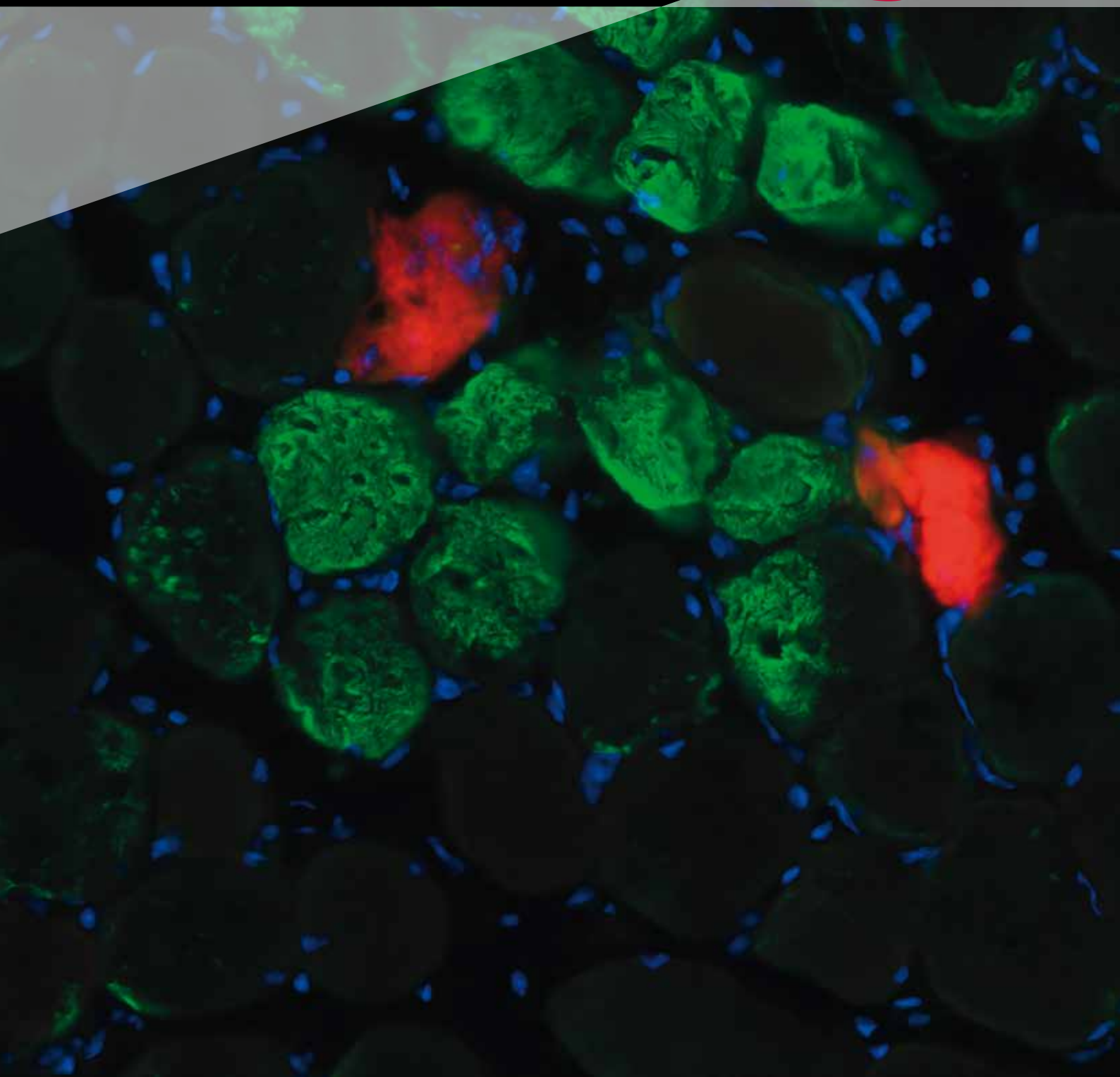
TRAIN2GAIN
WHAT'S ON
INSIDE SCIENCE
CNIC & SOCIETY

cnïcPULSE

#13



contenidos #13

TRAIN2GAIN

4 Cristóbal Belda: "El PERTE es una oportunidad para ayudar al país"

9 Plan estratégico 2022-2025

11 Formación Profesional Dual: aprendizaje y colaboración

WHAT'S ON

14 Juan Domingo Gispert:"La combinación de datos entre CNIC y el BBRC va a permitir resolver preguntas muy relevantes para la prevención del alzhéimer en sujetos sanos"

INSIDE SCIENCE

18 REBOOT. Objetivo: cambiar las guías de práctica clínica del infarto de miocardio

20 Excelencia en divulgación científica

CNIC & SOCIETY

29 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 INVESTIGACIÓN ES FUNDAMENTAL PARA EL FUTURO DE UN PAÍS

La principal misión que se ha marcado el Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III (CNIC) es la de mejorar la salud cardiovascular de la población a través de la investigación, siendo uno de sus signos de identidad la traslación de la investigación básica a la clínica. Trabajamos en entender qué es la salud, como parte del cambio que se está originando en la Medicina. Comprender lo que es la salud es fundamental para entender la enfermedad.

En el Programa Estratégico 2022-2025 el CNIC, sin modificar su estructura, se han previsto distintas acciones en el área científica que permitirán consolidar al CNIC como centro de referencia internacional de investigación traslacional en el ámbito cardiovascular y en el estudio y promoción de la salud cardiovascular, principal objetivo del plan estratégico del Proyecto CNIC Severo Ochoa (2022-2025), concedido por el Ministerio de Ciencia e Innovación.

Dicho plan estratégico contempla enfocar a partir de 2022 la actividad científica del CNIC fundamentalmente en 5 grandes Programas de investigación que abordan los retos en el campo cardiovascular para los siguientes años.

Y uno de los retos a los que nos enfrentamos es la necesidad de investigadores clínicos que integren la investigación básica y la clínica. Otro es el de la promoción de los investigadores jóvenes dentro del sistema de investigación español.

Aunque la situación de la investigación en España ha mejorado en los últimos 10-15 años y hoy tenemos una cultura de la investigación más arraigada, hay que trabajar más en destinar una mayor proporción del PIB a investigación.

En este sentido, los PERTE (Proyectos Estratégicos para la Recuperación y Transformación Económica) van a tener un papel importante, como asegura el **Dr. Cristóbal Belda**, Director del Instituto de Salud Carlos III, ya que incorporan la necesidad de transformar nuestra forma de hacer I+D y la eficiencia a partir de la cual ese I+D se termina transfiriendo a la sociedad.

El camino es, entonces, seguir luchando para concienciar de que la investigación es fundamental para el futuro de un país.

DIRECTOR DEL INSTITUTO DE SALUD CARLOS III

Cristóbal Belda

"EL PERTE ES UNA OPORTUNIDAD PARA AYUDAR AL PAÍS"

El pasado mes de agosto el Dr. Cristóbal Belda se convirtió en el nuevo Director del Instituto de Salud Carlos III. Hasta su nombramiento, ha sido Subdirector General del Instituto de Salud Carlos III, con responsabilidad directa en la gestión operativa de la Acción Estratégica en Salud, principal actuación que coordina y fomenta la investigación biomédica en España. Es especialista en Oncología Médica y Doctor en Medicina, experto en el diseño y ejecución de ensayos clínicos de alta complejidad y biomarcadores del cáncer y co-autor de más de 100 artículos internacionales, decenas de capítulos de libros y director de nueve Tesis Doctorales. Desde 1999 ha estado dedicado a la asistencia de personas y familias diagnosticadas de tumores cerebrales y cáncer de pulmón, así como a la investigación para mejorar su calidad de vida.

Se acaban de aprobar los PERTE (Proyectos Estratégicos para la Recuperación y Transformación Económica). ¿Qué oportunidades de investigación suponen para el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII)?

El Instituto de Salud Carlos III es una de las organizaciones con mayor implicación en el PERTE y estamos muy orgullosos de ello. Además, es el propio ISCIII el que invierte una importante cantidad de fondos dentro del mismo. En este sentido, debemos entender al ISCIII como un organismo de ciencia embebido en la sanidad y, por tanto, nosotros somos ciencia y sanidad de forma simultánea. En el PERTE jugamos un papel relevante en la medida en que hay una buena parte de sus objetivos que precisan de esa doble perspectiva para que se puedan cumplir. Además de esa doble perspectiva, el PERTE incorpora la necesidad de transformar nuestra forma de

hacer I+D, así como la eficiencia a partir de la cual ese I+D se termina transfiriendo a la sociedad. Y esto último se puede hacer de muchas maneras: se puede transferir en forma de riqueza industrial o de puestos de trabajo altamente cualificados, pero también podemos dirigirlo a la formación transgeneracional de las distintas personas, desde las más jóvenes, que tendrán que ir formándose en los diferentes recorridos pre doctoral o post doctoral, hasta personas que están en edades y con competencias profesionales que necesitan adaptarse en un entorno de una nueva complejidad.

"La transformación global de nuestro Sistema Nacional de Salud es una oportunidad histórica para científicos, para empresas y para nuestro Sistema Nacional de Salud, porque al final, en el centro, lo que tenemos son personas"

¿A qué se refiere con la salud de vanguardia?

La salud de vanguardia es la combinación de todas las tecnologías y fuentes de datos posibles para obtener la mejor manera de prevenir, diagnosticar, tratar y rehabilitar a las personas; es decir, emplear toda la información que podamos obtener de la colectividad y, a través del análisis masivo de todo ello, ser capaces de aplicarlo en una persona con nombres y apellidos con el objetivo final de prevenir y evitar los problemas que pudiera tener, para retrasarlos lo máximo posible o, en el caso de que los tenga, poder resolverlos rápidamente para que pueda seguir disfrutando de una vida plena. A su vez, deberíamos ser capaces de conseguir que ese resultado siga alimentando al conjunto de datos de la colectividad, mejorando así la precisión de las diferentes actuaciones derivadas.

¿Podemos decir ahora que estamos mucho más cerca de la medicina personalizada?

Más allá de los estudios poblacionales se necesitan muchas otras cosas, porque la medicina de precisión es un objetivo. Además de la medicina de precisión como objetivo, tenemos que incorporar cierto tipo de terapias, que son tratamientos de altísima precisión prácticamente fabricados para una persona. Esto tiene que combinarse con un sistema de datos donde seamos capaces de incorporar información desde los ámbitos sociales, medioambientales, datos de salud, de enfermedad y de hábitos de vida.

Al final, los cuatro objetivos en los que se cristaliza el PERTE son en su naturaleza inseparables, a pesar de que para su adecuada ejecución es necesario conceptualizarlos de forma separada. En cualquier caso, para poder tener precisión

necesitas datos, para poder tener datos hace falta digitalización, para poder tener terapias avanzadas necesitas tener la digitalización y la precisión; es decir, lo hemos dividido en cuatro objetivos, con liderazgos muy concretos, pero la realidad es que todo es un conjunto inseparable.
Se han previsto también unas líneas transversales que determinan por completo el objetivo, teniendo en cuenta que la finalidad del PERTE es la creación de puestos de trabajo altamente cualificados y riqueza, pero a través de la salud y de los enormes desarrollos de I+D de la salud.
En este punto me gustaría recordar que España ha sido capaz de desarrollar un I+D académico de altísimo nivel. Si miramos el tamaño de nuestra economía, y hacemos un ranking comparado con la posición que ocupamos en términos de producción científica española, es muy evidente una asimetría en tanto que nuestra posición en términos de producción científica es muy superior al tamaño de nuestra economía. Es increíble lo que hemos hecho en las últimas décadas. A partir de ahí, lo siguiente que tenemos que analizar es la capacidad que tiene esa producción científica de transformarse en riqueza industrial. Y aquí es donde nos encontramos con una brecha. En consecuencia, tenemos que ser capaces de aprovechar el PERTE para que esa brecha empiece a cerrarse. Esta debería ser la semilla, una semilla firme y decidida que permita cerrar esa discontinuidad y que la producción de ciencia académica tenga una traslación clara y definida en riqueza industrial. Además, conseguir alcanzar ese objetivo permitirá situar el hecho científico tanto en las vidas de las personas que en un momento determinado acuden a un hospital porque están enfermas como en la creación de puestos de trabajo y riqueza industrial.

Uno de los objetivos de los PERTE es englobar al sector público y al sector privado. ¿Cómo se ha pensado hacerlo?
Cada uno sabe hacer una cosa, y a veces varias, aunque cuando se enfoca el talento, en general, se es muy productivo. Nosotros, como sector público de ciencia, sabemos producir ciencia de muy alto nivel. El sector empresarial y el industrial saben hacer industria y hacer empresa, y lo saben hacer muy bien. Si a todo ello le añadimos el principio fundamental de la colaboración público-privada, siempre con la perspectiva bidireccional que supere la idea lineal de compra-venta como base de la colaboración, obtenemos una combinación netamente ganadora. Para ello es necesario alinear ambos mundos en la misma línea de visión, aunque ello nos obligue a rotar un poco nuestras posiciones de partida. Junto con ello tendríamos que ser capaces de añadir ciencia regulatoria, que muchas veces es lo que nos falta en el sector académico y lo que probablemente conoce muy bien el sector empresarial. Uno puede ser capaz de desarrollar el mejor biomarcador del mundo, pero para que eso pueda entrar en el sistema debe pasar una serie de filtros regulatorios como los pasa un fármaco, un dispositivo médico, etc. Y eso es algo que los científicos no siempre conocemos bien a pesar de que es un lenguaje que podría ser común a ambos sectores.

¿De qué forma se puede hacer atractivo el PERTE a las empresas privadas para que se incorporen al proyecto?
Yo creo que hay una atracción fundamental y es el hecho de que se trata de un proyecto de país. Hemos oído a muchas voces que a lo largo de la crisis sanitaria provocada por el COVID dicen que todo el mundo quiere ayudar a su país. El PERTE es una oportunidad para hacerlo.
Como ciudadanos tenemos que intentar desarrollar la capacidad de instalar tejido industrial, para crear puestos de trabajo altamente competitivos. En segundo lugar, el I+D académico tiene que tener una salida industrial, una salida de riqueza y de retorno a la población. Hay una buena parte de nuestras empresas que necesitan I+D de alto valor para ser competitivas a nivel internacional. El PERTE debe ser capaz de poner ese interés conjunto en la misma línea de visión.
Y además, la transformación global de nuestro Sistema Nacional de Salud es una oportunidad histórica para científicos, para empresas y para nuestro Sistema Nacional de Salud, porque al final, en el centro, lo que tenemos son personas. Unas veces serán científicos, otras veces pacientes, otras ciudadanos y otras son industria. Ese es el momento y es lo que dice siempre nuestra Ministra de Ciencia: "personas".

> **"No podemos entender el PERTE como un todo cerrado, como una caja en la que ya no entra nada. El PERTE es el primer dibujo con una financiación muy decidida, casi 1.500 millones de euros, que va a cumplir una serie de objetivos"**

> **"Los científicos podemos hacer todo lo que queramos en ciencia de promoción de la salud, pero la realidad es que esto se hace educando a la gente. La ilustración es salud. Y este paso no lo hemos dado todavía, pero el Dr. Fuster sí"**

En este sentido, el CNIC, que tiene experiencia en colaboración público-privada, ¿de qué forma va a participar?
El PERTE es un paraguas en el cual se han incorporado una serie de objetivos con un número de herramientas financieras. Y sobre ese paraguas habrá subvenciones, préstamos parcialmente reembolsables y se ha previsto incluso la creación de una sociedad mercantil. Entonces, ¿qué papel juega CNIC? CNIC es una entidad con una capacidad tremenda de generación de conocimiento aplicado a las personas. Lo que esperamos es que CNIC sea capaz de ayudarnos a llevar ese paraguas y a dibujar nuevos proyectos que se incorporen dentro de dicho paraguas. No podemos entender el PERTE como un todo cerrado, como una caja en la que ya no entra nada. El PERTE es el primer dibujo con una financiación muy decidida, casi 1.500 millones de euros, que va a cumplir una serie de objetivos. Pero sobre esa caja, se incorporarán otras cuyo fin,

evidentemente, tiene que estar alineado con los objetivos generales del PERTE, pero que además nos ayudará a ir dirigiendo ese barco para alcanzar nuestros objetivos.

