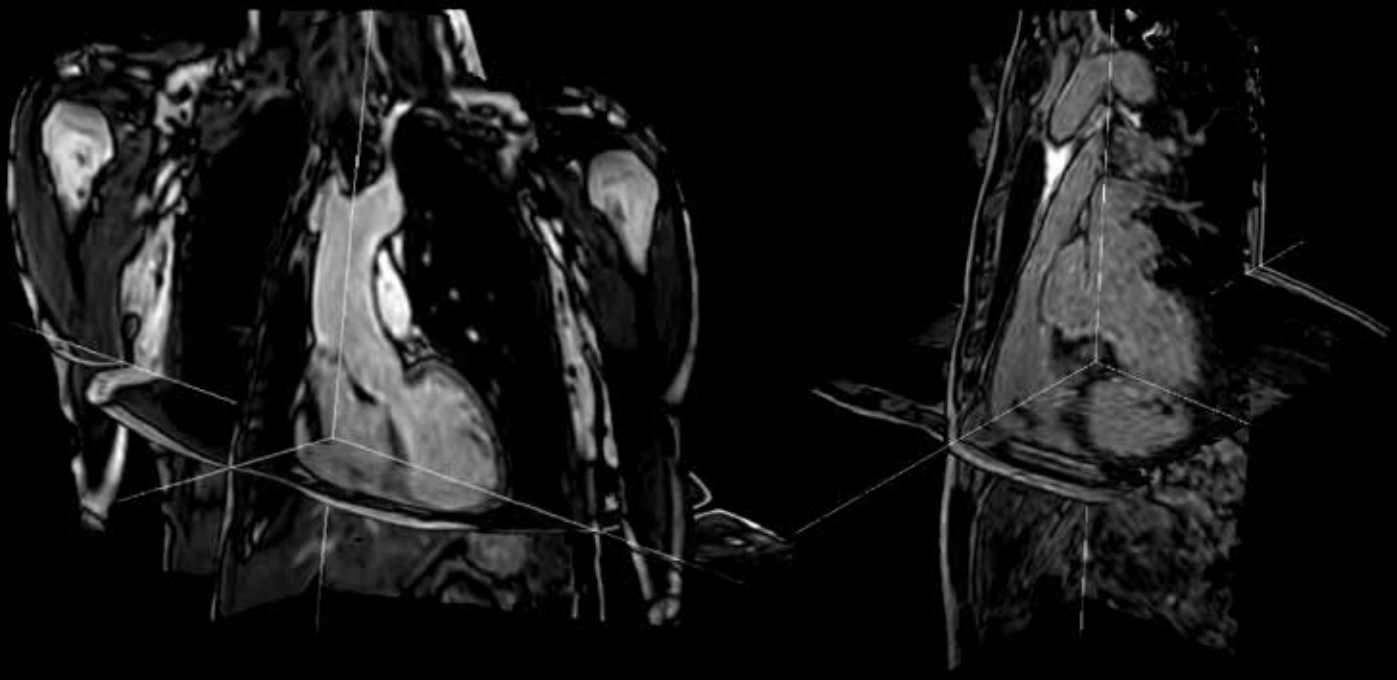
TRAIN2GAIN
WHAT'S ON
INSIDE SCIENCE
CNIC & SOCIETY

cnïcPULSE #12



3D Cine ESSOS

3D LGE

contenidos #12

TRAIN2GAIN

4 Formación en tiempos de Covid-19: Acciona y BBVA-Fundación Carolina

7 Resilience, un proyecto diseñado para reducir la insuficiencia cardiaca en pacientes con cáncer

WHAT'S ON

10 Akiko Iwasaki: "Una vez que hayamos superado esta pandemia, no podemos pararnos"

13 Karina Yaniv: "El conocimiento nunca se tira, ni se pierde: la cuestión está en saber cuándo necesitamos utilizarlo y cómo"

INSIDE SCIENCE

17 Excelencia en divulgación científica

28 Curar la taquicardia mortal

31 TRIMA: la más completa plataforma española de nanoscopia

32 CNIC y Philips desarrollan una técnica que permite caracterizar la composición del corazón en resonancia magnética en tan solo 15 segundos

CNIC & SOCIETY

34 Premios y becas CNIC

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

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

LA CIENCIA NI PUEDE NI DEBE PARARSE

Más de un año y medio después de la irrupción del Covid-19, la sociedad se ha dado cuenta de que la única forma de hacer frente a una crisis sanitaria de estas dimensiones es la existencia de sistemas de salud robustos capaces de dar una respuesta coordinada y basada en la evidencia científica.

Los sistemas de salud, además de la disponibilidad de medios, están compuestos de profesionales en el campo de la salud que han recibido la mejor formación posible. Y eso es lo que hacemos desde el año 2008 en el CNIC con nuestro Plan de Formación global, denominado CNIC-Joven, que cubre todos los niveles, desde la enseñanza secundaria hasta la formación de postdoctorales y profesionales jóvenes.

Se trata de un programa diseñado para acercar la investigación biomédica a los jóvenes y crear una cantera de futuros investigadores y profesionales de la salud de excelencia en el área cardiovascular.

En 2020 y 2021, el Plan de Formación del CNIC ha continuado, pero adaptándose a la situación que ha generado el Covid-19 y un total de 11 personas se han formado en el campo de la investigación biomédica a través de dos de los programas del CNIC: Becas Máster CNIC-Acciona y Becas Máster Fundación Carolina BBVA CNIC.

Porque la ciencia ni debe ni puede pararse, señala la **Dra. Akiko Iwasaki**: "Una vez que hayamos superado esta pandemia, no podemos pararnos". Y no solo la investigación básica, a la que ella se refiere, sino la investigación aplicada que tiene un beneficio tangible sobre el paciente.

Dos buenos ejemplos de ciencia aplicada que hacemos en el CNIC se detallan en este número de ***CNIC Pulse***: RESILIENCE (REmote iSchemic condItioning in Lymphoma PatIents REceiving ANthraCyclinEs) y el proyecto ERC-AdG 'EU-Rythmy', que coordinan, respectivamente, el **Dr. Borja Ibáñez** y la **Dra. Silvia Pirori**.

RESILIENCE es un ambicioso proyecto especialmente diseñado para desarrollar una nueva intervención médica destinada a reducir la prevalencia de la insuficiencia cardiaca crónica en los pacientes supervivientes de cáncer y trata de dar respuesta a dos grandes necesidades clínicas no resueltas en relación con la cardiotoxicidad asociada al uso de antraciclinas, un fármaco comúnmente utilizado para tratar el cáncer: la falta de terapias capaces de prevenir o curar esta condición y la ausencia de marcadores específicos para identificar el problema en sus primeras etapas.

ERC-AdG 'EU-Rythmy' tiene entre otros objetivos desarrollar una estrategia de terapia génica para prevenir paros cardiacos en pacientes con arritmias de origen genético, algo que es muy necesario debido a que los tratamientos tradicionales no son suficientes para abordar algunas de las enfermedades más graves del mundo industrializado.

Esto son solo dos muestras del trabajo que hacemos diariamente en el CNIC y que avala nuestro compromiso para que la investigación tenga un retorno en términos de salud para la sociedad.

FORMACIÓN EN TIEMPOS DE COVID-19: ACCIONA Y BBVA-FUNDACIÓN CAROLINA

La formación constituye un objetivo primordial en el CNIC. Por ello, desde 2006 se desarrolló un Plan de Formación global denominado CNIC-Joven, que cubre todos los niveles, desde la enseñanza secundaria hasta la formación de postdoctorales y profesionales jóvenes.

Un plan diseñado para acercar la investigación biomédica a los jóvenes y crear una cantera de futuros investigadores de excelencia en el área cardiovascular.

En 2020 y 2021, a pesar de la pandemia, varios programas del Plan de Formación del CNIC han continuado, pero adaptándose a la situación que ha generado el Covid-19.

BECAS MÁSTER CNIC-ACCIONA

Uno de estos programas de formación son las Becas Máster CNIC-Acciona, creadas en 2008 con el objetivo de contribuir al perfeccionamiento del potencial humano en el ámbito de la investigación cardiovascular.

Estas becas ofrecen apoyo económico para facilitar que los estudiantes puedan cursar un máster oficial en biomedicina en una universidad pública española.

Anualmente se conceden nueve plazas y, este año, a pesar de la especial situación, se han cubierto todas las plazas disponibles.

Los participantes en este programa llevan a cabo su Trabajo de Fin de Máster (TFM) en un laboratorio del CNIC y, durante 12 meses, tienen acceso al laboratorio para continuar el proyecto iniciado en el máster y adquirir más experiencia.

Por este programa de formación ya han pasado 124 estudiantes, de los cuales un 62% continuó en el CNIC registrado en el programa Predoctoral y 42 han defendido ya su tesis doctoral.

La mayoría de los investigadores que ha participado en esta última convocatoria valoran positivamente la interacción con los grupos del CNIC en los que han estado trabajando y el programa en general, a pesar de las grandes dificultades que han conllevado la pandemia y las medidas para evitar la transmisión del Covid-19.

Esa es la opinión de Carmen Morales Vidal, para quien el programa ha superado sus expectativas "con creces". "Me

he empapado de un grupo al que no le da miedo empezar proyectos nuevos y arriesgados y al que se le ocurren ideas brillantes todo el tiempo. Una experiencia muy enriquecedora tanto a nivel profesional como personal".

También lo cree así Inés Bravo Ruiz, quien, cuando se apuntó al programa, todavía no sabía el tema de su TFM. "He tenido la suerte de tener como tutor al jefe de grupo, **José Javier Fuster**, quien me ha guiado a lo largo del proyecto y supervisado todo el trabajo. Sin duda, el ambiente de trabajo es inmejorable".

Jesús Martínez Gómez destaca de su experiencia en el laboratorio dirigido por **Rodrigo Fernández** la posibilidad de trabajar en un grupo multidisciplinar que abarca diversas áreas de conocimiento. "Gracias a esto he podido ver todo el proceso que se lleva a cabo en un ensayo clínico comunitario, desde la visita a los institutos y la recogida de muestras, hasta la depuración y el análisis de los datos".

Carmen Morales, que realizará en el grupo Genoxphos su tesis en el CNIC, agradece haber aprendido a "aislar mitocondrias, a trabajar con cultivos celulares, a utilizar aparatos como el oxígrafo y el espectrofotómetro y a diseñar experimentos, lo que ha enriquecido mi conocimiento de técnicas moleculares que me servirán en mi futuro predoctoral".

Contenta también se muestra María Dolores Serrano Martín, aunque piensa que sería interesante introducir en el programa formación en "habilidades transversales útiles en el ámbito científico, como por ejemplo realizar buenas presentaciones orales, escribir artículos científicos…".

Por su parte, Jorge Peña destaca el haber "logrado trabajar en un laboratorio de manera consistente, haber tenido la oportunidad de profundizar en los engranajes de la ciencia y de aprender a organizar y estructurar el trabajo científico".

Y especialmente agradece el hecho de que, "desde el primer momento, se tuvieran en cuenta mi opinión y mis intereses dentro de las líneas de investigación del grupo". Además, señala, ha tenido la oportunidad de presentar sus propios datos, problemas y avances frente al grupo, con quien ha discutido tanto sus resultados como los ajenos.

Inés Bravo subraya que uno de los puntos más relevantes ha sido la posibilidad de trabajar con roedores. "Es algo que no había hecho en los otros laboratorios donde he estado y creo que supone una diferencia considerable en el alcance del proyecto; además, la experiencia con el manejo del animal me será muy útil en el futuro".

¿Y CÓMO MEJORAR ESTE PROGRAMA?

Carmen propone hacer llegar la oferta a través del correo universitario de todas las universidades de España, con la ayuda de profesores que lo difundan a todos los alumnos de último curso de grado.

Jesús apunta que el programa mejoraría de forma sustancial si se realizase algún tipo de formación común con todos los becarios o, al menos, se intente que se pongan en contacto y se establezcan vínculos. "Es importante poder ver y hablar con personas que están en el mismo punto que tú —dice—. En mi caso, a gran parte de los becarios ya los conocía con anterioridad, pero sí es cierto que con el resto no he hablado y solo los he visto dos días".

Añade que también habría sido enriquecedor haber tenido algún tipo de reuniones o charlas para conocerse.

Los participantes en las Becas Máster CNIC-Acciona llevan a cabo su TFM en un laboratorio del CNIC y, durante 12 meses, tienen acceso al laboratorio para continuar el proyecto y adquirir más experiencia

Por este programa de formación ya han pasado 124 estudiantes, de los cuales un 62% continuó en el CNIC registrado en el programa Predoctoral y 42 han defendido ya su tesis doctoral

Marta Meireles da Silva Gil, que ha echado en falta más contacto personal debido a la pandemia, se queda con la "oportunidad de aprender y practicar muchas técnicas de laboratorio y tener acceso a servicios de gran nivel".

El CNIC, en función de los resultados obtenidos por el estudiante de Máster, con evaluación positiva por el jefe de grupo y avalado por la dirección científica del Centro, pueden ofertar a los participantes de este programa un contrato laboral de hasta dos años de duración con el objetivo de profundizar en su formación científica.

BECAS MÁSTER FUNDACIÓN CAROLINA BBVA CNIC

Estas becas son fruto de la colaboración del CNIC con BBVA y la Fundación Carolina con el fin de contribuir al perfeccionamiento de graduados de Portugal e Iberoamérica en el ámbito de la investigación cardiovascular. Iniciado en 2017, este Programa de Becas tiene unas condiciones similares a las del Programa Máster CNIC-Acciona, pero las personas candidatas a las becas Máster Fundación Carolina BBVA CNIC deben ser nacionales de algún país de América Latina, miembro de la Comunidad Iberoamericana de Naciones o de Portugal, y no tener la residencia en España.

Este año, debido a la imposibilidad de desarrollo completo de la convocatoria 2020, en 2021 se recuperaron las becas no utilizadas y en breve se incorporarán 10 estudiantes de Argentina, Colombia, Cuba, Ecuador, Guatemala, Honduras, México y Nicaragua.

Sofía Vieto Fonseca y David Mendoza Cevallos han sido los dos estudiantes que han participado en esta última convocatoria del programa.

David, que desarrolló el proyecto 'Papel de la lipodistrofia en alteraciones cardio-metabólicas asociadas a la Progeria de Hutchinson', supervisado por **Vicente Andrés**, considera que se han "cumplido todas las expectativas de la formación recibida durante las prácticas" y destaca especialmente a **Vicente Andrés** y **Carla Espinós** (investigadora del grupo y co-directora del TFM), "siempre dispuestos a ayudarte y aclararte dudas".

Sofía es de similar parecer: "Mis expectativas en cuanto a la formación en el CNIC no solo se han cumplido, sino que se han visto superadas. El área biomédica era completamente nueva para mí y en el CNIC he recibido formación en diferentes técnicas y uso de equipos que no conocía. En todos los departamentos (animalario, citometría, microscopía) siempre encontré personas dispuestas a ayudarme y enseñarme, y en el laboratorio de **Andrés Hidalgo** tuve una formación científica muy completa y por la cual me siento muy privilegiada".

Sofía, cuyo TFM se titula 'Definiendo el rol de la fagocitosis en la homeostasis cardiaca', añade que, desde el primer día, "todos los miembros del laboratorio siempre estuvieron dispuestos a enseñarme y ayudarme, y la guía y mentoría que tuve por parte de **Ángel** (postdoc y segundo tutor de mi TFM) fue realmente excelente. Además, **Andrés** siempre estuvo muy pendiente de mi trabajo, teniendo reuniones conmigo y guiándome durante todo el desarrollo de mi TFM". Sofía se va ahora a hacer una estancia de investigación en el Instituto de Ciencia y Tecnología de Austria (IST Austria) gracias a una beca.

Desde el inicio, 18 estudiantes han completado su TFM en el CNIC como beneficiarios de una beca del programa Máster Fundación Carolina BBVA CNIC. Y dos de las participantes, después de volver a su país de origen como regla de participación, han regresado al CNIC para completar una tesis doctoral. ■

RESILIENCE, UN PROYECTO DISEÑADO PARA REDUCIR LA INSUFICIENCIA CARDIACA EN PACIENTES CON CÁNCER

RESILIENCE CUENTA CON LA PARTICIPACIÓN DE SEIS PAÍSES DE LA UNIÓN EUROPEA, 17 CENTROS ACADÉMICOS, UN SOCIO INDUSTRIAL (PHILIPS), LA SOCIEDAD EUROPEA DE CARDIOLOGÍA (ESC) Y LA RED DE ORGANIZACIONES DE PACIENTES LYMPHOMA COALITION EUROPE

Las personas con cáncer constituyen una población vulnerable propensa a desarrollar complicaciones cardiovasculares. Se sabe que algunos tratamientos oncológicos pueden causar efectos cardiovasculares adversos. Las antraciclinas son una clase de medicamentos muy eficaces frente a muchos tipos de cáncer, incluidos las diversas formas de linfoma, cáncer de mama, leucemia, melanoma, cáncer de útero y gástrico. Sin embargo, tienen un potencial efecto tóxico sobre el corazón que puede culminar en insuficiencia cardiaca crónica.

Las antraciclinas, explica el **Dr. Borja Ibáñez**, director de Investigación Clínica del CNIC, se unen de forma irreversible a todas las mitocondrias, pero, en particular, lo hacen a las de los cardiomiocitos. "Hasta un 35% de los pacientes tratado con antraciclinas desarrolla algún grado de toxicidad cardiaca. En un 6% de ellos, la incidencia cardiaca es grave y limita la vida del paciente. Son pacientes que sufren primero un proceso oncológico que les puede costar la vida. Sin embargo, muchas veces tienen que vivir con una enfermedad crónica como es la insuficiencia cardiaca".

De los cuatro millones de nuevos casos de cáncer diagnosticados en Europa cada año, más de tres millones reciben antraciclinas (solas o en combinación). Se estima que, en Europa, la prevalencia de insuficiencia cardiaca crónica secundaria a cardiotoxicidad relacionada con el tratamiento del cáncer es, aproximadamente, de un millón de personas.

Europa necesita nuevas soluciones innovadoras para afrontar los principales desafíos sanitarios. Entre ellos, los costes sanitarios asociados a la creciente prevalencia de enfermedades crónicas, como la insuficiencia cardiaca, y al envejecimiento de la población, que están amenazando la sostenibilidad de nuestros sistemas de salud. En concreto, existe una población creciente de personas que han sobrevivido a un cáncer que tienen un mayor riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares. Esto se debe a la presencia de comorbilidades comunes, pero también a los efectos residuales de la medicación que consiguió terminar con el cáncer. Se da la paradoja de que, debido a la mayor la supervivencia de pacientes con cáncer, este problema está tomando dimensiones importantes.

