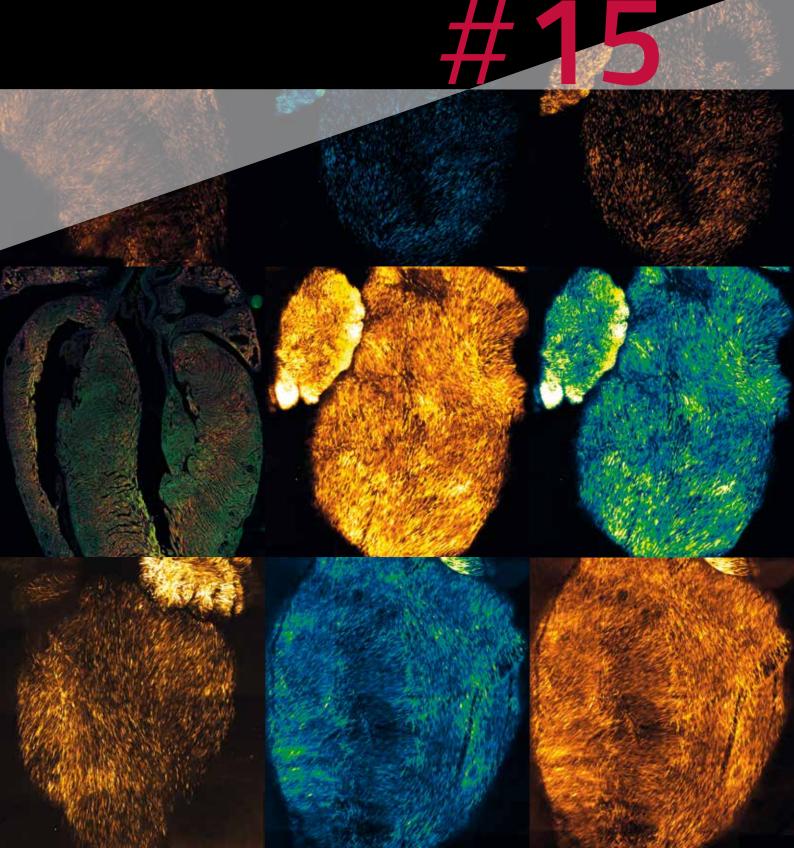
TRAIN2GAIN
WHAT'S ON
INSIDE SCIENCE
CNIC & SOCIETY

cnic PULSE



contenidos #15

TRAIN2GAIN

- Polipíldora: tres fármacos en una pastilla para evitar el segundo infarto
- **CNIC Conference**
- Elly Tanaka: "Las salamandras son criaturas extraordinarias"
- 10 Mauro Giacca: "Existe una tremenda necesidad de obtener la regeneración cardiaca"

WHAT'S ON

- 13 Cuatro proyectos del CNIC son seleccionados en la convocatoria "Proyectos de Investigación en Salud 2022" de la Fundación
- 15 Alejo Rodríguez-Fraticelli: "El riesgo de las terapias celulares es que no consigamos hacerlas lo suficientemente rápidas
- 19 Mark Febbraio: "Nunca se podrán obtener todos los beneficios de hacer ejercicio en una pastilla"
- 22 Esteban Hoijman: "Cambié la arquitectura y la antropología por la ciencia"
- 26 Bradlee Heckmann: "La pandemia ha abierto los ojos a la comunidad médica a una enfermedad ignorada: el síndrome de fatiga crónica"
- 30 European Heart Journal elige al PESA CNIC-Santander como uno de los 10 mejores estudios de 2022
- Hesham Sadek: "El lado traslacional de la medicina no puede existir en el espacio, tiene que haber una plataforma sólida de ciencia básica"

INSIDE SCIENCE

34 Excelencia en divulgación científica

CNIC & SOCIETY

45 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

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de muerte en el mundo. Durante las últimas décadas se han conseguido importantes avances en el diagnóstico, el tratamiento y la prevención de estas enfermedades. Hoy sabemos que el control de los denominados factores de riesgo, tabaquismo, hipertensión arterial, diabetes, colesterol elevado o falta de ejercicio, entre otros, reduce la probabilidad de padecer la enfermedad.

Pero ¿qué pasa cuando ésta ya se ha producido? En estos casos, los hábitos de vida saludables (dejar de fumar, ejercicio, dieta) mejoran el pronóstico, pero no lo hacen solos. Es necesario una medicación preventiva.

Los medicamentos que mejoran la expectativa de vida después de un infarto son bien conocidos: estatina para reducir el colesterol, un hipotensor de la familia de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), un bloqueador beta-adrenérgico y aspirina. El problema es que se han de administrar todos los días y ello obliga al paciente a tomar un número importante de pastillas.

Seguir este régimen terapéutico no es fácil. Casi un 50% de los pacientes con enfermedades crónicas no toman adecuadamente la medicación. Muchos factores influyen en la adherencia al tratamiento, pero uno de los más importantes es la complejidad de la terapia. A mayor número de medicamentos, menor adherencia.

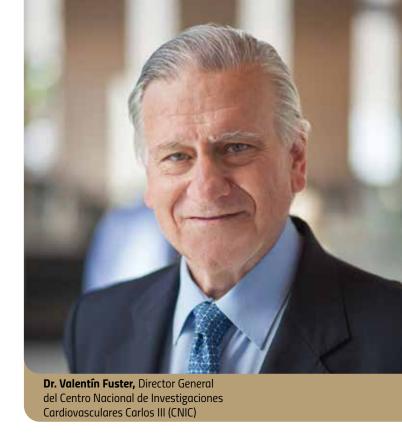


Además, el coste de los medicamentos para la prevención secundaria es, en determinados países, generalmente de renta baja o media, elevado e inasumible para la mayoría de la población. Como consecuencia, la enfermedad sigue extendiéndose por el mundo como una epidemia.

Fue en 2006 cuando, tras constatar personalmente que en algunos países emergentes la prevención cardiovascular era muy deficiente por el coste y escasez de los medicamentos, tuve la idea de una polipíldora. Se trataba no sólo de simplificar el tratamiento, sino de hacerlo más económico y asequible en esos países emergentes.

Laboratorios Ferrer aceptó el reto y en septiembre de 2006 se comenzó a trabajar conjuntamente en un proyecto apasionante. Muchas reuniones, consultas con agencias nacionales e internacionales, horas de laboratorio y ensayos clínicos. El resultado final: la polipíldora, un medicamento que incluye aspirina, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina y una estatina.

La polipíldora ha demostrado reducir la mortalidad cardiovascular en un 33% en pacientes tratados tras sufrir un infarto. Los resultados del estudio SECURE, publicados en The New England Journal of Medicine y presentados en el



ron lo que pensábamos: la polipíldora podría convertirse en una parte integral de las estrategias para prevenir eventos cardiovasculares en personas que han sufrido un infarto. Al simplificar el tratamiento y mejorar la adherencia,

Congreso Europeo de Cardiología de Barcelona, confirma-

este enfoque tiene el potencial de reducir el riesgo de enfermedad recurrente y muerte cardiovascular a escala mundial.

Más complejo todavía es el reto de regenerar el corazón, como se explica exhaustivamente en este número del CNIC Pulse. La regeneración del corazón es uno de los mayores desafíos actuales de la investigación científica. En la pasada CNIC Conference 2022, más de un centenar de expertos internacionales debatieron durante dos días sobre las posibilidades actuales para superar el desafío científico de lograr la regeneración del corazón humano y prevenir el fallo cardíaco.

Expertos internacionales como la Dra. Elly Tanaka, el Dr. Hesham Sadek o el Dr. Mauro Giacca abordaron, desde un punto de vista crítico, las controversias actuales en el campo de las células madre cardíacas y otros aspectos como el fracaso, hasta ahora, en la traducción exitosa de terapias experimentales en beneficio clínico. La buena noticia es que la mayoría espera ver durante su vida la regeneración del corazón.

Y en ello trabaja, por ejemplo, el grupo de Genética Molecular de la Angiogénesis del CNIC, del Dr. Rui Benedito, cuyo proyecto 'Nuevas aproximaciones para regenerar el tejido cardíaco tras un infarto' ha sido seleccionado en la convocatoria "Proyectos de Investigación en Salud 2022" de la Fundación "la Caixa" junto a otros tres proyectos del CNIC.

POLIPILDORA: TRES FÁRMACOS EN UNA PASTILLA PARA EVITAR EL SEGUNDO INFARTO

Simplificar el tratamiento de la enfermedad cardiovascular y hacerlo accesible a cualquier persona. Eso es lo que ha logrado la polipíldora desarrollada por el CNIC y los laboratorios Ferrer, un fármaco que ha demostrado que tomar una única pastilla diaria tras un infarto no solo es una opción más cómoda, también salva vidas. La polipíldora ha confirmado ser eficaz en la prevención de eventos cardiovasculares tras un ataque al corazón, disminuyendo en un 24% los eventos cardiovasculares y en un 33% la muerte cardiovascular en los pacientes que previamente han sufrido un infarto de miocardio.

Así lo demostró el estudio SECURE, que se presentó en la sesión de Hot Line en el pasado Congreso Europeo de Cardiología (ESC 2022), celebrado en Barcelona y cuyos resultados se publicaron *The New England Journal of Medicine (NEJM).* "Los datos del SECURE revelan, por

Los datos del estudio SECURE revelan, por primera vez, que la polipíldora logra reducciones clínicamente relevantes en los eventos cardiovasculares recurrentes en pacientes que han sufrido un infarto de miocardio

primera vez, que la polipíldora, que contiene aspirina, atorvastatina y ramipril, logra reducciones clínicamente relevantes en los eventos cardiovasculares recurrentes en pacientes que han sufrido un infarto de miocardio", destaca el investigador principal del estudio SECURE, el **Dr. Valentín Fuster**, Director General del CNIC, Director del Mount Sinai Heart y Director Médico del Hospital Monte Sinaí.



El SECURE, además, ha sido elegido por la American Heart Association (AHA) como uno de los avances científicos más relevantes en el campo de la cardiología en el año 2022.

DR. VALENTÍN FUSTER:

"La polipíldora podría convertirse en una parte integral de las estrategias para prevenir eventos cardiovasculares en pacientes que han sufrido un infarto. Al simplificar el tratamiento y mejorar la adherencia, este enfoque tiene el potencial de reducir el riesgo de enfermedad recurrente y muerte cardiovascular a escala mundial"

AAAR WZO1/5

"A la enfermedad cardiovascular se le llama frecuentemente la epidemia del siglo XXI", señala Óscar Pérez, Chief Marketing, Market Access and Business Development Officer de Ferrer. Y a pesar de que existe evidencia rotunda de la alta prevalencia de factores de riesgo cardiovascular entre la población, añade, "es cierto que las estrategias preventivas frecuentemente no alcanzan los resultados deseados, en parte, por la baja adherencia de los pacientes al tratamiento, es decir, el poco cumplimiento con la toma de los medicamentos prescritos".

El proyecto surgió en 2006, durante un viaje a Rusia. Allí el **Dr. Fuster** comprobó cómo el seguimiento de los tratamientos era muy bajo. No solo por la incomodidad de tomarse todas las pastillas, sino también por el precio elevado de los medicamentos. Pensó entonces que una fórmula ideada para combatir la epidemia de VIH también podría servir para hacer frente a la pandemia de las enfermedades cardiovasculares, las que más matan en el mundo.

El CNIC se alió con Ferrer y se inició el proyecto de la polipíldora para el corazón. "En Ferrer apostamos por generar un impacto positivo en la sociedad y, en nuestra misión de mejorar la salud y la calidad de vida de las personas, creemos firmemente que la colaboración público-privada es uno de los motores principales de la innovación. Por ello, cuando nos encontramos ante un proyecto de tanto calado social como es la mejora de la prevención en la enfermedad cardiovascular, nuestra apuesta fue firme y decidida", recuerda Óscar Pérez.

Ahora, tras años de investigación, un nuevo estudio le da la razón al **Dr. Valentín Fuster**.

A pesar de que se incide mucho en los factores de prevención de las enfermedades cardiovasculares, muchas personas siguen sufriendo un infarto, que obliga a seguir un tratamiento de por vida.

Explica el **Dr. Fuster** que los medicamentos que mejoran la expectativa de vida después de un infarto son bien conocidos. "Todos los pacientes que han sufrido un

infarto de miocardio, y no tienen contraindicaciones, deben tomar una estatina para reducir el colesterol, un hipotensor de la familia de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), un bloqueador betaadrenérgico y aspirina. El problema es que los medicamentos se han de administrar todos los días, y ello obliga al paciente a tomar un número importante de comprimidos o pastillas".

Aunque se trata de enfermos muy concienciados, seguir este régimen terapéutico no es fácil. Se sabe que el 50% de los pacientes con enfermedades crónicas no toman adecuadamente la medicación. Esta falta de adherencia al tratamiento determina que la protección baje y aumenten las complicaciones.

La adherencia al tratamiento está influenciada por muchos factores diferentes, pero uno de los más importantes es la complejidad de la terapia que recibe el paciente. A mayor número de medicamentos o mayor complejidad, menor adherencia. Además, los medicamentos para la llamada prevención secundaria (en personas que ya han sufrido un infarto) tienen en determinados países, generalmente de renta baja o media, un coste elevado, inasumible para la mayoría de la población. Como consecuencia de todo ello, la enfermedad sigue extendiéndose por el mundo como una epidemia.

"Los hallazgos de SECURE sugieren que la polipíldora podría convertirse en una parte integral de las estrategias para prevenir eventos cardiovasculares en personas que han sufrido un infarto", subraya el **Dr. Fuster**. "Al simplificar el tratamiento y mejorar la adherencia, este enfoque tiene el potencial de reducir el riesgo de enfermedad recurrente y muerte cardiovascular a escala mundial". Para **Fuster**, "estos nuevos resultados tienen un gran impacto para los pacientes y los sistemas sanitarios".

Actualmente, la polipíldora cardiovascular está comercializada en 25 países. ■

cnic conference

La regeneración del corazón supone uno de los mayores retos actuales de la investigación científica. Al contrario que otros animales, como la salamandra o el pez cebra, el ser humano es incapaz de regenerar sus tejidos y órganos, pero los científicos no saben las causas.

De ello se debatió en la CNIC Conference 2022, una reunión científica en la que se abordaron los últimos avances en la comprensión de los mecanismos de la reparación cardiaca en los organismos que se regeneran naturalmente y cómo se pueden estimular en los mamíferos que no se regeneran.

El CNIC reunió a más de un centenar de expertos internacionales durante dos días para debatir en profundidad sobre las posibilidades actuales para superar el desafío científico de lograr la regeneración del corazón humano y prevenir el fallo cardiaco.

En la conferencia, organizada por **Miguel Torres** y **Nadia Mercader**, investigadores del CNIC, **Elly Tanaka**,

Hesham Sadek y **Mauro Giacca**, se trataron aspectos que van desde metabolismo y regeneración cardiaca, el microambiente de los cardiomiocitos en dicha regeneración, la diafonía celular y el camino traslacional a la regeneración cardiaca desde un enfoque genético y de ingeniería de tejidos.

Mientras hay animales con una alta capacidad regenerativa de su miocardio dañado que pueden repararlo con nuevos cardiomiocitos —las células del músculo, capaces de contraerse y responsables de los latidos del corazón—, como es, por ejemplo, el caso del pez cebra; sin embargo, no sucede lo mismo con el corazón humano, incapaz de llevar a cabo dicha reparación de manera natural.

Los expertos han debatido, desde un punto de vista crítico, las controversias actuales en el campo de las células madre cardiacas y sobre otros aspectos como el fracaso, hasta ahora, en la traducción exitosa de terapias experimentales en beneficio clínico.



cnic conference

RESEARCH INSTITUTE OF MOLECULAR PATHOLOGY Austria

Elly Tanaka

"LAS SALAMANDRAS SON CRIATURAS EXTRAORDINARIAS"

La regeneración del corazón es uno de los mayores retos actuales de la investigación científica. Al contrario que otros animales, como la salamandra o el pez cebra, el ser humano es incapaz de regenerar sus tejidos y órganos, pero los científicos no saben las causas. De ello ha hablado Elly Tanaka, del Instituto de Patología Molecular de Viena (Austria) durante la CNIC Conference 2022. Tanaka lleva años fascinada con la capacidad altamente regenerativa de la *Ambystoma mexicanum*, comúnmente llamada ajolote. "Todas las especies de salamandra que se han estudiado parecen ser capaces de regenerar sus extremidades", asegura.

¿Será posible regenerar el corazón después de un infarto en el futuro?

Es complicado siempre hacer predicciones, pero estamos en el buen camino.

¿Somos los humanos tan diferentes de las salamandras?

Siempre me han fascinado las salamandras por su capacidad de regenerarse. Las salamandras son criaturas extraordinarias. Si pierden un dedo, este vuelve a crecer. Además, si se les corta un trozo del corazón o de la médula espinal, también son capaces de regenerarlo. Mi laboratorio, en concreto, trabaja con los ajolotes, salamandras que viven en los lagos de Ciudad de México. Al principio, vimos que eran capaces de regenerar sus miembros, pero, en los últimos tiempos, como hemos publicado recientemente en *Nature*, hemos visto que también regeneran sus órganos internos, como el corazón y el cerebro.

 ∞



¿Cómo puede la información que proporciona su grupo servir para avanzar en la regeneración de tejidos y órganos en humanos?

Los datos que hemos obtenido son realmente importantes para la investigación que se está haciendo en la regeneración de órganos en humanos. Recientemente hemos visto que las células madre del cerebro del ajolote son similares a las células madre que podemos encontrar en los cerebros de los mamíferos. Además, hemos identificado genes especiales que están activados en estas células madre del cerebro de los ajolotes. En el futuro vamos a investigar si podemos activar estos genes en ratones, y por qué no en humanos, e inactivar genes que no están relacionados con la regeneración. Los humanos y los ratones tienen estos genes; ahora tenemos que ver qué genes están activos o no en humanos.

Mientras que la piel y muchos otros tejidos del cuerpo humano conservan la capacidad de repararse después de una lesión, no ocurre lo mismo con el corazón. ¿Qué se puede aprender de estos otros tejidos?

Es difícil tener una respuesta para esto. Estamos estudiando y es posible que los humanos tengan un mayor número de células que bloquean la regeneración que las que hay en los ajolotes. La cuestión es que no sabemos el porqué de esto. Una hipótesis es que el ajolote y otras salamandras tienen un mecanismo de regeneración diferente al de los humanos, mientras que en los mamífe"En los últimos 10 o 15 años, hemos podido entender que las células musculares de ratones y humanos se regeneran de forma similar a la de las salamandras y, ahora, se han identificado determinados factores que hacen que estas células puedan proliferar"

ros este mecanismo está más relacionado con la supervivencia. Una de las vías sería identificar y caracterizar estas células implicadas en la regeneración y tratar de modificarlas.

La terapia celular y la terapia génica son dos enfoques que se han probado durante algún tiempo para regenerar el corazón sin resultados. ¿Por qué?

En los años 70, el entonces presidente de EE.UU. [Richard] Nixon declaró la guerra contra el cáncer en EE.UU. y ahora, más de 50 años después, tenemos terapias muy

cnic conference

eficaces contra el cáncer. Espero que en los próximos 10 o 20 años habrá algo similar en regeneración cardiaca que revolucionará este campo como, por ejemplo, lo ha hecho la inmunoterapia en cáncer. Desde luego que el sistema inmune es muy relevante y estamos viendo que, de alguna manera, las células del sistema inmune ayudan a la regeneración en los animales que son capaces de regenerarse, mientras que en mamíferos estas células no parecen ayudar. Tenemos que entender este balance entre las células inmunes.

Aunque la posibilidad de que una persona pueda regenerar un brazo o una pierna queda relegada a la ciencia ficción, ¿crees que las salamandras pueden ofrecer nuevas perspectivas para mejorar el tratamiento de lesiones en humanos?

Esperamos que así sea. Hay algunos laboratorios estudiando en el campo de la médula espinal. Mi equipo está trabajando con células de mamíferos para analizar en cultivos los patrones de regeneración. Creo que los resultados que estamos obteniendo en las salamandras van a ser de gran utilidad, no solo para la regeneración de la médula espinal.

