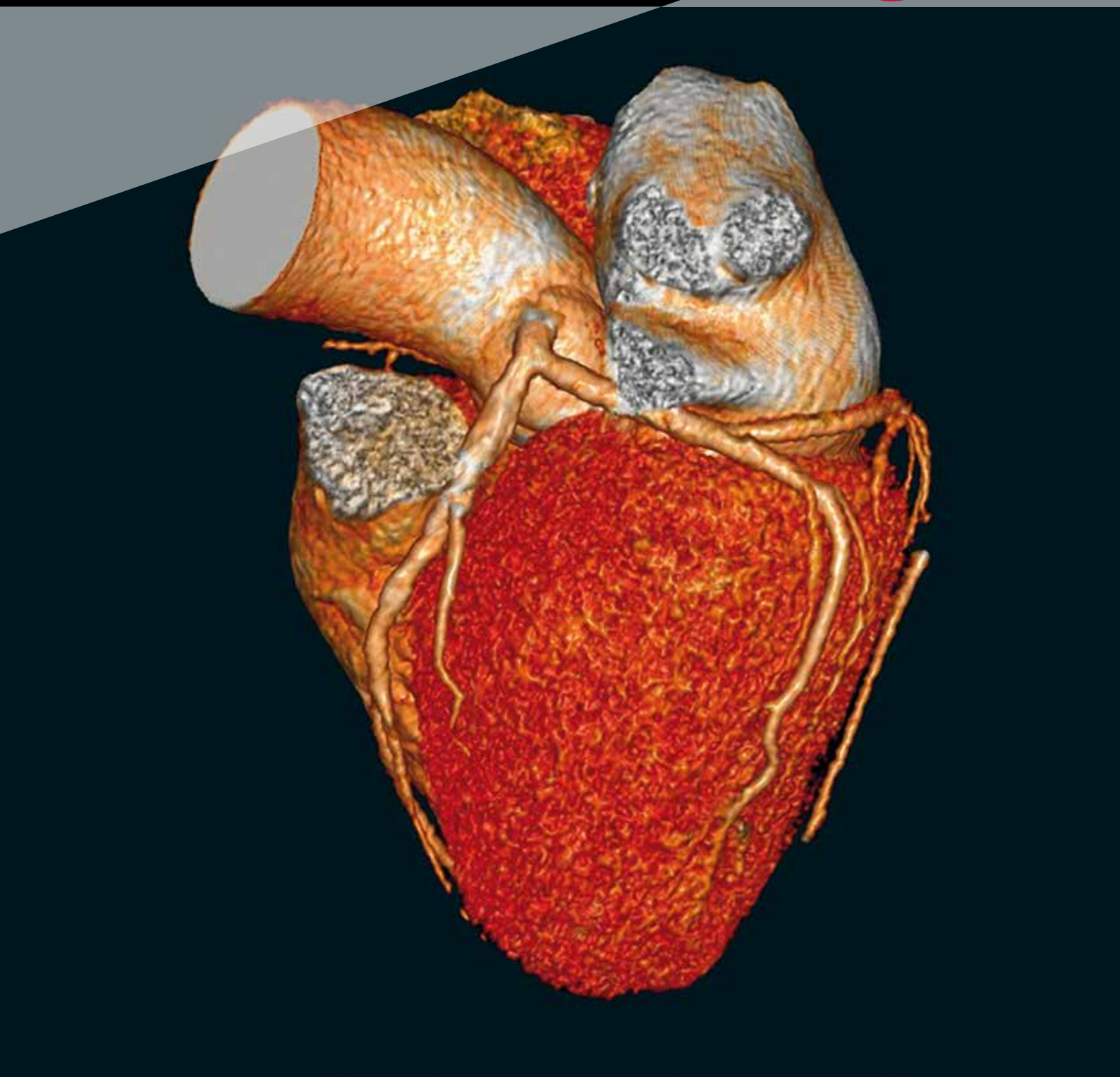
TRAIN2GAIN
WHAT'S ON
INSIDE SCIENCE
CNIC & SOCIETY

# cnïcPULSE

# #16



# contenidos #16

**TRAIN2GAIN**

4 TRIMA & ReDIB: investigación de vanguardia para preservar el conocimiento

**WHAT'S ON**

7 Carla Rothlin: "La investigación es un desafío intelectual que puedes llevar a lo largo de toda tu vida"

11 Rafael Yuste: "La neurotecnología, al acceder al centro de nuestra actividad mental, *bypasea* todos los filtros que tenemos en el cuerpo"

15 Roser Vento-Tormo: "Trabajar en ciencia académica es un privilegio, ya que nos permite desarrollar nuestra parte creativa"

19 Edward Pearce: "Prevenir es siempre más económico que tratar un infarto o un trasplante cardiaco"

22 Juan Francisco Arenillas: "Si no se empieza a regular lo del tiempo protegido para investigar se investigará cada vez menos"

25 Juan Pedro Bolaños: "Muchas veces se piensa que estamos preparados por ciencia infusa para hacer determinadas cosas"

28 Cameron McAlpine: "Hay muchas razones por las que tenemos que dormir, algunas de ellas todavía ni siquiera las conocemos"

**INSIDE SCIENCE**

30 La Fundación "la Caixa" beca a cinco jóvenes investigadores del CNIC

32 CNIC y la Fundación Carolina presentan su programa de becas para estudiantes de máster

33 Excelencia en divulgación científica

**CNIC & SOCIETY**

41 Premios y becas CNIC


Fundaciónprocnic

COLABORADORES:

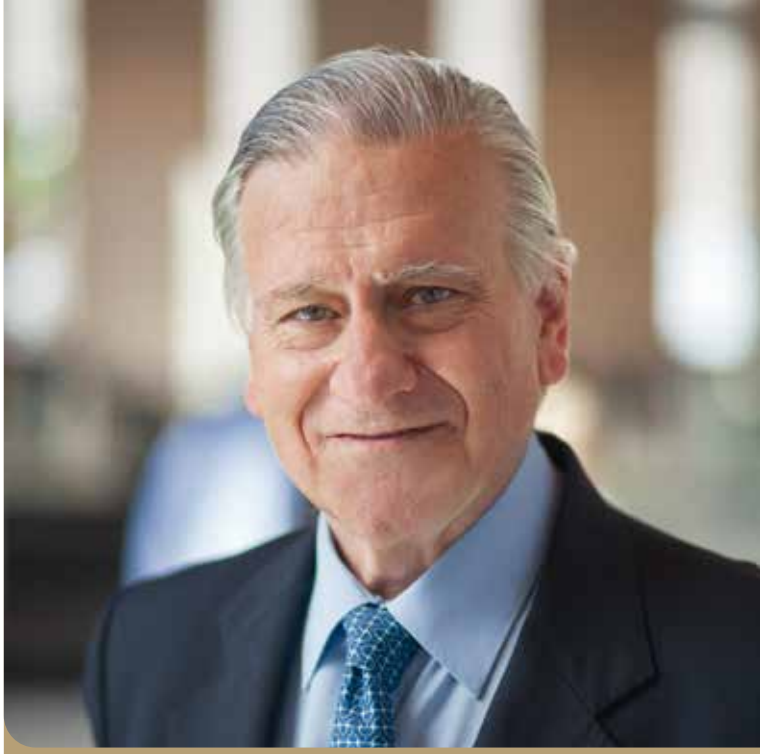

Comité editorial
**Jorge Alegre-Cebollada**
**Vicente Andrés**
**Héctor Bueno**
**Borja Ibáñez**

Redacción
**Rafael Ibarra**

Edición de contenidos
**Fátima Lois**

Maquetación e impresión
**Editorial MIC**

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



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

# TECNOLOGÍA AL SERVICIO DE LA INVESTIGACIÓN

Una de las señas de identidad del CNIC es la excelencia, excelencia que se manifiesta también en la tecnología innovadora que usamos para llevar a cabo nuestras investigaciones. El CNIC cuenta con la tecnología más avanzada de imagen clínica, preclínica, etc. en sus instalaciones, tecnología que nos ha permitido, por ejemplo, determinar la presencia de inflamación de las arterias en zonas donde todavía no existen placas de aterosclerosis gracias las técnicas de imagen avanzada con PET/RM utilizadas en el estudio PESA o diseñar una técnica revolucionaria que permite realizar una resonancia magnética cardiaca (RMC) en menos de un minuto, técnica denominada ESSOS, que posibilita una evaluación precisa de la anatomía y la función del corazón.

Pero además, CNIC pone esta tecnología a disposición de la comunidad científica e industrial a través de la Infraestructura Científico-Tecnológica Singular (ICTS) ReDIB. ReDIB es una infraestructura única en el contexto de la imagen biomédica y se constituyó con el objetivo de crear sinergias entre el Centro de Investigación Cooperativa en Biomateriales (CIC biomaGUNE) en San Sebastián, Imaging La Fe, en el Hospital Universitario y Politécnico y el Instituto de Investigación Sanitaria La Fe en Valencia, y el Centro de BioImagen Complutense (BioImaC) para desarrollar proyectos conjuntos, optar a programas de financiación más competitivos y promover el intercambio de investigadores para llevar a cabo planes de formación científica de excelencia.

El equipamiento disponible en esta ICTS, uno de los pocos existentes en Europa de este nivel, constituye una potente herramienta de diagnóstico única en imagen molecular y funcional, así como en el ámbito de la imagen avanzada y de alto rendimiento.

En el CNIC se ubica la Infraestructura de Imagen Traslacional Avanzada (TRIMA), que cuenta con una unidad de Imagen Molecular y Funcional, una unidad de Imagen Avanzada, un laboratorio de nanotecnología, química orgánica y radioquímica y una unidad de Imagen de Alto Rendimiento.

También gracias a estas tecnologías innovadoras, como reconoce en este número de *CNIC Pulse* el investigador español **Rafael Yuste**, creador del proyecto Brain en Estados Unidos, podemos empezar a conocer aspectos de nuestro cerebro que habían sido inalcanzables hasta ahora, o, como él mismo dice, "vamos a conocernos a nosotros mismos por dentro por primera vez".

Una experta en innovación tecnológica es **Roser Vento-Tormo**, cuyo equipo es parte del Human Cell Atlas (HCA), consorcio cuyo objetivo es crear un atlas global de todas las células del cuerpo a la resolución de célula única, incluyendo todos los estadios de desarrollo/vida del humano en 3 dimensiones para así tener una visión completa del cuerpo humano durante la salud y la enfermedad, y que gracias a la tecnología está obteniendo resultados sorprendentes.

Pero la tecnología necesita siempre del capital humano. Y de eso sabemos mucho en CNIC. La masa crítica es esencial para avanzar en la investigación que queremos hacer. Como asegura la **Dra. Vento-Tormo**, "no todo es financiación, que también es muy importante..., para que una persona desarrolle sus ideas es muy transcendental estar en un grupo en el que la gente piense, en el que se discutan las ideas". Totalmente de acuerdo.

INFRAESTRUCTURA DE IMAGEN TRASLACIONAL AVANZADA (TRIMA) & REDIB

# INVESTIGACIÓN DE VANGUARDIA

## PARA PRESERVAR EL CONOCIMIENTO

La Red Distribuida de Imagen Biomédica "ReDIB" (www.redib.net) es una Infraestructura Científica y Técnica Singular (ICTS) distribuida dependiente del Ministerio de Ciencia e Innovación. Está formada por cuatro nodos: Infraestructura Avanzada para Imágenes Traslacionales (TRIMA@CNIC) en el Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III CNIC; la Plataforma de Imágenes Moleculares y Funcionales de Asociación Centro de Investigación Cooperativa en Biomateriales-CIC biomaGUNE, la Infraestructura PREBI-GIBI230 del Hospital Universitario La Fe (Imaging La Fe) y la Unidad de Bioimagen de la Universidad Complutense de Madrid (BioImaC). Las ICTS son grandes instalaciones, recursos, equipamientos y servicios que están dedicados a la investigación y desarrollo tecnológico, así como a fomentar la transmisión, intercambio y preservación del conocimiento, la transferencia de tecnología y la innovación en España.

Su objetivo principal es poner a disposición de la comunidad científica, tecnológica e industrial nacional e internacional un equipamiento de infraestructuras científico-técnicas indispensables para el desarrollo de una investigación científica y tecnológica única o excepcional en su género, con un coste de inversión, mantenimiento y operación muy elevado y cuya importancia y carácter estratégico justifica su disponibilidad para todo el colectivo de I+D+i.

Las ICTS son instalaciones únicas y excepcionales en su género. Desarrollan investigaciones de vanguardia y de máxima calidad, y actúan como centros de transmisión, intercambio y preservación del conocimiento, la transferencia de tecnología y el fomento de la innovación.

Las ICTS poseen tres características fundamentales: son infraestructuras de titularidad pública, son singulares y están abiertas al acceso competitivo.

Se encuentran ubicadas por todo el territorio nacional y quedan recogidas en lo que se denomina el Mapa de Infraestructuras Científicas y Técnicas Singulares. Pueden localizarse en una única ubicación (Infraestructuras con localización única); formar parte de una Red de Infraestructuras (RI) o constituirse como una Infraestructura Distribuida (ID) como es el caso de ReDIB, dependiendo del nivel de integración y coordinación de sus capacidades.

El Mapa de ICTS es dinámico y abierto, en el sentido de que las infraestructuras incluidas en el mapa actual deben continuar cumpliendo los requisitos exigidos para mantener su condición de ICTS. Por otra parte, está abierto a la incorporación de otras infraestructuras, siempre y cuando estén operativas y demuestren el cumplimiento de dichos requisitos.

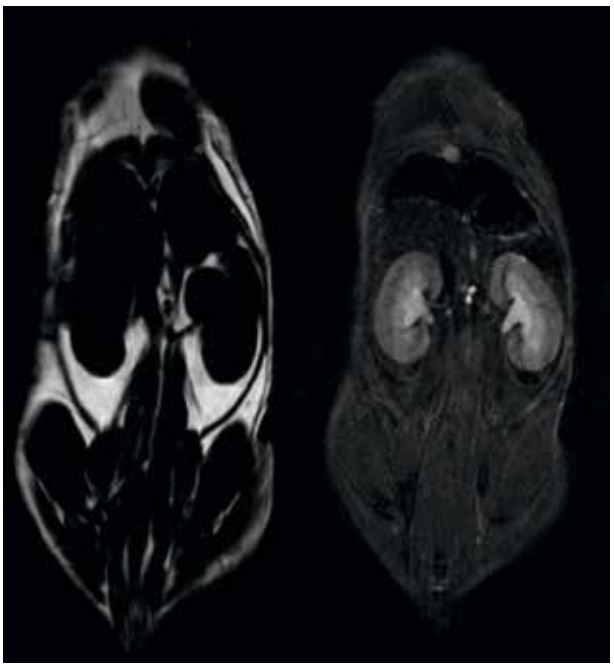
En ReDIB existen instalaciones que a juicio de los evaluadores externos gubernamentales tienen características únicas que contribuyen a la singularidad de la ICTS y se consideran "esenciales".

Así, el nodo TRIMA@CNIC posee las siguientes instalaciones esenciales: PET-TAC clínico (Positron emission tomo-

graphy/Computed tomography digital Vereos), Resonancia Magnética clínica de 3 Teslas (Magnetic Resonance Imaging Elition X3), PET/SPECT/CT preclínico (Sistema de imagen trimodal) y Resonancia Magnética preclínica de 7 Teslas (7T MRI Agilent-Varian).

El equipamiento, personal y organización de esta infraestructura constituye un conjunto dinámico diseñado para dar servicio a la comunidad científica en el campo de la imagen molecular y funcional e imagen avanzada. Incluye tecnologías y recursos de última generación.

