TRAIN2GAIN
WHAT'S ON
INSIDE SCIENCE
CNIC & SOCIETY





# contenidos #14

#### **TRAIN2GAIN**

- Oficina de Doctorado del CNIC, al servicio de los estudiantes
- Investigadores Visitantes en el CNIC

#### WHAT'S ON

- Guillermo Oliver: "El postdoc puede ser la mejor experiencia de tu vida profesional"
- 14 Amelia Escolano: "El CNIC puede ser considerado un oasis para la ciencia en España"

#### **INSIDE SCIENCE**

- 19 Excelencia en divulgación científica
- 33 La Fundación BrightFocus otorga un Alzheimer's Disease Research Standard Award a un proyecto del CNIC

#### **CNIC & SOCIETY**

36 Premios y becas CNIC







































#### **COLABORADORES:**

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

Redacción Rafael Ibarra

Edición de contenidos Fátima Lois

Maguetación e impresión **Editorial MIC** 

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

Después de obtener mi título en la Universidad de Barcelona y siguiendo los consejos de mi primer mentor, el Dr. Pedro Farreras Valentí, autor del clásico libro de texto español de Medicina Interna, decidí pasar todos los veranos fuera de España para aprender ciencia básica. Fue en Liverpool, donde fui a estudiar con un conocido patólogo, el profesor Harold Sheehan, cuando decidí el tema de mi tesis. La culpa la tuvo una diapositiva de un coágulo de sangre lleno de plaquetas obtenidas de la arteria coronaria de un paciente que había fallecido de un ataque al corazón y, al preguntar por qué ocurría eso, Sheehan me contestó que no se sabía y, al mismo tiempo, me sugirió que hiciera mi tesis sobre este tema. Quería saber qué tenían que

# LA CARRERA DE INVESTIGACIÓN

ver un coágulo de sangre y las plaquetas con un infarto. Y eso es exactamente lo que hice; fui a la Universidad de Edimburgo para hacer mi doctorado, que presenté posteriormente en España.

Tengo muy claro que para ser un buen estudiante, como bien dice el **Dr. Guillermo Oliver** en este número del CNIC Pulse, hay que tener curiosidad y pasión. Y esto es algo con lo que se nace; o lo tienes o no. No todo el mundo puede ser investigador.



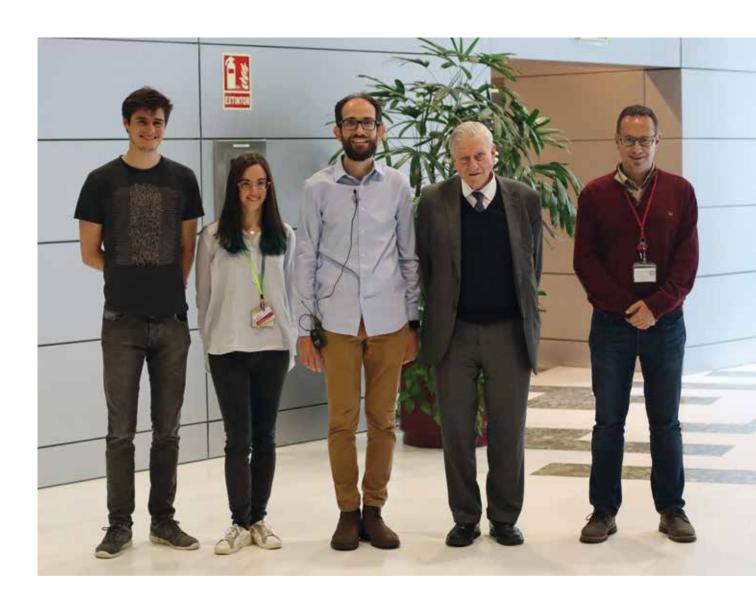
**Dr. Valentín Fuster,** Director General del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III (CNIC)

Luego, se necesita el entorno y la tutoría, aspectos estrechamente interconectados.

El paso siguiente es muy estresante: se llama carrera de investigación y conlleva muchas frustraciones: experimentos que

> no funcionan, trabajos no aceptados, subvenciones no obtenidas, etc. Todo ello es una prueba crucial que ayuda a definir quién será investigador y quién no. Si se supera esta prueba de estrés y se persiste con resiliencia, probablemente se logrará.

Pero para ser investigador hay que tener algo más intuitivo. Cuando dejé el tenis tenía la intuición de que no había nacido para eso, no iba a ser el próximo Rafael Nadal. Pero si realmente se nace con la curiosidad por la investigación y se tiene la orientación adecuada, creo que se pueden superar estos test de estrés, las frustraciones y los contratiempos. Eso significa que uno ha nacido para eso. Estos contratiempos ayudan a madurar, y esto es muy positivo porque indica que se va por buen camino.



# OFICINA DE DOCTORADO DEL CNIC, AL SERVICIO DE LOS ESTUDIANTES

La Oficina de Doctorado del CNIC tiene como objetivo convertirse en un foro de apoyo, orientación y crecimiento científico de todos los doctorandos matriculados en el Programa Predoctoral del CNIC, independientemente de su adscripción universitaria o fuente de financiación.

La oficina, coordinada por el **Dr. Jorge Alegre**, jefe del grupo de Mecánica Molecular del Sistema Cardiovascular, también cuenta con dos miembros permanentes: la **Dra. Beatriz Ferreiro**, jefa de la Oficina de Gestión Científica del CNIC,

y el **Dr. Ángel Ciprés**, miembro de la Oficina de Investigación, además de dos estudiantes de doctorado, uno senior y otro junior. Los representantes de los doctorandos en la oficina son elegidos anualmente a través de una votación donde los candidatos hacen una pequeña campaña electoral, ayudando también a la difusión entre los predocs.

La oficina está pensada como un grupo de trabajo interno del CNIC. Tiene una sección específica en la intranet en el apartado de formación, que ha sido presentada a los estudiantes; además, se ha celebrado una reunión de puertas abiertas.

Asimismo, se está preparando un documento de bienvenida a los nuevos doctorados impulsado por la oficina predoctoral, que tiene como objetivo ayudar a la integración de los mismos en el CNIC, el programa de doctorado y el resto de la comunidad predoctoral.

La contribución de los doctorandos es fundamental para la misión del CNIC. "Los estudiantes de doctorado son una parte importante del personal del CNIC, con la particularidad de ser personal en formación", aseguran Inés Martínez e Ignacio Heras, los primeros estudiantes que formaron parte de la oficina.

La comunidad predoctoral, sobre la que recae una gran parte de la actividad investigadora del CNIC, no tenía hasta ahora un órgano que coordinara las necesidades científicas especificas del investigador predoctoral dentro del CNIC. Por eso, aseguran los actuales estudiantes en la Oficina de Doctorado, Laura Lalaguna y Diego Calzada, la oficina "puede ser de gran ayuda en la integración inicial de los predocs, dando apoyo y fomentando la creación de oportunidades en su desarrollo personal y profesional durante este periodo y, en general, velando por sus intereses".

Tanto Inés como Ignacio consideran que este órgano es necesario, porque "puede afrontar dos retos que tiene el colectivo predoc en el CNIC: por un lado, mejorar la integración en la institución y, por otro, ampliar la oferta formativa que ofrece actualmente el CNIC a los estudiantes que realizan el doctorado".

Por ejemplo, aseguran, muchos estudiantes tienen dudas de cómo hacer uso del dinero de formación del que disponen, "ya sea de las diferentes fuentes externas de financiación o el de la cuenta de formación del CNIC, debido a que los procedimientos y condiciones no los encuentran claros". En esta dirección, señalan, "la oficina está trabajando para crear unas directrices más sencillas que faciliten el día a día a los estudiantes". Añade el **Dr. Jorge Alegre** que esa simplificación repercutirá positivamente en el funcionamiento de varios departamentos del CNIC.

#### **PRINCIPALES DEMANDAS**

Entre las principales demandas recibidas en la oficina, señalan Inés e Ignacio, están los programas de mentorazgo de científicos más senior a estudiantes, aparte del comité de tesis del Programa Predoctoral. Además, "algunos estudiantes han propuesto actividades sociales o deportivas por y para los estudiantes con el objetivo de favorecer la interacción".

Ahora bien, aunque se está pendiente de hacer una recogida a gran escala de propuestas y/o necesidades de la comunidad predoctoral sobre las que trabajar, reconocen Laura y Diego, "hay una serie de puntos comunes sobre los que había que enfocar la actividad de la oficina". Estos son:

- 1. Abrir una vía de comunicación directa para recoger todas las propuestas, aspectos a mejorar o iniciativas de la comunidad predoctoral y velar por sus intereses.
- 2. Proporcionar oportunidades y actividades de desarrollo profesional.
- 3. Fomentar la salud mental y relaciones sociales entre la comunidad predoc.
- 4. Asistir y guiar en los procesos administrativos propios de la actividad predoc (uso de fondos de formación, guía de bienvenida...).

"Una de las propuestas más avanzadas es la creación de un documento de bienvenida para los estudiantes de doctorado que se unen al CNIC. En él hemos recogido información sobre el funcionamiento del Programa Predoctoral y la organización del centro, consejos de antiguos predocs del CNIC y otra información y recursos que consideramos útiles en esta primera etapa", avanza Laura Lalaguna. "Además, hemos empezado a proponer alguna actividad informal con investigadores destinada a motivar y acercar diferentes carreras científicas a los predocs", agrega Diego Calzada.

La Oficina de Doctorado del CNIC tiene como objetivo convertirse en un foro de apoyo, orientación y crecimiento científico de todos los doctorandos matriculados en el Programa Predoctoral del CNIC, independientemente de su adscripción universitaria o fuente de financiación

A nivel general, hacer un doctorado es una experiencia muy enriquecedora y gratificante, pero a nadie se le escapa que lleva asociada una serie de dificultades: unas relacionadas directamente con el proyecto científico y otras más generales.

En cuanto a las primeras, el doctorado es exigente y a menudo frustrante (proyectos atascados, experimentos que no salen...), a lo que se une el estrés que provoca saber que tienes un tiempo limitado para finalizar tu proyecto con éxito. En particular, en el CNIC se persigue una excelencia científica que conlleva un aumento de la complejidad de los proyectos y con ello un aumento de la exigencia.

Hacer un doctorado requiere desarrollar habilidades de gestión de tiempo, pensamiento crítico, escritura, presentación, etc. "Es un aprendizaje constante que suele ir acompañado de frustración y estrés", asegura Laura Lalaguna.

"La carrera académica es muy competitiva. En un centro de excelencia como el CNIC trabajamos en un ambiente muy exigente, la presión por publicar en revistas de alto impacto afecta tanto a jefes de grupo como a doctorandos, y esto puede llegar a influir sobre nuestra salud mental", apuntan los miembros de la Oficina de Doctorado.

Por otro lado, continúan, "el doctorando tiene obligaciones con la universidad a la que está adscrito, al organismo del que recibe financiación y al Programa Predoctoral del CNIC. Estas obligaciones suelen ser trámites de evaluación, seguimiento o matrículas que hay que tener en mente, y suman múltiples deadlines que añaden estrés a la ecuación".

Una consideración compartida entre el colectivo predoctoral es la necesidad de mejorar el programa de formación adaptado a las necesidades de los estudiantes, como por ejemplo cursos opcionales de formación básica en aptitudes técnicas o de actividades transversales.

Entre las acciones que se han previsto, detallan Inés Martínez e Ignacio Heras, una de las labores de la oficina ha sido actualizar la lista de distribución de los estudiantes predoctorales del CNIC para facilitar la difusión de información con el colectivo, incluyendo en la medida de lo posible a los estudiantes predoctorales que trabajan en el CNIC y tienen convenio con el CNIC pero están vinculados a otras instituciones

Además, "en esta línea de trabajo se encuentra incrementar la participación de los estudiantes predoctorales del CNIC en la elección de seminarios y científicos invitados; así como el lanzamiento de una línea de seminarios directamente dirigidos a los estudiantes, como el que impartió la investigadora **Amelia Escolano**", señala Inés Martínez.

La oficina se encuentra actualmente organizando una recogida de propuestas activa, aunque de momento han

recibido mayoritariamente preguntas sobre trámites administrativos y alguna propuesta de actividad complementaria.

Durante la realización de su tesis, tanto Inés como Ignacio identificaron ciertas carencias y problemas que afectan a gran parte de los estudiantes. "Participar en la resolución de estos problemas mejorará la experiencia de realizar una tesis doctoral en el CNIC, y colaborar en ello nos parece gratificante", indican.

"Creo que va a ser una experiencia enriquecedora", coinciden Laura Lalaguna y Diego Calzada. "Además de intercambiar ideas, escuchar y relacionarse con muchos miembros de la comunidad predoctoral, es reconfortante saber que podemos dar pequeños pasos para mejorar la etapa predoctoral en el CNIC para nosotros y/o los que vengan después", afirman.

El Programa Predoctoral del CNIC facilita que el doctorando cuente con un comité de respaldo y seguimiento de su tesis formado por el director de tesis, otro investigador del CNIC y un experto de fuera del centro. Todos los predoctorales completan el curso Fronteras en la Investigación Cardiovascular, organizado por el CNIC en colaboración con la UAM

#### Funciones de la OFICINA DE DOCTORADO



- Dar apoyo y seguimiento del progreso de los doctorandos del CNIC, en particular en relación con las acciones descritas en el Programa Predoctoral del CNIC (por ejemplo, organización y reuniones del comité de tesis).
- Facilitar la tutoría de los estudiantes de doctorado del CNIC.
- Hacer propuestas a otros órganos científicos y de gestión del CNIC en materia científica y formativa y actividades que son pertinentes para los estudiantes de doctorado.
- Canalizar las propuestas de los doctorandos del CNIC dirigidas a mejorar la formación en el CNIC.
- Asegurarse de que la oficina sea conocida por los actuales y futuros estudiantes de doctorado manteniendo una sección en la intranet y en la web del CNIC, en la que se incluirá este documento, una

- bienvenida científica al CNIC y la lista actualizada de miembros de la oficina. Con el mismo objetivo, la oficina organizará anualmente un seminario para nuevos y futuros estudiantes de doctorado, para presentar la oficina.
- Proporcionar mediación científica en el desarrollo de proyectos de tesis doctorales.
- Asesorar a la dirección científica del CNIC en temas pertinentes para la formación doctoral y el desarrollo profesional de estudiantes de doctorado.
- Proporcionar a otros departamentos del CNIC información relacionada con el Programa Predoctoral del CNIC.
- Promover el intercambio de experiencias científicas y de desarrollo de carrera entre los estudiantes de doctorado actuales y pasados y los miembros de la Oficina de Doctorado del CNIC.



# INVESTIGADORES VISITANTES EN EL CNIC

### DESDE 2013, LA **FUNDACIÓN JESÚS SERRA** Y **EL CNIC PARTICIPAN** EN UN PROGRAMA PARA ATRAER INVESTIGADORES DE PRESTIGIO AL CNIC

El prestigio internacional del que goza la ciencia española, junto con la calidad de sus estudios e iniciativas y los resultados obtenidos, permite seguir atrayendo la atención de importantes investigadores, que visitan el CNIC desde los más diversos lugares del mundo.

Convencida de la importancia de fomentar la interacción en el ámbito de la investigación para contribuir al avance de la ciencia, la Fundación Jesús Serra colabora con el CNIC, al que acuden prestigiosos investigadores en el marco del programa Investigadores Visitantes Fundación lesús Serra.

Dicho programa consiste en traer científicos de prestigio internacional para realizar estancias en los centros de investigación españoles, con el objetivo de que puedan, por un lado, profundizar en la relación científica del grupo de investigación anfitrión con el del centro de origen del investigador y, por otro, impulsar nuevas líneas de actuación a partir de intereses científicos novedosos.

En 2013, la Fundación Jesús Serra y el CNIC firmaron un acuerdo de colaboración en el programa Investigadores Visitantes. Con este fin, se pretende atraer la presencia de investigadores de prestigio internacional que realizan una estancia de dos a seis meses para trabajar en los proyectos que tiene en marcha el CNIC.

El programa Investigadores Visitantes, que comenzó su andadura en el año 2008, tiene un gran reconocimiento en el área de la investigación científica, gracias a la labor que realiza la Fundación y el apoyo que ofrece a instituciones y organismos para poder avanzar en los proyectos en los que trabajan. "Somos conscientes de la situación actual y creemos que, gracias a programas como Investigadores Visitantes, podemos conseguir que muchos proyectos de investigación puedan seguir adelante y no tengan que paralizarse por falta de recursos", afirma Federico Halpern, Presidente de la Fundación Jesús Serra.

Tras el parón causado por la pandemia de COVID-19, en 2022 la Fundación Jesús Serra y el CNIC retomaron su colaboración y presentaron a los científicos que participan en este programa.

En esta ocasión, la jornada contó con la intervención de los tres investigadores visitantes, Guillermo Oliver, Benedetta Izzi y Raffaele Strippoli, y en ella participaron, por parte del CNIC, los directores científicos **Borja Ibáñez** y **Vicente Andrés** y el director gerente **Alberto Sanz**, y, por parte de la Fundación Jesús Serra, **Laura Halpern**, vicepresidenta, **Ignacio Gallardo-Bravo**, director general, y **Susana Codina**, subdirectora.