¿Es la salamandra el animal más importante en el campo de la regeneración?

A mí me fascinan estos anfibios. Por ejemplo, en el campo de la regeneración del corazón, hace más de 50 años las salamandras fueron el primer animal donde se demostró que las células del músculo cardiaco tenían la capacidad de regenerar el corazón. Durante años los investigadores han buscado células madre cardiacas, pero los resultados han sido muy confusos. Recientemente, en los últimos 10 o 15 años, hemos podido entender que las células musculares de ratones y humanos se regeneran de forma similar a la de las salamandras y, ahora, se han identificado determinados factores que hacen que estas células puedan proliferar. Y todas estas ideas proceden de los estudios en salamandras. Lo que estamos aprendiendo en la salamandra es una información clave para comprender lo que puede ocurrir en los humanos. Es un modelo que nos dice cuál es el camino correcto.

Su grupo participa en el proyecto REANIMA (Estrategias terapéuticas cardiacas de nueva generación dirigidas a la activación de mecanismos regenerativos endógenos), que coordina Miguel Torres, del CNIC. ¿Qué pretende este proyecto?

REANIMA somos un grupo de investigadores que trabaja en regeneración cardiaca desde diferentes aspectos. La idea es identificar moléculas en diferentes modelos y poder compararlas entre los diferentes grupos de investigadores. Tendremos resultados en breve que se harán públicos a medio plazo. Lo bueno de este grupo es que trabajamos en diferentes modelos, desde el más pequeño como el pez cebra o la salamandra, pasando por el ratón, el cerdo o el humano.

El proyecto RegGeneMems, financiado con fondos europeos, finaliza en 2023. ¿Qué resultados puede traer?

Si queremos avanzar en la bioingeniería de tejidos en humanos en el futuro, tenemos que intentar regenerar un miembro más grande; es decir, cuando regeneramos miembros en el embrión, estos son muy pequeños, pero si hay una amputación, tenemos que hacerlo con algo más grande. Este proyecto trata de entender cómo una salamandra adulta es capaz de regenerar uno de sus miembros. Sabemos que usa los mismos componentes que un embrión y las células necesitan comunicarse entre ellas. La diferencia radica en que, en el embrión, la dis-

"Lo que estamos aprendiendo en la salamandra es una información clave para comprender lo que puede ocurrir en los humanos. Es un modelo que nos dice cuál es el camino correcto"

tancia entre las células es muy pequeña; sin embargo, en el caso de los adultos, la distancia entre estas células es mucho mayor. Lo que hemos visto es que, de alguna manera, en los animales más grandes los factores que estas células usan para comunicarse son capaces de hacerlo a mayores distancias. Los animales tienen la capacidad de emplear estos factores, incluso en distancias mayores. Y eso es lo que queremos averiguar. ¿Cómo se produce esto? La idea es entender cómo esos factores son capaces de comunicarse a largas distancias.

Pero los humanos tenemos esa capacidad de regenerar en los primeros días de vida. ¿Perdemos entonces esa capacidad de comunicación entre las células y los factores?

Sí, la distancia es desde luego un problema que dificulta la comunicación, pero hay otros inconvenientes. Por ejemplo, en los mamíferos las células no tienen la capacidad de activar estas moléculas de comunicación debido a que después de esos primeros momentos, al no necesitarlas, se desactivan dichos factores. Así, mientras que los ajolotes las pueden volver activar, esto no ocurre en los mamíferos.

KING'S COLLEGE LONDON Reino Unido

Mauro Giacca

"EXISTE UNA TREMENDA NECESIDAD DE OBTENER LA REGENERACIÓN CARDIACA"

El Dr. Giacca es director de la Facultad de Medicina y Ciencias Cardiovasculares y Metabólicas y profesor de Ciencias Cardiovasculares en la Facultad de Medicina y Ciencias de la Vida del King's College de Londres y presidente de la sección europea de la Sociedad Internacional para la Investigación del Corazón (ISHR). Además, es fundador de Forcefield Therapeutics y Heqet Therapeutics, dos nuevas empresas que desarrollan productos biológicos cardiovasculares, y cofundador de Purespring Therapeutics.

Médico de formación, es considerado un experto en la generación de vectores virales para aplicaciones cardiovasculares y el desarrollo de nuevos productos biológicos para la reparación y regeneración cardiaca en pacientes con infarto de miocardio e insuficiencia cardiaca. Su grupo ha logrado regenerar tejido cardiaco tras el daño sufrido después de un infarto. También tiene un gran interés en la biología molecular de la infección por VIH-1.

Su equipo ha conseguido regenerar tejido cardiaco tras el daño sufrido después de un infarto. ¿Cuál fue la clave? Lo que hicimos es un amplio cribado con moléculas que parecen funcionar, aunque no hemos podido comprender

qué es lo que pasa realmente. Empezamos a probar en cardiomiocitos múltiples tratamientos a ver cuál funcionaba. Disponíamos de distintos tratamientos capaces de promover la proliferación cardiaca y los más prometedores eran los microARN. ¡Y funcionaban en ratones y cerdos! El problema es que nuestra idea no se puede aplicar en pacientes, debido a la vía de administración. Ahora usamos como vectores partículas virales que contienen el ARN, que es la misma tecnología que se ha empleado para las vacunas para el COVID de Moderna y Pfizer. Y seguimos buscando la partícula perfecta para el corazón. La forma en la que vemos nuestra aproximación es la siguiente: un paciente con un infarto es tratado en el hos-

cnic conference



pital con el catéter para liberar la arteria ocluida (la causa del infarto) y permitir el flujo sanguíneo. Y al mismo tiempo que se hace eso, o pocos días después, la idea es inyectar en la arteria coronaria estas partículas lipídicas con el ARN para que promuevan la proliferación de los cardiomiocitos existentes y lograr así la regeneración. Sabemos que no se obtendrá una regeneración total, ya que esta está en relación con el tamaño de la lesión, pero, aunque solo funcionara un 30%, 40% o 50%, siempre habría un beneficio clínico.

¿Hablamos entonces de regeneración parcial del corazón?

No es nuestra idea, ya que la queremos total. Pero no es como en el cáncer, donde hay que matar a todas las células tumorales, porque, si dejas una libre, el cáncer se reproducirá. En el corazón, aunque la terapia no sea totalmente efectiva, el beneficio clínico se produciría.

¿Será entonces posible regenerar el corazón después de un infarto en el futuro?

Por supuesto; no estamos muy lejos de lograrlo. Además, existe una tremenda necesidad de obtener la regenera-

ción cardiaca. Tal y como yo lo veo es muy sencillo. Sabemos que las células cardiacas, los cardiomiocitos, pierden su capacidad de proliferar después del nacimiento. Hay datos que nos muestran que una persona con 70 años tiene al menos el 50% de las células cardiacas con capacidad de regenerarse que tenía en el momento de su nacimiento. Es decir, la capacidad de regenerar el corazón a lo largo de la vida es mínima, y clínicamente irrelevante. Ello quiere decir que cuando una persona sufre una enfermedad cardiaca, como un infarto, y una parte del corazón se necrosa o muere, no hay forma de recuperar las células cardiacas perdidas. Y esto ocurre por la incapacidad de las células de regenerarse. Esta situación no es muy diferente de lo que ocurre en otros órganos, como en el cerebro. Nacemos con una cierta cantidad de neuronas, pero la capacidad de proliferar de estas células es inexistente. Y vamos perdiendo neuronas a lo largo de nuestra vida, por lo que no es de extrañar el aumento de enfermedades asociadas a la demencia a medida que la esperanza de vida se incrementa. Y lo mismo ocurre con la vista o la audición; las células de estos órganos tampoco pueden proliferar.

Nos encontramos con que no tenemos tratamiento para ninguna de estas patologías, demencia o enfermedad cardiovascular, pero tampoco para la diabetes, la vista o la pérdida auditiva, porque no sabemos cómo regenerar las células.

Yo les digo a los médicos que les digan a sus pacientes que cuando nacen reciben un regalo en forma de estas células y, cuanto mejor las cuiden, mejor vivirán.

Pero, en mi opinión, la regeneración cardiaca parece ser más sencilla que la del cerebro. En esta, no solo es necesario generar nuevas neuronas, sino que estas fabriquen las mismas conexiones en el cerebro. Y eso es realmente complicado debido a que las neuronas están muy especializadas para hacer determinadas funciones, como controlar el movimiento. Es realmente complejo.

Sin embargo, en el caso del corazón es más sencillo. Y diferente. Las células cardiacas son más simples que las neuronas. Son células mecánicas que pueden integrarse de forma relativamente sencilla con las células residuales del músculo cardiaco para regenerar el corazón. Aquí nos encontramos con el problema de que el corazón no tiene células madre que se puedan activar.

¿Cuáles son los abordajes que están actualmente en marcha?

Existen dos formas de intentar esta regeneración. La primera es producir las células en el laboratorio e implantarlas posteriormente al paciente y la otra es convencer a las células cardiacas del corazón para que proliferen. Las dos opciones son fronterizas.

Sabemos cómo producir células cardiacas a partir de células madre. Después de un infarto perdemos, al menos, 1.000 millones de células cardiacas. Hay tres estudios

clínicos que están generando cerca de estos 1.000 millones de células cardiacas en el laboratorio para implantarlas en el lugar de la lesión cardiaca. El problema con esta aproximación es que las células generadas se encuentran en un fase muy embrionaria y tienen dificultades para comunicarse con las del paciente. No tienen las mismas conexiones.

Ahora se está tratando de madurar estas células para que puedan comunicarse mejor. Pero hemos visto con este tratamiento en los ensayos en laboratorios que en las primeras tres semanas se producen arritmias fatales.

La otra posibilidad es, a partir de estas células madre, en vez de implantarlas directamente en el paciente, crear en el laboratorio una especie de tejido cardiaco, con capacidad contráctil, para después implantarlo en el corazón mediante cirugía. Esto se está haciendo en dos laboratorios en Alemania y se está probando en ocho pacientes en Göttingen. Pero se trata de un procedimiento muy complicado y costoso, además de muy difícil de trasladar a la clínica de forma rutinaria.

La idea más atractiva es convencer a las células cardiacas residuales para regenerarse. Sabemos que algunos animales, como la salamandra o el pez cebra, son capaces de regenerar su corazón, o incluso ratones o cerdos neonatales. Es decir, es posible.

Hay un caso anecdótico de un niño en Viena que sufrió un infarto cardiaco al poco de nacer, algo extremadamente poco frecuente. El niño fue tratado con la tecnología más sofisticada para tratar el trombo, pero el daño en el corazón ya estaba hecho. Sin embargo, fue seguido durante años con pruebas de imagen de resonancia magnética y se vio que, sorprendentemente, tenía un corazón totalmente sano. Se había regenerado totalmente, algo que nunca se había visto antes. (El estudio se publicó en *Circulation Research*).

Entonces, hay una razón por la que no ocurre en los adultos. En los ratones sabemos que la ventana para que se produzca la regeneración es de dos o tres días. En humanos pensamos que es mayor, probablemente meses.

¿Se sabe qué ocurre para que se produzca esta reprogramación en las células?

Este es uno de los misterios más fascinantes, aunque tenemos algunas hipótesis. Por ejemplo, sabemos que el nacimiento es uno de los momentos más traumáticos para un organismo vivo. Antes, todo es sencillo en el vientre de la madre. El corazón del recién nacido, fuera de la madre, tiene que empezar a bombear la sangre sin la ayuda del corazón de la madre para así hacerla circular a todos los órganos. Además, al contrario que antes del nacimiento, cuando el corazón está muy lejos de los pulmones y recibe sangre con poca cantidad de oxígeno, al nacer el corazón se conecta a los pulmones, con lo que la sangre contiene mucho más oxígeno.

Existen evidencias de que hay cambios hormonales. Probablemente haya una combinación de eventos que dice al corazón que deje de dividirse y que se haga más grande porque tiene que empezar a trabajar. La idea es entender estas señales para revertirlas.

Su grupo, además de en la regeneración tras un infarto, también trabaja en la prevención del daño que produce un ataque cardiaco. ¿Cómo?

Otra de nuestras aproximaciones es, en vez de regenerar los cardiomiocitos, prevenir el daño. Hemos descubierto tres proteínas que son capaces de detener la muerte de las células cardiacas después de un infarto de miocardio. Creemos que su uso en un paciente que ha sufrido un infarto en las primeras 24 o 48 horas, incluso en la ambulancia, puede evitar la muerte de los cardiomiocitos. Se trata de inyectar la proteína en la vena para bloquear la muerte de los cardiomiocitos.

Así, en una situación ideal tendríamos diferentes alternativas: primero, el uso de las proteínas para evitar la muerte de las células cardiacas y, posteriormente, tratar de regenerar el corazón con el microARN. Prevenir la muerte y regenerar. Es muy ambicioso.

"Existen dos formas de intentar la regeneración del corazón. La primera es producir las células en el laboratorio e implantarlas posteriormente al paciente y la segunda es convencer a las células cardiacas del corazón para que proliferen"

Usted es médico de formación. ¿Cree que un buen investigador biomédico debe tener vocación de servicio al paciente?

Para ser honesto, tengo que reconocer que cuando decidí estudiar Medicina lo hice con la idea de dedicarme a la investigación, aunque en aquellos momentos no tenía mucha idea de lo que era la carrera científica y mi imagen era un poco romántica. De hecho, no he realizado mucho trabajo clínico con pacientes, pero creo que es muy beneficioso para los investigadores tener un lenguaje común con los clínicos. Tener esa base clínica hace mucho más sencillo trasladar la investigación básica al paciente. Por supuesto que queremos saber muchas cosas, mecanismos, genes reguladores, proteínas, pero también queremos desarrollar terapias que beneficien al paciente.

CUATRO PROYECTOS DEL CNIC

SON SELECCIONADOS EN LA CONVOCATORIA

"PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN EN SALUD 2022" DE LA FUNDACIÓN "LA CAIXA"

Cuatro proyectos del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC) han sido seleccionados por la Fundación "la Caixa" dentro de su convocatoria CaixaResearch de Investigación en Salud 2022.

Los proyectos seleccionados fueron:

- 'Identificar nuevas dianas inmunitarias para tratar las enfermedades cardiovasculares', cuya investigadora principal es la Dra. Almudena R. Ramiro.
- 'Nuevas aproximaciones para regenerar el tejido cardiaco tras un infarto', dirigido por el Dr. Rui Benedito.
- 'Identificando nuevos biomarcadores para la progresión de la insuficiencia cardiaca', cuyo investigador principal es el Dr. José Javier Fuster.

A estos tres se suma un cuarto, 'Diagnóstico rápido de la cardiopatía coronaria para prevenir la mortalidad precoz', un proyecto en consorcio cuya investigadora principal es **Teresa Correia**, del Centro de Ciências do Mar do Algarve (CCMAR) (Portugal), y en el que participa el **Dr. Borja Ibáñez Cabeza**, del CNIC.

IDENTIFICAR NUEVAS DIANAS INMUNITARIAS PARA TRATAR LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

Investigadora principal: Almudena R. Ramiro. Biología de linfocitos B

Financiación: 750.042,40 €

Proyecto en consorcio con: Dr. José Luis Martín Ventura, de la Fundación Instituto de Investigación Sanitaria de la Fundación Jiménez Díaz

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en el mundo y la OMS estima que cada año fallecen por su causa 17,9 millones de personas. Esas muertes están originadas principalmente por la aterosclerosis y los aneurismas aórticos abdominales, las dos patologías de los vasos arteriales más frecuentes. El sistema inmunitario desempeña un papel fundamental en ambas enfermedades. No en vano, están asociadas a una respuesta inmunitaria inflamatoria crónica que implica tanto la inmunidad innata como la adaptativa. Debido a ese rol fundamental a la hora de provocar estas enfermedades, el sistema inmunitario constituye una diana interesante para desarrollar herramientas de diagnóstico temprano y nuevos tratamientos. Sin embargo, esta aproximación se topaba hasta ahora con un escollo:



el conocimiento limitado acerca de qué antígenos disparan la respuesta inmunitaria.

Este equipo ya ha descrito un antígeno de la aterosclerosis y en este proyecto identificará nuevas dianas inmunitarias, tanto para la aterosclerosis como para el aneurisma aórtico abdominal. La investigación allanará el camino para implementar nuevas estrategias que limiten o potencien una respuesta inmunitaria concreta.

NUEVAS APROXIMACIONES PARA REGENERAR EL TEJIDO CARDIACO TRAS UN INFARTO

Investigador principal: Rui Benedito. Genética Mole-

cular de la Angiogénesis **Financiación:** 999.948,04 €

Proyecto en consorcio con: Mariona Graupera, de la Fundació Institut de Recerca contra la Leucèmia Josep Carreras; Holger Heyn, del Centro de Regulación Genómica (CRG); y Rafael Kramann, de la University Hospital RWTH Aachen (Alemania)

El infarto de miocardio es la principal causa de muerte en los países desarrollados y la tercera causa de muerte en países en vías de desarrollo. La mayoría de los infartos



están provocados o bien por isquemia miocárdica o bien por oclusión de la arteria coronaria. Sobreviven a un infarto 7 de cada 10 personas.

El tejido del corazón tiene poca capacidad regenerativa y lo mismo ocurre con las actuales terapias, lo que conduce, al final, a una elevada morbilidad y a costes de salud asociados. En buena medida, la escasa capacidad de regeneración de este tejido tiene que ver con una actividad muy limitada de las células vasculares en la zona infartada. Eso hace que llegue una cantidad de sangre insuficiente a esa área y limita la capacidad de cicatrización y de regeneración.

El grupo buscará caracterizar e identificar vías genéticas y compuestos farmacológicos que puedan activar dichas células vasculares de las zonas infartadas, de manera que se promueva de forma efectiva su crecimiento y se estimule la capacidad de regeneración del tejido, lo que podría abrir la puerta a descubrir nuevas estrategias para prevenir el fallo cardiaco.

Convocatoria CaixaResearch
de Investigacida en Salud anas

Identificando nuevos
biomarcadores para
la progresión de la
insuficiencia cardíaca

José Javier Fuster
Caixiro Nacional de Investigaciones
Cardigonaculares Carbo

IDENTIFICANDO NUEVOS BIOMARCADORES PARA LA PROGRESIÓN DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA

Investigador principal: José Javier Fuster. Fisiopato-

logía Hematovascular **Financiación:** 998.043,28 €

Proyecto en consorcio con: Núria López-Bigas, ICREA - Institut de Recerca Biomèdica (IRB Barcelona); Antoni Bayés Genís, de la Fundació Institut d'Investigació en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol (IGTP); Domingo Andrés Pascual Figal, de la Fundación para la Formación e Investigación Sanitarias de la Región de Murcia; y Manel Esteller Badosa, de la Fundació Institut de Recerca contra la Leucèmia Josep Carreras (Institut Josep Carreras)

Hasta hace poco, se consideraba que la adquisición de mutaciones en las células madre que dan origen a las células sanguíneas solo era relevante para el cáncer. No obstante, cada vez hay más evidencias que señalan que es también una marca distintiva del envejecimiento. De hecho, diversos estudios realizados en humanos han demostrado que las personas que tienen unas mutaciones determinadas en las células sanguíneas, un fenómeno llamado hematopoyesis clonal, presentan altas tasas de mortalidad debido, fundamentalmente, a la enfermedad cardiovascular.

En este sentido, se ha visto que existe una relación entre esas mutaciones y el desarrollo de insuficiencia cardiaca, una patología en la que el corazón no bombea la sangre de manera eficiente.

El proyecto colaborativo MyoClonal combinará estudios en humanos y en ratones con el objetivo de comprender mejor la relevancia de la hematopoyesis clonal en la enfermedad cardiovascular. Los investigadores estudiarán en profundidad el efecto de distintas mutaciones adquiridas en células sanguíneas sobre la insuficiencia cardiaca. El conocimiento que generen permitirá tratar mejor a los pacientes con esta patología, los cuales suelen requerir hospitalizaciones frecuentes y presentan un riesgo elevado de muerte.