La anterior Directora del ISCIII, la **Dra. Raquel Yotti**, estaba muy interesada en mejorar la relación ciencia-salud dentro de los hospitales. ¿Se mantiene esta idea?
Totalmente. El proyecto que puedo tener como Director del ISCIII es la continuación del proyecto de la **Dra. Raquel Yotti**. La **Dra. Yotti** ha sido una revolución para el ISCIII; cuando lo veamos con un poquito más de perspectiva temporal, seremos conscientes de la dimensión de lo que hizo la **Dra. Yotti** y de lo que sigue haciendo en estos momentos como Secretaria General de Investigación.
Por tanto, la política que vamos a seguir es la que inició la **Dra. Yotti**. La continuaremos en las líneas y en los raíles que ella inició. Continuaremos con el Plan Estratégico que ella impulsó. Teniendo en cuenta que en aquellos momentos yo era Subdirector, y como tal participé en el plan estratégico, sería muy raro si no siguiéramos este camino.

¿Qué retos se plantea en esta nueva etapa como Director?
El más importante es ser capaces de cumplir el Plan Estratégico, pero con la flexibilidad suficiente como para responder a nuevos retos.

Cuando accedió al cargo de Director del ISCIII estábamos en plena pandemia de COVID-19. ¿De qué manera la pandemia ha condicionado la investigación en el ISCIII?
El ISCIII respondió y responde de una manera excelente. Los y las profesionales que trabajan en esta casa trabajan para sus conciudadanos y, a menudo, van mucho más allá de los límites de la vocación. Evidentemente, la investigación del ISCIII es una investigación que está muy centrada en enfermedades transmisibles, también en las no transmisibles, y en estos momentos, con una pandemia de enfermedad transmisible, lo normal es que esté muy orientada a esto.
Pero sí que es cierto que desde el Instituto hemos conseguido financiación adicional para poder distribuir dentro de los distintos grupos extramuros que hayan mantenido la actividad investigadora orientada a la salud de una manera en la que difícilmente hubieran podido seguir si solo nos hubiéramos centrado en la pandemia.

¿A qué se refiere?
Hemos aumentado nuestra financiación para investigar en cáncer, en enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurológicas, etc. Lo que no podía ocurrir era que, dedicándonos a hacer ciencia contra el COVID, hubiéramos detraído esos fondos de la ciencia contra el cáncer, contra la cardiopatía isquémica, la hipertensión, la diabetes, etc. Eso no podía ser. La apuesta del Gobierno fue muy firme en la ciencia contra el COVID y los refuerzos que hemos tenido a lo largo de los dos últimos años han sido muy decididos, pero de forma simultánea hemos aumentado la financiación para el resto de la ciencia para proteger la salud.
El Instituto, amargamente, ha podido responder muy bien. Y digo amargamente porque la respuesta ha sido condicionada por la existencia de una pandemia, y eso, evidentemente, tiene que ser amargo.

¿La creación entonces del CIBER de enfermedades infecciosas va un poco en esta dirección? ¿Estar alerta ante la posibilidad de que aparezcan nuevos virus?
Llevamos muchos años ya dándole vueltas al CIBER de enfermedades infecciosas y creo que sería faltar a la verdad si negáramos que ha sido la pandemia la que ha impulsado la creación de ese CIBER.

¿Cómo de importante es generar conocimiento científico para hacer frente a situaciones como esta que estamos viviendo?

Tenemos que generar conocimiento orientado a tres aspectos fundamentales. El primer aspecto es el conocimiento en sí mismo. La ciencia por sí misma es valiosa. Y esto es algo que tenemos que tener muy claro en un mundo en el que todos estamos orientados al utilitarismo, que también es fundamental, porque hay que ser capaces de transferir el hecho científico a la ciudadanía, a las industrias, a las empresas, al país. Pero no nos podemos olvidar de una cosa básica y es que la ciencia, en sí misma, es un valor absoluto que debemos proteger.

El segundo de los aspectos es la ciencia para evitar la enfermedad o para retrasarla; ese es otro de los grandes aspectos en los cuales tenemos que centrarnos.

Y por último, la ciencia para revertir o paliar la enfermedad. Porque antes o después nos vamos a poner todos enfermos. Intentamos evitarlo o retrasarlo lo máximo posible y, en el caso de que no podamos, es muy importante que seamos capaces de intentar revertirlo o paliarlo.

El **Dr. Valentín Fuster**, Director General del CNIC, dice que es el momento de dejar de hablar de enfermedad y empezar a hablar de salud, de cuidarnos.

Aquí hay dos aspectos que son importantes y el **Dr. Fuster** es uno de los grandes adalides de esto. Al final, la forma de promover la salud es a través de la educación. Los científicos podemos hacer todo lo que queramos en ciencia de promoción de la salud, pero la realidad es que esto se hace educando a la gente. La ilustración es salud. Y este paso no lo hemos dado todavía, pero el **Dr. Fuster** sí. Ha llevado la educación en salud a los niños, porque probablemente educar a un niño es más sencillo que intentar cambiar los hábitos de comportamiento que tenemos los adultos. Nuestra actitud, nuestros hábitos, son tan rígidos como nuestros huesos y nuestras articulaciones, mientras que en los niños, probablemente, tenemos un momento de flexibilidad en el cual es posible promover esos hábitos saludables.

Si promovemos los hábitos de vida saludables desde la infancia, seguramente eso nos cambiará y nos protegerá cuando seamos mayores. Es un ejercicio muy complicado. La ciencia es fundamental, pero al final lo más importante son los colegios y las familias; ese es el sitio donde realmente uno puede hacer promoción para la salud. Yo recuerdo una frase del **Dr. Fuster** que decía que, "si el niño come bien, el padre hará lo suficiente para comer bien". Yo me quedo con ese mensaje.

Se puede decir que la pandemia nos ha traído algunas cosas buenas y es que la sociedad ha percibido el valor de la ciencia, el valor de la innovación en la investigación. ¿Se puede aprovechar esta corriente para que la sociedad tome conciencia de lo importante que es cuidar nuestra propia salud?

O cuidamos nosotros mismos de nuestra salud o difícilmente va a haber nadie que la vaya a cuidar por nosotros; es decir, nosotros mismos tenemos que tener una disciplina de consumo de frutas y verduras a lo largo del día porque nadie va a venir a comer esas frutas y verduras por nosotros. Somos nosotros los que debemos evitar el tabaco o el alcohol o ciertos tipos de hábitos que son nocivos.

Pero también hay que tener en cuenta algo que yo considero fundamental: si bien ese autocuidado de la salud es cardinal, sin duda, tenemos que ayudar con políticas sanitarias muy claras que protejan esa capacidad. La crisis que ha acompañado a la pandemia, la crisis de hace 10 años, todas las crisis al final, terminan teniendo un impacto sobre la salud de las personas. Todos intentamos promover en las personas más desfavorecidas hábitos de vida saludables; sin embargo, el problema es que hay muchas veces que el entorno vital, el entorno laboral o el entorno social en el que viven son difícilmente penetrables. E incluso en el caso de que sean permeables, es absolutamente imposible que podamos cambiarlos.

Lo que sí se está viendo es que cierto tipo de alimentos son más fáciles de adquirir, son muchos más baratos que otros. Si lo que intentamos es introducir mecanismos que eviten el despliegue de ese tipo de alimentación, pero lo hacemos de tal manera que terminan siendo tan caros como para que haya segmentos de la población que no puedan acceder a ellos, entonces, volveremos al mismo punto de siempre, y es que las rentas de las personas sean los principales determinantes de la salud. Eso nos abocaría a un nuevo fracaso. Y esto es lo que no nos podemos permitir. Somos una sociedad avanzada. Aparte de promover la salud, promover el autocuidado, tenemos que ser capaces de generar entornos económicos y sociales que permitan que esa promoción de la salud pueda ser efectiva. Si resulta que comprar un producto con enorme cantidad de grasas trans es mucho más barato que adquirir una verdura fresca, lo que estamos haciendo es separar por renta el acceso a esa vida saludable. Y esto es algo que, de entrada, se debe intentar revertir mediante todas las políticas que sean necesarias para evitarlo. La renta no puede ser el determinante de una vida saludable.

La atracción de talento, español y extranjero, era otra de las prioridades de la anterior Directora. ¿Va a ir en la misma línea?

Sin duda alguna. Pero eso nos obliga a hacer una serie de cambios normativos que deben ir más allá de la financiación y hacer de España un polo de atracción para el talento científico, independientemente de que ese talento científico tenga un DNI español. La nacionalidad es irrelevante; lo importante es el talento en sí mismo.

Cuando la pandemia termine o más o menos esté controlada, ¿va a ser más sencillo llevar las riendas del ISCIII?

No sé si cuando termine la pandemia va a ser más fácil o menos llevar las riendas del ISCIII. Pero siempre va a ser una responsabilidad tremenda. Nosotros somos la principal institución de investigación biomédica del Estado. Tenemos herramientas para financiar la ciencia, es decir, actuamos como banco, actuamos como última frontera del conocimiento, sea a través de la bandera ISCIII, CNIC, CNIO, etc., o de la bandera CIBER. Y eso genera una responsabilidad que no siempre es fácil de gestionar teniendo en cuenta que nuestro objetivo último es la ciencia como herramienta para proteger la salud. ■

PLAN ESTRATÉGICO 2022-2025

Desde enero de 2015, bajo la supervisión de su Director General, el **Dr. Valentín Fuster**, la actividad científica del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC) ha estado organizada en dos grandes departamentos: Investigación Básica e Investigación Clínica, departamentos completamente interconectados a través de tres Áreas de Investigación:

- Área de Fisiopatología Vascular
- Área de Fisiopatología del Miocardio
- Área de Biología Celular y del Desarrollo

En 2022, el CNIC, sin modificar la estructura de estos dos departamentos, ha previsto distintas acciones en el área científica que permitirán consolidar al CNIC como centro de referencia internacional de investigación traslacional en el ámbito cardiovascular y en el estudio y promoción de la salud cardiovascular, principal objetivo del plan estratégico del Proyecto CNIC Severo Ochoa (2022-2025), concedido por el Ministerio de Ciencia e Innovación.

~~Dicho plan estratégico contempla enfocar a partir de 2022 la actividad científica del CNIC fundamentalmente en cinco grandes programas de investigación que abordan los retos en el campo cardiovascular para los siguientes años. Estos programas están íntimamente entrelazados y con fuertes áreas comunes entre sí.~~

~~Los programas de investigación son:~~

1. **Nuevos mecanismos de aterosclerosis**
   Coordinado por **José J. Fuster** y con **Valentín Fuster** e **Inés García-Lunar** como líderes clínicos, este programa agrupa 9 grupos de investigación, 7 científicos cardiólogos y 3 unidades técnicas.
   Su objetivo principal es la investigación traslacional de nuevos mecanismos genéticos, moleculares y celulares que regulan el desarrollo de la aterosclerosis.
   Los dos grandes pilares son los estudios humanos sobre desarrollo de la aterosclerosis subclínica en la cohorte PESA Health, liderados por el **Dr. Valentín Fuster**, y la investigación experimental de nuevos mecanismos reguladores de la aterosclerosis utilizando modelos celulares y animales.

2. **Homeostasis miocárdica y daño cardiaco**
   Coordinado por **Enrique Lara-Pezzi** y con **Borja Ibáñez** como líder clínico, este programa agrupa a 6 grupos de investigación básica y 7 científicos cardiólogos.

Su objetivo principal es el estudio de los mecanismos patológicos que subyacen a diferentes formas de daño cardiaco, con atención particular a las enfermedades de origen genético y a la secundaria a los tratamientos de cáncer, así como desarrollar herramientas diagnósticas y terapéuticas específicas y eficientes para mejorar el tratamiento de estas condiciones. Se utilizarán modelos celulares y animales (principalmente ratón y cerdo), y se incluirán ensayos clínicos.

3. **Regeneración cardiovascular**
   Coordinado por **Miguel Torres**, incluye a 8 grupos de investigación básica y su objetivo principal es identificar mecanismos endógenos de estimulación de la capacidad regenerativa del corazón y vasos sanguíneos y aplicar el conocimiento generado para desarrollar terapias basadas en regeneración cardiovascular en el ámbito clínico. Para ello se utilizarán diferentes estrategias y modelos animales y celulares como fase previa a futuros ensayos clínicos.

4. **Nuevos mecanismos arritmogénicos**
   Coordinado por **Silvia Priori** y con **David Filgueiras-Rama** como líder clínico, este programa agrupa en su núcleo de trabajo principal a 3 grupos de investigación básica, 2 investigadores clínicos cardiólogos y 2 unidades técnicas.
   Su objetivo principal es el estudio de las alteraciones estructurales y electrofisiológicas del corazón que provocan su remodelado patológico asociado a la desregulación intracelular del calcio en enfermedades cardiacas hereditarias y adquiridas. Se investigarán mecanismos genéticos, moleculares y celulares en modelos celulares y animales (ratón y cerdo), y se realizarán ensayos clínicos.

5. **Enfermedad cardiovascular, factores de riesgo y función cognitiva**
   Coordinado por **Mª Ángeles Moro** y con **Valentín Fuster** y **Rodrigo Fernández** como líderes clínicos, el programa incluye a 10 grupos de investigación básica y a 4 investigadores cardiólogos clínicos.
   Su objetivo es estudiar los mecanismos implicados en el deterioro cognitivo asociado a la enfermedad cardiovascular y sus factores de riesgo cardiovascular, y aplicar el nuevo conocimiento generado para promover la salud cardiovascular y prevenir el deterioro cognitivo durante el envejecimiento. El programa incluirá modelos celulares y animales, así como estudios en humanos.

UNIDADES TÉCNICAS

Las Unidades Técnicas continuarán proporcionando servicios científicos fundamentales a los laboratorios de investigación del CNIC y a usuarios externos, y también ofrecerán formación especializada para el uso de los equipos y el empleo de distintas técnicas.
En la actualidad, el CNIC cuenta con las siguientes Unidades Técnicas organizadas en tres grandes grupos: OMICs (Proteómica, Genómica, y Bioinformática), Imagen (Microscopía e Imagen Dinámica, Citometría, e Imagen Avanzada) y Modelos (Transgénesis, Vectores Virales, y Tecnología de Células Pluripotentes), además de las Unidades de Medicina Comparada y de Coordinación de Ensayos Clínicos.

OBJETIVOS GENERALES PARA 2022

- Poner en marcha los nuevos programas de investigación estratégica centrados en aterosclerosis, homeostasis miocárdica y daño cardiaco, arritmias, regeneración cardiovascular, y factores de riesgo cardiovascular y función cognitiva, como pilares del Proyecto CNIC Severo Ochoa.
- Continuar con el desarrollo de nuevos modelos animales (pequeños y grandes) y celulares de enfermedad cardiovascular para desarrollar estudios preclínicos.
- Continuar con la optimización y desarrollo de nuevas tecnologías en las Unidades Técnicas del Centro.
- Fortalecer las infraestructuras e instalaciones informáticas y bioinformáticas necesarias para el análisis masivo de datos (Systems Biology).
- Consolidar las actividades de la Unidad de Coordinación de Ensayos Clínicos e Investigación Clínica con Medicamentos y Productos Sanitarios (UCEC), creada en 2018 con el objetivo de aumentar el liderazgo a nivel nacional e internacional del CNIC en el campo de los ensayos clínicos en el área cardiovascular.
- Establecer nuevas colaboraciones y mecanismos de difusión y participación para reforzar las estancias de científicos visitantes, los programas formativos en general, y los destinados a los investigadores clínicos en particular.
- Incrementar la internacionalización del Centro y su competitividad, mediante el establecimiento de nuevas colaboraciones internacionales y mayor participación en el nuevo programa europeo Horizon Europe, así como en otras convocatorias competitivas internacionales.
- Aumentar la visibilidad e impacto del CNIC en la comunidad científica (eventos científicos internacionales y publicación de un mayor número de artículos científicos de alta visibilidad y en formato Open Access), así como en la sociedad general (desarrollo de actividades de divulgación destinadas al público en general, noticias y entrevistas en medios de comunicación y redes sociales, etc.).
- Avanzar en la implementación de las acciones previstas en el Plan de Igualdad del CNIC. ■

FORMACIÓN PROFESIONAL DUAL: APRENDIZAJE Y COLABORACIÓN

EL CNIC TIENE CONVENIOS CON DOS INSTITUTOS DE FORMACIÓN EN LA RAMA SANITARIA DE LA COMUNIDAD DE MADRID:

► IES MORATALAZ – LABORATORIO CLÍNICO Y BIOMÉDICO

► IES SAN JUAN DE LA CRUZ – IMAGEN PARA EL DIAGNÓSTICO Y MEDICINA NUCLEAR

Uno de los programas de formación del CNIC es el programa de Formación Profesional Dual, que combina la formación teórica en el centro educativo de un curso académico con las prácticas en el CNIC durante el segundo curso académico durante nueve meses, en vez de los tres meses habituales de las prácticas de formación en un centro de trabajo.