En este contexto se circunscribe RESILIENCE (REmote iSchemic condItioning in Lymphoma PatIents REceiving ANthraCyclinEs), un ambicioso proyecto especialmente diseñado para desarrollar una nueva intervención médica

destinada a reducir la prevalencia de la insuficiencia cardiaca crónica en los pacientes supervivientes de cáncer.

Actualmente, explica el **Dr. Borja Ibáñez**, coordinador del proyecto RESILIENCE, hay dos grandes necesidades clínicas no resueltas en relación con la cardiotoxicidad asociada al uso de antraciclinas: la falta de terapias capaces de prevenir o curar esta condición, y la ausencia de marcadores específicos para identificar el problema en sus primeras etapas.

El CNIC ha sido designado por la Comisión Europea, a través del programa H2020 "Salud, Cambio Demográfico y Bienestar", como coordinador de este programa multinacional, en el que participan 11 socios de 6 países de la UE (España, Francia, Holanda, Portugal, Alemania, Dinamarca), y que abordará estos dos desafíos con el objetivo de reducir la carga de enfermedades cardiovasculares en los supervivientes de cáncer.

En este proyecto participan tres instituciones españolas: el CNIC, el Instituto de Investigación Sanitaria-Fundación Jiménez Díaz y el Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBER). Estos tres centros canalizan la participación de 12 hospitales nacionales: H.U. La Paz (Investigador principal (PI): **Miguel Canales**), H.U. 12 de Octubre (PI: **Ana Jiménez-Ubieto**), H.U. Puerta de Hierro Majadahonda (PI: **Belén Navarro**), H. Clínico San Carlos (PI: **Celina Benavente**), H.G.U. Gregorio Marañón-FIBHGM (PI: **Mariana Bastos**), H.U. Ramón y Cajal-FIBIO (PI: **Javier López-Jiménez**), H. Duran i Reynals-IDIBELL (PI: **Eva González-Barca**), H.U. Virgen de las Nieves de Granada (PI: **José Manuel Puerta**), H.U. de Salamanca-IBSAL (PI: **Alejandro Martín**), H. Clínico U. de Valladolid (PI: **María Jesús Peñarubia**), H.U. Virgen del Rocío Sevilla-FISEVI (PI: **Guillermo Rodríguez**), además del citado Fundación Jiménez Díaz de Madrid (PI: **Raúl Córdoba**).

El consorcio incluye expertos en cardiología, hematología, cardio-oncología e imagen médica procedentes de instituciones líderes y de renombre internacional con una amplia trayectoria en la participación en ensayos clínicos, tanto en el campo de la hematología como en el de la cardiología. Asimismo, están representados diferentes actores que intervienen en la atención de pacientes con cáncer: médicos, enfermería, tecnólogos, empresas de la industria de la imagen médica, sociedades científicas y, lo que es más importante, asociaciones de pacientes.

El proyecto ha recibido una financiación de seis millones de euros para realizar un ensayo clínico aleatorizado que analizará el papel del 'precondicionamiento isquémico remoto' como una intervención capaz de prevenir el desarrollo de cardiotoxicidad inducida por antraciclinas.

Con este objetivo, se reclutarán más de 600 pacientes diagnosticados con Linfoma no Hodgkin (LNH) y que van a recibir quimioterapia con antraciclinas en 17 hospitales de los seis países de la UE.

Todos los pacientes serán asignados aleatoriamente a recibir 'precondicionamiento isquémico remoto' —una intervención que consiste en episodios breves y repetitivos de isquemia del brazo (inducida al inflar un manguito de presión arterial durante cinco minutos) seguidos de alivio de la presión— una vez a la semana durante los cuatro meses que dura la quimioterapia o una intervención simulada, que sería el grupo control. La función cardiaca se evaluará durante todo el periodo que dure el estudio.

"Se ha demostrado que el precondicionamiento isquémico remoto es extremadamente eficaz para prevenir la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas en grandes modelos animales de esta enfermedad; este proyecto es la traslación de esta terapia a pacientes en riesgo de desarrollar complicaciones cardiacas", asegura **Borja Ibáñez**, cardiólogo del Hospital Fundación Jiménez Díaz de Madrid y jefe de grupo en el CIBER de enfermedades cardiovasculares (CIBERCV).

El coordinador de RESILIENCE explica que "la hipótesis de este estudio es que las sustancias liberadas por el brazo en respuesta a esta intervención mecánica no invasiva llegan a diferentes órganos (el corazón en este caso) y los hacen más resistentes a daños (Galán-Arriola et al. ***Cardiovasc Res***. 2021;117:1132-1143.), como la exposición a antraciclinas".

> Este es un ambicioso proyecto diseñado para desarrollar una nueva intervención médica destinada a reducir la prevalencia de la insuficiencia cardiaca crónica en los pacientes supervivientes de cáncer

El 'precondicionamiento isquémico remoto' se ha probado previamente en muchos ensayos, aunque en diferentes enfermedades cono el infarto y el ictus, pero esta es la primera vez que se hace un gran ensayo aleatorizado en pacientes con cáncer tratados con antraciclinas.

El **Dr. Raúl Córdoba**, hematólogo en el Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz y coordinador de la participación nacional en el proyecto, explica que "las antraciclinas son tan eficaces para tratar muchos tipos de cáncer que compensa con creces los posibles efectos adversos residuales que pueda dejar. Sin embargo, la posibilidad de encontrar una intervención que pueda evitar estos efectos residuales sería, sin duda, un avance muy relevante en la medicina y haría posible, incluso, que los pacientes pudieran recibir mayores dosis de estos fármacos tan eficaces".

RESONANCIA MAGNÉTICA CARDIACA

Otro aspecto único de RESILIENCE es el uso de tecnología de resonancia magnética cardiaca (RMC) de última

PARTICIPANT NO.	PARTICIPANT ORGANISATION NAME	COUNTRY
1 (Coordinator) Research organisation	**Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III (CNIC)** PI: Borja Ibáñez	ES
2	**Amsterdam University Medical Center (AMC)** PI: Marie José Kersten	NL
3	**Lymphoma Coalition Europe (LCE)** PI: Natacha Bolaños	FR
4	**European Society of Cardiology-Council for Cardiology (ESC-CCO)** PI: Riccardo Asteggiano. Co-PI: Teresa López-Fernández	FR
5	**Instituto de Investigación Sanitaria-Fundación Jiménez Díaz (IIS-FJD)** PI: Raúl Córdoba	ES
6	**Aarhus University Hospital (AUH)** PI: Francesco D'Amore	DK
7	**Instituto Português de Oncologia, Lisboa (IPOL)** PI: Maria Gomes	PT
8	**Philips Healthcare (Philips)** PI: Jouke Smink. Co-PI: Rob Smeets, Javier Sánchez	NL
9	**University of Düsseldorf (UDUS)** PI: Malte Kelm. Co-PI: Florian Bönner	DE
10	**Centre Henri Becquerel (CHB)** PI: Vincent Camus. Co-PI: Hervé Tilly	FR
11	**Haematology Nurses and Health Care Professionals Group (HNHCP)** PI: Mairéad Ní Chonghaile. Co-PI: Erik Aerts	CH
12	**Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBER)** PI: Pedro L. Sánchez	ES
13	**Hospital da Luz Learning Health (GLSMED)** PI: António Ferreira. Co-PI: António Almeida	PT

generación para evaluar el efecto de la intervención en la función y la composición del corazón. La participación de los servicios de cardiología nacionales será liderada por el **Dr. Pedro Luis Sánchez**, jefe de servicio en el Hospital Universitario de Salamanca y jefe de grupo en el CIBERCV. El **Dr. Sánchez** explica que "este proyecto permite la colaboración muy estrecha entre diferentes especialidades médicas, algo de lo que el mayor beneficiado es el propio paciente".

Philips es el socio industrial de este proyecto y facilita la tecnología más vanguardista para el desarrollo del proyecto.

Así, los pacientes inscritos en el ensayo se someterán a tres estudios de RMC antes, a mitad y después de los cuatro meses de duración de la quimioterapia. Al ejecutar un estudio de imagen tan completo, el equipo podrá validar un nuevo marcador de cardiotoxicidad temprana basado en RMC, previamente identificado por los investigadores del CNIC y cuyos resultados se publicaron en ***JACC*** (Galán-Arriola et al. ***J Am Coll Cardiol***. 2019;73:779-791).

El protocolo también incluirá la validación de una técnica revolucionaria de adquisición de RMC que puede reducir enormemente el tiempo del examen de imagen, de 45 minutos a menos de un minuto. CNIC y Philips patentaron previamente esta metodología, que será probada por primera vez en un entorno internacional multicéntrico.

Por último, es destacable la participación de los pacientes en el proyecto RESILIENCE, ya que serán muy activos en la interacción con los miembros del estudio y tendrán un contacto directo con los investigadores para compartir sus experiencias.

Lymphoma Coalition Europe (LCE) es una organización sin fines de lucro que consta de una red de organizaciones de pacientes con linfoma con una profunda presencia en la mayoría de los países europeos a través de miembros locales. **Natacha Bolaños**, directora global de Alianzas, asegura que "garantizamos que las perspectivas del paciente siempre sean consideradas en cualquier actividad de este proyecto único". ■

HOWARD HUGHES MEDICAL INSTITUTE
YALE UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE
ESTADOS UNIDOS

Akiko Iwasaki

"UNA VEZ QUE HAYAMOS SUPERADO ESTA PANDEMIA, NO PODEMOS PARARNOS"

La inmunóloga Akiko Iwasaki se ha convertido en una de las investigadoras más activas en Twitter a la hora de hablar en redes sobre la pandemia de coronavirus SARS-CoV-2 sin sacrificar el rigor científico. Profesora en la Universidad de Yale (EE.UU.), colabora con *The New York Times*. Ha publicado artículos en *Nature* o *Science* sobre el SARS-CoV-2. Además, es una activista contra el 'techo de cristal' de las mujeres en la ciencia. La Dra. Akiko Iwasaki participó en el Seminario online organizado por el Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC) invitada por el Dr. Andrés Hidalgo.

¿Cómo deberíamos prepararnos para las próximas pandemias?
El hecho de haber logrado diseñar vacunas en un espacio de tiempo tan corto no debe caer en saco roto. Ha sido un gran triunfo en el campo de las vacunas y de la investigación científica en general, y ha supuesto un espaldarazo para la investigación científica básica para los próximos años. Sin embargo, una vez que hayamos superado esta pandemia, no podemos pararnos. Es preciso invertir más en la investigación científica básica si queremos estar mejor preparados para las próximas pandemias.

¿Cómo de preocupados deberíamos estar por las variantes del Covid?
En la actualidad, existen variantes preocupantes que tienen una mayor capacidad de transmisión, evasión de anticuerpos y mecanismos de resistencia inmune innatos. Para detener la propagación de estas variantes, las vacunas deben administrarse a la mayor cantidad de personas posible, lo antes posible. También debemos redoblar el uso de mascarillas y las medidas de distanciamiento físico. La carga viral de la saliva predice mucho mejor la gravedad y el resultado de la enfermedad que la carga viral nasofaríngea.

¿Qué significa la reinfección para una pandemia? Parece que este es ahora un problema mayor que cuando aparecieron los primeros casos.
Los casos de reinfección también están aumentando. Esto puede deberse a que la inmunidad adquirida a partir de la infección original está disminuyendo y/o al aumento de las variantes que evaden la inmunidad existente. Además, simplemente hay más personas expuestas y reexpuestas al virus en todo el mundo. Si las reinfecciones están dando como resultado una enfermedad más o menos grave, y qué determina este resultado, es un tema clave que aún debe establecerse.

Su trabajo analiza a las personas con Covid a largo plazo que no pueden deshacerse de síntomas como la fatiga y la confusión mental. ¿Podría darnos alguna pista de por qué persisten estos síntomas y si existe un perfil definitivo?
Creo que hay tres formas posibles en las que puede suceder un Covid prolongado. Una es que los síntomas a largo plazo son causados por una infección viral persistente que se mantiene en el tiempo. En segundo lugar, estos síntomas estarían provocados por restos virales que son persistentes, no virus infecciosos, sino ARN y/o proteínas virales. En tercer lugar, el Covid prolongado podría estar originado por respuestas autoinmunes. Estos no son mutuamente excluyentes. Algunas personas con Covid persistente tienen una de estas características, mientras que otras, todas. Es importante comprender cuáles de estas cosas están sucediendo en qué paciente para que podamos proporcionar la terapia adecuada.

Uno de sus estudios durante la pandemia fue demostrar que la cantidad de virus en la saliva puede predecir la gravedad de la enfermedad. ¿Cómo funciona?
En colaboración con el laboratorio del **Dr. Aaron Ring**, profesor de Inmunología de la Universidad de Yale (EE.UU.), descubrimos que la carga viral de la saliva predice mucho mejor la gravedad y el resultado de la enfermedad que la carga viral nasofaríngea. Sospechamos que esto se debe a que la saliva acumula virus de órganos como el tracto respiratorio inferior, donde el virus puede causar mucho más daño que en el tracto respiratorio superior, cuya carga viral se estima en el frotis nasofaríngeo. Los virus en el tracto respiratorio inferior pueden impulsarse hacia arriba a través de la escalera mecánica mucociliar de las vías respiratorias y terminar en la cavidad bucal.

Las enfermedades autoinmunes son a menudo más comunes en mujeres que en hombres, pero las mujeres parecen tener un curso más leve si padece Covid-19. ¿Puede comentar en base a sus últimos hallazgos sobre autoanticuerpos?
Encontramos muchos autoanticuerpos en los pacientes que padecían enfermedad aguda por Covid. Estos anticuerpos son capaces de empeorar la enfermedad, porque algunos de ellos atacan al sistema inmune que lucha contra la infección del virus. En Covid persistente, ahora estamos buscando para ver si se encuentran autoanticuerpos y, de ser así, a qué se dirigen. Las enfermedades autoinmunes son generalmente más frecuentes en mujeres que en hombres. Dado que las personas con Covid persistente son en su gran mayoría mujeres de menor edad, justo al contrario que las personas con Covid agudo severo (hombres de mayor edad), sospechamos que estas personas pueden tener un conjunto distinto de autoanticuerpos que contribuyen a sus síntomas. ■

La profesora Akiko Iwasaki, del Howard Hughes Medical Institute, Yale University School of Medicine (EE.UU.) impartió el Seminario 'Immune responses to SARS-CoV-2' invitada por Andrés Hidalgo.

"Es preciso invertir más en la investigación científica básica si queremos estar mejor preparados para las próximas pandemias"

"La carga viral de la saliva predice mucho mejor la gravedad y el resultado de la enfermedad que la carga viral nasofaríngea"

"Las personas con Covid persistente son en su gran mayoría mujeres de menor edad, justo al contrario que las personas con Covid agudo severo, que son principalmente hombres de mayor edad"

WEIZMANN INSTITUTE OF SCIENCE
ISRAEL

Karina Yaniv

"EL CONOCIMIENTO NUNCA SE TIRA, NI SE PIERDE: LA CUESTIÓN ESTÁ EN SABER CUÁNDO NECESITAMOS UTILIZARLO Y CÓMO"

La Dra. Karina Yaniv es conocida por sus contribuciones al campo del desarrollo vascular. Es profesora de Enfermedades Vasculares en el Departamento de Regulación Biológica del Instituto de Ciencias Weizman, Rehovot (Israel). Su laboratorio se centra en comprender los mecanismos que controlan la formación de vasos sanguíneos y linfáticos durante el desarrollo embrionario y en situaciones de enfermedad. Ha sido galardonada, entre otros, con el Premio al Desarrollo Profesional de la Fundación de Investigación del Cáncer de Israel, Premio Werner-Risau a la investigación destacada en biología vascular (2007), o el Susan G. Komen Young Investigator Scholarship de la Lymphatic Research Foundation. La Dra. Yaniv participó en los Seminarios CNIC con la conferencia 'Control del crecimiento vascular y regeneración de órganos'.

Su campo de investigación es la biología del desarrollo en el sistema cardiovascular.

Mi carrera empezó en el área de biología del desarrollo. En eso hice mi doctorado y después, para mi postdoctorado, me enfoqué más en el desarrollo del sistema cardiovascular utilizando el pez cebra como modelo. Y eso es justamente lo que hacemos en el laboratorio: tratar de entender cómo se desarrollan los vasos sanguíneos y, específicamente, los vasos linfáticos en los distintos órganos, y cómo, por una parte, el sistema vascular controla cada uno de los órganos y, por otro, facilita y promueve su funcionamiento. Es decir, el sistema vascular debe tener propiedades que son intrínsecas a cada órgano para facilitar el funcionamiento de cada célula dentro de cada tejido.

En este sentido, en España hay una gran tradición en la investigación en la biología del desarrollo. ¿Tiene alguna colaboración con centros españoles?

No he tenido colaboraciones formales, pero yo hice mi doctorado investigando en la cresta neural y recuerdo, por ejemplo, los artículos publicados por **Ángela Nieto**, que en ese momento empezaba su trabajo en los factores de transcripción que están relacionados con la cresta neural y eran la 'Biblia'. A lo largo de mi carrera, siempre he tenido contacto con investigadores en distintos centros en España. Aquí en el CNIC tengo relación con **Rui Benedito**, ya que nos conocemos hace tiempo, desde que él era postdoc. Pero nunca colaboraciones formales como las que vamos a tener ahora con el CNIC.

¿Es su primera visita al CNIC?
Sí, ha sido mi primera visita al CNIC, pero ya conocía el centro desde hace bastante tiempo y, sobre todo, por los trabajos publicados. Obviamente, es un centro de gran renombre.

Los retos en la biología de desarrollo no son solo la generación de órganos para trasplantes, sino regeneración de órganos. ¿En este punto en qué fase se encuentra la investigación?
El estudio del pez cebra ha sido pionero; toda la idea de que el corazón se puede regenerar ha surgido a partir de estudios que se han hecho en pez cebra con modelos que fueron establecidos, en un principio, por **Ken Poss** y después por **Nadia Mercader**, que ha desarrollado un modelo alternativo. Esos son los modelos que han abierto esta idea de que el corazón se puede regenerar. Y todo lo que ha venido después, en ratón, por ejemplo, ha sido basándose en esa idea de que, si el pez cebra lo hace, ¿qué es lo que se ha perdido en mamíferos o vertebrados que se pueda reactivar para lograr que el corazón se regenere?
Y a partir de ese momento, ha habido una explosión de información a nivel genético y molecular y en los mecanismos celulares de cómo y qué es lo que pasa durante el proceso de regeneración, no solo en el pez cebra, sino también en ratón. Yo creo que en este campo de la ciencia se ha avanzado de manera meteórica en 20 años. Desde que se publicaron los primeros estudios sobre regeneración cardiaca del pez cebra, en 2002 o 2003, hasta hoy, que ya estamos en algunos ensayos clínicos en fase 2 o 3, el avance ha sido vertiginoso. Hace apenas 20 años no había ningún tipo de investigación y, en menos de dos décadas, estamos haciendo ya ensayos clínicos. ¡Es increíble!