Hasta ahora, ya han participado en este programa seis científicos. Además de **Guillermo Oliver**, los investigadores son **Benedetta Izzi**, **Raffaele Strippoli**, **Sandeep V. Pandit**, **Stuart Pocock** y **Gabriel Núñez**.

"En el CNIC nos gusta atraer el talento en la búsqueda de la excelencia en la investigación cardiovascular. Por esta razón, el programa Investigadores Visitantes de la Fundación Jesús Serra es especialmente atractivo para la filosofía del centro que dirijo. Estoy seguro de que de esta colaboración saldrán grandes frutos", subraya el Director General del CNIC, **Dr. Valentín Fuster**.

#### ///////////



**Stuart Pocock** es director del Departamento de Estadística Médica de la London School of Medicine. Junto con el **Dr. Borja Ibáñez**, dirigió el proyecto de colaboración "Estadística de los proyectos

de investigación del CNIC".

La colaboración se centró en varios ensayos clínicos, estudios observacionales, etc. Es tutor de los becarios del Programa de Formación Cardiojoven del CNIC (en colaboración con la Sociedad Española de Cardiología). El becario de 2019 fue el **Dr. Xavier Rosselló**.

#### **SANDEEP PANDIT**



El **Dr. Sandeep Pandit**, experto en arritmias de la Universidad de Michigan (EE.UU.), fue el primer protagonista del programa Investigadores Visitantes. Durante los tres meses de estancia

en el CNIC, el **Dr. Pandit** trabajó estrechamente con el **Dr. David Filgueiras**, jefe del grupo de Desarrollo Avanzado sobre Mecanismos y Terapias de las Arritmias. Dos son los proyectos en los que colaboró estrechamente el **Dr. Pandit**: mejorar los métodos de procesamiento de señales, como forma de mejorar el entendimiento de las arritmias, y probar fármacos nuevos frente a la enfermedad, sobre todo en modelos experimentales.

#### **GABRIEL NÚÑEZ**



Es profesor en el departamento de Patología de la Universidad de Michigan (EE.UU.) y está reconocido como uno de los principales expertos en inflamación gastrointestinal y sistémica, in-

teracciones huésped-microbios e inmunología de la mucosa. Junto con el **Dr. Andrés Hidalgo**, trabajó en el estudio de la función de los neutrófilos en la infección bacteriana y el daño tisular, y con el **Dr. José Antonio Enríquez** llevó a cabo estudios con modelos genéticos del papel del metabolismo de las mitocondrias en la función antimicrobiana de los neutrófilos.

#### RAFFAELE STRIPPOLI



El **Dr. Raffaele Strippoli** es un experto en mecanismos moleculares de fibrosis de la Universidad de Roma La Sapienza (Italia). Hizo en el CNIC su etapa postdoctoral y ha estado colaborando activamente

con el CNIC a lo largo de muchos años. Durante su estancia como investigador del programa Investigadores Visitantes, el **Dr. Strippoli** está trabajando estrechamente con el **Dr. Miguel Ángel del Pozo**, investigador principal del laboratorio de Mecanoadaptación y Biología de Caveolas. En particular, está colaborando en un proyecto de investigación donde se analiza el papel de una proteína de la membrana plasmática, la caveolina, en determinar cambios de plasticidad de las células endoteliales expuestas a estímulos mecánicos como alteraciones del flujo vascular, con implicaciones en la génesis y progresión de la aterosclerosis.

#### **BENEDETTA IZZI**



La **Dra. Benedetta Izzi**, del IRCCS Neuromed (Italia), es una experta en genómica y su relación con factores medioambientales y de estilo de vida involucrados en enfermedad car-

diovascular. Durante los seis meses de estancia en el CNIC, la **Dra. Izzi** trabajó con el equipo del **Dr. José Javier Fuster** en el laboratorio de Fisiopatología Hematovascular.

Los proyectos en los que colaboró más activamente abarcaron dos áreas: en primer lugar, la caracterización de mutaciones asociadas con hematopoyesis clonal y su interacción con la epigenética; en segundo, la validación en el CNIC de nuevos marcadores de inflamación subclínica en humanos, previamente desarrollados en IRCCS Neuromed.

# FEINBERG CARDIOVASCULAR AND RENAL RESEARCH INSTITUTE CENTER FOR VASCULAR AND DEVELOPMENTAL BIOLOGY CHICAGO (ESTADOS UNIDOS)

# Guillermo Oliver

# "EL POSTDOC PUEDE SER LA MEJOR EXPERIENCIA DE TU VIDA PROFESIONAL"

El laboratorio del Dr. Guillermo Oliver se centra en comprender cómo cada tipo de célula y órgano adquiere todas sus características morfológicas y funcionales específicas y únicas durante la embriogénesis. Su objetivo es diseccionar los diferentes procesos celulares y moleculares que hacen que cada órgano sea único y perfecto. El Dr. Oliver ha participado en el Programa de Investigadores Visitantes de la Fundación Jesús Serra en el CNIC.

### ¿Cómo conoce el Programa de Investigadores Visitantes del CNIC de la Fundación Serra?

Gracias a mi amistad con **Miguel Torres**, que se remonta a 1992. Estuvimos juntos en el Instituto Max Planck (Alemania) y, a través de los años, hemos continuado nuestra amistad que nos ha llevado a colaborar en varios proyectos diferentes de interés mutuo. La idea original era venir en 2021, pero por el COVID se tuvo que posponer para 2022.

Ha sido una experiencia lindísima. He interaccionado con muchas personas con intereses científicos variados y, en particular, destaco mis conversaciones con los estudiantes y mi participación en varios seminarios institucionales y de grupos. Para mí ha sido de lo más satisfactorio, y creo que para ellos también. Y no solo porque hemos abordado temas científicos, sino sobre todo por otros aspectos relacionados con la carrera científica, el futuro de la ciencia en España, etc. He podido conocer a estudiantes muy com-



prometidos pero, también, a otros que están muy temerosos de las posibilidades laborales a futuro.

Además, soy optimista de que mis interacciones con varios grupos en el CNIC posibilitarán colaboraciones en el futuro cercano.

#### ¿Cómo ha sido la relación con los estudiantes en el CNIC?

Me he dado cuenta de que la actual generación de estudiantes es totalmente distinta a la mía. Yo vengo de un país pequeño, el Uruguay, y cuando yo era estudiante había muy pocas oportunidades para hacer ciencia, y sabía que tenía que salir fuera de mi país para avanzar en mi carrera científica. Lamentablemente, de mis interacciones con los estudiantes del CNIC he percibido que tienen una gran incertidumbre en cuanto a posibilidades laborales en el terreno científico. A muchos de ellos les asombra que nosotros hayamos mantenido la pasión por la ciencia a pesar de todas las dificultades con las que nos hemos enfrentado. Aunque comparten esa pasión, quieren equilibrarla mejor con otras cosas importantes en la vida. Las prioridades son distintas. ¿Dónde está la fórmula?, me han preguntado. Muchos de ellos no consideran como prioridad el salir de España a hacer un postdoc porque piensan que, si se marchan al extranjero, conseguir un trabajo estable en el terreno científico en España les será muy difícil, si no imposible. Y eso me preocupó y me dio tristeza. Sin duda

> "Sin duda el CNIC tiene de los mejores estudiantes de España. Son brillantes y me ha impresionado hablar con ellos"

el CNIC tiene de los mejores estudiantes de España. Son brillantes y me ha impresionado hablar con ellos. Pero muchos tienen dudas importantes en cuanto a las posibilidades de acceder a una posición en España a su regreso, así como de las dificultades para obtener financiación.

Sabemos que no es fácil conseguir una plaza en España, vamos a ser realistas, pero no lo es en ninguna parte del mundo; la competencia ha sido y será muy dura. Pero lo que yo les digo es que por lo menos se den la oportunidad, después de 5 años de doctorado, de hacer un postdoc y no se queden con las ganas y luego se arrepientan. Hagan un postdoc y después deciden, les sugiero. El postdoc puede ser la mejor experiencia de su vida profesional. Algunos dudan y piensan en seguir su carrera en la industria biotecnológica y farmacéutica. ¿Qué industria?, les digo. En España casi no hay. Además, me da la impresión de que muchos tienen un concepto muy naive de lo que es trabajar en la industria. Muy pocos van a ser los CEOs, y la verdad es que la mayoría van a 'pipetear'. Y para eso no hace falta un doctorado. Con esto no pretendo decir que todos ellos deban ser científicos pero, entonces, ¿para que invirtieron 5 años haciendo un doctorado? Tengo la satisfacción de pensar que he convencido a dos que lo tenían muy dudoso y van a irse a hacer un postdoc al extranjero.

#### ¿Cuáles cree que son sus principales preocupaciones?

Hay muchas razones: un poco es el país, un poco la institución, y también es la forma de pensar en su futuro por los propios estudiantes. Sin duda hay una cuestión cultural, económica, el temor a dejar a la familia, amigos, país, ya que muchos siguen viviendo todavía con sus padres. En España, como también ocurre en mi país, no existe la cultura que hay en sitios como EE.UU. de irse de casa al empezar la universidad. Por otro lado, creo que también puede haber un tema de comodidad; tal vez algunos decidieron empezar un doctorado debido a que ofrecía un salario decente, pero la pasión necesaria para ser científico no estaba presente en un principio. Es posible que la generación de Miguel [Torres] y la mía fuéramos muy naive y lo único que nos preocupó fue la pasión científica; el resto, es decir, conseguir trabajo y un salario decente llegó con mucho esfuerzo y dedicación. Yo comprendo cuando los jóvenes hoy quieren tener una vida más balanceada personal y familiar, y lamentablemente la ciencia es muy egoísta en ese punto.

Mi sugerencia a los estudiantes: si no lo intentas, entonces te va a quedar la duda siempre. Me preocupa el hecho de que se pueda perder un capital humano tan rico como el aue tiene el CNIC.

Cuando nos conocimos **Miguel [Torres]** y yo, los dos nos fuimos con nuestras familias y no hablábamos alemán. Fue duro, pero no cambio esa experiencia por nada. Siempre digo que la experiencia de postdoc es única y es el mejor momento de la etapa académica. Como estudiante, eres estudiante; cuando eres líder de grupo, tienes un montón de tareas burocráticas, papeleo, que es odioso; pero como postdoc, es el único momento de tu vida en que te pagan para hacer lo que te gusta y no tienes mayores responsabilidades (a veces una familia). Además, el futuro depende de ti, del esfuerzo, las horas que dediques es decisión tuya, porque es para tu futuro.

Un problema que he percibido en el CNIC es que aquí hay muy pocos postdocs extranjeros, lo cual me sorprende siendo una institución de primera categoría. Pienso que si los estudiantes estuvieran rodeados de postdocs extranjeros tendrían otra visión. No encuentro otra explicación de que tienen miedo a no hablar español. Un centro como el CNIC, y en Madrid, debería ser más que atractivo para un postdoc.

Cuando un doctorando decide irse a hacer un postdoc, va convencido de que quiere triunfar y contagia ese entusiasmo y persistencia. En cambio, cuando tienes solo estudiantes con muchas dudas y negativos acerca del futuro científico, se genera una corriente de retroalimentación pesimista.

Muchos estudiantes me han dicho que están estresados. Y yo les digo: ¿qué trabajo hay en el que no se esté así? Evidentemente su visión de la vida es diferente, con un comprensible mayor equilibrio entre su vida personal y laboral; pero si tienes la pasión de hacer ciencia, hay que esforzarse y buscar cómo generar ese equilibrio.

Casualmente durante mi estancia se ha formado en el CNIC un grupo para asesorar e interactuar con los estudiantes.

Su grupo es líder en biología del desarrollo embrionario. En los últimos años se habla cada vez más de la posibi-

## lidad de regenerar el corazón. ¿Cómo de realista es esta línea de trabajo?

El dogma en el campo del corazón es cómo reparar el corazón después de un infarto. Esa es claramente la pregunta del millón de dólares. Todos sabemos que el corazón no se repara, en el sentido de que no hay proliferación de cardiomiocitos.

Muchos grupos científicos trabajan ahora con células madre como manera de generar nuevos cardiomiocitos e inducir la proliferación. El problema con células madre es que pueden tener efectos secundarios no deseados, como ya se sabe.

Hace 5 o 6 años se empieza a tener más conocimiento sobre la vasculatura linfática. Se sabe que, después de un infarto, los vasos linfáticos invaden la región afectada y su efecto es que protegían el corazón y mejoraban la función cardíaca .

En 2020, publicamos en *Nature* un estudio que mostraba que las células linfáticas secretan factores, en concreto en este caso una proteína que se llama relina. Dicha proteína tiene un efecto triple.

En primer lugar, durante el desarrollo embrionario de ratón, para que el corazón crezca el tamaño normal: cuando no hay relina, el corazón es 1/3 más pequeño, lo que es un resultado absolutamente sorprendente, porque nunca pensamos que los linfáticos pudieran tener esa función.

> "Mi sugerencia a los estudiantes: si no lo intentas, entonces te va a quedar la duda siempre. Me preocupa el hecho de que se pueda perder un capital humano tan rico como el que tiene el CNIC"

Además, vimos que también se necesita relina para la regeneración y reparación del corazón de ratón. Es decir, es importante para ayudar a la regeneración, muy importante para la reparación en el adulto luego de un infarto. Hemos visto que, si ponemos relina en el corazón en el momento del infarto, la actividad cardíaca mejora, y si la quitamos, empeora.

Y eso se produce no porque mejora la proliferación de cardiomiocitos, sino porque, en nuestro caso, lo que hace relina es reducir la muerte del cardiomiocito y disminuir la zona infartada, y eso mejoraba como consecuencia la función cardíaca. Ello no quiere decir que los linfáticos no cumplan con sus funciones tradicionales, como eliminar células muertas y circular células inmunes, pero una función importantísima es producir relina, que reduce la muerte celular y el infarto. La pregunta era: ¿cómo se forman los nuevos linfáticos? Y eso es lo que explicaba este nuevo artículo que publicamos recientemente en The Journal of Clinical Investigation (JCI) al mostrar que hay una proteína, VEGFC, que es fundamental para estimular el crecimiento de los linfáticos, que se induce en macrófagos cuando estos atrapan a los cardiomiocitos que están muriendo en el área infartada. Esos nuevos linfáticos producen relina.

Lo importante de este artículo fue que cerraba el círculo. Ahora sabemos que cuando hay una lesión cardíaca aparecen los macrófagos, que traen esta proteína VEGFC, y dicha proteína hace que crezcan los linfáticos en el área infartada, y estos nuevos linfáticos tienen una función doble: producir relina, que reduce la muerte celular y el área infartada, y por otro lado la clásica función inmunológica que es traer células inmune.

Además, pensamos que esto ocurre no solo en el corazón, sino que es muy factible que esto sea una función más genérica, porque ahora hay más y más evidencia de que los vasos linfáticos tienen un rol benefactor o negativo en muchas enfermedades del corazón, en enfermedades neurológicas, alzhéimer, párkinson o en obesidad.

## ¿Se puede promover este proceso? Y si se promueve, ¿qué efectos tendría?

Sí se puede promover, aunque no de la manera que se hacía hasta ahora, que es usar adenovirus que se inyectan en el corazón, ya que terapéuticamente no funciona y es riesgoso. Si hubiera una manera de promover el crecimiento de los linfáticos se tendría que hacer con controles, debido a los posible efectos adversos. Promover un crecimiento limitado de linfáticos no creo que fuera adverso, más bien al contrario.

Nosotros ahora estamos intentando determinar el efecto en los vasos linfáticos de producir relina. Sin embargo, el problema de producir relina es que se trata de una proteína demasiado grande, entonces no se puede empaquetar en virus.

Tenemos un modelo de ratón que produce relina y estamos siguiendo esta línea de investigación y queremos eventualmente pasar a otro modelo más cercano al humano, como el cerdo.

Por otro lado, tenemos datos también que vinculan el rol de la parte metabólica de los linfáticos, que es muy importante en el infarto de miocardio.

Hemos demostrado con una mutante de mitocondria que, si alteras el metabolismo de los linfáticos, de alguna manera también impacta el rol de los linfáticos en la mejora de la actividad cardíaca. Esta es otra de las áreas que estamos siguiendo: tratar de entender relina, linfáticos y metabolismo, ver cómo se correlacionan.

En el momento que identificamos relina mediante proteómica, tenemos cerca de 30 moléculas candidatas que podrían hacer lo mismo en el corazón o en muchos otros órganos. Tenemos evidencias de que seguramente ocurra lo mismo en el pulmón, en el riñón y en el hígado.

La idea de que los linfáticos tengan un rol en el desarrollo de un órgano y su protección era algo totalmente inesperado. Se esperaba de los vasos sanguíneos, pero no de los linfáticos.

#### ¿Cómo valora su experiencia en el CNIC?

Ha sido un curso acelerado de cardiología en tres meses. Durante mi estancia en el CNIC, he hablado con las 'vacas sagradas' en el campo de la biología del desarrollo y de la cardiología. De una manera u otra, todos trabajan en el corazón, pero con distintos enfoques: área del sistema inmune, más metabólica, más clínica. Para mí eso ha sido muy beneficioso.