DIAGNÓSTICO RÁPIDO DE LA CARDIOPATÍA CORONARIA PARA PREVENIR LA MORTALIDAD PRECOZ

Investigadora principal: Teresa Correia, del Centro de Ciências do Mar do Algarve (CCMAR) (Portugal) Proyecto en consorcio con: Borja Ibáñez Cabeza. Laboratorio Traslacional para la Imagen y Terapia Cardiovascular

La cardiopatía coronaria (CC), que es la principal causa de muerte a escala mundial, se produce cuando el flujo de sangre al corazón queda restringido. La detección precoz de esta patología es de suma importancia para prevenir acontecimientos potencialmente mortales.

Actualmente, el método más utilizado para la detección precoz de la CC es la angiografía coronaria. Esta prueba proporciona imágenes del flujo de sangre por las arterias coronarias hacia el corazón. El problema es que se trata de un procedimiento invasivo que requiere ingreso hospitalario y expone al paciente a radiación. Por tanto, además de ser caro, resulta muy poco práctico para la detección rutinaria.

Existe una alternativa a la angiografía: la resonancia magnética cardiaca de perfusión (RMC de perfusión). A diferencia de la angiografía, este es un procedimiento seguro y no invasivo. Sin embargo, tiene dos inconvenientes: una baja calidad de imagen y una cobertura incompleta del corazón. Por otro lado, la interpretación de los datos es compleja y requiere personal altamente capacitado. Estos factores han dificultado la adopción generalizada de la RMC de perfusión.

Para superar estos inconvenientes, los investigadores del presente proyecto combinarán modelos matemáticos del flujo sanguíneo cardiaco, RMC de perfusión y reconstrucción de imágenes para obtener datos sin precedentes sobre la salud del corazón.

Los resultados del proyecto contribuirán a mejorar el diagnóstico y el tratamiento de la CC y, en última instancia, permitirán aumentar las tasas de supervivencia, la calidad de vida y la seguridad de los pacientes.

INSTITUT DE RECERCA BIOMÈDICA (IRB BARCELONA) España

Alejo Rodríguez-Fraticelli

"EL RIESGO DE LAS TERAPIAS CELULARES ES QUE NO CONSIGAMOS HACERLAS LO SUFICIENTEMENTE RÁPIDAS Y ESCALABLES"

Alejo E. Rodríguez-Fraticelli nació en Argentina. En 2008 se trasladó a Madrid, donde estudió Bioquímica, y se doctoró en Biología Celular y del Desarrollo en la Universidad Autónoma de Madrid en 2014. Posteriormente, se trasladó a Boston (EE.UU.) para trabajar en la determinación del destino celular en la hematopoyesis en la Universidad de Harvard y el Boston Children's Hospital. Durante su estancia postdoctoral, Alejo Rodríguez-Fraticelli trabajó en el desarrollo de métodos para el rastreo de linajes unicelulares en el sistema hematopoyético. Sus investigaciones han permitido establecer una manera revolucionaria de conectar estados celulares con destinos celulares a través de análisis clonal, para determinar cómo la variación del estado celular contribuye a la heterogeneidad fenotípica celular. Desde 2021, Alejo Rodríguez-Fraticelli es jefe de grupo del Instituto de Investigación Biomédica (IRB Barcelona), donde dirige el laboratorio Quantitative Stem Cell Dynamics. A nivel personal, su grupo pretende ser un equipo diverso, con diferentes etnias y filosofías, y con pasión por compartir recursos y conocimiento.

¿De dónde viene su interés por la ciencia?

Estudié en Argentina. Me mudé a España para poder hacer mi carrera científica. Antes de finalizar mi tesis había tenido un par de estancias en EE.UU. y al final me fui allí siete años, trabajando en el campus de la Universidad de Harvard y el Boston Children's Hospital.

Allí trabajé dentro del área científica del Hospital, que es internacionalmente reconocido por haber iniciado los tra-

tamientos de cáncer infantiles hace más de 60 años. Se trata de uno de los mejores entornos científicos para poder estudiar algo que a mí me parece fascinante, que es el origen de los tumores y las células madre de la sangre.

Hay muchos cánceres que tienen su origen en las células de la sangre, pero, cuando hemos empezado a estudiar y entender dicha heterogeneidad en las células hematopoyéticas, nos hemos dado cuenta de que, en el fondo, esta heterogeneidad no solamente tiene un papel en el cáncer, sino que desempeña un rol en todas las enfermedades: inmunes, inflamatorias de diferentes tipos e, incluso, en las enfermedades cardiovasculares.

Creo que los trabajos que hice, que son los que me han llevado ahora a poder establecer mi propio grupo de investigación, realmente subrayan que tenemos que entender la biología con esta nueva visión; en lugar de tratar a los tejidos, a las células de los tejidos como poblaciones uniformes homogéneas, que se comportan de una forma más o menos uniforme, hemos visto que esa aparente uniformidad está compuesta de una multiplicidad de comportamientos celulares que están muy definidos y dominados por los orígenes de estas células. Es decir, las células que durante el desarrollo han dado lugar a estas poblaciones influyen muchísimo en su comportamiento, su respuesta y en muchísimos contextos de la enfermedad.

Esto nos ha abierto los ojos y ahora empezamos a entender esta variación, que todos sabíamos que estaba ahí pero que la habíamos dejado de lado. Pero ahora hemos dado con una de las claves, y es que hay un alto componente intrínseco de cada una de estas células, que es heredable y que por lo tanto se propaga a través de las generaciones celulares. Cuando una célula se divide, por ejemplo cuando nos desarrollamos y en el mantenimiento de nuestros tejidos, las células hijas heredan unas características que todavía no las tenemos bien determinadas, pero que van a definir muchísimo su funcionamiento.

Y esto, aunque lo hemos descubierto en la sangre, creemos que probablemente es válido para todas las células de nuestro organismo, desde el corazón hasta el cerebro, hígado, huesos, etc. Pero debido a las herramientas disponibles, era más fácil de aplicar a las células de la sangre.

Entonces, ¿la probabilidad de tener una enfermedad se hereda a través de estos linajes celulares?

Es perfectamente posible que la única diferencia por la que una célula muta y a ti te provoca un cáncer y a mí no es por el desarrollo del linaje celular. Evidentemente hay un componente muy fuerte de otros factores: ambientales, genéticos, etc.; sabemos que hay montones de procesos, pero nunca habíamos pensado en este como un factor definitorio. Creo que va a ayudar a explicar mucho de la biología que ahora mismo no podíamos explicar. Es un campo totalmente en expansión; ahora somos 20 grupos en el mundo estudiando estas cosas de esta forma, pero vamos a ser 100 a finales de año y miles al final de la década.

¿El proyecto europeo de 1,5 millones de euros que le han concedido el Consejo Europeo de Investigación (European Research Council: ERC en sus siglas en inglés) va en esa línea?

Queremos entender un proceso muy importante que es el envejecimiento. Ahora mismo vemos el envejecimiento como algo relativamente estocástico, y nos preguntamos si hay algo intrínseco en el proceso que define qué células van a envejecer peor. En caso de que así sea, podríamos eliminarlas antes, podríamos atajar el problema de raíz y no esperar a que envejezcamos para abordar el envejecimiento. Y esto es muy interesante por muchas razones: la primera porque debería ser una terapia más o menos específica, no



dirigida a todas las células del cuerpo, sino solo a aquellas que están predeterminadas a envejecer. Y porque, como ya se sabe, siempre es más fácil prevenir que curar. Queremos estudiar si el envejecimiento realmente es algo que podamos prever a nivel celular y, por lo tanto, tratar.

¿Qué opciones de tratamiento serían posibles?

Hay varias posibilidades. Lo primero es encontrar rutas, mecanismos que estén presentes en estas células que envejecen y que nos permitan minimizar el impacto de su función alterada, que no se expandan, por ejemplo. Al final, uno de los grandes problemas que tenemos con el envejecimiento es que ciertas poblaciones celulares se van acumulando en nuestro organismo. En la hematopoyesis sabemos que este tipo de mantenimiento de poblaciones que no son funcionales va creciendo con el tiempo y queremos ver si efectivamente podemos identificar los mecanismos que puedan prevenir dicha expansión.

Y la otra es con terapias celulares; es decir, buscando una forma de modificar las células 'envejecidas', quizás extrayéndolas del organismo y refundiéndolas, por ejemplo, a través de terapias genéticas o epigenéticas.

Y, por supuesto, está la posibilidad también de no usar directamente las células hematopoyéticas, sino hacer terapia celular basada en inmunoterapia.

La inmunoterapia ha tenido mucho éxito en algunos cánceres; sin embargo, el principal cuello de botella a la hora de aprobar fármacos es el riesgo que puedan tener para los pacientes que son tratados. El hecho de que tantos pacientes con cáncer hayan sido tratados exitosamente con inmunoterapia celular abre la puerta a que se apliquen estas terapias como seguras y tolerables para otro tipo de enfermedades. Ya hay muchos estudios, y en los próximos años veremos terapias con células inmunes modificadas para tratar enfermedades, desde el alzhéimer hasta cardiopatías o enfermedades renales. Va a haber una explosión de inmunoterapias precisamente porque son muy tolerables para nuestro cuerpo.

¿A lo mejor lo que ven las compañías y los gobiernos es lo que cuesta cada tratamiento del paciente?

Este es el riesgo de las terapias celulares: que no consigamos hacerlas lo suficientemente rápidas y escalables. El principal escollo que tenemos con las terapias celulares es que son las propias células del paciente. Y esto trae problemas; es un proceso lento y más costoso. Si pudiéramos, como cualquier otro producto, universalizarlas, entonces sería más asequible.

Ya hay centros públicos, como el Hospital Clínic de Barcelona, que tienen su propia línea de terapia celular. ¿Puede esto hacer las cosas más sencillas?

Pero siguen siendo células de los propios pacientes. En el Hospital Clínic de Barcelona se han dado cuenta de que se pueden hacer las cosas más rápidas si las hacen todas *in house*. Es decir, todo el *pipeline* lo tienen centralizado. Y esto lo saben las compañías farmacéuticas, porque antes tenían la cadena de montaje distribuida y ahora la están integrando dentro de una sola línea de producción. Las células universales van a dar la clave, pero esta terapia celular será mucho más potente cuantas más aplicaciones tenga, e incluso más barata. Hay que buscar la forma de usar las terapias celulares de manera más ubicua. Y esto llegará, especialmente por su bioseguridad.

Estoy seguro de que en la próxima década o dos se avanzará mucho en este campo, también en la forma de administrar los fármacos a los lugares específicos. A veces creemos que tienen que ser los linfocitos, las células inmunes, las que hagan la función, pero también podemos llegar a otras células, para secretar fármacos que sean útiles allá donde sea necesario. Se está poniendo muchísima atención en este campo, pero evidentemente hay mucha ciencia por hacer.

Su trabajo como científico está muy dirigido a la clínica...

La investigación siempre me ha gustado más que la parte médica. Siempre me ha fascinado la parte tecnológica, y de pequeño era un fan de la ciencia ficción; me encantaban las historias de Isaac Asimov y Michael Crichton. ¡Me apasionaban! Y siempre me gustó mucho este aspecto biotecnológico. Creo que soy un hijo de la generación del genoma; es decir, soy parte de la generación que empezó a elegir qué carrera iba a hacer en el momento exacto en el que se publicó el genoma y, de repente, la biología cambió para siempre. Una disciplina que era menos objetiva de lo que es hoy día cambió radicalmente con el advenimiento de las tecnologías de secuenciación. Pasamos de una época, creo

que la edad oscura de la biología, en la que no se sabe lo que hay, se va un poco a ciegas, encontrando funciones, mecanismos y genes en base a la mutación, y de repente se publica el genoma humano. Es decir, está todo ahí, todo lo que nos hace ser como somos. Entonces, si está todo ahí, tenemos que poder descifrarlo.

Y esto a muchos de nosotros, que vivimos esa revolución cuando teníamos que decidir qué era lo que queríamos hacer, nos causó un gran impacto y fue muy obvio para mí decidirlo: este es el siguiente gran reto de la humanidad de los próximos 100 años.

"En los próximos años veremos terapias con células inmunes modificadas para tratar enfermedades, desde el alzhéimer hasta cardiopatías o enfermedades renales. Va a haber una explosión de inmunoterapias precisamente porque son muy tolerables para nuestro cuerpo"

¿Por qué la biología?

Tuve un par de eventos clave que obviamente, como mucha gente, han sido interacciones con científicos que me abrieron los ojos. En mi caso, desde bastante temprano me empezó a apasionar mucho la biología celular, los mecanismos relacionados con el desarrollo; es decir, cómo las células cambian su forma o su funcionamiento. Pasamos de ser una célula que no tiene prácticamente ninguna identidad a la diversidad de trillones de células que componen nuestro organismo. Esto siempre fue fascinante para mí. Inicialmente me atrajo muchísimo el mundo de la *Drosophila* (mosca de la fruta). Y empecé fascinándome por algunas cuestiones: los patrones de desarrollo, los genes de segmentación, etc. Más tarde, la pregunta más importante para mí era saber cómo están regulados estos procesos a través del genoma. Y sabía que quería hacer un estudio postdoctoral para aprender técnicas de secuenciación, entender las funciones y expresión génica, trabajar más cerca de ese campo. Elegí un laboratorio para poder seguir mis estudios, colaborar con Fernando Camargo en el Children's Hospital de Boston, que en ese momento estaba empezando a desarrollar esta vía nueva de analizar las historias celulares, célula a célula, algo que antes no se había podido hacer desde el punto de vista tecnológico. Me gustó mucho la idea de desarrollar nuevas tecnologías, de meterme de lleno en temas de expresión génica y dinámica.

Desde ese momento, para mí a la hora de establecer mi laboratorio es fundamental entender las consecuencias de estos procesos. Ahora que tenemos más información, el objetivo es encontrar nuevos tratamientos.

Habla de aplicación clínica de su investigación. ¿Considera importante haber trabajado en un hospital para tener esta idea traslacional de la ciencia básica?

Seguro, porque es una cosa que no me pasaba en la Universidad cuando hice la tesis y estaba en un entorno muchísimo más académico. Trabajar dentro de un hospital, estar en contacto con pacientes, estar financiado por fundaciones que están también formadas muchas de ellas por familiares o pacientes, me cambió mi perspectiva de muchas cosas. Por ejemplo, descubrí que la empresa científica no es solo una cosa de los científicos, sino que es una empresa social, de todos los individuos de una sociedad, que son los que mueven el progreso de esa sociedad. Me marcó mucho la época en la que trabajé en la Fundación de la Fibrosis Quística, con el desarrollo de las primeras terapias. Prácticamente no había ninguna solución para los pacientes con esta enfermedad y allí vi cómo ellos, a través de la Fundación y con la creación de proyectos científicos financiados por la Fundación, generaron una empresa de billones de dólares, o financiaron una buena parte de la misma, y trataron a miles de pacientes con fibrosis quística en el mundo. Haber vivido eso y ver cómo del apoyo a una idea científica se crea algo así es espectacular, y esto me cambió mucho la vida.

"Tenemos que hacer unas bases teóricas mucho más fuertes, porque cada vez la ciencia que se hace es más multidisciplinar. No puedes pretender llegar a la solución de un problema centrándote únicamente en tu micromundo de conocimiento, porque no es así"

Hasta ese momento, yo lo veía como una cosa muy disociada, como que no era todo lo mismo; estaba la ciencia académica, y luego la ciencia traslacional, que eran dos cosas separadas. Y esto me hizo ver que no; los pacientes están casi tan implicados como tú o más en los mecanismos moleculares, las bases biológicas, etc., y quieren saber exactamente lo que le está pasando a su hijo o a su hermana o a su madre. Y esto me abrió mucho la mente; no se trata de dos mundos diferentes, es un mismo continuo.

Pienso que es un deber de todos, pero tenemos que explicarlo bien. A una persona como yo, que nunca tuvo esa vocación biomédica, el haber tomado esta decisión me ayudó muchísimo a refinar mi mensaje, a saber cómo contar las cosas a los pacientes y explicarles cómo lo que estamos haciendo nosotros puede ser algún día una solución.

Además, muchas de estas personas no buscan soluciones solamente para ellas o sus familiares, sino que no quieren que le pase a nadie más. Es, en el fondo, la esperanza lo que está detrás de todo lo que hacemos.

Y eso de alguna manera, ¿determina la gente que conforma su grupo?

Hay personas que tienen una vocación traslacional muy fuerte, complementada por una base teórica, pero son los menos. Esto, en mi opinión, refleja un problema de la educación que tenemos hoy en día, que quizás es demasiado especializada y no otorga unas bases teóricas fuertes que funcionen para sentar el conocimiento académico necesario para enfrentar problemas multidisciplinares.

Al final, eres un especialista en una materia concreta. Es un problema grave que tenemos que afrontar desde el punto de vista educativo. Tenemos que hacer unas bases teóricas mucho más fuertes, porque cada vez más la ciencia que se hace es muy multidisciplinar. Un día eres físico, al día siguiente matemático o médico. Y tienes que trabajar en todo, tienes que poder, por lo menos, integrar ese conocimiento. No puedes pretender que vas a llegar a la solución de un problema centrándote únicamente en tu micromundo de conocimiento, porque no es así.

En mi grupo intentamos suplir las desventajas del sistema educativo y académico contratando gente de diferentes áreas para formar un grupo dinámico y diverso. En mi opinión, así se hace mejor ciencia, más productiva en todos los términos. Y hablo no solamente de diversidad en cuanto a su formación académica, sino de diferentes orígenes, culturas, naciones, sexo. Todo genera un grupo más diverso, más productivo, las ideas son más originales, las interacciones son más emocionantes y los resultados son más inesperados.

Uno de los aspectos de los que hablan algunos investigadores que han acudido al CNIC es el número tan reducido de postdocs extranjeros en España...

Tenemos un problema grande en este país, que es que no hay un sistema para reclutar talento. No tenemos un sistema legislativo que proteja y promueva la atracción de talento. Debería haber un sistema de protección, como hay en otros países de Europa, que tienen mecanismos muchísimo más fluidos de reclutamiento de talento.

Tenemos una crisis brutal poblacional; dentro de 20 o 30 años más de la mitad de la población va a estar prácticamente en edad de jubilarse. Hay una crisis absolutamente terrible y si no traemos talento internacional lo vamos a pagar carísimo.

¿Ayuda la nueva Ley de la Ciencia?

No, se trata de una ley terriblemente nacional y yo lo entiendo. Hay una crisis de fuga de cerebros que hay que paliar y hay que contener, porque es dramático que las personas más talentosas del país estén desarrollando su carrera fuera. Pero, en mi opinión, el problema de atraer talento extranjero es posiblemente más grave. Hay muchísimos trabajos para gente talentosa de fuera que quiere venir, pero no lo hacen por las trabas burocráticas. No tiene ni pies ni cabeza.

Hay que tener en cuenta que antes la ciencia iba más lenta. Pero ahora es una carrera, una carrera brutal. El tener o no una patente multibillonaria puede depender perfectamente de que esta máquina nueva que acaba de salir al mercado la puedas comprar el mes que viene y no el año que viene. Esto es lo que está cambiando absolutamente las reglas del juego. Hay muchísima competencia y necesitamos unas reglas para ser competitivos.

Alejo Rodríguez-Fraticelli participó en el Seminario CNIC 'Clonal determinants of blood stem cell heterogeneity', invitado por Rui Benedito.

NATIONAL HEALTH AND MEDICAL RESEARCH COUNCIL MONASH UNIVERSITY Australia

Mark Febbraio

"NUNCA SE PODRÁN OBTENER TODOS LOS BENEFICIOS DE HACER EJERCICIO EN UNA PASTILLA"

Mark Febbraio es investigador principal del National Health and Medical Research Council y director del Laboratorio de Metabolismo Celular y Molecular del Programa de Descubrimiento de Fármacos del Instituto de Ciencias Farmacéuticas de la Universidad Monash de Australia.

El equipo de Mark Febbraio se centra en identificar genes, proteínas y vías que son importantes en las enfermedades metabólicas y en ciertos tipos de cáncer relacionados con la obesidad, para después desarrollar terapias que activen o bloqueen la vía de interés. En la actualidad, ya tienen algunos fármacos candidatos en investigación.