Esta rápida progresión, ¿es fruto más de los avances tecnológicos o del conocimiento adquirido anteriormente?
En mi opinión, del conocimiento adquirido. Por ejemplo, en el Covid, gracias al conocimiento adquirido se ha desarrollado una vacuna de una forma impensable hasta ahora. Y se ha hecho tan rápido porque hay años de investigación básica en este virus. Es decir, investigadores en laboratorios que eran muy pequeños llevan años investigando estos virus, y en realidad mucha gente, incluso ellos mismos, pensaban: "¿para qué estudiamos esto?, ¿cuál es la relevancia clínica de estos estudios?".
Y eso es lo lindo de la investigación en ciencia básica. A la larga no sabemos cuándo nos va a servir ese conocimiento, pero cuanto más acumulamos, más estamos avanzando, como ha ocurrido con el Covid.
Y lo mismo aconteció en el campo de la biología del desarrollo. Desde hace décadas se investiga en el corazón. O sea, el cambio de desarrollo a regeneración ha tenido una base de conocimiento muy, muy fuerte, que es lo que ha posibilitado este avance fulgurante.

¿Cree que, paradójicamente, gracias a la pandemia del Covid la sociedad se está dando cuenta de la utilidad de la ciencia básica?
Yo creo y espero que sea así. La sociedad entiende ahora más el beneficio de la ciencia básica. El problema no es la sociedad, sino los políticos. Cuando ciencia y política se encuentran, muchas veces, hay una sensación de que los objetivos no son comunes, especialmente en cuanto a los tiempos. La ciencia básica necesita más tiempo que, por ejemplo, la ciencia aplicada, que suele ser mucho más rápida. Pero casos como este, el del Covid, suponen una demostración de que todo lo que hemos invertido en aprender tiene una aplicación; el conocimiento nunca se tira, ni se pierde. Y la cuestión está en saber cuándo necesitamos utilizarlo y cómo.

¿Considera que no habría que distinguir tanto entre ciencia básica y aplicada?
Yo creo que el mayor problema está en pretender que el mismo investigador sea el que se hace cargo de todo el proceso. Hay investigadores que están muy enfocados en ciencia básica, y esa es su capacidad; otros que son muy buenos en ciencia aplicada; y personas que son excelentes en hacer esa traslación desde lo básico.
Lo que está muy bien, y lo he visto en el CNIC, es esa separación. Es decir, yo, que vengo de un enfoque muy básico, tengo al lado un colega que tienen una orientación mucho más clínica y otro que tiene un concepto mucho más traslacional. Así, si nos comunicamos entre los tres es mucho más fácil que el proyecto avance que si es una sola persona la que se tiene que hacer cargo de todas las distintas etapas.

> "Hace apenas 20 años no había ningún tipo de investigación sobre regeneración cardiaca y, en menos de dos décadas, estamos haciendo ensayos clínicos"

> "A la larga no sabemos cuándo nos va a servir el conocimiento que adquirimos con la ciencia básica, pero cuanto más acumulamos, más estamos avanzando"

También ha investigado en el papel del colesterol LDL y el cáncer.
Es sabido que el colesterol tiene funciones muy beneficiosas para el organismo, más allá de cuando se acumula en lugares donde no debería hacerlo. Nuestro laboratorio descubrió que hay otras funciones de la molécula LDL, el colesterol malo, que tiene otros efectos en las células que forman los vasos sanguíneos. Y este resultado, por ejemplo, puede ser muy positivo en el caso de tumores, que es algo que nosotros estudiamos en pez y ratones. Los ratones, cuando poseen altos niveles de colesterol, tienen menos tendencia a desarrollar tumores agresivos, porque los vasos sanguíneos se reproducen menos. Es como un equilibrio. La misma molécula puede tener efectos muy

"Uno de los grandes problemas para la ciencia inclusiva es que tenemos muy pocas mujeres como referentes"

negativos, pero también efectos positivos. La idea es tratar de entender el mecanismo de acción en este contexto versus el otro escenario y ver cómo se pueden combinar.
El modelo del pez cebra nos dio toda la información básica para entender cómo la molécula funciona, pero hemos llegado al límite de lo que el pez nos puede dar en este proyecto específico y tendríamos que pasar al modelo de ratón. El problema es que todo el sistema de lípidos en el ratón es un poco diferente al del ser humano; entonces los resultados que obtenemos en ratón no necesariamente están relacionados con lo que se ve en el humano. La idea en este proyecto sería pasar directamente a estudios en grandes poblaciones, como, por ejemplo, lo que está haciendo el CNIC en el estudio PESA.
Yo soy una gran fan de la ciencia básica, pero no para todo; no se puede imponer el modelo. También hay que saber decir 'este proyecto hasta aquí llega' y ahora, por su propia evolución, tiene que pasar a otro nivel de investigación.

¿Cómo de lejos estamos ahora de la posibilidad de regenerar corazones?
Mucho más cerca de lo que nos imaginábamos que íbamos a estar cuando empezaron estos estudios. No sé si lo vamos a llamar regenerar, porque regenerar es como una palabra demasiado grandilocuente, pero si logramos restituir la función, o si conseguimos, no voy a decir curar, porque en medicina yo creo que la única medicina que cura es el antibiótico y la cirugía, estamos mucho más cerca de lo que creemos.

¿Qué significa para usted ciencia inclusiva?
Es un tema mucho más profundo de lo que nos pensamos. Tiene muchísimas aristas: cultural, la educación que recibimos desde niñas sobre cuál es nuestro rol como mujeres, como madres, como trabajadoras, así como científicas. Por otra parte, la mujer como líder, directora o como la que encabeza el movimiento y no la que lo sigue. Esa es una de las barreras más difíciles de derribar para la mujer. A muchas mujeres les llega un momento en que deciden dirigir, y se dicen: "yo quiero ser líder". Nos lleva mucho más tiempo que al hombre, que parece que nace con esa cualidad de querer ser líder.
Además, tenemos el tema del apoyo del entorno. Cómo logramos que las mujeres sientan que la sociedad las apoye para poder llegar a esos roles es algo de lo que todavía estamos muy, muy, muy lejos.
Mi trabajo junto con otras investigadoras en el Instituto Weizmann abarca muchos frentes. Por una parte, hablar a las niñas desde pequeñas. Uno de los grandes problemas es que tenemos muy pocas mujeres como referentes, alguien a quien mirar y decir: "esta persona puede ser científica, directora, madre, esposa y puede tener una vida y pasarlo bien". Porque no nos tenemos que olvidar de que también queremos disfrutar de la vida, no solamente trabajar.
Y yo creo que ese es mi mayor reto; si logro demostrar con mi ejemplo que se puede y una estudiante joven diga: "si ella puede, yo también puedo", con eso me sentiré realizada.

¿Cómo se puede llevar a cabo este trabajo de concienciación?
Nos hemos convertido varias mujeres en el Instituto Weizmann en embajadoras de Women in Science. No solamente para los estudiantes, sino también para los hombres y los directores de grupo. Estamos encima de ellos para decirles: "fíjate cuando escribas una carta de recomendación que no hagas diferencia entre estudiante hombre o mujer". Tenemos la tendencia, por ejemplo, cuando hablamos de un hombre de usar adjetivos como brillante o trabajador, mientras que si lo hacemos de una mujer empleamos otros como agradable, que ayuda a todos, que enseña a todos. Y a lo mejor no se dan cuenta, porque nadie lo hace por maldad. Cuando una mujer es asertiva, automáticamente se le pone el adjetivo de agresiva. Cuando es agradable, se piensa que no es suficientemente seria. Con estas cosas debemos tener muchísimo cuidado y es importante que estemos recordándolo; pero no hay que ser obsesivos. Es un trabajo de hormigas que, a la larga, creo que, si logramos que este tema esté sobre la mesa, que la gente lo tenga en cuenta, ya con eso será el comienzo del cambio. ■

La Dra. Karina Yaniv impartió el Seminario 'Control del crecimiento vascular y regeneración de órganos' invitada por el Dr. Miguel Torres.

EXCELENCIA EN DIVULGACIÓN CIENTÍFICA

LAS PRINCIPALES REVISTAS CIENTÍFICAS DEL MUNDO, DESDE EL ÁREA MÁS BÁSICA, COMO ***ACS NANO*** O ***SCIENCE ADVANCES***, HASTA LA BIOMEDICINA APLICADA A LA CLÍNICA, COMO ***THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE*** O ***THE JOURNAL OF AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY (JACC)***, PUBLICAN LA INVESTIGACIÓN QUE LLEVAN A CABO LOS DISTINTOS GRUPOS DEL CNIC

JACC

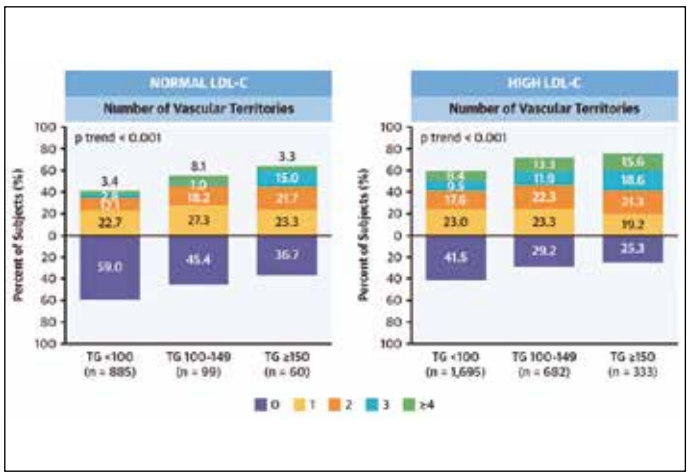
Demuestran por vez primera que los triglicéridos también tienen un papel importante en el desarrollo de la aterosclerosis

Los triglicéridos pueden ser factor de riesgo cardiovascular tan relevante como el colesterol elevado. Un estudio del CNIC mostró, por primera vez, que, en individuos con riesgo cardiovascular bajo o moderado, la hipertrigliceridemia se asoció con aterosclerosis subclínica e inflamación vascular, incluso en personas con niveles normales de LDL-C o colesterol 'malo'. Los resultados se publicaron en ***JACC***.

Hasta ahora, los triglicéridos habían quedado relegados a una posición secundaria en la génesis de la aterosclerosis, totalmente ocultos por el colesterol, especialmente el colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDL). De hecho, de forma general, "a la hora de prevenir el desarrollo de aterosclerosis, los expertos no recomiendan tratar los niveles altos de triglicéridos si el colesterol LDL está dentro de la normalidad, salvo que el paciente tenga alto riesgo cardiovascular", señala el **Dr. Sergio Raposeiras-Roubín**, primer autor del artículo.

Con este estudio, los investigadores han puesto de manifiesto, por primera vez, que, "en individuos con bajo o moderado riesgo cardiovascular (que son la mayoría de la población), niveles altos de triglicéridos se asocian con un mayor riesgo de aterosclerosis, incluso en pacientes con colesterol LDL normal".

Este trabajo forma parte del estudio PESA CNIC-Santander (Progression and Early detection of Subclinical Atherosclerosis), un macroproyecto que se está realizando en el CNIC en colaboración con el Banco Santander. El PESA CNIC-Santander, dirigido por el **Dr. Valentín Fuster**, director general del CNIC, ha aportado información muy relevante sobre la importancia de la detección temprana de la aterosclerosis subclínica debido a su alta prevalencia en la población general.



Además, en el trabajo no solo se ha visto la asociación entre triglicéridos y aterosclerosis, sino también la relación con la inflamación vascular.

El estudio aporta implicaciones importantes para modificar las guías de práctica clínica, haciendo hincapié en la necesidad de controlar no solo el colesterol LDL, sino también los niveles de triglicéridos. "La medición de los niveles de triglicéridos es algo habitual, y afortunadamente disponemos de un arsenal terapéutico apropiado y eficaz para conseguir su control a niveles adecuados", concluye el **Dr. Fuster**.

El estudio ha recibido financiación del Instituto de Salud Carlos III y el Fondo de Desarrollo Regional Europeo. El **Dr. Ibáñez** es beneficiario de un European Research Council Grant MATRIX (ERC-COG-2018-ID: 819775).

Raposeiras-Roubín S, Rosselló X, Oliva B, Fernández-Friera L, Mendiguren JM, Andrés V, Bueno H, Sanz J, Martínez de Vega V, Abu-Assi E, Íñiguez A, Fernández-Ortiz A, Ibáñez B, Fuster V. (2021). *Triglycerides and Residual Atherosclerotic Risk.* ***J Am Coll Cardiol****,* 77(24), 3031-3041.
doi: 10.1016/j.jacc.2021.04.059

ACS NANO

Descrito un potencial mecanismo patogénico en el desarrollo de miocardiopatía hipertrófica

Investigadores del CNIC describieron un potencial mecanismo patogénico en el desarrollo de miocardiopatía hipertrófica (MCH), la enfermedad genética del corazón más común. El estudio, publicado en ***ACS Nano****,* detalla, por primera vez, la asociación entre alteraciones mecánicas de un componente de la maquinaria contráctil del corazón y el desarrollo de esta enfermedad.

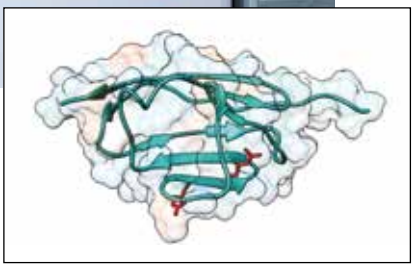
La miocardiopatía hipertrófica, en la que el ventrículo izquierdo se engrosa anormalmente, es la más común entre las dolencias hereditarias que afectan al músculo cardiaco y sus manifestaciones más graves incluyen la muerte súbita y la insuficiencia cardiaca.

Desde hace más de 20 años, se sabe que diferentes mutaciones en proteínas con función mecánica en los miocardiocitos causan miocardiopatía hipertrófica. Uno de los retos de la genética cardiovascular es identificar qué variantes genéticas que se dan en pacientes y sus familias son patogénicas. Saber si una mutación es patogénica o no es importante, porque define el tipo de seguimiento clínico de los miembros de una familia y, potencialmente, su tratamiento.

El estudio, coordinado por el **Dr. Jorge Alegre-Cebollada**, ha analizado la proteína c de unión a miosina (cMyBP-C), la proteína más frecuentemente mutada en pacientes con MCH. Una proporción significativa de mutaciones en cMyBP-C causa cambios de aminoácido en la proteína; sin embargo, los mecanismos patogénicos por los que provocan MCH siguen sin conocerse con precisión.

El grupo del **Dr. Alegre-Cebollada**, en estrecha colaboración con investigadores clínicos y moleculares en Europa y EE.UU., ha configurado una base de datos de variantes en cMyBP-C ligadas inequívocamente con el desarrollo de MCH, para estudiar los defectos moleculares asociados a enfermedad.

Gracias al uso de técnicas bioinformáticas y experimentales, han descubierto que alrededor de la mitad de estas variantes afecta a la integridad del ARN mensajero o de la proteína.



Aunque alteraciones en la integridad del ARN mensajero o proteína pueden explicar la patogenicidad de la mitad de las mutaciones estudiadas en estos trabajos, es importante enfatizar que la otra mitad no causa enfermedad por estas vías.

Gracias al uso de técnicas biofísicas avanzadas basadas en microscopía de fuerza atómica, este equipo describe, por primera vez, cómo algunas de estas mutaciones patogénicas en cMyBP-C inducen defectos en las propiedades mecánicas de la proteína que pueden desembocar en la alteración de la función contráctil de los miocardiocitos en MCH.

La descripción de mecanismos moleculares en MCH es clave para la identificación de mutaciones patogénicas en cMyBP-C y, por tanto, para el seguimiento clínico y potencial tratamiento de los pacientes y sus familias.

La investigación ha sido financiada por el Ministerio de Ciencia e Innovación (MCIN), la Red Europea de Investigación en Enfermedades Cardiovasculares (ERA-CVD/Instituto de Salud Carlos III, consorcio MINOTAUR), la Comunidad de Madrid, los Institutos Nacionales de la Salud de EE.UU. (NIH), el Gobierno Vasco, el Ministerio italiano de Educación, Universidades e Investigación, y Becas Postdoctorales Stanford Dean y del Instituto Maternal and Child Health de Stanford. Además, han colaborado en este trabajo investigadores del Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBERCV).

Suay-Corredera C, Pricolo MR, Velázquez-Carreras D, Pathak D, Nandwani N, Pimenta-Lopes C, Sánchez-Ortiz D, Urrutia-Irazabal I, Vilches S, Domínguez F, Frisso G, Monserrat L, García-Pavía P, de Sancho D, Spudich JA, Ruppel KM, Herrero-Galán E, Alegre-Cebollada J. (2021). *Nanomechanical Phenotypes in Cardiac Myosin-Binding Protein C Mutants That Cause Hypertrophic Cardiomyopathy.* ***ACS Nano****.*
doi: 10.1021/acsnano.1c02242

NATURE COMMUNICATIONS

Identifican factores "indispensables" para la formación de las extremidades

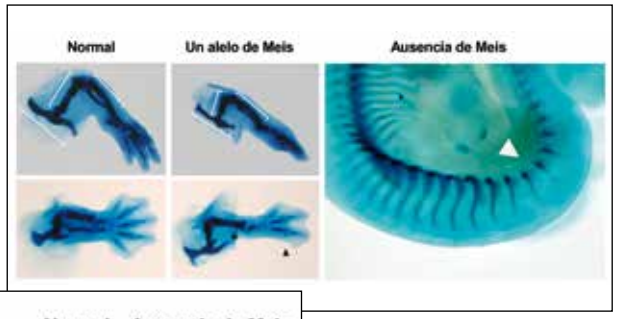
Investigadores del CNIC, en colaboración con el Institut de Recherches Cliniques de Montréal (IRCM) en Canadá, identificaron un grupo de moléculas que resultan esenciales

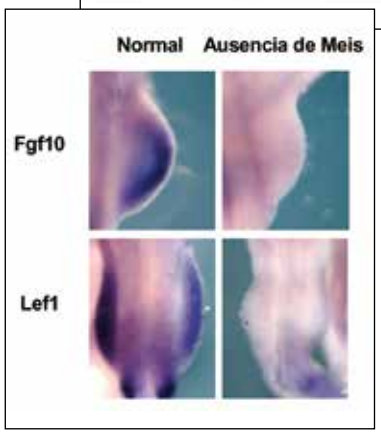
para la formación de las extremidades en desarrollo y su patrón antero-posterior: los factores de transcripción Meis.