Pero, por otro lado, me ha generado muchísimas más dudas de las que tenía antes de venir a Madrid. Ahora, de pronto, me doy cuenta de que sé mucho menos de lo que pensaba.

Mi única frustración es no haber conseguido postdocs para mi laboratorio; estaba seguro de que iba a convencer a alguno de venir a mi laboratorio de Chicago a ayudar en algunos de estos proyectos.

#### ¿Se considera un buen mentor?

Lo que más disfruto de mi carrera es ser un mentor. Siempre digo que es como criar a un hijo: si le va mal, yo sufro; si le va bien, estoy feliz. Si me preguntas qué me llena de orgullo, te diría que es cuando estoy en una conferencia y la persona que presenta una de las charlas ha sido postdoc en mi laboratorio. Tengo muy buena relación con casi todas las personas que han pasado por mi laboratorio desde hace muchos años. Hablamos muy a menudo y aprendemos todos. Y me doy cuenta de que hoy no soy el mismo que era hace 20 años.

En general, cuando entrevisto a una persona para un postdoc soy un poco obtuso. Para mí la clave es por qué quieren venir a mi laboratorio. Es fundamental que vengan no porque quieren un trabajo, sino porque eligieron mi línea de investigación y mi laboratorio.

Y la segunda es que quieran tener su propio grupo. Si me dicen: "Bueno, no sé si quiero seguir en la universidad o en la industria o hacer otra cosa...", no es que tenga nada en contra, pues todas las opciones son válidas si uno está satisfecho con la elección, pero para postdoc en mi laboratorio prefiero candidatos que al menos quieran

intentar tener su propio grupo de investigación, lo cual será, de su parte, un compromiso tremendo. Porque el día que yo le digo que sí, durante 4 o 5 años voy a hacer todo lo posible para que a esa persona le vaya bien, y me voy a esforzar para que consiga el mejor trabajo posible. Y eso para mí es un compromiso muy serio. Yo no te puedo prometer que vas a tener tu grupo, no, pero lo voy a intentar.

Mi gran orgullo es que el 90% de la gente que ha pasado por mi laboratorio hoy son exitosos jefes de grupo alrededor del mundo, y eso no es una casualidad. A los estudiantes del CNIC les he tratado de convencer de que van a venir a un área de investigación que es *hot* y en el que las posibilidades de obtener un trabajo son muy altas, pero no tuve suerte.

## ¿Cómo valoraría el Programa de Investigadores Visitantes de la Fundación Jesús Serra?

La beca de la Fundación Jesús Serra ha sido excepcional. Lo que más le agradezco es haberme forzado a tomar la decisión de hacer un *break* de 3 meses. Y eso es valioso. Es la primera vez en mi carrera de más de 30 años que lo he hecho. Aunque la realidad es que no me lo he tomado como sabático y he seguido trabajando en mi laboratorio, a distancia. Ha habido muchos días que he dormido 3 o 4 horas. Eso ha sido un poco la parte extenuante de la situación.

Pero, a pesar de ello, se lo recomiendo a todos mis colegas. Ver las cosas desde una perspectiva un poco más distante me ha servido para pensar y reflexionar más tranquilo, sin la presión diaria de estar en la oficina.



# THE WISTAR INSTITUTE - VACCINE & IMMUNOTHERAPY CENTER FILADELFIA (ESTADOS UNIDOS)

# Amelia Escolano

# "EL CNIC PUEDE SER CONSIDERADO UN OASIS PARA LA CIENCIA EN ESPAÑA"

La Dra. Amelia Escolano estaba destinada a ser científica. De padres químicos, investigar parecía llevarlo en la sangre. Tras licenciarse en Bioquímica por la Universidad de Oviedo y la Universidad de Turku (Finlandia), y realizar una maestría en el Centro de Biología Molecular Severo Ochoa de Madrid y en el Genome Research Institute de Cincinnati (EE.UU.), llegó al Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), donde obtuvo su doctorado en Bioquímica y Biología Molecular. Tras una estancia en la Universidad Rockefeller de Nueva York para completar su formación postdoctoral, ahora dirige su propio grupo en Filadelfia (EE.UU.), donde es profesora asistente en el Centro de Vacunas e Inmunoterapia del Instituto Wistar. Con el objetivo de hacer una vacuna universal contra el VIH, trabaja en una novedosa estrategia de vacunación denominada vacunación secuencial, que consiste en inyectar una serie de versiones diferentes de un componente viral, en este caso la proteína de la envuelta del VIH, para inducir una respuesta inmunitaria ampliamente protectora contra el virus del sida. Además, cree que el SARS-CoV-2 y otros virus con la capacidad de mutar también pueden ser un objetivo para la inmunización secuencial.

### ¿De dónde viene su interés por la investigación en vacunas?

Durante mi estancia predoctoral en el CNIC, estudié el papel antiinflamatorio de los macrófagos. Pero, al comenzar mi postdoc en el laboratorio del **Dr. Michel Nussenzweig** en la Universidad Rockefeller de Nueva York, cambié radicalmente de campo. El laboratorio del **Dr. Nussenzweig** es internacionalmente reconocido por sus investigaciones sobre el VIH y sobre la biología de las células B, las células productoras de anticuerpos. Allí comencé a trabajar en el diseño de una vacuna universal para prevenir la infección por VIH, el virus que causa el sida.

Actualmente, tengo mi laboratorio independiente en el Instituto Wistar de Filadelfia, donde continúo con mis estudios de vacunación. Mi equipo trabaja en el diseño de nuevas estrategias de vacunación frente al VIH y en el análisis de la respuesta inmune inducida por nuestros regímenes de vacunación, en particular la respuesta de células B y células T.

# En este sentido, ¿cómo de importante ha sido el conocimiento adquirido con las vacunas para el COVID para aplicarlo en otras enfermedades?

En realidad ha sido al revés; todo el esfuerzo que la comunidad investigadora había hecho durante años para entender el VIH o el virus de la gripe es lo que ha permitido que se haya podido desarrollar tan rápidamente una vacuna para el SARS-CoV-2. Las mismas técnicas, los mismos métodos, los mismos estudios son los que se han usado y aplicado para analizar la infección por SARS-CoV-2 y para diseñar tratamientos y vacunas.

Muchos investigadores que trabajaban en VIH, en gripe, etc. se han volcado en el estudio de SARS-CoV-2 y han utilizado todas sus metodologías para estudiar las respuestas celulares y de anticuerpos tras la infección o la vacunación. Ha sido realmente muy interesante ver cómo todo ese esfuerzo y trabajo previo dedicado a otros virus ha facilitado y acelerado el diseño y producción de una vacuna para el SARS-CoV-2.

Además, el éxito de las vacunas de ARN y su validación en millones de personas ha promovido su evaluación para otros virus, incluido el VIH. Será interesante ver los resultados de estos ensayos en un futuro cercano.

## ¿Cuál es la razón por la que todavía no hay una vacuna para el VIH?

El VIH es muy particular. Por un lado, se trata de un virus que muta muy rápidamente, creando una gran diversidad de cepas diferentes. Este es el mismo problema que tenemos con el virus de la gripe, para el que todos los años tenemos que actualizar la vacuna, porque la cepa en circulación es diferente. Tampoco tenemos una vacuna universal para la gripe. Una vacuna eficaz para el VIH tendría que inducir la producción de un tipo específico de anticuerpos que pueden neutralizar un gran número o la mayoría de cepas del VIH. Dichos anticuerpos, denominados anticuerpos neutralizantes de amplio espectro se unen a sitios concretos del virus del VIH que están conservados en todas las cepas del VIH que existen en circulación. En el diseño de una vacuna que pueda generar este tipo de anticuerpos utilizamos la proteína de la envuelta del VIH,

equivalente a la proteína del spike del SARS-CoV-2. Cuando se utiliza esta proteína como inmunógeno, generalmente los anticuerpos que se producen se unen a zonas de la proteína de la envuelta que son variables y no están conservadas entre diferentes cepas, de modo que esos anticuerpos no protegerían frente a la gran diversidad viral. Esa inmunidad podría protegerte frente a la cepa 1, pero no serviría para protegerte frente a las cepas, 2, 3, 4, 5... Este es uno de los grandes problemas en el diseño de una vacuna para el VIH; es muy difícil focalizar la respuesta de anticuerpos a determinadas zonas de la proteína de la envuelta, de modo que esos anticuerpos puedan protegerte frente a todas las cepas que existen.

Actualmente hay muchos investigadores trabajando en cómo modificar esa proteína para que, por ejemplo, ciertas zonas (epítopos) no sean inmunogénicas, o para hacer los epítopos de interés más inmunogénicos; esto es muy complicado.

#### ¿Cómo va a intentar resolver este problema su investigación?

Lo que estamos utilizando es un tipo de vacunación que se denomina vacunación secuencial. A diferencia de los sistemas de vacunación tradicional, en los cuales se administra el mismo inmunógeno repetidas veces, como por ejemplo en el caso del SARS-CoV-2, lo que se hace es invectar diferentes versiones del inmunógeno uno detrás de otro, con la finalidad de dirigir la respuesta de anticuerpos a los epítopos de interés e inducir la maduración de estos

"La vacunación secuencial puede ser muy útil para inducir inmunidad frente a virus que son muy variables, como los de la gripe, SARS-CoV-2 o VIH"

anticuerpos para que adquieran la capacidad de neutralizar el VIH. Se comienza inyectando una versión de la envuelta del VIH que está muy modificada y posteriormente, en vez de volver a inyectar la misma, inoculamos otra que está un poquito menos modificada, más parecida a la proteína natural de la envuelta. De forma secuencial, se van administrando proteínas de la envuelta cada vez menos modificadas hasta que, finalmente, se inyecta la que no está modificada, la que es tipo natural.

Actualmente estamos diseñando diferentes protocolos de vacunación secuencial, que estamos testando en diversos modelos animales, incluidos ratones y monos.

#### Además de en el VIH, ¿se usa en otras enfermedades?

La vacunación secuencial se está probando en el contexto de otras infecciones virales como la gripe o COVID. Es un tipo de vacunación que puede ser muy útil para inducir inmunidad frente a virus que son muy variables. De esta forma, se podrían conseguir anticuerpos con la capacidad de neutralizar un amplio espectro de virus de la gripe, SARS-

CoV-2 o VIH. Además, la vacunación secuencial podría ser de utilidad para inducir inmunidad frente a bacterias y cáncer, algo que nos gustaría explorar en un futuro cercano.

#### ¿Su investigación en el CNIC ya se centraba en los virus?

En el CNIC trabajé con macrófagos y su papel antiinflamatorio en diferentes contextos patológicos. Lo que vimos es que, al inhibir o deleccionar la fosfatasa calci-

"Lo primero que noté al llegar a EE.UU.
es que la sociedad en general
valoraba y reconocía a los científicos.
En España se sigue sin entender
que la ciencia y la innovación
están en la base
de la economía y el progreso"

neurina en los macrófagos, estos adquirían un fenotipo antiinflamatorio que contribuía a reducir la inflamación en diferentes modelos de inflamación en ratón. Mi proyecto de tesis era en el campo de la inmunología, pero no estaba relacionado con virus o vacunas, ni con células B, que es lo que actualmente estudio en mi laboratorio en Filadelfia. El paso al postdoc fue un cambio radical en cuanto al tema de mi investigación.

#### ¿Cómo se produce ese cambio?

Hacia el final de mi tesis en el CNIC, decidí hacer una estancia predoctoral en el extranjero con la idea de explorar

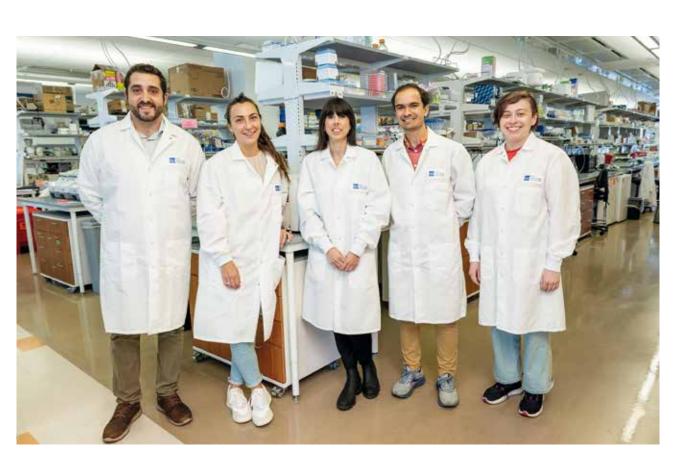
laboratorios para mi postdoc. Gracias a la recomendación de la Dra. Almudena Ramiro, decidí ir al laboratorio del **Dr. Michel Nussenzweig** en la Universidad Rockefeller de Nueva York, donde estuve por un periodo de 3 meses. Tras esos 3 meses volví al CNIC por un año, defendí mi tesis, publiqué mi artículo y después me volví otra vez a Rockefeller a hacer el postdoc. En los primeros meses, trabajé con macrófagos y células dendríticas ayudando a un compañero a completar sus estudios, pero pronto me derivé hacia el VIH y el diseño de protocolos de vacunación. Era un tema muy candente cuando llegué a Nueva York, y totalmente nuevo para mí, con las dificultades que eso conlleva, pero no podía haber imaginado un sitio mejor para hacer esta transición. Mi periodo postdoctoral fue altamente productivo y enriquecedor. El **Dr. Nussenweig** fue un mentor fabuloso y recibí una preparación de primera que me ha permitido establecerme como investigadora independiente en EE.UU.

### ¿Qué cambio notó de trabajar en el CNIC a hacerlo en un centro en EE.UU.?

Lo primero que noté al llegar a EE.UU. es que la sociedad en general valoraba y reconocía a los científicos. En España se sigue sin entender que la ciencia y la innovación están en la base de la economía y el progreso.

La Universidad Rockefeller es una de las mejores instituciones científicas del mundo. Su política consiste en intentar que los científicos tengamos todo lo que necesitamos para realizar nuestro trabajo sin tener que preocuparnos demasiado por otras cosas. Y parece que funciona, en vista del número de reconocimientos que acumula.

Mi experiencia en el CNIC fue fantástica. Mi mentor, el **Dr. Juan Miguel Redondo**, y mis compañeros me ofrecieron todo lo que necesitaba para formarme como



científica y aún hoy siguen apoyándome y ayudándome todo lo que pueden, por lo que estoy enormemente agradecida. No creo que mi experiencia sea representativa de lo que es hacer un doctorado en España; nunca sentí que mi trabajo estuviera limitado por los recursos del laboratorio, pero el CNIC puede ser considerado un oasis para la ciencia en España. Compañeros haciendo la tesis en otros centros españoles y estudiantes con los que he charlado recientemente han tenido que trabajar en sus tesis sin recibir un salario. Esto es precariedad y algo lamentable.

## ¿Cuando estaba estudiando la carrera en la universidad o en el CNIC veía como un paso necesario salir al extranjero?

Desde que comencé la carrera supe que saldría al extranjero. En mi caso, no fue una decisión forzada. Salir al extranjero es una manera de evolucionar, exponerte a nuevos estímulos y ambientes, conocer a gente y en definitiva aprender. Salir fuera de España o de tu zona de confort es altamente recomendable siempre que se pueda. El último semestre de la carrera lo cursé en un laboratorio en la Universidad de Turku, en Finlandia. Esta fue mi primera experiencia en el extranjero y fue una de las mejores de mi vida. Me ayudó a conocerme a mí misma, a conocer otras culturas, otras formas de ver las

"Durante mi carrera he trabajado con mujeres extraordinarias y con una fuerza impresionante, mujeres que nos han facilitado el camino a las que veníamos detrás"

cosas, a mejorar el inglés, y lo pasé en grande. Fue una experiencia muy enriquecedora. Estas experiencias sirven para ponerse a prueba y conocer tus límites, para ganar madurez y visión.

#### ¿En qué se basaron sus decisiones profesionales?

Ahora me doy cuenta de que al terminar la carrera no dispuse de información suficiente para valorar todas las opciones que tenía, de modo que mis decisiones estuvieron de algún modo limitadas por esa desinformación. Mi primera decisión fue quedarme en Oviedo a hacer la tesis. Sin embargo, antes de comenzar la tesis y casi sin esperarlo, recibí una beca del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) de introducción a la investigación en Madrid. Esta estancia en Madrid me hizo recapacitar y reconsiderar mis opciones. Cambié de idea y decidí comenzar mi tesis en este laboratorio de Madrid, el cual fue reclutado en Cincinnati a los pocos meses. Tras un tiempo en Cincinnati, vi que no era lo que quería y regresé a España para comenzar una nueva tesis en el CNIC, en el laboratorio del **Dr. Redondo**, donde recibí una preparación extraordinaria. Al tomar esta decisión, no tuve en consideración la opción de quedarme en EE.UU., lo cual podría haber sido mejor o peor. Ahora hay más información. Es importante que los estudiantes dediquen un tiempo a estudiar sus opciones y conozcan los errores y aciertos que otras personas hemos cometido, para tomar decisiones informadas. El final de la carrera y la tesis son momentos de estrés en los que se requiere que tomemos decisiones que pueden marcar nuestro futuro profesional. En mi caso, solo durante el postdoc me sentí suficientemente madura e informada para tomar mi siguiente decisión, que ha sido establecerme como investigadora independiente en el Instituto Wistar de Filadelfia.