- **TRIMA@CNIC**, localizada en el CNIC, está en funcionamiento desde 2010. Es una infraestructura con vocación traslacional con tecnologías de última generación para avanzar en el estudio de diferentes enfermedades y patologías cardiovasculares desde el nivel molecular hasta los tejidos; desde estudios preclínicos, principalmente en modelos murinos, hasta el estudio de humanos.
- La **Plataforma de Imagen Molecular y Funcional** es parte integrante del CIC biomaGUNE-San Sebastián. Ha sido diseñada, construida y equipada para realizar proyectos de investigación longitudinales y multimodales en el ámbito preclínico, así como para desarrollar aplicaciones en las áreas de Imagen Molecular y Funcional Preclínica y en Nanomedicina.
- **BioImaC** es una infraestructura perteneciente a la Universidad Complutense de Madrid y está compuesta por las instalaciones de Resonancia Magnética Nuclear y de Espín Electrónico, de Cartografía Cerebral y de Diagnóstico por Imagen.
- La **Unidad de Imagen Médica del Hospital Universitario y Politécnico La Fe**, en Valencia, compuesta por el Grupo de Investigación Biomédica en Imagen, GIBI230, y la Plataforma de Radiología Experimental y Biomarcadores de Imagen, PREBI, tiene como misión potenciar y desarrollar el uso de las técnicas de imagen y los biomarcadores para optimizar la eficiencia diagnóstica y terapéutica de la imagen médica a través de un abordaje multidisciplinar y multimodalidad, en investigación clínica asistencial y experimentación en modelo preclínico.



La ICTS posee un órgano de dirección con representantes de los cuatro nodos constituyentes de ReDIB, estando coordinada por el **Dr. Gonzalo Pizarro**, investigador clínico en CNIC y jefe de servicio de Cardiología en el Hospital Ruber Juan Bravo Quironsalud.

## ¿CÓMO ACCEDER A REDIB?

Cualquier investigador, tanto nacional como internacional, tiene la posibilidad de acceder a estas infraestructuras y a los servicios que ofrece a través de la página web www.redib.net. Todas las instalaciones que pertenecen a la ICTS, por obligación, tienen que abrir un 20% de su tiempo a usuarios externos en acceso competitivo.

Cuando el usuario genera una solicitud, si se ajusta a las condiciones, es el Comité de Coordinación, formado por representantes de los cuatro nodos, el encargado de valorar su viabilidad técnica. En ocasiones, hay solicitudes que son inviables técnicamente y no se pueden llevar a cabo. La solicitud incluye un resumen del proyecto de investigación.

> El año pasado,
> 17 proyectos accedieron
> al nodo TRIMA@CNIC
> a través del mecanismo
> de Acceso Abierto Competitivo,
> y 12 proyectos lo hicieron
> a través del mecanismo
> de Acceso a Demanda

Si el proyecto es viable, pasa al Comité de Acceso, un grupo de expertos formado por 30 personas, tanto nacionales como internacionales. Este comité externo e independiente evalúa y realiza un informe en el que se califica si se trata de un proyecto relevante científicamente como para ser aprobado y para llevarse a cabo dentro de la ICTS. Además, se establece su prioridad.

Una vez que se cierran las convocatorias, se comunica al solicitante.

ReDIB abre entre tres y cuatro convocatorias anuales para el acceso abierto competitivo; una modalidad de acceso con ventajas logísticas y económicas para el investigador solicitante. La modalidad de acceso subvencionado a las instalaciones esenciales de ReDIB se concede a los solicitantes en base a criterios objetivos de mérito y libre competencia entre las diferentes solicitudes AAC recibidas en cada convocatoria.

El pasado 31 de agosto se cerró la 4ª convocatoria del año 2023.

También es posible el acceso a ReDIB mediante el mecanismo de a demanda, que no requiere una evaluación que asegure el mérito y la libre competencia entre los solicitantes, sino solo el estudio de su viabilidad técnica en el nodo implicado.

Las solicitudes para este tipo de acceso pueden presentarse en cualquier momento, a través de la web de ReDIB o directamente en el nodo ReDIB implicado.

## EQUIPAMIENTO REDIB

### IMAGEN CLÍNICA

ReDIB ofrece servicios enfocados a la imagen clínica en dos de sus nodos: CNIC e Imaging La Fe PREBI-GIBI230. La Infraestructura de Imagen Traslacional Avanzada (TRIMA) dispone de un equipo de PET-TAC (Positron emission tomography/Computed tomography digital Vereos), un equipo de resonancia nuclear magnética de 3 Teslas y un ecocardiógrafo con adquisición de imagen cardiaca en 4D.
https://www.redib.net/imagen-clinica

### IMAGEN PRECLÍNICA

La Plataforma de Imagen Molecular y Funcional de CIC biomaGUNE cuenta con dos equipos de imagen por resonancia magnética (MRI), equipos híbridos PET-CT y SPECT-CT y un equipo de imagen óptica-RX. Por su parte, TRIMA dispone de equipos de MRI, imagen híbrida PET-CT, tomografía molecular fluorescente (FMT) y un equipo de tomografía por fluorescencia y luminiscencia. BioImaC tiene tres equipos de imagen por resonancia magnética (MRI), un equipo híbrido PET-CT, y equipos de rayos X y ultrasonidos. Por último, Imaging La Fe dispone de resonancia magnética de 3 Teslas, un aparato microPET-CT y equipamiento para fluoroscopias.
https://www.redib.net/imagen-preclinica

### ANÁLISIS DE IMAGEN

Imagen Preclínica: la plataforma de análisis de imagen preclínica de CIC biomaGUNE ofrece la infraestructura computacional requerida para la ejecución de procesado y análisis de imagen.

### IMAGEN CLÍNICA

Incluye el análisis de imágenes adquiridas por los equipos de Ecocardiografía, Resonancia Magnética, PET y Tomografía Axial Computarizada. Existen diferentes softwares validados disponibles para el análisis, tanto desarrollados en CNIC como comerciales (i.e. EchoPac para Ecocardiografía, QMASS para Resonancia, QLab-Philips para Resonancia, PET y TAC). Mediante comunicación directa entre el investigador y los responsables de análisis del CNIC, se adaptará la forma y el sistema de análisis a cada estudio.

### RADIOQUÍMICA

ReDIB ofrece servicios de radioquímica en dos de sus nodos. La Infraestructura de Imagen Traslacional Avanzada del CNIC dispone de un laboratorio de radioquímica con zonas blindadas, un generador de 68Ge/68Ga asociado a un módulo automático de síntesis y un laboratorio de química orgánica completamente equipado. La Plataforma de Imagen Molecular y Funcional de CIC biomaGUNE cuenta con un laboratorio de radioquímica.

En la convocatoria nacional de ICTS de 2022, se aprobó la incorporación de los siguientes equipos e instalaciones al nodo TRIMA@CNIC:

- Un laboratorio de imágenes SPECT, PET, CT que incluye tanto las herramientas de imagen (equipo SPECT-CT) como la configuración de un laboratorio radioquímico necesario para la síntesis y caracterización de nuevos radiotrazadores SPECT.
- El sistema adquirido tiene tres modalidades de imagen (PET, SPECT y CT) que se pueden utilizar para estudiar de tres a cuatro modelos preclínicos al mismo tiempo, aumentando la capacidad de la unidad. También permite estudios de sincronización cardiaca y/o respiratoria para una mejor calidad de imagen.
- En 2022, 17 proyectos accedieron al nodo TRIMA@CNIC a través del mecanismo de Acceso Abierto Competitivo, y 12 proyectos accedieron a través del mecanismo de Acceso a Demanda. ■

Esta actividad es parte de la Ayuda RED2022-134467-I financiada por MCIN/AEI /10.13039/501100011033 y de la Ayuda ICT2021-006950 financiada por MCIN y por la Unión Europea NextGenerationEU/PRTR. Esta actividad es parte de la ayuda CEX2020-001041-S financiada por MICIN/AEI/10.13039/501100011033. Esta actividad es parte de la ayuda CEX2020-001041-S financiada por MICIN/AEI/10.13039/501100011033.

**YALE SCHOOL OF MEDICINE**
**YALE CANCER CENTER**
New Haven (Estados Unidos)

# Carla Rothlin

## "LA INVESTIGACIÓN ES UN DESAFÍO INTELECTUAL QUE PUEDES LLEVAR A LO LARGO DE TODA TU VIDA"

La Dra. Carla Rothlin es profesora Dorys McConnell Duberg de Inmunobiología y Farmacología en la Escuela de Medicina de Yale, así como colíder del Programa de Inmunología del Cáncer en el Centro de Cáncer de Yale. Realizó sus estudios de Bioquímica y Farmacia en la Universidad de Buenos Aires, donde también llevó a cabo su investigación de posgrado bajo la dirección de la Dra. Ana Belén Elgoyhen, enfocándose en los receptores nicotínicos expresados en el oído interno. Posteriormente, completó su doctorado y se trasladó a San Diego, para unirse al laboratorio del Dr. Greg Lemke en el Instituto Salk de Estudios Biológicos. En 2009, la Dra. Rothlin fue nombrada profesora asistente en Inmunobiología en la Escuela de Medicina de Yale.

La investigación de la Dra. Rothlin se centra en los mecanismos que subyacen a la regulación de la inflamación y el control homeostático de la función inmunológica. En su laboratorio han logrado identificar la función de los receptores tirosina quinasa TAM en la regulación negativa de la respuesta inmunológica y la resolución de la inflamación. Sus contribuciones en este campo han sido reconocidas por diversas entidades, como la Fundación PEW y el Instituto Médico Howard Hughes. Además de su labor investigadora, la Dra. Rothlin también está comprometida con la misión educativa de Yale y desde 2018 desempeña el cargo de directora de estudios de posgrado en Inmunobiología.

**Su formación es en bioquímica y farmacia. ¿Cómo llega a la inmunología?**

Estudié bioquímica y farmacia en la Universidad de Buenos Aires y en 2002, después de haber terminado mi doctorado con la **Dra. Belén Elgoyhen**, me fui al Instituto Salk, en La Jolla, para hacer mi posdoctorado.

Durante mi doctorado estudié los receptores nicotínicos, que son receptores acetilcolina, unos receptores muy especiales que median información desde el cerebro hacia el oído interno. Lo que estos receptores hacen es modular la sensibilidad del oído. Y, de manera muy interesante, pero sin haberlo buscado en realidad, en mi posdoctorado terminé descubriendo otra familia de receptores tirosina quinasa, que median la regulación de la respuesta inflamatoria.

Es decir, cambiamos de respuesta y de modelo, pero entendí que en muchos procesos fisiológicos, o también quizás fisiopatológicos, hay mecanismos de regulación. Nuestro organismo no quiere responder siempre o con la misma intensidad. Por eso existen mecanismos que regulan cómo tiene que ser la respuesta y durante cuánto tiempo tiene que durar. Y así como existe la regulación a nivel auditivo, hay también una regulación de la inflamación. Y eso es a lo que mi laboratorio se dedica: a tratar de entender cuáles son los mecanismos internos que nuestro sistema inmune tiene para poder regular cómo de grande es la respuesta inflamatoria y cuánto debe durar.

Creemos que es importante porque si respondes mucho o durante mucho tiempo, eso puede ser el origen de respuestas inflamatorias crónicas y de muchas de las enfermedades que afectan a la humanidad.

Este primer hallazgo lo llevé a cabo en el Instituto Salk, a pesar de que yo no me había formado como inmunóloga. Sabía que para poder entender realmente las implicaciones de lo que habíamos descubierto a nivel de la inflamación era muy importante empezar mi laboratorio en un lugar donde hubiera una gran cantidad de científicos dedicados a estudiar el sistema inmune.

Y tuve mucha suerte al comenzar en el departamento de inmunología de la Universidad de Yale, un lugar excepcional en el análisis de la respuesta inmunológica y, en especial, en lo que se llama la respuesta inmune innata, que es la respuesta con la que todos nacemos y que, en gran parte, es lo que forma la inflamación.

Para mí fue realmente un honor y una gran oportunidad porque me pude rodear de científicos con un gran conocimiento de la respuesta inflamatoria.

Para avanzar en la ciencia es importante reconocer la relevancia del entorno en el que una se hace sus preguntas. La posibilidad de poder responderlas de la mejor manera no solamente depende de las ideas que una tiene, sino también de cómo esas ideas crecen, de que se compartan con colegas dentro y fuera del laboratorio.

**Cuando un investigador se plantea sus preguntas, ¿piensa en los posibles beneficios médicos para la sociedad?**

Sí, por supuesto. En las últimas décadas ha habido un gran reconocimiento sobre la respuesta inmune y su gran impacto en muchas funciones biológicas; no es solamente un mecanismo que nos permite atacar bacterias, virus, parásitos, hongos, etc. Actuar como un sistema de defensa contra las enfermedades infecciosas es un gran rol del sistema inmune. Pero también es capaz de regular funciones dentro de nuestro organismo que no son parte de lo que es esa respuesta de defensa.

Nuestro laboratorio se dedica a entender cómo se regula la respuesta inmune, no solamente cuando tiene su rol de defensa contra lo externo, sino también, por ejemplo, cuando de pronto se activa para tratar de eliminar una célula que se ha transformado en cancerosa. También estamos muy interesados en entender cómo el sistema inmune se activa cuando las células de nuestro organismo mueren. Por ejemplo, si hemos sufrido un traumatismo y han muerto muchas células, el sistema inmune también es capaz de reconocerlo y activar una respuesta de reparación a ese daño tisular.

En el laboratorio estudiamos cómo se regulan esas respuestas. Hemos descubierto mecanismos que nos permiten desarrollar una respuesta mucho más efectiva contra una célula cancerosa u otros que nos posibilitan hacer una respuesta contra un daño tisular capaz de regenerar el daño en ese órgano de una forma más eficiente.

**Al conocimiento adquirido en el campo de la inmunología se han añadido las nuevas tecnologías. ¿Cómo de importantes son para que se haya producido este salto cualitativo?**

Estamos en el momento idóneo para combinar este conocimiento fundacional de muchas generaciones gracias al cual sabemos más sobre el sistema inmune. Ahora

tenemos mayor conocimiento molecular y, además, disponemos de mecanismos que nos permiten modificar cómo ese sistema inmune reacciona. De esa manera podemos preguntarnos qué cambios tenemos que hacer en una respuesta inmune para obtener una mejor respuesta contra el cáncer, para que el alzhéimer no progrese o para que un corazón dañado se regenere.

**La inmunoterapia ha revolucionado el tratamiento de algunos cánceres y parece que va a ser la respuesta a muchas enfermedades, por no decir a todas. ¿Qué pasa con los posibles efectos colaterales de manipular el sistema inmune?**

La investigación básica es fundamental para poder distinguir cuáles son los efectos fisiológicos o farmacológicos que uno quiere inducir para prevenir el alzhéimer o para tratar un evento cardiovascular, etc. y no inducir efectos en el sistema inmune que pueden ser perjudiciales.

Debemos ser muy cuidadosos, como seres humanos en general y como científicos en particular, y no afirmar que para x día vamos a poder curar tal cosa. Pero creo que la ciencia nos ha mostrado muchas veces que entender cómo un sistema funciona y cómo lo hace de manera aberrante en una enfermedad es fundamental para poder diseñar una manera de intervenir que tiene posibilidades de ser exitosa.

> "Debemos ser muy cuidadosos, como seres humanos en general y como científicos en particular, y no afirmar que para x día vamos a poder curar tal cosa"

> "La ciencia requiere financiación, pero no solo. También requiere masa crítica, que es algo que yo veo en el CNIC"

Nosotros contribuimos al conocimiento, pero creo que el beneficio que ha aportado la tecnología es incuestionable. Las dos áreas son muy importantes y obviamente, como alguien que se dedica a la ciencia básica, percibir cómo funciona el sistema es una de las maneras, no la única, pero una de las que permiten tener una potencial terapia para todas estas enfermedades.

Es cierto que la inmunoterapia ha logrado grandes avances en ciertos tipos de cáncer. Hemos visto que unos tipos de células del sistema inmune, las células T, tratan de eliminar el cáncer pero se cansan al hacerlo y quedan exhaustas. Hemos aprendido que se pueden recuperar y atacar el cáncer.

Pero esa no es la única razón por la que podemos tener un cáncer. Los investigadores tenemos que conocer cuáles son las otras causas que pueden hacer que no tengamos una buena respuesta inmunológica. Y cuando se conozcan, es posible que dispongamos de nuevas estrategias para esos pacientes que todavía no responden a la inmunoterapia, que es un porcentaje muy grande. Y la razón es porque el objetivo es probablemente distinto.

**¿Y cómo es posible manipular el sistema inmune para tratar una enfermedad cardiovascular o el alzhéimer?**

Primero pasa por entender si hay ciertas respuestas del sistema inmune. Por ejemplo, en alzhéimer hoy en día se ha empezado a conocer que hay una respuesta de una célula que tiene características inmunológicas —microglía— que previene, en modelos animales, el avance de esta enfermedad.