El CNIC tiene convenios de colaboración educativa con los dos únicos centros con formación dual superior en la rama sanitaria de la Comunidad de Madrid: IES San Juan de la Cruz, Grado Superior de Imagen para el diagnóstico y medicina nuclear, y el IES Moratalaz, Grado superior de Laboratorio Clínico y Biomédico.

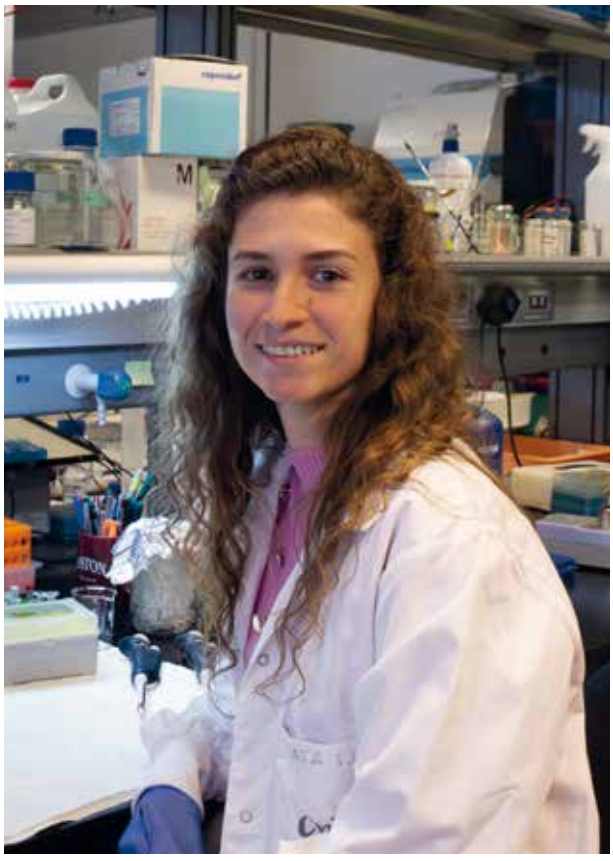
El estudiante se incorpora a jornada completa de acuerdo con el horario del centro. La ventaja de este tipo de prácticas es que el aprendizaje es muy práctico porque se accede durante un periodo largo a un entorno laboral real.

El programa ofrece ventajas tanto para los alumnos como para el CNIC. En concreto, la FP Dual es una gran oportunidad para adquirir una formación al mismo tiempo que experiencia conociendo de primera mano la realidad del mundo laboral.

Los alumnos realizan formación práctica en una empresa, para "aprender haciendo" y orientar la formación a las necesidades de las empresas. Además de acceder a un entorno productivo real y aumentar las expectativas de inserción profesional, los alumnos reciben una beca formativa de 300 euros/mes y son dados de alta como becarios en el Régimen General de la Seguridad Social.

Por su parte, las empresas participan activamente en la formación de estudiantes como futuros profesionales.

Este tipo de programas, comenta el **Dr. David Sancho**, jefe del Laboratorio de Inmunobiología del CNIC, como todos



CRISTINA ÁLVAREZ:

"Te permite adquirir conocimientos en materias que te interesan, a la vez que ganas experiencia. Hecho que te facilita la posibilidad de encontrar un trabajo en un futuro como fue mi caso"

los programas de formación, son muy positivos, "porque nos permiten formar a estudiantes, que es una tarea muy motivante para nosotros". Los alumnos, continúa, "reciben formación en las tareas de un laboratorio de investigación, más allá de la teoría que hayan estudiado".

El beneficio es mutuo, añade, porque el grupo donde se integra el alumno, "aunque invierte en su formación, rápidamente se beneficia de ellos debido a su 'hambre' de aprendizaje y de colaboración".

Desde el inicio de la colaboración del CNIC con las prácticas FP Duales en el curso 2017-18, ya se han formado en el Centro 15 alumnos (6 en imagen y 9 en laboratorio clínico).

Actualmente están contratadas por el CNIC dos de las participantes en este programa.

Cristina Álvarez Diago es una de las estudiantes que ha aprovechado la oportunidad y se encuentra trabajando en la Unidad de Tecnología de Células Pluripotentes del CNIC que dirige la **Dra. Giovanna Giovinazzo**.

Cristina había terminado la carrera de Química en la Universidad Autónoma de Madrid (UAM) en 2020 y conoció este programa cuando estaba cursando un grado superior de Análisis Clínico y Biomédico en la modalidad dual dos años: uno de teoría y otro de formación en centros de trabajo. "El propio instituto nos facilitó una lista de los centros, unos encaminados a la parte clínica y otros de investigación. Al estar interesada en lo segundo, elegí el CNIC".

El mayor problema de Cristina es que se incorporó en plena pandemia de COVID-19, pero su primera impresión fue muy favorable, "dentro de la situación tan atípica que teníamos".

Rápidamente se adaptó al entorno de trabajo y tenía la esperanza de quedarse a trabajar en el CNIC. "El ambiente de trabajo era muy bueno y me sentía muy cómoda; claro que quería quedarme y la esperanza nunca la perdí, pero también sabía lo difícil que era obtener un contrato en un centro de investigación como el CNIC".

Actualmente trabaja de técnico de laboratorio de la Unidad de Tecnología de Células Pluripotentes con células embrionarias de ratón (mESC) y células pluripotentes inducidas humanas (hiPSC).

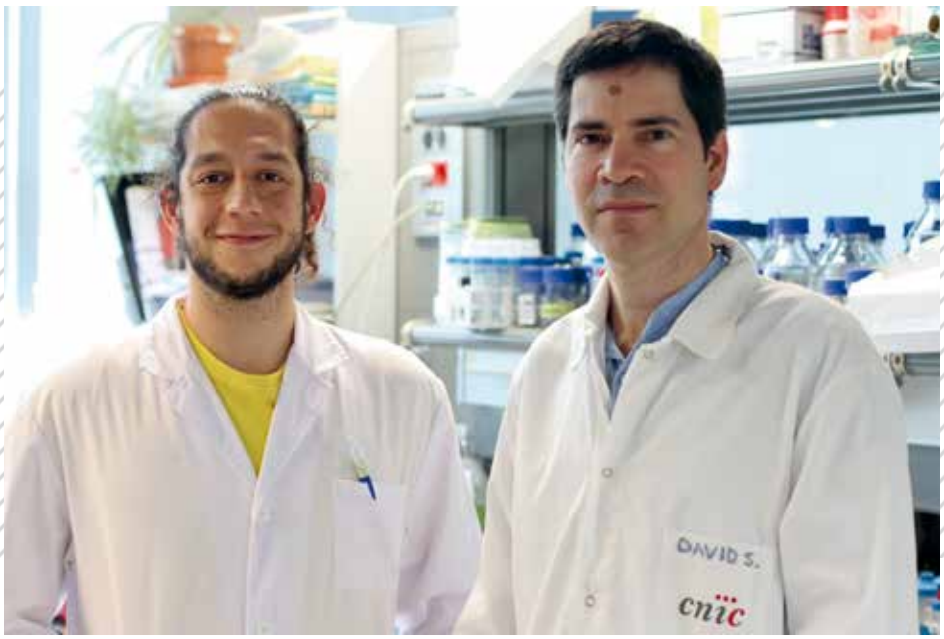
Por su parte, Eva Martínez Jiménez tiene el grado superior en Anatomía Patológica y Citología y el grado superior dual con el de Técnico de Análisis Clínico y Biomédico, y actualmente trabaja de técnico de laboratorio y de animalario en el laboratorio que dirige el **Dr. José Antonio Enríquez** en el CNIC.

EVA MARTÍNEZ:

"Me contrataron en agosto al finalizar el periodo de prácticas, aun sabiendo que iba a tener el bebé a principios de septiembre y, la verdad, es que estoy muy agradecida por ello"

Antes había estado dos años en el CNIO con una beca de la Comunidad de Madrid y, como no la iban a poder renovar, cursó el primer año de dual mientras se acababa el contrato. "Después hice las prácticas del dual en el grupo del **Dr. Enríquez** y, como tenían dinero en el CIBER, me contrataron a través de esta entidad".

"Al principio quería ser ayudante de forense y por eso hice Anatomía Patológica e hice las prácticas en el Anatómico



Forense de Madrid, pero como era muy difícil trabajar allí y conseguí el contrato con el CNIO, descubrí lo que era la ciencia desde dentro y me gustó mucho".

Eva destaca el hecho de que en aquel momento estaba embarazada y nunca supuso un problema para el grupo: "Me contrataron en agosto al finalizar el periodo de prácticas, aun sabiendo que iba a tener el bebe a principios de septiembre y, la verdad, es que estoy muy agradecida por ello. Primero conseguí un contrato CIBER para trabajar con un grupo de CNIC y posteriormente gané una convocatoria para trabajar directamente en el CNIC". Actualmente trabaja en el animalario.

Manuel Rodrigo Tapias es uno de los estudiantes que se encuentra actualmente cursando este programa. Manuel conoció el programa mientras hacía la matriculación para la FP y reconoce que no esperaba encontrar algo que se ajustase tan bien a lo que buscaba. "Me llevé una alegría al saber que se condensaba toda la teoría en un año y el segundo era entero práctico".

En el laboratorio del **Dr. David Sancho**, Manuel está centrado en las funciones de genotipar y realizar cortes histológicos y, aunque fantasea con la idea de quedarse en ese laboratorio una temporada, procura no pensar en ello.

Para Eva es muy importante la duración del programa: "Un año está muy bien a la hora de aprender. Antes había seis meses de prácticas y lo bajaron a tres, y en tres meses es imposible coger práctica en un trabajo como este".

Por su parte, Cristina subraya "el elevado grado de formación que obtienes una vez finalizado el año de prácticas, pudiéndote desenvolver en muchos aspectos de forma autónoma". De cara a mejoras del programa, dice: "Mejoraría que hubiera una lista más amplia de grados superiores que se puedan cursar en la modalidad dual, entendiendo que poco a poco será posible".

No duda en recomendar este tipo de programas de formación. "Te permite adquirir conocimientos en materias que te interesan, a la vez que ganas experiencia. Hecho que te facilita la posibilidad de encontrar un trabajo en un futuro, como fue mi caso".

De similar opinión es Eva: "La teoría, con un poco de esfuerzo, se saca perfectamente en un año, y luego tienes otro año para coger la experiencia laboral necesaria. Ya han pasado varios estudiantes de prácticas y hay una diferencia abismal entre los que están tres meses y los que están un año".

Manuel apunta que se trata de "un lugar con gente maravillosa dispuesta a apoyarme y enseñarme tanto dentro como fuera del centro". Del programa destaca lo condensado que está todo y lo rápido que se estudia. "Es una modalidad bastante sacrificada y densa, pero que merece, con creces, la pena".

Por ello, recomienda encarecidamente este tipo de formación. "No solo es una excelente manera de adquirir las habilidades que realmente como técnico se van a realizar en el entorno laboral, sino que, además, proporciona unos conocimientos teóricos de enorme utilidad si se tiene la intención de continuar formándose".

El **Dr. Sancho** considera fundamental que los estudiantes se integren en el grupo con "confianza, con motivación, con ilusión y ganas de aprender", y que lo consideren una "oportunidad única para aprender en un entorno único de investigadores con gran valía científica y humana, que serán sus colegas de laboratorio. Lo fundamental —apunta— es que aprovechen esa oportunidad y que sean proactivos y organizados para sacar el máximo provecho de la experiencia".

Manuel está convencido de que, aunque no acabase trabajando en el CNIC, "una pequeña parte de él se vendría conmigo". Su lema es: "Manuel, aprovecha la experiencia y consejos que te den aquí". ■

BARCELONABETA BRAIN RESEARCH CENTER
CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACIONES CARDIOVASCULARES

Juan Domingo Gispert

"LA COMBINACIÓN DE DATOS ENTRE CNIC Y EL BBRC VA A PERMITIR RESOLVER PREGUNTAS MUY RELEVANTES PARA LA PREVENCIÓN DEL ALZHÉIMER EN SUJETOS SANOS"

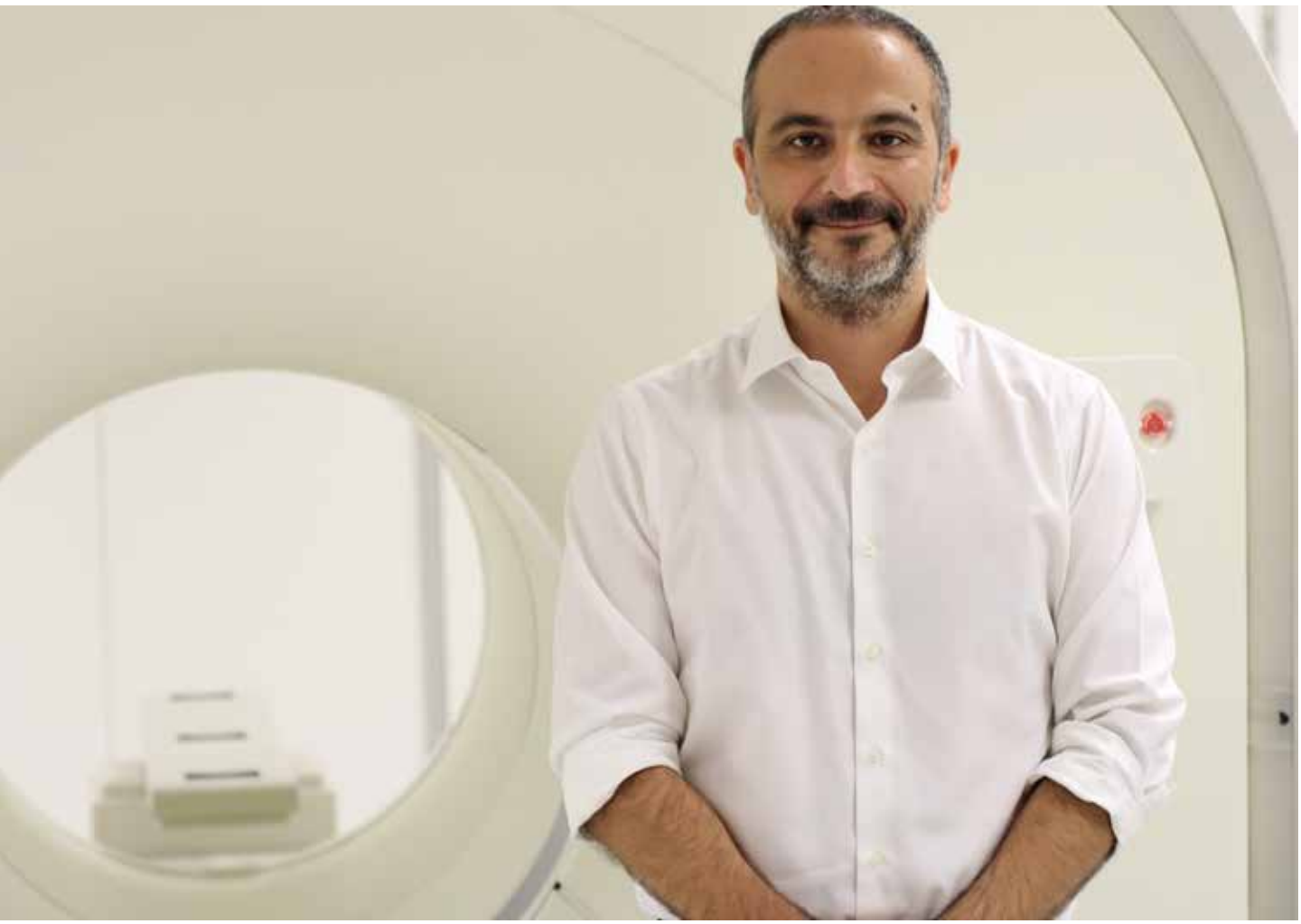
Juan Domingo Gispert López, responsable del grupo de Neuroimagen del BarcelonaBeta Brain Research Center e investigador del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC)

¿Se puede prevenir la enfermedad de Alzheimer?