En el estudio, que se publicó en ***Nature Communications***, los científicos han caracterizado la función de los factores de transcripción Meis mediante eliminación total de estas proteínas y han visto que son "indispensables" para la formación de la extremidad. "Un embrión que se desarrolla en ausencia de Meis carece de extremidades", afirma **Miguel Torres**, jefe del Grupo de Control Genético del Desarrollo y Regeneración de Órganos del CNIC y coordinador de la investigación.

Gracias al análisis molecular de los embriones, se ha visto que Meis inicia una cascada de señales esencial para el desarrollo del esbozo de extremidad en la que intervienen otros factores esenciales durante el desarrollo de la misma.

El desarrollo embrionario es un proceso muy complejo en el que un gran número de moléculas interaccionan coordinadamente para la correcta formación de un determinado órgano o tejido a partir de unas pocas células. En el caso de la extremidad, inicia su formación como un abultamiento en el flanco del embrión llamado esbozo de extremidad. El crecimiento del esbozo resulta, en último término, en la formación de los elementos esqueléticos de la extremidad.





Y una de las moléculas que tiene un papel crucial en la extremidad en desarrollo, indican los investigadores, son los factores de transcripción Meis. "En un organismo normal —dicen—, los genes Meis se expresan en un estadio muy temprano de la formación del esbozo".

En esta investigación, se ha visto que Meis inicia una cascada de señales esencial para el desarrollo del esbozo de extremidad en la que intervienen otros factores esenciales durante el desarrollo de la misma, como son Fgf10 y Lef1.

Un embrión sin Meis no es capaz de formar extremidades, pero una sola copia, es decir, un solo alelo de estos genes, de los que normalmente hay cuatro, "es suficiente para permitir el inicio de su desarrollo y desvela otras funciones de Meis como son su importancia en la formación de los elementos proximales (pelvis y fémur) y en el establecimiento del patrón antero-posterior de la extremidad", señala **Miguel Torres**.

Sin embargo, estos embriones muestran una pelvis y fémur reducidos en comparación con un embrión normal. Además, tienen defectos, o directamente carecen, de elementos esqueléticos posteriores como son el peroné y dedos posteriores.

Los autores, asimismo, identificaron las bases moleculares de estos defectos, que se resumen en un fallo en el inicio de la expresión del gen Sonic Hedgehog, crucial para el establecimiento de la identidad antero-posterior de la extremidad.

Delgado I, Giovinazzo G, Temiño S, Gauthier Y, Balsalobre A, Drouin J, Torres M. (2021). *Control of mouse limb initiation and anteroposterior patterning by Meis transcription factors.* ***Nat Communs***, 12(1), 3086. doi: 10.1038/s41467-021-23373-9

JACC

Un biomarcador del nivel de azúcar en sangre identifica pacientes con aterosclerosis y riesgo cardiovascular

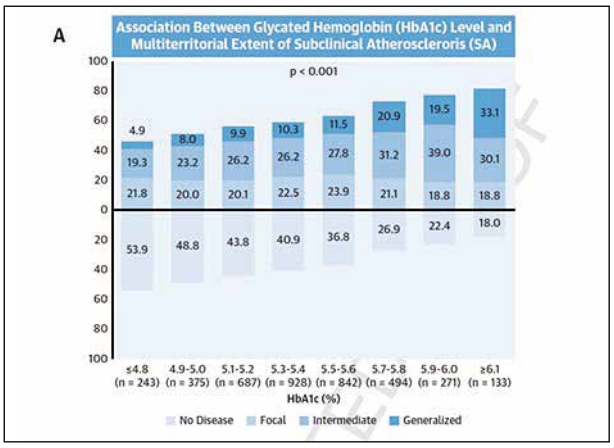
El uso rutinario de la hemoglobina glicosilada (un biomarcador indicativo del nivel de azúcar en sangre) en personas no diabéticas ayuda a identificar aquellos pacientes con mayor enfermedad aterosclerótica. Este biomarcador, utilizado para el diagnóstico y el seguimiento de pacientes diabéticos, puede ser de gran utilidad para estimar la enfermedad aterosclerótica y, por tanto, el riesgo cardiovascular en pacientes con o sin una posible prediabetes.

La novedad que propone este estudio del CNIC radica en utilizar el marcador que mide el nivel glicémico en sangre en personas de mediana edad, aparentemente sanas, y que no tienen diabetes mellitus, pero con o sin una posible prediabetes.

El valor añadido de este biomarcador es que, cuando se utiliza para valorar el riesgo cardiovascular junto con los factores de riesgo tradicionales (hipertensión, dislipemia, tabaquismo), mejora la clasificación entre aquellos sujetos con mayor y menor riesgo de enfermedad aterosclerótica.

Además, afirma el estudio que se publicó en ***JACC***, debido a que el estilo de vida saludable reduce los niveles de hemoglobina glicosilada, debería considerarse como la primera opción para reducir el riesgo cardiovascular.

La hemoglobina glicosilada es un test diagnóstico económico, disponible y utilizado ampliamente en la práctica clínica habitual, explica el **Dr. Xavier Rosselló**, investigador del CNIC y cardiólogo del Hospital Universitario Son Espases de Palma de Mallorca. Por tanto, su uso para ayudar a calcular el grado de aterosclerosis subclínica podría tener una implantación inmediata.



El estudio forma parte del proyecto colaborativo PESA CNIC-Santander, cuyo investigador principal es el **Dr. Valentín Fuster**. El PESA CNIC-Santander, que se inició en 2010 y se ha renovado hasta 2030, es uno de los estudios de prevención cardiovascular más importantes del mundo.

La enfermedad aterosclerótica se detecta habitualmente en estadios avanzados, cuando ya ha causado daño, como un infarto de miocardio, un accidente cerebrovascular u otros eventos cardiovasculares. El pronóstico de las personas cambia radicalmente si han presentado alguno de estos eventos clínicos, por lo que la detección precoz de la patología que produce dichos eventos (aterosclerosis) es vital para mejorar la cantidad y calidad de años de vida de la población.

Los autores concluyen que "este hecho convierte a la hemoglobina glicosilada en un biomarcador de masas, ya que su principal aplicación se ubica en el estrato de sujetos de menor riesgo, donde se concentra la inmensa mayoría de la población general, y donde, en términos absolutos, se producen el mayor número de muertes cardiovasculares".

El estudio ha recibido fondos del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII, PI15/ 02019, PI17/00590, PI20/00819) y el European Regional Development Fund (ERDF) 'A way to make Europe' y ha contado con investigadores del CIBER de enfermedades cardiovasculares (CIBERCV).

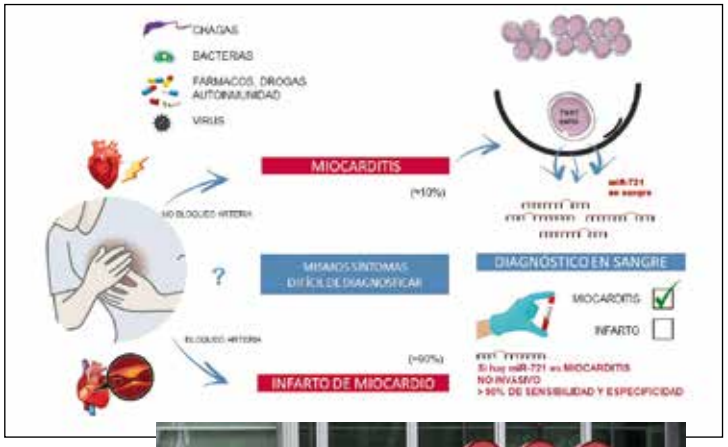
Rosselló X, Raposeiras-Roubín S, Oliva B, Sánchez-Cabo F, García-Ruiz JM, Caimari F, Mendiguren JM, Lara Pezzi E, Bueno H, Fernández-Friera L, Fernández-Ortiz A, Sanz J, Ibáñez B, Fuster V. (2021). *Glycated hemoglobin and subclinical atherosclerosis in people without diabetes,* ***J Am Coll Cardiol***.
doi: 10.1016/j.jacc.2021.03.335

NEJM
Primer biomarcador en sangre que distingue la miocarditis de un infarto agudo de miocardio

Investigadores del CNIC han identificado el primer biomarcador en sangre para la miocarditis, una patología del corazón cuyos síntomas y signos son muy similares a los de un infarto de miocardio. En la actualidad no existe ninguna prueba no invasiva capaz de diferenciar entre ambas patologías, y por ello en la gran mayoría de casos es necesario realizar un cateterismo urgente (prueba invasiva) para poder diagnosticar correctamente al paciente.

El estudio, liderado por la **Dra. Pilar Martín** y publicado en la revista ***The New England Journal of Medicine***, ha identificado la presencia de un biomarcador, un nuevo microARN (miR-721 homólogo humano) en sangre exclusivamente en pacientes con miocarditis aguda.

Los resultados de este trabajo tienen una gran relevancia, ya que validan el primer marcador en sangre que presenta una alta sensibilidad y especificidad (superior al 90%) para diagnosticar miocarditis y discriminar a los pacientes con esta enfermedad de otros con diferentes miocardiopatías, como el infarto agudo de miocardio, y también de otras enfermedades inflamatorias de origen autoinmune.



"Nuestro hallazgo puede convertirse en una nueva herramienta útil en la práctica clínica que permita un diagnóstico preciso y no invasivo de la miocarditis con tan solo una gota de sangre", añade la **Dra. Martín**, cuyo proyecto ha sido financiado con la Beca Leonardo para Investigadores de la Fundación BBVA.

La miocarditis es una enfermedad inflamatoria del corazón causada por patógenos infecciosos, toxinas, fármacos o trastornos autoinmunes que, si no se trata, puede evolucionar a una miocardiopatía dilatada, a la necesidad de recibir un trasplante de corazón o incluso causar la muerte.

Su prevalencia real sigue siendo incierta debido a la dificultad de lograr, en muchos casos, un diagnóstico confirmatorio.

Su diagnóstico suele establecerse tras descartar la enfermedad arterial coronaria mediante angiografía coronaria

invasiva o tomografía computarizada (TC), y posterior confirmación mediante biopsia endomiocárdica (prueba diagnóstica 'gold standard'). Debido a que la biopsia cardiaca es agresiva, suele reservarse para los casos graves. Una alternativa a la biopsia es la resonancia magnética cardiaca (RMC), sin embargo, no está disponible en todos los centros.

Además, pese a que la causa más frecuente de miocarditis es una infección viral, también puede ser secundaria a algunos tratamientos de otras patologías. De hecho, la miocarditis es un efecto secundario que, aunque es muy raro, es potencialmente grave en pacientes con cáncer que están recibiendo un tratamiento con los inmunoterápicos llamados 'immune checkpoint inhibitors'.

No obstante, tampoco existen marcadores específicos para diagnosticar los pacientes susceptibles de desarrollar miocarditis durante el tratamiento del cáncer con inmunoterapia.

El CNIC es el único propietario de una patente relacionada con el biomarcador y su uso para el diagnóstico de miocarditis, y está en contacto con socios industriales interesados en su licencia que puedan contribuir al desarrollo y comercialización para que la tecnología llegue a los pacientes.

El estudio ha contado con la financiación del Ministerio de Ciencia e Innovación (MICINN), a través del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII)-Fondo de Investigación Sanitaria; CIBERCV; Comunidad de Madrid; Beca Leonardo para Investigadores de la Fundación BBVA; Fundació La Marató TV3; European Research Council grants ERC-2011-AdG 294340-GENTRIS to F.S-M., and ERC-2018-CoG 819775-MATRIX to B.I., y Ministerio de Ciencia e Innovación (MICINN).

Blanco-Domínguez R, Sánchez-Díaz R, de la Fuente H, Jiménez-Borreguero LJ, Matesanz-Marín A, Relaño M, Jiménez-Alejandre R, Linillos-Pradillo B, Tsilingiri K, Martín-Mariscal ML, Alonso-Herranz L, Moreno G, Martín-Asenjo R, García-Guimaraes MM, Bruno KA, Dauden E, González-Álvaro I, Villar-Guimerans LM, Martínez-León A, Salvador-Garicano AM, Michelhaugh SA, Ibrahim NE, Januzzi JL, Kottwitz J, Iliceto S, Plebani M, Basson C, Baritussio A, Seguso M, Marcolongo R, Ricote M, Fairweather DL, Bueno H, Fernández-Friera L, Alfonso F, Caforio ALP, Pascual-Figal DA, Heidecker B, Lüscher TF, Das S, Fuster V, Ibáñez B, Sánchez-Madrid F, Martín P. (2021). *A novel circulating microRNA for the detection of acute myocarditis.* ***N Engl J Med****,* 384, 2014-2027. doi: 10.1056/NEJMoa2003608

JITC

Descubren una nueva estrategia para potenciar la inmunoterapia en el cáncer

Investigadores del CNIC hallaron una nueva estrategia para potenciar la inmunoterapia, el tratamiento que ha revolucionado el manejo del cáncer. En concreto, en el

estudio que se publicó en ***Journal for Immunotherapy of Cancer***, el equipo del **Dr. David Sancho** ha identificado un mecanismo por el que las células muertas del tumor frenan la respuesta del sistema inmunitario, reduciendo así la capacidad antitumoral de las células inmunitarias que atacan al cáncer.

Los investigadores han logrado mejorar la eficacia de la inmunoterapia antitumoral a través de una estrategia combinada, basada en anticuerpos bloqueantes y en combinación con citoquinas o tratamientos quimioterápicos que favorecen el desarrollo de un tipo de células (dendríticas), y creen que dicha táctica podría ser trasladada a la clínica para optimizar la inmunoterapia del cáncer.

La inmunoterapia consiste en reprogramar el sistema inmunitario propio para que reconozca y elimine a las células tumorales.

Sin embargo, no todos los pacientes pueden beneficiarse de estos tratamientos porque muchos cánceres desarrollan mecanismos de evasión inmune. Uno de estos mecanismos consiste en impedir la migración de células del sistema inmunitario al microambiente tumoral. "El sistema inmunitario tiene la capacidad de entrar en ese entorno e infiltrarse en el tumor para acabar con él, mejorando así el pronóstico de los pacientes. No obstante, esto no siempre ocurre y el objetivo de este proyecto ha sido potenciar esta habilidad", explica el **Dr. Sancho**, jefe del Laboratorio de Inmunobiología del CNIC y coordinador del estudio.

El tipo de células inmunitarias que se introducen en el tumor se asocia con la supervivencia de pacientes con cáncer. En concreto, se ha relacionado una mayor supervivencia al cáncer con la infiltración por linfocitos T CD8, células que eliminan los tumores, y con ciertos subtipos de células dendríticas que atraen y activan a estos linfocitos.

Por ello, la comunidad científica se ha centrado en la búsqueda de terapias que aumenten estas células inmunitarias en el microambiente tumoral.

Se sabe que las células del sistema inmunitario están dotadas de un extenso repertorio de receptores que le permiten interactuar con su entorno, reconociendo patógenos, pero también siendo capaces de identificar daño tisular. "En el caso del cáncer, una mayor inflamación que facilite la infiltración de células inmunitarias en el microambiente tumoral podría facilitar la eliminación de células tumorales por el sistema inmunitario", asegura el **Dr. Sancho**.

Las células dendríticas, indica el **Dr. Carlos del Fresno Sánchez**, investigador financiado por la Asociación Española Contra el Cáncer en el CNIC y actualmente investigador Miguel Servet en el Instituto de Investigación del Hospital La Paz (IdiPAZ), pertenecen a la denominada inmunidad innata, la primera barrera de defensa del organismo, y su presencia en el entorno que rodea al cáncer puede "favorecer en gran medida la respuesta del sistema inmunitario contra el tumor y mejorar la evolución de los pacientes".

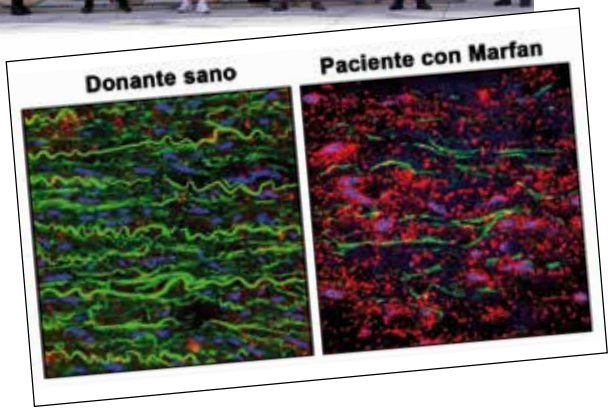
En este nuevo estudio, los investigadores han observado que el reconocimiento de células muertas en el tumor a través del receptor DNGR-1 expresado en células dendríticas previene la infiltración del tumor por células dendríticas y, por tanto, por los linfocitos T CD8 que eliminan el tumor, de modo que impide que el sistema inmunitario pueda actuar frente al tumor. A través de anticuerpos bloqueantes de este receptor y en combinación con citoquinas o tratamientos quimioterápicos que favorecen el desarrollo de células dendríticas, los investigadores han logrado mejorar la eficacia de la inmunoterapia antitumoral.

Es decir, tocando las teclas adecuadas, se puede favorecer la actividad de estas células inmunitarias contra el cáncer. Y estas teclas son, por un lado, la administración de un elemento llamado Flt3L y, por otro, el bloqueo de una molécula de su superficie llamada DNGR-1. Explican los investigadores que Flt3L funciona como un "estimulante", ya que su administración hace que el número de células dendríticas aumente y favorece su entrada en el microambiente tumoral. En este aspecto, los investigadores han identificado que la citoquina Flt3L, además de poder administrarse como un fármaco, puede producirse en el propio organismo en respuesta a ciertos tratamientos quimioterápicos.

El estudio, concluyen, muestra una nueva herramienta para hacer frente al cáncer aprovechando las defensas del propio organismo.