Si esta respuesta de la microglía existe también en seres humanos y previene el avance del alzhéimer, entonces se podrían tratar de encontrar ciertas dianas, por ejemplo receptores, en esa microglía. Y dependiendo del tipo de receptores podemos diseñar distintas moléculas.

De hecho, hemos descubierto un receptor de microglía que hace que la microglía tenga esa función para prevenir el avance del alzhéimer en el animal.

Después hay que preguntarse en el humano si podemos hacer lo mismo, si tenemos la misma función y, si es así, uno puede llegar a tener una nueva terapia quizás no para curar, pero al menos para prevenir en las etapas muy iniciales.

Por eso es importante tener mecanismos de diagnóstico temprano. En general, para el tratamiento de las enfermedades tienes que tener primero un buen diagnóstico y después un buen tratamiento.

**¿Se podría usar el sistema inmune como una alerta para identificar otras enfermedades?**

Si una persona tiene una infección, el sistema inmune nos avisa muy temprano si se está respondiendo a la infección. O incluso se puede hacer algo mucho más sencillo, como es medir inflamación en la sangre para saber que está activado.

Podemos pensar en él como un sensor tanto de daños internos como inducidos por factores externos. Me parece que puede ser muy interesante usar ese sistema para diagnosticar y tratar enfermedades en el futuro. En realidad, es como un sistema de alerta de que algo está pasando.

**La pandemia revolucionó la ciencia y obligó a muchos investigadores a trabajar en el Covid. ¿Tuvo que interrumpir alguna línea para dedicarse a este problema mundial?**

No. Es importante recordar que los científicos nos formamos durante muchas décadas y eso implica un alto grado de especialización. Nosotros somos especialistas. Por ello, debemos dedicar esa especialización, en la que la sociedad ha invertido tanto, a áreas en las que podamos ayudar a hacer avances. Yo estudié en la Universidad de Buenos Aires, me formaron gratis, y después tuve la oportunidad de seguir con esta formación gracias a muchas instituciones. Por eso tengo la responsabilidad de aplicar mi conocimiento para avanzar en lo que es la regulación de la inflamación y así devolver a la sociedad, que en este momento es global, lo que ha invertido en mí.

**¿Recuerda a qué edad se empezó a interesar por la ciencia?**

En realidad tengo una razón muy personal, pero también obviamente influenciada por lo que una ha vivido y ha leído. Mis padres son médicos, mi padre también es científico, yo soy la hija mayor. Pero me acuerdo de que cuando era bien chiquita quería ser paleontóloga, porque me había alucinado cuando había salido el tema de Lucy. Mis padres me habían comprado un libro muy lindo con unas hojas espectaculares de paleontología. Después empecé a fascinarme por lo que era la parte más biomédica, y por eso elegí la formación de bioquímica. En la Argentina esa formación biomédica te permite después entrar en investigación. Así que sí quise ser investigadora desde pequeña. Y me encanta, porque creo que la investigación es como un desafío intelectual que puedes llevar a lo largo de toda tu vida; siempre estás pensando en tratar de responder preguntas que son nuevas. Para mí eso es fascinante. Ese desafío intelectual de tener que responder algo que no entendemos bien.

**Cómo jefa de laboratorio, ¿cuánto tiempo tiene para la investigación?**

Todo el tiempo; yo soy codirectora de mi laboratorio y todas las actividades que hago tienen que ver con ciencia. Como soy profesora, hay ciertos aspectos que tienen que ver como más con servicio a mi comunidad; pero todo está relacionado con la ciencia.

Además del compromiso intelectual, está el de entrenar científicamente a las personas que están dentro del laboratorio.

En la ciencia, como en muchas cosas en la vida, hay un compromiso y es precisamente por ese compromiso por el que hay días difíciles y otros que son increíbles. Pero hay que estar comprometida porque no siempre salen los experimentos. El objetivo siempre es poder responder las preguntas que nos hemos planteado.

Soy directora de estudios de inmunología del doctorado en la Universidad y tenemos un programa donde hay muchas personas que se forman para hacer su doctorado. En mi opinión, es muy importante generar un ambiente ideal crítico-científico y dar las herramientas a las próximas generaciones de científicos.

Además, tengo un compromiso global de hacer que la inmunología, en realidad la ciencia, llegue a muchas personas que no tienen el privilegio que he tenido yo de acceder a la Universidad.

Con una gran amiga, **Elina Zúñiga**, profesora de la Universidad de California en San Diego, comenzamos un programa que se llama Global Immunotalks durante la pandemia. Se lleva a cabo todos los miércoles por Zoom, menos cuando hay vacaciones.

**Ha hablado de devolver a la sociedad lo que ha invertido. ¿Ha valorado la posibilidad de regresar a su país a hacer ciencia?**

Lo he pensado mucho. Para un científico es muy doloroso, como para cualquier ser humano, no volver a su país de origen. Pero pienso que, como vivimos en un mundo más globalizado, se puede ser beneficioso desde otro punto de vista.

En lo personal, me doy cuenta de que ha sido uno de los grandes costes de hacer la ciencia que hago. No vivir en la Argentina supone no estar cerca de muchos amigos y familiares. He tenido que hacer una elección en cuanto a mi vida profesional. Realmente como país, y me gustaría poder discutirlo también con otras personas, yo entiendo que hay una gran inversión en muchos de nosotros que no volvemos. Sin embargo, creo que podemos ser una gran influencia positiva a nivel global, donde uno puede contribuir no solo a su país, sino a más países.

Obviamente, en cada país se tiene que plantear digamos esa ecuación: cuánto invierto y cuánta gente se va, porque la gente se va y no vuelve.

Es obvio que la ciencia requiere financiación, pero no solo. También requiere masa crítica, que es algo que yo veo en el CNIC. Es una institución que tiene una masa crítica que permite que una haga avances en su investigación.

**Mujer y ciencia. ¿Está cansada de que le hagan esta pregunta?**

Yo he notado una diferencia más marcada en cuanto a la representación de mujeres o de otras minorías cuando empecé a ser profesora. Hasta antes no lo había percibido.

Creo que, como profesora, tengo una responsabilidad para que haya una representación más equitativa, no solo de las mujeres, sino también de otras minorías. ■

**La Dra. Carla Rothlin participó en el Seminario "Principles of resolving and non-resolving inflammation", invitada por la Dra. Guadalupe Sabio.**

**COLUMBIA UNIVERSITY**
**NEUROTECHNOLOGY CENTER**
Nueva York (Estados Unidos)

# Rafael Yuste

## "LA NEUROTECNOLOGÍA, AL ACCEDER AL CENTRO DE NUESTRA ACTIVIDAD MENTAL, *BYPASEA* TODOS LOS FILTROS QUE TENEMOS EN EL CUERPO"

**Rafael Yuste estudió Medicina en la Universidad Autónoma de Madrid. Fue en Estados Unidos donde hizo su tesis y ya lleva 36 años en ese país. Tuvo que abandonar sus estudios de música en el Conservatorio de Música de Madrid porque llegó un momento en el que no podía hacer las dos cosas, ya que ambas requerían el 150% de su tiempo. Dejó la música y se dedicó a la ciencia. Actualmente, es director del Centro de NeuroTecnología de la Universidad de Columbia, Nueva York. Yuste es ideólogo del proyecto BRAIN. Su trabajo se centra en descifrar cómo funcionan la conciencia y los recuerdos, llegando a alterar experimentalmente "percepciones" en animales de laboratorio.**

### Proyecto BRAIN: el mapa del cerebro

En septiembre de 2011 enviamos a la Administración Obama (Barak) una propuesta para llevar a cabo un proyecto similar al genoma humano, pero para el cerebro, a larga escala, con una duración de 15 años, y con una financiación parecida o mayor que la del Proyecto Genoma Humano. El objetivo era desarrollar técnicas para medir y mapear la actividad cerebral. Y el mismo día que le mandamos la propuesta, se la leyeron, y nos la devolvieron. ¡Les había encantado!

Obama lo escogió como el proyecto estrella de ciencia de su Administración y se lo presentó y vendió al Congreso

de Estados Unidos dos años más tarde, en 2013, con el objetivo de desarrollar métodos para avanzar la investigación cerebral, prosperar en la clínica y también para progresar en la economía. Este último argumento fue el que convenció a los congresistas.

**En realidad, ¿qué sabemos del cerebro? ¿Tenemos ya un mapa?**

Ni siquiera tenemos un borrador. El cerebro es un órgano muy complejo, tiene más tipos celulares que el resto del cuerpo. Tenemos, no se sabe con exactitud, alrededor de 100.000 millones de neuronas conectadas cada una, como mínimo, con cerca de otras 100.00 neuronas. La complejidad de la red cerebral es tres veces mayor que todo Internet de la Tierra. Es decir, dentro de nuestra cabeza hay tres internets.

En esa maraña de conexiones que **Santiago Ramón y Cajal** llamaba las selvas impenetrables, surgen los pensamientos, la memoria, la imaginación, el comportamiento, la identidad, la conciencia. Y esa es la mayor pregunta en neurociencia, que está por resolver. ¿Cómo surge de la actividad cerebral de todas esas conexiones lo que somos, la humanidad, nuestra mente?

No estamos ante un órgano cualquiera del cuerpo, como puede ser el hígado, los pulmones o el corazón. Es el órgano que genera la mente humana, y eso está por descubrir. Los neurobiólogos llevamos más de 100 años con esto. Y la idea que presentamos a Obama es que nos falta tecnología. No vamos a tener avances en este campo si no fabricamos las técnicas para poder entrar en el cerebro y mapear lo que ocurre y, así, poder cambiarlo para ayudar a los pacientes.

Y este es el objetivo central del proyecto BRAIN: desarrollar métodos para registrar la actividad cerebral y poder cambiarla. Este proyecto americano ha dado pie a proyectos similares en muchos países, China, Japón, Corea del Sur, Australia y Europa, Israel, Canadá. En 2017, creamos una red internacional, la Iniciativa Cerebral Internacional, a semejanza de lo que ocurre con el genoma humano.

Estamos a mitad de camino, vamos poco a poco desarrollando técnicas y se empiezan a ver ya resultados importantes: se ha mapeado la actividad cerebral de animales pequeños, aunque todavía no se ha descifrado. Es como el genoma; una cosa es secuenciar y la otra es entender lo que está escrito.

**Es decir, ¿tener el mapa no significa que se comprenda lo que ocurre en el cerebro?**

Primero hay que tenerlo. Es el requisito para entender lo que está pasando. Es lo que se dice, "necesario pero no suficiente". Ocurre igual que con el genoma, se secuenció y estamos todavía intentando descifrar lo que está ocurriendo. Es un sistema tan complejo que los neurobiólogos lo hemos abordado un poco desde fuera, pero todavía no hemos entrado dentro. Y eso es lo que te permiten estas técnicas. No es solo registrar. Primero se mapea y luego se manipula.

**Usted tiene formación en Medicina. ¿Cómo le ha influido a la hora de plantear la investigación?**

Una de las cosas que recuerdo cuando estaba haciendo la rotación en psiquiatría en el Hospital Lafora de Madrid es la atención a los enfermos esquizofrénicos. En aquel entonces teníamos guardaespaldas para entrevistar a algunos, porque eran peligrosos. Para mí fue una experiencia muy fuerte, porque me acuerdo de que una de las personas a las que entrevisté tenía una gran inteligencia y, en vez de estar ayudando a la sociedad, contribuyendo al progreso, era un ser autodestructivo. Y me pregunté que si pudiéramos entrar en su cerebro, y ver lo que estaba ocurriendo, podríamos encender o apagar el interruptor y, de repente, toda esa creatividad e inteligencia se podrían utilizar de otra manera y mejorar su vida.

Me di cuenta de que hasta que no pudiéramos ver lo que ocurre dentro del cerebro no podríamos intervenir. Para entender la fisiopatología, primero hay que comprender la fisiología del órgano.

**A principios del siglo XXI se hablaba de la década del cerebro. Ya estamos en 2023.**

Se va avanzando cada vez más. Estamos ante el aperitivo de lo que está por venir. Estoy completamente de acuerdo en que, al igual que en el siglo XX la genética y la biología molecular supusieron un cambio para la biología, el XXI será el de la neurociencia. Estamos hablando de un órgano del cuerpo que genera la mente humana, la identidad, la esencia de lo que somos. Vamos a conocernos a nosotros mismos por dentro por primera vez.

Será una revolución para la especie humana; lo comparo con un nuevo Renacimiento. El conocerse a sí mismo empezó en el Renacimiento. Y sus repercusiones serán de todo tipo, y por supuesto médicas, humanísticas, económicas.
Le doy un ejemplo: en los últimos 15-20 años los teléfonos móviles han revolucionado el mundo. ¿Qué hacen los teléfonos inteligentes? Nos conectan a la red. Nos han cambiado la vida. Es un accesorio que ya forma parte de nuestra identidad y accedemos con los dedos de la mano. Pero la próxima generación podrá hacer todo eso con una interfaz.

**Ya se están probando estas interfaces para personas con lesiones medulares o ELA, para que a través de la interfaz sean capaces de mover sus miembros o comunicarse.**
Estas interfaces que llevan los enfermos medulares son invasivas. Se está desarrollando mucha neurotecnología que no es invasiva. Por ejemplo, uno de los objetivos de muchas compañías es poder escribir mentalmente sin utilizar los dedos. Eso conducirá a un aumento de las capacidades cognitivas.

**¿Toda esa información disponible es de doble sentido?**
Aquí entramos en los problemas éticos y sociales, que son importantísimos, y muchos investigadores como nosotros, que estamos metidos en esto, los vemos venir. No va a haber escapatoria. Las tecnologías son neutras; las puedes usar para curar a un tetrapléjico o para que alguien tenga acceso a lo que estás pensando. A la vez que estamos desarrollando la tecnología y apoyamos iniciativas, por ejemplo, como la de Estados Unidos, hay que desarrollar unas reglas éticas. Pensamos que es una cuestión de Derechos Humanos que protejan la esencia del ser humano que está generada por el cerebro.
Es una regla de tres; si el cerebro genera todas las actividades mentales y cognitivas, y con técnicas puedes registrar y cambiar la actividad cerebral, por definición, puedes registrar y cambiar las actividades cognitivas. Ya no es ciencia ficción, lo hemos hecho en animales. De hecho, en mi laboratorio somos especialistas en registro, desciframiento y manipulación de actividad cerebral en ratones. Y lo hacemos no porque queremos esclavizarlos, sino curar el alzhéimer o la esquizofrenia entendiendo cómo funciona el cerebro en los animales.
Lo que se puede hacer en un ratón hoy se podrá hacer mañana en el ser humano y, por eso, y antes de que se haga, hay que proteger la actividad cerebral humana como un derecho humano básico.

**Otra vez la Ciencia va más rápido que el Derecho.**
El ejemplo más claro es lo que ocurrió con la energía nuclear. Los mismos físicos que hicieron el reactor nuclear fueron los que alertaron a la humanidad en peligro. Y por eso se creó la Comisión de la Energía Atómica en Viena. Con la neurotecnología se va a producir algo similar. Vamos a convertirnos en otro tipo de ser humano y esto hay que pensarlo muy bien y definir qué tipo de ser humano queremos ser. Tenemos que proteger los derechos fundamentales antes de "sacar el coche del garaje".

**¿Habrá que añadir a los Derechos Humanos nuevos derechos?**
Si la humanidad progresa, ¿por qué no van a progresar los Derechos Humanos también? En realidad estamos siempre cambiando. Hay que mejorar, no solamente la técnica en medicina, sino también las reglas sociales, y en este caso los Derechos Humanos.

**¿De qué hablamos cuando hablamos de neuroderechos?**
El concepto de neuroderechos se refiere a los derechos cerebrales. Los Derechos Humanos actuales se refieren a las necesidades del cuerpo: comer, vivienda, etc.
Ahora hablamos de la actividad cerebral. Hemos propuesto el derecho a la privacidad mental, de manera que el contenido de la actividad cerebral no pueda ser descodificado sin consentimiento; el derecho a la identidad personal y al libre albedrío, que no se pueda manipular la actividad cerebral, porque van a cambiar la esencia y libertad de elección, y el derecho a un acceso equitativo a las tecnologías de aumentación sensorial y cognitiva, para no acabar con una humanidad de dos velocidades, los que tienen neurotecnología y los que no.

> "Vamos a conocernos a nosotros mismos por dentro por primera vez. Será una revolución para la especie humana; lo comparo con un nuevo Renacimiento"

Los científicos estamos trabajando estrechamente con expertos en Derechos Humanos, en casos de torturas, desapariciones, discriminación racial, protección de menores, etc.