Mark Febbraio, además, es director de operaciones de N-Gene Research Laboratories Inc., una empresa de bio-

tecnología con sede en EE.UU., y fundador y director de operaciones de la empresa Kinomedica. Su investigación se centra en la comprensión de los mecanismos asociados al ejercicio, la obesidad, la diabetes de tipo 2 y el cáncer, y su objetivo es desarrollar nuevos fármacos para tratar enfermedades relacionadas con el estilo de vida. Es autor de más de 260 artículos y ha ganado premios a nivel internacional y nacional. Antes de dedicarse de pleno a la investigación, Mark Febbraio fue un atleta profesional ganador de varios triatlones.



¿Qué lleva a un atleta profesional a dedicarse a la investigación?

Yo he sido un atleta profesional y he pasado varios años compitiendo en triatlones en todo el mundo. Desde siempre he estado fascinado por el rendimiento y la resistencia humana a partir de mi propia experiencia. Completé mi doctorado en la Universidad de Victoria (Australia) sobre cómo las temperaturas ambientales extremas pueden afectar el metabolismo muscular durante el ejercicio.

¿Su trabajo trata de reproducir los efectos del ejercicio sobre el cuerpo humano?

Mi investigación se centra en los beneficios que tiene el ejercicio sobre la salud, especialmente en enfermedades como la diabetes, enfermedades cardiovasculares y algunos tipos de cáncer. La idea es desarrollar fármacos que imiten de alguna manera el ejercicio. Trabajamos con un fármaco que es un péptido muy parecido a la interleucina 6, porque hace muchos años descubrimos que, cuando se hace ejercicio, el músculo libera IL-6, lo que mejora la salud metabólica.

Hemos desarrollado un fármaco, pero hay algunos aspectos de la interleucina 6 que también son perjudiciales para nuestra salud, ya que la IL-6 puede ser proinflamatoria en algunas circunstancias. En este caso, hemos modificado la molécula para hacer que tuviera todas las cosas buenas de ella y eliminar las malas. Los resultados se publicaron en *Nature*.

Tenemos la esperanza de llevar este fármaco a ensayos clínicos. Ya hemos pasado la fase de primates no humanos. El problema que podemos tener es que la molécula puede ser inmunogénica; no lo sabemos, pero ahora estamos trabajando con una compañía que desarrollan modelos de inteligencia artificial para asegurarnos de que no haya inmunogenicidad en la molécula. Entonces podremos ir a un ensayo en fase 1.

¿Sabe que si funciona va a hacerse millonario?

Sí, lo sé. Hemos creado una empresa fundada por un fondo de capital riesgo de Nueva York para intentar comercializar el fármaco y, con suerte, vendérselo a una gran compañía farmacéutica. Ese es el objetivo.

¿No teme convertir a las personas en vagos con una pastilla que imite los efectos beneficiosos de hacer ejercicio?

No. Nunca se podrán obtener todos los beneficios de hacer ejercicio en una pastilla. No va a pasar; el ejercicio es un gran antidepresivo, es bueno para tus huesos, para tu salud mental y física... No puedes conseguir todo eso en una pastilla.

Pero mucha gente opta por no hacer ejercicio y se enferma, así que lo que estamos tratando de hacer es desarrollar medicamentos que ayuden a las personas con sobrepeso, sedentarias, etc.

En mi opinión, la sociedad necesita ser educada, y una de las cosas que creo que tenemos que hacer en el futuro es tener cuidado acerca de cómo planificar las ciudades, porque si nos fijamos en una ciudad como, por ejemplo, Copenhague —donde es muy difícil conducir y hay muchos carriles bici—, la gente hace ejercicio y hay muy poca obesidad. Pero si salimos de la ciudad y nos adentramos en otras zonas de Dinamarca, que carecen de este tipo de infraestructuras, volvemos a ver obesidad. Así que creo que esta es una de las cosas que tenemos que hacer para avanzar.

Pero lo otro que tenemos que abordar es cómo podemos modificar el comportamiento para que las enfermedades relacionadas con el estilo de vida se reduzcan al mínimo; porque ahora mismo estas enfermedades siguen aumentando, y la obesidad aún no se ha estabilizado, sigue en fase de crecimiento. Sabemos que la obesidad está relacionada con el 60% de los cánceres; no se trata solo de enfermedades cardiovasculares, o de demencia. Se trata de todas las enfermedades que no son transmisibles.

¿Cómo podemos hacer frente a esta pandemia?

Una de las cosas que no hemos sido capaces de hacer es diseñar alguna intervención farmacológica que suprima el apetito o el hambre. Esto supone un gran reto para la ciencia, porque la zona del cerebro, el hipotálamo, donde se regulan todas las vías del hambre, es también la misma zona del cerebro donde se regula el estado de ánimo. Los fármacos que en el pasado se han dirigido a los receptores cerebrales que modifican la necesidad de comida y el hambre han tenido efectos secundarios negativos, como psicosis y depresión. Por lo tanto, es un gran reto para los científicos desarrollar un fármaco que pueda regular el hambre.

Lo que ahora nosotros estamos intentando es desarrollar un medicamento que aumente ligeramente el gasto energético. Por ejemplo, los fármacos dirigidos a la grasa parda podrían ser muy importantes en el futuro, porque se podría aumentar ligeramente el metabolismo de una persona y, aunque se coma la misma cantidad de alimentos, perder peso.

Los otros retos, aparte de los científicos, consisten en tener un buen mensaje de salud pública para que la gente intente comer más sano y hacer ejercicio. Porque sabemos que son las personas con menor nivel educativo o socioeconómico las que tienen un mayor riesgo de obesidad

Pero ese no es el único problema, el problema que tenemos es que hay personas infrarrepresentadas de grupos minoritarios que viven en las sociedades occidentales y a ellos les afectan todos los problemas. La mayoría de estas personas han cambiado su estilo de vida, incluida la ingesta de alimentos.

En este escenario, ¿cuál es la responsabilidad de la industria alimentaria?

La industria alimentaria siempre va a tratar de explotar a la sociedad, porque son organizaciones privadas con sus accionistas que reclaman beneficios. Pero si usted piensa sobre el papel de los gobiernos, vemos que se puede hacer un montón de trabajo para reducir el consumo de azúcar entre la población. Países como Australia han pro-

hibido algunos aditivos, como los siropes de maíz ricos en fructosa. Pero otros como EE.UU. no, ¿por qué? No hay más que mirar lo poderosa que es la industria del maíz en ese país. Los gobiernos tienen la responsabilidad de proteger a sus ciudadanos.

Hay cosas que vamos sabiendo del azúcar; sabíamos que era malo para la diabetes u obesidad, pero ahora se ha visto que se relaciona con el cáncer. Así que la responsabilidad de la industria alimentaria y de los gobiernos es educar a la gente sobre qué comer y cómo asegurarse de que las frutas y verduras frescas sean accesibles y no un lujo.

"Mi investigación se centra en los beneficios que tiene el ejercicio sobre la salud, especialmente en enfermedades como la diabetes, enfermedades cardiovasculares y algunos tipos de cáncer. La idea es desarrollar fármacos que imiten de alguna manera el ejercicio"

"Sabíamos que el azúcar era malo para la diabetes o la obesidad, pero ahora se ha visto que está relacionado con el cáncer. La responsabilidad de la industria alimentaria y de los gobiernos es educar a la gente sobre qué comer y asegurarse de que las frutas y verduras frescas sean accesibles y no un lujo"

¿Tiene sentido que sea más caro adquirir productos frescos que los elaborados por las grandes cadenas de comida rápida?

En algunos países, la inflación de los precios está haciendo que muchas personas no puedan acceder a los alimentos frescos. Escenarios como la guerra de Ucrania están encareciendo los productos. En Australia, por ejemplo, tenemos otro problema: antes de la pandemia venían muchas personas a trabajar en las granjas, pero ahora no se conceden tantos visados, lo que ha hecho que se encarezcan los precios de esos alimentos. Y eso hace que tengas que pagar más por lo mismo, lo que ha provocado una mayor inflación.

Mark Febbraio impartió el seminario 'Role of gp130 receptor activation in metabolic disease, cancer and atherosclerosis', invitado por la Dra. Guadalupe Sabio y la Dra. M. Ángeles Moro.

UNIVERSIDAD DE BARCELONA España

Esteban Hoijman

"CAMBIÉ LA ARQUITECTURA Y LA ANTROPOLOGÍA POR LA CIENCIA"

Esteban Hoijman es biólogo celular y del desarrollo a causa de un profesor de filosofía que le habló del VIH, el virus que causa el sida. Obtuvo su Licenciatura y Doctorado en Ciencias Biológicas en la Universidad de Buenos Aires (Argentina) y se especializó en microscopía avanzada, investigación en pez cebra y mecanobiología en el Centro de Microscopía Avanzada de la Universidad de Buenos Aires y en el Instituto Hubrecht (Países Bajos). Su primer postdoctorado lo realizó en la Universidad Pompeu Fabra de Barcelona, donde desarrolló un sistema para obtener imágenes de la dinámica celular durante la morfogénesis de tejidos en embriones vivos. Para su segundo postdoctorado, se unió en 2017 al grupo formado de Verena Ruprecht en el Centro de Regulación Genómica, donde integró su experiencia previa en imágenes de células individuales dentro de embriones vivos con su conocimiento de la biología epitelial y la muerte celular. Allí descubrió un mecanismo fagocítico capaz de eliminar células madre defectuosas de embriones tempranos antes de la formación del sistema inmunitario, revelando la función protectora más temprana de un tejido durante la ontogenia (Hoijman et al., Nature 2021; destacado en Nature Reviews Molecular Cell Biology). En 2021 se incorpora a la Universidad de Barcelona como Serra Hunter Lecturer Professor y jefe de grupo, y recientemente ha recibido una beca del Ministerio de Ciencia e Innovación español.



Usted iba para arquitecto o antropólogo. ¿Qué ocurrió?

Fue gracias a un profesor de filosofía al que un día se le ocurrió explicar algunas cosas sobre biología y me pareció flipante. Nos explicó cómo funcionaba el VIH, cómo afectaba al organismo, sus mecanismos para infectar una célula, etc. ¡Me entusiasmó! Cambié la arquitectura y la antropología por la ciencia. Esas charlas sobre mecanismos de biología en general, y el VIH en particular, me despertaron un interés por la biología que nunca más se ha ido.

Ahora tiene su propio grupo en la Universidad de Barcelona-IDIBELL...

Empezamos estudiando el desarrollo embrionario y cómo los embriones, y los tejidos en general, se pueden defender de situaciones problemáticas, como estrés, independientemente de la función del sistema inmune; es decir, cómo son capaces de autoprotegerse de distintos tipos de perturbaciones. Nos centramos en el embrión, pero también nos interesan otros tejidos y órganos adultos.

¿Qué diferencias hay de estar en un grupo a tener el suyo propio?

Es una situación complicada que depende de varios factores, como la financiación disponible. Ser el líder de un grupo implica hacer un montón de tareas que son cuasi empresariales y para las cuales no estamos muy formados, pero, si estás en una institución con recursos, es más sencillo delegar en otras personas. Ahora bien, si no hay esos recursos, uno tiene que absorber este tipo de tareas, lo que supone un desafío complicado. Sin embargo, este reto motiva a seguir, a poder desarrollar mis ideas.

¿Qué cualidades busca en un investigador?

El único requisito esencial es, por supuesto, que tengan un gran interés por lo que van a hacer; yo hablo de pasión. Y que lo tengan por cualquier tarea que vayan a desempeñar, ya sea más de investigación o más técnica. La pasión por la ciencia es indiscutible.

Yo lo doy todo, pero no solo por los objetivos que vamos a conseguir, que son muy importantes, sino por el trabajo en sí mismo. A mí me motiva la tarea de descubrir, investigar. Así, alguien que sea muy capaz y que tenga las mejores notas, pero al que no le interese lo que hace, no va a encajar nunca en mi grupo. Y sin embargo, una persona que tenga muchísima motivación, aunque le cuesten más algunas cosas, yo personalmente voy a encontrar la manera de sacar lo mejor de ella. Por supuesto que necesitamos los mejores en mi grupo, pero el requisito indispensable es que tienen que venir con esa pasión por lo que hacen. La investigación no es una actividad donde, en la mayoría de los casos, se gane mucho dinero. Tampoco es que sean personas que vayan a conseguir fama ni nada por el estilo, sino que es una tarea muy vocacional.

Esta tarea vocacional la veo en todos los casos de investigadores que admiro: tienen esa pasión por la investigación en sí misma.

Regeneración, cómo funciona y cómo se puede promover. ¿Desde cuándo quiere estudiar este campo?

Yo siempre tuve claro que me interesaba el desarrollo embrionario; cómo se forman las estructuras. Al principio me atraía la idea de construir casas, pero lo cambié por construir estructuras biológicas. Este campo de la regeneración está también muy relacionado con el desarrollo temprano, que no es otra cosa que formar estructuras de cero del desarrollo embrionario.

¿Qué similitudes hay entre el desarrollo embrionario y los procesos de regeneración en el adulto?

No son tan distintos, aunque tienen algunas diferencias que son tan importantes que hacen que, como adultos, no seamos capaces de regenerar y fabricar tejidos o partes de órganos tan bien como lo hacíamos durante la fase de desarrollo embrionario. Sin embargo, comparten muchas estructuras, y es por eso básicamente que los avances en mecanismos de regeneración parten del conocimiento de los mecanismos del desarrollo embrionario. Sabemos que las moléculas de señalización, los genes que determinan los procesos, son los mismos, pero hay unas pequeñas diferencias que son lo que cambia todo. Los modelos animales de regeneración son muy importantes. Hay animales que pueden regenerar el corazón, como un pez, hasta otros que pueden regenerar una cabeza, como un gusano. Este animal, de adulto, retiene esa capacidad de desarrollo embrionario.

Desde el punto de vista funcional, un corazón de pez y un corazón de humano, aunque tengan algunas diferencias, comparten muchas similitudes. La cuestión es saber por qué los humanos no podemos regenerarnos como un pez. Si encontramos cuáles son esas pequeñas diferencias, podemos tratar de saltar ese gap y determinar cómo podemos regenerarnos.

¿A mayor complejidad de un organismo, menor capacidad de regeneración?

Un poco sí. Hay muchas evidencias que apoyan eso de que es la complejidad lo que dificulta la capacidad de regenerar, aunque yo creo que esa no es la única explicación. Estamos perdiendo algunos eslabones que todavía no entendemos. Por supuesto que, a medida que conocemos más y vemos que hay genes que tienen un silenciamiento, que hay genes que se dejan de expresar en el adulto, el hecho de volver a expresarlos requeriría reactivar programas que no queremos activar, porque, por ejemplo, podrían ser peligrosos al producir diferenciación o proliferación patológica en tejidos.

¿Qué otras líneas de investigación está desarrollando su laboratorio?

Mi laboratorio básicamente se centra en tratar de estudiar cómo un tipo de tejido, el epitelial, es capaz de llevar a cabo funciones inmunes. El sistema inmunitario tiene distintas funciones; no solo defendernos contra agentes infecciosos, sino, por ejemplo, combatir células cancerígenas, eliminarlas, etc. También se encarga de destruir las células que se mueren en un tejido, ya sea por el recambio normal que ocurre en todos los tejidos o por algún daño puntual. Y se sabe desde hace tiempo que los tejidos epiteliales son capaces de participar en esa función de eliminación.

Lo que nosotros descubrimos es que en una fase muy primigenia el embrión tiene un epitelio que desempeña una función protectora, porque es capaz de eliminar las células que se mueren en su interior. Esto pasa en una etapa en la que el embrión no tiene ninguna célula inmune y aparentemente carece de células diferenciadas. En este contexto embrionario, lo que nosotros planteamos es que este epitelio es capaz de proteger al embrión cuando no hay sistema inmune. Vendría a ser como un sistema inmune. De hecho, es el primer tejido que se forma de todos los vertebrados, incluyendo los humanos. Y tiene, entre otras funciones, la capacidad de proteger al embrión de alguna manera. Es decir, lo primero que se forma es un tejido que protege al propio embrión.

"Desde el punto de vista funcional, un corazón de pez y un corazón de humano, aunque tengan algunas diferencias, comparten muchas similitudes. La cuestión es saber por qué los humanos no podemos regenerarnos como un pez. Si encontramos cuáles son esas pequeñas diferencias, podemos tratar de saltar ese gap y determinar cómo podemos regenerarnos"

Ahora estamos tratando de analizar si esta función de los epitelios también está presente en órganos adultos. Nos interesaba estudiar cómo el embrión era capaz de responder al estrés y si era capaz de defenderse, y lo pudimos observar porque filmamos la dinámica de cómo va cambiando en el tiempo este proceso.

¿Cree que hay una brecha generacional entre los investigadores de ahora y su generación?

Percibo que hay un cambio que tiene que ver con varios factores. Por un lado, da la sensación de que las oportunidades en el mundo de la ciencia se han reducido en los últimos años porque la cantidad de personas que se dedican a la investigación ha aumentado mucho; es decir, si bien se ha producido un incremento en el número de investigadores, no así en el número de posiciones de jefes de grupo. Además, existen muchas normas que tienen que ver con exigencias muy altas, no solo para triunfar, si uno entiende triunfar como poder hacer investigaciones que sean relevantes, sino para simplemente sobrevivir en el campo científico.

Hay una política científica, no solo en España, sino en general, en la cual se decide que los grupos de investigación tienen que ser de un número muy restringido, lo que limita el espacio para todas aquellas personas que quieran investigar. Y no solo eso, sino que además tiene que haber un número limitado de grupos de investigación.

Pero, por otro lado, muchos investigadores ven que su futuro es demasiado difícil porque están viendo que hay que trabajar sin parar durante los siete días de la semana, incluso fines de semana, por un sueldo muy bajo, y que eso no te lleva necesariamente a ni siquiera poder permanecer en el mundo científico, ya que eso depende mucho del azar y, por supuesto, de la capacidad y el esfuerzo. Y en ocasiones esa capacidad y esfuerzo no son suficientes.

Asimismo, históricamente hay una razón por la cual se considera que el investigador tiene que sufrir, que eso es parte de su vida. Antiguamente era algo que se aceptaba, pero considero que está bien que las generaciones más jóvenes cuestionen las condiciones de trabajo, porque tienen que ser mejores, y que demanden un código ético que en otros campos se respeta y que en la ciencia, a veces, está muy difuminado.

Independientemente de las razones que acabo de mencionar, también puede tener que ver con otras causas, como que es una generación que quiere las cosas más rápidas o más fáciles. Hay aspectos que se pueden combatir y otros que no, como los culturales.

¿Cree que hay suficiente información en los años de carrera sobre las opciones laborales?

Como profesor de Universidad, estoy en contacto con los estudiantes y veo, en algunos casos, muchos profesores que tienen una visión muy anticuada de la educación. Hay algunas estructuras que pueden renovarse, modificarse en términos de la enseñanza universitaria, que harían a los alumnos tener más motivación y no estar tan desanimados.

Como investigador, ¿ha podido trabajar siempre en sus propias ideas?

En mi caso sí, pero no siempre es así, ya que depende del contexto. He ido encontrando grupos de investigación que me han permitido hacer lo que quería. No me ha costado desarrollar mis propias ideas.

Pero no podemos olvidar que en la ciencia hay una lógica que establece estructuras muy jerárquicas, con un jefe de grupo que es el que toma las decisiones y, después, personas que trabajan en el grupo. En mi opinión, esta jerarquía debería eliminarse. Hay personas muy talentosas que no tienen por qué ser los que dirigen el grupo, sino que el jefe de grupo debería ser el que es el mejor gestor. A veces, en la investigación están superpuestas las tareas de dirección del grupo y de generador de ideas, algo que me parece que conceptualmente es un error. La persona que va a tener las mejores ideas no es necesariamente el mejor director de un equipo. Ahora bien, hablamos de una transformación más profunda de la estructura de cómo funciona la ciencia en el mundo.

Existe la idea de que, si a cierta edad no eres jefe de tu propio grupo, la carrera científica se ha estancado.

La verdad es que eso es así. En cualquier empresa, el director no es el que sabe los detalles técnicos de cómo funcionan las cosas. Podría haber un gestor que gestione muy bien, pero dentro de ese grupo debe haber otras personas que sean las que tengan las ideas científicas y las que las lleven adelante sin tener que gestionar la organización, la parte administrativa, financiera, etc. De todas maneras, el jefe del grupo tiene que hacer un montón de esas tareas y no necesariamente sabe hacerlas o las lleva a cabo de la manera más eficiente.