## ¿Le ha servido su experiencia predoctoral y postdoctoral a la hora de conformar su propio grupo?

Tanto mi tesis como mi postdoc fueron muy largos, 6-7 años cada uno, de modo que he tenido tiempo para adquirir madurez y la preparación necesaria para esta nueva etapa. Durante la tesis aprendí a diseñar experimentos, a analizarlos y a concluir, aprendí multitud de técnicas, a trabajar en equipo, a presentar mi trabajo en público... Mi postdoc fue muy completo también y altamente productivo. Me permitió especializarme y hacerme un hueco en mi campo de investigación. Al terminar mi postdoc, e incluso antes, sentí que estaba preparada para independizarme. Ha sido un camino largo, pero todas y cada una de las complicaciones a las que me he enfrentado en mi carrera me han ayudado a ser resiliente, una cualidad indispensable en ciencia.

#### ¿Cómo ha sido su experiencia como mujer en ciencia?

El mundo científico, como muchos otros, está aún dominado por hombres, y es sorprendente ver la falta de presencia femenina en algunos contextos. Poco a poco, la mujer se va haciendo hueco en puestos de mayor responsabilidad, y las condiciones se van equiparando. Yo, desde mi posición, animo a todas las mujeres a no dejarse intimidar y perseguir sin temor sus metas. Durante mi carrera, he trabajado con mujeres extraordinarias y con una fuerza impresionante, mujeres que nos han facilitado el camino a las que veníamos detrás. Espero que mi carrera también sirva para facilitar el camino de las nuevas generaciones de mujeres en ciencia.

## Ahora es mentora de los investigadores de su grupo. ¿Cómo de importante es la mentorización?

El papel del mentor es indispensable y es algo para lo que nos tenemos que preparar principalmente durante el postdoc. No es algo trivial, cada estudiante es diferente y requiere un tratamiento diferente. Hay que saber dar la ayuda o la independencia que cada uno necesita para que pueda desarrollarse de la manera más eficiente. Hay que saber reconocer y agradecer, y llamar al orden cuando es necesario también. Mi objetivo y deseo es que la gente que trabaja conmigo disfrute haciéndolo. Yo he disfrutado muchísimo haciendo lo que hago y espero poder transmitir mi entusiasmo por la ciencia a mis estudiantes. También confío en que mi experiencia les sirva de ayuda a la hora de tomar sus decisiones.

La Dra. Amelia Escolano participó en el Seminario 'Sequential vaccination to induce somatic hypermutation: From naïve phD student to group leader'.

# EXCELENCIA DIVULGACIÓN CIENTÍFICA

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

#### **NATURE**

Descubren tipos de comportamiento celular capaces de predecir la enfermedad cardiovascular

Investigadores del CNIC han diseñado un modelo para estudiar el comportamiento de células inmunes en organismos vivos, y descubren uno 'perjudicial' que se asocia a enfermedades cardiovasculares. Liderados por el **Dr. Andrés Hidalgo**, los científicos han descubierto que los neutrófilos, un tipo de células inmunes, adquieren diferentes 'comportamientos' en la sangre durante los procesos inflamatorios. En concreto, el estudio que se publica en *Nature* identifica una conducta asociada con las enfermedades cardiovasculares. La información puede permitir el desarrollo de nuevos tratamientos para minimizar las secuelas ocasionadas por los infartos de miocardio.

Los neutrófilos constituyen la principal línea de defensa del organismo, pero también son capaces de causar daño a las células sanas y al sistema cardiovascular. Los investigadores buscaron identificar tipos específicos de neutrófilos responsables del daño vascular. Analizaron el comportamiento de las células utilizando microscopía intravital de alta resolución, un tipo de tecnología que permite visualizar células dentro de los capilares sanguíneos en animales vivos.

El equipo diseñó un sistema computacional altamente novedoso capaz de analizar cómo se comportan las células en los vasos mediante mediciones simples de cambios de tamaño, forma y movimiento de las células. Descubrió así que dichas células inmunes exhiben tres patrones de conducta durante el transcurso de los procesos inflamatorios, pero que solo una de ellas, caracterizada por un mayor tamaño y proximidad a las paredes de los vasos, estaba asociada al daño cardiovascular.



Los autores utilizaron este sistema computacional para identificar las moléculas responsables de dichos comportamientos nocivos de los neutrófilos.

Los estudios demostraron que una única molécula, Fgr, es la responsable de este comportamiento patológico, lo que a su vez fue clave para seleccionar un fármaco de una gran eficacia para prevenir la inflamación y la muerte celular tras un infarto de miocardio. "La idea ahora es continuar con los ensayos necesarios para que, en un futuro, se pueda utilizar este tratamiento en pacientes", señaló la primera autora del estudio, **Georgiana Crainiciuc**.

El estudio no solo supone un gran paso a la hora de tratar enfermedades cardiovasculares, también es un hito por la metodología desarrollada para el estudio de células inmunes. "Nuestro modelo es único porque permite identificar células no por su posible perfil genético, sino por su tipo de actividad durante la enfermedad", indicó el **Dr. Miguel Palomino-Segura**, coprimer autor del estudio.

"Un aspecto clave es que los neutrófilos son capaces de cambiar su forma, actividad y capacidad migratoria en cuestión de segundos. Esta rápida metamorfosis solo puede ser capturada bajo el microscopio", añade el **Dr. Hidalgo**. Para extraer todo el potencial de estas imágenes, los investigadores han colaborado con ingenieros de la Universidad Carlos III de Madrid, que han desarrollado nuevas técnicas de visión artificial para medidas en tejidos vivos.

Con esta nueva metodología, los autores esperan que otros ámbitos científicos se beneficien de su trabajo. "La idea ahora es aplicarlo a otros escenarios como infecciones o tumores, en los que las células inmunes también juegan un papel crucial en el desarrollo de la enfermedad", indicó **Palomino-Segura**.

En el estudio han participado investigadores de Fundación Vithas, la Universidad de Castilla-La Mancha, la Agencia de Ciencia y Tecnología de Singapur (ASTAR) y las Universidades de Harvard y Baylor, ambas en EE.UU., entre otros centros.

Asimismo, la investigación ha recibido apoyo de las siguientes entidades financiadoras: Ministerio de Ciencia e Innovación; Fundación "la Caixa"; Fundación Leducq; FET-OPEN European Commission; Federation of European Biochemical Societies y EMBO ALTF.

Crainiciuc, G., Palomino-Segura, M., Molina-Moreno, M. et al. *Behavioural immune landscapes of inflammation. Nature* (2022).

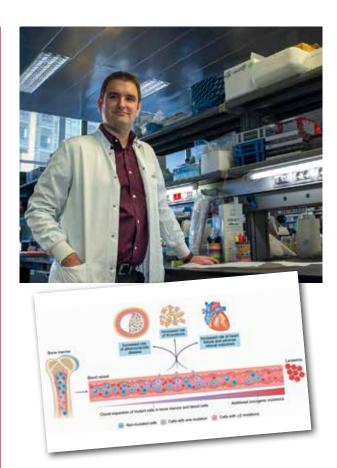
https://doi.org/10.1038/s41586-021-04263-y

#### **NATURE CARDIOVASCULAR RESEARCH**

Las mutaciones adquiridas en células sanguíneas como un nuevo factor de riesgo cardiovascular

Investigadores del CNIC y la Universidad de Columbia (EE.UU.) revisaron, en un artículo publicado en *Nature Cardiovascular Research*, el papel de las mutaciones adquiridas y la hematopoyesis clonal en enfermedad cardiovascular.

En el artículo, **José Javier Fuster**, investigador del CNIC, y el **Dr. Alan Tall** repasaron los conocimientos actuales del papel de la hematopoyesis clonal en enfermedad cardiovascular, destacando distintas áreas en las que profundizar de cara a traducir estos conocimientos en nuevas herramientas para la prevención o el tratamiento de la enfermedad cardiovascular.



Múltiples estudios en humanos han demostrado en los últimos años que portar mutaciones adquiridas ligadas a hematopoyesis clonal predice un riesgo elevado de múltiples enfermedades cardiovasculares, como infartos cardiacos, ictus o insuficiencia cardiaca. La posibilidad de que dichas mutaciones, que también predicen un mayor riesgo de cáncer hematológico, contribuyan directamente al desarrollo de estas patologías ha sido objeto de debate en el ámbito de la investigación cardiovascular en los últimos años.

En este sentido, experimentos llevados a cabo por los laboratorios de los **Dres. Fuster y Tall**, entre otros, han demostrado que algunas mutaciones ligadas a hematopoyesis clonal aceleran el desarrollo de la enfermedad cardiovascular al agravar distintas respuestas inflamatorias.

En esta revisión, los autores desmenuzan los distintos mecanismos subyacentes a esta inflamación aumentada. "Profundizar en estos mecanismos podría, en un futuro, dar lugar a estrategias personalizadas de prevención de la enfermedad cardiovascular, dirigidas específicamente a paliar los efectos proinflamatorios de estas mutaciones", asegura **José Javier Fuster**.

Se sabe desde hace años que la inflamación juega un papel clave en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular, pero esto no se ha traducido en el uso generalizado de tratamientos antiinflamatorios para la prevención de esta patología. Estos tratamientos, matiza el investigador del CNIC, deberían aplicarse únicamente en contextos concretos, puesto que podrían conllevar un aumento del riesgo de infecciones. En este sentido, "la detección de mutaciones adquiridas ligadas a hematopoyesis clonal podría ayudar a identificar a aquellas personas que podrían beneficiarse en mayor medida de un tratamiento antiinflamatorio, al presentar una inflamación exacerbada, e informar de qué tratamiento específico podría ser especialmente efectivo".

Los **Dres. Fuster y Tall** son miembros de la Red Internacional sobre hematopoyesis clonal y aterosclerosis financiada por la Fundación Leducq, que engloba varios grupos pioneros en este campo y en la que también participa el grupo del investigador del CNIC **Andrés Hidalgo**.

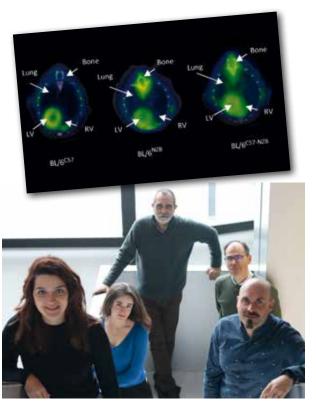
Tall, A.R. & Fuster, J.J. (2022). Clonal hematopoiesis in cardiovascular disease and therapeutic implications. *Nature Cardiovascular Research*, 1(2), 116-124. https://doi.org/10.1038/s44161-021-00015-3

#### **CIRCULATION**

Un estudio advierte sobre los riesgos de las técnicas de terapia con mitocondrias

La mezcla de ADN mitocondrial (ADNmt) de dos orígenes diferentes puede tener efectos perjudiciales a largo y medio plazo, asegura una investigación publicada en *Circulation* y realizada por un equipo del CNIC, en colaboración con un grupo del CIC biomaGUNE. El ADNmt forma parte del material genético transmitido únicamente desde las madres a su descendencia.

La investigación aporta una información valiosísima para comprender y evitar los posibles riesgos de las técnicas terapéuticas que implican transferencia mitocondrial. Entre estas, las más populares son las técnicas diseñadas a



mejorar la fertilidad mediante la inyección de mitocondrias procedentes de un óvulo donante en el óvulo de la mujer con problemas de fertilidad o el reemplazo mitocondrial, destinada a evitar la trasmisión de mutaciones patológicas a la descendencia, popularmente conocida como "hijos de tres padres genéticos".

Según el estudio, aunque la mayoría de las células rechazaban tener dos variantes mitocondriales y eliminaban progresivamente uno de los dos ADNmt, algunos órganos tan importantes como el corazón, el pulmón o el músculo esquelético, eran incapaces de hacerlo.

Para el **Dr. José Antonio Enríquez**, líder de la investigación y director del laboratorio de Genética Funcional del Sistema de Fosforilación Oxidativa (GENOXPHOS) del CNIC, la información es especialmente relevante para el campo de las terapias de transferencia mitocondrial de donantes, debido a que, en el trabajo, "se ha visto que los animales aparentemente sanos en su etapa juvenil sufrían a largo plazo fallo cardiaco, hipertensión pulmonar, pérdida de masa muscular, fragilidad y muerte prematura".

La mayor parte del ADN de las células de nuestro cuerpo se encuentra organizado en el núcleo de la célula. Es allí donde se localiza la información para aproximadamente 20.000 genes del genoma humano. Sin embargo, explicó el **Dr. Enríquez**, 37 genes no se ubican en el núcleo de las células: "Están situados en unos compartimentos celulares llamados mitocondrias, donde reside el ADN mitocondrial".

El ADN del núcleo se transmite de padres a hijos, contribuyendo la madre con el 50% y el padre con el otro 50%, mezclándose en la fertilización de un óvulo por un espermatozoide. Pero el ADNmt solo se transmite a través de la madre, ya que las mitocondrias del espermatozoide son destruidas en el interior del óvulo fecundado. Se dice por ello que el ADNmt es transmitido uniparentalmente prácticamente en todos los organismos. Además, el ADNmt está presente en múltiples copias en cada célula, que son fundamentalmente idénticas (fenómeno denominado homoplasmia).

La presencia de más de una variante de ADNmt en la misma célula (heteroplasmia) puede surgir en raras ocasiones de forma natural debido a mutaciones y desencadena distintas enfermedades, explican los investigadores. En este sentido, en los últimos años se han propuesto diversas técnicas médicas destinadas a prevenir enfermedades y mejorar la fertilidad que pueden generar un nuevo tipo de heteroplasmia, como es la popularmente conocida "hijos de tres padres genéticos".

Los investigadores revelan que el proceso de selección entre ADNmt que conviven en la misma célula depende de su impacto en el metabolismo celular y puede ser modulado tanto por variaciones en la función de diversos genes como por la acción de fármacos o alteración de la dieta de los animales. "Todos estos factores determinan

la preferencia del tipo de genoma mitocondrial seleccionado", escriben.

"La razón por la cual la naturaleza ha elegido que el ADNmt solo se transmita por un progenitor representa una pregunta biológica relevante todavía por esclarecer, pero que hasta ahora no presentaba implicaciones en el ámbito de la salud", aseguró la **Dra. Ana Victoria Lechuga-Vieco**, primera firmante del artículo. "Sin embargo, las nuevas terapias médicas pueden romper esa barrera biológica y generar, voluntaria o involuntariamente, mezclas de ADNmt procedentes de más de un individuo". Es decir, hasta la publicación de estos datos "se desconocía si esta mezcla tenía o no repercusión en el individuo", comenta el **Dr. Enríquez**, director de la investigación.

Para responder a esta pregunta, el grupo GENOXPHOS generó ratones con un ADN nuclear idéntico, pero que poseían simultáneamente en todas sus células ADNmt procedente de dos individuos distintos que diferían entre sí en su secuencia genética. Pero el análisis de estos animales a lo largo de toda su vida reveló que su función mitocondrial estaba dañada por la convivencia de dos ADNmt distintos en la misma célula, describen en su investigación.

"Los órganos que eran capaces de eliminar una de las dos variantes de ADNmt, como el hígado, recuperaban su metabolismo mitocondrial y salud celular, pero los que no, se deterioraban progresivamente con la edad de los animales", explicó el **Dr. Enríquez**.

Como consecuencia, los animales aparentemente sanos en su etapa juvenil sufrían a largo plazo fallo cardiaco, hipertensión pulmonar, pérdida de masa muscular, fragilidad y muerte prematura.

Los investigadores concluyen que los efectos perjudiciales de estas tecnologías médicas observados en este estudio exigen una cuidadosa selección del ADNmt de los donantes para las terapias de reemplazo mitocondrial. Incluso, escriben, "el método más prometedor para el reemplazo de mitocondrias de ovocitos que portan mutaciones patológicas conocidas de ADNmt puede fallar y no se logra un 100% del reemplazo".

El trabajo muestra además que las células receptoras tienen una gran capacidad para seleccionar y amplificar el ADNmt preexistente, que inicialmente puede ser indetectable, lo que da como resultado una potencial mezcla de ADNmt de dos individuos. "El mismo problema surge cuando se realiza el rejuvenecimiento de ovocitos mediante inyección de citoplasma de donantes", advirtió el **Dr. Enríquez**.

Ahora bien, estos riesgos no exigen prescindir de las terapias de reemplazo mitocondrial, recalcó el **Dr. Enríquez**. De la misma forma que en las transfusiones de sangre o en los trasplantes de órganos se debe vigilar la compatibilidad entre donante y receptor, el **Dr. Enríquez** recomendó que cualquier estrategia terapéutica que pueda suponer la

mezcla de ADNmt sano de dos individuos debería "asegurar la compatibilidad de genomas mitocondriales entre el donante y del receptor".