**Actualmente ya hay métodos para modificar nuestra conducta, como son las redes sociales, Internet...**
Es cierto, pero es un aperitivo de lo que viene. Por ejemplo, puedo hablar de lo que hacemos nosotros con ratones a los que les modificamos la percepción visual a base de neurotecnología que estimula las neuronas en la corteza visual del cerebro, responsables de la visión. Y el animal se comporta como si estuviese viendo cosas que nosotros estamos introduciendo en su cerebro. Y hemos demostrado que no hay diferencia en el comportamiento animal si la información viene de fuera o de dentro. De hecho, el animal la interpreta como propia.
La neurotecnología, al acceder al centro de nuestra actividad mental, *bypasea* todos los filtros que tenemos en el cuerpo; por ejemplo, si leemos una información en Internet que puede estar sesgada, siempre sabemos que es externa, aunque la creamos. Si la metemos directamente en el cerebro, creeremos que eso es lo que pensamos.
Por eso es tan importante que lo protejamos. Tiene que haber una línea roja que no se cruce. Hemos llegado a la esencia del ser humano y podemos cambiarlo. Parece ciencia ficción, pero ya lo estamos haciendo en los laboratorios.

Tenemos el ejemplo de Chile, donde, de manera unánime, se ha aprobado una enmienda constitucional para proteger la actividad cerebral como derecho fundamental de toda la ciudadanía chilena, y no puedes alterarla ni decodificarla sin consentimiento. La idea es que Naciones Unidas lo acoja y que de manera global se legisle que la actividad cerebral es sacrosanta y no se puede tocar.

**¿Vemos lo que pensamos que vemos?**

Una de las pocas cosas que sabemos sobre el cerebro es que estamos viendo que el mundo en el que vivimos está generado internamente. Eso tiene que ver con lo que decían Platón y Kant, que la razón por la cual la mente humana concuerda con el mundo no es porque sea un reflejo del mundo, sino al revés: el mundo es un reflejo de nuestra mente. Que lo que creemos que vemos lo tenemos ya en nuestro cerebro. Eso es lo que empezamos a encontrar en los ratones.

> "El concepto de neuroderechos se refiere a los derechos cerebrales. Los Derechos Humanos actuales se refieren a las necesidades del cuerpo: comer, vivienda, etc."

Y creo que esto encaja con muchos de los descubrimientos que se están haciendo ahora en la neurociencia que dicen que tenemos una máquina que está generando una especie de realidad virtual, que no es otra cosa que el mundo en el que vivimos.

**¿Eso explicaría, por ejemplo, que ante un mismo hecho millones de personas veamos cosas diferentes?**

Eso predice que cada uno de nosotros vivimos en un universo aislado, que es el universo de nuestra mente. Pero el cerebro lleva 700 millones de años de evolución y ha evolucionado como una máquina para predecir el futuro.
Y todo ello lo percibimos a través de los sentidos —sistema visual, olfativo, táctil—, que son fantásticos. Con eso, el modelo virtual se adapta al mundo y es tan bueno que nos hace creer que ese es el mundo.
El ser humano no es más que eso: la mente humana, lo que sabe, todo lo que es, pensamientos, recuerdos, emociones. Hay que protegerlo, porque si no lo proteges, te lo pueden descodificar o alterar.
Yo soy optimista, creo que este tipo de tecnología y conocimiento nos llevará a una sociedad mejor y más justa. Es lo que ha ocurrido siempre en la historia: la ciencia es como una luz que ilumina, se deshace de los prejuicios atávicos y termina con la ignorancia.

**¿Podremos entonces comunicarnos con personas con deterioro cognitivo como el alzhéimer o ELA?**

Este es un ejemplo de los beneficios de la neurotecnología. Una de las cosas que se empiezan a hacer con las interfaces implantadas es precisamente descodificar la actividad mental de pacientes que no pueden comunicarse.
Mis colegas de la Universidad de Stanford y la Universidad de California San Francisco (Estados Unidos) han podido descodificar el habla a través de sensores cerebrales internos. Entonces, es posible que pacientes con alzhéimer o ELA puedan establecer una comunicación de ida y vuelta.
Una de mis primeras experiencias de Medicina en la Fundación Jiménez Díaz de Madrid fue con un paciente de ELA. Allí percibí la importancia de poder ayudarles a comunicarse, porque una de las últimas cosas que deja de funcionar es el cerebro. Los pacientes con ELA están encerrados en su propio cuerpo, que está paralizado, pero no pueden comunicarse. La neurotecnología puede ser un camino para liberarlos. En el futuro, la neurotecnología asistida podrá permitir controlar equipo robótico, prótesis de piernas y brazos, incluso vivir sin esta sentencia de muerte.
Eso es un ejemplo de los beneficios. Pero esta misma tecnología la puedes usar en una persona normal para saber lo que está pensando. Por ejemplo, en un interrogatorio policial.
Por eso hay que proteger este derecho.

**¿Y no lo está?**

Todavía no. En la propuesta que enviamos en 2011 al gobierno de Barak Obama, subrayábamos la importancia de abordar las cuestiones éticas y sociales de la neurotecnología y la necesidad de regularlas. Y eso va todavía por detrás del desarrollo tecnológico.
A veces hablamos de poner guardarraíles para que esta tecnología se desarrolle dentro de un sistema ético compatible que sea también riguroso para que no haya desvío.

**¿Cuál es el papel de la empresa privada?**

La empresa privada es muy importante, porque puede ser un motor de la neurotecnología y traer beneficios a los pacientes y a la humanidad en general. Pero tiene que entender que se tiene que hacer siguiendo unas reglas. Estamos colaborando y trabajando con muchas empresas privadas —IBM, Google, Facebook, etc.— y están entendiendo que les interesa además desarrollar todo esto dentro de un marco ético.
La idea es que esta plataforma de Derechos Humanos nuevos sea también apoyada por el sector privado. ■

**Rafael Yuste impartió el Seminario "The neural code: emergent properties of neural circuits", invitado por Jorge Alegre-Cebollada.**

**WELLCOME SANGER INSTITUTE**
Cambridge (Reino Unido)

# Roser Vento-Tormo

## "TRABAJAR EN CIENCIA ACADÉMICA ES UN PRIVILEGIO, YA QUE NOS PERMITE DESARROLLAR NUESTRA PARTE CREATIVA"

La Dra. Roser Vento-Tormo dirige su laboratorio en el Wellcome Sanger Institute, Cambridge (Reino Unido). Su investigación se centra en la adaptación de las células inmunitarias en los tejidos y su función en el estado estacionario y la inflamación. Su equipo utiliza herramientas de genómica, transcriptómica espacial y bioinformática para reconstruir el microentorno que dará forma a la identidad y la función de las células inmunitarias.

Vento-Tormo hizo su doctorado con Esteban Ballestar en Barcelona, donde estudió la influencia de las citocinas en la diferenciación de las células inmunitarias innatas. Posteriormente realizó su posdoctorado con Sarah Teichmann, en el Instituto Wellcome Sanger, como becaria de la EMBO y el HFSP. Fue finalista en la edición 2023 de los premios Michelson Philanthropies & Science Prize for Immunology por su trabajo "Decoding foreign antigen tolerance: Cell atlases of human tolerogenic milieus guide transformative immunotherapies". Su investigación se centra en comprender cómo la comunicación célula-célula y el microambiente tisular regulan la identidad y la función celular en el contexto de la inmunidad y el desarrollo.

También diseñó CellPhoneDB, un novedoso repositorio de ligandos y receptores y sus interacciones, y aplicó CellPhoneDB para estudiar las conexiones celulares a partir de datos transcriptómicos unicelulares.

**Su equipo forma parte del proyecto de Atlas Celular que recientemente ha publicado nuevos resultados.**

Nuestro equipo es parte del Human Cell Atlas (HCA), un consorcio internacional cuyo objetivo es crear un atlas global de todas las células del cuerpo a la resolución de célula única, incluyendo todos los estadios de desarrollo/vida del humano en 3 dimensiones para así tener una visión completa del cuerpo humano durante la salud y la enfermedad. Recientemente, una de las iniciativas que participa en el HCA, llamada el "Human BioMolecular Atlas Program (HuBMAP)" ha generado nuevos resultados. Algunos de estos resultados se han publicado en tres artículos en ***Nature***. Estos trabajos son un recurso excelente para que los investigadores estudiemos la biología humana y la enfermedad, y una contribución esencial para el HCA. Entender el cuerpo humano, a esta resolución celular, nos permitirá desarrollar mejores diagnósticos y tratamientos.

En otras palabras, el objetivo del HCA es hacer un mapa celular de todas nuestras células localizadas en todos los órganos, primero los sanos, para compararlos posteriormente en situaciones de enfermedad. Es como tener un Google Maps (mapa celular sano) que también nos permita detectar alteraciones del camino (mapa celular de la enfermedad).

Es un trabajo en el que la tecnología tiene un papel muy importante, porque a medida que avanzamos más en ella incrementamos la resolución de los resultados, y de esta forma, podemos obtener más información sobre la célula y el tejido. Por lo tanto, estos atlas celulares se desarrollan en paralelo a tecnologías como son la genómica, la bioinformática, el big data, etc. El uso de la informática es esencial, porque al final no se trata de solo generar datos sino aprender a leerlos. Tienes un mapa y hay que saberlo interpretar.

**Uno de los estudios publicados recientemente en *Nature* continúa la línea de investigación de su grupo en el estudio de las células de la placenta.**

Así es, en el estudio de Greenbaum, los autores se centran en el desarrollo de la placenta y cómo el sistema inmunitario de la madre ayuda en este proceso. Este trabajo es complementario a un estudio que publicó mi equipo hace unas semanas en la misma revista [Arutyunyan et al. (2023) ***Nature***. doi: 10.1038/s41586-023-05869-0], y que es una continuación de mis estudios posdoctorales caracterizando la placenta a la resolución de célula única [Vento-Tormo et al. (2018) ***Nature***. doi: 10.1038/s41586-018-0698-6]. Los dos trabajos publicados este año (Greenbaum et al. y Arutyunyan et al.) nos permiten entender mejor la reorganización vascular en el útero, que es necesaria para sostener el desarrollo de la placenta y el del embrión. La reorganización del útero es esencial para que el embarazo siga adelante, y por lo tanto es de mucha importancia para entender las enfermedades que afectan al embarazo, como la preeclampsia.

**Qué información aportan los atlas recientemente publicados?**

Los artículos publicados como parte de la iniciativa HuBMAP en ***Nature*** describen mapas celulares de tres órganos: la placenta, el intestino y el riñón. Esto nos permite obtener vistas de los diferentes tipos celulares y su organización en los tejidos y ayuda a entender la función de los tejidos sanos y dañados por alguna enfermedad.

Para generar atlas celulares se utiliza una tecnología conocida como la "transcriptómica a resolución de célula única". El transcriptoma nos aporta información exclusiva de la célula, ya que a pesar de que casi todas las células del cuerpo de un mismo individuo tienen el mismo genoma, solo unos genes están activos en cada una de ellas. El conjunto de genes activos en una célula se conoce como el transcriptoma celular. Por ello, la transcriptómica a resolución de célula única es una herramienta tan potente, ya que nos permite hacer inferencias sobre la identidad celular y su función. La mayor limitación de esta tecnología es la pérdida de información sobre la distribución espacial de las células, ya que requiere un paso inicial de digestión del tejido.

Para vencer esta limitación, combinamos la transcriptómica a resolución de célula única con otra tecnología llamada "transcriptómica espacial". La transcriptómica espacial nos permite medir el transcriptoma directamente sobre el tejido y, de esta forma, obtener las coordenadas espaciales que cada célula ocupa en el tejido. De alguna manera, la transcriptómica espacial es como si hicieras una histología a gran resolución, aportando información exacta sobre las células y qué genes expresan.
En nuestro grupo generamos atlas celulares de distintas partes del cuerpo humano, con un foco especial en tejidos linfoides y de la mucosa, para estudiar cómo se forman y sus alteraciones en distintas enfermedades. En el reciente artículo que hemos publicado (Arutyunyan et al. ***Nature*** 2023) analizamos el transcriptoma de muestras de útero humano durante el primer trimestre del embarazo. Estas muestras contienen también la placenta, un órgano transitorio formado por el embrión durante su desarrollo, que juega un papel esencial para su nutrición, protección y desarrollo. Para ello, la placenta, que envuelve al embrión, está en contacto directo con el útero. Nuestro trabajo nos ha permitido estudiar la comunicación entre el útero (materno) y la placenta (fetal) después de la implantación en humanos.

> "Generamos atlas celulares de distintas partes del cuerpo humano, con un foco especial en tejidos linfoides y de la mucosa, para estudiar cómo se forman y sus alteraciones en distintas enfermedades"

> "CellPhoneDB es una herramienta bioinformática que nos permite descubrir los procesos de comunicación célula-célula utilizando datos de transcriptómica de célula única"

Lo que ocurre en el periodo de desarrollo después de la implantación es fascinante. Las células epiteliales de la placenta llamadas "trofoblastos", que son de origen fetal, migran hacia el tejido materno uterino; e invaden las arterias uterinas. Esto permite remodelar y ensanchar las arterias uterinas, y así incrementar la cantidad de sangre materna que le llega a la placenta, permitiendo el intercambio de nutrientes entre el embrión y la madre. Se trata de una condición única, donde células fetales y maternas comparten un espacio para ejercer una función común: el desarrollo del feto.
La transformación de las arterias durante el primer trimestre del embarazo es esencial, ya que alteraciones en este proceso están relacionadas con problemas comunes del embarazo, como la preeclampsia o la restricción de crecimiento intrauterino. Además, la migración de los trofoblastos tiene características que son específicas de los humanos, y que no pueden ser reproducidas en ratón. Posiblemente, esto se deba a que el embarazo humano dura mucho (9 meses) en comparación al del ratón y, por lo tanto, necesita mucha más cantidad de nutrientes, que se aportan a través del flujo sanguíneo.
Nuestro estudio es realmente interesante, ya que, por primera vez, definimos los mecanismos por los cuales estos trofoblastos migran hacia el útero y las arterias maternas. Y para ello es clave la comunicación entre estas células fetales (los trofoblastos) y las de la madre (células uterinas).

**¿Cómo se comunican las células?**

Los tejidos y los órganos forman comunidades organizadas. Para que cada célula no actúe de forma individual se necesita una coherencia y estructura, y para que eso pase, hace falta que hablen entre ellas. Hay diferentes espacios en el tejido que se especializan en distintas funciones y que determinan núcleos de comunicación celular. Esto permite controlar funciones más complejas, como por ejemplo, cuánto debe crecer un órgano y cuándo debe dejar de hacerlo.
Hay múltiples formas de comunicación y muchas no han sido estudiadas todavía. Una de las formas más comunes de comunicación celular, y que es la que nosotros estudiamos, es a través de la interacción entre "ligandos" y "receptores". En este caso, la célula que manda la señal, secreta o expresa en su superficie una molécula llamada "ligando". Este "ligando" puede interaccionar con otra molécula llamada "receptor", que es expresada en la superficie celular de otra célula receptora de la señal. Al interaccionar esas dos moléculas, se desencadena una señal en la célula receptora, que eventualmente activa una expresión específica de genes que puede tener un impacto en la función celular.

**Entonces, ¿cuando hay un defecto en el desarrollo es porque esta comunicación falla?**

Puede ser por muchas cosas, pero en numerosos casos es posible que una de las células no hable bien con la célula de al lado y, entonces, no se establece esa comunicación y la célula no sabe qué hacer. La comunicación guía todos los procesos, desde que una célula migre a un sitio hasta que prolifere. Si hay un defecto en esta comunicación, la célula, por ejemplo, puede proliferar más de lo que toca y se produce algo que no debería. O lo contrario, no prolifera y entonces algo no sale o no va al sitio adecuado.

**¿Esta aproximación, hecha en tejidos sanos, sirve para estudiar la enfermedad?**

En este estudio, nosotros solo hemos mirado lo que pasa en placentas y úteros sanos. Lo que sabemos es que la migración de los trofoblastos en el útero está controlada por la comunicación entre los trofoblastos y las células uterinas. Esto es así porque, cuando hay un embarazo ectópico —el embrión se implanta fuera del útero, por ejemplo en las trompas—, se produce una migración

descontrolada de los trofoblastos que pone en peligro la salud de la madre y el embrión.
Una de las cosas que hemos visto es que las células inmunes de la madre, y en particular los macrófagos, controlan la invasión. Por ello, se puede pensar que controlando las células de la madre sí que se podrían abordar estas complicaciones; pero es pura especulación, porque nosotros no hemos trabajado con células enfermas aún.
En el futuro, estamos interesados en el estudio del embarazo ectópico para saber cuál es la parte específica del útero que permite esta invasión anómala.