En la actualidad, hay una lucha permanente por los recursos, porque quien tiene que conseguir la financiación es quien tiene que tener las ideas. Puede haber una estrategia que consiga financiación a partir de las ideas de otra persona, y dividir las tareas haría más eficiente este proceso.

Esteban Hoijman impartió el seminario 'Epithelial surveillance of stem cells: imaging embryonic dynamics across scales', invitado por el Dr. Miguel Torres.



BYRD ALZHEIMER'S CENTER UNIVERSITY OF SOUTH FLORIDA Estados Unidos

Bradlee Heckmann

"LA PANDEMIA

HA ABIERTO LOS OJOS

A LA COMUNIDAD MÉDICA

A UNA ENFERMEDAD IGNORADA:

EL SÍNDROME

DE FATIGA CRÓNICA"

Bradlee L. Heckmann es biólogo y neuroinmunólogo estadounidense en el Byrd Alzheimer's Center y el Health Neuroscience Institute de la Universidad del Sur de Florida (USF) y profesor asistente de medicina molecular en el USF Health Morsani College of Medicine. Las investigaciones actuales del Dr. Bradlee Heckmann se centran en la modulación de la neuroinflamación como enfoque terapéutico para tratar enfermedades neurodegenerativas, incluida la enfermedad de Alzheimer, y el papel de la maquinaria de autofagia en este contexto. Además de sus cargos académicos, Heckmann es cofundador científico y director científico de Asha Therapeutics, una compañía farmacéutica de biotecnología con sede en Tampa (Florida) que explora terapias novedosas para la neurodegeneración y la neurooncología para una variedad de enfermedades, incluidas la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer y la encefalomielitis miálgica/síndrome de fatiga crónica/Long COVID.



¿En qué situación se encuentra la neuroinmunología?

Lo que a mi laboratorio nos interesa y fascina es la función del sistema neuroinmune. En realidad, cuando se trata de enfermedades humanas, sabemos que la inflamación puede ser beneficiosa: protege nuestro cuerpo contra la invasión de patógenos, infecciones. Incluso posiblemente en el sistema nervioso central (SNC) nos defiende frente a cosas como las placas de la proteína amiloide en la enfermedad de Alzheimer, contra la isquemia y un accidente cerebrovascular.

Pero mi laboratorio está realmente interesado en ampliar la comprensión de cómo ese proceso es controlado mecanísticamente. Ha sido en los últimos 10 años cuando todo este interés en la neuroinmunología ha empezado a dar sus frutos en la ciencia y la medicina, y nos ha llevado a pensar que la inmunidad en el cerebro y la función del sistema inmune están reguladas por una célula llamada microglía.

Pero ahora, con el trabajo de toda una serie de investigadores, estamos aprendiendo que el sistema inmunológico del cerebro no es lo que una vez pensamos que era, no se encuentra tan separado del resto del cuerpo como creíamos. Hemos visto que existe una gran interacción entre el sistema inmune periférico y nuestro sistema nervioso central, lo que supone un verdadero cambio en nuestra comprensión de cómo vemos la regulación de las respuestas inmunes en el cerebro.

Nuestro laboratorio, y por supuesto muchos otros en todo el mundo, está realmente interesado en comprender los detalles de cómo se regula la inmunidad en diferentes escenarios y distintos estados de enfermedad, así como en la fisiología normal, con la esperanza de ser capaces

de diseñar futuras vías terapéuticas para enfermedades que van desde la neurodegeneración a otras como el accidente cerebrovascular.

¿También el alzhéimer?

Nuestro laboratorio tiene los recursos necesarios para estudiar una variedad de patologías o modelos de enfermedad y estar en la cúspide entre la ciencia básica y la investigación gracias a formar parte del Instituto de Neurociencia de la USF.

La enfermedad de Alzheimer es lo que ha sido nuestro pan de cada día. En colaboración con otros grupos, hemos identificado y caracterizado una vía de endocitosis asociada a LC3.

Además del alzhéimer, más recientemente hemos estado trabajando en otras áreas, como el contexto funcional de accidente cerebrovascular, así como en la resolución de las infecciones bacterianas y virales.

Y forzados de alguna manera por la pandemia, hemos empezado a investigar los mecanismos ligados al COVID, especialmente al long COVID o COVID persistente, y cómo afectan al cerebro.

Más del 70% de los pacientes que han sido infectados por el SARS-CoV-2 y han pasado la enfermedad han prolongado los síntomas o han tenido una reaparición esporádica de los síntomas a lo largo de los últimos meses o años. En muchos casos, esto se ha convertido en lo que se denomina long COVID, cuyos síntomas van desde dolor muscular continuado, niebla mental, incapacidad para funcionar a un nivel lógico y, por supuesto, fatiga. Queremos saber por qué está ocurriendo esto, qué mecanismos están implicados, si en la mayoría de los casos no existe infección.

Hablando del alzhéimer, ¿cree que será posible disponer de vacunas preventivas para evitar la progresión de la enfermedad, especialmente en las personas de mayor riesgo?

Creo que hay dos respuestas a esta pregunta. La primera es con respecto al riesgo genético. Sabemos que el APO E4 es el factor de riesgo más predominante para lo que típicamente nos referimos como la enfermedad de Alzheimer esporádica, que surge en las fases más tardías de la vida. El alzhéimer esporádico representa más del 80% de los pacientes con enfermedad de Alzheimer.

En este sentido, el advenimiento de tecnologías de edición de genes, como el CRISPR CAS 9, y otras tecnologías de edición de genes, a medida que van madurando y van abordando las cuestiones éticas asociadas con la modulación de su genoma, es muy probable que en los próximos 10 a 20 años podría ser un enfoque viable para la reparación de las deficiencias genéticas o polimorfismos de un solo nucleótido, mutaciones que aumentan los factores de riesgo, no solo en APO E4, sino también en genes que se relacionan con esta enfermedad.

"Estamos aprendiendo que el sistema inmunológico del cerebro no es lo que una vez pensamos que era, no se encuentra tan separado del resto del cuerpo como creíamos. Hemos visto que existe una gran interacción entre el sistema inmune periférico y nuestro sistema nervioso central, lo que supone un verdadero cambio en nuestra comprensión de cómo vemos la regulación de las respuestas inmunes en el cerebro"

Holísticamente, considero que en los próximos 10 a 20 años podemos llegar a un enfoque para hacer frente a la enfermedad antes de que aparezca.

El otro aspecto de esa pregunta es el hecho de que hay tantas variables, especialmente en la neuropatología de la enfermedad de Alzheimer y la patogénesis de la enfermedad, que hacen difícil precisar si dirigirse selectivamente a esas mutaciones, por ejemplo, realmente disminuirá el riesgo, porque el 50% de las personas con placas de amiloide no desarrollan nunca la enfermedad.

Pero en el alzhéimer intervienen muchos otros factores, además de la deposición de beta amiloide u otros aspectos como la fosforilación o los ovillos fibrilares. Lo cierto es que ha habido un largo debate en la comunidad de alzhéimer sobre la hipótesis amiloide como la causa de la enfermedad. Por ejemplo, la hipótesis de la proteína tau señala que los amiloides son irrelevantes y que solo inician el proceso, y que la tau es la que realmente genera la patología.

En mi opinión, la solución será combinar estas dos hipótesis y probablemente añadir otras nuevas, porque hay muchos aspectos involucrados.

Una de las razones por las que finalmente se le ha prestado mucha atención en los últimos años a este tema ha sido por la aprobación de medicamentos de grandes farmacéuticas, como Biogen; sin embargo, su eficacia y éxito han sido muy limitados. En principio era una gran idea, pero lo que vemos ahora es que, incluso si administras esos medicamentos a un paciente, su eficacia es limitada.

Nosotros, al ser un laboratorio de neuroinmunología, nos centramos en la inflamación. Hemos mostrado en modelos preclínicos muy tempranos que, si apuntamos a mediadores inflamatorios específicos y si bloqueamos el complejo que produce algunas citoquinas responsables de la inflamación, como la interleucina 1 beta, podemos limitar significativamente la patogénesis de la enfermedad en modelos de ratón.

Esto sugiere, y es lo que nosotros pensamos, que hay un puente entre la patología amiloide, la patología de tau y la neurodegeneración, y que la inflamación es un elemento central en este proceso mecánico.

Así que pensamos que, si somos capaces de tratar algo como la neuroinflamación, eso se puede traducir en un enfoque muy eficaz para tratar enfermedades, no solo la enfermedad de Alzheimer, sino otras en las que las mismas citoquinas están activadas, como la enfermedad de Parkinson y la ELA, e incluso en los accidentes cerebrovasculares y otras enfermedades.

Nuestra idea es que casi se podría tener un plan de tratamiento unificado esencialmente que pudiera golpear cada una de estas enfermedades, a través de la neuroinflamación, lo que proporcionaría eficacia.

¿Podremos ver en el futuro una revolución en la neuroinmunología como la hemos visto en el cáncer con la inmunoterapia?

Exactamente esa sería la idea. Creo que el advenimiento del bloqueo de los *checkpoints* o puntos de control para el tratamiento del cáncer ha supuesto un desarrollo especialmente beneficioso para aquellas personas que habrían fallecido a causa de la enfermedad y ahora están sobreviviendo; eso es absolutamente increíble.

La idea sería que podríamos ver la misma revolución en los próximos 20 años en el campo de la neurología, no solo en la enfermedad de Alzheimer, sino que esperemos que en muchas más.

Ha mencionado que está interesado en cómo el SARS-CoV-2 afecta al cerebro...

El SARS-CoV-2 es sin duda una de las grandes áreas de investigación con las que nos hemos topado, en particular para nosotros, los neuroinmunólogos. En los primeros momentos de la pandemia, investigamos qué es lo que estaba ocurriendo en muestras de tejido cerebral de análisis post mortem de los pacientes fallecidos por COVID. Y una de las cosas más singulares que empezamos a ver en los inicios era que no todas las personas tenían una cantidad de virus medible en el cerebro, mientras que en otros casos sí.

Tenemos muchas preguntas: ¿esto es así solo porque estamos analizando esos niveles y las personas que des-

afortunadamente han muerto de la enfermedad?, ¿qué cantidad de virus es la que realmente llega al cerebro?, ¿qué mecanismos gobiernan ese proceso?

Uno de los aspectos en los que estamos realmente interesados, en esta idea de SARS-Cov-2 y por qué es tan especial, es que hay una condición llamada encefalomielitis miálgica/síndrome de fatiga crónica (ME/CFS, por sus siglas en inglés), que durante años ha sido básicamente ignorada por la comunidad médica y la científica, debido al hecho de que desde un punto de vista clínico era casi imposible de diagnosticar.

Todos estos pacientes se quejan de fatiga crónica, dolor de cabeza, niebla mental, etc., síntomas que son muy similares al long COVID.

Decían: "Estuve enfermo, me recuperé, unos meses más tarde empecé a sentirme fatal otra vez", y simplemente perpetuaban este proceso.

Muchos de ellos han pasado un calvario médico: análisis de sangre, tomografía computarizada de su cerebro, resonancia magnética, etc. Y los resultados no revelan nada malo en su cerebro, pero los pacientes siguen enfermos y los médicos acaban diagnosticando un problema de salud mental. Para la mayoría de los médicos, estos pacientes están esencialmente locos.

Lo curioso es que, mientras que la pandemia ha sido devastadora para mucha gente, para ellos ha supuesto que la comunidad médica haya abierto los ojos a una enfermedad con la que han estado lidiando durante los últimos ocho años: el síndrome de fatiga crónica.

Las similitudes son tan sorprendentes entre ME/CFS y el long COVID, que estamos aprendiendo mucho, y muchos grupos estamos descubriendo que hay similitudes entre ciertos virus que se cree que causan estas patologías, como el virus del herpes humano 6, en particular, y el SARS-CoV-2.

Pensamos que es plausible que, estudiando el síndrome de fatiga crónica y los virus que están asociados con la patogénesis típica del SFC, podamos saber mucho más sobre el coronavirus y viceversa.

¿Cuántas personas hay en el mundo con este síndrome?

Se calcula que solo en Reino Unido hay aproximadamente 3 millones de personas con este síndrome, y otros 3 o 4 millones en EE.UU. Esas cifras son muy conservadoras, así que está afectando a mucha más gente, aunque ni siquiera lo sepan.

Parece que la pandemia ha sido buena para algunas personas, ¿y para la ciencia?

Durante los primeros días de la pandemia, no sabíamos realmente con lo que estábamos tratando. Creo que esta es la primera vez en nuestra historia que hemos tenido un brote de enfermedad a este nivel.

Ha habido otros brotes de MERS, así como el brote original de SARS, pero estos se limitaron a regiones geográficas, incluso los brotes de ébola en África se limitaron a regiones geográficas, mientras que Estados Unidos y la mayor parte de Europa no se vieron afectados por esto.

Pero con el COVID estamos hablando de millones de personas, a lo largo del todo el planeta, afectadas.

Creo que ha estimulado el interés por la ciencia y ha demostrado que, si nos encontramos en un escenario en el que nos vemos obligados a hacer algo con inmediatez, tanto la ciencia académica como obviamente las empresas y la industria farmacéutica y biotecnológica son capaces de dar una respuesta.

Por ejemplo, basta recordar que la vacuna de la gripe tardó décadas en dar sus frutos para poder ser utilizada en la clínica.

Con el COVID ha ido todo mucho más rápido, aunque se puede argumentar que tal vez, en ciertos casos, demasiado rápido.

Porque, ante un nuevo virus que nadie ha conocido nunca, muchos laboratorios se pusieron a trabajar en él, tratando de llegar a una vacuna o una terapia o simplemente tratando de entender la biología básica del virus. Obviamente, va a haber datos que no son exactos. Y hay que denunciar también la falsificación de datos, un gran problema recientemente en la comunidad científica.

"Si somos capaces de tratar algo como la neuroinflamación, eso se puede traducir en un enfoque muy eficaz para tratar enfermedades, no solo la enfermedad de Alzheimer, sino otras en las que las mismas citoquinas están activadas, como la enfermedad de Parkinson y la ELA, e incluso en los accidentes cerebrovasculares y otras enfermedades"

Al mismo tiempo, la pandemia ha ido en detrimento de otras áreas de investigación, y mucho de eso ha sido por la propia urgencia de dar una solución a la pandemia mundial.

Quizás uno de los aspectos más importantes ha sido el hecho de compartir información científica casi en tiempo real...

Sí, y creo que esa es una de las cosas más importantes que ha podido dejar la pandemia. El proceso de revisión por pares al que normalmente nos sometemos, que es muy riguroso en la mayoría de los casos, supone un retraso en la publicación de artículos, pero con las prisas por publicar los datos sobre la pandemia hemos tenido casi un acceso inmediato a muy buenos artículos, en su mayoría, pero también a otros muchos que son cuestionables en términos de validez en ciencia. Pero, al final, el hecho de publicar la información rápidamente es algo bueno para la comunidad científica.

Bradlee Heckman impartió el seminario 'The good, the bad, the ugly: the diverse roles of Rubicon in the CNS', invitado por la Dra. M.ª Ángeles Moro.

EUROPEAN HEART JOURNAL ELIGE AL PESA CNIC-SANTANDER COMO UNO DE LOS 10 MEJORES ESTUDIOS DE 2022

LA INVESTIGACIÓN SUGIERE QUE LA MÉDULA ÓSEA SE ACTIVA EN RESPUESTA
A FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR. DICHA ACTIVACIÓN 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

Entre los 10 estudios más importantes publicados en 2022 en la investigación en cardiología se encuentra, para el *European Heart Journal*, un trabajo que demostraba que la activación de la médula ósea podría tener un papel fundamental en el origen y desarrollo de la aterosclerosis, el proceso subyacente de muchas de las enfermedades cardiovasculares (infarto, ictus, etc.).

Liderada por el **Dr. Valentín Fuster** y el **Dr. Borja Ibáñez**, la investigación sugiere que la médula ósea se activa en respuesta a factores de riesgo cardiovascular. Dicha activación 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.

La aterosclerosis es la causa más frecuente de muerte en todo el mundo, y tiene un largo curso antes de dar la cara. 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, y que dirige el **Dr. Valentín Fuster**, Director General del CNIC, y cardiólogo y director médico del Hospital Mount Sinai de Nueva York.

El trabajo sienta las bases para luchar contra esta enfermedad, atacando las raíces de su desarrollo. Como explica el **Dr. Borja Ibáñez**, director científico del CNIC, cardiólogo en el Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, y jefe de grupo en el CIBERCV, "la identificación precoz de la aterosclerosis nos permitirá avanzar en el conocimiento de los mecanismos por los que se produce, lo cual abre la puerta a encontrar nuevos tratamientos que puedan prevenir la progresión de esta enfermedad tan letal".

Este trabajo se ha realizado dentro del estudio PESA CNIC-Santander, un proyecto conjunto entre el CNIC y el Banco Santander que se inició hace más de 10 años. El

DR. VALENTÍN FUSTER:

"PESA es el proyecto buque insignia del CNIC, ya que alrededor del estudio trabajan muchos de los grupos de investigación punteros del centro, cada uno experto en un área concreta de la enfermedad cardiovascular. Combinar la participación de investigadores básicos y clínicos alrededor de una gran cohorte como PESA es algo único en el mundo"

estudio cuenta con la participación de 4.200 trabajadores del Banco Santander 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, llegando a un seguimiento de los participantes de casi 20 años, algo único en el mundo.

PESA CNIC-Santander es considerado uno de los estudios más importantes en el mundo en el campo de la prevención de la enfermedad cardiovascular. Como explica el **Dr. Valentín Fuster**, "PESA es el proyecto buque insignia del CNIC, ya que alrededor del estudio trabajan muchos de los grupos de investigación punteros del centro, cada uno experto en un área concreta de la enfermedad cardiovascular. Combinar la participación de investigadores básicos y clínicos alrededor de una gran cohorte como PESA es algo único en el mundo".

UT SOUTHWESTERN MEDICAL CENTER Estados Unidos

Hesham Sadek

"EL LADO TRASLACIONAL DE LA MEDICINA NO PUEDE EXISTIR EN EL ESPACIO, TIENE QUE HABER UNA PLATAFORMA SÓLIDA DE CIENCIA BÁSICA"

Hesham A. Sadek es catedrático del Departamento de Medicina Interna del Centro Médico UT Southwestern y Director Asociado del Centro de Ciencia y Medicina Regenerativas. Sadek se licenció en medicina en la Facultad de Medicina de la Universidad Ain Shams de El Cairo (Egipto) y se doctoró en fisiología y biofísica en la Universidad Case Western Reserve. La investigación del Dr. Sadek se centra en la regeneración cardiaca. En concreto, él y su equipo están interesados en identificar métodos para activar mecanismos endógenos de regeneración cardiaca en humanos. Entre otros muchos galardones, en 2015 recibió el Premio al Investigador Establecido de la Asociación Americana del Corazón (AHA). Sadek ha participado en el programa Investigadores Visitantes de la fundación del Grupo Catalana Occidente, Fundación Jesús Serra.

¿Cree que usted verá durante su vida la regeneración del corazón?

Llevo trabajando en esto desde que empecé en mi laboratorio independiente hace unos 16 años. En primer lugar, tenemos que tener en cuenta cuál es el problema con la regeneración: si la piel se lesiona, y la herida no es demasiado profunda, se cura completamente sin dejar cicatriz. Sin embargo, los mamíferos carecen de esta capacidad en la mayoría de los tejidos, excepto, por ejemplo, el hígado. Pero en general, la mayoría de los tejidos y los músculos, si se cortan, no vuelven a crecer, mientras que en otros organismos como el pez cebra u otros vertebrados se puede cortar una extremidad y va a crecer de nuevo.