La respuesta es que, ahora mismo, en parte sí, y esperamos que, en el futuro, la respuesta sea rotundamente sí.

Pero esta contestación tiene dos partes. Aunque la mayoría de las personas no lo saben, hasta un tercio de los casos de alzhéimer se puede prevenir adoptando hábitos de vida saludables que son fundamentalmente los mismos que se recomiendan desde el ámbito cardiovascular; es decir, cuidar el corazón, hacer ejercicio, etc. Sabemos que en el caso del alzhéimer también es importante realizar actividades estimulantes para el cerebro y evitar la depresión: trabajar, leer, escuchar música, tocar un instrumento, hablar con los vecinos, jugar al ajedrez... Cualquier cosa que estimule sensorial y cognitivamente el cerebro.

Las personas con más riesgo genético son las que más se benefician de este tipo de intervenciones preventivas. Se



ha visto, por ejemplo, que en los portadores del gen de la APOE4 que tienen un riesgo más elevado de alzhéimer y presentan manifestaciones muy precoces de la enfermedad, como son mayores acúmulos de proteína beta amiloide en el cerebro, adoptar este tipo de actividades reduce su riesgo hasta prácticamente niveles similares a los que no tienen este factor de riesgo.

¿Qué relación hay entre la depresión y la enfermedad de Alzheimer?

Sabemos que hay una relación muy íntima entre la depresión y el alzhéimer, hasta el punto de que existe la duda de que la depresión pueda ser incluso un síntoma inicial de la enfermedad. Además, es posible que, si una persona percibe que su capacidad intelectual se está reduciendo, ello pueda facilitar o hacerle más vulnerable a un estado depresivo.

También está el hecho de que las personas con depresión tienden a aislarse socialmente, con lo que reducen la estimulación sensorial en el cerebro, algo que es contraproducente.

¿Existe actualmente un screening genético para saber qué personas tienen más o menos riesgo de desarrollar la enfermedad?

En el caso del alzhéimer determinado genéticamente de forma autosómica dominante, hay mutaciones que están perfectamente identificadas y que son la causa de la enfermedad. En este caso el screening está indicado para personas cuyo padre o madre se sabe que tienen esta variante de la enfermedad y quieren saber si lo van a tener o no. Esto se realiza a través de los programas de consejo genético. Pero representa un porcentaje muy pequeño de los casos de alzhéimer, está por debajo del 1%. Y son familias muy identificadas.

Sin embargo, la gran mayoría de casos son los llamados alzhéimer esporádico. En estos, hay factores de riesgo genéticos, pero no quiere decir que quien tenga este factor de riesgo acabe desarrollando la enfermedad o que alguien que no lo tenga no la desarrolle.

Entonces, ¿podemos o no prevenir la enfermedad?

Esto es lo que se puede hacer ahora; pero en el mundo del alzhéimer está cambiando todo muy rápidamente. Ahora disponemos de biomarcadores que nos permiten detectar las alteraciones más frecuentes que se dan en la enfermedad décadas antes de que aparezcan los síntomas. Y esos biomarcadores ahora mismo son fáciles de obtener, basta un análisis de sangre. Con lo cual, empezamos a tener biomarcadores en sangre que nos van a permitir identificar en qué persona se ha iniciado el proceso patológico, aunque estén completamente sanas.

Lo que nos hace falta es que, una vez que detectemos a las personas que tienen un mayor riesgo de que la enfermedad ya haya comenzado, tengamos una forma de modificar el curso de la patología. En junio de 2021 se aprobó en Estados Unidos un fármaco, aducanumab, que elimina la placa amiloide del cerebro y parece ser que podría tener un efecto beneficioso en la cognición de los pacientes con enfermedad de Alzheimer incipiente.
Ahora mismo hay ensayos clínicos que lo que intentan es prevenir la enfermedad. Es decir, no se trata de este tipo de fármacos que eliminan la proteína amiloide en pacientes que tienen la enfermedad establecida, que tienen síntomas y que, por tanto ya presentan mucha neurodegeneración acumulada. La idea es que actúen en personas sanas en las que hay evidencias que tienen amiloide en el cerebro, pero están cognitivamente intactas. El objetivo es preservar la actividad cognitiva. Estos ensayos están ya en marcha y, por eso, pienso que en los próximos años podremos ser capaces de prevenir la enfermedad.

En cuanto a la aprobación de este medicamento, que ha sido tremendamente controvertida en Estados Unidos, ¿cuál es su valoración como científico?
Efectivamente, la evidencia que la compañía farmacéutica ha proporcionado a la Food & Drug Admistration (FDA) sobre el beneficio clínico del fármaco es irregular e incompleta. Se trata de un ensayo que la compañía paró a partir de un análisis intermedio y que luego, para sorpresa de todos, al ir revisando los datos, vieron que en uno de los dos ensayos que tenían en paralelo el medicamento parecía funcionar y ser eficaz en reducir la pérdida cognitiva preestablecida en el ensayo clínico. De esta forma, tenían datos positivos de un ensayo, mientras que los del otro no lo eran.
Pero en este último ensayo hicieron un análisis a posteriori, no planificado, únicamente con las personas que habían realmente acabado la pauta y observaron que, en dichos sujetos, se confirmaba el efecto positivo sobre la cognición. Esto fue lo que animó a la compañía a presentar sus datos a la FDA. Sin embargo, las autoridades sanitarias de EE.UU. se encontraban en una situación muy complicada porque la evidencia de que este fármaco funcionaba no era equiparable al estándar para su aprobación.
En el procedimiento de aprobación, el panel científico externo unánimemente votó en contra. Pero la FDA empleó uno de sus mecanismos de aprobación acelerada, en el que se establece que se puede aprobar un fármaco de forma temporal si hay un efecto sobre un marcador subrogado que sea plausible y predictivo del efecto clínico. Lo que viene a decir la FDA es que no hay duda de que el fármaco elimina las placas amiloides del cerebro. Y que, aunque los datos del ensayo clínico no nos dejan aprobar el fármaco por su eficacia clínica, sí que nos permiten pensar que eliminar las placas amiloides del cerebro puede tener un efecto beneficioso sobre la cognición.
Es decir, el ensayo, nos permitió comprobar la eliminación de las placas amiloides del cerebro. Y este marcador subrogado del efecto clínico es lo que la FDA ha usado para su aprobación.
En mi opinión, la FDA ha tomado una decisión valiente y creo que es la correcta. También pienso que con este fármaco hay que dejar muy claro que no cura el alzhéimer y que su efecto clínico es reducido. Está claro que los ensayos no son concluyentes, y es preciso que dispongamos de información adicional para ver si este fármaco, este tipo de fármacos, realmente tienen un impacto en la capacidad cognitiva. Pero en este caso, lo más probable es que jamás se hubiera hecho otro ensayo clínico en fase 3.
De este modo, se puede empezar a administrar en pacientes y obtener así información adicional sobre el efecto clínico de estos medicamentos y sobre el manejo de los efectos adversos.
Y luego hay otra cuestión que los ensayos clínicos no han evaluado. Se ha visto que este fármaco reduce en 18 meses la placa amiloide en el cerebro a niveles de una persona joven. La pregunta es si se debe seguir administrando el fármaco cuando se hayan conseguido dichos niveles. Este tipo de cuestiones son las que se tienen que resolver en los ensayos de fase 4 que la compañía y la FDA han acordado.
Asimismo, de alguna forma hay que hacer una crítica a los científicos, porque a veces es más cómodo encerrarnos en criterios de rigor científico y afirmar que algo no está absolutamente demostrado y nos olvidamos de que hay personas en el mundo que están sufriendo y necesitan ese tipo de fármacos. Al final, el enfermo quiere algo que sea útil y están dispuestos a asumir el riesgo. Los pacientes ya saben que la enfermedad da pocas esperanzas, con lo cual, como decía antes, considero que la FDA ha tomado la decisión correcta y ha sido valiente.

> **"Ahora disponemos de biomarcadores que nos permiten detectar las alteraciones más frecuentes que se dan en la enfermedad décadas antes de que aparezcan los síntomas. Y esos biomarcadores ahora mismo son fáciles de obtener, basta un análisis de sangre"**

Hay otros medicamentos que siguen esta vía que están también en ensayos clínicos y también fármacos que se dirigen hacia otra dianas. En el futuro, ¿la terapia contra el alzhéimer, tanto para prevenir o tratar, será también una combinación de medicamentos como ocurre en otras enfermedades?
Ahora mismo, además de aducanumab, hay dos ensayos con dos fármacos que controlan la producción de amiloide, que acaban en 2023 y 2024. Igualmente, hay otro estudio sobre prevención en personas sanas que acabará en 2027. Estos son los siguientes hitos en lo que se refiere a eliminar la proteína amiloide.
Pero aparte de esto, ya tenemos varios ensayos clínicos que han completado la fase 2 con resultados de fármacos anti la proteína Tau, otra de las características del alzhéimer. Y los primeros datos sugieren efectos positivos sobre

la cognición. También hay ensayos dirigidos a modular el efecto inflamatorio cerebral, entre otros mecanismos. Hay más de una vía para atacar la enfermedad.

Nos encontramos en la era de los biomarcadores y de la imagen para todas las enfermedades, incluido el alzhéimer. En este caso, ¿qué aportan las innovadoras técnicas de imagen?

Estos fármacos están dirigidos contra la patología del alzhéimer, tau y amiloide, con lo cual tenemos que identificar pacientes o personas sanas con alteraciones en estas dos proteínas. Hasta hace dos años esto se podía hacer mediante técnicas extremadamente caras y muy invasivas como un PET o una punción lumbar, que es dolorosa.

Además, son técnicas que, aparte de ser muy caras, no son adecuadas para hacer un screening a población general para identificar a personas concretas que ya tengan alteraciones de tau o amiloide. Por ello, el desarrollo de estos biomarcadores en sangre va a facilitar todos los esfuerzos de prevención en el mundo del alzhéimer, de la misma forma que ocurre en el ámbito cardiovascular con la valoración del colesterol, etc.

Es decir, teníamos técnicas que solo tenían validez en el campo experimental y en investigación, pero ahora van a llegar a la clínica a corto plazo si finalmente hay fármacos que modifican el curso de la enfermedad. Es un combo, tienen que ir los dos conjuntamente.

Nos hacen falta herramientas para cambiar el curso de la enfermedad, pero también medios para detectar qué personas se pueden beneficiar de estos fármacos.

Además, hay un efecto que es sinérgico, ya que no se trata simplemente de avanzar en paralelo. Todos estos ensayos de prevención no se han hecho hasta ahora porque eran logísticamente casi imposibles y había que reclutar a miles de personas que tuvieran una evidencia de marcadores alterados y que estén sanos.

Y hasta ahora ese tipo de población solamente estaba en cohortes de investigación como la que tenemos en la Fundación Pasqual Maragall. Reclutar a 1.300 personas sanas con alteraciones de amiloide en todo el mundo era algo prácticamente imposible.

Asimismo, estos ensayos de prevención tienen una prolongada duración en el tiempo, porque estamos hablando de una enfermedad que evoluciona de forma muy lenta.

Sabemos que, cuando hay presencia de la proteína amiloide, pueden pasar décadas hasta que empiecen los síntomas, con lo cual no basta con encontrar personas que tengan una alteración en la proteína amiloide, hay que saber muy bien en qué momento de la fase preclínica se encuentran y escoger personas que estén más cercanas al declive cognitivo, porque si no tienes un ensayo en el que hay dos grupos, placebo y otro al que se administra el fármaco, pero en ninguno de estos dos grupos los pacientes experimentan un declive cognitivo porque casi todos ellos están muy lejos de que aparezcan los síntomas de la enfermedad y, así, no se puede demostrar la eficacia del medicamento.

Ahora, el hecho de disponer de marcadores en sangre está ayudando muchísimo a que ese tipo de ensayos sean mucho más fáciles y realísticamente factibles. Con lo cual, los marcadores, aparte de que el día de mañana se empleen en la clínica, van a ayudar mucho al desarrollo de nuevos fármacos, especialmente en las fases preclínicas.

¿Qué información va a obtenerse de la combinación de la base de datos Alfa del BarcelonaBeta Brain Research Center y el PESA-CNIC-Santander?

Yo creo que las dos cohortes, tanto Alfa del BBRC como el PESA, comparten una visión sobre la prevención en general, y una visión en caracterizar factores de riesgo que puedan tener un gran impacto en el futuro. En el CNIC se ha hecho desde el ámbito cardiovascular. Pero son dos cohortes establecidas con características muy complementarias entre ellas; en la nuestra los voluntarios tienen un mayor riesgo de alzhéimer, evidentemente, y tienen un riesgo cardiovascular muy bajo, porque son individuos muy preocupados en cuidarse, mientras que en el PESA se pone mayor énfasis en el efecto cardiovascular, en caracterizar dicho riesgo vascular y en identificar la aterosclerosis subclínica.

Creo que la combinación de la información de las dos cohortes va a permitir resolver una pregunta muy importante; es decir, sabemos que controlando esos factores de riesgo cardiovascular tenemos un impacto en la enfermedad de Alzheimer, pero realmente no sabemos por qué. ¿Por qué hacer ejercicio físico protege frente al alzhéimer? No está realmente muy claro.

Se ha demostrado que el daño vascular contribuye a la severidad de los síntomas cuando la enfermedad aparece. Pero probablemente haya un vínculo más íntimo entre los factores de salud cardiovascular y la enfermedad de Alzheimer.

En este sentido, la cohorte del CNIC es ideal para contestar a estas preguntas y la combinación de datos entre CNIC y el BBRC va a permitir resolver preguntas muy relevantes para la prevención de la enfermedad en sujetos sanos.

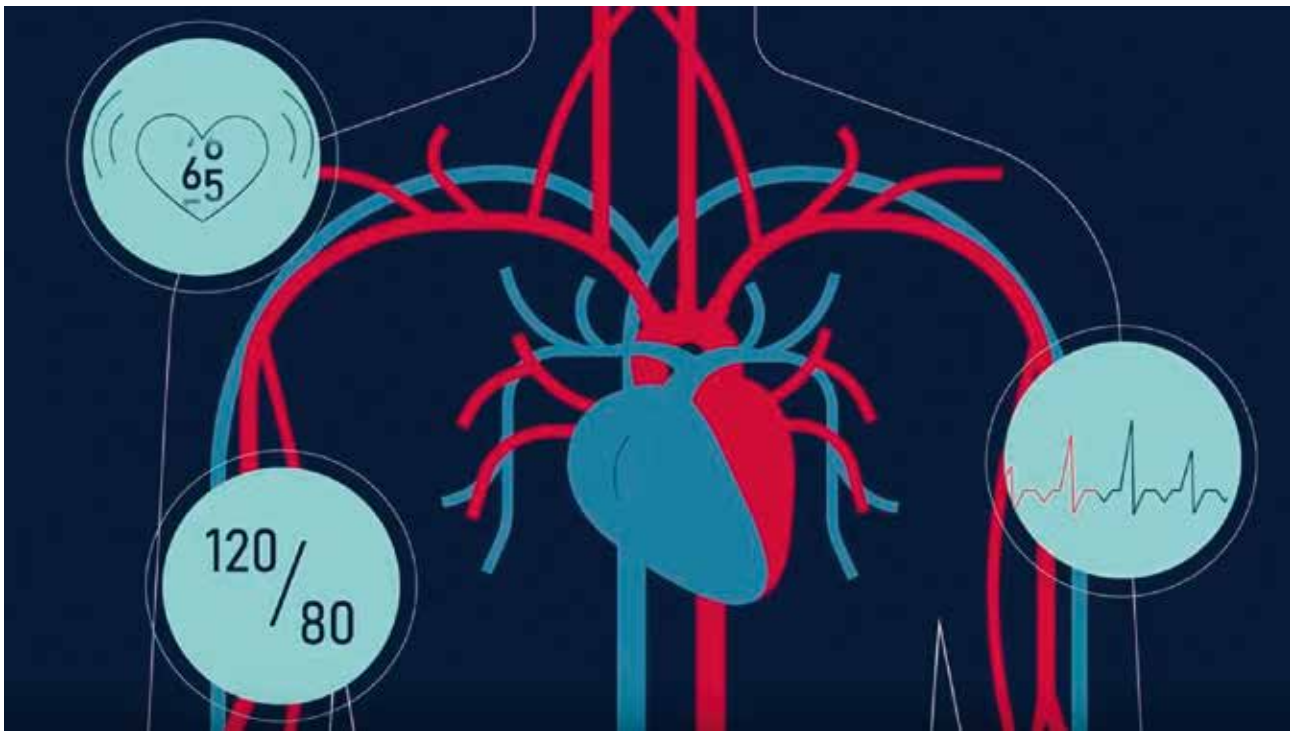
¿De dónde viene su interés por investigar en el campo del alzhéimer?