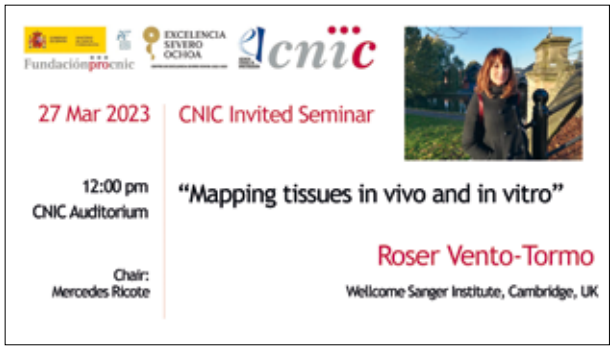
**Parece que la inmunología es la panacea del siglo XXI para tratar muchas enfermedades.**
Las células inmunes tienen movilidad y están repartidas por todo el cuerpo, pudiendo acceder a distintos tejidos y órganos. Además, han desarrollado mecanismos muy específicos para distinguir una cosa de otra, y de esta forma diferenciar entre los elementos que son del mismo individuo y aquellos que son externos. Estas dos propiedades del sistema inmune —saber a dónde queremos ir y qué queremos atacar o quitar— abren multitud de oportunidades translacionales. Es decir, estamos ante una oportunidad que está haciendo avanzar la medicina. En esta área, las herramientas de edición genética están incrementando el potencial de las células inmunes en el campo de la inmunoterapia. Esto es debido a que mediante edición genética podemos añadir moléculas a las células inmunes para: a) mejorar su movilidad —como, por ejemplo, permitirles acceder a sitios del cuerpo que de normal no se podría—; b) incrementar su especificidad —por ejemplo, permitirles detectar un cuerpo extraño, como lo es una célula cancerígena—; o c) añadir o reparar nuevas funciones.

**Trabaja en el diseño de herramientas que facilitan la investigación. Su equipo ha creado CellPhoneDB. ¿En qué consiste?**
Desarrollé CellPhoneDB cuando hacía mis estudios postdoctorales en el laboratorio de Sarah Teichmann. Desde entonces, mi grupo ha seguido implementando CellPhoneDB y añadiéndole nuevas funcionalidades. CellPhoneDB es una herramienta bioinformática que nos permite descubrir los procesos de comunicación célula-célula utilizando datos de transcriptómica de célula única. Las actualizaciones recientes de esta herramienta incluyen la incorporación de datos espaciales, para considerar la proximidad entre los socios que interactúan, y datos multiómicos, para conectar circuitos celulares externos e internos.

**Muchos investigadores en el CNIC están decidiendo qué hacer con su carrera. Usted trabaja en un centro de investigación académico. ¿Puede darles algún consejo?**
Yo considero que trabajar en ciencia académica es un privilegio, ya que nos permite desarrollar nuestra parte creativa. Trabajar en lo que te motiva, para mí, es muy importante, ya que no me gusta trabajar en algo que se me impone y no le veo sentido. La industria tiene otras cosas positivas, pero la parte creativa suele ser menor, y es por ello por lo que de momento sigo interesada en continuar en la academia. A veces esta creatividad asusta, ya que lleva consigo incertidumbre, pero el potencial que tiene es que puedes cambiar el mundo.

**¿Talento, trabajo, o ambos?**
Yo creo que todo se aprende; lo importante es leer mucho, escuchar y tener tiempo para pensar y equivocarnos. La idea no viene sola. Si estás leyendo, estás atento y piensas de forma diferente, *out of the box.* En mi opinión, esto es algo que se puede entrenar; claro que hay gente que tiene más talento, pero creo que todo se puede aprender. A final, es no estar asustado de pensar algo nuevo, equivocarnos, pero también leer mucho, escuchar y discutir las ideas abiertamente. Por eso, es muy relevante trabajar en un centro de excelencia, como puede ser el CNIC, donde el nivel de discusión científica sea bueno. No todo es financiación, que también es muy importante, pero, en mi opinión, para que una persona desarrolle sus ideas es muy transcendental estar en un grupo en el que la gente piense, en el que se discutan las ideas. La masa crítica es esencial. ■

**Roser Vento-Tormo impartió el Seminario "Mapping tissues in vivo and in vitro", invitada por Mercedes Ricote.**



**JOHNS HOPKINS UNIVERSITY**
**BLOOMBERG SCHOOL OF PUBLIC HEALTH**
Baltimore (Estados Unidos)

# Edward Pearce

## "PREVENIR ES SIEMPRE MÁS ECONÓMICO QUE TRATAR UN INFARTO O UN TRASPLANTE CARDIACO"

Edward J. Pearce es experto en inmunobiología e investiga el papel del metabolismo celular en la función y el destino de las células inmunitarias durante la infección y el cáncer, para identificar formas de inhibir o promover vías metabólicas para manipular las respuestas inmunitarias. El objetivo a largo plazo de Pearce para este trabajo es modular los procesos metabólicos para desarrollar nuevas terapias.

**Terapia génica en la enfermedad cardiovascular, ¿cuándo y cómo?**

Uno de los principales problemas en el uso de la terapia génica en la práctica clínica es que ha habido mucha prisa por aplicarla, especialmente en la década de los años 90 del siglo XX. Eso hizo que se utilizara antes de tener un completo conocimiento de este tratamiento disruptivo y provocó la muerte de algunos pacientes. Ello marcó el uso de esta terapia y supuso un parón de muchos años.

Cuando se hacen las cosas de forma apresurada, los resultados no son los esperados y no se contemplan adecuadamente los posibles riesgos.

Solo hasta hace poco hemos entendido cómo administrar la terapia a través de vectores virales de la forma más segura, algo que era un reto especialmente en el ámbito de la terapia génica cardiovascular, ya que no éramos capaces de hacer llegar al corazón la cantidad suficiente de proteínas o genes modificados para obtener el efecto deseado. Esto es algo que hemos podido resolver recientemente, aunque de momento en ratones. Este era uno de los cuellos de botella y, una vez resuelto, podemos seguir avanzando.

**Y ahora, ¿cuál es el paso siguiente?**

La seguridad de la técnica. Tenemos que estar seguros no solo de que administramos la cantidad de proteína suficiente y necesaria para tratar la lesión en el corazón o en el hígado, sino también del virus usado como vehículo para administrar la terapia génica. Es decir, tenemos que usar la cantidad de virus justa para no desencadenar una respuesta inmune que sea más dañina que beneficiosa. Demasiada cantidad de virus puede desencadenar una respuesta innecesaria y perjudicial para el paciente. Es algo similar a lo que se hace en los trasplantes; hay que inactivar el sistema inmune en una medida determinada, ni mucho ni poco. De esta forma, evitamos que el propio sistema inmune desencadene una respuesta y ataque al virus empleado como vehículo.

> "La idea de que la terapia génica puede ser la solución para las anomalías cardiacas tiene mucho sentido y debe ser estudiada de forma proactiva"

**¿Está convencido de que la terapia génica tendrá un papel fundamental en el tratamiento del corazón?**

Conceptualmente, la idea de que la terapia génica puede ser la solución para las anomalías cardiacas tiene mucho sentido y debe ser estudiada de forma proactiva. Creo que la terapia génica no será la solución para todos los pacientes con enfermedad cardiovascular con causas genéticas. Por ello, además de este tratamiento, hay que seguir investigando en otras alternativas terapéuticas para los pacientes con enfermedades cardiovasculares que no tienen un origen genético. Estamos ya empezando a ver resultados en enfermedades como la amiloidosis, la cardiomiopatía hipertrófica.

Algo que suena como a ciencia ficción es lo que están investigando algunas compañías farmacéuticas. Se trata de una terapia génica para el hígado para que una persona nunca pueda desarrollar hipercolesterolemia; de esta forma, se podría comer lo que uno quisiera sin el riesgo de tener el colesterol elevado. Sería una especie de inmunización frente a la enfermedad coronaria. Es decir, modificamos los genes en el hígado mediante terapia génica para que nuestro colesterol sea como el de una persona vegetariana. Ya le digo, parece ciencia ficción, pero ya tenemos las herramientas para alterar los genes en modelo de ratón.

En este sentido, una de las cuestiones que me preocupan especialmente es quién va a tener acceso a estas terapias. Se trata de tratamientos muy caros, un millón de dólares por paciente, por lo que pienso que solo serían accesibles a un grupo muy limitado de personas y aquellas que realmente lo necesitarían no podrían acceder a ellos. Este es grave problema en el que tenemos que pensar seriamente.

**Se trata de tratamientos muy caros, sin embargo, parece mucho mayor el coste hospitalario y de tratamiento crónico de una persona con una insuficiencia cardiaca a lo largo de su vida. A lo mejor, abaratando un poco los costes, podría ser una opción coste-efectiva.**
Desde luego que es así. Prevenir es siempre más económico que tratar un infarto o un trasplante cardiaco. Tendría sentido especialmente utilizar esta terapia génica en aquellas personas con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, pero no en la mayoría de la población.

**Ha sido el jefe de trasplante cardiaco de La Jolla durante los últimos años. ¿Órganos animales para trasplante en humanos?**
El caso del paciente que recibió un corazón de cerdo en el que se habían modificado los genes para que fuera lo más parecido a un corazón humano, y que desgraciadamente falleció, fue porque no había otra opción. En mi opinión, este concepto de xenotrasplante y sus ramificaciones es algo que realmente está fuera de mi alcance, porque imaginar granjas de animales, por ejemplo cerdos, destinadas a generar órganos para trasplantes... no sé, me cuesta imaginármelo.
Lo veo más factible para el trasplante de riñón. En el caso del corazón, tenemos que refinar la terapia génica para modificar los genes del corazón del cerdo para minimizar lo más posible los riesgos. De nuevo, vuelve a parecer ciencia ficción pero en realidad no lo es.

> "El mayor reto para mí es que no haya un gap en el acceso a estas nuevas tecnologías"

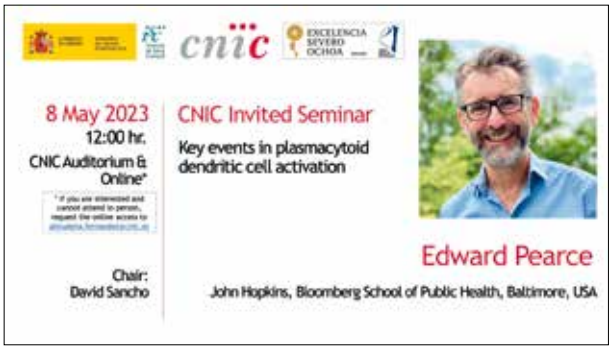
> "Si amas lo que haces, no hay sacrificio alguno"

**¿Hace 30 años nadie podía pensar que los teléfonos móviles fueran lo que son ahora para nuestras vidas?**
Así es; siempre recuerdo que mi padre iba a la escuela en un caballo. Es lo mismo que ha ocurrido en Biología, donde se han producido unos cambios que nunca habríamos creído en áreas como el cáncer, como la inmunoterapia. Como he dicho, el mayor reto para mí es que no haya un gap en el acceso a estas nuevas tecnologías. Al mismo tiempo hemos visto el gran potencial de la inteligencia artificial en áreas, por ejemplo, como la identificación precoz de los pacientes. En el caso de la terapia génica, la IA puede ser de gran utilidad por ejemplo para averiguar por qué, en dos hermanos con el mismo defecto en los genes, solo uno de ellos desarrolla la enfermedad.

**¿Y los riesgos de la IA?**
Voy a contarle un proyecto que se ha llevado a cabo en mi centro. Recientemente se ha realizado un estudio en el que un paciente se pone en contacto con el médico para hacer una queja, pero no sabe si en realidad es una persona la que le atiende o una IA. Y, sorprendentemente, al analizar los resultados de este pequeño estudio se ha visto que los pacientes estaban más satisfechos con las respuestas de la IA, que era, decían, más empática y que tenía una mejor capacidad de escucha. A mí realmente me sorprenden estos datos porque nunca habría creído que una IA fuera más empática y comprensiva que una persona.
Y si hablamos de posibles riesgos, con las IA ocurre lo mismo que con muchas tecnologías; depende del uso que se haga de ellas. Por ejemplo, las compañías de seguros pueden usar la información para hacerte un seguro o no; ¡eso da un poco de miedo!

**¿Por qué científico?**
Estudié Literatura en la Universidad. Un día, hablando con uno de mis primos, que es médico, me di cuenta de que las grandes historias estaban en la medicina. Los pacientes comparten contigo su vulnerabilidad, sus miedos, su vida... Hay muchos escritores que son médicos. Así que volví a la Universidad a estudiar Medicina. Y gracias a eso pude trabajar con el **Dr. Valentín Fuster** en Nueva York. Para mí eso supuso una transformación. Al principio de mi fellowship en Nueva York, cuando no tenía claro si quería dedicarme a la investigación o a la cardiología, el **Dr. Fuster** me enseñó la satisfacción que suponen la innovación y la investigación. Él siempre está pensando en el futuro, nunca se detiene.
Recuerdo que muy al principio de mi training me pasaba más de 17 horas en el laboratorio trabajando en un proyecto para un Grant, incluso fines de semana y algunos días durmiendo en el hospital. Muchas personas me decían que por qué lo hacía, que era un sacrificio... pero para mí no lo era. Más bien todo lo contrario; era puro goce y satisfacción. Si amas lo que haces, no hay sacrificio alguno. Puedo decir que el **Dr. Fuster** me enseñó la alegría de la investigación. Para mí ha sido una gran influencia en mi vida. ■

**Edward J. Pearce impartió el Seminario "Key events in plasmacytoid dendritic cell activation", invitado por David Sancho.**



**UNIVERSIDAD DE VALLADOLID**
**HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID**
Valladolid (España)

# Juan Francisco Arenillas

## "SI NO SE EMPIEZA A REGULAR LO DEL TIEMPO PROTEGIDO PARA INVESTIGAR SE INVESTIGARÁ CADA VEZ MENOS"

El Dr. Juan Francisco Arenillas se ha dedicado de manera continua a la Neurología de Accidentes Cerebrovasculares desde su formación en Neurología y como fellow en Accidentes Cerebrovasculares (1998-2005) en el Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, bajo la tutela de José Álvarez Sabín y Carlos Molina.

Neurólogo especializado en accidentes cerebrovasculares en el Hospital Germans Trias, Barcelona, junto a Antoni Dávalos (2005-2008). En enero de 2008, se trasladó al Hospital Clínico Universitario de Valladolid como director de un Programa de Accidentes Cerebrovasculares recién creado. Se convirtió en jefe del Departamento de Neurología en 2013 y en julio de 2015 ascendió a profesor de Neurología en la Universidad de Valladolid, alcanzando la categoría de catedrático en octubre de 2022. Durante este período, el Hospital Clínico Universitario de Valladolid se ha convertido en un centro regional de atención de accidentes cerebrovasculares.

El Dr. Arenillas es actualmente responsable del desarrollo del plan regional de accidentes cerebrovasculares en Castilla y León. La aterosclerosis intracraneal ha sido una de sus principales áreas de investigación desde su doctorado en 2003, con un interés especial en biomarcadores, inflamación, progresión de la enfermedad desde su etapa asintomática y caracterización de placas de alto riesgo mediante imágenes de pared con HRMRI.

**¿Qué es la aterosclerosis intracraneal?**

Es la aterosclerosis que afecta a las arterias intracraneales dentro del cerebro, que hasta hace poco tiempo era una gran desconocida. Gran parte de mi actividad investigadora se ha centrado en esta enfermedad.

Hace 20 años era una enfermedad en la que había unos mitos, unos preconceptos muy asentados y hoy día la realidad es otra. La clave ha sido que contamos con métodos para poder estudiarla mejor, que son métodos de imagen que nos acercan directamente a las arterias intracraneales. ¿Cuál era el problema? Estas arterias están ocultas dentro de la cabeza y no teníamos acceso a ellas, como sucedía, por ejemplo, con las coronarias, las carótidas o las arterias de las piernas.