Uno de los primeros descubrimientos que hicimos hace unos 12 años fue que los mamíferos recién nacidos pueden regenerar completamente su corazón sin dejar cicatrices, pero solo durante los primeros días de vida. Ahora ya sabemos que, en determinados escenarios, es posible la regeneración porque hay un programa para ello, pero que, no sabemos por qué, se detiene. Es decir, sabemos que hay una puerta, que ahora está cerrada, pero que existe. Por eso digo que es más sencillo ahora, porque, en lugar de decir cómo puedo regenerar algo que nunca se regeneró, ahora la pregunta es: ¿por qué se activa pero se detiene más tarde?

En estos momentos estamos tratando de encontrar la respuesta a esta cuestión. Hemos encontrado ciertos aspectos que resultan claves en la pérdida de esta capacidad. Cuando los modulamos podemos prolongar esa ventana de regeneración, podemos reactivarla en el adulto; hemos descubierto dos fármacos que se dirigen a estos puntos nodales que detienen este proceso.

Por eso creo que personalmente veré regenerar el corazón en algún momento de mi vida, ya que, una vez que hemos identificado este mecanismo, podemos intentar atacarlo con terapia génica, con fármacos reutilizados, con nuevos fármacos... Hay muchas formas de hacerlo. Pienso que se llevarán a cabo ensayos clínicos en diversas etapas de regeneración cardiaca. Tal vez los primeros 20 o 30 no tendrán éxito, pero al final se logrará. La tecnología está ahí y la ciencia avanza de forma constante.

¿Es esta la única manera de renovar el corazón?

La mayoría de las ponencias que se presentaron durante la CNIC Conference se centraron en el ciclo celular de los cardiomiocitos. Los cardiomiocitos son las células musculares que contraen el corazón y que no se dividen cuando somos adultos. Nuestro trabajo, y el de otros muchos laboratorios, es conseguir que estas células se dividan. Nosotros trabajamos fundamentalmente en dos vías para la regeneración de músculo cardiaco: una de ellas es la división de las células del músculo cardiaco y la otra es

Sabemos que hay células que pueden hacer latir las células del corazón: se trata de las células madre pluripotentes inducidas (IPS). **Shinya Yamanaka**, científico japonés que ganó el Premio Nobel de Medicina en 2012, descubrió el potencial de estas células. Por ejemplo, a partir de una célula de la piel se pueden obtener células embrionarias al reprogramarlas.

administrar cardiomiocitos extrínsecamente.

Una vez que se descubre que es posible convertir estas células embrionarias en cualquier tipo de célula, tenemos la posibilidad de fabricar cardiomiocitos en el laboratorio para transfundirlos al paciente.

En la misma línea, se pueden expandir estas células, se obtienen células cardiacas que laten y se pueden devolver a un paciente que no tiene células cardiacas porque han muerto de un ataque al corazón o de una infección vírica. En mi opinión, estas son las dos vías principales para la regeneración cardiaca: o bien se obtienen verdaderas células cardiacas, cardiomiocitos, probablemente a partir de células IPS o de células reprogramadas, o bien se hace que las células endógenas del corazón se dividan para reparar el defecto.

¿Qué tienen algunos animales que mantienen esa capacidad de regenerarse a lo largo de su vida?

Cuando publicamos este primer artículo sobre el corazón de ratón recién nacido lo modelamos basándonos en el pez cebra. El modelo original del pez cebra se publicó en 2002 y se demostró que, si se corta un trozo de su corazón, este se regenera espontáneamente. Esa es la base del modelo de regeneración.

¿Se sabe por qué esta capacidad no se desactiva como sí ocurre en los mamíferos?

Hay muchas teorías. Una de ellas es la oxidación, y esta es una de las cosas que estamos trabajando con el CNIC. El nivel de saturación de oxígeno de un mamífero nonato en el útero es la mitad de lo que estamos respirando ahora: la sangre del feto tiene aproximadamente un 50% de saturación frente al 100% que estamos respirando ahora. Pero, tan pronto como se nace, con la primera respiración se activa la respiración pulmonar. Eso supone un choque de oxígeno al sistema. Pensamos que este choque de oxígeno es una de las razones por las que los mamíferos pierden su capacidad de regenerar tejidos. Por ejemplo, si nos fijamos en el pez cebra, este tiene un solo ventrículo, lo que significa que siempre está mezclando su oxígeno y la saturación es muy baja.

Otra cosa es también la cantidad de carga mecánica que hay que soportar. Nosotros y otros grupos hemos demostrado que, a mayor carga mecánica, más trabajo necesitas hacer. Es como una tormenta perfecta, tienes oxígeno y luego tienes cargas, así que necesitas usar ese oxígeno para producir energía porque necesitas bombear con potencia. El pez cebra no tiene mucha demanda, no tiene mucho oxígeno, lo que podría ser una razón por la que puede seguir teniendo esta capacidad de regeneración.

¿De dónde le viene la vocación científica?

Estudié medicina en Egipto e hice algunas estancias de verano en Europa como estudiante de medicina. Al final me marché a Estados Unidos a investigar y me fascinó el hecho de poder descubrir algo que afectara a la vida de los pacientes. Como médico, es muy importante tratar a los pacientes y tratar de resolver sus dolencias. Pero descubrí que había un paso previo, había personas investigando para que los médicos tengan la información sobre cómo tratar una enfermedad o sobre cómo diseñar un fármaco. Y decidí formar parte de esa etapa en la que se descubre algo que puede ayudar a los pacientes y a desarrollar terapias.

¿Cree que es este un punto clave para que los investigadores entiendan que lo que están estudiando va a beneficiar a la población en general?

Considero que la formación médica es esencial para tener esa mentalidad. Ahora bien, muchos de los medicamentos y de los conceptos en los que se basa la terapéutica fueron descubiertos en estudios científicos que no tienen nada que ver con humanos. Por ejemplo, muchos de los genes que conocemos se descubrieron en la mosca de la fruta, y estos estudios son ciencia básica pura. El lado traslacional de la medicina, que es donde alguien como yo entra e intenta desarrollar una forma de manipular el gen para tratar la enfermedad, no puede existir en el es-

pacio, tiene que haber una plataforma sólida de ciencia básica muy pura que realmente no tenga nada que ver con la medicina clínica y la traslación.

El científico traslacional no va a encontrar el gen que tiene que manipular para resolver una enfermedad a menos que alguien lo haya descubierto. Así pues, el descubrimiento de genes, la comprensión de los mecanismos de comunicación entre células y de división celular es pura biología. Quiero decir que, sin la primera mitad de la historia, alguien como yo no tendría nada que estudiar.

La ciencia básica y la aplicada son esenciales. Institutos como el CNIC, por ejemplo, con biología básica, biología celular, animales pequeños, animales grandes y medicina clínica, son los centros más adecuados, porque coexisten los investigadores que descubren las bases, otros como yo que lo traducen en un fármaco y los clínicos que aplican el conocimiento a un paciente. Es difícil tener ese continuo en un solo lugar, obviamente, pero ese sería el objetivo final.

La esperanza es tener esa conexión como se hace en el CNIC y otros centros, pero desafortunadamente en todo el mundo todo está fragmentado. Quiero decir que cada científico estudia lo que le interesa. Afortunadamente, gracias al intercambio de ideas a través de conferencias, etc. entendemos lo que hacen otros investigadores y comprendemos que puede servirnos para nuestra investigación. No puedo decirte cuántas veces he ido a conferencias donde no entendía el título pero que, a largo plazo, me han sido de gran utilidad. Creo que es aquí donde la ciencia se vuelve muy interesante, porque no sabes cómo se establecerá la conexión o cómo será de relevante para ti.

¿Qué opina de la beca de la Fundación Jesús Serra?

La beca me ha permitido establecer nuevas relaciones en el campo de la investigación que de otra manera no hubiera podido. Colaboro con dos programas en el CNIC: el programa de regeneración y el programa de insuficiencia cardiaca. Con el primero, en el CNIC estamos desarrollando una línea de diseño de fármacos para identificar nuevos medicamentos que induzcan la regeneración cardiaca. Ya tenemos un par de candidatos que están a punto de testarse en ensayos clínicos.

En cuanto al programa de insuficiencia cardiaca, estudiamos las mutaciones genéticas presentes en algunos niños y familias que debilitan el corazón o, por ejemplo, qué ocurre con los atletas que mueren en el campo de baloncesto o de fútbol. Todos ellos suelen tener una mutación genética en el corazón que provoca arritmias. Dichas mutaciones son muy raras y, por lo general, no hay tratamientos para ellas.

Estamos tratando de determinar la magnitud de estas mutaciones en España y en Europa. Confiamos en desarrollar una base de datos más grande. La idea es desarrollar un tratamiento específico para cada mutación reutilizando fármacos disponibles y que son baratos. A veces, el efecto secundario de un fármaco se debe a que ataca otra diana que se supone que no debería atacar. La ventaja de esto es que los medicamentos están ya disponibles.

EXCELENCIA EN DIVULGACIÓN CIENTÍFICA

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

ELIFE Desvelan las funciones opuestas de las proteínas p38 en la hipertrofia cardiaca

Una investigación del CNIC identificó un papel clave para la vía MKK3/6-p38 γ/δ en el desarrollo de hipertrofia cardiaca. La información publicada en la revista **eLife** sugiere que la inhibición de p38 γ/δ podría ser una estrategia terapéutica útil para tratar patologías como la miocardiopatía hipertrófica, pero permanece inexplorada debido a la falta de inhibidores específicos para estas proteínas. Por otro lado, tiene implicaciones importantes para el uso clínico a largo plazo de los inhibidores existentes de p38 α , ya que pueden ser perjudiciales para el corazón.

Dentro del cardiomiocito, existen numerosas moléculas que se activan para promover la hipertrofia cardiaca. "Una de ellas es la vía p38, que es activada por estímulos inductores de estrés", explica **Rafael Romero**, autor principal de este estudio. Las proteínas p38 controlan un amplio espectro de procesos y su desregulación se ha relacionado con numerosas enfermedades, convirtiéndolas en una prometedora diana farmacológica para uso terapéutico. Sin embargo, solo se han conseguido inhibidores específicos de la p38 α y los resultados de los ensayos clínicos con humanos hasta ahora han sido decepcionantes. Como alternativa a la inhibición de la p38 α , otras proteínas de la ruta como las p38 γ y p38 δ o la MKK6 constituyen dianas farmacológicas potenciales interesantes.

El grupo del CNIC coordinado por la **Dra. Guadalupe Sa- bio** decidió evaluar si la inhibición de MKK6 podría ser segura y si había efectos negativos a largo plazo. Utilizando ratones mutantes carentes de MKK6, han mostrado que la deficiencia de esta proteína reducía la esperanza de vida de estos ratones: cuando eran jóvenes desarrollaban hipertrofia cardiaca, que con la edad progresaba a



disfunción cardiaca. Usando diferentes modelos de ratón, demostraron que, cuando MKK6 está ausente, la activación de p38 α , uno de los miembros de la familia p38, se reduce significativamente.

Sin embargo, la inactivación de p38 α promueve una activación inesperada de otra rama de la vía, las proteínas MKK3, p38 γ y p38 δ . Esto resultó en la activación de otra de las rutas clave en el desarrollo de la hipertrofia cardiaca, la ruta de mTOR.

Este trabajo ha sido financiado por: MINECO-FEDER; American Heart Association; EFSD/Lilly European Diabetes Research; Fundación AECC y Comunidad de Madrid IMMUNOTHERCAN-CM; Instituto Nacional de Corazón, Pulmón y Sangre; Fundación "la Caixa"; Fundació La Marató de TV3: Programa FP7 Marie Curie; Premio EFSD Rising Star y JDC-2018-Incorporación (MIN/JDC1802).

Romero-Becerra R.; Mora A.; Manieri E.; Nikolic I.; Santamans, A.M.; Montalvo-Romeral, V.; Cruz, F.M.; Rodríguez E.; León, M.; Leiva-Vega, L.; Sanz, L.; Bondía V.; Filgueiras-Rama, D.; Jiménez-Borreguero, L.J.; Jalife J.; González-Terán, B.; Sabio, G. MKK6 deficiency promotes cardiac dysfunction through MKK3-p38y/\delta-mTOR hyperactivation. **eLife**. 2022 Aug 16;11:e75250. doi: 10.7554/eLife.75250



THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE La polipíldora reduce la mortalidad cardiovascular en un 33% en pacientes tratados tras un infarto

La polipíldora desarrollada por CNIC y Ferrer, que incluye tres medicamentos (aspirina, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y una estatina), es eficaz en la prevención de eventos cardiovasculares tras un ataque al corazón, disminuyendo la mortalidad por causas cardiovasculares en un 33%. Así lo muestra el estudio SECURE, coordinado por el CNIC, cuyos resultados se publicaron en **NEJM**.

SECURE incluyó a 2.499 pacientes de siete países europeos (España, Italia, Alemania, República Checa, Francia, Polonia y Hungría) que habían sufrido un infarto de miocardio, a los que se asignó de forma aleatoria a recibir un tratamiento estándar o la polipíldora del CNIC.

El objetivo primario del estudio incluyó eventos cardiovasculares mayores: muerte por causas cardiovasculares, infarto de miocardio no mortal, ictus o revascularización urgente. El estudio encontró una disminución del riesgo acumulado de presentar estos cuatro eventos del 24% en pacientes que recibieron la polipíldora, frente a los que continuaron tomando el tratamiento por separado de forma habitual.

Especialmente relevantes son los efectos de la polipíldora sobre una de las variables más determinantes, la incidencia de muerte cardiovascular, que disminuyó en un 33%, pasando de 71 pacientes en el grupo de tratamiento habitual a 48 en el grupo de la polipíldora.

Además, los pacientes del grupo de la polipíldora presentaban niveles más altos de adherencia en comparación con los del grupo de atención habitual, confirmando así los hallazgos obtenidos en el estudio FOCUS, también financiado por la Unión Europea.

SECURE ha sido financiado por el programa de investigación e innovación Horizonte 2020 de la UE (identificador de ensayo NCTO2596126).

Castellano, J.M.; Pocock, S.J;, Fuster, V. ... et al. for the SECURE Investigators. *Polypill Strategy in Secondary Cardiovascular Prevention.* **NEJM**, 2022. doi:10.1056/NEJMoa2208275

JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY El CNIC y el Hospital Puerta de Hierro diseñan una herramienta que determina si la miocardiopatía dilatada es de origen genético

Una investigación del CNIC y el Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, en colaboración con 20 hospitales de España, Italia y Países Bajos, ha desarrollado una herramienta que permite predecir las posibilidades de que la causa de la miocardiopatía dilatada sea genética. La información, que se publicó en *JACC*, permitirá ajustar mejor el tratamiento de los pacientes con esta enfermedad y, además, identificar si otros familiares también han heredado la patología. La herramienta está disponible *online:* www.madriddcmscore.com.

La miocardiopatía dilatada es la causa más frecuente de insuficiencia cardiaca en jóvenes y la principal causa de trasplante en todo el mundo. Sin embargo, en muchos lugares del mundo no se realiza de forma habitual un estudio genético a los pacientes con miocardiopatía dilatada, debido a que es una prueba que acarrea costes considerables y que solo es positiva en uno de cada tres pacientes.

El estudio, liderado por el **Dr. Pablo García-Pavía**, cardiólogo del Hospital Puerta de Hierro e investigador del CNIC y del CIBER de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), analizó las características clínicas, el electrocardiograma y las ecografías de un grupo de 1.015 pacientes con miocardiopatía dilatada estudiados genéticamente en 20 hospitales españoles. Los resultados mostraron que había cinco parámetros que eran más frecuentes entre los pacientes en los que la enfermedad se debía a una alteración genética.

La combinación de estos cinco parámetros en un programa informático, denominado Madrid Genotype Score, permitió clasificar a los pacientes según las posibilidades de que la enfermedad estuviese causada o no por una



alteración genética. Los investigadores verificaron la capacidad predictiva del programa con un grupo independiente de 1.097 pacientes con miocardiopatía dilatada procedentes de Italia y Países Bajos.

El programa informático desarrollado se ha puesto a disposición de todos los profesionales del sector médico del mundo de forma gratuita gracias a la citada página web.

Escobar-López, L.; Ochoa, J.P.; Royuela, A. ... García-Pavía, P. et al. *Clinical Risk Score to Predict Pathogenic Genotypes in Patients with Dilated Cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol.* 2022, 80:1115-1126. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.06.040

CELLULAR AND MOLECULAR SCIENCES

Describen un nuevo mecanismo que relaciona la inflamación y el remodelado cardiovascular patológico

La respuesta inmuno-inflamatoria contribuye al remodelado patológico de las arterias en distintas enfermedades cardiovasculares. Una investigación, que publicó *CMLS*, ha arrojado nueva luz sobre uno de los mecanismos que vinculan la respuesta inmuno-inflamatoria con la enfermedad vascular, al describir el papel clave que desempeña el antígeno de activación temprana de linfocitos CD69. El estudio, fruto de la colaboración de dos grupos del CIBERCV en la Universidad Autónoma de Madrid (UAM)/CNIC y en el IIBB-CSIC/IIB-Sant Pau, abre el camino a nuevas estrategias terapéuticas.

El antígeno de activación temprana de linfocitos CD69 es un receptor que se induce tras la estimulación de los leucocitos. Investigaciones previas de estos equipos identi-





ficaron el papel de CD69 como un receptor de lipoproteínas de baja densidad oxidadas (oxLDL) en linfocitos T humanos (un tipo de célula inmunitaria), una unión que da lugar a una respuesta antiinflamatoria que protege frente a la aterosclerosis. A partir de este trabajo, en este nuevo estudio se centraron en buscar su posible papel en los mecanismos que controlan la respuesta inflamatoria-inmune y su vinculación con la remodelación tisular en las enfermedades cardiovasculares.

Mediante análisis de expresión de ARN a gran escala (RNAseq), se observó que la unión de CD69 a las LDL oxidadas induce la expresión de PD-1 (una proteína que se encuentra en los linfocitos T y que contribuye al control de las respuestas inmunitarias) y que este mecanismo participa en la regulación de la respuesta inflamatoria.

"Este mecanismo de inducción de PD-1 mediado por CD69 contribuiría a modular la inflamación y el remodelado cardiovascular que se produce como consecuencia de la misma", explican **Francisco Sánchez Madrid** y **José Martínez González**, jefes de grupo del CIBERCV en la UAM y el IIBB-CSIC, respectivamente, y coordinadores de este nuevo trabajo.

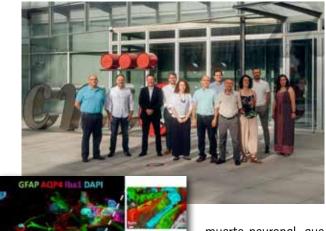
Jiménez-Fernández, M.; Rodríguez-Sinovas, C.; Cañes, L.; Ballester-Servera, C.; Vara, A.; Requena, S.; De la Fuente, H.; Martínez-González, J.; Sánchez-Madrid, F. CD69-oxLDL ligand engagement induces Programmed Cell Death 1 (PD-1) expression in human CD4 + T lymphocytes. Cell Mol Life Sci. 2022 Aug 5;79(8):468. doi: 10.1007/s00018-022-04481-1

BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY Demuestran el papel neuroprotector de metoprolol tras un ictus

Con un fármaco de apenas 2 euros se podría proteger un cerebro tras haber sufrido un ictus y reducir muchas de sus secuelas, beneficiando así a millones de pacientes. Se trata del metoprolol, medicamento de la familia de los betabloqueantes, empleado en la clínica desde hace más de 40 años en cardiología, que ahora ha demostrado tener un efecto neuroprotector único.

Lo confirma un trabajo llevado a cabo por investigadores del CNIC, del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz y del CIBERCV, dirigido por el **Dr. Borja Ibáñez** y publicado en la revista **BJP**.

El grupo del **Dr. Ibáñez**, director del departamento de Investigación Clínica del CNIC, ha demostrado en un modelo de rata que el tratamiento con metoprolol es capaz de proteger al cerebro durante un ictus y reducir considerablemente sus consecuencias posteriores. Las ratas que recibieron metoprolol intravenoso durante el curso del ictus, mostraron una menor inflamación cerebral y



muerte neuronal, que a largo plazo se tradujo en una mejoría en las capacidades neuromotoras del animal.