La investigación se ha llevado a cabo en colaboración con otros centros, entre los que se encuentran el CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES) y el CIBER de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), y ha recibido apoyo de las siguientes entidades financiadoras: Ministerio de Asuntos Económicos y Transformación Digital (MINECO); Ministerio de Economía, Industria y Competitividad (MEIC); Human Frontier Science Program; Programa Red Guipuzcoana de Ciencia, Tecnología e Información del Gobierno Vasco, y Departamento de Industria, Innovación, Comercio y Turismo del Programa ELKARTEK

Lechuga-Vieco, A.V., Latorre-Pellicer, A., Calvo, E., Torroja, C., Pellico, J., Acín-Pérez, R., García-Gil, M.L., Santos, A., Bagwan, N., Bonzón-Kulichenko, E., Magni, R., Benito, M., Justo-Méndez, R., Simon, A.K., Sánchez-Cabo, F., Vázquez, J., Ruiz-Cabello, J., & Enríquez, J.A. (s.f.). Heteroplasmy of Wild Type Mitochondrial DNA Variants in Mice Causes Metabolic Heart Disease With Pulmonary Hypertension and Frailty. **Circulation**.

https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121. 056286



NATURE COMMUNICATIONS Identifican una 'lanzadera' de proteínas nucleares esencial en el crecimiento y desarrollo de órganos

El crecimiento y la regeneración de los órganos requiere de la entrada al núcleo celular de las proteínas que tienen la función de activar los genes necesarios para que se desempeñen dichos procesos. Investigadores del CNIC, liderados por el **Dr. Miguel Ángel del Pozo Barriuso**, director del grupo de Mecanoadaptación y Biología de Caveolas del CNIC, y el **Dr. Asier Echarri Aguirre**, investigador del mismo grupo, han conseguido identificar el mecanismo o lanzadera que introduce dichas proteínas en el interior del núcleo en respuesta a estímulos mecánicos, como las fuerzas hemodinámicas generadas por el flujo vascular en el interior de las arterias, la rigi-

dez tumoral, o la propia locomoción mientras caminamos o practicamos deporte. Los resultados se publicaron en *Nature Communications*.

La mayoría de procesos biológicos requiere de la entrada al núcleo celular de ciertos factores clave para su regulación. Así, por ejemplo, durante el desarrollo, la regeneración de tejidos tras un traumatismo o infarto, o en las enfermedades cardiovasculares o el cáncer, se producen señales mecánicas a las que las células responden multiplicándose para regenerar el tejido dañado, o reorganizando el medio que las rodea.

Para ello, detallan los investigadores del CNIC, son clave ciertos factores que se activan por estas señales mecánicas y entran en el núcleo, donde encienden o activan los genes necesarios para promover el crecimiento o la regeneración del órgano en cuestión.

"Uno de los más importantes es la proteína YAP", explicó el **Dr. del Pozo Barriuso**. "Su entrada al núcleo es un proceso muy controlado; solo debe producirse cuando existe una necesidad determinada. Dicha entrada se produce a través de puertas o poros nucleares que, para poder ser atravesados, necesitan de una lanzadera".

Lo que hace especialmente interesante a YAP es que, ante un incremento en la fuerza mecánica a la que está sometido el tejido, "se activa y entra en el núcleo, donde enciende varios genes que determinan el crecimiento del órgano en cuestión", detalló el **Dr. Asier Echarri Aguirre**, uno de los principales autores de este estudio. "YAP, además, está mutada o alterada en numerosas patologías humanas, lo que la hace aún más interesante", añade **María García**, primera autora del estudio.

Sin embargo, a pesar de que YAP ha sido ampliamente estudiada debido a su implicación en la regeneración de órganos, o en patologías tan importantes como la aterosclerosis y el cáncer, la vía de entrada al núcleo y la lanzadera que utiliza YAP eran desconocidas.

Ahora, los científicos del CNIC han identificado esta lanzadera, llamada Importina-7, a la que YAP se sube para entrar en el núcleo de la célula y así inducir el crecimiento celular y, finalmente, del tejido.

Este estudio ha demostrado, además, que YAP monopoliza la lanzadera Importina-7 y dificulta que otros factores puedan subirse a ella y entrar en el núcleo. Por lo tanto, "YAP no solo controla directamente los genes importantes para el crecimiento de órganos, sino que además controla la lanzadera y la entrada al núcleo de otros factores", escriben.

La información también identificó una nueva diana para el desarrollo de medicamentos orientados a bloquear la lanzadera. Los investigadores lograron bloquear el sobrecrecimiento de órganos de mosca simplemente reduciendo los niveles de la lanzadera Importina-7, ya que esto impide que YAP pueda entrar en el núcleo.

Este hallazgo es relevante en medicina aplicada, ya que, en numerosas patologías como la aterosclerosis, el cáncer o la fibrosis, se produce una entrada masiva y no deseada de YAP al núcleo, lo que contribuye al desarrollo de dichas enfermedades. Por tanto, subrayan los científicos, "bloquear la unión de YAP a Importina-7, evitaría la indeseada entrada de YAP al núcleo y su consiguiente efecto patológico".

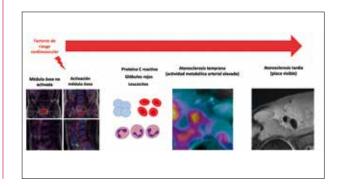
Este estudio, por tanto, identifica una nueva diana para el desarrollo de medicamentos orientados a bloquear la entrada de YAP al núcleo en estas enfermedades, que tienen un enorme coste social y económico.

En este trabajo han participado investigadores del CIBER de Enfermedades Cardiovasculares. Asimismo, la investigación ha recibido apoyo de las siguientes entidades financiadoras: Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades; Agencia Estatal de Investigación (AEI)/European Regional Development Fund (ARDF/FEDER) "A way to make Europe"; Comunidad Autónoma de Madrid; Fundació La Marató de TV3; Fundación"la Caixa"; Asociación Española contra el Cáncer, y European Union's Horizon 2020 research and innovation programme under the Marie Sklodowska-Curie Actions.

García-García, M., Sánchez-Perales, S., Jarabo, P., Calvo, E., Huyton, T., Fu, L., Ng, S.C., Sotodosos-Alonso, L., Vázquez, J., Casas-Tintó, S., Görlich, D., Echarri, A., & Del Pozo, M.A. (2022). *Mechanical control of nuclear import by Importin-7 is regulated by its dominant cargo YAP. Nature Communications*, 13(1), 1174. https://doi.org/10.1038/s41467-022-28693-y

#### EHJ La médula ósea está implicada en el desarrollo de la aterosclerosis

La activación de la médula ósea podría tener un papel fundamental en el origen y desarrollo de las aterosclerosis. Un estudio realizado en el CNIC, liderado por los cardiólogos **Valentín Fuster** y **Borja Ibáñez**, sugiere que la médula ósea se activa en respuesta a factores de riesgo cardiovascular. Dicha activación, explican en **European Heart Journal**, produce un aumento de células inflamatorias en la sangre, las cuales desencadenan un proceso que daría lugar al inicio y posterior progresión de la enfermedad aterosclerótica.



Identificar la enfermedad aterosclerótica en sus fases iniciales (antes de que provoque síntomas) es uno de los principales objetivos del estudio PESA-CNIC-Santander (Progression of Early Subclinical Aterosclerosis), que se inició en el año 2010 como una colaboración entre el CNIC y el Banco de Santander. El estudio cuenta con la participación de 4.200 trabajadores del banco de edad media (40-55 años cuando se incluyeron en el estudio), aparentemente sanos, que son seguidos de forma periódica mediante tecnología de imagen puntera, así como a través de muestras de sangre, donde se realizan estudios de ómicas avanzados. Recientemente se ha extendido el estudio, que durará al menos hasta el año 2029, contando entonces con un seguimiento de casi 20 años en todos los participantes, algo único en el mundo.

Los factores de riesgo que producen la activación de la médula ósea son aquellos relacionados con el síndrome metabólico: obesidad central (perímetro de la cintura aumentado), triglicéridos altos, colesterol HDL bajo, glucosa en sangre elevada, resistencia a la insulina y tensión arterial alta.

Estos factores provocan un aumento de la actividad metabólica en la médula ósea que se puede observar mediante técnicas de imagen avanzada, como es la tecnología híbrida de tomografía por emisión de positrones (PET) y resonancia magnética (RM), disponible en el CNIC. "El aumento de actividad en la médula ósea —señala la cardióloga del CNIC **Ana Devesa**, primera firmante del artículo— desencadena un proceso inflamatorio que activa el proceso de aterosclerosis, desde sus fases más incipientes hasta la aparición de la placa establecida".

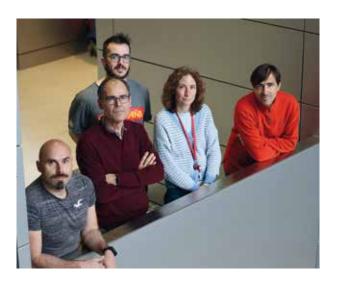
Devesa, A., Lobo-González, M., Martínez-Milla, J., Oliva, B., García-Lunar, I., Mastrangelo, A., España, S., Sanz, J., Mendiguren, J.M., Bueno, H., Fuster, J.J., Andrés, V., Fernández-Ortiz, A., Sancho, D., Fernández-Friera, L., Sánchez-González, J., Rosselló, X., Ibáñez, B., Fuster. V. Bone marrow activation in response to metabolic syndrome and early aterosclerosis. **European Heart Journal**, ehac102. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac102

#### **EBIOMEDICINE**

Descubren un nuevo método para la detección precoz de la aterosclerosis subclínica

Un estudio realizado en el CNIC y el Instituto de Investigación Sanitaria-Fundación Jiménez Díaz ha identificado proteínas circulantes en plasma sanguíneo que permiten detectar aterosclerosis en personas sanas sin síntomas, incluso en aquellas que no tienen ningún factor de riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular.

La prevención temprana es el mejor enfoque para combatir esta enfermedad, que tiene una fase subclínica prolongada, pero que solo se suele diagnosticar en una etapa más avanzada o cuando tiene lugar un evento cardiovascular.



Las técnicas de imagen cardiovascular no están disponibles universalmente y existe una variación sustancial en la cantidad de aterosclerosis entre individuos pertenecientes a la misma categoría de riesgo; por ello, existe mucho interés en desarrollar otras técnicas rápidas y no invasivas para detectar la carga aterosclerótica.

La identificación de biomarcadores plasmáticos estrechamente asociados con la aterosclerosis subclínica, como muestra este nuevo trabajo publicado en **eBioMedicine**, podría superar esta limitación y mejorar la predicción del riesgo cardiovascular.

Los investigadores utilizaron una colección de más de 880 muestras de plasma sanguíneo de individuos pertenecientes al estudio PESA CNIC-Santander para llevar a cabo un análisis masivo utilizando técnicas proteómicas, con el objetivo de identificar biomarcadores circulantes que pudieran detectar aterosclerosis en su estado subclínico.

De entre los potenciales biomarcadores detectados, se seleccionó un panel de tres proteínas cuyo poder predictivo se validó posteriormente en una colección de 3.000 muestras de plasma de la cohorte ILERVAS, utilizando técnicas rápidas y asequibles, con la colaboración de la empresa The Binding Site y el Hospital Quirónsalud Madrid (Pozuelo de Alarcón).

"El grupo del CNIC tiene amplia experiencia en la aplicación de técnicas proteómicas de última generación para el análisis masivo de muestras de pacientes con distintas patologías cardiovasculares, y llevamos varios años colaborando con nuestros colegas de la IIS-FJD en la búsqueda y validación de biomarcadores cardiovasculares", detalló **Jesús Vázquez**, investigador principal del CIBERCV, jefe del laboratorio de Proteómica Cardiovascular del CNIC y coordinador del estudio.

A pesar de que hay numerosos trabajos que han demostrado que la detección de calcificación coronaria o placas carotídeas mediante el uso de herramientas de imagen no invasivas mejora la predicción y reclasificación del riesgo en comparación con los factores de riesgo convencionales, estas técnicas de imagen tienen ciertas limitaciones.

Como señala **Vázquez**, "las técnicas de imagen permiten detectar eficazmente la presencia de aterosclerosis, pero el análisis es costoso y requiere un personal altamente cualificado y un equipamiento que en algunas regiones y países no está disponible".

Este es el estudio más grande realizado hasta la fecha que explora la asociación entre los niveles de proteínas plasmáticas y la aterosclerosis subclínica con el uso de proteómica cuantitativa no sesgada de alto rendimiento. El trabajo demuestra el potencial de la proteómica basada en espectrometría de masas para descubrir nuevos biomarcadores de enfermedades humanas.

Este estudio ha sido financiado por el Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades de España a través del Instituto Carlos III de Salud-Fondo de Investigación Sanitaria, CIBERCV y CIBERDEM, Fundació La Marató de TV3 y Fundación "la Caixa". El estudio PESA está cofinanciado a partes iguales por el Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC) y el Banco Santander. El estudio ILERVAS ha sido financiado por la Diputación de Lleida.

Núñez, E., Fuster, V., Gómez-Serrano, M., Valdivielso, J.M., Fernández-Alvira, J.M., Martínez-López, D., Rodríguez, J.M., Bonzón-Kulichenko, E., Calvo, E., Alfayate, A., Bermúdez-López, M., Escola-Gil, J.C., Fernández-Friera, L., Cerro-Pardo, I., Mendiguren, J.M., Sánchez-Cabo, F., Sanz, J., Ordovás, J.M., ... Martín-Ventura, J.L., Vázquez, J. (2022). Unbiased plasma proteomics discovery of biomarkers for improved detection of subclinical atherosclerosis. eBioMedicine, 76, 103874. https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.103874

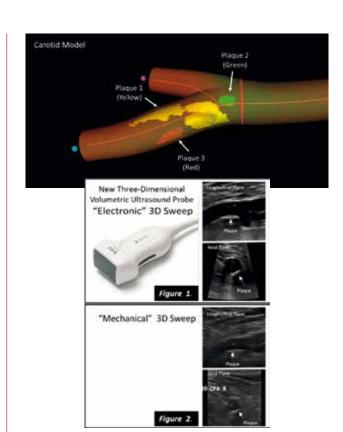
#### JACC

La ecografía vascular en 3D matrix identifica con precisión el daño cardiovascular en personas sanas

La ecografía vascular en 3D real puede convertirse en una herramienta clave para la prevención de la enfermedad cardiovascular en personas aparentemente sanas en combinación con los parámetros de riesgo tradicionales, como el colesterol, la hipertensión, etc. Según los resultados de un estudio que se publicó en *JACC: Cardiovascular Imaging*, la ecografía vascular en 3D real ha demostrado ser fiable, precisa y más ágil en la evaluación del volumen de placa carotídea y femoral.

Los primeros resultados de este método de imagen se validaron e implementaron en un estudio de cerca de 200 individuos sanos con un riesgo cardiovascular intermedio en el proyecto Athero Brain: Head-to-Heart, dirigido por el **Dr. Valentín Fuster**, Director General del CNIC. Actualmente, la tecnología se está utilizando en el estudio PESA-CNIC-Santander.

Los investigadores del CNIC han colaborado con su socio tecnológico, Philips Ultrasound y Philips Research Paris-



Medisys, para desarrollar una nueva sonda y un nuevo software en 3D real que facilita la exploración de las arterias carótidas y femorales y agiliza la cuantificación del volumen de aterosclerosis.

La nueva sonda vascular 3D validada en el CNIC incorpora la última tecnología 3D matrix en la que se han basado las más avanzadas tecnologías de ecocardiografía 3D. Explica el **Dr. Borja Ibáñez**, director de Investigación Clínica del CNIC, que la tecnología permite el estudio simultáneo 2D y 3D con todas las funcionalidades posibles de los ultrasonidos (doppler color, power-doppler y ecografía con contraste) de forma sencilla, siendo fácil de incorporar en la práctica diaria de técnicos y médicos que ya usaban ecografía antes. "El software de análisis que integra la ecografía vascular en 3D es un software con procesamiento en 3D real", afirma.

En el estudio, además de evidenciar su precisión, se demuestra que este método reduce a la mitad el tiempo necesario para obtener toda la información de la carga de placa carotídea y femoral, datos que el médico precisa para el manejo correcto del paciente.

Lo más destacado para el paciente es que el *software* le permite visualizar sus propias arterias como un molde virtual 3D y así aprecia más fácilmente el daño acumulado. "Cuando ven el estado de sus arterias, los pacientes adquieren una mayor conciencia de la necesidad de cambiar de hábitos de vida que si únicamente leen los números en una analítica", asegura la primera firmante de este estudio, la **Dra. Beatriz López Melgar**. Con el desarrollo de esta tecnología, agrega la cardióloga, "ahora sí disponemos de una herramienta que podemos hacer sobre la marcha, en la misma consulta, acelerando la toma de de-

cisiones, porque en prevención cardiovascular no hay que perder el tiempo".

Este proyecto ha contado con la participación de investigadores del CIBER de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV) y ha sido posible gracias a la financiación del Ministerio de Economía, Industria y Competitividad (MEIC) y del Fondo Europeo para el Desarrollo Regional.