El estudio ha sido financiado por la Fundación "la Caixa", la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC), el National Institute for Health Research Manchester Biomedical Research Center, el European Research Council (ERC-2016-Consolidator Grant 725091), la European Commission (635122-PROCROP H2020), el Ministerio de Ciencia, la Agencia Estatal de Investigación (AEI), Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) (SAF2016-79040-R), el consorcio IMMUNOTHERCAN de la Comunidad de Madrid, beca FIS-Instituto de Salud Carlos III, Fundación Acteria, Atresmedia (Constantes y Vitales) y Fundació La Marató de TV3.

Cueto FJ, del Fresno C, Brandi P, Combes AJ, Hernández-García E, Sánchez-Paulete AR, Enamorado M, Bromley CP, Gómez MJ, Conde-Garrosa R, Mañes S, Zelenay S, Melero I, Iborra S, Krummel MF, Sancho D. (2021). *DNGR-1 limits Flt3L-mediated antitumor immunity by restraining tumor-infiltrating type I conventional dendritic cells.* ***J Immunother Cancer***, 9(5).
doi: 10.1136/jitc-2020-002054



NATURE COMMUNICATIONS
La inhibición de dos proteínas activadas por el óxido nítrico revierte los aneurismas de aorta del síndrome de Marfan

Un trabajo del CNIC y del Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CBM-CSIC-UAM) descubrió que la ruta del óxido nítrico (NO) está sobreactivada en la arteria aorta tanto de ratones como de pacientes con Síndrome de Marfan, y que dicha ruta es responsable de los aneurismas aórticos característicos de este síndrome.

Los resultados del estudio, publicado en la revista ***Nature Communications***, evidencian el papel determinante que el NO desempeña en la enfermedad aórtica del Síndrome de Marfan e identifican nuevas dianas terapéuticas y marcadores de activación de esta ruta que podrían ser útiles para la monitorización de la enfermedad y su seguimiento.

El aneurisma aórtico es una dilatación progresiva y debilitamiento de la pared de la arteria aorta. Dicho aneurisma puede ser inocuo e indolente, pero en ciertos casos se produce la disección (o desgarro) de la aorta en estas regiones aneurismáticas, llevando a la muerte del paciente, explican los investigadores.

Los resultados del estudio han permitido identificar nuevos biomarcadores asociados a este síndrome que podrían potencialmente ayudar en el seguimiento clínico y pronóstico de pacientes con este síndrome

El Síndrome de Marfan es un trastorno hereditario que afecta al tejido conjuntivo, es decir, las fibras encargadas de cohesionar y sujetar todos los órganos y sistemas de nuestro cuerpo. Las principales afecciones de este síndrome se producen en el esqueleto, los ojos, el corazón y los vasos sanguíneos, siendo de especial relevancia la generación de aneurismas aórticos y disecciones (TAAD).

De hecho, comenta el **Dr. Juan Miguel Redondo**, del CNIC, codirector del estudio junto al **Dr. Miguel Campanero**, del CBM-CSIC-UAM, "más del 90% de la mortalidad de este síndrome se debe a disecciones aórticas".

Actualmente, los fármacos utilizados para el tratamiento del Síndrome de Marfan están dirigidos a reducir la presión sobre la pared arterial, pero no previenen su deterioro. La intervención quirúrgica es el único tratamiento efectivo existente para la aortopatía que acompaña al síndrome.

Por ello, aseguran los investigadores, "urge la identificación de nuevas dianas terapéuticas para el desarrollo de estrategias farmacológicas que ayuden a tratar los TAAD presentes en el Síndrome de Marfan".

El trabajo descubre el papel esencial del NO en la enfermedad aórtica del Síndrome de Marfan.

Dada la importancia que el NO ha demostrado tener en el desarrollo de TAAD, los investigadores decidieron centrarse en el estudio de la enzima guanilato ciclasa soluble (sGC) y de la proteína quinasa dependiente de cGMP tipo I (PRKG1), dos proteínas reguladas por el NO. "Nuestro estudio ha revelado que tanto la sGC como la PRKG1 tienen niveles de actividad elevados en las muestras obtenidas de ratones y pacientes Marfan", asegura el **Dr. Redondo**.

"De hecho, inhibidores farmacológicos de estas dos proteínas o el silenciamiento génico de Prkg1 son capaces de revertir por completo la aortopatía presente en ratones Marfan. Esto demuestra que la ruta del NO-sGC-PRKG1 media el desarrollo de TAAD en este síndrome", añade el **Dr. Campanero**.

Debido a la necesidad del desarrollo de nuevas estrategias farmacológicas para el tratamiento de la aortopatía en el Síndrome de Marfan, destaca el **Dr. Redondo**, "este estudio abre la puerta al uso de inhibidores de la sGC y la PRKG1 en ensayos preclínicos y clínicos para esta enfermedad y posiblemente también para otras enfermedades aórticas".

Además, los investigadores han analizado las posibles "huellas" que los altos niveles de NO podrían haber dejado en la sangre.

Esto, señala el **Dr. Redondo**, "es un descubrimiento que puede ser importante para los pacientes con este síndrome, ya que dichas moléculas podrían usarse como biomarcadores para el seguimiento de la enfermedad y cuyo potencial valor pronóstico estamos estudiando".

El estudio ha sido financiado por la Fundación "la Caixa" a través de su Convocatoria CaixaResearch de Investigación en Salud con 500.000 euros, el Ministerio de Ciencia, Investigación y Universidades, la Comunidad de Madrid, el CSIC, la Fundación Pro CNIC, la Fundación Marfan de EE.UU., la Fundación La Marató y el CIBER de enfermedades cardiovasculares (CIBERCV) del Instituto de Salud Carlos III.

de la Fuente-Alonso A, Toral M, Alfayate A, Ruiz-Rodríguez MJ, Bonzón-Kulichenko E, Teixido-Tura G, Martínez-Martínez S, Méndez-Olivares MJ, López-Maderuelo D, González-Valdés I, García-Izquierdo E, Mingo S, Martín CE, Muiño-Mosquera L, De Backer J, Nistal JF, Forteza A, Evangelista A, Vázquez J, Campanero MR, Redondo JM. (2021). *Aortic disease in Marfan syndrome is caused by overactivation of sGC-PRKG signaling by NO.* ***Nat Commun****,* 12(1), 2628.
doi: 10.1038/s41467-021-22933-3

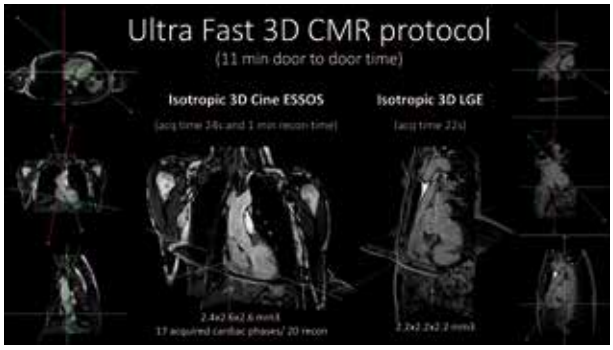
JACC
Resonancia magnética cardiaca ultra-rápida que analiza el corazón en menos de un minuto

Investigadores CNIC y Philips han desarrollado una técnica revolucionaria que permite realizar una resonancia magnética cardiaca (RMC) en menos de un minuto. Esta resonancia magnética cardiaca ultra-rápida, denominada ESSOS (Enhanced SENSE by Static Outer volume Subtraction), posibilita una evaluación precisa de la anatomía y la función del corazón y, además, reduce los costes e incrementa la comodidad del paciente. Los resultados se publicaron en ***JACC: Cardiovascular Imaging***.

La RMC es la técnica idónea para estudiar la anatomía, función y hasta composición celular del corazón; permite explorar el corazón de manera no invasiva y sin radiación. Y, a pesar de que la gran mayoría de hospitales dispone de equipos de resonancia magnética, su uso para el estudio del corazón de pacientes es limitado. La principal causa es el tiempo necesario para hacer un estudio completo. Un estudio completo precisa de entre 45-60 minutos, un periodo que, por su extensión, hace que muchos pacientes no terminen la prueba debido a la incomodidad o malestar que les provoca.

Por otro lado, los equipos de resonancia magnética de los hospitales realizan otro tipo de estudios, no solo de corazón, lo que dificulta todavía más la realización de estudios cardiacos de tan larga duración.

La nueva técnica permite estudiar la anatomía y función (motilidad) del músculo cardiaco, así como las áreas cardiacas que han sufrido un infarto o que tienen fibrosis. Asimismo, incorpora la posibilidad de analizar toda la caja torácica en 3D y, mediante algoritmos matemáticos, focalizarse



únicamente en el corazón y los grandes vasos (parte móvil), con lo que se reduce el tiempo del estudio.

La nueva tecnología ha demostrado en un grupo numeroso de pacientes, 100, que la resonancia cardiaca obtiene los mismos parámetros que la técnica habitual, pero reduciendo en más de un 90% el tiempo que el paciente tiene que estar dentro de la máquina, señala el **Dr. Borja Ibáñez**, director del Departamento de Investigación Clínica del CNIC.

Los investigadores destacan que ESSOS, tecnología protegida mediante una patente conjunta entre el CNIC y Philips y que es fruto del trabajo conjunto entre el CNIC y Philips de casi 10 años, va a revolucionar el mundo de la imagen cardiaca.

Tal y como explica el **Dr. Javier Sánchez**, científico de Philips que lidera la colaboración con el CNIC, y líder de este trabajo, ESSOS permite obtener las imágenes de una forma 34 veces más rápida que cuando se hace con tecnología estándar utilizada actualmente. "En poco más de 20 segundos se ha adquirido toda la información necesaria para conocer la forma y función del corazón", indica el experto de Philips. Y, además, añade, "si se precisa averiguar si se ha producido fibrosis o infarto, se lleva a cabo otra adquisición de 20 segundos. Con esto se finaliza el estudio cardiaco; es decir, menos de un minuto".

Por último, destacan los investigadores, esta metodología puede implementarse en equipos de resonancia magnética ya existentes.

La investigación ha sido financiada por el Instituto de Salud Carlos III, a través de un proyecto FIS de desarrollo tecnológico, así como una Beca de Investigación Traslacional de la Sociedad Española de Cardiología, el Consejo Europeo de Investigación (ERC) y la Comunidad de Madrid (Red Madrileña de Nanomedicina en Imagen Molecular).

Gómez-Talavera S, Fernández-Jiménez R, Fuster V, Nothnagel ND, Kouwenhoven M, Clemence M, García-Lunar I, Gómez-Rubín MC, Navarro F, Pérez-Asenjo B, Fernández-Friera L, Calero MJ, Orejas M, Cabrera JA, Desco M, Pizarro G, Ibáñez B, Sánchez-González J. (2021). *Clinical Validation of a 3-Dimensional Ultrafast Cardiac Magnetic Resonance Protocol Including Single Breath-Hold 3-Dimensional Sequences.* ***J Am Coll Cardiol Img***
doi: 10.1016/j.jcmg.2021.02.03

JACC

Investigadores del CNIC explican cómo la hipertensión arterial acelera la aterosclerosis

La hipertensión arterial, la causa más importante de enfermedad en el mundo, acelera la aterosclerosis; sin embargo, se desconoce el mecanismo que causa este efecto. Ahora, investigadores del CNIC y la Universidad de Aarhus (Dinamarca) demuestran que la hipertensión arterial altera la estructura de las arterias, lo que provoca una mayor acumulación de colesterol LDL y un desarrollo más rápido de la aterosclerosis. El estudio se publicó en ***JACC***.

Los medicamentos para controlar y reducir la hipertensión arterial, los antihipertensivos, se usan de forma rutinaria para prevenir el desarrollo de aterosclerosis y las enfermedades cardiacas, a pesar de que se desconoce el mecanismo de dicho efecto. Las personas con hipertensión arterial, a menudo, sufren cambios en las hormonas que controlan la tensión arterial y no está claro si es la presión en sí misma o los cambios hormonales el motor que acelera la aterosclerosis.

Los científicos emplearon un modelo de minicerdos modificados genéticamente, que tienen niveles altos de colesterol en sangre y desarrollan aterosclerosis.

Al manipular la tensión arterial en los animales y analizar los efectos sobre las arterias del corazón, los investigadores encontraron que la presión directa sobre las arterias produce cambios estructurales que facilitan el desarrollo de la aterosclerosis. "Las arterias se vuelven más densas y permiten un menor paso de moléculas de la sangre, incluyendo las partículas de LDL que transportan el colesterol, las cuales terminan acumulándose en la capa más interna de las arterias, donde promueven el desarrollo de la aterosclerosis", explica el **Dr. Jacob Bentzon**, coordinador del estudio.

Aunque se sabe desde hace décadas que la acumulación de partículas de LDL en las arterias conduce a la aterosclerosis, esta investigación demuestra que la hipertensión acelera la acumulación de LDL y, por ello, agrava el efecto de tener niveles elevados de colesterol LDL en la sangre.

Asimismo, estos datos respaldan la necesidad de mantener niveles adecuados de colesterol LDL y de controlar la hipertensión durante toda la vida mediante una dieta saludable, control de peso, ejercicio y, cuando sea necesario, fármacos. "También podrían allanar el camino para el desarrollo de terapias más efectivas dirigidas a contrarrestar los efectos perjudiciales de la hipertensión sobre la aterosclerosis", concluyen los investigadores.

La investigación es una colaboración entre el Grupo de Patología Experimental de la Aterosclerosis, que dirige el **Dr. Jacob Fog Bentzon**, y los grupos de Proteómica Cardiovascular del CNIC, el CIBER de enfermedades cardiovasculares

y la Unidad de Investigación de Aterosclerosis de la Universidad de Aarhus en Dinamarca.

El trabajo ha sido financiado por el Ministerio de Economía, Industria y Competividad con ayuda del Fondo Europeo de Desarrollo Regional, el Instituto de Salud Carlos III-Fondo de Investigación Sanitaria (ISCIII-SGEFI / FEDER, ProteoRed), la Fundació La Marató de TV3 y la Fundación "la Caixa".

Al-Mashhadi RH, Al-Mashhadi AL, Nasr ZP, Mortensen MB, Lewis EA, Camafeita E, Ravlo K, Al-Mashhadi Z, Kjær DW, Palmfeldt J, Bie P, Jensen JM, Nørgaard BL, Falk E, Vázquez J, Bentzon JF. (2021). *Local Pressure Drives Low-Density Lipoprotein Accumulation and Coronary Atherosclerosis in Hypertensive Minipigs.* ***J Am Coll Cardiol****,* 77(5), 575-589.
doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.059

JACC

Descubren mutaciones adquiridas en células sanguíneas que aceleran la progresión de la insuficiencia cardiaca

Una investigación realizada en el CNIC y Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia demuestra que la hematopoyesis clonal representa un nuevo factor de riesgo cardiovascular y un vínculo relevante entre edad y enfermedad cardiovascular

Una persona adulta genera diariamente cientos de miles de millones de células sanguíneas. Sin embargo, este proceso necesario facilita la aparición de mutaciones en las células responsables de su producción. Dichas mutaciones se denominan somáticas porque se producen debido a cambios adquiridos, no hereditarios, en el ADN de estas células progenitoras. Y, aunque estas mutaciones son en su mayor parte inocuas, en ocasiones provocan que las células que las presentan adquieran una ventaja competitiva que permite que se expandan de forma progresiva, dando lugar a clones en la sangre, lo que conocemos como hematopoyesis clonal.

La hematopoyesis clonal está relacionada con el envejecimiento, por lo que a medida que envejecemos hay más probabilidades de que se produzca este proceso, explica el **Dr. José Javier Fuster**, coordinador de la investigación que se publicó en ***JACC***.

"Estudios recientes han demostrado que los individuos con hematopoyesis clonal tienen un mayor riesgo de desarrollar cánceres hematológicos y de muerte, que, sin embargo, no está causada por la enfermedad oncológica, sino por causas cardiovasculares", asegura el **Dr. Fuster**.

"Sabemos que existe una relación clara entre la hematopoyesis clonal y un mayor riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular aterosclerótica, la causa última de la mayoría de infartos de miocardio y de muchos ictus cerebrales", indica el **Dr. Domingo Pascual-Figal**, investigador externo del CNIC y cardiólogo del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia.

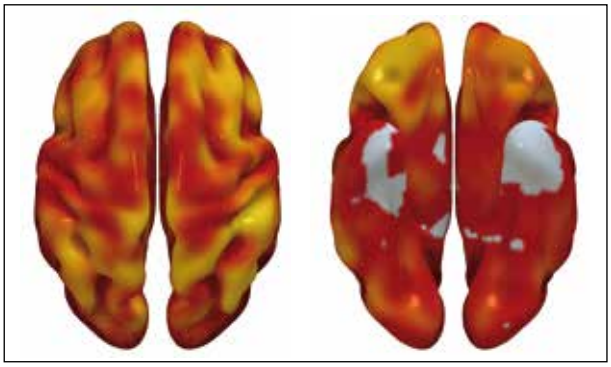
En este nuevo estudio, en el que también participaron las Unidades de Genómica y Bioinformática del CNIC e investigadores del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol de Badalona, los investigadores secuenciaron el ADN genómico de células sanguíneas de un grupo de pacientes diagnosticados con insuficiencia cardiaca que fueron monitorizados durante años con el fin de detectar la presencia de hematopoyesis clonal y valorar su posible conexión con la evolución de esta enfermedad.

Los resultados, indica el **Dr. Fuster**, apuntan que, independientemente del origen de la insuficiencia cardiaca, "la presencia de estos clones mutantes en sangre agrava la progresión de la insuficiencia cardiaca y empeora su pronóstico". En concreto, detalla el **Dr. Pascual-Figal**, "los clones con mutaciones en dos genes frecuentemente ligados a hematopoyesis clonal, TET2 y DNMT3A, se asociaron con un mayor riesgo de hospitalizaciones y muertes debidas a la propia insuficiencia cardiaca".

Los autores concluyen que su estudio apoya la idea emergente de que "la hematopoyesis clonal representa un nuevo factor de riesgo cardiovascular y un vínculo relevante entre edad y enfermedad cardiovascular". Además, aseguran, abren la puerta "al desarrollo de terapias personalizadas dirigidas a aquellos pacientes que presentan estas mutaciones somáticas y, con ello, prevenir la progresión de patologías muy relevantes como la insuficiencia cardiaca".

La investigación ha sido financiada por la Beca Leonardo para Investigadores y Creadores Culturales 2019 de la Fundación BBVA, el Instituto de Salud Carlos III, el Ministerio de Ciencia e Innovación y la Fundación Séneca de Ciencia y Tecnología de la Región de Murcia. **José Javier Fuster** forma parte de la Red 'Clonal hematopoiesis and atherosclerosis', financiada por la Fundación Leducq.