Al final, la conclusión a la que llegas es que la aterosclerosis es una enfermedad sistémica, global de todo el cuerpo y, aunque nos empeñamos un poco en compartimentar, realmente no se diferencia tanto de la aterosclerosis en otras partes del cuerpo como se pensaba hace 25 años.

Por ello, tanto a nivel de prevención como de tratamiento, vamos acercándonos a todo lo que ha ido demostrando eficacia en la aterosclerosis en general.

**¿Es el ictus una enfermedad prevenible?**

Lo difícil en la prevención del ictus es que, a diferencia de lo que ocurre con la cardiopatía isquémica, que en el 90-95% de las veces se genera por aterosclerosis de las arterias coronarias, ese porcentaje en el caso del ictus es menor. Está el ictus cardioembólico, de pequeñas arterias y otras causas como la disección arterial, como las enfermedades inflamatorias, vasculitis, etc.

Aunque al final todo se manifiesta como un ictus, el diagnóstico diferencial es más complejo.

Sin embargo, hay otra particularidad, y es que la mayoría de las veces, en personas con factores de riesgo vascular, van a coexistir varias causas a la vez; es decir, tenemos cardiopatía, enfermedad de gran y pequeño vaso, en la misma persona. Y aunque no sea la causa, ¿qué significa que una persona tenga a la vez enfermedad de pequeño vaso, aterosclerosis intracraneal, aparte de su fibrilación auricular?

Estamos viendo que lo que suele significar es que son personas de más riesgo, que responden peor a los tratamientos y tienen peor pronóstico porque se junta en ellos un cóctel de enfermedades, no solamente la enfermedad causal.

Lo mismo sucede con la distinción entre lo neurodegenerativo y lo vascular. Nos empeñamos en compartimentar. Hemos discutido mucho, ¡casi con violencia verbal!

Al final se ha visto que no hay que hacer compartimientos, que estamos hablando de espectros donde una persona puede estar más cerca de un extremo del espectro o del otro, pero realmente coexisten diferentes problemas. Cada persona es única, y su enfermedad también lo es.

**El hecho de que haya aterosclerosis en arterias vasculares, ¿supone un riesgo para que haya también la intracraneal?**

Así es; es cierto que las arterias intracraneales tienen peculiaridades y que el territorio intracraneal está más protegido; es decir, cuando la aterosclerosis acaba por desarrollarse en las arterias intracraneales ha tenido lugar el fallo de muchos mecanismos protectores. Eso quiere decir que esos pacientes son per se de muy alto riesgo porque, en condiciones normales, el territorio intracraneal no debería desarrollar aterosclerosis hasta muy avanzada edad.

Estamos viendo que influye también el síndrome metabólico, la resistencia a la insulina, factores que hacen que se acelere el proceso de aterosclerosis a nivel intracraneal.

Además, hay también predisposición genética; se ha documentado un predominio en personas de origen asiático, donde la aterosclerosis intracraneal es la causa más frecuente de ictus, pero también en individuos de origen africano e hispanoamericano. Y esto no se sabe si se debe a factores genéticos o ambientales, o incluso a factores dinámicos por la distinta morfología de la cabeza y las arterias.

También está relacionado con un peor control de los factores de riesgo, pobreza extrema, contaminación ambiental.

**Y esa "guerra" entre lo neurodegenerativo y lo vascular.**

Discutíamos más de esto hace 15 años que ahora. Probablemente tiene que ver con cómo está organizada la investigación, cómo obtenemos los fondos para investigar. Todo responde a motivos más prosaicos.

Yo lo veo claramente como un continuo; probablemente habrá personas con un componente neurodegenerativo puro, pero la mayoría de las veces hay un overlap y, en algunos casos, está muy claro, hasta el punto de no saber si tiene una demencia vascular o una demencia de alzhéimer, tanto desde el punto de vista clínico como probablemente de las alteraciones de neuroimagen que podemos apreciar.

Yo creo que cuanto más nos dedicamos a observar, con flexibilidad, siendo permeables a lo que va sucediendo, mejor para nuestra actividad investigadora y mejor para nuestros pacientes.

**En los últimos años se ha alertado de que la edad de las personas que sufren ictus se ha ido reduciendo. ¿Cuáles son las causas?**

No es nada raro tener en las unidades de ictus pacientes con edades entre los 40 y 50 años, mientras que hasta hace no muchos años la edad era a partir de los 60 o 65. Aunque no es nuevo, ya lo había observado durante mi etapa de formación en Barcelona; cuando me trasladé a Valladolid a desarrollar el programa de ictus, cada vez lo hemos ido viendo más.

¿Las causas? Probablemente tiene que ver con el estilo de vida, la alimentación, hábitos tóxicos, y otro que yo creo que es importante, la gestión del estrés.

Lo que comemos, cómo nos movemos y cómo gestionamos el estrés, que es la diferencia entre lo que esperamos y lo que sucede, es decir, ese salto entre nuestra expectativa y la realidad, el cómo cada persona lo gestiona le hace enfermar más o menos. En concreto, la enfermedad cardio y cerebrovascular es muy susceptible al estrés.

> "Lo que comemos, cómo nos movemos y cómo gestionamos el estrés, que es la diferencia entre lo que esperamos y lo que sucede, es decir, ese salto entre nuestra expectativa y la realidad, el cómo cada persona lo gestiona, le hace enfermar más o menos"

Y un último factor que estamos contemplando en los últimos años es la contaminación, que probablemente está influyendo en que se aceleren todos los procesos de daño vascular.

Hay estudios hechos en grandes áreas metropolitanas donde, curiosamente, la incidencia de ictus aumenta en zonas más expuestas a la salida de las rondas de las ciudades. Estamos viviendo de una manera determinada, pero también asumiendo unos riesgos para nuestra salud.

**Médico e investigador.**

Desde pequeño sabía que quería dedicarme a esto. Estudié medicina con vocación investigadora; yo quería ser médico para investigar. Creo que lo decía de pequeño, "yo quiero curar el cáncer". Y, cuando entré a medicina, me di cuenta de que lo que me fascinaba realmente era el sistema nervioso, el cerebro. Hice la especialidad de Neurología con mucha vocación investigadora, pero luego me crucé con la clínica y me di cuenta de que lo difícil es combinar la clínica con la investigación. Esto es muy complicado sobre todo en un sistema como el nuestro, donde no hay tiempo protegido, no existe ese concepto, y donde toda la actividad investigadora prácticamente es a expensas de tu vida personal, familiar, tiempo libre.

Al final, también limita los objetivos que puedes alcanzar en investigación, porque, si tu energía se consume en ver pacientes todo el día, luego no tienes la frescura necesaria. Aunque es cierto que estar en contacto con el paciente te hace estar más sensible a los problemas y que se te ocurran más ideas, a la hora de trabajarlas no tienes esa capacidad.

Y sobre todo lo veo ahora con los más jóvenes. Esta generación tiene muchas cosas buenas, pero tiene un concepto más utilitario, más práctico de la vida. Y eso que hacíamos nosotros de dedicarle tiempo libre para investigar... Yo creo que, o se empieza a regular lo del tiempo protegido para investigar o se investigará cada vez menos. Y no estoy juzgando si es mejor o peor.

Es importante reconocer que hay que cambiar el sistema y asumir que los investigadores clínicos tienen que tener un tiempo protegido, igual que pasa en los países desarrollados en Europa y en América del Norte. Es decir, que una persona lleve a cabo su trabajo asistencial en un tiempo limitado y que el resto de su tiempo lo dedique a sacar adelante los proyectos de investigación, que son también mucha responsabilidad, a gestionar fondos públicos, etc.

En Alemania, por ejemplo, tienes unas condiciones de trabajo y estás orientado a producir científicamente, que es por lo que te evalúan en la Universidad. En Estados Unidos y en Canadá negocias tus horas de tiempo protegido. Se entiende que no puedes hacerlo todo por las noches o durante el fin de semana con tus hijos, aunque al final lo hagas. Debe haber una red más sólida que te apoye para investigar.

**Y si no se investiga, no se consiguen proyectos.**

Eso es. Hay que apañárselas para seguir haciendo todas estas cosas. Una de las soluciones es colaborar y trabajar en red. Hay ocasiones en las que no hay disponibilidad para escribir un paper pero tienes un equipo que lo puede hacer.

Nosotros somos cinco personas en el equipo de ictus en el hospital y cuatro en la Universidad.

Mi objetivo es contar con algo de tiempo protegido para poder seguir investigando. ■

**Juan Francisco Arenillas impartió el Seminario "Unraveling intracranial aterosclerosis", invitado por M.ª Ángeles Moro.**

**UNIVERSIDAD DE SALAMANCA**
**INSTITUTO DE BIOLOGÍA FUNCIONAL Y GENÓMICA**
Salamanca (España)

# Juan Pedro Bolaños

## "MUCHAS VECES SE PIENSA QUE ESTAMOS PREPARADOS POR CIENCIA INFUSA PARA HACER DETERMINADAS COSAS"

Juan Pedro Bolaños es un bioquímico e investigador en neurociencias especializado en el área de neuroenergética y metabolismo. Es catedrático de Bioquímica y Biología Molecular en la Universidad de Salamanca. Su investigación se centra en el entendimiento de mecanismos moleculares que regulan el metabolismo y la homeostasis rédox en las células del sistema nervioso central. En concreto, está estudiando las proteínas y vías de señalización responsables de la adaptación del metabolismo neuronal a la continua y elevada demanda energética y antioxidante que impone la neurotransmisión. Ha recibido varios reconocimientos a lo largo de su carrera científica, entre ellos el Premio Castilla y León de Investigación Científica y Técnica e Innovación 2021.

**Su trabajo se centra en el estudio del metabolismo cerebral. ¿Qué tiene que ver con la enfermedad cardiovascular?**

Los mecanismos de regulación del metabolismo son, en gran parte, comunes a todos los tejidos. Lo que se explora en el cerebro puede ser también extrapolable, pero con sus peculiaridades, porque hay diferencias importantes.

A mí lo que me interesa es el metabolismo cerebral y saber cómo se adapta el cerebro ante las diferentes situaciones que se nos plantean todos los días.

Se entiende que, si comemos más grasa, vamos a engordar más y, si haces ejercicio, vas a adelgazar. Parece que lo tenemos todo muy bien controlado en cuanto a nuestro conocimiento sobre cómo se regula el metabolismo a nivel de organismo completo, sobre todo en lo que se refiere al tejido adiposo.

Sin embargo, se conoce muy poco sobre cómo afecta directamente esto al cerebro.

Lo que nosotros pretendemos es intentar comprender cuáles son los mecanismos de adaptación de las célu-

las neurales; me refiero a células nerviosas, no solo a las neuronas.
Hay otras células que se llaman células de la glía, como por ejemplo los astrocitos, que tienen una peculiaridad morfológica única, y es que son la intersección entre la sangre y la neurona. Para explicarlo de forma gráfica, podemos decir que son unas células que se encuentran abrazando a los vasos sanguíneos cerebrales, que es de donde obtienen nutrientes, y en el otro extremo de la misma célula están en contacto directo, no físico, pero sí contacto funcional, con la sinapsis.
Ya desde **Cajal** se ha sabido que el astrocito debía tener una misión, digamos, de puente entre la composición de la sangre y la función de la neurona. Lo que pasa es que esto no se ha estudiado porque no hemos tenido la tecnología necesaria.
El astrocito es un tipo de célula neural que sin tener actividad sináptica ni actividad nerviosa, no transmite impulsos, sí que posee una dinámica metabólica muy alta; es decir, es capaz de adaptarse metabólicamente, lo que significa que las reacciones bioquímicas que tienen lugar dentro de las células pueden alterarse en gran dimensión a condiciones muy dispares y sobrevivir. Esto no sucede en las neuronas, que tienen un metabolismo un poco más rígido y más difícil de adaptar. Y no se sabe por qué.
Actualmente, en mi laboratorio en Salamanca estamos tratando de comprender de qué manera el astrocito es capaz de sentir a través de la composición química de la sangre los cambios en el estilo de vida, por ejemplo, dieta, ejercicio, etc.

> **"Mi padre era farmacéutico y tenía un laboratorio de análisis clínicos, y yo jugaba allí. En vez de hacerlo con esos juguetes que tenían compuestos químicos, yo los tenía de verdad, hechos por mi padre, y hacía experimentos de todo tipo"**

Llevo muchos años dedicado a intentar descifrar cuáles son las vías principales que regulan el metabolismo en los astrocitos, en las neuronas, estableciendo sus diferencias con el objeto de intentar comprenderlos mejor. Esto me ha llevado, a lo largo de estos años, a la conclusión de que los astrocitos son enormemente plásticos desde el punto de vista metabólico.
Esta plasticidad, esta facilidad de cambiar de sustrato metabólico y de precursor de combustible energético, esta facilidad que tienen para cambiar de uno a otro sin prácticamente verse afectados aparentemente, sí que termina por alterar ligeramente el producto del metabolismo.
El metabolismo tiene una ruta de descomposición de metabolitos que va a terminar generando energía o produciendo otros intermediarios metabólicos que son liberados a la sinapsis y que son utilizados por las neuronas, como, por ejemplo, señalizadores para regular y modular la transmisión sináptica, incluso para obtener su propia energía.
Estas alteraciones que pueden tener los astrocitos simples como consecuencia de las alteraciones en el estilo de vida, sin duda alguna, van a tener un impacto en la actividad neuronal.

**¿Podemos decir que los astrocitos son una posible vía terapéutica para el deterioro neurocognitivo?**
En mi opinión, no podemos perderlos de vista.

**¿De dónde viene su interés por el metabolismo cerebral y, en concreto, por los astrocitos?**
En realidad, hay veces que uno llega a especializarse de una forma casual. Yo estaba en Londres haciendo mi postdoc y decidimos cultivar células del sistema nervioso de ratón y vimos que era más sencillo hacerlo con astrocitos. Y entonces me di cuenta del potencial de esta línea de investigación.
Entonces estaba estudiando la cadena respiratoria. Añadíamos una sustancia de óxido nítrico, que es un importante regulador cardiovascular, aunque estábamos más interesados en el óxido nítrico como regulador de la mitocondria en el sistema nervioso. En un trabajo con neuronas y astrocitos, a los que administrábamos las mismas dosis de óxido nítrico, observamos que las neuronas morían en cuestión de minutos, mientras que los astrocitos estaban felices. Esto fue también lo que me empezó a motivar: quería comprender qué diferencias hay en el me-

tabolismo de las neuronas y de los astrocitos para adaptarse de esa forma tan diferencial.
Los astrocitos se adaptan tan bien que, incluso teniendo bloqueada la cadena respiratoria, o sea, la fuente principal de energía de la célula, que es la mitocondria, sobrevivían.

**¿Como una especie de supercélulas?**
Así es, son unas supercélulas. Son capaces de readaptar su metabolismo, obviamente cambiando otras cosas, complementando la energía obteniéndola de vías distintas. En esto consiste la readaptación.
Me llamó la atención esta capacidad de resistencia. Quería saber qué cosas tienen que los hacen tan resistentes. A lo mejor lo que tenemos que hacer es buscar cómo podemos poner esos mecanismos de resistencia a las neuronas y, a lo mejor, prevenir así la neurodegeneración. Esa era un poco la idea que tenía ahí en su momento, pero luego resultó que no es tan fácil.

> "Es bueno compaginar la vida con el trabajo, y es verdad que antes la investigación te consumía y era mucho más difícil dedicarse a la investigación"

**En este espacio de tiempo la tecnología ha avanzado mucho.**
Ahora se pueden responder con mucha más facilidad cuestiones que en esos años eran casi imposibles. Todavía hoy sigo respondiendo preguntas que me planteaba en esos años.
Es cierto que el campo del metabolismo del cerebro lleva un poco de retraso frente al estudio del metabolismo del cáncer, por ejemplo, o el de los cardiomiocitos, por la dificultad intrínseca que conlleva al trabajar con un material biológico de enorme complejidad en el cual hay distintos tipos de células realizando diferentes rutas metabólicas.