López-Melgar, B., Mass, V., Nogales, P., et al. *New 3-Dimensional Volumetric Ultrasound Method for Accurate Quantification of Atherosclerotic Plaque Volume. J Am Coll Cardiol Img.* 2022 Jun, 15 (6) 1124–1135. https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2022.01.005

#### **NATURE**

Completan el primer atlas celular de todo el cuerpo de un primate no humano

En un avance que podría conducir al progreso científico en el tratamiento de enfermedades humanas, un equipo de investigadores internacional liderado por **Pura Muñoz-Cánoves** (catedrática de la UPF y también profesora ICREA, CIBERNED y del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares - CNIC) ha publicado el primer atlas transcriptómico de células de todo el cuerpo de primates no humanos del mundo en la revista **Nature**.

Utilizando la plataforma de secuenciación de bibliotecas unicelulares DNBelab C4, desarrollada de forma independiente por el BGI-Research, los investigadores completaron el transcriptoma unicelular de 45 tejidos y órganos de monos macacos de cola larga (cynomolgus), ob-

teniendo un total de 1,14 millones de datos unicelulares e identificando 113 tipos de células principales.

Los primates no humanos, como los macacos, son las especies más cercanas a los humanos en el árbol evolutivo. Al cartografiar el transcriptoma del macaco a nivel unicelular, los científicos disponen ahora de una base de datos, o biblioteca unicelu-

lar, que puede utilizarse para desarrollar métodos de diagnóstico y tratamiento de enfermedades, evaluar la eficacia de los fármacos clínicos y analizar la evolución celular entre especies y las funciones cognitivas avanzadas del cerebro.

El mapeo de células individuales ha permitido al equipo identificar los tipos de células que pueden contribuir a las enfermedades humanas o hacer que los individuos sean más susceptibles a la enfermedad. Por ejemplo, en CO-VID-19, la mayor manifestación es la neumonía porque el SARS-CoV-2 infecta un pequeño grupo de células en el pulmón. Sin embargo, el mapeo unicelular del macaco también identificó ciertas células en otros tejidos que pue-

den infectarse en los primates. Esto puede ayudar a los médicos a entender dónde buscar signos de COVID-19.

El mapeo unicelular también puede ayudar a identificar qué células metabolizan las calorías de la grasa, lo que permite a los investigadores comprender los factores sub-yacentes que contribuyen a la obesidad. Del mismo modo, este proceso podría ayudar a identificar qué células regulan los circuitos neuronales en el cerebro, lo que conduciría a posibles tratamientos para enfermedades neurológicas.

"Este trabajo será una referencia fundamental para este ámbito de investigación y será muy útil para futuros estudios de primates, incluidos los humanos, ya que ayudará a entender la naturaleza de nuestra propia especie", señaló **Pura Muñoz-Cánoves**.

"Al comprender los tipos de células y sus características, los científicos podrán predecir el impacto de los tratamientos de enfermedades en estructuras celulares específicas y, por lo tanto, desarrollar enfoques más específicos para enfermedades genéticas monogénicas o complejas", aseguró el **Dr. Xu Xun**, coautor del artículo y director de BGI-Research.

Para **Pura Muñoz-Cánoves** y **Joan Isern** (investigador senior del CNIC que también ha participado en el estudio), "en lo que se refiere al músculo esquelético, el tejido de interés en nuestro laboratorio, la RNA-seq de núcleo único ofrece la posibilidad de estudiar poblaciones celulares que no pueden ser caracterizadas por el análisis convencional de RNA-seq de célula única, como los mionúcleos de las fibras musculares esqueléticas multinucleadas". Y añaden que, "por lo tanto, este atlas será valioso para comprender los tejidos que no han sido perfilados en absoluto a nivel de célula/núcleo único en humanos o que carecen de suficiente número de células, estableciendo comparaciones adaptativas entre especies y prediciendo la susceptibilidad a las enfermedades".

El estudio *Cell transcriptomic atlas of the non-human pri-mate Macaca fascicularis* ha contado con la participación de investigadores de China, Alemania, Italia, Singapur, Suecia y el Reino Unido, además de España.

Han, L., Wei, X., Liu, C., Volpe, G., Zhuang, Z., Zou, X., Wang, Z., Pan, T., Yuan, Y., Zhang, X., Fan, P., Guo, P., Lai, Y., Lei, Y., Liu, X., Yu, F., Shangguan, S., Lai, G., Deng, Q., ... Liu, L. (2022). *Cell transcriptomic atlas of the non-human primate Macaca fascicularis*. *Nature*, 1-9. https://doi.org/10.1038/s41586-022-04587-3

#### **REDOX BIOLOGY**

Describen un nuevo mecanismo de modulación de la elasticidad del músculo cardiaco

Investigadores del CNIC describieron un nuevo mecanismo de modulación mecánica del corazón, basado en oxidacio-

nes de la proteína titina, principal responsable de la elasticidad pasiva del miocardio.

Titina es la proteína más grande presente en el ser humano y es un componente clave para el funcionamiento de nuestros músculos en general, y del corazón en particular. Simplificando mucho, "podemos describirla como un muelle molecular, que permite que las células musculares se estiren y se contraigan", explicó el **Dr. Jorge Alegre Cebollada**, líder del laboratorio de Mecánica Molecular del Sistema Cardiovascular del CNIC.

El trabajo, que se publicó en *Redox Biology*, parte de observaciones previas que demostraban que oxidaciones en el aminoácido cisteína modulaban la mecánica de titina *in vitro*. "Nos preguntamos si dichas oxidaciones podrían estar también presentes *in vivo*, y explicar, por ejemplo, cómo la mecánica del corazón se adapta a diferentes situaciones o se ve afectada en ciertas patologías que alteran el equilibrio oxidativo", aseguró el **Dr. Alegre Cebollada**.

"En primer lugar, nos dimos cuenta de que existían un conjunto de cisteínas en titina que estaban extraordinariamente conservadas a lo largo de la evolución, lo que habla de su importancia para la función de la proteína", detalló el **Dr. Elías Herrero Galán**, codirector del estudio. Estos mecanismos podrían explicar las alteraciones que sufre el corazón en patologías que afectan a su estado oxidativo, como por ejemplo el infarto de miocardio

Los resultados de la investigación mostraron que esas cisteínas eran justamente las que mostraban una mayor relevancia para la mecánica de la proteína *in vitro*. Los experimentos demuestran que son objeto de oxidaciones en condiciones fisiológicas, tanto en el corazón de ratón como en el de los humanos.

Los autores concluyen que este mecanismo también podría explicar las alteraciones que sufre el corazón en numerosas patologías que afectan a su estado oxidativo, como por ejemplo el infarto de miocardio.

El estudio ha contado con la financiación del Ministerio de Ciencia e Innovación, la Comunidad Autónoma de



Madrid y la Fundación "la Caixa". Además, ha recibido apoyo de la Red Europea de Investigación en Enfermedades Cardiovasculares mediante la subvención del proyecto MINOTAUR.

Herrero-Galán, E., Martínez-Martín, I., Sánchez-González, C., Vicente, N., Bonzón-Kulichenko, E., Calvo, E., Suay-Corredera, C., Pricolo, M.R., Fernández-Trasancos, Á., Velázquez-Carreras, D., Careaga, C.B., Abdellatif, M., Sedej, S., Rainer, P.P., Giganti, D., Pérez-Jiménez, R., Vázquez, J., & Alegre-Cebollada, J. (2022). *Basal oxidation of conserved cysteines modulates cardiac titin stiffness and dynamics.* **Redox Biology**, 52, 102306. https://doi.org/10.1016/j.redox.2022.102306

#### NATURE CARDIOVASCULAR RESEARCH Atlas dinámico en 3D de la formación del corazón embrionario

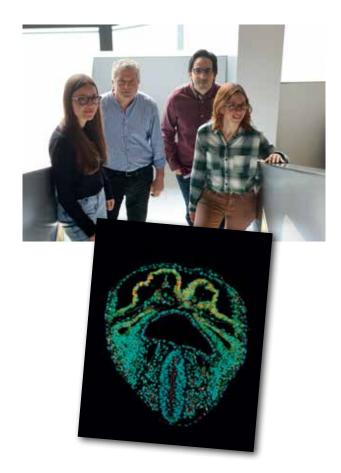
Investigadores del CNIC crearon un atlas 3D del proceso de formación del corazón en su fase embrionaria, a partir de una colección de muestras de ratón. El atlas 3D ha permitido identificar el inicio de la asimetría izquierdaderecha del corazón, según se detalla en un estudio publicado en *Nature Cardiovascular Research*, que aporta información relevante sobre el desarrollo de las malformaciones cardiacas.

Durante la cardiogénesis temprana no hay dos corazones embrionarios que se parezcan mucho, hasta el punto de ser tan diferentes que es difícil decidir cuál se encuentra en una etapa de desarrollo más avanzada. Sin embargo, aseguró el **Dr. Miguel Torres**, jefe del grupo de Control Genético del Desarrollo y Regeneración de Órganos del CNIC y director del estudio, "las primeras morfologías aparentemente divergentes convergen más tarde para producir un corazón típico de recién nacido".

El desafío es capturar la evolución promedio de la geometría del tejido cardiaco a partir de su amplia gama de variabilidad natural y poder discriminar entre variaciones morfológicas fisiológicas y anormales de entre una muestra lo suficientemente grande. "Solo entonces seríamos capaces de comprender las propiedades de la morfogénesis fisiológica e identificar cuándo y cómo ocurren las anomalías", explicó el **Dr. Torres**.

Para superar las limitaciones a la hora de obtener imágenes en vivo, el equipo del CNIC adquirió imágenes de alta resolución de una colección amplia de corazones embrionarios de ratón recogidos durante etapas clave de su desarrollo y con una alta densidad temporal.

"Nos dimos cuenta de que la morfogénesis del corazón no podía aislarse de la de los tejidos circundantes, ya que la formación del tubo cardiaco se asemeja a un pliegue geológico producido en una capa continua del mesodermo —capa celular que constituye el embrión— de la cavidad pericárdica", explicó el **Dr. Torres**. Por lo tanto, añade el pri-



mer autor del estudio, **Isaac Esteban**, "capturamos todos los tejidos de la cavidad pericárdica y el endodermo del intestino anterior subyacente".

Posteriormente, los investigadores transformaron las imágenes en versiones digitales y, gracias a un sistema de estadiaje morfométrico, las ordenaron temporalmente, ya que el momento de la obtención de embriones no se corresponde necesariamente con el tiempo de desarrollo morfológico real.

Los científicos del CNIC han empleado un enfoque desarrollado recientemente: el mapeo entre superficies, que genera mapas de puntos correspondientes entre formas similares con una densidad de puntos suficiente para reconstruir toda la superficie de los objetos. Así crearon un atlas temporal en 3D que muestra la trayectoria de la formación del tubo cardiaco y la variabilidad morfológica local en cada etapa.

La información obtenida muestra que las regiones habitualmente involucradas en malformaciones cardiacas coincidían con regiones de alta heterogeneidad morfológica y/o alta variabilidad en el tiempo de desarrollo. Esta observación sugiere que la variabilidad morfológica puede ser la base de la alta incidencia natural de malformaciones congénitas cardiacas, que afectan al 1% de los nacidos vivos.

La principal limitación del estudio es el uso de imágenes fijas para reconstruir un proceso dinámico, lo cual no permite analizar las bases celulares de la deformación de los tejidos. El atlas generado, sin embargo, será una base imprescindible para contribuir a ese conocimiento y los científicos están ya trabajando en incorporar datos celulares a este nuevo atlas dinámico del desarrollo del corazón.

Esteban, I., Schmidt, P., Desgrange, A., Raiola, M., Temiño, S., Meilhac, S.M., Kobbelt, L., & Torres, M. (2022). Pseudodynamic analysis of heart tube formation in the mouse reveals strong regional variability and early left—right asymmetry. **Nature Cardiovascular Research**, 1(5), 504-517.

https://doi.org/10.1038/s44161-022-00065-1

#### **ELIFE**

Revelan cómo la distrofia muscular de Duchenne altera el ritmo cardiaco y causa arritmias

Anomalías en las proteínas encargadas de transmitir las señales eléctricas en el corazón son las responsables de causar ritmos cardiacos anormales o arritmias en los pacientes con distrofia muscular de Duchenne (DMD), según un estudio publicado en *eLife* realizado en el CNIC.

Los resultados ayudan a explicar por qué hasta el 60% de los pacientes con DMD presenta anomalías en su ritmo cardiaco. También pueden ser de ayuda para un potencial tratamiento para los problemas cardiacos de las personas con DMD. La distrofia muscular de Duchenne es una enfermedad hereditaria progresiva y extremadamente letal del músculo esquelético causada por mutaciones en la distrofina.

"Nadie sabe por qué los pacientes con distrofia muscular de Duchenne desarrollan anomalías en el ritmo cardiaco", explicó el primer autor, **Eric Jiménez-Vázquez**, científico investigador en el Centro de Investigación en Arritmias en la Universidad de Michigan en Ann Arbor (EE.UU).

El estudio es fruto de la colaboración de médicos y científicos de cuatro laboratorios diferentes en tres países distintos: la Universidad de Michigan, en EE.UU., el CNIC, en España, y el Centro Médico Sheba y el Instituto Technion, ambos en Israel.

Los investigadores recogieron biopsias de la piel de tres personas con DMD y dos voluntarios sanos sin DMD. Dos participantes con la enfermedad eran hombres que heredaron una copia anormal del gen de la distrofina y la otra era una mujer con una copia mutante y una copia normal del gen. Para determinar por qué los pacientes desarrollaron arritmias, convirtieron en el laboratorio las células de la biopsia en células madre y, posteriormente, las programaron para que se convirtieran en células del músculo cardiaco.

Cuando se analizó la actividad eléctrica en las células del corazón recién formadas, encontraron que las células de personas con DMD tenían señales eléctricas más lentas, generaban arritmias y eran menos capaces de contraerse que las células de las personas sin DMD. Además, tenían menos iones de potasio y sodio en sus membranas celulares, ambos esenciales para el correcto funcionamiento eléctrico de señalización en el corazón. También encontraron que las células del músculo cardiaco cultivadas de los hombres con DMD tenían menos canales de iones de sodio y potasio — que controlan el flujo de sodio y potasio— que las personas sin la enfermedad.

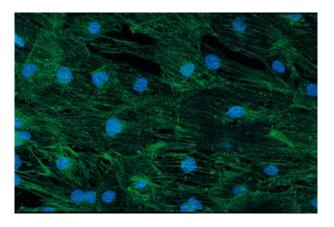
Sin embargo, los investigadores vieron que agregar una proteína asociada esencial de los canales de sodio y potasio llamada sintrofina- $\alpha$ 1- a las células de uno de los varones con DMD corrigió la actividad eléctrica en las células y previno los ritmos anómalos.

Los descubrimientos pueden ayudar a explicar por qué tanto los hombres como las mujeres con DMD pueden sufrir alteraciones del ritmo cardiaco. En la distrofia muscular de Duchenne, los hombres se ven afectados con mayor frecuencia, pero las mujeres pueden ser portadoras porque el gen de la distrofina se encuentra en el cromosoma X.

Debido a que los hombres tienen un cromosoma X y uno Y, si heredan la mutación DMD del cromosoma X de su madre no tienen forma alguna de producir proteína distrofina activa. Así, tienen una alta probabilidad de desarrollar la enfermedad.

Mientras que las mujeres, que tienen dos cromosomas X, no suelen tener síntomas de la enfermedad porque pueden producir distrofina a partir de su cromosoma X. Sin embargo, el patrón de distribución del cromosoma dañado en las células del corazón es aleatorio y puede determinar la gravedad de sus síntomas. Este patrón inconsistente puede también explicar por qué las mujeres con DMD, en ocasiones, son tan propensas a los ritmos cardiacos como los hombres.

"Nuestro estudio ayuda a explicar por qué las personas con DMD desarrollan anomalías graves del ritmo cardiaco y puede ayudar a los científicos a desarrollar nuevos tratamientos para esta complicación potencialmente mortal", añadió el autor principal, **José Jalife**, investigador del CNIC y profesor emérito de Medicina y Fisiología Molecular e Integrativa de la Universidad de Michigan.



El estudio ha contado con el apoyo de las siguientes entidades: Fundación "la Caixa"; Fundació La Marató de TV3: Ayudas a la investigación en enfermedades raras 2020; Instituto de Salud Carlos III/FEDER/FSE - Horizonte 2020 - Programa Marco de Investigación e Innovación; Instituto de Salud Carlos III (ISCIII); y Ministerio de Ciencia e Innovación (MCIN).