Yo soy ingeniero de formación y estudié ingeniería biomédica, que es lo que me aporta un poco el conocimiento en el campo de la biología. Siempre he trabajado en investigación y en neuroimagen. Primero en el Hospital Gregorio Marañón de Madrid, que me permitió entrar en el mundo clínico y entender las preguntas que se plantea el clínico y cómo la neuroimagen puede dar respuesta a este tipo de cuestiones.

En 2004 trabajé en un centro de imagen molecular donde hacíamos técnicas de imagen en pacientes en el Hospital del Mar, pero también para ensayos clínicos de compañías farmacéuticas y en animales de laboratorio. Fue muy enriquecedor porque tuve acceso tanto a la clínica como a fases más experimentales.

En 2010 comencé a trabajar en la Fundación Pasqual Maragall en el proyecto Alfa como experto en neuroimagen.

Además del interés científico en el alzhéimer, que creo que es el reto médico más grande desde el punto de vista científico, y en la neuroimagen, que es un poco mi especialidad y que ha tenido un papel central en las contribuciones para entender mejor la enfermedad, tengo un interés personal. Mi padre falleció de alzhéimer hace unos años, cuando no había apenas opciones de tratamiento, y esa fue una de las razones que me impulsaron a seguir en esta dirección. ■



REBOOT

OBJETIVO: CAMBIAR LAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DEL INFARTO DE MIOCARDIO

En marzo de 2019, el Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC) presentó un proyecto pionero en España: TREatment with Beta-blockers after myOcardial infarction withOut reduced ejection fracTion (REBOOT). Un proyecto que, en palabras del **Dr. Borja Ibáñez**, su investigador principal, "tiene la ambiciosa vocación de cambiar las guías de práctica clínica tras el infarto agudo de miocardio". Para ello, se testará el efecto de mantener el tratamiento con betabloqueantes tras el alta hospitalaria por un infarto a un total de 8.468 pacientes. De momento, ya se han reclutado más de 6.000 pacientes.

Los betabloqueantes son unos fármacos a través de los cuales se consigue reducir la frecuencia cardiaca, la presión arterial y la contractilidad (fuerza del corazón) favoreciendo la diástole cardiaca y, con ello, mejorar la función del corazón y el flujo de sangre a las arterias coronarias. Pese a que la mayor parte de la evidencia proviene de una época donde no se realizaba reperfusión a los pacientes, los betabloqueantes están aprobados en las guías de práctica clínica tanto europeas como americanas desde hace décadas para el tratamiento de pacientes tras un infarto agudo de miocardio.

En la actualidad, las guías de práctica clínica recomiendan los betabloqueantes. No obstante, estas aprobaciones se basan en ensayos realizados hace décadas cuando el tratamiento del infarto era mucho más pobre, en la era anterior a la reperfusión. Entonces las arterias coronarias no se desobstruían. Y el pronóstico de los pacientes eran mucho peor que actualmente.

Hoy en día, los pacientes que sobreviven a un infarto agudo de miocardio sin deterioro en la función de bombeo del corazón tienen un pronóstico mucho mejor y, por tanto, hay que volver a comprobar si los betabloqueantes siguen ofreciendo un beneficio clínico.

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

Desde hace más de cuatro décadas, los fármacos betabloqueantes se prescriben tras el alta de un infarto agudo de miocardio (IAM) de manera casi universal, a pesar de no existir evidencia clara de su beneficio en todos los tipos de infarto.

Más de 100 hospitales pequeños, medianos y grandes de España e Italia y varios miles de investigadores participan en REBOOT, que tiene la intención de cambiar las guías de práctica clínica relacionadas con el infarto de miocardio

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

Los betabloqueantes, pese a tener un perfil de seguridad muy alto y ser muy baratos (están fuera de cualquier patente), no están exentos de posibles efectos adversos que pueden limitar la calidad de vida de los pacientes y que incluyen astenia, debilidad y en algunos casos impotencia. Pensemos que muchos pacientes que sufren un infarto están en la mediana edad y les quedan muchas décadas por delante y la calidad de vida es un factor muy relevante a tener en cuenta. Es por ello que conocer si realmente son necesarios en este tipo de pacientes es de importancia capital. Si no se mostrasen eficaces en este tipo de pacientes post-infarto, no se prescribirían y esto podría resultar en un aumento de la adherencia de los pacientes a medicaciones que sí se han mostrado eficaces y además evitar posibles efectos adversos que pueden limitar la calidad de vida de los pacientes.

REBOOT, que se lleva a cabo en colaboración con el Instituto de Investigación Mario Negri de Milán, reclutará a pacientes que han sufrido un infarto de miocardio con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo superior al 40% y serán aleatorizados a recibir tratamiento o no con betabloqueantes. Se les someterá a un seguimiento mínimo de dos años y un máximo de tres, y se registrará la incidencia de eventos clínicos, así como la adherencia al tratamiento aleatorizado, que serán documentados a los 3, 15 y 36 meses. En una sub-muestra de 1.000 pacientes se evaluará también la calidad de vida de los pacientes durante el seguimiento.

Más de 100 hospitales pequeños, medianos y grandes de España e Italia y varios miles de investigadores participan en REBOOT, que tiene la pretensión de cambiar las guías de práctica clínica relacionadas con el infarto de miocardio, según reconoce el **Dr. Borja Ibáñez**, investigador principal del estudio REBOOT.

El ensayo, coordinado por la Unidad de Coordinación de Ensayos Clínicos del CNIC, recogerá datos sobre la incidencia de muerte, reinfarto o ingresos por insuficiencia cardiaca en los pacientes durante un seguimiento de tres años.

Este es el primer ensayo clínico independiente a gran escala desarrollado y liderado desde nuestro país. Hasta la fecha no se habían podido realizar estudios de este tamaño sin estar relacionados con la industria.

"El diseño del estudio es muy innovador, tratándose de un ensayo pragmático muy cercano a la vida real, es decir, sin grandes restricciones en cuanto a criterios de inclusión", apunta el **Dr. Ibáñez**. "Aunque lo más novedoso es que resulta el primer ensayo propio que se realiza en nuestro país de este tamaño, sin estar relacionado con la industria; algo que sí es frecuente en países como Suecia o el Reino Unido. España tiene mucho talento, pero hasta la fecha ha sido muy difícil poder conseguir que alguno de estos proyectos pudiera salir a la luz", apostilla.

Los betabloqueantes, pese a tener un perfil de seguridad muy alto y ser muy baratos, no están exentos de posibles efectos adversos que pueden limitar la calidad de vida de los pacientes y que incluyen astenia, debilidad y en algunos casos impotencia

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

EXCELENCIA EN DIVULGACIÓN CIENTÍFICA

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

JACC

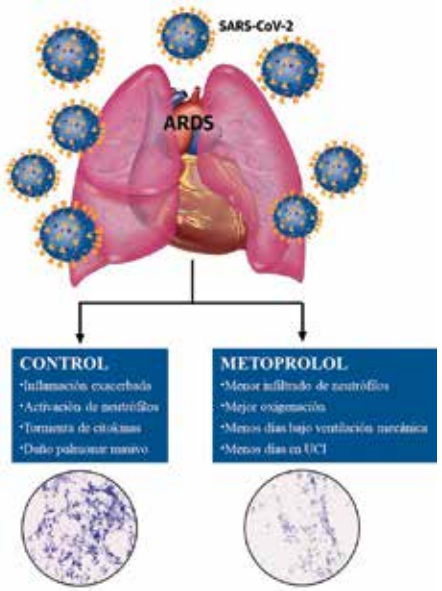
Un fármaco de menos de 2 euros demuestra ser útil en pacientes críticos con COVID-19

La expresión más grave de la COVID-19 es la insuficiencia respiratoria severa que requiere intubación y se asocia a alta mortalidad. La infección pulmonar por SARS-CoV2 puede derivar en el desarrollo de un síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), en el que la inflamación/hiperactivación de los neutrófilos juega un papel central. Actualmente hay una falta de terapias para tratar el SDRA asociado a COVID-19.

El equipo del **Dr. Borja Ibáñez**, director del Laboratorio Traslacional para la Imagen del CNIC, descubrió recientemente que el metoprolol, un fármaco beta-bloqueante tradicional, tiene un efecto muy selectivo sobre el neutrófilo hiperactivado en condiciones de estrés agudo como el infarto de miocardio. Debido al papel central de neutrófilo en el SDRA, este equipo especuló que el metoprolol podría reposicionarse como terapia en casos de COVID -19 grave.

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

El estudio investigó en 20 pacientes con COVID-19 severo y recién intubados el efecto de metoprolol intravenoso (15 mg diarios durante tres días) o un control (sin recibir metoprolol). "Estudiamos el infiltrado inflamatorio en el líquido broncoalveolar antes y después del tratamiento, así como la evolución clínica en términos de oxigenación y días bajo ventilación mecánica", señala el **Dr. Ibáñez**.



Los resultados mostraron que el tratamiento con metoprolol intravenoso (15 mg/día) durante tres días reducía significativamente la infiltración de neutrófilos en los pulmones y mejoraba la oxigenación de los pacientes. El estudio muestra una tendencia clara a que los pacientes que recibían metoprolol necesitaban de menos días bajo ventilación mecánica y por tanto menos días de ingreso en UCI.

El **Dr. Ibáñez** matiza que, "aunque debemos ser cautos ya que se trata de un estudio piloto inicial, hemos observado que el tratamiento con metoprolol en este contexto clínico es seguro, se asocia a una reducción muy significativa del infiltrado inflamatorio alveolar pulmonar, y esto parece derivar en una mejoría muy rápida de la oxigenación de los pacientes".

Por eso, los investigadores consideran que el metoprolol intravenoso aparece como una "intervención prometedo-

ra que podría mejorar el pronóstico de los pacientes con COVID-19 en estado crítico", y subrayan que el metoprolol es un fármaco seguro, barato (el tratamiento diario cuesta <2 €), disponible en nuestro entorno, que puede mejorar los resultados en pacientes con COVID-19 grave. El trabajo ha sido un ejemplo de colaboración básico-clínica.

El equipo investigador liderado por el **Dr. Ibáñez** recibió fondos del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) para realizar un ensayo clínico que demuestre de forma definitiva los beneficios clínicos del metoprolol en 350 pacientes con SDRA ingresados en 14 UCIs españolas. El ensayo clínico "MAIDEN" será coordinado por el CIBER, y participarán grupos del área cardiovascular y respiratorias del mismo.

El estudio ha sido parcialmente financiado por la Comisión Europea (ERC-CoG grant Nº 819775) y el Ministerio de Ciencia e Innovación (MCN; 'RETOS 2019' grant Nº PID2019-107332RB-I00). También ha contado con el apoyo del Programa de Atracción de Talento de la Comunidad de Madrid.

Clemente-Moragón A, Martínez-Milla J, Oliver E, Santos A, Flandes J, Fernández I, Rodríguez-González L, Serrano del Castillo C, Ioan A-M, López-Álvarez M, Gómez-Talavera S, Galán-Arriola C, Fuster V, Pérez-Calvo C, Ibáñez B. (2021). *Metoprolol in Critically Ill Patients With COVID-19.* ***J Am Coll Cardiol****,* 78(10), 1001-1011. doi: 10.1016/j.jacc.2021.07.003

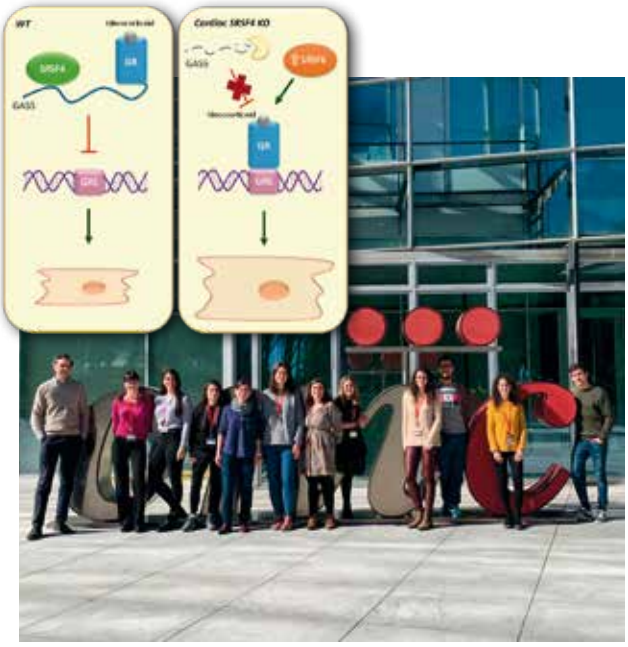
CIRCULATION RESEARCH
Desvelado un mecanismo que regula la hipertrofia cardiaca

Investigadores del CNIC identificaron un nuevo mecanismo de regulación de la hipertrofia cardiaca, una enfermedad sobre la que todavía hoy día se desconocen en profundidad los mecanismos que la controlan, lo que impide el desarrollo de terapias efectivas.

Los hallazgos, que se publicaron en ***Circulation Research,*** pueden ayudar a desarrollar nuevas herramientas terapéuticas para el tratamiento de la hipertrofia cardiaca y, especialmente, para los pacientes con síndrome de Cushing con hipertrofia cardiaca.

Los resultados, explica el **Dr. Enrique Lara Pezzi**, líder del estudio y jefe del Laboratorio de Regulación Molecular de la Insuficiencia Cardiaca del CNIC, desvelan que la "proteína SRSF4 se une y estabiliza el ARN no codificante GAS5, que a su vez inhibe el receptor de glucocorticoides y previene así la hipertrofia cardiaca".

Los cardiomiocitos son las células responsables de la contracción del corazón. A pesar de que los cardiomiocitos apenas se pueden dividir en el órgano adulto, muestran una gran capacidad de adaptación a las demandas de contracción del organismo, asegura el **Dr. Lara Pezzi**.



Un ejemplo de esta capacidad de adaptación es la respuesta a la estenosis aórtica. "Cuando la válvula aórtica no puede abrirse completamente (estenosis), se produce un estrechamiento del orificio por el que el ventrículo izquierdo debe propulsar la sangre hacia el organismo, lo que exige al corazón realizar un esfuerzo mayor en la contracción".

Y añade que, como los cardiomiocitos no se pueden dividir, "para aumentar la capacidad contráctil del corazón estas células deben acrecentar su tamaño, lo que se conoce como hipertrofia".

Pero, aunque inicialmente esta respuesta resulta eficaz, el engrosamiento de las paredes del ventrículo izquierdo (hipertrofia cardiaca) provoca cambios estructurales en el corazón, que progresivamente causan una pérdida de capacidad contráctil.

El grupo del **Dr. Lara-Pezzi**, en colaboración con investigadores del Hospital Puerta de Hierro de Majadahonda, el Centro de Investigación Biomédica en Red Cardiovascular (CIBERCV) y la Universidad de Frankfurt (Alemania), ha analizado los nuevos mecanismos responsables del desarrollo de esta patología.