Pascual-Figal DA, Bayés-Genís A, Díez M, Hernández-Vicente A, Vázquez-Andrés D, de la Barrera J, Vázquez E, Quintas A, Zuriaga MA, Asensio-López MC, Dopazo A, Sánchez-Cabo F, Fuster JJ. (2021). *Clonal Hematopoiesis and Risk of Progression of Heart Failure With Reduced Left Ventricular Ejection Fraction.* ***J Am Coll Cardiol****,* 77(14), 1747-1759.
doi:10.1016/j.jacc.2021.02.028



JACC

Desvelan la precoz asociación entre el riesgo cardiovascular y el metabolismo cerebral

La relación entre enfermedad cardiovascular y los factores de deterioro cognitivo se produce muchos años antes de que se manifiesten los primeros síntomas clínicos de cualquiera de las dos patologías. Un estudio, llevado a cabo en el CNIC, en colaboración con el Banco Santander y expertos en neuroimagen del centro de investigación de la Fundación Pasqual Maragall, el Barcelonaβeta Brain Research Center (BBRC), demuestra que existe una asociación entre el metabolismo cerebral, el riesgo cardiovascular y la aterosclerosis durante la mediana edad, años antes de que aparezcan los primeros síntomas.

La información, que se publica en ***JACC***, es muy relevante porque, asegura el **Dr. Valentín Fuster**, director general del CNIC y uno de los autores principales del estudio, abre la posibilidad de intervenir sobre un trastorno modificable, como las enfermedades cardiovasculares, para prevenir la evolución de una patología para la que no hay tratamiento, como es la demencia.

Además, los datos obtenidos en este estudio sostienen todavía más la importancia de implementar estrategias primarias de prevención cardiovascular en la mediana edad como un valioso enfoque terapéutico para retrasar o incluso detener alteraciones cerebrales que pueden contribuir a un futuro deterioro cognitivo.

Es frecuente que la enfermedad vascular y la demencia coexistan en las etapas avanzadas de ambas entidades, pero hasta ahora no se había documentado dicha asociación en las etapas más iniciales. Lo que ahora aporta el trabajo coordinado en el CNIC, dirigido por la **Dra. Marta Cortés Canteli**, es la constatación de que, en edades tempranas y años antes de cualquier manifestación clínica, la aterosclerosis y los factores de riesgo cardiovascular ya se asocian a un menor metabolismo en zonas cerebrales implicadas en el desarrollo de demencias, especialmente de tipo alzhéimer, en el futuro.

Utilizando técnicas de imagen avanzada de Tomografía por Emisión de Positrones (PET), los investigadores cuantificaron el metabolismo cerebral en más de 500 participantes del Estudio PESA CNIC-Santander con una edad media de 50 años y sin ningún síntoma, pero que ya tenían placas de aterosclerosis en sus arterias.

El PESA CNIC-Santander, dirigido por el **Dr. Valentín Fuster**, es un estudio prospectivo que incluye a más de 4.000 participantes asintomáticos de mediana edad, en los cuales se está evaluando exhaustivamente la presencia y desarrollo de aterosclerosis subclínica desde el año 2010.

"Hemos visto que un mayor riesgo cardiovascular en individuos de mediana edad, aparentemente sanos, se asociaba a un menor metabolismo cerebral en zonas parieto-temporales implicadas en funciones como la memoria espacial y semántica y distintas formas de aprendizaje", revela la investigadora del CNIC. En este sentido, el **Dr. Juan Domingo Gispert**, responsable del grupo de Neuroimagen del BBRC, destaca que "las áreas cerebrales que muestran menor metabolismo en aquellos participantes con mayor riesgo vascular son las que se ven afectadas por la enfermedad de Alzheimer, por lo que estos participantes sanos podrían presentar una mayor vulnerabilidad a esta patología".

El estudio es el mayor realizado hasta la fecha en personas sanas de mediana edad y puede suponer un cambio de paradigma en la relación entre la enfermedad vascular y la cerebral, aseguran sus autores.

De entre los factores de riesgo cardiovascular modificables que están más implicados con la reducción en el metabolismo cerebral, los investigadores determinaron que la hipertensión era el más relevante. "Lo que hemos encontrado en este estudio es que los mismos factores de riesgo que dañan el corazón y las grandes arterias, y en particular la hipertensión, están íntimamente relacionados con una disminución del metabolismo cerebral años antes de la aparición de los síntomas", indica el **Dr. Fuster**, uno de los autores principales del estudio.

Asimismo, los investigadores encontraron que una mayor cantidad de placa de aterosclerosis en las arterias carótidas, las encargadas de suministrar sangre al cerebro, estaba asociada a un menor metabolismo cerebral en áreas del sistema límbico y del lóbulo parietal, regiones una vez más íntimamente relacionadas con el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer.

"El siguiente paso es investigar si estos individuos con aterosclerosis subclínica en las carótidas y un metabolismo cerebral reducido a la edad de 50 años presentan algún tipo de deterioro cognitivo 10 años después", indica la **Dra. Cortés Canteli**.

Los investigadores concluyen que estos resultados suponen un importante avance en la necesidad de implementar estrategias de intervención temprana que puedan reducir la incidencia de problemas cognitivos durante la edad más avanzada.

El estudio PESA está cofinanciado a partes iguales por el CNIC y Banco Santander. Además, recibe financiación del Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España (ISCIII, PI15/02019, PI17/00590 & PI20/00819), el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (ERDF - A Way to Build Europe) y el Fondo Social Europeo (ESF - Investing in Your Future). El CNIC cuenta con el apoyo del ISCIII, el MCIN y la Fundación Pro-CNIC. El BBRC está financiado principalmente

por Fundación "la Caixa", EU/EFPIA Innovative Medicines Initiative Joint Undertaking EPAD, y Innovative Medicines Initiative 2 Joint Undertaking. Esta Iniciativa Conjunta recibe el apoyo del Programa de Investigación e Innovación Horizonte 2020 de la Unión Europea y de EFPIA.

Cortés-Canteli M, Gispert JD, Salvadó G, Toribio-Fernández R, Tristão-Pereira C, Falcón C, Oliva B, Mendiguren J, Fernández-Friera L, Sanz J, García-Ruiz JM, Fernández-Ortiz A, Sánchez-González J, Ibáñez B, Molinuevo JL, Fuster V. (2021). *Subclinical Atherosclerosis and Brain Metabolism in Middle-Aged Individuals: The PESA Study.* ***J Am Coll Cardiol****,* 77(7), 888-898. doi:10.1016/j.jacc.2020.12.027

SCIENCE ADVANCES

Descrito un nuevo mecanismo que explica cómo las células dendríticas mejoran su capacidad antiviral y de activación de la respuesta inmune

Investigadores del CNIC, liderados por el **Dr. Francisco Sánchez-Madrid**, desvelaron que las células dendríticas, responsables de iniciar respuestas inmunes específicas, tienen la capacidad de reprogramar sus genes, mejorando así su respuesta inmune. Los resultados de este estudio, publicado en ***Science Advances***, pueden tener importantes aplicaciones en el desarrollo de nuevas estrategias de vacunación e inmunoterapia.

Las células dendríticas son células presentadoras de antígeno profesionales que inician la respuesta inmune adaptativa o específica. Para ello, explican los investigadores del CNIC, "estas células captan posibles agentes patogénicos en los distintos tejidos y vías de entrada, los procesan y transportan hasta los ganglios linfáticos. Allí se establece la comunicación con los linfocitos T a través de la organización de una estructura especializada, denominada 'sinapsis inmune', mediante la cual la célula dendrítica le 'muestra' a los linfocitos T diversos componentes ya procesados del agente infeccioso, para así poder ser reconocido e iniciar una respuesta inmune específica del linfocito T contra dicho agente".

Hasta ahora, se creía que la función de estas células dendríticas estaba limitada a la activación de los linfocitos T. Sin embargo, el grupo del **profesor Francisco Sánchez-Madrid**, en colaboración con el de la **Dra. Almudena R. Ramiro**, ha descubierto que, durante la formación de la sinapsis inmune, las células dendríticas también reciben mensajes de los linfocitos T, "que las instruyen e inducen a cambiar su programa de expresión génica, aumentando la de aquellos genes relacionados con la movilidad, la respuesta antiviral y la secreción de moléculas, potenciando con ello su capacidad para generar respuestas inmunes protectoras anti-patogénicas", señala **Sánchez-Madrid**.

"Este trabajo describe cómo alteraciones de la expresión genética se acompañan de cambios en las marcas epigenéticas del ADN, que, a su vez, producen variaciones transitorias en genes específicos, los cuales facilitan o dificultan su expresión", explican **Irene Fernández Delgado** y **Diego Calzada Fraile**, principales autores del estudio. En concreto, añaden, "uno de los genes que aumentan su expresión y accesibilidad es Ccr7, un receptor de migración celular, situado en la superficie de las células dendríticas, que las dirige hacia los ganglios linfáticos".

Los investigadores han descubierto que, tras producirse una sinapsis inmune, las células dendríticas son más "eficientes" en su migración a los ganglios linfáticos, donde se generan la mayoría de procesos para la activación de la respuesta inmune específica o adaptativa.

Este estudio, realizado en estrecha colaboración con las Unidades del CNIC de Bioinformática, dirigida por **Fátima Sánchez-Cabo**, y de Genómica, comandada por **Ana Dopazo**, describe un nuevo mecanismo que explica cómo las células dendríticas mejoran sus capacidades antivirales y de activación de la respuesta inmune.

En resumen, concluyen los investigadores, este trabajo muestra que las células dendríticas, responsables de iniciar respuestas inmunes específicas, reprograman sus genes mediante marcas epigenéticas en el ADN tras interactuar con los linfocitos T. "Dichos cambios —añaden— mejoran su capacidad migratoria de modo que llegan rápidamente a los sitios de activación de la respuesta inmune representando un nuevo mecanismo de potenciación de la respuesta inmunitaria".

Además, la investigación puede tener importantes aplicaciones en el desarrollo de nuevos desarrollos de vacunación e inmunoterapia, ya que los mecanismos descritos podrían usarse para generar células dendríticas post-sinápticas super-migratorias, e inducir así una respuesta inmune más potente y eficaz.

El estudio ha contado con la financiación de la Fundación "la Caixa" a través de la convocatoria de 'Proyectos de Investigación en Salud' HR17-00016 y una beca de doctorado INPhINIT 'Retaining'. ■

Alcaraz-Serna A, Bustos-Morán E, Fernández-Delgado I, Calzada-Fraile D, Torralba D, Marina-Zárate E, Lorenzo-Vivas E, Vázquez E, de Alburquerque JB, Ruef N, Gómez MJ, Sánchez-Cabo F, Dopazo A, Stein JV, Ramiro A, Sánchez-Madrid F. *Immune synapse instructs epigenomic and transcriptomic functional reprogramming in dendritic cells.* ***Sci Adv.*** (2021);7(6):eabb9965. doi: 10.1126/sciadv.abb9965

CURAR LA TAQUICARDIA MORTAL

EL GRUPO DE LA **DRA. SILVIA PRIORI** CONFÍA EN QUE, AL DESCUBRIR NUEVAS TERAPIAS FRENTE A LA TAQUICARDIA MORTAL, REDUCIRÁ LA LETALIDAD DE LA PATOLOGÍA Y TAMBIÉN PODRÁ DISMINUIR LAS ARRITMIAS EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA

El corazón late millones de veces durante su vida y la mayoría de estos latidos pasan totalmente desapercibidos; los latidos irregulares del corazón se conocen como arritmias, que pueden provocar un paro cardiaco en personas de todas las edades.

En los jóvenes, la causa suele ser defectos genéticos hereditarios que afectan al funcionamiento del músculo cardiaco. Además, el ejercicio vigoroso y las emociones intensas pueden desencadenar la aparición de estas arritmias. El corazón late demasiado rápido, por lo que la persona sufre una pérdida de conciencia al no lograr bombear la cantidad suficiente de sangre al cerebro.

El uso de betabloqueantes para bloquear los receptores de adrenalina en las células cardiacas es uno de los tratamientos indicados para prevenir las arritmias. Sin embargo, tener que tomar un medicamento todos los días durante toda la vida supone un reto para muchos pacientes.

Los desfibriladores implantables son otra opción de tratamiento para estos pacientes, pero pueden interferir en la vida diaria de los adolescentes.

Ahora, el grupo de la **profesora Silvia Priori**, del Laboratorio de Cardiología Molecular del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC) y cardióloga del Istituti Clinici Scientifici Maugeri di Pavia (Italia), está investigando para encontrar una solución.

Dado que los tratamientos tradicionales no son suficientes para abordar algunas de las enfermedades más graves del mundo industrializado, la terapia génica podría revolucionar la medicina moderna. El grupo de la **profesora Priori**

"Nuestros datos preliminares muestran que la ausencia de TRDN desencadena la regulación positiva o negativa de varias proteínas y la alteración de las mitocondrias en el corazón"

cuenta con el proyecto ERC-AdG 'EU-Rythmy', entre cuyos objetivos se pretende desarrollar una estrategia de terapia génica para prevenir paros cardiacos en pacientes con arritmias de origen genético.

El objetivo de la terapia génica, explica la Dra. Priori es curar enfermedades causadas por mutaciones genéticas al corregir los efectos que tiene el gen defectuoso.

La terapia se basa en la introducción de la versión correcta de un gen o la modificación de la expresión de los genes mutantes; sin embargo, con millones de copias de estos genes defectuosos, en ocasiones no es sencillo hacerlo correctamente.

A pesar de estos desafíos, la **profesora Priori** y su equipo han desarrollado una terapia génica para combatir dos causas de paro cardiaco, la taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (TVPC) y el síndrome de Timothy.

Financiada por el Consejo Europeo de Investigación (ERC), esta investigación podría impulsar el paso del tratamiento a la curación de estas enfermedades.

Además, el proyecto 'Relación entre la pérdida de triadina y la proteostasis cardiaca en la Taquicardia Ventricular Polimórfica Catecolaminérgica tipo 5', liderado por la **Dra. Priori**, ha sido seleccionado por la Fundación "la Caixa" en la cuarta edición de la Convocatoria CaixaResearch de Investigación en Salud y recibirá una financiación de 496.100 euros.

En este proyecto se estudiará la variante genética 5 (CPVT5), que provoca la reducción de la expresión de la

proteína cardiaca TRDN, como ocurre también en la insuficiencia cardiaca, una enfermedad que afecta a millones de pacientes. CPVT5 tiene un patrón de herencia recesivo y es altamente letal en los niños, por lo que no existe una terapia eficaz para prevenir la muerte prematura.

"Nuestro proyecto servirá para avanzar en el conocimiento sobre CPVT5, causada por mutaciones que inducen la pérdida de Triadina (TRDN), una proteína del Retículo Sarcoplásmico de Unión (jSR) que pertenece al complejo macromolecular del receptor de rianodina (RyR2)", indica la **profesora Priori**.

"Nuestros datos preliminares —explica la **Dra. Priori**— muestran que la ausencia de TRDN desencadena la regulación positiva o negativa de varias proteínas y la alteración de las mitocondrias en el corazón".

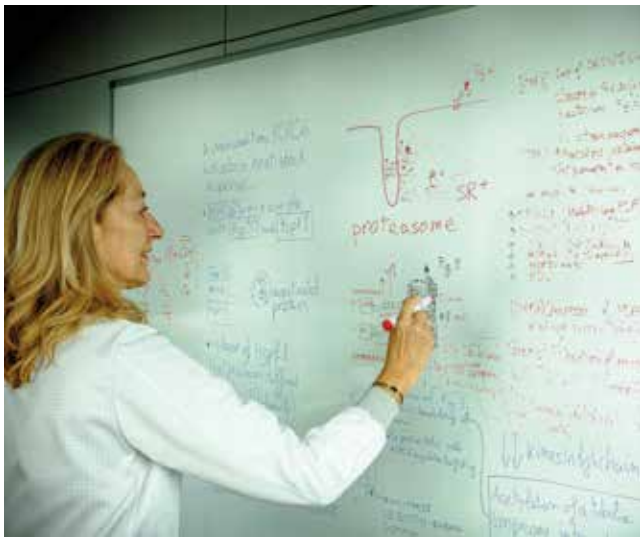
La hipótesis que plantea la **Dra. Priori** es que "las arritmias no están causadas simplemente por anomalías en el manejo del calcio, sino que la desregulación de otras vías que estamos identificando conduce a la arritmogénesis".

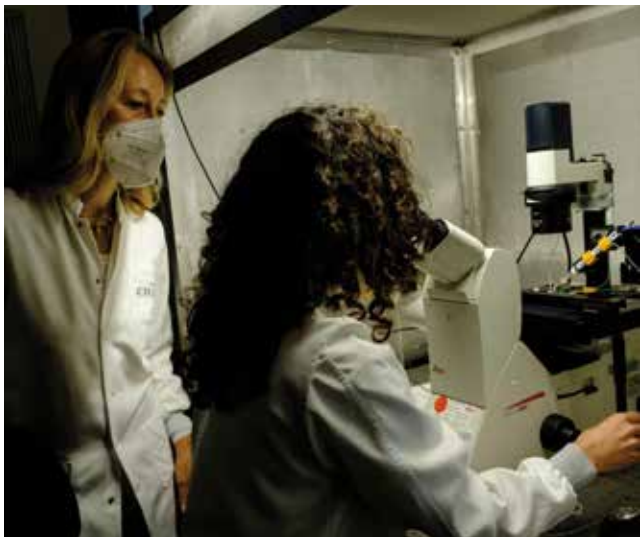
El proyecto tratará de identificar nuevos objetivos terapéuticos y de probar si su modulación es capaz de mitigar las arritmias letales.

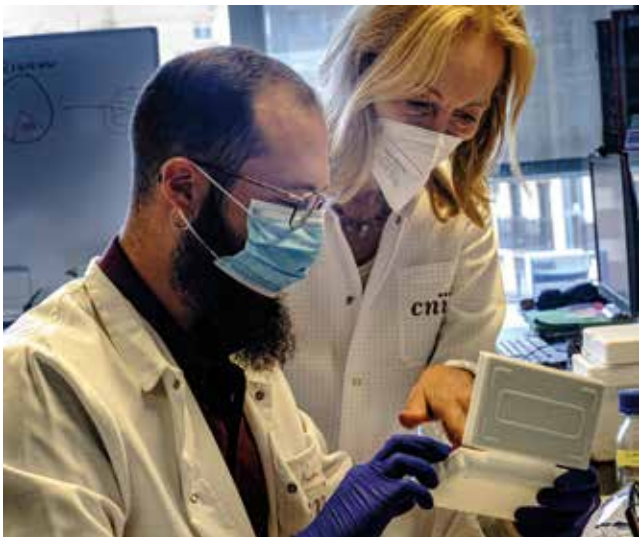
Además, afirma la investigadora, "nuestra investigación, al descubrir nuevas terapias, reducirá la letalidad de CPVT5 y también puede disminuir las arritmias en pacientes con insuficiencia cardiaca".