Jiménez-Vázquez, E.N., Arad, M., Macías, Á., Vera-Pedrosa, M.L., Cruz, F.M., Gutiérrez, L.K., Cuttita, A.J., Monteiro da Rocha, A., Herron, T.J., Ponce-Balbuena, D., Guerrero-Serna, G., Binah, O., Michele, D.E., & Jalife, J. (2022). SNTA1 gene rescues ion channel function and is antiarrhythmic in cardiomyocytes derived from induced pluripotent stem cells from muscular dystrophy patients. *eLife*, 11, e76576. https://doi.org/10.7554/eLife.76576

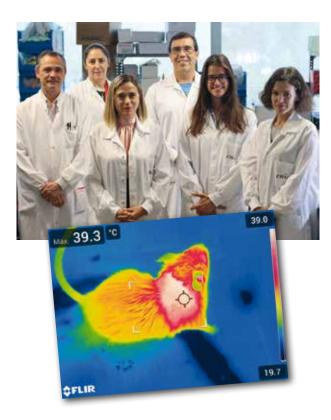
#### **HEPATOLOGY**

Descubren que las células inmunitarias regulan la temperatura corporal a través del hígado

Un estudio publicado en *Hepatology* resalta la importancia de la termogénesis en la obesidad, ya que su activación permite quemar energía y, por tanto, favorece la pérdida de peso y mejora la diabetes. Realizado por investigadoras del CNIC, el estudio ha descubierto una compleja red de conexiones entre tejidos mediante la cual el hígado regula la temperatura corporal. En concreto, han demostrado que las células inmunitarias presentes en el hígado, cuando secretan una molécula llamada IL-12, disminuyen la producción de calor generada por la grasa parda.

En este estudio se desvela que una de esas moléculas, la proteína IL-12, bloquea la producción de la proteína FGF21 en el hígado, lo que conlleva una reducción de la producción de calor en la grasa parda. Además, se ha descubierto por primera vez cómo la activación de la proteína p38 en las células inmunes controla la producción de IL-12 y, en consecuencia, la función endocrina del hígado, afectando al metabolismo de todo el organismo. "Hemos observado que, al eliminar la vía del estrés de los macrófagos, estos presentan una peor adaptación a la dieta grasa, aumentando la producción de IL-12, lo que disminuye la producción de calor", indicó **María Crespo**, primera firmante del artículo.

En la investigación se explica que la IL-12 secretada por los macrófagos infiltrados en el hígado controla la producción de FGF21, que a su vez modula la termogénesis de la grasa parda, controlando así el gasto energético del organismo. Esta es la primera vez que se demuestra que los macrófagos de otro órgano también pueden regularla a través de un mecanismo completamente distinto. Este trabajo pone de manifiesto la importancia de la termogénesis en la obesidad, ya que su activación permite quemar energía y, por tanto, favorece la pérdida de peso y mejora la diabetes. En este sentido, las investigadoras señalan que, como ya hay disponibles fármacos que re-



ducen los niveles de IL-12, podrían ser utilizados en pacientes obesos o con síndrome metabólico.

Además del grupo de la **Dra. Sabio** en el CNIC, en este trabajo también han participado investigadores del grupo CIBER del área de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERobn), investigadores de la Universidad Rey Juan Carlos, así como investigadores del Hospital Universitario de Salamanca.

Asimismo, la investigación ha recibido apoyo de las siguientes entidades financiadoras: Asociación Española contra el Cáncer; EFSD; Lilly European Diabetes Research Programme; Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades; Comunidad de Madrid; Fundación BBVA; y European Union 7th Framework Programme.

Crespo, M., Nikolic, I., Mora, A., Rodríguez, E., Leiva-Vega, L., Pintor-Chocano, A., Horillo, D., Hernández-Cosido, L., Torres, J.L., Novoa, E., Nogueiras, R., Medina-Gómez, G., Marcos, M., Leiva, M., & Sabio, G. (2022). *Myeloid p38 activation maintains macrophage-liver crosstalk and BAT thermogenesis through IL-12-FGF21 axis. Hepatology* (Baltimore, MD).

https://doi.org/10.1002/hep.32581

#### **SCIENCE ADVANCES**

Los genes que otorgan el máximo potencial a las células del embrión también tutelan el proceso de su diferenciación

Los genes que hacen que una célula sea pluripotente y que tenga la capacidad de convertirse en cualquier otro tipo de célula durante la etapa embrionaria también influyen en el proceso por el que las células eligen cuál será su identidad celular y la de sus descendientes. Lo demuestra una estudio del CNIC, en colaboración con el Centro de Biología Molecular Severo Ochoa, centro mixto del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) y la Universidad Autónoma de Madrid (UAM), cuyos resultados han sido publicados en *Science Advances*.

Tras la fecundación se genera el cigoto, una única célula a partir de la cual se va a desarrollar un organismo completo. En las primeras divisiones las células son equivalentes, tienen una gran capacidad de proliferar y una plasticidad que les permitirá desarrollar células tan diferentes como una neurona o un hepatocito. Sin embargo, esa potencia se va perdiendo progresivamente a lo largo del desarrollo embrionario, ya que las células van tomando decisiones de linaje y diferenciándose.

"Hasta ahora se pensaba que esos genes solo hacían a la célula pluripotente, pero hemos visto que también influyen en el siguiente proceso, el de diferenciación. Tras la implantación en el útero, el embrión realiza un proceso que se llama gastrulación, en el cual las células eligen su destino dentro del cuerpo y en este momento deja de existir la pluripotencia como tal. Sin embargo, la expresión de los factores de pluripotencia continúa un poco más en el tiempo y nuestro objetivo ha sido comprender por qué estos factores continúan expresándose y cuál es su función más allá de la pluripotencia", explica el investigador **Miguel Manzanares**.

La capacidad de generar cualquier tipo de célula se mantiene en el embrión gracias a la acción de los llamados factores de pluripotencia (OCT4, NANOG y SOX2, entre otros), que solo se expresan en las primeras fases del desarrollo, mientras que en un organismo adulto están apagados.

La presente investigación se ha centrado principalmente en OCT4, que es uno de los cuatro factores que en 2006 fueron sobreexpresados por **Shinya Yamanaka** para conseguir reprogramar fibroblastos adultos (células que contribuyen a la formación del tejido) y convertirlos en células madre inducidas, trabajo por el que le concedieron el Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 2012.

Para estudiar en detalle este proceso, el equipo de investigación ha caracterizado tanto *in vivo* como *in vitro* cómo influye el factor OCT4 en la regulación de los genes Hox, que son los encargados de dar identidad a las células del eje anteroposterior del embrión.





"Hay numerosos trabajos acerca de la pluripotencia, sin embargo, se conoce mucho menos cómo se desensambla esta red para permitir la determinación de un linaje celular específico. Comprender la pluripotencia es la piedra Rosetta para desentrañar procesos tan importantes y complejos como la regeneración de tejidos, el rejuvenecimiento o el cáncer", concluye **Manzanares**.

Tiana, M., López-Jiménez, E., Sainz de Aja, J., Barral, A., Victorino, J., Badía-Careaga, C., Rollán, I., Rouco, R., Santos, E., Sánchez-Iranzo, H., Acemel, R.D., Torroja, C., Adán, J., Andrés-León, E., Gómez-Skarmeta, J.L., Giovinazzo, G., Sánchez-Cabo, F., Manzanares, M. *Pluripotency factors regulate the onset of Hox cluster activation in the early embryo. Science Advances*. DOI: 10.1126/sciadv.abo3583



**EJHF**La combinación de datos genéticos y de imagen mejora el tratamiento de la miocardiopatía dilatada

Combinar la información genética de una persona con los datos que se obtienen a través de una resonancia magnética se muestra como el mejor sistema para predecir el pronóstico de los pacientes con la causa más frecuente de insuficiencia cardiaca, la miocardiopatía dilatada.

Lo demuestra un estudio colaborativo español que se publica en la revista *European Journal of Heart Failure* coordinado por el **Dr. Pablo García-Pavía**, investigador del CNIC, cardiólogo del Hospital Puerta de Hierro Majadahonda (Madrid) y del CIBER de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV). Se trata del trabajo más grande realizado en el mundo con pacientes con miocardiopatía dilatada estudiados genéticamente y sometidos a una resonancia magnética en los que se ha seguido su evolución.

La miocardiopatía dilatada es la causa más frecuente de insuficiencia cardiaca en jóvenes y la principal causa de trasplante cardiaco en todo el mundo. Puede afectar a hasta 1 de cada 250 personas en la población general, y se caracteriza por el agrandamiento del corazón y la dis-

minución de su capacidad para el bombeo de sangre. Asimismo, los pacientes que padecen esta enfermedad sufren con frecuencia arritmias y muerte súbita.

La investigación recogió los datos de 600 pacientes estudiados genéticamente en 20 hospitales españoles entre 2015 y 2020. Los investigadores comprobaron que la combinación de los datos genéticos y la presencia de fibrosis en la resonancia permitía identificar de forma más precisa los pacientes que iban a desarrollar arritmias malignas o padecer complicaciones graves en su evolución. Actualmente, no se dispone de buenos indicadores que sirvan para determinar cuál va a ser el pronóstico de los pacientes con miocardiopatía dilatada.

Lo que ahora demuestra la investigación es que clasificar a los pacientes según las características genéticas y la presencia de fibrosis en la resonancia magnética es un sistema "muy superior a hacerlo según el grado de debilidad del corazón, que es lo que hasta ahora se empleaba, ya que hay pacientes con un corazón con poca debilidad que presentan complicaciones y otros con un grado de debilidad alto que se mantienen bien y no presentan problemas a largo plazo", detalló el **Dr. García-Pavía**.

En concreto, los investigadores han encontrado que, si el paciente no tiene una alteración genética y no muestra fibrosis, su pronóstico es muy bueno y es poco probable que vaya a experimentar una muerte súbita independientemente de la capacidad de bombeo de sangre del corazón.

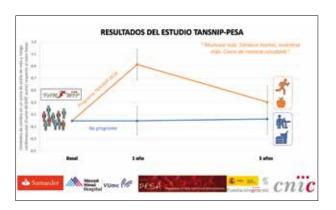
Este trabajo, concluyen los autores, abre la puerta a realizar un abordaje diferente al actual para dar el tratamiento más adecuado a cada paciente, avanzando en la aplicación de la medicina personalizada o de precisión en la cardiología.

En el estudio han participado: Hospital Universitario Puerta de Hierro, IDIPHISA; CIBER Cardiovascular; Hospital General Universitario Gregorio Marañón; Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL) - Complejo Asistencial Universitario de Salamanca; Universidad de Salamanca; Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia; Hospital Universitari Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Universitat Autònoma de Barcelona; Complejo Hospitalario de Navarra; Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC), Complexo Hospitalario Universitario de A Coruña; Universidad de A Coruña; Complejo Hospitalario Universitario de Cáceres; Hospital Universitario Virgen de la Victoria IBIMA, Málaga; Instituto de Ciencias del Corazón (ICICOR); Hospital Clínico Universitario de Valladolid; Hospital General Universitario de Alicante, Instituto de Salud e Investigación Biomédica; Hospital Universitario 12 de Octubre, Instituto de Investigación i+12; Hospital Clínico, IDIBAPS, Universitat de Barcelona; Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago; Complexo Hospitalario Universitario de Santiago; Hospital Universitario Virgen de las Nieves; Hospital Universitario Son Llàtzer & IdISBa; Hospital Universitario Virgen del Rocío; Hospital Univesitari Dr. Josep Trueta; Instituto del Corazón & Hospital Universitario Germans Trias; y Universidad Francisco de Vitoria (UFV).

Este trabajo ha recibido becas del Instituto de Salud Carlos III, cofinanciado por Fondo de Desarrollo Regional/Fondo Social Europeo "Una forma de hacer Europa"/"Invertir en tu futuro".

Mirelis, J.G., Escobar-López, L., García-Pavía, P., et al. (2022), Combination of late gadolinium enhancement and genotype improves prediction of prognosis in non-ischaemic dilated cardiomyopathy. **Eur J Heart Fail**, 24: 1183-1196.

https://doi.org/10.1002/ejhf.2514



#### **EUROPEAN HEART JOURNAL**

"Un cambio al día son 365 cambios al año"

Una gran parte de las enfermedades cardiovasculares pueden prevenirse si se actúa sobre los factores de riesgo. Pequeños cambios saludables en nuestro comportamiento, sostenidos en el tiempo, pueden ayudarnos a preservar nuestra salud cardiovascular. Lo ha demostrado un estudio realizado en el CNIC que se publicó en *European Heart Journal*. Además, los resultados muestran que el lugar de trabajo es un sitio idóneo para fomentar un estilo de vida cardiosaludable y conseguir importantes beneficios para la salud de las personas.

Hace años, el **Dr. Valentín Fuster**, Director General del CNIC, inició el proyecto TANSNIP, una iniciativa internacional que cuenta con la participación de distintos centros en EE.UU. (Icahn School of Medicine del Hospital Mount Sinai de Nueva York y el estudio Framingham) y Europa (CNIC y University Medical Center en Ámsterdam). TANSNIP es un proyecto dirigido a desarrollar herramientas para mejorar el estilo de vida basadas en la detección mediante técnicas de imagen de la presencia de aterosclerosis en sus estadios iniciales, antes de que se produzcan los síntomas como el infarto de corazón o el infarto cerebral.

En 2015 comenzó uno de los estudios de este gran proyecto que pretendía llevar a cabo una intervención dirigida a promover un estilo de vida cardiosaludable en 1.000 individuos de la cohorte PESA-CNIC-Santander en Madrid. "Después de meses de trabajo con nuestros colaboradores de Ámsterdam UMC y con los servicios médicos del Banco Santander, diseñamos un programa para las personas que forman parte de la cohorte PESA-CNIC-Santander", explicó la **Dra. Inés García-Lunar**, cardióloga del CNIC y primera autora de este trabajo.

Esta intervención consiste en un programa de 12 sesiones motivacionales distribuidas a lo largo de 3 años en las que una psicóloga experta facilitaba a los participantes las herramientas para introducir los cambios cardiosaludables en su estilo de vida. Además, se les entregaba una pulsera de actividad física para registrar el número de pasos al día, y una mesa que permite alternar el tiempo trabajando sentado y de pie para disminuir el sedentarismo durante las horas de trabajo.

"Incluimos a más de 1.000 participantes del estudio PESA-CNIC-Santander, que fueron asignados de forma aleatoria a realizar la intervención durante las horas de trabajo en el Banco Santander o no", indicó el **Dr. Borja Ibáñez**, director científico del CNIC y cardiólogo del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz.

Un resultado muy importante es que el efecto de la intervención va disminuyendo a lo largo del tiempo, lo que nos hace pensar que este tipo de programas deben tener recuerdos frecuentes para conseguir cambios sostenidos que se mantengan a largo plazo

"Encontramos que los individuos que habían seguido la intervención mejoraron su nivel de actividad física y su dieta, redujeron el sedentarismo y, como consecuencia, su tensión arterial y su colesterol también disminuyeron", explicó el **Dr. José María Castellano**, cardiólogo del CNIC y director científico de la Fundación de Investigación de HM Hospitales.

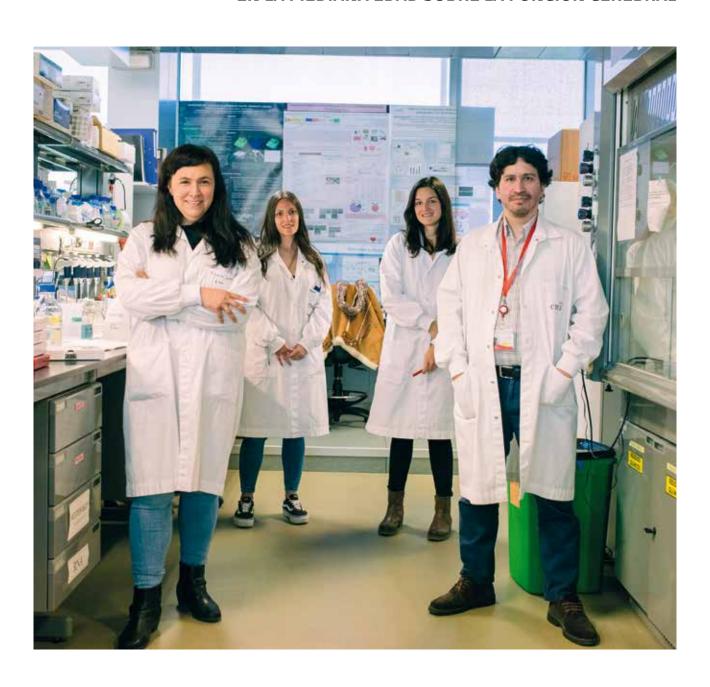
"Los resultados del presente estudio lanzan un mensaje optimista: un cambio a un estilo de vida más cardiosaludable es posible, también en la edad adulta, pero necesita reintervenciones posteriores", señaló el **Dr. Valentín Fuster**, investigador principal del proyecto.

El estudio ha recibido financiación de la Fundación CNIC Carlos III a través de una Beca de Estudios Iniciados por Investigadores en la Escuela de Medicina Icahn de AstraZeneca. El estudio PESA está cofinanciado por el CNIC y Banco Santander. El estudio también ha recibido financiación del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) y el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER).