Los investigadores han visto que los ratones que carecían de SRSF4, una proteína que se une al ARN, desarrollaban hipertrofia cardiaca y presentaban problemas de relajación del músculo cardiaco (disfunción diastólica).

Al analizar los posibles mecanismos moleculares implicados en esta respuesta, el equipo del CNIC encontró que la ausencia de SRSF4 reduce enormemente la expresión de un ARN no codificante llamado GAS5. "La proteína SRSF4 se une directamente a GAS5 y evita que se degrade dentro de la célula. GAS5, a su vez, es un inhibidor del receptor de glucocorticoides, cuya activación puede contribuir al desarrollo de hipertrofia cardiaca", aclara el **Dr. Lara Pezzi**.

Tal y como explica el **Dr. Javier Larrasa**, primer autor del estudio, "la ausencia de SRSF4 provocaba la degradación de GAS5 y, a su vez, la activación del receptor de glucocor-

ticoides, mientras que la sobrexpresión de GAS5 utilizando un vector viral permitió no solo inhibir el receptor de glucocorticoides sino también reducir la hipertrofia del corazón".

Los investigadores concluyen que la identificación del eje de señalización celular SRSF4-GAS5-receptor de glucocorticoides supone un importante avance en la caracterización de los mecanismos moleculares que controlan la hipertrofia cardiaca y podría ser la base de nuevas terapias.

Los resultados, añaden, podrían ser "particularmente relevantes para pacientes con síndrome de Cushing, que presentan hipertrofia cardiaca causada en parte por activación del receptor de glucocorticoides".

El estudio ha contado con la ayuda de la Unión Europea (CardioNeT-ITN-289600 y CardioNext-ITN-608027), del Ministerio de Economía y Competitividad, de la Comunidad de Madrid (2010-BMD-2321 "Fibroteam"). También del Plan Estatal de I+D+I 2013-2016 y la iniciativa "A way to build Europe" de la European Regional Development Fund (ERDF).

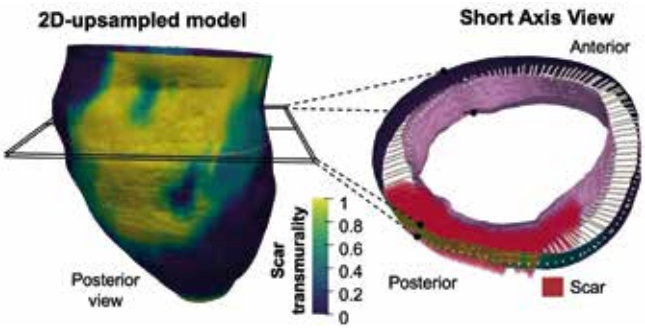
Larrasa-Alonso J, Villalba M, Martí-Gómez C, Ortiz-Sánchez P, López-Olañeta M, Rey-Martín MA, Sánchez-Cabo F, McNicoll F, Müller-McNicoll M, García-Pavía P, Lara-Pezzi E. (2021). *The SRSF4-GAS5-Glucocorticoid Receptor Axis Regulates Ventricular Hypertrophy.* ***Circ Res.***
doi: 10.1161/circresaha.120.318577

SCIENTIFIC REPORTS

La evaluación 3D del daño cicatricial tras un infarto aumenta el valor pronóstico de la resonancia magnética cardiaca

Un trabajo multidisciplinar dirigido por la Universidad de Valladolid y el CNIC, en colaboración con investigadores y clínicos de distintos hospitales y centro de investigación españoles, Philips Healthcare Iberia, el CIBERCV y el CIBERBBN, ha desarrollado una metodología altamente eficiente que permite identificar las características tridimensionales del daño cicatricial presente en pacientes que han sufrido un infarto de miocardio.

Este nuevo método permite la evaluación transmural (a través del grosor de la pared del corazón) y tridimensional del tejido cicatricial del músculo infartado, de tal forma que establece una caracterización altamente detallada del tejido dañado y su disposición espacial. En concreto, la evaluación transmural del infarto hace referencia a una medida de la extensión relativa del tejido infartado y fibroso respecto de la anchura de la pared del miocardio.



Según explica **David Filgueiras**, "la relevancia de este nuevo método se manifiesta en su utilidad en secuencias convencionales de resonancia magnética nuclear cardiaca, que habitualmente se obtienen en pocos minutos, dentro de agendas frecuentemente saturadas para el uso de los aparatos de resonancia magnética nuclear".

"Esta novedosa metodología puede representar un enfoque eficiente en la práctica clínica después de la segmentación manual o automática de los bordes del miocardio en una pequeña cantidad de cortes 2D convencionales y detección automática de cicatrices", escriben los autores del estudio que se publicó en la revista ***Scientific Reports***.

Los resultados de la investigación mostraron que la superficie ocupada por tejido infartado en zonas de transmuralidad baja, entre el 10% (para secuencias de resonancia 3D) y 20% (para secuencias de resonancia 2D convencionales) del grosor de la pared ventricular, es un parámetro asociado a las características de la presentación clínica de las taquicardias vinculadas al tejido infartado del ventrículo, denominadas taquicardias ventriculares.

De forma más específica, las primeras firmantes del trabajo, **Susana Merino**, de la Universidad de Valladolid, y **Lilian Karina Gutiérrez**, de CNIC, destacan que "los resultados mostraron una correlación significativa entre la superficie de cicatriz identificada con los mencionados valores de transmuralidad y la frecuencia cardiaca a la se presentaba la taquicardia ventricular a nivel clínico".

Los datos también mostraron que los pacientes con valores más bajos de superficie de cicatriz en base a los criterios mencionados de transmuralidad tenían una mayor probabilidad de recurrencias de taquicardias ventriculares en el seguimiento a largo plazo.

El potencial de este nuevo método destaca especialmente porque se realiza sobre secuencias convencionales de resonancia magnética cardiaca basadas en adquisiciones 2D con realce tardío, con escaso número de cortes y disponibles en cualquier centro que realice estudios de resonancia magnética nuclear cardiaca. No son necesarios, en consecuencia, estudios 3D.

La metodología se basa en una sinergia de colaboración técnica, experimental y clínica desarrollada dentro de un convenio específico entre la Universidad de Valladolid y CNIC. Según explica **Carlos Alberola**, co-investigador principal del trabajo, los aspectos técnicos se basan en dos desarrollos tecnológicos previos realizados por el Laboratorio de Procesado de Imagen de la Universidad de Valladolid, con sede en la Escuela Técnica Superior de Ingenieros de Telecomunicación: una metodología de interpolación de

imágenes con preservación de topología que consigue aproximar con bastante exactitud las imágenes 3D de alta resolución a partir de las imágenes convencionales empleadas en la clínica y una metodología matemática que permite caracterizar el tejido fibroso del miocardio que se produce tras un infarto, y extender tridimensionalmente y a todos los puntos del miocardio la denominada transmuralidad, es decir, la medida de la extensión relativa del tejido fibroso respecto de la anchura del miocardio.

La investigación ha contado con el apoyo del Ministerio de Ciencia e Innovación (TEC2017-82408-R y PID2019-109329RB-I00); del Fondo Europeo de Desarrollo Regional (CB16/11/00458); la Heart Rhythm Association de la Sociedad Española de Cardiología; la Fundación Interhospitalaria para la Investigación Cardiovascular (FIC); la Fundación Eugenio Rodríguez Pascual; el Programa H2020 de la Unión Europea; el Ministerio de Asuntos Económicos y Transformación Digital, y la Fundación Carolina-BBVA.

Merino-Caviedes S, Gutiérrez LK, Alfonso-Almazán JM, Sanz-Estébanez S, Cordero-Grande L, Quintanilla JG, Sánchez-González J, Marina-Breysse M, Galán-Arriola C, Enríquez-Vázquez D, Torres C, Pizarro G, Ibáñez B, Peinado R, Merino JL, Pérez-Villacastín J, Jalife J, López-Yunta M, Vázquez M, Aguado-Sierra J, González-Ferrer JJ, Pérez-Castellano N, Martín-Fernández M, Alberola-López C, Filgueiras-Rama D. (2021). *Time-efficient three-dimensional transmural scar assessment provides relevant substrate characterization for ventricular tachycardia features and long-term recurrences in ischemic cardiomyopathy.* ***Scientific Reports****,* 11(1), 1-13. doi: 10.1038/s41598-021-97399-w

SCIENCE

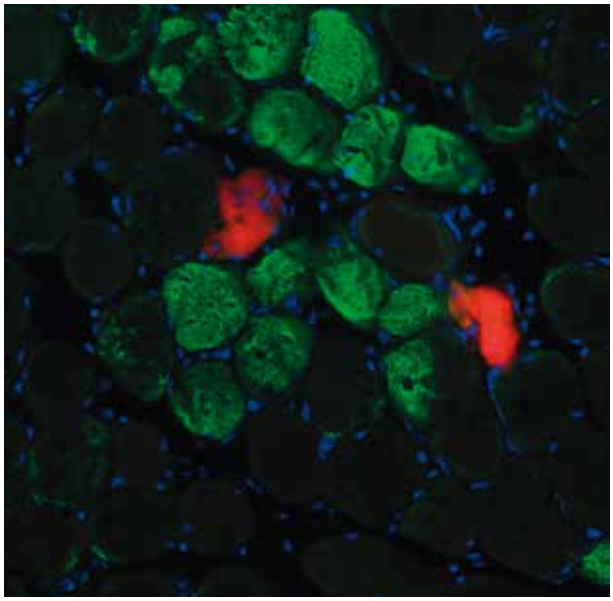
Un mecanismo rápido para la autorreparación muscular independiente de las células madre

Se sabe que el músculo regenera a través de un proceso complejo que implica varios pasos y depende de las células madre. Ahora, un estudio liderado por investigadores de la Universitat Pompeu Fabra (UPF) / CNIC / CIBERNED y el Instituto de Medicina Molecular João Lobo Antunes (iMM, Portugal), publicado en la revista ***Science*** describe un nuevo mecanismo para la regeneración muscular después de un daño fisiológico. Este nuevo mecanismo de protección, que se basa en la reordenación de los núcleos de las fibras musculares y es independiente de las células madre musculares, abre el camino a una mejor comprensión de la reparación muscular tanto en contexto fisiológico como de enfermedad.

El tejido del músculo esquelético, órgano responsable de la locomoción, está formado por células (fibras) que tienen múltiples núcleos, una característica casi única en nuestro cuerpo. A pesar de la plasticidad de estas fibras, su contracción puede ir acompañada de daño muscular. **William Roman**, primer autor del estudio e investigador de la UPF, explica: "Incluso en condiciones fisiológicas, la regeneración es vital para que los músculos soporten el estrés mecánico de la contracción, que a menudo provoca daño celular". Aunque la regeneración muscular se ha investigado profundamente en las últimas décadas, la mayoría de los estudios se han centrado en los mecanismos que involucran a varios tipos celulares, incluidas las células madre musculares, que se requieren en caso de daño muscular extenso".

"En este estudio encontramos un mecanismo alternativo de reparación del tejido muscular que es autónomo de las fibras musculares", dice **Pura Muñoz-Cánoves**, profesora ICREA e investigadora principal en la UPF y el CNIC, y líder del estudio.

Los investigadores (entre ellos **Antonio Serrano** (UPF) y **Mari Carmen Gómez-Cabrera** (Universitat de València e INCLIVA)) utilizaron diferentes modelos in vitro de lesión y modelos de ejercicio en ratones y humanos para observar que, al lesionarse, los núcleos son atraídos hacia el lugar del daño, acelerando la reparación de las unidades contráctiles. A continuación, el equipo de investigadores analizó el mecanismo molecular de esta observación: "Nuestros experimentos con células musculares en el laboratorio demostraron que el movimiento de los núcleos a los sitios de lesión provocó la entrega local de moléculas



de ARN mensajero (ARNm). Estas moléculas de ARNm son traducidas a proteínas en el lugar de la lesión para actuar como bloques de construcción para reparar el músculo", explica **William Roman**. "Este proceso de autorreparación de las fibras musculares se produce rápidamente tanto en ratones como en humanos después de una lesión muscular inducida por el ejercicio, y por lo tanto representa un mecanismo de protección eficiente en términos de energía y tiempo para la reparación de lesiones menores", añade **Pura Muñoz-Cánoves**.

Además de sus implicaciones para la investigación muscular, este estudio también introduce conceptos más generales para la biología celular, como el movimiento nu-

clear hacia los lugares de lesión. "Una de las cosas más fascinantes en estas células es el movimiento durante el desarrollo de sus núcleos, los orgánulos más grandes dentro de la célula, pero las razones por las que los núcleos se mueven son en gran parte desconocidas. Ahora, mostramos una relevancia funcional para este fenómeno en la edad adulta durante la reparación y regeneración celular", dice **Edgar R. Gomes**, líder de grupo en el Instituto de Medicina Molecular y profesor de la Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, quien codirigió el estudio.

Este hallazgo constituye un avance importante en el conocimiento de la biología muscular, en fisiología (incluida la fisiología del ejercicio) y disfunción muscular

Sobre la importancia de estos descubrimientos, coinciden **Pura Muñoz-Cánoves**, **Antonio Serrano** y **Mari Carmen Gómez-Cabrera**: "Este hallazgo constituye un avance importante en el conocimiento de la biología muscular, en fisiología (incluida la fisiología del ejercicio) y disfunción muscular".

El trabajo se desarrolló en la UPF / CNIC / CIBERNED e iMM en colaboración con la Universitat de València / INCLIVA. Este estudio fue financiado por el Consejo Europeo de Investigación, la Association Française contre les Myopathies, la Organización Europea de Biología Molecular, el Human Frontiers Science Programme y el Ministerio de Ciencia de España.

Roman W, Pinheiro H, Pimentel MR, Segalés J, Oliveira LM, García-Domínguez E, Gómez-Cabrera MC, Serrano AL, Gomes ER, Muñoz-Cánoves P. (2021). *Muscle repair after physiological damage relies on nuclear migration for cellular reconstruction.* ***Science***, 374(6565), 355-359.
doi: 10.1126/science.abe5620

CIRCULATION
Nunca es demasiado tarde para tratar la progeria

Investigadores del CNIC y del CIBER de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), liderados por el **Dr. Vicente Andrés**, han creado el ratón HGPSrev, el primer modelo animal que desarrolla el Síndrome de Progeria de Hutchinson-Gilford (en inglés, Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome o HGPS) pero que permite suprimir de un modo controlado la expresión de progerina, la proteína anómala causante de la enfermedad. Con este nuevo modelo han podido demostrar que nunca es demasiado tarde para tratar la enfermedad.

En el estudio, que se publicó en ***Circulation***, se explica además que las alteraciones cardiovasculares y muerte precoz asociadas a la enfermedad pueden prevenirse con tratamientos restringidos al sistema cardiovascular.

El Síndrome de Progeria de Hutchinson-Gilford es una enfermedad genética ultra rara —afecta a menos de 400 niños en todo el mundo— para la que no hay cura. Está provocada por una mutación en el gen LMNA y se caracteriza por envejecimiento acelerado y muerte en la segunda década de vida, principalmente debido a complicaciones cardiovasculares derivadas de la arteriosclerosis.

En ausencia de mutaciones, el gen LMNA codifica para las laminas de tipo A (lamina A y C). La mutación presente en los pacientes provoca la síntesis de progerina, una proteína anómala cuya acumulación en los tejidos provoca alteraciones moleculares y celulares múltiples que hacen que su vida transcurra a un ritmo muy acelerado, donde los minutos son horas, y las horas son días descontados.

Ahora, gracias al ratón HGPSrev creado en el Laboratorio de Fisiopatología Cardiovascular Molecular y Genética del CNIC, los investigadores han logrado suprimir la expresión de progerina y reestablecer la expresión de lamina A a diferentes edades, tanto en todos los tejidos del organismo como en tipos celulares específicos.