**Viniendo de una familia de farmacéuticos, su destino estaba claro.**
Yo tenía claro desde pequeño que me gustaba la farmacología, me gustaba la investigación. Mi padre era farmacéutico y tenía un laboratorio de análisis clínicos, y yo jugaba allí. En vez de hacerlo con esos juguetes que tenían compuestos químicos, yo los tenía de verdad, hechos por mi padre, y hacía experimentos de todo tipo. Era mi día a día. Además, mi padre siempre me animaba. Me retaba a pensar: haz esto y ¿por qué será?, me decía. Es ineludible que tuviera vocación científica.
Allí empezó todo. Fui a estudiar la carrera de Farmacia en la Universidad de Salamanca e hice mi doctorado, dirigido por **José María Medina**, que es un catedrático de bioquímica que se acaba de jubilar. Me fui a Londres a hacer el postdoc, donde estuve dos años, y allí trabajé muy duro.
En aquellos años, se puede decir que el metabolismo era un aspecto de la investigación que no era de gran interés para prácticamente nadie y, menos aún, el del sistema nervioso, que era el que a mí me gustaba. Durante esos dos años, publiqué tres artículos originales que, curiosamente, son los tres más citados de mi carrera científica.
A mi vuelta a España, mi presento a una oposición de una plaza en la Universidad de Salamanca y, tras aprobar, pido mi primer proyecto del Plan Nacional. En ese momento creo mi grupo, con una mano delante y otra detrás.

**De pronto se enfrenta a algo para lo que no está formado, como es dirigir un grupo.**
Así es. Muchas veces se piensa que estamos preparados por ciencia infusa para hacer determinadas cosas. Por ejemplo, hoy día para un proyecto del Plan Nacional es necesario explicar una serie de cuestiones que no son meramente científicas: por ejemplo, valorar la cuestión de género o cómo se va a conservar la información... Son aspectos sobre los que no nos hemos formado y no sabemos cómo hacerlo. Y los propios evaluadores son personas que, como yo, tampoco están formadas en este campo.

**En estos años, ¿cómo ha evolucionado el perfil del investigador en nuestro país?**
Es más o menos similar; hay personas que tienen muy claro que quieren hacer investigación, mientras que hay otras que, cuando se fijan en lo que cuesta llegar a tener una plaza con un contrato indefinido en una institución en tiempo, esfuerzo y sacrificio, no están dispuestas a realizar ese mismo sacrificio. Digamos que son más prácticas.
Lo que sí estoy viendo es que cada vez hay más personas prácticas que prefieren la industria farmacéutica, etc. No es porque no les guste la carrera investigadora, sino porque ven que el sacrificio personal es demasiado alto para lo que van a obtener a cambio.
La ciencia exige mucho. Creo que es bueno compaginar la vida con el trabajo, y es verdad que antes la investigación te consumía y era mucho más difícil dedicarse a la investigación. Antes era normal trabajar el fin de semana o quedarte hasta las 12 de la noche. Y eso ya no se ve. Además, ahora, en algunos sitios no te dejan trabajar el fin de semana. ■

**Juan Pedro Bolaños impartió el Seminario "Peculiarities of brain energy metabolism" en el CNIC, invitado por la Dra. Mercedes Ricote.**

**ICAHN SCHOOL OF MEDICINE AT MOUNT SINAI**
**CARDIOVASCULAR RESEARCH INSTITUTE**
Nueva York (Estados Unidos)

# Cameron McAlpine

## "HAY MUCHAS RAZONES POR LAS QUE TENEMOS QUE DORMIR, ALGUNAS DE ELLAS TODAVÍA NI SIQUIERA LAS CONOCEMOS"

**El laboratorio de Cameron McAlpine se centra en el estudio de las interacciones cerebro-cuerpo en patologías cardiovasculares y neurológicas e incorpora herramientas y enfoques innovadores en la interfaz de inmunología, cardiología y neurociencia para estudiar el impacto fundamental de las interacciones neuroinmunitarias y la comunicación cerebro-cuerpo en las enfermedades cardiacas y cerebrales. En concreto, estudia cómo la falta de sueño se asocia con la inflamación. Sus investigaciones han determinado que cuando se duermen las horas necesarias y con una buena calidad se reducen los niveles de inflamación y, por tanto, el riesgo cardiovascular.**

**¿Cuántas horas debemos dormir y qué es un buen sueño?**
Sobre este tema ha habido muchos estudios. En principio, para un adulto sano, lo recomendable sería dormir entre 7 u 8 horas todos los días. Y es muy importante porque se relaciona con una mejor salud cardiovascular. Además, cada vez hay más investigaciones que muestran que también es importante mantener una rutina del sueño; es decir, dormir y levantarse, más o menos, a la misma hora. De hecho, se ha visto que los cambios en los patrones del sueño que se producen durante los fines de semana deben ser lo más ajustados posible, porque tienen impacto sobre la salud cardiaca.

**¿Qué ocurre mientras dormimos para que sea saludable?**
Hay muchas razones por las que tenemos que dormir, algunas de ellas todavía ni siquiera las conocemos. Una de ellas es que durante las horas que estamos durmiendo nuestro cerebro lleva a cabo una especie de limpieza en su metabolismo. Pero hay muchas más, otros sistemas, vías de señalización, etc. que utilizan ese tiempo para resetearse.
En el laboratorio analizamos una serie de células inmunes en el contexto del sueño, incluidas las células madre y las células progenitoras. Parece que el sueño mantiene a estas células en un estado saludable a través de distintos mecanismos, como influyendo en sus programas epigenéticos, o manteniendo un balance en la producción de células, para que, por ejemplo, no haya una producción exacerbada de monocitos, algo que es perjudicial para el sistema inmune.

**¿Qué relación hay entre dormir bien y la longevidad?**
Mi grupo no está investigando la relación entre el sueño y la longevidad. Sin embargo, es cierto que los datos clínicos su-

gieren que un sueño inadecuado se asocia con una mayor mortalidad, no solo cardiovascular, sino también de otras enfermedades inflamatorias o cáncer. Por ello, es más que probable que exista una relación entre los patrones de sueño de una persona a lo largo de su vida y su longevidad.

**El sueño se asocia con enfermedades cardiovasculares, depresión, alzhéimer, etc. ¿Habría que prescribir un descanso adecuado como terapia preventiva?**

Debido a que ahora tenemos un mayor conocimiento de cómo influye el sueño sobre nuestra salud, es más que lógico que, especialmente los médicos de primaria, lo contemplen como un factor a manejar. En mi opinión, hasta ahora no se ha prestado suficiente atención al sueño en el manejo de muchas enfermedades, mientras que sí se ha hecho hincapié en otros factores, como una dieta sana o el ejercicio, que también son importantes. Mi trabajo consiste en demostrar que el sueño es un factor tan determinante como estos otros parámetros y que, como tal, forme parte de un estilo de vida saludable. Y poco a poco lo vamos logrando; así, la American Heart Association Foundation señaló el pasado año que el sueño es un factor clave en el control de la enfermedad cardiovascular, al mismo nivel que la tensión arterial, el colesterol, la dieta, la actividad física, etc. Los médicos de atención primaria deberán hablar de esto con sus pacientes.

**¿Y es algo que ocurre habitualmente?**

Probablemente no se pregunta sobre sus hábitos de descanso tanto como se debería de hacer.

**A medida que envejecemos, dormimos menos y peor. ¿Es esto algo patológico o un proceso normal del envejecimiento?**

La verdad es que es algo que no se comprende totalmente. La cantidad necesaria de horas de sueño que necesitamos va cambiando en función de la edad. Desde las 20 horas de un bebé, hasta las 6 o 7 de una persona mayor. No sabemos por qué esta necesidad va alterándose con los años ni cómo influye esto en enfermedades como el alzhéimer o la patología cardiovascular. Tenemos que seguir estudiando por qué, a medida que envejecemos, dormimos menos y la relación que hay entre menos horas de sueño y algunas enfermedades.

**Uno de los mayores problemas del siglo XXI es el insomnio o los problemas del sueño.**

Hay una epidemia de insomnio en todo el mundo. Cada vez hay más personas que tienen problemas del sueño. ¿Las causas? Son múltiples, pero es cierto que la tecnología —pantallas, teléfonos móviles, etc.— es un factor externo importante.

Esta situación es especialmente preocupante entre los adolescentes, donde se está viendo que hay un incremento de los trastornos del sueño. Las pantallas están alterando sus hábitos de sueño y no sabemos cómo va a repercutir ello en su salud de adultos. Esta es la gran pregunta, si los malos hábitos de sueño de adolescentes y jóvenes incrementan el riesgo de enfermedades crónicas en el futuro, como las cardiovasculares o el alzhéimer. Queda mucha investigación por hacer en este campo.

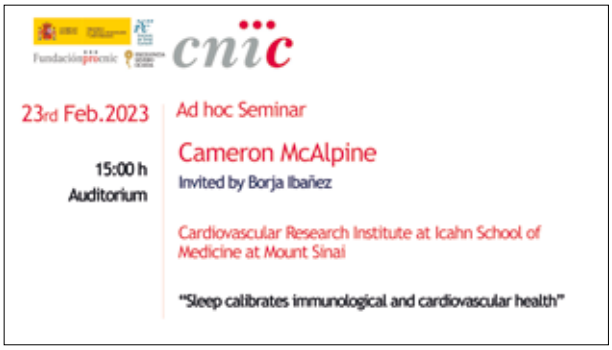
Nosotros estamos llevando a cabo estudios, en animales, sobre los hábitos de sueño —pocas horas, sueño fragmentado, etc.—. Pero hace falta más investigación en adolescentes.

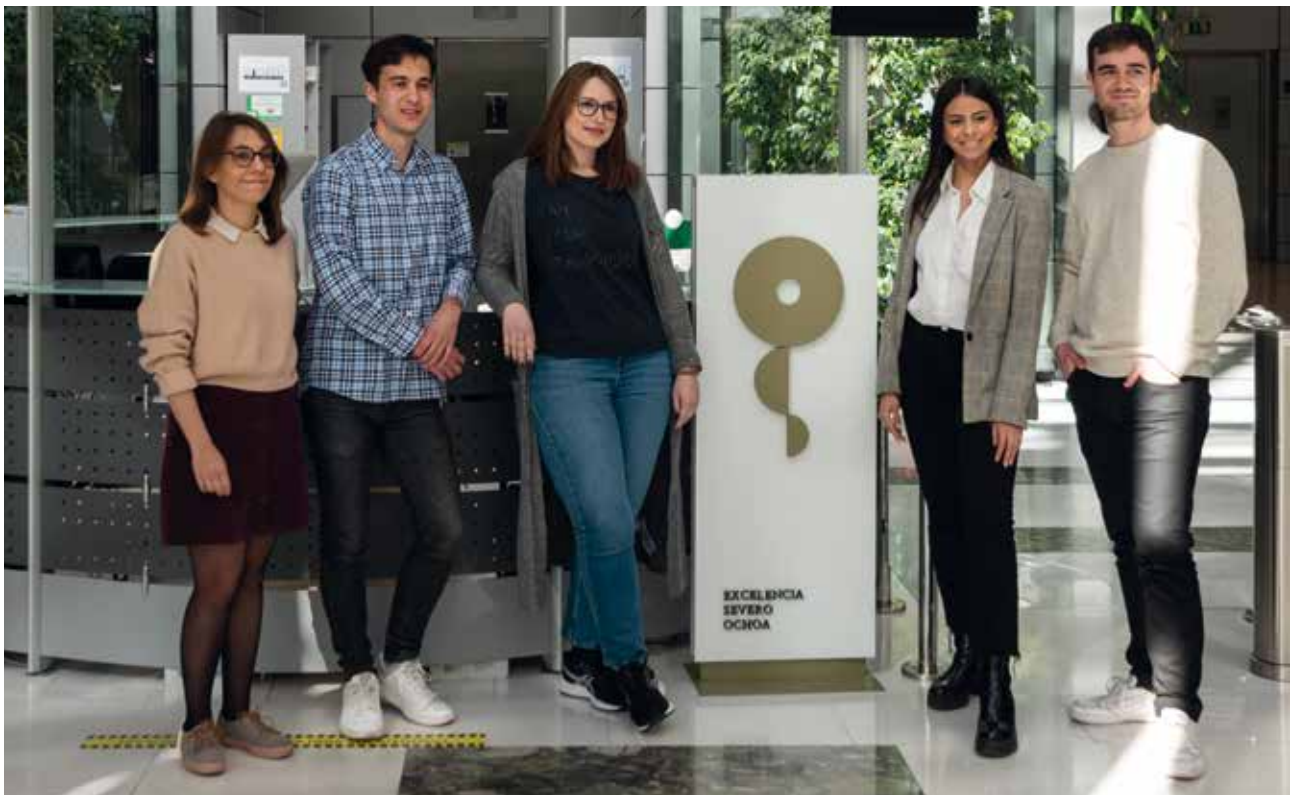
**Su trabajo une la investigación básica con la clínica.**

No tengo formación en medicina pero trabajo en un hospital, lo que me ha hecho comprender lo significativo que es que nuestro trabajo combine la investigación básica y la clínica. Esto es algo importante para cualquier investigación, pero lo es especialmente en el estudio del sueño. Los animales tienen patrones de sueño muy diferentes a los humanos, por eso es fundamental.

Yo espero que mis investigaciones tengan impacto sobre la población, como identificar nuevas terapias o que influyan en las políticas de salud pública que promueven unos buenos hábitos de sueño. Pero mentiría si no dijera que algo que realmente me interesa es el descubrimientos de nuevos fundamentos en biología. ■

**Cameron McAlpine impartió el Seminario "Sleep calibrates immunological and cardiovascular health", invitado por el Dr. Borja Ibáñez.**






# LA FUNDACIÓN "LA CAIXA" BECA A CINCO JÓVENES INVESTIGADORES DEL CNIC

Cinco investigadores recibieron becas a investigadores excelentes para que realicen sus proyectos en el CNIC. Las becas de doctorado INPhINIT y de posdoctorado Junior Leader de la Fundación "la Caixa" persiguen el doble objetivo de apoyar a jóvenes talentos para que realicen sus investigaciones en España o Portugal y de atraer a investigadores extranjeros a estos países.

Las personas becadas en 2022 son **Andra Cristina Dumitru**, que recibió una beca de posdoctorado Junior Leader en 2022, y **Jorge Peña**, **Aurora Semerano**, **Danielle Medina-Hernandez** y **Manuel Gavilán Herrera**, que recibieron una beca de Doctorado INPhINIT en 2022.

Las convocatorias ofrecen salarios competitivos y formación transversal. En el caso de las becas de doctorado, se refuerzan cuestiones como la comunicación científica, el bienestar emocional del investigador, el liderazgo y las oportunidades de financiación. Por otro lado, en las becas de posdoctorado, dicha formación potencia la carrera científica independiente como opción de futuro profesional y fomenta la innovación y el liderazgo.

El programa de becas de la Fundación "la Caixa" es el más importante de los que promueven las entidades privadas de España y Europa, tanto por el número de becas convocadas como por la variedad de las disciplinas. En total, la entidad destinará 20,2 millones de euros a esta promoción de becarios de doctorado y posdoctorado. Ambos programas han sido cofinanciados por la Comisión Europea a través de la Acción Marie Skłodowska-Curie COFUND, en el contexto del programa marco Horizon 2020.

## ANDRA CRISTINA DUMITRU

**Posdoctorado en Biofísica**

**Andra Dumitru** se graduó en Ingeniería Química por la Universitatea Politehnica din București (Rumanía) y, a continuación, realizó un máster en Química Orgánica en la Universidad Complutense de Madrid en 2012. Tras finalizar el máster, cambió de rumbo e inició un doctorado en Física en el Instituto de Ciencia de Materiales de Madrid (CSIC), con una beca predoctoral JAE. Como química, se

siente atraída por los enfoques multidisciplinarios, por lo que amplió sus conocimientos en biofísica y química de superficies, dentro del campo de la microscopía de fuerzas atómicas.
Como investigadora posdoctoral, se centra en combinar la microscopía de fuerzas atómicas de alta resolución con la obtención de imágenes confocales de células vivas para estudiar las propiedades mecánicas y biofísicas de moléculas y células individuales.
Regresó a España en 2021, gracias a una beca Juan de la Cierva Incorporación, y se integró en el Grupo de Mecánica Molecular del Sistema Cardiovascular, dirigido por el **Dr. Jorge Alegre**, del CNIC. Actualmente está desarrollando su propia línea de investigación, centrada en el estudio de la regulación mecánica de las proteínas nucleares en condiciones patogénicas. Su objetivo es abordar problemas biomédicos relevantes para la sociedad, como la diabetes mellitus, el cáncer o el envejecimiento, con un enfoque multidisciplinario que combine los últimos avances en nanobiofísica con técnicas monomoleculares, bioquímica de proteínas y modelos animales.