El estudio ha recibi-

do financiación del Instituto de Salud Carlos III; el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) "Una forma de hacer Europa"; Comunidad de Madrid cofinanciado con los Fondos Estructurales y de Inversión Europeos y por la Agencia Estatal de Investigación, y el Consejo Europeo de Investigación (ERC) a través del Programa de Investigación e Innovación Horizonte 2020.

Clemente-Moragón, A.; Oliver, E.; Calle, D.; Cussó, L.; Gómez, M.; Pradillo, J.M.; Castejón, R.; Rallón, N.; Benito, J.M. ... Neutrophil $\beta1$ adrenoceptor blockade blunts stroke-associated neuroinflammation, **BJP**. https://doi.org/10.1111/bph.15963

NATURE METABOLISM

Desvelan cómo el organismo optimiza la capacidad respiratoria al hacer ejercicio

Un equipo de investigadores del CNIC y el CBMSO, en colaboración con el laboratorio del **Prof. Johan Auwerx**, de la Universidad de Lausana (Suiza), confirmó en humanos el mecanismo molecular por el cual la mitocondria adapta uno de sus elementos, la cadena de transporte de electrones (CTE), cuya función es la producción de energía, para optimizar el metabolismo, las funciones cardiorrespiratorias, y la capacidad de realizar ejercicio físico.

La CTE está formada por cuatro grandes complejos multiproteicos, —CI, CII, CIII y CIV—, que tienen la capacidad de reorganizarse estructuralmente de diferentes maneras para realizar distintas funciones y adaptarse a las condiciones del entorno, explica el **Dr. José Antonio Enríquez**, jefe del grupo Genética Funcional del Sistema de Fosforilación Oxidativa del CNIC y autor de la investigación.

La proteína SCAF1 es un factor clave en la organización de la CTE. El trabajo muestra que la expresión de SCAF1 está regulada en humanos por variantes genéticas poblacionales. Los datos obtenidos en humanos, explica la **Dra. Sara Cogliati**, "demuestran que existe una variable genética de SCAF1 que determina una mayor expresión en los músculos y el corazón".

El estudio muestra también que dicha variable genética se distribuye de forma diferente entre las poblaciones de distintos continentes, "lo que sugiere un posible papel adaptativo de la organización de la CTE frente a diferentes situaciones ambientales" indica el **Dr. Enríquez**. Los investigadores concluyen que estos resultados definen por primera vez en humanos un papel fundamental de la CTE como elemento clave en la adaptación del metabolismo a distintas demandas energéticas.

Este estudio ha sido financiado parcialmente por becas de la École Polytechnique Fédérale de Lausana (EPFL), el Consejo Europeo de Investigación, el Swiss National Science Foundation, la Fundación Marcel Levaillant, la Fondation Suisse de Recherche sur les Maladies Musculaires (FSRMM) y la subvención GRL de la Fundación Nacional de Investigación de Corea, del Centro de Investigación HUNT; Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades, Agencia Estatal de Investigación (AEI) y Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER), CIBERFES-ISCiii, y la agencia HFSP.



Benegiamo, G.; Bou Sleiman, M.; Wohlwend, M. et al. *COX7A2L genetic variants determine cardiorespiratory fitness in mice and human*. *Nat Metab* (2022). https://doi.org/10.1038/s42255-022-00655-0

NATURE CARDIOVASCULAR RESEARCH

Desvelan la causa de las arritmias y la muerte súbita en el síndrome de Andersen Tawil tipo 1

Dos equipos de investigadores del CNIC han descubierto la causa de las arritmias y la muerte súbita en la enfermedad llamada síndrome de Andersen-Tawil tipo 1, una patología que está producida por mutaciones en proteínas que forman canales de potasio reguladores de la actividad eléctrica y del ciclo de calcio intracelular en el corazón y el músculo esquelético y que se caracteriza por



frecuentes arritmias ventriculares, asociadas a alteraciones del desarrollo de grado muy variable.

Dirigidos por los **Drs. José Jalife y Juan Antonio Bernal**, los investigadores han descubierto una función fundamental previamente desconocida de los canales Kir2.1, que controlan las propiedades eléctricas esenciales de células excitables como el músculo cardiaco, el músculo esquelético y las neuronas.

En el estudio publicado en *NCR*, los equipos del CNIC han demostrado que estos dos distintos microdominios de proteína Kir2.1 están presentes en diferentes especies y en diferentes células musculares, lo que indica que son funciones relevantes conservadas y generalizadas en las células.

Además, señala el **Dr. Bernal**, los datos "también reportan la generación y la caracterización detallada de un nuevo modelo de ratón de la enfermedad hereditaria llamada síndrome de Andersen Tawil tipo 1 (ATS1)".

El proyecto ha recibido financiación de la Fundación "la Caixa"; Proyecto SQTS de la convocatoria pública Proyectos de investigación en salud 2020, financiado por el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) y cofinanciado por la Unión Europea (FEDER/FSE); Fundació La Marató de TV3, y el programa Horizonte 2020 de la Unión Europea.

Macías, Á.; González-Guerra, A.; Moreno-Manuel, A.I. et al. *Kir2.1 dysfunction at the sarcolemma and the sarcoplasmic reticulum causes arrhythmias in a mouse model of Andersen—Tawil syndrome type 1.* **Nat Cardiovasc Res** 1, 900–917 (2022). https://doi.org/10.1038/s44161-022-00145-2

JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATIONDescubren un factor clave que protege el corazón tras un infarto

Un estudio realizado en el CNIC desveló un factor clave que protege al corazón tras un infarto. La investigación, liderada por la **Dra. Pilar Martín**, jefa del Grupo de Moléculas Reguladoras de los Procesos Inflamatorios

del CNIC, y publicada en la revista *JCI*, describe que la expresión del receptor CD69 en los linfocitos T reguladores confiere protección después de sufrir un infarto de miocardio, ya que actúa como punto de control de la inflamación exacerbada responsable del daño cardiaco a medio plazo.

Además, este trabajo, en el que han participado investigadores del CIBERCV del grupo del **Dr. Francisco Sánchez-Madrid** en el CNIC y el Hospital Universitario de La Princesa, y del grupo del **Dr. José Martínez-González** en el IIBB-CSIC y el IIB-Sant Pau, desvela que niveles de expresión de este receptor CD69 en sangre periférica podría predecir el desarrollo de fallo cardiaco, es decir, de secuelas graves en la funcionalidad del corazón.

Los investigadores han descubierto que se produce un aumento de la expresión de este receptor CD69 en linfocitos T reguladores en las primeras horas tras el evento isquémico. Gracias a los experimentos con modelos de ratón, se ha desvelado que la ausencia de CD69 conlleva un aumento de la inflamación, de la disfunción cardiaca y de la tasa de muerte tras el infarto.

La investigación también ha visto que un dato muy relevante, la terapia con células T reguladoras que expresan CD69 tras un infarto en ratones deficientes en CD69, es suficiente para suplir la deficiencia de esta molécula y así disminuir la inflamación cardiaca y mejorar la supervivencia.

El seguimiento de pacientes con infarto de dos cohortes independientes reveló otro resultado muy prometedor para la clínica. Los niveles de expresión de CD69 en sangre periférica sirven para predecir el desarrollo de fallo cardiaco, es decir, de secuelas graves en la funcionalidad del corazón.

Este estudio ha contado con el apoyo del Ministerio de Ciencia e Innovación (MCIN), a través del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII)-Fondo de Investigación Sanitaria; Becas Comunidad de Madrid; Fundació La Marató de



TV3; CIBERFES, Human Frontier Science Program; Leducq Transatlantic Networks; Marie Skłodowska-Beca, y apoyo de Formación de Profesorado Universitario programa del Ministerio de Educación, Cultura y Deportes.

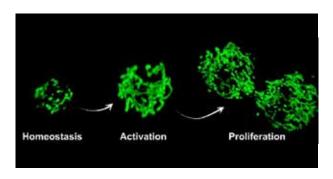
Blanco-Domínguez, R. ... Martínez-González, J.; Martín, P. *CD69 expression on regulatory T cells protects from immune damage after myocardial infarction.*J Clin Invest. 2022.

https://doi.org/10.1172/JCI152418

CELL STEM CELL

Identifican un mecanismo que mantiene la función mitocondrial en las células madre musculares y que puede estimularse en la vejez

Investigadores del CNIC, la Universidad Pompeu Fabra, ICREA y CIBERNED han identificado un mecanismo fisiológico que sustenta la capacidad regenerativa de las células madre musculares, y que falla durante el envejecimiento. Sin embargo, tal y cómo se demuestra en el estudio que se publica en la revista *CSC*, dicho mal funcionamiento se puede superar genética y farmacológica-



mente, restaurando así las funciones regenerativas de las células madre antiguas.

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

Se sabe que las funciones regenerativas de estas células madre disminuyen con el envejecimiento. Ahora, la **Dra. Pura Muñoz-Cánoves**, investigadora del CNIC y profesora de la UPF de Barcelona, y CIBERNED, y el **Dr. José Antonio Enríquez**, investigador del CNIC y CIBERFES, y sus colegas, han encontrado, en experimentos realizados con ratones, que la dinámica mitocondrial es necesaria para la regeneración de tejidos.

La fisión mitocondrial facilita la función de las células madre musculares a través de OXPHOS y la regulación de la autofagia mitocondrial (mitofagia). Los investigadores han demostrado que la pérdida genética del regu-

lador de fisión mitocondrial DRP1 en las células madre musculares (o durante el envejecimiento) entorpece su capacidad de proliferación y regeneración, mientras que su restablecimiento rescata estos defectos. Según los resultados, la normalización de la dinámica mitocondrial (o el aumento de OXPHOS y la mitofagia) en las células madre musculares envejecidas restaura la regeneración del tejido.

Este estudio ha sido financiado parcialmente por subvenciones del Consejo Europeo de Investigación (ERC), el Ministerio de Ciencia e Innovación de España, la Fundación "la Caixa", Human Frontier Science Program y la Fundación Leduq (LeduqRedox).

Hong, X.; Isern, J.; Campanario, S.; Perdiguero, E.; Ramírez-Pardo, I.; Segalés, J.; Hernansanz-Agustín, P.; Curtabbi, A.; Deryagin, O.; Pollán, Á.; González-Reyes, J.A.; Villalba, J.M.; Sandri, M.; Serrano, A.L.; Enríquez, J.A.; Muñoz-Cánoves, P. *Mitochondrial dynamics maintain muscle stem cell regenerative competence throughout adult life by regulating metabolism and mitophagy. Cell Stem Cell*. 2022 Sep 1;29(9):1298-1314.e10. doi: 10.1016/j.stem.2022.07.009

CIRCULATION

Distintos genes modificadores determinan el efecto de dos mutaciones causantes de miocardiopatía

La miocardiopatía no compactada es una patología provocada por defectos durante el desarrollo prenatal que puede tener repercusiones muy diversas en la salud de los pacientes que la sufren, llegando incluso a provocar la muerte súbita. El grupo de Señalización Intercelular durante el Desarrollo del CNIC ya descubrió que esta enfermedad podía ser causada por dos mutaciones distintas en el gen Mindbomb1 (Mib1).

Ahora, este mismo grupo, en colaboración con distintos grupos CIBERCV y CIBER de Bioingeniería, ha desvelado que el hecho de que haya una mutación en dicho gen no siempre conduce al desarrollo de la enfermedad por sí sola, sino que es dependiente del contexto genético y las otras mutaciones que "modifiquen" su efecto.



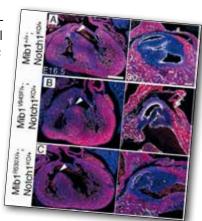
Los investigadores describen en un estudio publicado en *Circulation* cómo diversas mutaciones acompañantes de una mutación supuestamente "causal" de esta enfermedad cardiaca congénita pueden contribuir a su severidad y a la manifestación de distintas anomalías, según se combinen entre sí en un paciente. El equipo liderado por el **Dr. José Luis de la Pompa** introdujo dichas mutaciones en el genoma del ratón utilizando la técnica 'CRISPR-Cas9'.

Usando estos modelos animales, descubrieron que los ratones mutantes padecían miocardiopatía no compactada del ventrículo izquierdo, pero únicamente si eran portadores de dos alelos mutantes para Mib1. Es decir, explica el **Dr. De la Pompa**, "se trataba de una situación distinta de la observada en pacientes, en los que la enfermedad se manifiesta en presencia de una única versión mutante de MIB1. Además, los ratones mostraban defectos en las válvulas cardiacas, o ambas anomalías a la vez".

Para tratar de entender qué ocurría, y gracias a la ayuda de los pacientes y sus familias y de colaboradores de diversos centros, especialmente del grupo del **Dr. Juan Ramón Gimeno**, del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia), consiguieron secuenciar muestras de más miembros de la familia sanos y que padecen la enfermedad.

Estos descubrimientos permiten avanzar en el conocimiento de la LVNC en particular, pero también refuerzan la idea de que la enfermedad congénita cardiaca no siempre es monogénica, sino que varias mutaciones pueden intervenir en su aparición, es decir, tener una herencia oligogénica.

Este estudio ha contado con ayudas del MCIN/AEI; CIBER CV; la Fundación BBVA; la Comisión Europea (subvención H2020-HEALTH); el Consejo de Investigación Médica; la Fundación Británica del Corazón, y la Fundació La Marató de TV3.









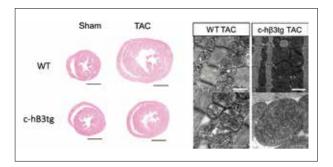
Siguero-Álvarez, M. ... De la Pompa, J.L. A human hereditary cardiomyopathy shares a genetic substrate with bicuspid aortic valve. *Circulation*. Nov 2022 doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.058767

BASIC RESEARCH IN CARDIOLOGY

Identifican una nueva diana terapéutica capaz de prevenir la insuficiencia cardiaca asociada a estenosis aórtica

El equipo liderado por el **Dr. Borja Ibáñez**, director del Departamento de Investigación Clínica del CNIC, ha visto que la sobreexpresión de una molécula, un receptor para la adrenalina poco conocido perteneciente al sistema beta adrenérgico (beta3adrenergico) en las células musculares cardiacas (cardiomiocitos) era capaz de prevenir e incluso revertir la insuficiencia cardiaca en un modelo de estenosis aórtica, una situación para la que actualmente hay escasez de terapias.

En el trabajo que se publicó en la revista *BRC*, los investigadores han empleado un abordaje muy novedoso basado en el incremento de la expresión de este receptor en el corazón mediante terapia génica para potenciar aún más su efecto beneficioso.



La estenosis aórtica es un estrechamiento progresivo de la válvula aórtica, una "compuerta" a través de la cual pasa la sangre desde el corazón al resto del cuerpo. Actualmente, el tratamiento consiste en recambiar la válvula por una prótesis, y esto se lleva a cabo por abordajes cada vez menos invasivos.

Sin embargo, pese a sustituir la válvula y restablecer el correcto funcionamiento de apertura y cierre de esta "compuerta", en muchas ocasiones el músculo cardiaco, sometido a estrés durante mucho tiempo, no se recupera. Desafortunadamente, actualmente hay escasez de terapias que mejoren el músculo cardiaco y, por tanto, alivien de insuficiencia cardiaca en estos casos de estenosis aórtica de larga duración.

En el estudio se explotan las propiedades beneficiosas de la estimulación del receptor beta3adrenergico, un receptor presente en abundancia en tejido graso y vejiga urinaria, pero poco en el corazón.

En colaboración con el grupo del **Dr. José Luis de la Pom- pa**, se generó un ratón transgénico que sobreexpresaba dicho receptor en los cardiomiocitos. Cuando se sometió al ratón a una estenosis aórtica supravalvular, desarro-lló menos hipertrofia y menos fibrosis cardiaca que los ratones que no sobreexpresaban el receptor. Además, no desarrollaba insuficiencia cardiaca y sus corazones eran metabólicamente más eficientes, ya que consumían menos glucosa.

Debido a que este modelo de animales transgénicos no tiene aplicación directa en los pacientes, los investigadores utilizaron una terapia génica que consiste en inyectar virus inocuos en el organismo capaces de llegar al corazón y producir receptores de manera eficaz y segura.

En colaboración con la Unidad de Vectores Virales del CNIC, diseñaron un virus inocuo capaz de entrar de manera específica en los cardiomiocitos y generar una sobreexpresión del receptor beta3adrenergico en los corazones de ratones no transgénicos adultos. Y vieron que, en los animales sometidos a una estenosis aórtica, los resultados eran tan beneficiosos como los observados en los animales transgénicos que nacían con el receptor ya sobreexpresado.

Por último, inocularon el virus en animales no transgénicos con estenosis aórtica de larga duración que ya presentaban signos de insuficiencia cardiaca y comprobaron que la sobreexpresión del receptor gracias a la terapia génica permitía una recuperación de la función cardiaca, una reducción de la hipertrofia, así como una restauración del tamaño de las mitocondrias y de los niveles de proteínas reguladoras de la fusión mitocondrial en el corazón y un aumento de la supervivencia de los animales.

El estudio ha recibido ayudas del Ministerio de Ciencia e Innovación de España (MICINN); Comisión Europea; ERA-CVD Joint Translational Call 2016; Fondo Regional Europeo de Fomento (FEDER); Fundación BBVA; CIBERCV, y TERCEL.

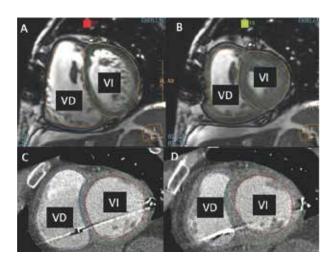
Pun-García, A.; Clemente Moragón, A.; Villena Gutiérrez, R.; Gómez, M.; Sanz Rosa, D.; Díaz Guerra, A.; Prados, B.; Medina, J.P.; Montó, F.; Ivorra, M.D.; Márquez López, C.; Cannavo, A.; Bernal, J.A.; Koch, W.J.; Fuster, V.; De la Pompa, J.L.; Oliver, E.; Ibáñez, B. Beta-3 adrenergic receptor overexpression reverses aortic stenosis-induced heart failure and restores balanced mitochondrial dynamics. **Basic Research in Cardiology** (2022) Nov; 117:62.

doi: 10.1007/s00395-022-00966-z

EUROPEAN JOURNAL OF HEART FAILURE Un fármaco se muestra prometedor en pacientes con hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatía

Los pacientes con hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatía, una patología altamente prevalente y asociada a un mal pronóstico, no disponen de ninguna terapia específica para el tratamiento de su enfermedad. Ahora, un estudio del CNIC y el Hospital Clínic de Barcelona/IDIBAPS ha demostrado que mirabegron, un medicamento que actúa a nivel de los receptores adrenérgicos beta-3, podría tener un efecto beneficioso a nivel de la función del ventrículo derecho.

El estudio SPHERE-HF ha evaluado por primera vez el potencial beneficio del mirabegron en los pacientes



con hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatía. Y aunque los resultados que se publican en **EJHF** han resultado neutros para el objetivo principal para el cual fue diseñado, resistencia vascular pulmonar, arrojan datos favorables en relación a la función del ventrículo derecho.

SPHERE-HF incluyó 80 pacientes de cuatro hospitales de tercer nivel —Sant Pau de Barcelona, Puerta de Hierro de Madrid, 12 de Octubre de Madrid y Clínic de Barcelona— que padecían una cardiopatía e hipertensión pulmonar secundaria, a los que se asignó de forma aleatoria a recibir tratamiento con mirabegron o placebo durante cuatro meses.

Todos los pacientes fueron evaluados mediante un cateterismo cardiaco derecho, para medir las presiones en el pulmón, y una resonancia magnética o una tomografía cardiaca, para evaluar la función del ventrículo derecho. La evaluación de todas las imágenes cardiacas se realizó de forma ciega y centralizada en el CNIC.

Estos resultados sugieren que los agonistas beta-3 podrían ser de utilidad en el manejo de la disfunción del ventrículo derecho, para el cual no disponemos de terapias que podamos usar de forma crónica.

Además, el estudio ha sido financiado por la Comisión Europea (ERC-Consolidator Grant Agreement No. 819775), el Ministerio de Ciencia e Innovación de España y la Comunidad de Madrid.