En conclusión, los investigadores creen que, al investigar este modelo de CPVT5, "revelaremos nuevos mecanismos de enfermedad y enfoques terapéuticos relevantes para los pacientes con CPVT5 y para la población general afectada por insuficiencia cardiaca". ■

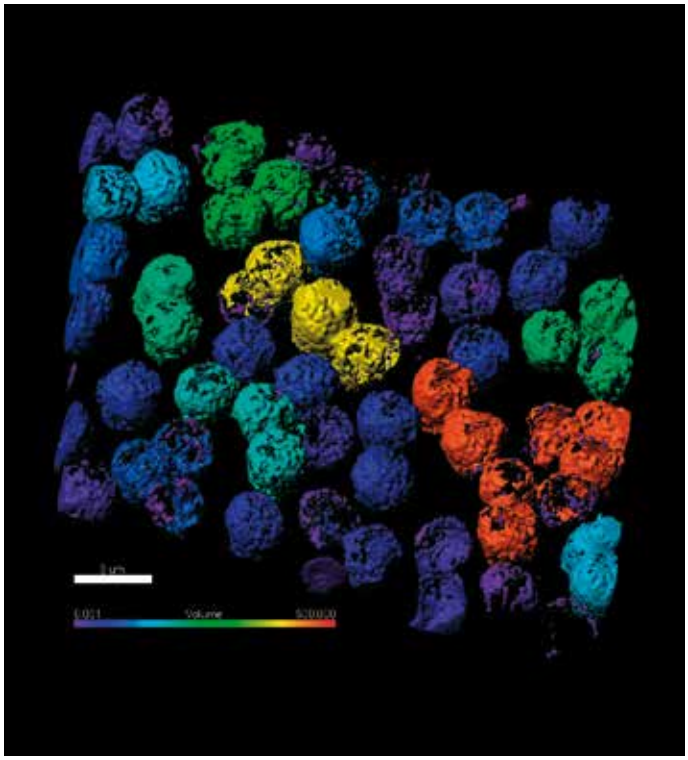
Dado que los tratamientos tradicionales no son suficientes para abordar algunas de las enfermedades más graves del mundo industrializado, la terapia génica podría revolucionar la medicina moderna







TRIMA: LA MÁS COMPLETA PLATAFORMA ESPAÑOLA DE NANOSCOPIA



El 23 de abril de 2019 se firmó un convenio entre el entonces Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades y el Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC) para ampliar las capacidades del nodo TRIMA de la Red Distribuida de Imagen Biomédica (ReDIB). Próximo a finalizar, la actuación incluida en el mismo ha aumentado la capacidad y los servicios de superresolución ofertados por este nodo.

ReDIB es una Infraestructura Científica y Técnica Singular (ICTS) distribuida constituida por la Infraestructura de Imagen Traslacional Avanzada (TRIMA) del CNIC, la Plataforma de Imagen Molecular y Funcional de CIC-biomaGUNE, la Plataforma de Imagen de la Fundación para la Investigación del Hospital Universitario La Fe y la Unidad de Bioimagen de la Universidad Complutense. Esta ICTS forma parte del Mapa de ICTS vigente, aprobado por el Consejo de Política Científica, Tecnológica y de Innovación el 6 de noviembre de 2018.

Dentro de la sección de Imagen Preclínica de ReDIB, el nodo TRIMA aporta una serie de equipamientos a la Plataforma de Nanoscopia para la caracterización de biomoléculas en una fase temprana y el análisis ultraestructural de orgánulos subcelulares usando marcadores de fluorescencia multicolor. Se elaboró un plan de inversión destinado a aumentar la flexibilidad de esta plataforma para actualizar las capacidades existentes de resolución de imágenes de súper resolución. Con este fin, el presente proyecto aumenta la flexibilidad y capacidad de la Plataforma de Nanoscopia, adaptándola para la captación de imagen in vivo multicolor y ultrarrápida.

El presupuesto total del proyecto es de 640.000 euros, el 50% de los cuales están cofinanciados con fondos del Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) correspondientes al Programa Operativo Plurirregional de España 2014-2020, asignados a la Secretaría General de Investigación del Ministerio de Ciencia e Innovación, destinados a financiar proyectos y actuaciones relacionados con infraestructuras incluidas en el Mapa de ICTS vigente. El 50% restante es aportado por el CNIC.

Esta operación supone dotarse de la más completa plataforma española de nanoscopia, una instalación única que ofrece las tecnologías más avanzadas en el campo de la imagen de resolución para biomedicina y ciencias de la vida, a la que pueden acceder un gran número de profesionales académicos e industriales, así como estudiantes e investigadores. Todo ello aumenta la competitividad científica y tecnológica de esta ICTS, ampliando sus posibilidades de utilización y su flexibilidad, suministrando capacidades de imagen pioneras para estudios in vivo complejos. ■

El nodo TRIMA aporta una serie de equipamientos para la caracterización de biomoléculas en una fase temprana y el análisis ultraestructural de orgánulos subcelulares usando marcadores de fluorescencia multicolor

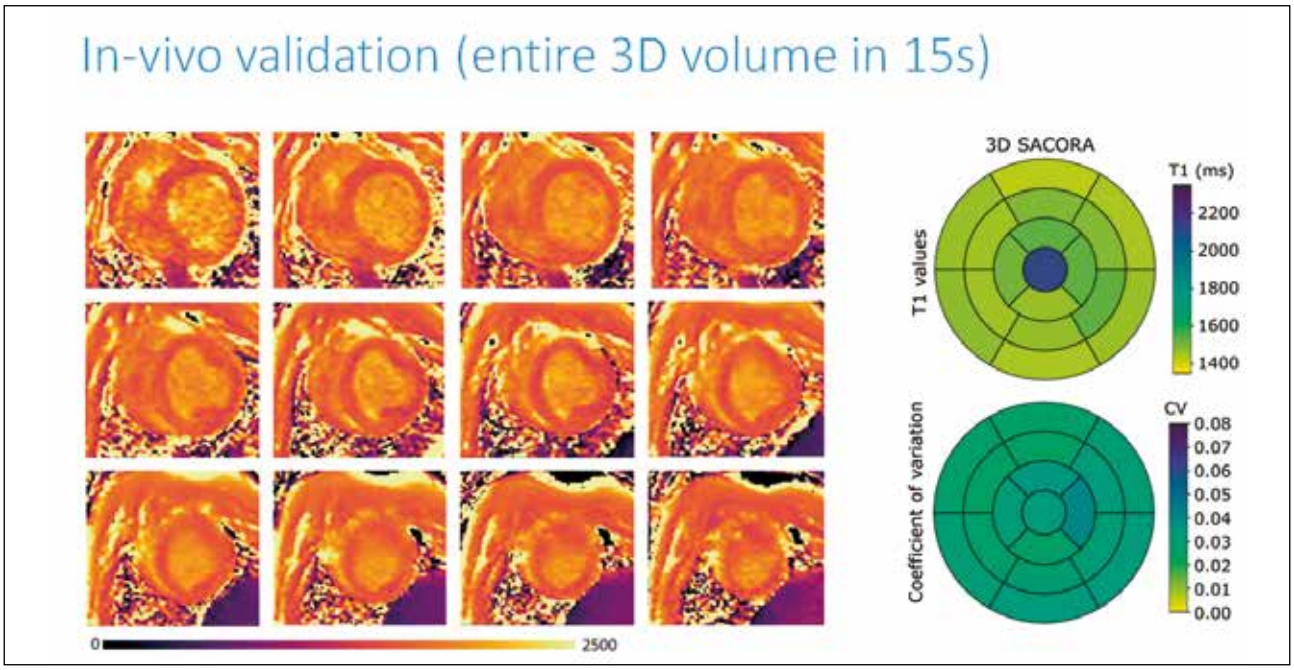
CNIC Y PHILIPS DESARROLLAN UNA TÉCNICA QUE PERMITE CARACTERIZAR LA COMPOSICIÓN DEL CORAZÓN EN RESONANCIA MAGNÉTICA EN TAN SOLO 15 SEGUNDOS

CNIC y Philips, gracias al apoyo del proyecto europeo de 4D-Heart (programa de formación Marie Sklodowska-Curie N722427) coordinado por CNIC, han desarrollado una técnica que permite obtener información de la composición del tejido cardiaco (mapeo por resonancia) en una única apnea, es decir, manteniendo la respiración durante 15 segundos.

La nueva técnica para caracterizar la composición del tejido cardiaco, denominada SACORA (SAturation recovery COmpressed SENSE Rapid Acquisition), se ha validado en modelo animal —los resultados se publicaron en ***MAGMA***, una revista especializada en resonancia magnética— y permite "obtener información cuantitativa de la composición tisular de todo el músculo cardiaco con un tiempo de adquisición drásticamente inferior al empleado por las técnicas de T1 mapping estándar", explica el **Dr. Borja Ibáñez**, director del Departamento de Investigación Clínica del CNIC, cardiólogo en la Fundación Jiménez Díaz y miembro del CIBER de enfermedades cardiovasculares (CIBERCV).

La resonancia magnética permite visualizar de manera muy precisa la anatomía (forma) y función (contracción) del corazón. Recientemente se han incorporado técnicas de resonancia magnética adicionales que permiten estudiar no solo la forma y función del corazón, sino la composición del mismo. "Estas secuencias de mapeo son equivalentes a un estudio de histología, pero in vivo y de manera no invasiva", apunta el **Dr. Ibáñez**.

Se ha demostrado que la composición del tejido cardiaco tiene un papel importante en la propensión a desarrollar



Con esta nueva metodología, desarrollada por CNIC y Philips, no es necesario realizar la adquisición 'rodaja a rodaja' para obtener la información de todo el corazón, sino que se puede adquirir todo el volumen (3D) del corazón de una sola vez

SACORA es "la combinación de una selección inteligente de parámetros de adquisición con tecnología de aceleración basada en compressed SENSE que permite la adquisición de valores de T1 precisos y reproducibles independientemente de la frecuencia cardiaca de los pacientes"

problemas cardiacos en el futuro. La técnica de T1 mapping permite visualizar esta composición del músculo cardiaco y, por tanto, se está convirtiendo en rutinaria para el estudio de enfermedades cardiacas. Estas técnicas obtienen los llamados mapas de T1 (T1 mapping en inglés), que miden una propiedad intrínseca (denominada tiempo de relajación) del tejido cuando se expone al campo magnético de la resonancia.

Usando estas técnicas de mapas de T1, se puede estudiar la presencia de áreas de fibrosis microscópica que no son visualizables con métodos clásicos. Esta fibrosis difusa se asocia a desarrollo de arritmias, insuficiencia cardiaca y otras entidades malignas. Hasta este momento, para obtener estos mapas de T1 de todo el corazón, había que hacer un barrido del corazón, realizando múltiples "fotos" fijas para abarcar todo el ventrículo, "a modo de rodajas de salchichón", explica **Ibáñez**. Con esta nueva metodología, no es necesario realizar la adquisición "rodaja a rodaja" para obtener la información de todo el corazón, sino que se puede adquirir todo el volumen (3D) del corazón de una sola vez.

Esta técnica de T1 mapping 3D consigue que, con una única apnea (aguantar el aire en los pulmones como cuando se sumerge alguien debajo del agua), se puede obtener la información de la totalidad del corazón

El desarrollo de esta técnica de T1 mapping 3D, llamada SACORA, forma parte de la colaboración continua entre CNIC y Philips. SACORA consigue que, con una única apnea (aguantar el aire en los pulmones como cuando se sumerge alguien debajo del agua), se puede obtener la información de la totalidad del corazón. De la otra forma, asegura el **Dr. Javier Sánchez-González**, responsable de la organización de Clinical Science en Philips Iberia, por ejemplo, si se necesitan 10 cortes (rodajas), habría que hacer 10 apneas, prolongándose mucho el estudio y aumentando el cansancio del paciente durante la realización del estudio de resonancia.

Según el **Dr. Sánchez-González**, último firmante del artículo, SACORA es "la combinación de una selección inteligente de parámetros de adquisición con tecnología de aceleración basada en compressed SENSE que permite la adquisición de valores de T1 precisos y reproducibles independientemente de la frecuencia cardiaca de los pacientes".

En este sentido, el **Dr. Borja Ibáñez**, codirector del estudio junto al **Dr. Sánchez-González**, señala que, además, a diferencia de las otras opciones, donde la información se obtiene de un único latido cardiaco, SACORA adquiere información de 15 latidos y la calidad de la imagen es incluso mejor que con adquisiciones 3D clásicas, donde es necesario compensar el movimiento respiratorio.

El mismo equipo investigador ha desarrollado y patentado otra técnica de resonancia revolucionaria para adquirir anatomía y función en una apnea llamada VF-3D-ESSOS. La combinación de ambos avances, y alguno adicional en el que están trabajando, puede resultar en una caracterización tisular completa en un tiempo muy reducido, algo que revolucionará el diagnóstico mediante cardioresonancia. ■

PREMIOS Y BECAS

CNIC RECIBE EL DISTINTIVO CENTRO DE EXCELENCIA SEVERO OCHOA

El Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC) ha vuelto a recibir el distintivo Centro de Excelencia Severo Ochoa del Ministerio de Ciencia e Innovación. El CNIC recibió por primera vez este reconocimiento en 2011.

Este distintivo tiene como objetivo financiar y acreditar los centros y unidades públicas de investigación, en cualquier área científica, que demuestran impacto y liderazgo científico a nivel internacional y que colaboran activamente con su entorno social y empresarial.

Se entrega a estructuras organizativas que cuentan con programas de investigación de frontera y altamente competitivos, y que se encuentran entre los mejores del mundo en sus respectivas áreas científicas.

Los centros deben tener un alto nivel de impacto y competitividad en su campo de actividad en el escenario científico mundial; someter sus actividades de investigación de forma periódica a procesos de evaluación científica mediante comités científicos externos e independientes; desarrollar sus actividades de investigación conforme a un programa estratégico que responda a la generación de conocimiento de frontera; disponer de actividades de formación, selección y atracción de recursos humanos a nivel internacional; mantener acuerdos activos de colaboración e intercambio a nivel institucional con centros de investigación de alto nivel, y trabajar en la potenciación de las actividades de transferencia y divulgación del conocimiento a la sociedad.

La acreditación como Centro de Excelencia Severo Ochoa tiene una validez de cuatro años y tiene una financiación de un millón de euros anuales, además del acceso prioritario a otras iniciativas en materia de fomento de la investigación.

MEDALLA DE ORO AL DR. VALENTÍN FUSTER DE LA ASOCIACIÓN DE IMAGEN CARDIACA DE LA SEC

El **Dr. Valentín Fuster**, director del CNIC, recibió la Medalla de Oro de la Asociación de Imagen Cardiaca de la Sociedad Española de Cardiología (SEC) por su original e innovadora actividad científica en imagen cardiovascular para alcanzar nuevas fronteras en la salud cardiovascular del corazón y del cerebro.

En palabras del **Dr. Luis Jesús Jiménez Borreguero**, presidente de la Asociación de Imagen Cardiaca de la SEC, "el **Dr. Fuster** ha promovido importantes estudios en este campo, como el HRP o el PESA, un proyecto pionero y original en el uso de técnicas de imagen no invasivas para mejorar la estimación de la progresión de la enfermedad cardiovascular antes de que aparezcan los síntomas".

El **Dr. Jiménez Borreguero** también destacó "su dedicación decidida a estimular el espíritu científico de los jóvenes a través de sus inspiradoras conferencias y los programas y becas del CNIC, así como sus acciones de promoción de la salud cardiovascular de la población general y, en especial, de la infancia y de los más desfavorecidos".

EL DR. BORJA IBÁÑEZ, GALARDONADO CON EL PREMIO A LA INVESTIGACIÓN FUNDACIÓN JESÚS SERRA POR SU TRAYECTORIA EN LOS ÁMBITOS DE LA NUTRICIÓN Y LA ALIMENTACIÓN

El **Dr. Borja Ibáñez**, director del Departamento de Investigación Clínica del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC) y cardiólogo en la Fundación Jiménez Díaz, fue uno de los ganadores de la tercera edición de los Premios a la Investigación Fundación Jesús Serra. Esta iniciativa, impulsada por la Fundación Jesús Serra, perteneciente al Grupo Catalana Occidente, está dirigida a científicos de hasta 45 años especializados en nutrición y alimentación.

El **Dr. Borja Ibáñez**, premio ex aequo de la tercera edición en la categoría clínica junto a la investigadora **M.ª Carmen Collado**, del Departamento de Biotecnología del Instituto de Agroquímica y Tecnología de los Alimentos-Consejo Superior de Investigaciones Científicas (IATA-CSIC), dirige el Departamento de Investigación Clínica del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC) y es cardiólogo en el Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, además de jefe de grupo en el CIBERCV.

Ha recibido este reconocimiento por su trayectoria investigadora en la modalidad clínica y, en concreto, por su trabajo de investigación 'Abordajes nutricionales para la prevención de cardiotoxicidad asociada a tratamientos de cáncer', centrada en desarrollar una nueva intervención terapéutica destinada a reducir la prevalencia de insuficiencia cardiaca crónica en supervivientes de cáncer.

Según el director general del CNIC, **Dr. Valentín Fuster**, "existen muy pocos investigadores en el mundo capaces de entender como hace **Borja Ibáñez** la investigación traslacional, y de ser capaz de descifrar mecanismos de enfermedad y tratamiento de esta a nivel molecular y luego llevarlos a la clínica, testando estas terapias en ensayos clínicos". Para el **doctor Borja Ibáñez**, recibir este premio "es un reconocimiento muy importante a un estudio que consideramos pionero en Europa y que atraerá mucho interés tanto en el campo cardiovascular y oncológico como en el público general. Además, nos permitirá incrementar recursos para el proyecto de forma que podamos cumplir los objetivos marcados".

