIA DEL DR. GABRIEL NÚÑEZ EN EL CNIC

La Fundación Jesús Serra, del Grupo Catalana Occidente, financió la estancia en el CNIC durante 2020 al **Dr. Gabriel Núñez**, profesor en el departamento de Patología de la Universidad de Michigan (EE.UU.). Esta beca se enmarca dentro de su programa 'Investigadores Visitantes' y tiene por objetivo fomentar la interacción en el ámbito de la investigación para contribuir al avance de la ciencia.

Impulsado por la Fundación Jesús Serra con diferentes instituciones españolas desde el año 2009, el programa 'Investigadores Visitantes' financia la estancia a reconocidos científicos de prestigio internacional para que se desplacen a centros de investigación españoles y realicen una estancia de varios meses. Su finalidad es que el investigador visitante pueda, por un lado, profundizar en la relación científica del grupo de investigación anfitrión con el del centro de origen del investigador y, por otro, arrancar nuevas líneas de actuación a partir de intereses científicos novedosos.

El **Dr. Núñez** está reconocido como uno de los principales expertos en inflamación gastrointestinal y sistémica, interacciones huésped-microbios e inmunología de la mucosa. ■

CNIC & COVID-19
WHAT'S ON
INSIDE SCIENCE
CNIC & SOCIETY

cnicPULSE

#11