La **Dra. Amanda Sánchez López** y **Carla Espinós Estévez**, co-primeras autoras del trabajo, señalan que, a pesar de que hay terapias paliativas que han mostrado eficacia en modelos animales, algunas de las cuales están en ensayos clínicos, el beneficio terapéutico conseguido es muy limitado. "La eliminación de la mutación causante de la enfermedad debería ser, teóricamente, la cura real —añaden—. Sin embargo, hasta que esto sea posible, y teniendo en cuenta que la progeria se diagnostica cuando ya son evidentes sus primeros síntomas, quisimos investigar si es posible revertir los síntomas cuando ya están presentes, y cuánto puede retrasarse el inicio del tratamiento para conseguir beneficio terapéutico".

Los resultados demuestran que el ratón HGPSrev desarrolla los síntomas principales de la enfermedad humana

incluyendo problemas de crecimiento, lipodistrofia, alteraciones cardiovasculares y muerte precoz.

Además, constatan que la eliminación de progerina y restauración de lamina A aumenta la esperanza de vida en un 84,5% cuando se realiza en animales que presentan síntomas muy leves, pero también la acrecienta en un 6,7% en ratones con síntomas muy avanzados.

Estos datos, asegura el **Dr. Andrés**, explican por primera vez que iniciar el tratamiento cuando los síntomas son leves tiene un gran efecto terapéutico, pero que nunca es demasiado tarde para lograr beneficio.

Los investigadores concluyen que estos resultados "pueden ser de gran valor para el desarrollo de futuras estrategias terapéuticas en el ámbito clínico, ya que sugieren que terapias dirigidas exclusivamente al sistema cardiovascular podrían provocar un beneficio muy significativo en la calidad y esperanza de vida de los pacientes".

Este estudio ha sido posible gracias al apoyo del Ministerio de Ciencia e Innovación (MCIN)/Agencia Estatal de Investigación (AEI)/10.13039/501100011033 (grants SAF2016-79490-R, PID2019-108489RB-I00, SVP-2014-068334, FJCI-2017-33299); el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII; grant AC17/00067-TREAT-HGPS), un proyecto del E-Rare Joint Transnational call, European Union Horizon 2020 Framework Programme 2017; el Fondo Europeo de Desarrollo Regional ("Una manera de construir Europa"); el Wellcome Trust (grant 098291/Z/12/Z); la Comunidad Autónoma de Madrid (grant 2017-T1/BMD-5247); la Asociación Apadrina la Ciencia-Ford España-Ford Motor Company Fund; y la Fundación "la Caixa".

Sánchez-López A, Espinós-Estévez C, González-Gómez C, Gonzalo P, Andrés-Manzano MJ, Fanjul V, Riquelme-Borja R, Hamczyk MR, Macías Á, Del Campo L, Camafeita E, Vázquez J, Barkaway A, Rolas L, Nourshargh S, Dorado B, Benedicto I, Andrés V. (2021). *Cardiovascular Progerin Suppression and lamin A Restoration Rescues Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome.* ***Circulation***. doi: 10.1161/circulationaha.121.055313

SCIENCE ADVANCES

Identifican un gen esencial para el desarrollo de la placenta

Investigadores del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC) han identificado, en un modelo de ratón, un gen que resulta esencial para el desarrollo de la placenta durante la fase embrionaria.

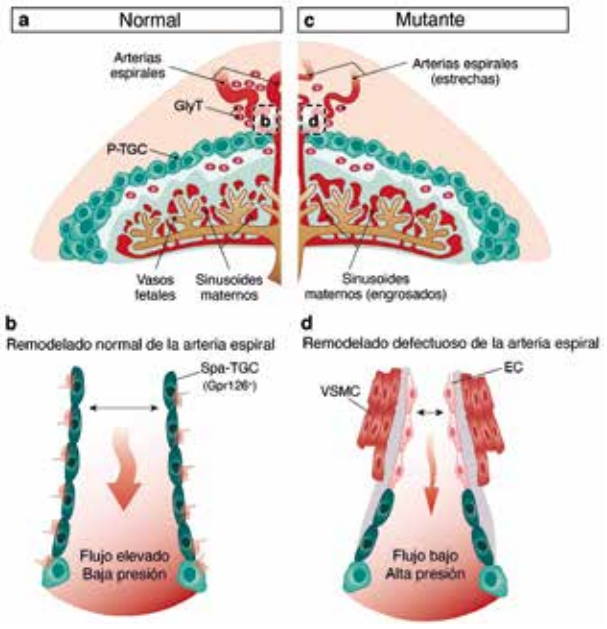
Los datos de su trabajo, que se publicó en ***Science Advances***, indican que el receptor 126 acoplado a proteína G (GPR126) es esencial para el desarrollo de un tipo celular específico en la placenta que regula el remodelado de la vasculatura uterina. Las anomalías cardiacas en los mutantes murinos para Gpr126 son secundarias a defectos

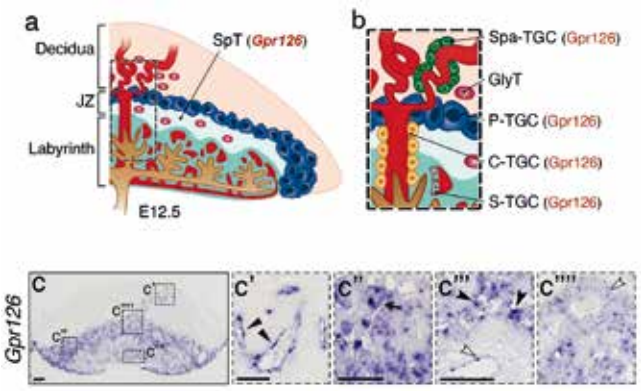
placentarios, lo que refleja la relación íntima entre la placenta y el corazón fetal.

Además, GPR126 puede jugar un papel similar en el desarrollo placentario de los humanos. Se ha visto que los hijos de mujeres portadoras de mutaciones en GPR126 fallecían durante su gestación o al poco de nacer, y el 30% de las madres sufrían de preeclampsia, condición que afecta al 5-8% de los embarazos y consiste en un incremento de la presión arterial que afecta a la madre y al feto, pudiendo causar la muerte de este.

Se sabe que el gen GPR126 es necesario para la maduración del sistema nervioso periférico (SNP), la formación de los huesos y cartílagos y el desarrollo del oído interno en modelos animales. En humanos, las mutaciones en GPR126 se han asociado con malformaciones en el esqueleto y contracturas congénitas de las extremidades.

El grupo de Señalización Intercelular durante el Desarrollo y la Enfermedad Cardiovascular del CNIC, que dirige el **Dr. José Luis de la Pompa**, identificó inicialmente a GPR126 como un gen regulado por la vía de señalización NOTCH (un sistema de señalización celular altamente conservado en los animales) durante el desarrollo cardiaco.





Ello les hizo pensar que GPR126 podría influir en la proliferación y diferenciación de los cardiomiocitos (células cardiacas) en el corazón en desarrollo.

Previamente, otros grupos habían propuesto que GPR126 se requería para el desarrollo cardiaco en ratones y en pez cebra, sin embargo, no se había establecido definitivamente si esta hipótesis era cierta.

En el estudio el grupo demuestra, utilizando técnicas genéticas, que GPR126 no es necesario para el desarrollo del corazón en el ratón, pero sí tiene un papel esencial de GPR126 en la formación de la placenta o placentación.

"Hemos visto —explica el **Dr. De la Pompa**— que la inactivación global de GPR126 en ratones provoca un adelgazamiento de las paredes del corazón y la muerte embrionaria". Sin embargo, continúa, "su inactivación específica en el corazón no afecta el desarrollo embrionario ni altera la función cardiaca".

Por el contrario, la expresión de GPR126 únicamente en el corazón "no rescata la letalidad de ratones deficientes en GPR126, lo que indica que la muerte embrionaria no se debe a un desarrollo cardiaco defectuoso", explica **Rebeca Torregrosa**, primera autora del estudio. Utilizando el modelo de pez cebra, los investigadores concluyen que GPR126 "tampoco está implicado en el desarrollo del corazón".

Durante el desarrollo embrionario, GPR126 se expresa también en un tipo celular específico de la placenta, las células gigantes del trofoblasto. "Estas células —señala **De la Pompa**— son de vital importancia para la implantación del embrión y el mantenimiento del embarazo.

El grupo ha demostrado que la inactivación de GPR126 en el embrión permite la supervivencia si la placenta tiene una copia normal del gen, mientras que su inactivación conjuntamente en el embrión y en la placenta causa la muerte embrionaria.

"Un paso crucial en el desarrollo placentario es la remodelación de las arterias maternas que forman parte de la placenta, conocidas como arterias espirales, las cuales aumentan de diámetro para permitir un incremento del flujo sanguíneo hacia el embrión. Fallos en este proceso están asociados a patologías del embarazo como la preeclampsia, la restricción del crecimiento intrauterino e incluso abortos", detalla **José Luis de la Pompa**.

El estudio demuestra que GPR126 es esencial en el trofoblasto para la expresión de proteasas específicas implicadas en la remodelación de las arterias espirales durante el desarrollo placentario, lo que es imprescindible para la viabilidad embrionaria

Los investigadores agregan que los ratones deficientes en GPR126 constituyen un modelo experimental para estudiar el remodelado de las arterias espirales y la preeclampsia, y abren una posible vía de aplicación clínica en estudios de diagnóstico genético preimplantacional.

La investigación ha recibido financiación de CIBER CV (PID2019-104776RB-I00, CB16 / 11/00399), TERCL (RD16 / 0011/0021) del Ministerio de Ciencia Innovación y Universidades (MCIU) de España, la Fundación BBVA, la Fundación "La Caixa", una beca EMBO, beca de viaje Boehringer Ingelheim Fonds, y el Programa de Atracción de Talento de la Comunidad de Madrid (Ref.2016T1 / BMD1540).

Torregrosa-Carrión R, Piñeiro-Sabarís R, ... De la Pompa J. *Adhesion G protein-coupled receptor Gpr126/Adgrg6 is essential for placental development;* ***Science Advances***.
doi: 10.1126/sciadv.abj5445

FRONTIERS IN IMMUNOLOGY

Demuestran cómo la inmunidad innata entrenada protege frente al SARS-CoV-2 y potencia las vacunas de la COVID-19

La llegada de las vacunas contra la COVID-19 supuso la mejor arma contra la pandemia causada por el coronavirus SARS-CoV-2. A su vez, ha puesto de manifiesto la necesidad de disponer de herramientas efectivas y rápidas contra la aparición de nuevos virus. Esto puede conseguirse mediante la activación, o entrenamiento, de un tipo de respuesta inmunitaria en nuestro organismo: el sistema inmunitario innato. Esto es lo que se ha demostrado en un trabajo conjunto de numerosas instituciones coordinado por los investigadores **Carlos del Fresno**, del Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Universitario La Paz (IdiPAZ), **Juan García Arriaza** y **Mariano Esteban**, del Centro Nacional de Biotecnología (CNB) del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), y **David Sancho**, del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC).

En este estudio, publicado en la revista ***Frontiers in Immunology***, los investigadores han demostrado que una inmunoterapia compuesta de bacterias muertas, denominada MV130 y producida por la empresa española Inmunotek S.L. (Alcalá de Henares), protege contra la infección causada por el coronavirus SARS-CoV-2 en ratones susceptibles a dicho virus, en experimentos realizados en el Centro de

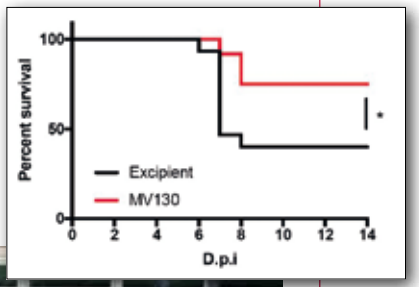
Investigación en Sanidad Animal (CISA), del Instituto Nacional de Investigación y Tecnología Agraria y Alimentaria (INIA-CSIC), en Madrid. Así, la mortalidad de los animales infectados fue significativamente menor cuando recibieron la inmunoterapia con MV130 de modo previo a la infección. Esta inmunoterapia entrena el sistema inmunitario innato a través de la inducción de cambios epigenéticos en las células inmunitarias innatas, tal y como se ha demostrado en otros estudios del grupo del **Dr. Sancho**.

Los investigadores han evaluado si esta inmunoterapia, aplicada de modo previo a la administración de las vacunas, podría mejorar las respuestas inmunitarias generadas por vacunas contra la COVID-19. Para ello, en experimentos realizados en el CNIC, inocularon en ratones tratados o no tratados con MV130 dos tipos diferentes de vacunas: una basada en la vacuna del CSIC llamada MVA-CoV2-S (generada por el grupo de los **Dres. García Arriaza y Esteban**) y otra basada en proteína S recombinante con adyuvante, que fueron administradas por dos rutas diferentes, con una inyección intramuscular o a través de la mucosa nasal.

"El resultado obtenido reveló que aquellos animales que recibían MV130 de modo previo a la vacunación y, por tanto, tenían el sistema inmunitario innato entrenado mostraban mejores respuestas inmunitarias tras la vacunación", señala **Carlos del Fresno**. En concreto, añade, "MV130 aumentaba la activación de las células T CD8 citotóxicas, encargadas de eliminar las células infectadas, así como los niveles de anticuerpos IgA frente a la proteína S del SARS-CoV-2 en las mucosas".

Este trabajo demuestra, recalca **Juan García Arriaza**, "que la inmunoterapia con MV130 protege de manera directa contra la mortalidad por coronavirus SARS-CoV-2 y, por otro lado, favorece una inmunidad innata entrenada que ayuda a mejorar las respuestas inmunitarias generadas por las vacunas contra la COVID-19".

"Se trata de unos resultados relevantes que indican que, en el caso de futuras nuevas infecciones causadas por patógenos emergentes, la inmunoterapia con MV130 podría proteger a grupos particularmente sensibles al patógeno hasta la llegada de vacunas específicas frente a antígenos asociados al patógeno", destaca **Mariano Esteban**.



Asimismo, comenta el **Dr. David Sancho**, "hemos colaborado en un ensayo clínico en el que se demostró efectividad de MV130 en protección frente a infecciones respiratorias recurrentes en niños, que epidemiológicamente son de etiología vírica". Este ensayo se publicó en ***American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine***, la revista internacional más prestigiosa de neumología y cuidados intensivos.

Ratones transgénicos K18-hACE2 recibieron excipiente o MV130 por vía intranasal durante dos semanas. Una semana después de la última administración, los ratones fueron infectados con 104 PFU de SARS-CoV-2 (cepa MAD6). Se siguió la supervivencia de los ratones en respuesta a la infección y se indica el porcentaje de supervivencia. Se realizaron dos experimentos independientes (n=15 excipiente; n=12 MV130). D.p.i.: días tras la infección. *p<0.05, Mantel-Cox test.

Estos resultados, concluyen los investigadores, demuestran que la utilización de MV130 como inmunoterapia permitiría mejorar la eficacia e inmunogenicidad de las vacunas, particularmente en ciertos segmentos de población o frente a variantes del patógeno que puedan reducir la eficacia de la vacuna, contribuyendo a una mejor protección de la población contra la COVID-19.

Este proyecto ha sido posible gracias a la financiación del "Fondo Solidario Juntos" del Banco Santander al proyecto del **Dr. David Sancho** en el CNIC y al "Fondo COVID-19" del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) otorgado al **Dr. Juan García Arriaza**. Otras entidades financiadoras son: Fundación Asociación Española Contra el Cáncer (AECC); Fondo Supera COVID-19 (Crue Universidades-Banco Santander); Fundación "la Caixa"; Programa Horizonte 2020 y Beca Marie Skłodowska-Curie de la Unión Europea; beca EMBO; Comunidad de Madrid y Fondo Social Europeo y Desarrollo Regional Europeo; Consejo de Investigación Europea (ERC-2016-Consolidator Grant 725091); Agencia Estatal de Investigación (PID2019-108157RB); Comunidad de Madrid; Inmunotek S.L., y Fundació La Marató de TV3.