García-Álvarez, A.; Blanco, I.; García-Lunar, I.; Jordà, P.; Rodríguez-Arias, J.J.; Fernández-Friera, L.; Zegri, I.; Nuche, J.; Gómez-Bueno, M.; Prat, S.; Pujadas, S.; Sole-González, E.; García-Cossío, M.D.; Rivas, M.; Torrecilla, E.; Pereda, D.; Sánchez, J.; García-Pavía, P.; Segovia-Cubero, J.; Delgado, J.F.; Mirabet, S.; Fuster, V.; Barberá, J.A.; Ibáñez, B.; SPHERE-HF Investigators. β 3 adrenergic agonist treatment in chronic pulmonary hypertension associated with heart failure (SPHERE-HF): a double blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. **Eur J Heart Fail** (2022) Nov 20.

doi: 10.1002/ejhf.2745



ELIFE

Identifican un proceso esencial en la respuesta mecánica celular que implica "nanopliegues" y "pegamento" en su superficie

Una investigación realizada en el CNIC ha identificado que un componente de las células, las caveolas, desempeña un papel esencial en la mecánica celular y cómo su disfunción puede estar implicada en diversos procesos como la agregación plaquetaria, las enfermedades cardiovasculares, la fibrosis o la formación de tumores. El artículo que se publica en *eLife*, liderado por los investigadores del CNIC **Fidel-Nicolás Lolo** y **Miguel Ángel del Pozo**, muestra que las caveolas, al limitar los cambios agudos de tensión de membrana, acoplan el estrés mecánico a la actividad de las integrinas, modulando, por tanto, la respuesta mecánica celular.

Los autores demuestran que las células que carecen del sistema de amortiguación de las caveolas ofrecen una respuesta mecánica disfuncional, como resultado de un aumento aberrante de los niveles de integrinas (los principales receptores de la matriz extracelular, una especie de "pegamento" entre la célula y su microambiente) activas en la membrana celular.

Las células descifran su microambiente mediante pequeños tirones y presiones que ejercen a través de un grupo de proteínas llamadas integrinas, que son receptores de la matriz extracelular localizados en la superficie celular. Las integrinas pueden oscilar entre dos estados de actividad: apagado y encendido, siendo este último el determinante en el escaneado microambiental.

La cantidad relativa de integrinas activas en la superficie celular, señala el **Dr. Lolo**, está controlada por dos mecanismos principales: la regulación de la tensión de la membrana plasmática y la dinámica del reciclado. Por su parte, las caveolas, pequeñas invaginaciones de la membrana plasmática, presentes en muchos tipos celulares diferentes, pueden regular la tensión de la membrana plasmática mediante cambios en su geometría.

Una respuesta mecánica celular apropiada es crítica para la homeostasis tisular —la habilidad para hacer frente a los desafíos ambientales y mantener los parámetros fisiológicos dentro de unos rangos viables—. Así, la inca-

pacidad para detectar estos cambios ambientales tiene implicaciones en muchos procesos patológicos como la fibrosis, tumorigénesis y las enfermedades cardiovasculares, pudiendo desempeñar un papel relevante en fenómenos como la agregación plaquetaria.

La investigación ha contado con las ayudas del Programa de Innovación Unión Europea Horizonte 2020 Investigación a través de la acción estratégica ITN Marie Skłodowska-Curie, del Ministerio de Ciencia e Innovación de España (incluido el Programa Severo Ochoa), de la Fundación "la Caixa"; la Asociación Española Contra el Cáncer, la Fundació La Marató de TV3 y de la Comunidad de Madrid.

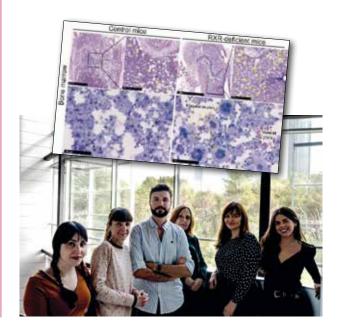
Lolo, F-N.; Pavón, D.M.; Grande, A.; Elósegui Artola, A.; Segatori, V.; Sánchez, A.; Trepat, X.; Roca-Cusachs, P.; Del Pozo, M.A. *Caveolae couple mechanical stress to integrin recycling and activation. eLife* (2022) Oct. doi.org/10.7554/eLife.82348

BLOOD

RXR, la proteína celular clave para mantener las células madre de la sangre jóvenes y entrenadas

Una proteína celular, denominada Receptor X de Retinoides (RXR), es clave para mantener nuestras células madre hematopoyéticas jóvenes y entrenadas y reducir así el riesgo de desarrollar síndromes mieloproliferativos asociados con el envejecimiento. Lo ha visto una investigación del CNIC que demuestra que el control que ejerce RXR sobre las células madre hematopoyéticas es fundamental en el mantenimiento de una producción equilibrada de los diferentes componentes celulares de la sangre a lo largo de la vida.

Los resultados publicados en **Blood** podrían tener implicaciones terapéuticas en patologías en las que una excesiva proliferación de células mieloides puede contribuir al



desarrollo de la enfermedad, como algunas enfermedades hematológicas o cardiovasculares.

El equipo liderado por la **Dra. Mercedes Ricote**, del CNIC, y el **Dr. José Cancelas**, del Hospital Infantil de Cincinnati (Estados Unidos), ha demostrado que la eliminación de RXR en células madre hematopoyéticas de ratón provoca la expansión crónica de un subgrupo de células con sesgo megacariocítico (productores de plaquetas) y mieloide, condicionando un déficit del linaje linfoide y el desarrollo de un síndrome mieloproliferativo en ratones envejecidos. La investigación ha visto que el exceso de células mieloides inflamatorias de los ratones deficientes en RXR da lugar a la invasión de diversos tejidos, especialmente del pulmón, donde provocan un daño severo y la muerte prematura de estos ratones.

La colaboración de los equipos bioinformáticos de la **Dra. Sánchez-Cabo** (CNIC) y el **Dr. Salomonis** (Cincinnati) ha permitido utilizar técnicas de secuenciación masiva de última generación y realizar análisis exhaustivos sobre la estructura y expresión génica del ADN de las células madre hematopoyéticas. Los científicos destacan la posibilidad de modular la actividad de RXR en células madre hematopoyéticas mediante el uso de fármacos, alguno de ellos empleado en la actualidad para el tratamiento de linfomas cutáneos.

El estudio ha recibido ayudas a través de becas del Ministerio de Ciencia e Innovación de España (MICIN); Fundación La Marató de TV3; Comunidad de Madrid, y de los Institutos Nacionales de Salud de EE.UU.

Menéndez-Gutiérrez, M.P.; Porcuna, J... Cancelas, J.; Ricote, M. *Retinoid X receptor promotes hematopoietic stem cell fitness and quiescence and preserves hematopoietic homeostasis.* **Blood**, November 2022 doi.org/10.1182/blood.2022016832

NATURE

Describen células senescentes que bloquean las funciones de sus células sanas vecinas e identifican formas de neutralizarlas y mejorar la regeneración de los tejidos

Investigadores de la Universidad Pompeu Fabra (UPF), ICREA, CNIC, CIBERNED y Altos Labs han descrito cómo las células senescentes que inevitablemente aparecen después de una lesión afectan negativamente a la regeneración de los tejidos, y cómo este mecanismo actúa activamente en la vejez, pero sorprendentemente también en la juventud. Esta acción negativa se puede resolver genética y farmacológicamente y, por tanto, se pueden recuperar las funciones regenerativas de las células madre.

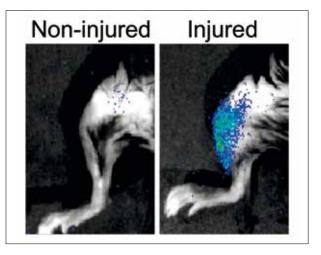
La regeneración de los tejidos depende de la población de células madre y sus células vecinas, un proceso cuya eficacia disminuye con el envejecimiento. Las causas de esta disminución son en gran medida desconocidas. Además, se ha descubierto en experimentos realizados con ratones que las

células senescentes son nuevos componentes reguladores del nicho de regeneración del tejido muscular que dificultan la regeneración muscular en todas las etapas de la vida. La senescencia celular es un estado de paro irreversible del ciclo celular que a menudo aparece después del daño de los tejidos y en enfermedades relacionadas con la edad.

En un estudio publicado en *Nature*, el equipo creó el primer atlas transcriptómico de células senescentes del músculo esquelético dañado de ratones de diferentes edades. Los investigadores encontraron que las células senescentes presentan una amplia heterogeneidad, aunque comparten rasgos comunes, incluyendo la secreción de factores proinflamatorios y profibróticos. Esta secreción, a su vez, afecta a las células madre cercanas y dificulta su capacidad regenerativa, perjudicando, pues, la regeneración muscular. Por tanto, parece que lo que antes constituía una buena herramienta de protección ahora se ha convertido en una mala.

Los resultados mostraron que la reducción de la carga de células senescentes (ya sea mediante tratamientos genéticos o farmacológicos que inducen la muerte de estas células) mejoraba la regeneración de los músculos envejecidos y, de forma inesperada, también de los músculos jóvenes. Además de los beneficios biomédicos que implica centrarse en las células senescentes, podría transferirse la nueva información molecular proporcionada por el atlas de células senescentes musculares para comprender la función de la senescencia en otros tejidos cuyas células senescentes no se han descrito en absoluto o carecen de suficientes células senescentes. En el estudio ha participado el grupo de genómica del CNIC que dirige **Ana Dopazo**.

El estudio se ha financiado en parte con subvenciones del Consejo Europeo de Investigación (ERC), el Ministerio de Ciencia e Innovación español, La Fundación "la Caixa", AFM, MDA, MWRF y DPP-Spain.



Victoria Moiseeva et al. Senescence atlas reveals an aged-like inflamed niche that blunts muscle regeneration. **Nature**, 2022

doi: 10.1038/s41586-022-05535-x

NATURE CELL BIOLOGY

Un estudio del CNIC desvela que las células tienen dos mecanismos distintos para responder a diferentes rangos de fuerzas

Una investigación realizada en el CNIC puede suponer un cambio de paradigma en el campo de la mecanobiología, ya que desvela que las células tienen dos mecanismos distintos para responder a diferentes rangos de fuerzas, mediados por diminutos hoyuelos en su superficie (caveolas) o grandes depresiones, las "dolinas".

La investigación que se publicó en *NCB*, explica **Miguel Ángel del Pozo**, coordinador de la investigación y jefe de grupo de Mecanoadaptación y Biología de Caveolas del CNIC, resuelve controversias en este campo, "aclarando que el papel de las caveolas resulta esencial en tejidos que están sometidos a grandes fuerzas mecánicas (como músculo, corazón, vasos y adiposo), mientras que el de las dolinas sería relevante para responder a fuerzas bajas o medias".

Las células, explican los investigadores, están constantemente sometidas a fuerzas mecánicas de diferente tipo e intensidad procedentes de su microambiente, como el flujo sanguíneo, las contracciones o estiramientos musculares, etc. Para responder y adaptar su funcionamiento a estos estímulos, la evolución las ha dotado de elementos y mecanismos capaces de "sentir" o detectar diferentes formas de fuerzas.

Entre todas las estructuras celulares con esta capacidad, las mejor conocidas, señala **Miguel Ángel del Pozo**, son las caveolas. "Son diminutas invaginaciones de la membrana plasmática (la envuelta externa de las células), presentes en muchos tipos celulares, que detectan estímulos mecánicos al modificar su geometría: se aplanan cuando las células se hinchan o se someten a un estira-



miento; y se vuelven a formar y agrupar cuando la membrana celular está relajada".

Estos cambios, a su vez, añade el **Dr. Del Pozo**, "modulan redes de señales bioquímicas en la célula, de tal forma que las caveolas no solo son adaptadores mecánicos, sino también transductores de información mecánica". Sin embargo, antes de este trabajo, no estaba claro si para este proceso es necesaria la invaginación completa o resulta suficiente con alguna de sus piezas, principalmente caveolina-1 y cavina-1.

Para tratar de comprender mejor esta cuestión, los investigadores del CNIC establecieron inicialmente una colaboración con el biofísico de la Universidad de Barcelona-IBEC **Pere Roca-Cusachs**, para, mediante el uso de la técnica de pinzas magnéticas, "tratar de dilucidar qué elemento es el sensor mecánico y cuál el transductor de la señal", señala **Miguel Ángel del Pozo**.

Los resultados de estos experimentos, junto con otras muchas medidas biofísicas, realizadas en colaboración con numerosos laboratorios nacionales e internacionales, permitieron demostrar que células que solo expresaban caveolina-1 —en ausencia de cavina-1— eran capaces de permitir una respuesta mecánica semejante a las células con caveolas.

A continuación, los investigadores trataron de determinar la diferencia funcional entre caveolas y el papel aislado de caveolina-1, "lo cual no resultó una tarea fácil", comenta el **Dr. Fidel Lolo**. La respuesta caveolar es *on-off* (interruptor), que únicamente se activa a partir de un umbral de fuerza alto, y requiere minutos. Sin embargo, las nuevas estructuras responden gradual, continua e inmediatamente (segundos) a rangos de fuerza menores *in crescendo*.

Por otro lado, el **Dr. Lolo** sugiere que "las dolinas podrían ser especialmente importantes en células que no tienen caveolas (como linfocitos o neuronas), pero que sí expresan ciertos niveles de caveolina-1, de forma que su fisiología estaría adaptada a responder a fuerzas más sutiles propias del microambiente en el que viven estos tipos celulares".

La investigación ha contado con las ayudas del Programa de Innovación Unión Europea Horizonte 2020 Investigación a través de la acción estratégica ITN Marie Skłodowska-Curie, del Ministerio de Ciencia e Innovación de España (incluido el Programa Severo Ochoa), la Fundación "la Caixa" (AtheroConvergence); la Asociación Española Contra el Cáncer, la Fundació La Marató de TV3 y la Comunidad de Madrid (proyecto 'Tec4Bio').

Lolo, F.N.; Walani, N.; Seemann, E. et al. ... Del Pozo, M.A. *Caveolin-1 dolines form a distinct and rapid caveolae-independent mechanoadaptation system.* **Nat Cell Biol** (2022).

https://doi.org/10.1038/s41556-022-01034-3

PREMIOS Y BECAS



VISITA DE LA MINISTRA DE CIENCIA E INNOVACIÓN, DIANA MORANT

La ministra de Ciencia e Innovación, **Diana Morant**, visitó el CNIC, donde se reunió con el **Dr. Valentín Fuster**, Director General del CNIC; **Cristóbal Belda**, director del Instituto de Salud Carlos III; **Alberto Sanz**, director gerente del CNIC; **Luis de Carlos**, director de la **Fundación Pro CNIC**; el **Dr. Borja Ibáñez**, director científico del CNIC; el **Dr. Vicente Andrés**, director de investigación básica del CNIC, e **Icíar Areilza**, directora de la **Fundación Pro CNIC**.

Durante su visita, recorrió los laboratorios del centro y se reunió con las investigadoras **Dra. Almudena Ramiro** y **Dra. Inés García Lunar**. La ministra calificó al CNIC como un centro de prestigio internacional y subrayó que su trabajo permite avanzar en el diagnóstico precoz, la prevención y el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares, que siguen siendo la principal causa de muerte en nuestro país.





EL CNIC, EN LA XXII SEMANA DE LA CIENCIA Y LA INNOVACIÓN DE MADRID

El CNIC participó, un año más, en la XXII Semana de la Ciencia y la Innovación de Madrid, con tres actividades abiertas al público: conferencia 'Evitar la toxicidad en los tratamientos con cáncer', visita a un laboratorio del CNIC y el taller 'Desmontando el músculo'.

EL CNIC, EN LA XIII NOCHE EUROPEA DE LOS INVESTIGADORES

El CNIC participó en la XIII Noche Europea de los Investigadores de Madrid, con dos actividades abiertas al público, a las que asistieron más de 100 personas.



XV CURSO DE FISIOPATOLOGÍA CARDIOVASCULAR 'DEL SÍNTOMA A LOS GENES'

Organizado por el CNIC y la Sociedad Española de Cardiología (SEC), el XV Curso de Fisiopatía Cardiovascular 'Del síntoma a los genes' estuvo dirigido a residentes R3, R4 y R5 de Cardiología y de otras especialidades relacionadas con la enfermedad cardiovascular e investigadores traslacionales en el campo de la Cardiología.





CNIC PHDAY

PhDay es un foro abierto para estudiantes de pregrado y posgrado, técnicos de laboratorio e investigadores postdoctorales para desarrollar sus carreras como científicos, intercambiar nuevas ideas y establecer contactos.

PREMIOS



EL DR. VALENTÍN FUSTER RECIBE UN PRESTIGIOSO PREMIO DE LA FUNDACIÓN DE INVESTIGACIÓN CARDIOVASCULAR DE ESTADOS UNIDOS

La Cardiovascular Research Foundation (CRF) otorgó al **Dr. Valentín Fuster** el Premio Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (TCT) 2022 Career Achievement.

El galardón reconoce las contribuciones extraordinarias del **Dr. Fuster** al campo de la cardiología intervencionista y en la transformación de la atención al paciente a través de sus esfuerzos profesionales, proyectos de investigación y tutelaje de muchos profesionales sanitarios e investigadores.

PREMIOS DE INVESTIGACIÓN 'MARGARITA SALAS' 2022 Y FUNDACIÓN FRANCISCO COBOS A JOSÉ ANTONIO ENRÍQUEZ

La Comunidad de Madrid concedió el Premio de Investigación 'Margarita Salas' 2022 a la carrera al **Dr. José Antonio Enríquez**, por sus importantes contribuciones para la comprensión de la biogénesis y la bioenergética mitocondrial. El galardón a la carrera científica, dotado con 42.000 €, reconoce los logros, la formación en el ámbito del conocimiento y la repercusión nacional e internacional durante toda su trayectoria profesional. Además, la Fundación Francisco Cobos otorgó su XVI Premio a la Carrera Científica al **Dr. Enríquez Domínguez**. El galardón, dotado con 50.000 €, se 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.



LA POLIPÍLDORA RECIBE EL PREMIO ABC SALUD 2022 AL MEJOR MEDICAMENTO

La polipíldora recibió el premio ABC Salud como medicamento del año.



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". Además, **Andrés Hidalgo** fue nombrado miembro de la Organización Europea de Biología Molecular (EMBO). Con la incorporación del **Dr. Hidalgo**, son ya seis los miembros del CNIC en EMBO, ya que se suma al **Dr. José Antonio Enríquez**, el **Dr. Miguel Ángel del Pozo**, el **Dr. Miguel Torres**, la **Dra. Pura Muñoz** y el **Dr. Francisco Sánchez Madrid**.

EL DR. PABLO GARCÍA PAVÍA RECIBE EL PREMIO DE INVESTIGACIÓN COMCÓRDOBA-CAIXABANK

El llustre Colegio Oficial de Médicos de Córdoba, gracias a la colaboración de la entidad CaixaBank, concedió el XX Premio de Investigación COMCórdoba-CaixaBank al **Dr. Pablo García Pavía** por el estudio 'Asociación de variantes genéticas con el pronóstico en pacientes con miocardiopatía dilatada no isquémica'.



DAVID FILGUEIRAS RECIBE EL PREMIO JÓVENES INVESTIGADORES DE LA FUNDACIÓN ASTRAZENECA

El proyecto 'Uso de tecnología de monitorización remota y señal eléctrica cardiaca en la estratificación del riesgo paciente-específico de deterioro de insuficiencia cardiaca y arritmias ventriculares potencialmente letales', coordinado por el **Dr. David Filgueiras**, jefe del grupo 'Desarrollo Avanzado sobre Mecanismos y Terapias de las Arritmias' del CNIC y especialista de área del Hospital Clínico San Carlos, fue el galardonado con uno de los Premios Jóvenes Investigadores de la Fundación AstraZeneca en la categoría Cardiovascular, Renal y Metabolismo.





GUADALUPE SABIO BUZO, INCLUIDA EN LA LISTA DE LAS 500 ESPAÑOLAS MÁS INFLUYENTES

Guadalupe Sabio Buzo ha sido incluida en la lista de las 500 españolas más influyentes de la revista *Yo Dona.*

TRAIN2GAIN
WHAT'S ON
INSIDE SCIENCE
CNIC & SOCIETY

cnic PULSE