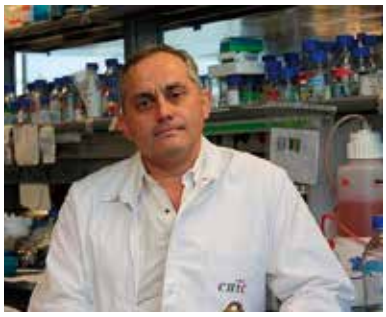
Con una dotación económica de 35.000 euros por cada categoría, los Premios a la Investigación Fundación Jesús Serra tienen como objetivo incentivar la investigación en el ámbito de la nutrición y la alimentación, un campo que se ha demostrado que es fundamental por su relación con la salud. Este vínculo se ha consolidado de tal forma que muchos estudios e investigaciones apuntan a que los estilos de vida y los hábitos alimenticios son capaces de prevenir y mejorar la situación clínica de algunas enfermedades como la cardiopatía isquémica, la hipercolesterolemia, la diabetes, el cáncer o la obesidad, entre otras.

JOSÉ ANTONIO ENRÍQUEZ Y MIGUEL ÁNGEL DEL POZO, NUEVOS MIEMBROS DE LA EMBO

Los investigadores del CNIC **José Antonio Enríquez** y **Miguel Ángel del Pozo** fueron elegidos nuevos miembros de la Organización Europea de Biología Molecular (European Molecular Biology Organization – EMBO). Con la incorporación del **Dr. Enríquez** y el **Dr. Del Pozo**, son ya cinco los miembros del CNIC en EMBO, ya que se suman al **Dr. Miguel Torres**, a la **Dra. Pura Muñoz** y al **Dr. Francisco Sánchez Madrid**.

"Estoy encantada de dar la bienvenida a los nuevos miembros a nuestra organización y espero tener la oportunidad de trabajar con ellos", dijo **Maria Leptin**, directora de la EMBO. "Esta membresía de la EMBO reconoce los logros sobresalientes en las ciencias de la vida de los seleccionados. Los nuevos miembros proporcionarán su experiencia para ayudar a la EMBO a fortalecer aún más sus iniciativas".

Los miembros de EMBO participan activamente en la organización. Intervienen en el Consejo EMBO, los diferentes comités y los consejos editoriales asesores de las revistas de prensa de EMBO. Además, evalúan las solicitudes de convocatorias de financiación de la EMBO y actúan como mentores de científicos en el inicio de sus carreras. Los nuevos miembros serán recibidos formalmente en la reunión anual de miembros de EMBO entre el 27 y el 29 de octubre de 2021.



LA DRA. GUADALUPE SABIO, GALARDONADA CON EL PREMIO A LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA DE LA FUNDACIÓN BANCO SABADELL

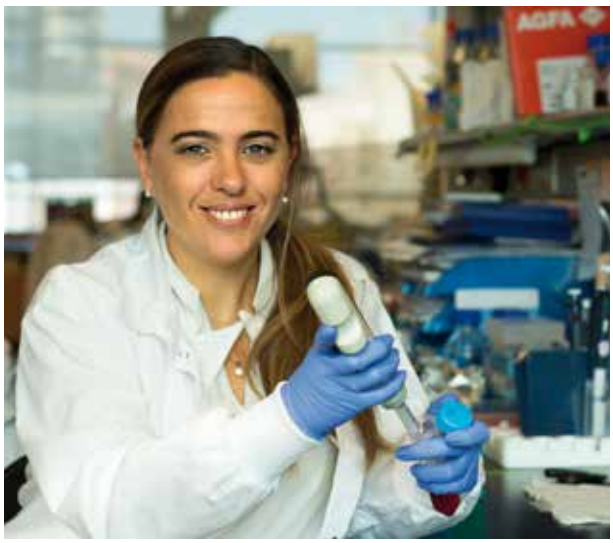
La Fundación Banco Sabadell ha concedido a la investigadora del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), la **Dra. Guadalupe Sabio Buzo**, el Premio a la Investigación Biomédica, por sus aportaciones para entender por qué la obesidad causa enfermedades cardiometabólicas.

La Fundación Banco Sabadell, con el objetivo de promover la investigación, la excelencia y la innovación, reconoce las contribuciones de investigadores españoles en el campo de las enfermedades cardiometabólicas, la tecnología sensorial, la economía política y el desarrollo económico.

Los trabajos de la **Dra. Guadalupe Sabio Buzo**, que dirige el grupo 'Papel de las quinasas activadas por el estrés en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, diabetes y cáncer', se centran en entender factores que aparecen en las personas obesas como la alteración de la grasa, la desregulación de los relojes internos y el estrés celular, que podrían ser los causantes de la aparición de estas enfermedades.

Además, su investigación demuestra que la mayor predisposición a desarrollar cáncer en hombres que en mujeres podría ser debida a las diferencias en la producción de hormonas por parte del tejido graso.

Además, un artículo del grupo de la **Dra. Sabio**, publicado en 2019 en ***Nature***, recibió el Premio de Investigación Fundación Dr. Antoni Esteve. El estudio reveló datos relevantes en torno a la implicación de la proteína p38gamma en el desarrollo del principal tipo de cáncer primario hepático, que afecta a más de un millón de personas al año en todo el mundo.



ALMUDENA RAMIRO, PREMIO CIENCIAS DE LA SALUD-FUNDACIÓN CAJA RURAL GRANADA

La **Dra. Almudena Ramiro** obtuvo el XVII Premio Ciencias de la Salud Fundación Caja Rural Granada por un trabajo sobre el tratamiento de la aterosclerosis.

La **Dra. Ramiro** y su equipo han abordado la enfermedad cardiovascular utilizando una tecnología muy innovadora para estudiar los genes de los anticuerpos de los linfocitos B en ratones con aterosclerosis. A través de esta investigación, han podido identificar 18 anticuerpos que reconocen la placa aterosclerótica. El análisis más detallado reveló que uno de ellos (llamado A12) se dirigía contra la molécula del propio organismo, denominada ALDH4A1.

La importancia de este hallazgo quedó confirmada cuando se descubrió que los valores de esta molécula están aumentados durante la aterosclerosis. Además del valor como biomarcador de la evolución de la enfermedad que tiene este hallazgo, fue especialmente importante el hecho de que la utilización como bloqueante del anticuerpo A12 era capaz de reducir notablemente los niveles de colesterol libre y la formación de la placa aterosclerótica.

El jurado del premio ha valorado la calidad de los resultados, la originalidad y la importancia clínica de los mismos, puesto que, además de identificar una estructura diana de la respuesta inmunitaria alterada, el anticuerpo A12 puede suponer una estrategia completamente novedosa y de gran relevancia para el tratamiento futuro de los pacientes con patologías vasculares. Este trabajo fue publicado en la revista ***Nature***, una de las más importantes del mundo.

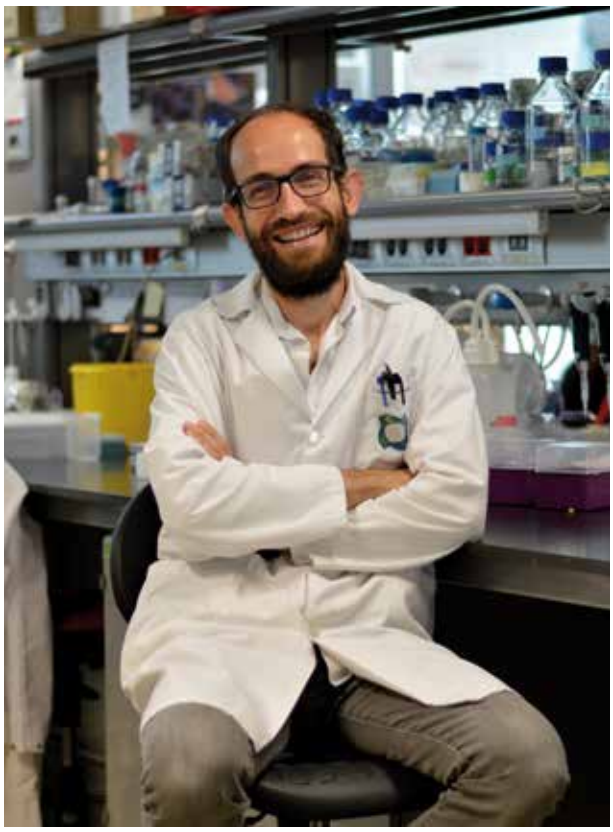
EL DR. JORGE ALEGRE, ELEGIDO MIEMBRO DE LA ACADEMIA JOVEN DE ESPAÑA

El investigador del CNIC, el **Dr. Jorge Alegre Cebollada**, fue elegido como uno los 10 nuevos miembros de la Academia Joven de España, una organización española configurada como una corporación científica de derecho público que tiene como objetivo principal la visibilización y representación de los científicos jóvenes. Esta entidad está vinculada a la Global Young Academy y al Instituto de España.

Actualmente, dirige el grupo de Mecánica Molecular del Sistema Cardiovascular del CNIC que investiga cómo las fuerzas mecánicas determinan la función muscular a nivel molecular, celular, tisular y de organismo.

En 2020, el proyecto 'ProtMechanics-Live: Uncovering Protein Mechanics in Physiology and Disease', dirigido por el **Dr. Alegre**, fue seleccionado en la convocatoria ERC Consolidator de la Comisión Europea.

Una de las características que diferencian a la Academia Joven de España es que permite a jóvenes investigadores españoles que trabajen fuera de nuestras fronteras ser académicos de número.



EL DR. MIGUEL TORRES, NOMBRADO ASSOCIATED EDITOR DE LA PRESTIGIOSA REVISTA *SCIENCE ADVANCES*

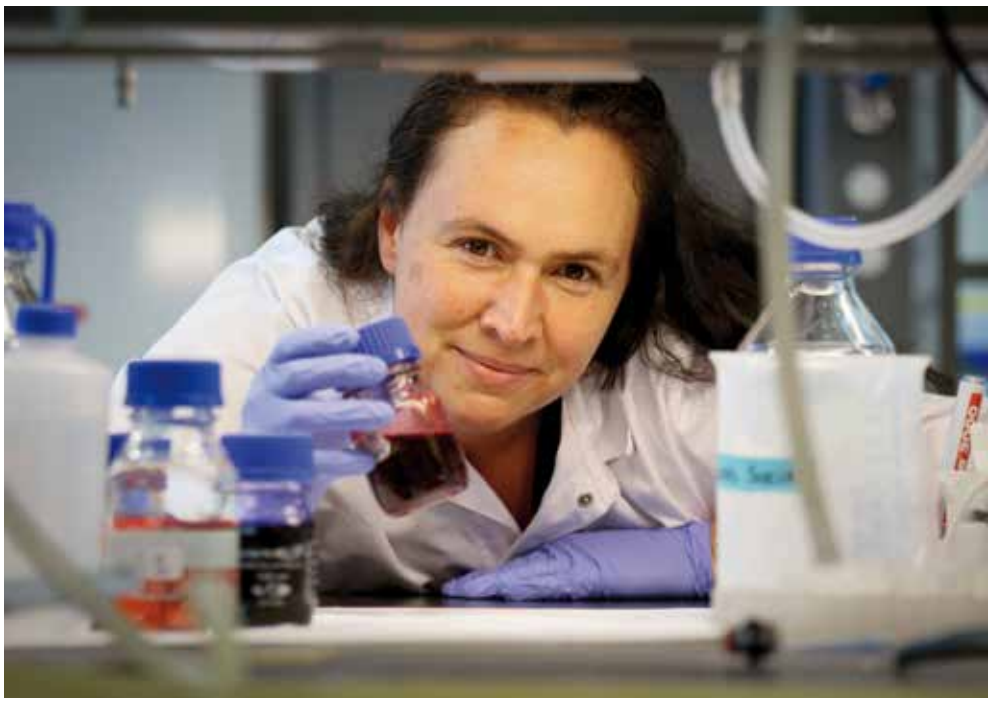
El investigador del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), el **Dr. Miguel Torres**, ha sido nombrado associated editor de la prestigiosa revista científica ***Science Advances***.

Science Advances es una revista científica multidisciplinaria de acceso abierto revisada por pares, creada a principios de 2015 y publicada por la Asociación Estadounidense para el Avance de la Ciencia (AAA).

El **Dr. Torres** es miembro de la Organización Europea de Biología Molecular (European Molecular Biology Organization – EMBO). Su carrera investigadora se ha centrado en comprender la regulación del desarrollo embrionario y la formación y regeneración de órganos. Su contribución principal ha sido la comprensión de cómo la actividad de los genes regula los procesos de regionalización en el desarrollo embrionario y el descubrimiento de mecanismos implicados en control de calidad y regeneración de órganos.

> Su carrera investigadora se ha centrado en comprender la regulación del desarrollo embrionario y la formación y regeneración de órganos

Entre otros proyectos, el **Dr. Torres** dirige el primer proyecto coordinado por una institución española de la prestigiosa Fundación internacional Leducq: 'Redox Regulation of Cardiomyocyte Renewal'. El objetivo de este proyecto es entender cómo y por qué los individuos adultos pierden la capacidad de regenerar el corazón después de un infarto, mientras que los recién nacidos o los adultos de otros vertebrados, como peces y anfibios, conservan dicha capacidad.



MARTA CORTÉS CANTELI RECIBE UNA BECA LEONARDO 2021

El proyecto 'Conexión preclínica entre la enfermedad cardiovascular y la enfermedad de Alzheimer', de **Marta Cortés Canteli**, ha obtenido una de las Becas Leonardo a Investigadores y Creadores Culturales 2021 de la Fundación BBVA.

El proyecto, que recibirá 40.000 euros brutos, pretende determinar los niveles en sangre de biomarcadores plasmáticos del alzhéimer, en particular la proteína tau fosforilada en el residuo 181, en personas de mediana edad asintomáticas pero con hipometabolismo cerebral y enfermedad aterosclerótica subclínica, para dilucidar si ya se encontraban en estados iniciales de la enfermedad de Alzheimer.

El estudio 'Progresión de la aterosclerosis subclínica precoz', PESA CNIC-Santander, dirigido por el **Dr. Valentín Fuster**, es un estudio prospectivo que incluye a más de 4.000 participantes asintomáticos de mediana edad en los cuales se está evaluando exhaustivamente la presencia y desarrollo de aterosclerosis subclínica desde el año 2010.

Durante cuatro días, estos profesionales con trayectorias académicas muy variadas han compartido su experiencia con 6.000 estudiantes de 4º de la ESO

EL CNIC PARTICIPA EN LOS 'ENCUENTROS INSPIRADORES CON PROFESIONALES'

La investigadora del CNIC **Marta Cortés Canteli** fue uno de los 36 profesionales de diferentes ámbitos que participaron en los 'Encuentros inspiradores entre profesionales y alumnos/as', impulsados por la Fundación Bertelsmann y Empieza Por Educar, y dirigida en exclusiva a los 100 centros educativos del proyecto piloto Xcelence-Escuelas Que Inspiran.

Durante cuatro días, estos profesionales con trayectorias académicas muy variadas han compartido su experiencia a través de Zoom y YouTube con 6.000 estudiantes de 4º de la ESO de centros educativos de Madrid y Cataluña.

FRANCISCO SÁNCHEZ MADRID RECIBE EL PREMIO NACIONAL 'SANTIAGO RAMÓN Y CAJAL', EN EL ÁREA DE BIOLOGÍA

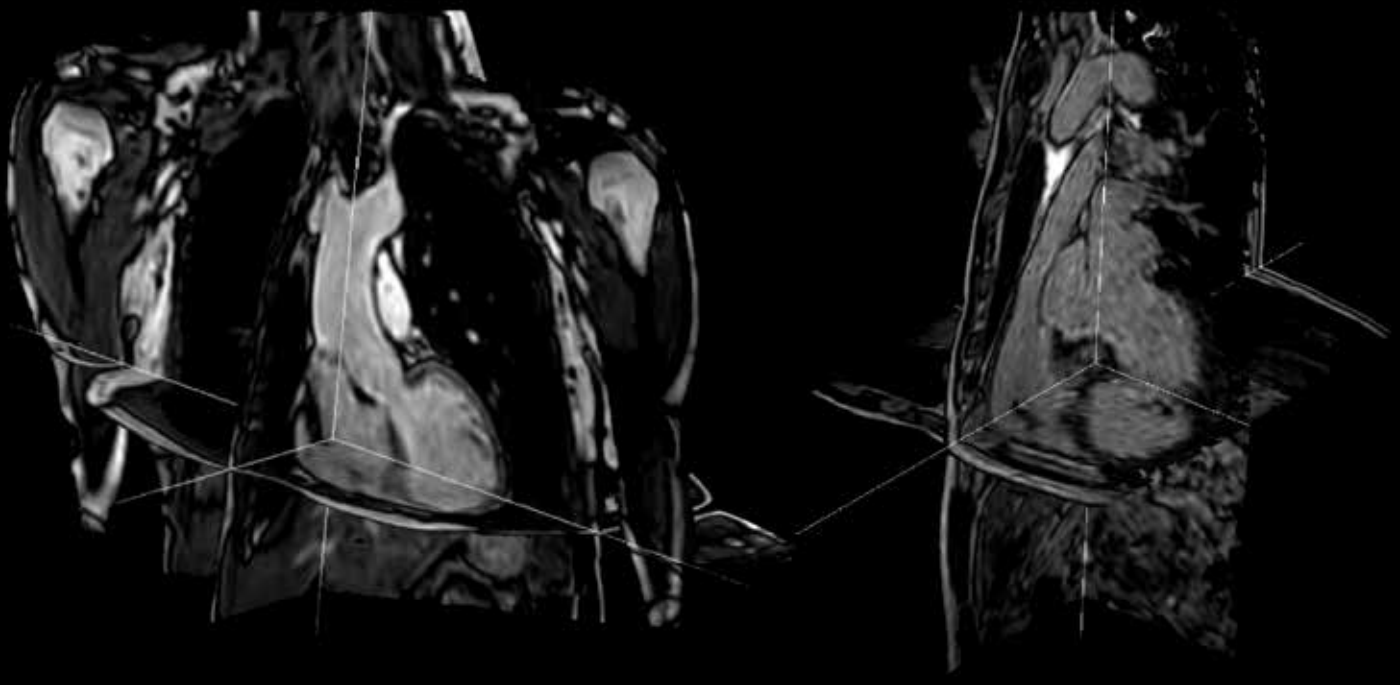
Francisco Sánchez Madrid ha recibido el Premio Nacional 'Santiago Ramón y Cajal', en el área de Biología. El **Dr. Sánchez-Madrid** es jefe de grupo en el Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), catedrático de Inmunología de la Universidad Autónoma de Madrid (UAM) y jefe del Servicio de Inmunología en el Hospital Universitario La Princesa.

El jurado le otorgó en noviembre de 2020 este galardón, que ha recibido de mano de SS.MM., 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. ■

El jurado le ha otorgado 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

TRAIN2GAIN
WHAT'S ON
INSIDE SCIENCE
CNIC & SOCIETY

cnïcPULSE #12



3D Cine ESSOS

3D LGE