Del Fresno C, García-Arriaza J, Martínez-Cano S, Heras-Murillo I, Jarit-Cabanillas A, Amores-Iniesta J, Brandi P, Dunphy G, Suay-Corredera C, Pricolo MR, Vicente N, López-Perrote A, Cabezudo S, González-Corpas A, Llorca O, Alegre-Cebollada J, Garaigorta U, Gastaminza P, Esteban M, Sancho D (2021). *The Bacterial Mucosal Immunotherapy MV130 Protects Against SARS-CoV-2 Infection and Improves COVID-19 Vaccine Immunogenicity.* ***Front. Immunol.*** 12:748103.
doi: 10.3389/fimmu.2021.748103

PLOS BIOLOGY

Descubren dos proteínas esenciales para el metabolismo del corazón de los recién nacidos

Investigadoras del CNIC descubrieron dos proteínas esenciales para el metabolismo cardiaco tras el nacimiento. Su importancia es "clave", se explica en un estudio publicado en la revista ***PLoS Biology***, ya que la alteración del metabolismo cardiaco durante esos primeros días produce daños cardiacos irreversibles y una alteración de todo el metabolismo que causa diabetes y la reducción de la capacidad termorreguladora de los animales.

Afortunadamente, las investigaciones muestran que "estos efectos podrían llegar a ser tratados mediante un cambio en la alimentación", asegura la **Dra. Guadalupe Sabio**, directora del grupo que ha llevado a cabo estos descubrimientos.

Durante el desarrollo embrionario y los primeros días tras el nacimiento, la principal fuente energética del corazón proviene de la glucosa que se almacena en forma de glucógeno. Sin embargo, tras el nacimiento, el corazón sufre un periodo de crecimiento acelerado que hace necesario un gran aporte energético, por lo que, como explica la autora principal del estudio, **Ayelén Santamans**, el corazón tiene que ser "mucho más eficiente en la obtención de energía".

El descubrimiento muestra que las proteínas p38γ y p38δ se activan en el corazón al poco de nacer y reducen la actividad de la enzima responsable de la producción del glucógeno. Esto desencadena un cambio metabólico en el corazón, que empieza entonces a utilizar ácidos grasos para producir su energía.

La alteración del metabolismo cardiaco durante el desarrollo postnatal provoca daños irreversibles cuyas consecuencias se hacen patentes en la etapa adulta: resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa y problemas para mantener la temperatura corporal.

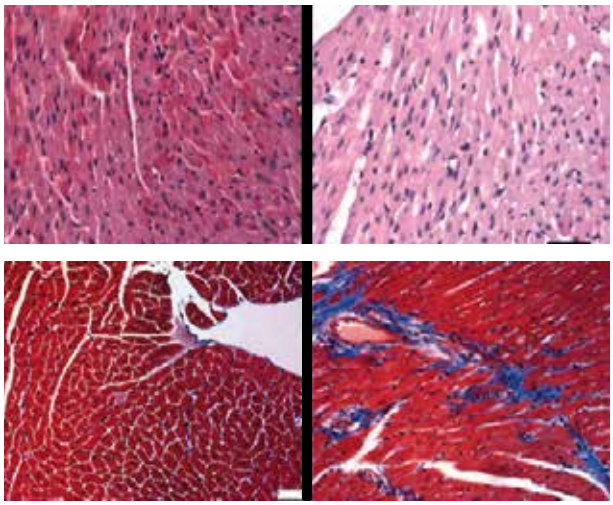
Pero en este estudio se ha visto que, si la causa es que el corazón no obtiene la suficiente energía, los daños se pueden corregir mediante un cambio en la alimentación. Para demostrarlo, las investigadoras administraron a las madres una dieta rica en grasas.

Los resultados mostraron que los recién nacidos no presentaban ni daño cardiaco ni tampoco los síntomas de diabetes que se observan cuando estas dos proteínas descubiertas no se activan en el momento adecuado del desarrollo.

Este trabajo indica, por primera vez, que el metabolismo del corazón durante la etapa postnatal es clave en la regulación del metabolismo de todo el organismo. De hecho, explican las autoras, lo que han descubierto es "que el aumento gradual de la actividad de p38γ y p38δ está muy bien controlado y que su alteración conduce a un déficit energético perjudicial tanto para el corazón como para el metabolismo del resto del cuerpo".

Las investigadoras consideran que tanto p38γ como p38δ podrían estar detrás de algunas de las enfermedades congénitas de origen cardiometabólico cuya causa se desconoce en la actualidad. Además, sugieren que la suplementación alimentaria podría ser un tratamiento válido para tratar este tipo de enfermedades.

En este trabajo han participado investigadores de varios grupos del CIBER de las áreas de Fragilidad y Envejecimiento Saludable (CIBERFES), Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Diabetes y Enfermedades Metabólicas asociadas (CIBERDEM) y Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD). Asimismo, la investigación ha recibido apoyo de las siguientes entidades financiadoras: EFSD, Lilly European Diabetes Research Programme; Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades; Comunidad de Madrid; Fundación Jesús Serra; Instituto de Salud Carlos III, y Fundación "la Caixa". ■



Santamans AM, Montalvo-Romeral V, Mora A, López JA, González-Romero F, Jiménez-Blasco D, et al. (2021) *p38γ and p38δ regulate postnatal cardiac metabolism through glycogen synthase 1.* ***PLoS Biol*** 19(11): e3001447.
https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3001447

PREMIOS Y BECAS

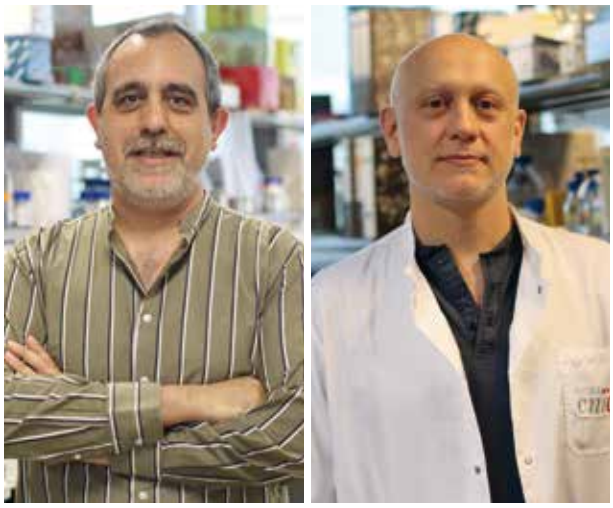
EL DR. BORJA IBÁÑEZ, DISTINGUIDO CON LA CRUZ AZUL ZENDAL-BALMIS POR SU CONTRIBUCIÓN EN LA LUCHA CONTRA LA PANDEMIA

El **Dr. Borja Ibáñez**, Director Científico del CNIC y cardiólogo intervencionista de la Fundación Jiménez Díaz, recibió la Cruz Azul Zendal-Balmis en la categoría "Oro" en la entrega de estas condecoraciones, con las que la Orden Gran Cruz Azul Emergencias ha reconocido a las personas e instituciones que han contribuido en la lucha contra la crisis sanitaria de inicios del siglo XXI, destacando su encomiable trabajo, sacrificio, entrega y dedicación en este reto.

La distinción pone de relieve su labor investigadora desde el inicio de la crisis sanitaria generada por el coronavirus y su descubrimiento del medicamento metoprolol como terapia en casos de COVID-19 grave.

JOSÉ ANTONIO ENRÍQUEZ Y ANDRÉS HIDALGO, PREMIO CONSTANTES Y VITALES A LA MEJOR PUBLICACIÓN BIOMÉDICA DEL AÑO

José Antonio Enríquez y **Andrés Hidalgo** han recibido el premio Constantes y Vitales a la mejor publicación biomédica del año por "A Network of Macrophages Supports Mitochondrial Homeostasis in the Heart".



El estudio "A Network of Macrophages Supports Mitochondrial Homeostasis in the Heart", publicado en ***Cell***, fruto de la colaboración entre dos grupos del CNIC dirigidos por el **Dr. Andrés Hidalgo** y el **Dr. José Antonio Enríquez**, recoge los resultados de más de cinco años de investigación y colaboraciones con diversos laboratorios de Europa, Asia y EE.UU. Y muestra que los macrófagos, un tipo de células inmunitarias, ayudan a las células del corazón a deshacerse de su material de desecho, manteniendo así la capacidad metabólica y contráctil de este órgano.

La información que aporta este descubrimiento sugiere que la disfunción cardiaca puede, en algunos casos, emanar de defectos en estas células inmunes residentes en lugar de los cardiomiocitos, un concepto con importantes consecuencias para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad cardiaca.

EL DR. ALEGRE-CEBOLLADA RECIBE EL PREMIO MICHÈLE AUGER DE LA IUPAB

El **Dr. Jorge Alegre-Cebollada** recibió el Premio Michèle Auger que otorga la International Union for Pure and Applied Biphysics (IUPAB), a través de su publicación científica ***Biophysical Reviews***. Este galardón reconoce el trabajo de científicos jóvenes que realizan investigaciones en el campo de la biofísica y que, en el momento de la solicitud, tienen menos de 40 años.

El premio se creó en 2019 para honrar la memoria de la profesora Michèle Auger, un miembro muy querido y respetado del Consejo Editorial de ***Biophysical Reviews***, que falleció en 2018.

La investigación del **Dr. Alegre-Cebollada**, que dirige el Laboratorio de Mecánica Molecular del Sistema Cardiovascular del CNIC, está relacionada con la elucidación de los principios nanomecánicos que gobiernan la estructura, función y regulación de las proteínas.

CONFERENCIA "CEREBRO Y CORAZÓN" DEL DR. VALENTÍN FUSTER , DIRECTOR GENERAL DEL CNIC, EN LA SEMANA DE LA CIENCIA 2021

El CNIC participó un año más a la Semana de la Ciencia y la Innovación, que se celebra en la primera quincena del mes de noviembre y que en la Comunidad de Madrid está canalizada a través de la Fundación para el Conocimiento Madri+d. El objetivo es acercar la ciencia a la sociedad, fomentar el conocimiento y el interés, e involucrar a la ciudadanía en su desarrollo. En 2021 la Semana de la Ciencia se presentó bajo el lema "Ciencia para los grandes retos de la humanidad".

En esta se organizó una conferencia on line con el título "Corazón y cerebro" por parte de nuestro Director General, el **Dr. Valentín Fuster**.

LA DRA. PURA MUÑOZ-CÁNOVES RECIBE EL PREMIO NACIONAL SANTIAGO RAMÓN Y CAJAL

El Ministerio de Ciencia e Innovación otrogó el Premio Nacional Santiago Ramón y Cajal en el área de Biología a la **Dra. Pura Muñoz-Cánoves**, catedrática de Biología Celular en el departamento de Ciencias Experimentales y de la Salud de la UPF (DCEXS) y profesora de Investigación en la Institución Catalana de Investigación y Estudios Avanzados (ICREA) y jefa de grupo del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC) y del Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), por sus contribuciones científicas en el campo de la regeneración tisular. La **Dra. Pura Muñoz** se suma así a los otros dos investigadores del CNIC galardonados con este mismo premio: el **Dr. Francisco Sánchez Madrid** en 2020 y el **Dr. Valentín Fuster** en 2019.

EL INVESTIGADOR DEL CNIC JESÚS VICTORINO SANTOS, GANADOR DE LA FINAL DE MONÓLOGOS CIENTÍFICOS FAMELAB

El investigador del CNIC **Jesús Victorino Santos** representó a España en la final internacional de monólogos científicos FameLab, tras ganar la final nacional, que fue presidida por **S.M. la Reina Doña Letizia**.

Famelab es un certamen de monólogos científicos cuyo objetivo es hacer llegar al público general el conocimiento científico combinando rigor y entretenimiento.

NUEVA SALA DE LACTANCIA

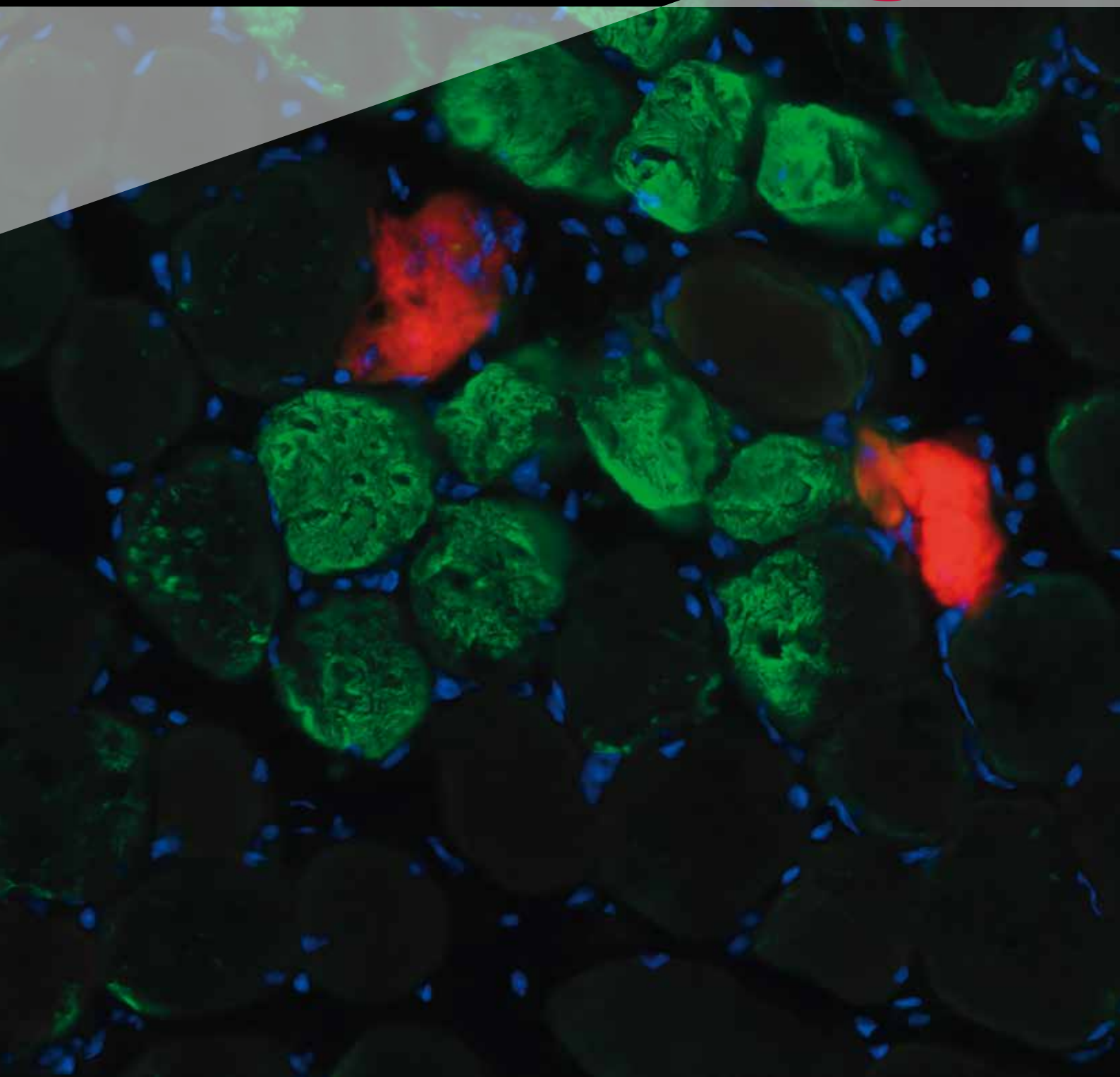
La nueva sala de lactancia del CNIC se inauguró en 2020, días antes de la pandemia de COVID-19, y ya está a disposición de todas las trabajadoras del CNIC y de las empresas colaboradoras.

La sala de lactancia del CNIC cuenta con el patrocinio de Philips, que ha proporcionado los equipos.

CNIC EN LA FERIA DE INVESTIGACIÓN DE LA NOCHE EUROPEA DE LA INVESTIGACIÓN DE LA MANO DE FUNDACIÓN "LA CAIXA"

Investigadores del CNIC participaron en la Feria de la Investigación en CaixaForum Madrid, una feria en la que, a través de actividades y demostraciones en directo, se muestran las investigaciones científicas que se realizan en diferentes centros de investigación y universidades, entre las que se encuentra el CNIC como centro con mayor participación, a través experiencias realizadas por sus protagonistas. ■

TRAIN2GAIN
WHAT'S ON
INSIDE SCIENCE
CNIC & SOCIETY

cnïcPULSE

#13