García-Lunar, I., Van der Ploeg, H.P., Fernández Alvira, J.M., Van Nassau, F., Castellano Vázquez, J.M., Van der Beek, A.J., Rosselló, X., Fernández-Ortiz, A., Coffeng, J., Van Dongen, J.M., et al (2022). Effects of a comprehensive lifestyle intervention on cardiovascular health: the TANSNIP-PESA trial. **European Heart Journal**. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac378

# LA FUNDACIÓN BRIGHTFOCUS OTORGA UN ALZHEIMER'S DISEASE RESEARCH STANDARD AWARD A UN PROYECTO DEL CNIC

EL OBJETIVO FINAL DEL PROYECTO SERÁ AVANZAR EN EL CONOCIMIENTO SOBRE EL IMPACTO QUE TIENEN LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA MEDIANA EDAD SOBRE LA FUNCIÓN CEREBRAL



La Fundación BrightFocus ha otorgado un Alzheimer's Disease Research Standard Award al proyecto *Understanding the impact of midlife cardiovascular risk factors & subclinical atherosclerosis on brain's health: a role on Alzheimer's pathology* (Comprender el impacto de los factores de riesgo cardiovascular de la mediana edad y la aterosclerosis subclínica en la salud del cerebro: el papel en la patología de Alzheimer), que coordina la **Dra. Marta Cortés Canteli**, investigadora del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), junto al **Dr. Valentín Fuster**, Director General del CNIC, y el **Dr. Juan Domingo Gispert**, del CNIC y del Barcelonaßeta Brain Research Center.

El proyecto tiene una duración de 3 años y contará con una financiación anual de 100.000 \$. En él también participan el **Dr. Borja Ibáñez** y la **Dra. Fátima Sánchez Cabo**, del CNIC, y los líderes mundiales en determinación de biomarcadores plasmáticos, **Dr. Kaj Blennow** y **Dr. Henrik Zetterberg**, de la Universidad de Gotemburgo (Suecia), como colaboradores externos, entre otros.

El proyecto se centra en la determinación longitudinal de biomarcadores en plasma específicos de daño neuronal, neuroinflamación y enfermedad de Alzheimer en las personas que participan en el estudio PESA-CNIC-Santander de las que se han obtenido imágenes cerebrales.

La Fundación BrightFocus es una organización sin fines de lucro que apoya la investigación y brinda educación pública sobre enfermedades cerebrales y oculares, incluidas la enfermedad de Alzheimer, la degeneración macular y el glaucoma.

The Progression of Early Subclinical Atherosclerosis (PE-SA-CNIC-Santander) es un estudio prospectivo iniciado hace ya más de dos décadas en más de 4.000 personas asintomáticas de mediana edad que tiene como objetivo identificar la presencia de aterosclerosis y los trastornos asociados desde las primeras etapas hasta la transición a las fases sintomáticas.

Se sabe que la relación entre enfermedad cardiovascular y los factores de deterioro cognitivo se produce muchos años antes de que se manifiesten los primeros síntomas clínicos de cualquiera de las dos patologías. En 2021, un estudio del CNIC, en colaboración con el Banco Santander y expertos en neuroimagen del Barcelonaßeta Brain Research Center, demostraba que existe una asociación entre el metabolismo cerebral, el riesgo cardiovascular y la aterosclerosis durante la mediana edad, años antes de que aparezcan los primeros síntomas.

La información, que se publicó en *Journal of the Ameri*can College of Cardiology (JACC), es muy relevante porque, asegura el **Dr. Valentín Fuster**, Director General del CNIC y uno de los autores principales del estudio, abre la posibilidad de intervenir sobre un trastorno modificable, como las enfermedades cardiovasculares, para prevenir la evolución de una patología para la que no hay tratamiento, como es la demencia.



El proyecto se centra
en la determinación longitudinal
de biomarcadores en plasma
específicos de daño neuronal,
neuroinflamación y enfermedad
de Alzheimer en las personas
que participan en el estudio
PESA-CNIC-Santander
de los que se han obtenido
imágenes cerebrales

Asimismo, subraya el Director del CNIC, "a pesar de que todos sabemos la importancia de cuidarse y controlar los factores de riesgo cardiovascular para evitar un infarto, el hecho de que están relacionados con un deterioro del estado cognitivo puede hacer que haya una mayor conciencia de la necesidad de adquirir hábitos saludables en las fases más jóvenes de la vida".

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

El proyecto ahora financiado por la Fundación Bright-Focus analizará si estos biomarcadores ya identificados están relacionados con la presencia de factores de riesgo cardiovascular y enfermedad cardiovascular subclínica, entre otras variables, con la finalidad de poder determinar si existe una asociación entre enfermedad cardiovascular y cerebral a nivel subclínico y entender así cuáles son los mediadores y los posibles mecanismos causantes de dicha asociación.

Los resultados ya publicados de este estudio en diferentes revistas científicas indican que la aterosclerosis subclínica es muy frecuente en esta cohorte de mediana edad sana. Y además, señala la **Dra. Cortés Canteli**, se ha visto "que, en aquellos individuos del estudio PESA con aterosclerosis subclínica, el riesgo cardiovascular y la enfermedad cardiovascular subclínica están asociados con hipometabolismo cerebral en regiones cerebrales que se sabe que son hipometabólicas en la enfermedad de Alzheimer".

El siguiente paso, añade, gracias a la financiación de BrightFocus, es "avanzar más en estos análisis y determinar en qué medida este hipometabolismo cerebral se debe a una lesión neuronal y si también está implicada una neuroinflamación y/o patología de Alzheimer".

Este estudio, añade, "sería un importante paso adelante en nuestro conocimiento para desarrollar intervenciones preventivas para reducir la incidencia de la demencia de Alzheimer en la vejez".

"Estamos orgullosos y emocionados de financiar el proyecto de la **Dra. Cortés Canteli**, que proporcionará una información incalculable sobre cómo el riesgo cardiovascular contribuye al deterioro cognitivo y la aparición de la demencia", aseguró **Sharyn Rossi**, directora de Programas Científicos, Neurociencia en BrightFocus. ■ La Fundación BrightFocus
es una organización sin fines de lucro
que apoya la investigación
y brinda educación pública
sobre enfermedades cerebrales
y oculares, incluidas
la enfermedad de Alzheimer,
la degeneración macular
y el glaucoma

En los individuos del estudio PESA con aterosclerosis subclínica, el riesgo cardiovascular y la enfermedad cardiovascular subclínica están asociados con hipometabolismo cerebral en regiones cerebrales que se sabe que son hipometabólicas en la enfermedad de Alzheimer



# PREMIOS Y BECAS



## **PREMIOS**

## EL DR. FUSTER RECIBE EL PRESTIGIOSO PREMIO MAHIDOL EN EL CAMPO DE LA MEDICINA

Su Alteza Real la Princesa **Maha Chakri Sirindhorn** otorgó el Premio Príncipe Mahidol en el campo de la Medicina —que le fue concedido en 2020 y que, debido a la pandemia de COVID-19, no pudo recoger personalmente—al **Dr. Valentín Fuster**, Director General del CNIC.

Este prestigioso reconocimiento que otorga la Fundación Prince Mahidol reconoce el liderazgo internacional del **Dr. Fuster** ejercido durante las últimas cuatro décadas por sus innovadoras contribuciones a la medicina cardiovascular, tanto en el campo de la investigación como desde la clínica asistencial, y más recientemente como valedor de la promoción de la salud cardiovascular global en todo el mundo.





#### GUADALUPE SABIO BUZO, GALARDONADA CON LA MEDALLA DE EXTREMADURA

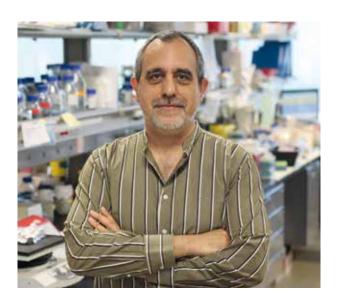
**Guadalupe Sabio Buzo**, que dirige el grupo 'Papel de las quinasas activadas por el estrés en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, diabetes y cáncer', recibió la Medalla de Extremadura. El presidente de la Junta de Extremadura, **Guillermo Fernández Vara**, destacó su trabajo por "llevar la ciencia a la sociedad, tanto a mayores como a niños". Las Medallas de Extremadura se entregan a propuesta de ciudadanos, entidades y ayuntamientos.

Los trabajos de la **Dra. Sabio** se centran en entender factores que aparecen en las personas obesas, como la alteración de la grasa, la desregulación de los relojes internos y el estrés celular, que podrían ser los causantes de la aparición de estas enfermedades. Además, su investigación demuestra que la mayor predisposición a desarrollar cáncer en hombres que en mujeres podría ser debida a las diferencias en la producción de hormonas por parte del tejido graso.



# EL DR. VALENTÍN FUSTER, GALARDONADO POR SU COMPROMISO SOCIAL COMO DIVULGADOR Y PROMOTOR DE HÁBITOS SALUDABLES ENTRE LA POBLACIÓN

El **Dr. Valentín Fuster** recibió el premio CEU Ángel Herrera en la categoría Ética y Valores, de la Fundación Universitaria San Pablo CEU. La Fundación le entrega este galardón por su compromiso social como divulgador, atendiendo a la necesidad de la promoción de hábitos saludables con el objetivo de conseguir mejorar la salud integral de la población. El jurado también ha destacado sus relevantes contribuciones a la medicina cardiovascular durante su extensa trayectoria científica, que le han convertido en el investigador español más citado de la historia.



#### LA FUNDACIÓN FRANCISCO COBOS CONCEDE EL XVI PREMIO A LA CARRERA CIENTÍFICA A JOSÉ ANTONIO ENRÍQUEZ

La Fundación Francisco Cobos otorgó su XVI Premio a la Carrera Científica al investigador del CNIC **José Antonio Enríquez Domínguez**. El galardón, dotado con 50.000 €, se le ha concedido por sus contribuciones al estudio de la biogénesis mitocondrial en el funcionamiento de la cadena respiratoria mitocondrial y la comprensión de la fisiopatología mitocondrial y el envejecimiento.

#### AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY CREA EL PREMIO VALENTÍN FUSTER A LA INNOVACIÓN EN CIENCIA

American College of Cardiology (ACC) ha instituido un nuevo premio en honor al **Dr. Valentín Fuster**, Director General del CNIC, que llevará el nombre Premio Valentín Fuster a la Innovación en la Ciencia.

El galardón se ha establecido en reconocimiento a las importantes contribuciones a la medicina cardiovascular que ha hecho, y a día de hoy sigue haciendo, el **Dr. Fuster** y que le han convertido en un líder mundial en la investigación científica en este campo.

Además, con este galardón se quiere subrayar su visión innovadora en la promoción de la ciencia a través de mecanismos transformadores. El premio, señalan desde ACC, sirve para reconocer el liderazgo internacional del **Dr. Fuster** en el fomento de la investigación científica



aplicada a la salud con el objetivo de mejorar la atención de los pacientes cardiovasculares y promover la salud del corazón.

El galardón se otorgará, cada año, a un único médico durante los próximos 15 años.

#### ANDRÉS HIDALGO OBTIENE EL XVIII PREMIO CIENCIAS DE LA SALUD FUNDACIÓN CAJA RURAL GRANADA

El trabajo *Mapeando los comportamientos inmunes de la inflamación*, del grupo de investigación del CNIC liderado por **Andrés Hidalgo**, recibió el XVIII Premio Ciencias de la Salud Fundación Caja Rural Granada.

La investigación, publicada en la prestigiosa revista *Nature*, ha descubierto "una manera nueva de describir las células inmunes durante el proceso de la inflamación en organismos vivos". Se trata de un hito que cobra gran importancia científica teniendo en cuenta que, tal y como explica Andrés Hidalgo, "la inflamación como respuesta protectora del organismo ante situaciones de daño o estrés tiene tanto ventajas como inconvenientes".

Fundación Caja Rural Granada coorganiza este premio con la Fundación Pública Andaluza Parque Tecnológico de la Salud y cuenta con la colaboración de la Junta de Andalucía, la Universidad de Granada y los Colegios de Médicos y Farmacéuticos de Granada.





El investigador del CNIC **Andrés Hidalgo** ha sido nombrado miembro de la Organización Europea de Biología Molecular (European Molecular Biology Organization — EMBO). Con la incorporación del **Dr. Hidalgo**, son ya seis los miembros del CNIC en EMBO, ya que se suman al **Dr. José Antonio Enríquez**, al **Dr. Miguel Ángel del Pozo**, al **Dr. Miguel Torres**, a la **Dra. Pura Muñoz** y al **Dr. Francisco Sánchez Madrid**.

Los miembros de EMBO participan activamente en la organización. Intervienen en el Consejo EMBO, los diferentes comités y los consejos editoriales asesores de las revistas de prensa de EMBO. Además, evalúan las solicitudes de convocatorias de financiación de EMBO y actúan como mentores de científicos en el inicio de sus carreras. Los nuevos miembros serán recibidos formalmente en la reunión anual de miembros de EMBO, entre el 26 y 28 de octubre de 2022.

## **BECAS**

#### LA ASOCIACIÓN PROGERIA ALEXANDRA PERAUT REALIZA UNA DONACIÓN AL CNIC PARA LA INVESTIGACIÓN DE ESTA ENFERMEDAD

La Asociación Progeria Alexandra Peraut hizo una donación de 6.500 € al laboratorio de Fisiopatología Cardiovascular Molecular y Genética, que dirige el **Dr. Vicente Andrés** en el CNIC, para que se invierta en la investigación del síndrome de progeria de Hutchinson-Gilford. La donación proviene de los beneficios del libro *Una niña entre veinte millones*, que narra la historia de Alexandra con el objetivo de visibilizar la progeria e invitar a normalizar las enfermedades minoritarias

En el laboratorio del CNIC, perteneciente también al CIBER de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), el grupo del **Dr. Andrés** lleva años trabajando en esta enfermedad y recientemente ha creado el ratón HGPSrev, el primer modelo animal que permite suprimir la expresión de progerina de un modo controlado temporal y espacialmente. Con este nuevo modelo preclínico, se ha podido demostrar que nunca es demasiado tarde para tratar la enfermedad y que terapias dirigidas exclusivamente al sistema cardiovascular pueden provocar un beneficio terapéutico muy significativo.



#### DÍA DE LA MUJER TRABAJADORA: 'NOSOTRAS INVESTIGAMOS EN EL CNIC'

Con motivo del Día de la Mujer Trabajadora, el CNIC organizó una mesa redonda con el título 'Nosotras investigamos en el CNIC', moderada por la **Dra. Pilar Martín**, jefa del grupo Moléculas Reguladoras de los Procesos Inflamatorios, en la que se trató de dar una visión completa de la investigación que se hace en el CNIC desde diferentes puntos de vista femeninos.

Para abarcar todos los aspectos posibles de la investigación, el coloquio contó con la participación de Lorena Esteban, investigadora postdoctoral Juan de la Cierva en el grupo Control Genético del Desarrollo y Regeneración de Órganos; Irene Fernández, técnico de laboratorio en el grupo Imagen Cardiovascular y Estudios Poblacionales; Mercedes Grima, investigadora predoctoral FPU en el grupo Regeneración Tisular; Laura Lalaguna, investigadora predoctoral FPI SO en el grupo Regulación Molecular de la Insuficiencia Cardiaca; y Beatriz López, investigadora predoctoral FPI en el grupo Fisiopatología Hematovascular.

Todas ellas explicaron por qué decidieron dedicarse a la ciencia, qué les atrae del trabajo científico, los proyectos en los que están implicadas o qué creen que su trabajo aporta a la sociedad.

El CNIC tiene programas de prácticas para que las personas interesadas puedan hacer estancias formativas. Toda la información en https://www.cnic.es/es/formarse-cnic

#### EL CNIC PARTICIPA EN LA SEMANA DE LA ADMINISTRACIÓN ABIERTA 2022

El CNIC participó en la Semana de la Administración Abierta 2022. Tres investigadores del centro, **Gonzalo Pizarro**, **Manuel Desco** y **Valeria Caiolfa**, impartieron charlas científicas divulgativas dentro del marco de la Red Distribuida de Imagen Biomédica (ReDIB), que forma parte de las Infraestructuras Científicas y Técnicas Singulares (ICTS) del Ministerio de Ciencia e Innovación. El CNIC forma parte de ReDIB con la Infraestructura de Imagen Traslacional Avanzada (TRIMA).

La Semana de la Administración Abierta es una iniciativa impulsada a nivel mundial por la Alianza para el Gobierno

Abierto (Open Gov Week). Su objetivo principal es acercar las Administraciones Públicas a la ciudadanía, basándose en los principios del Gobierno Abierto: transparencia, rendición de cuentas, participación ciudadana, integridad pública y colaboración.

Durante el seminario, se explicó a los asistentes las capacidades e infraestructuras disponibles para su aplicación en la investigación con imagen médica. El evento tuvo lugar en el auditorio del CNIC y también se pudo asistir en modalidad *online*.

#### **VISITA DEL DR. PIETER MUNTENDAM**

El **Dr. Pieter Muntendam**, fundador y presidente/CEO de SQ Innovation; fundador de G3 Pharmaceuticals y coinvestigador principal del estudio Biolmage-2 para probar un nuevo método de ultrasonido carotídeo, visitó las instalaciones del CNIC en compañía del **Dr. Borja Ibáñez**, el **Dr. Vicente Andrés** y **Antonio Quesada**.





#### VISITA ALUMNOS UNIVERSIDAD DE NEBRIJA

Alumnos del Máster de Periodismo en Televisión de la Universidad Nebrija visitaron el CNIC. ■

TRAIN2GAIN
WHAT'S ON
INSIDE SCIENCE
CNIC & SOCIETY