## MANUEL GAVILÁN HERRERA
### Doctorado en Biociencias Moleculares

**Manuel Gavilán** es ingeniero aeroespacial (grado y máster) por la Universidad Carlos III de Madrid (2020). Después de un curso académico en el Neil Armstrong Hall of Engineering de la Purdue University (Indiana, EE. UU.), donde trabajó como ingeniero de dinámica de vuelo encargado de mantener los satélites en su posición y altitud óptimas, decide cambiar diametralmente de dirección y realizar el máster en Bioquímica, Biología Molecular y Biomedicina de la Universidad Complutense de Madrid (2022). Con la beca INPhINIT Retaining de la Fundación "la Caixa", prevé capitalizar su doble experiencia para llevar a cabo un doctorado en el Laboratorio de Mecánica Molecular del Sistema Cardiovascular del CNIC. Durante el doctorado, investigará el papel de la proteína gigante titina en la mecanobiología de los cardiomiocitos y su relevancia para la función cardiaca en estado normal y patológico.

## DANIELLE MEDINA-HERNANDEZ
### Doctorado en Biociencias Moleculares

**Danielle Medina-Hernandez** se graduó en Ciencias de la Salud y el Ejercicio (2018) en la Wake Forest University (Carolina del Norte, EE. UU.) y posee un máster en Ciencias Biomédicas (2019) por esta misma universidad.
En 2017 participó en el programa Excellence in Cardiovascular Science, y se interesó por la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas y la obtención de imágenes mediante resonancia magnética cardiaca. Su tesis de máster estudió el bloqueo del receptor de la neuroquinina 1 como estrategia de tratamiento de la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas en un modelo murino.
En 2021 se incorporó como becaria Fulbright al laboratorio del **Dr. Borja Ibáñez**, donde continuará trabajando como estudiante de doctorado. Su investigación pretende comprender los mecanismos cardioprotectores de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 y desarrollar estrategias de tratamiento de la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas en un modelo porcino.

## JORGE PEÑA
### Doctorado en Bioquímica, Biología Molecular y Biomedicina

En 2016, **Jorge Peña** inició el grado de Bioquímica y Ciencias Biomédicas en la Universitat de València. En 2019, recibió una beca de su universidad para estudiar un semestre en la North Carolina State University (Raleigh, EE. UU.). Finalizó el grado en 2020 como primero de su promoción y recibió el Premio Extraordinario de Grado y la distinción de la SEDEA como mejor graduado en Bioquímica del país. Ese mismo año, se trasladó a Madrid para realizar un máster en Biomedicina Molecular en la Universidad Autónoma de Madrid, con una beca CNIC-Acciona.
**Jorge** inició su carrera investigadora tras el segundo curso académico, incorporándose al laboratorio de **García-Verdugo** de la Universitat de València. Trabajó durante dos años en temas de neurogénesis y biología de los oligodendrocitos. Asimismo, realizó un corto periodo de prácticas en el CNIC en 2019, a través del programa Cicerone. Para su tesis de máster, abordó un tema diferente: la competencia celular de los cardiomiocitos. Este proceso biológico, con importantes implicaciones en la regeneración del corazón, es el principal tema de investigación de su tesis doctoral, que está preparando en el Grupo de Control Genético del Desarrollo y Regeneración de Órganos.

## AURORA SEMERANO
### Doctorado en Investigación Biomédica

**Aurora Semerano** es médico (Università Vita-Salute San Raffaele, Milán, Italia, 2013), especialista en neurología (Departamento de Neurología y Unidad de Neuroinmunología, Ospedale San Raffaele, Milán, Italia, 2019), y posee un particular interés por las enfermedades cerebrovasculares.
Durante su residencia, obtuvo una beca clínica y de investigación en la Unidad Funcional de Patología Vascular Cerebral del Hospital Clínic de Barcelona. Asimismo, recibió becas clínicas de prácticas en la Unidad de Cuidados Intensivos Neurovasculares (Hôpital Fondation Adolphe de Rothschild, París, Francia) y en el Stroke Center (Inselspital, Hospital Universitario de Berna, Suiza), donde investigó en el campo de la inmunología del ictus y la inmunotrombosis. Actualmente, realiza su doctorado en el CNIC bajo la dirección de las **Dras. M.ª Ángeles Moro y Marta Cortés**, con el apoyo del programa de becas de la Fundación "la Caixa". ■

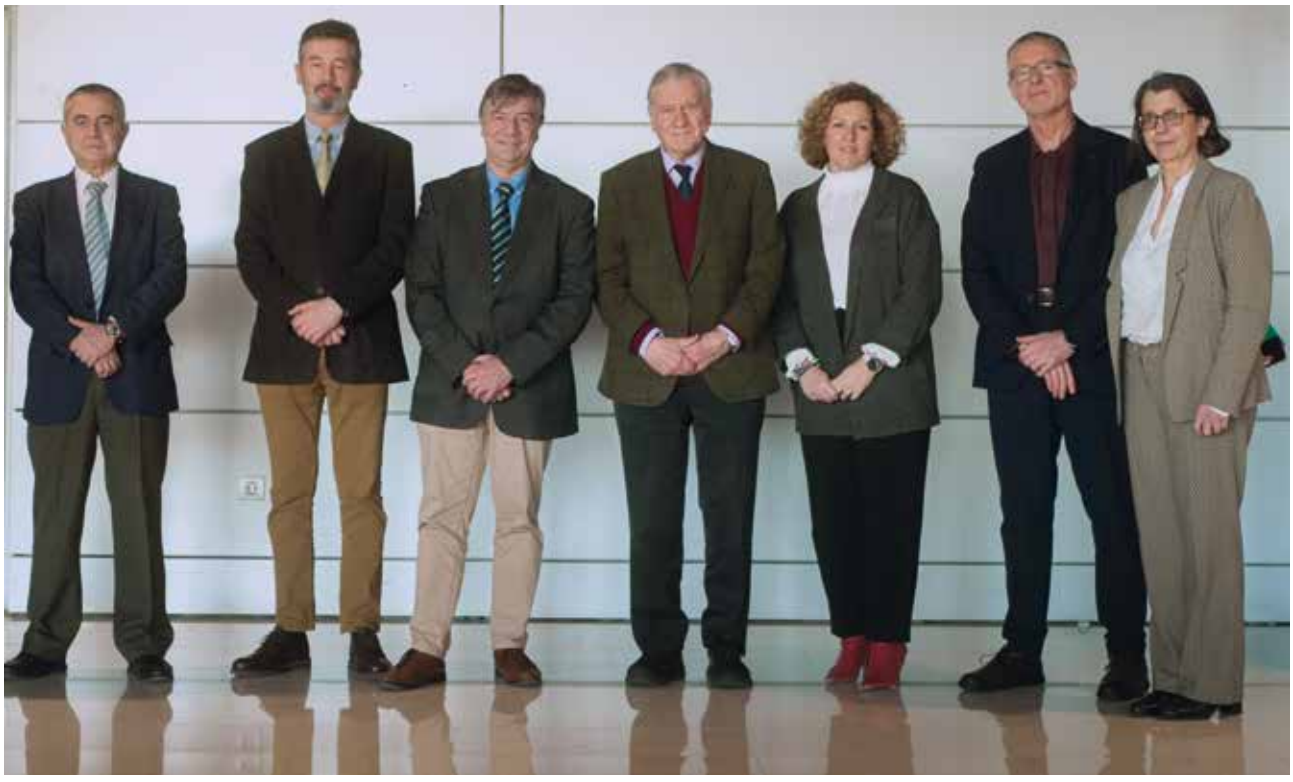
# CNIC Y LA FUNDACIÓN CAROLINA PRESENTAN SU PROGRAMA DE BECAS PARA ESTUDIANTES DE MÁSTER

CNIC y la Fundación Carolina firmaron un convenio de colaboración para desarrollar un programa conjunto de becas para los estudiantes que cursan un máster en una universidad española, para llevar a cabo su proyecto experimental (TFM) en un laboratorio del CNIC y contribuir así en la formación de futuros investigadores en el área cardiovascular.

La convocatoria constará de tres programas: Máster Universitario en Bioquímica, Biología Molecular y Biomedicina-Universidad Complutense de Madrid; Máster Universitario en Dianas Terapéuticas en Señalización Celular-Universidad de Alcalá, y Máster Universitario en Ingeniería Biomédica-Universidad Politécnica de Madrid.

El objetivo fundamental de este programa de becas de posgrado es la formación en España de licenciados nacionales de un país de América Latina, miembro de la Comunidad Iberoamericana de Naciones, o Portugal, con capacidad académica o profesional avalada por un currículum sobresaliente, que se completa con la realización de su proyecto experimental (TFM) en un laboratorio del CNIC. ■

**El objetivo de este programa de becas de posgrado es la formación en España de licenciados nacionales de un país de América Latina, miembro de la Comunidad Iberoamericana de Naciones, o Portugal, con capacidad académica o profesional avalada por un currículum sobresaliente**



# EXCELENCIA EN DIVULGACIÓN CIENTÍFICA

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

**NATURE CARDIOVASCULAR RESEARCH**
**El guardián del genoma también protege frente a la enfermedad cardiovascular**

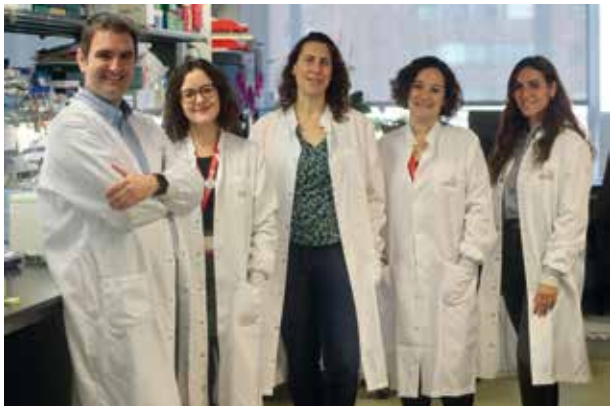
Un equipo del CNIC, en colaboración con instituciones estadounidenses, demuestra el papel de las mutaciones adquiridas en el gen p53 en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Conocida como el "guardián del genoma", la proteína codificada por el gen p53 contribuye a mantener la integridad del material hereditario de las células, regulando múltiples funciones celulares en respuesta a diferentes formas de estrés.

Cada día, una persona adulta genera cientos de miles de millones de células sanguíneas. Sin embargo, este proceso necesario facilita la aparición de mutaciones en las células responsables de su producción. Se sabe que la presencia de mutaciones adquiridas en el gen p53 en las células sanguíneas aumenta el riesgo de desarrollar distintos tipos de cáncer, incluyendo cánceres sanguíneos.

En el artículo que se publica en ***Nature Cardiovascular Research***, el grupo dirigido por **José Javier Fuster** demuestra que dichas mutaciones aceleran también el desarrollo de la aterosclerosis, la causa subyacente a la mayor parte de las enfermedades cardiovasculares, la primera causa de mortalidad en el mundo y una de las mayores cargas económicas para los sistemas sanitarios.

Los investigadores analizaron datos de secuenciación de células sanguíneas de más de 50.000 personas.

"Observamos que los portadores de mutaciones adquiridas en p53 presentan un mayor riesgo de desarrollar enfermedad coronaria y enfermedad arterial periférica, de forma completamente independiente de los factores de



P53MUT

riesgo cardiovascular tradicionales, como la hipertensión o los niveles elevados de colesterol en sangre", explica el **Dr. José Javier Fuster**.

En base a estos resultados, los investigadores del CNIC realizaron estudios funcionales en modelos animales de aterosclerosis en los que se introdujeron células mutantes en p53.

Los resultados mostraron que los ratones portadores de dichas mutaciones desarrollaron aterosclerosis de forma acelerada, debido principalmente a una proliferación anormalmente elevada de células inmunes en la pared de las arterias.

"Esta combinación de observaciones en humanos y estudios experimentales en animales proporciona evidencias sólidas de que estas mutaciones aumentan el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular", asegura el **Dr. Fuster**.

Para el **Dr. Valentín Fuster**, director general del CNIC y uno de los autores de la investigación, este trabajo "amplía el conocimiento del papel de las mutaciones adquiridas en células sanguíneas, un fenómeno llamado hematopoyesis clonal, como un nuevo factor de riesgo cardiovascular".

Los investigadores destacan que los mecanismos por los que mutaciones en diferentes genes contribuyen a la enfermedad cardiovascular son diferentes, "lo que puede en el futuro abrir la puerta a estrategias personalizadas de prevención de la enfermedad cardiovascular dirigidas a los efectos específicos de las distintas mutaciones", indica **Nuria Matesanz**, investigadora del CNIC y coprimera autora del artículo.

La contribución de los investigadores del CNIC al estudio ha sido financiada por la Fundación "la Caixa", la Fundación Leducq, Beca Leonardo 2019 para Investigadores y Creadores Culturales de la Fundación BBVA, y el Instituto de Salud Carlos III (consorcio ERA-CVD 'CHEMICAL').

El estudio ha contado también con financiación de los Institutos Nacionales de Salud y la Administración de Veteranos de Estados Unidos

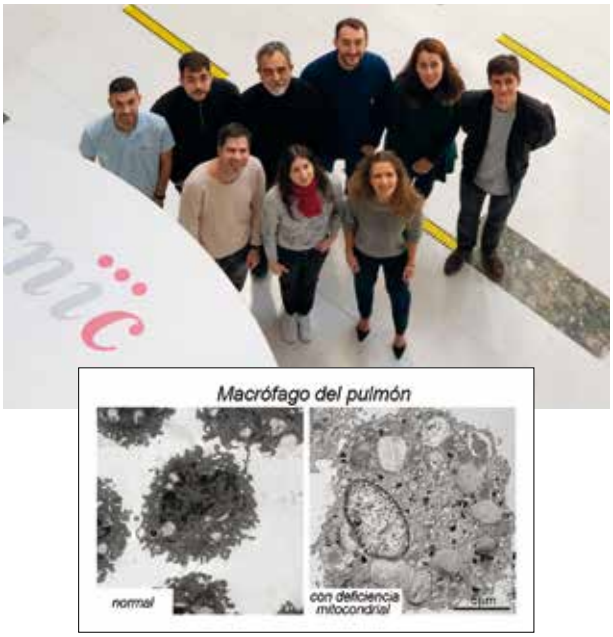
Zekavat SM, Viana-Huete V, Matesanz N, et al. *TP53-mediated clonal hematopoiesis confers increased risk for incident atherosclerotic disease.* ***Nature Cardiovascular Research***. 2023 In press.
doi: 10.1038/s44161-022-00206-6

**IMMUNITY**

## Desvelan una nueva diana terapéutica en macrófagos para tratar enfermedades asociadas a la obesidad

Un equipo del CNIC ha descubierto que las necesidades metabólicas de los macrófagos son diferentes en función del órgano en el que residen. Es decir, se adaptan a las necesidades del órgano en el que se encuentran ubicados. Este descubrimiento, explican los investigadores en un artículo publicado en la revista ***Immunity***, "nos permite entender mejor cómo regula el macrófago su metabolismo en función del órgano en el que reside. Además, nos expone una vulnerabilidad de los macrófagos que contribuyen a las enfermedades inflamatorias crónicas, que se podría explotar terapéuticamente en el abordaje de patologías asociadas a la obesidad y al síndrome metabólico, como las enfermedades cardiovasculares", señala el **Dr. David Sancho**, líder del laboratorio de Inmunobiología del CNIC y responsable del estudio.

Los macrófagos son células del sistema inmunitario que en condiciones normales están distribuidas por todos los tejidos y sirven para limpiar el organismo de cualquier tipo de material biológico que es necesario eliminar, desde partículas nocivas —como microcristales o virus— a proteínas o complejos más grandes que aparecen durante el desarrollo. Asimismo, son importantes para destruir las células muertas del tejido, facilitando la renovación del órgano.




En este trabajo se desvela que los macrófagos adaptan su metabolismo celular y su función al órgano donde residen. "En los tejidos ricos en grasa y colesterol extracelular, como el pulmón o el bazo, los macrófagos acomodan su metabolismo y adquieren otro más específico dependiente de la actividad mitocondrial para degradar estas grasas a través de la respiración mitocondrial", señala la **Dra. Stefanie Wculek**, primera autora del artículo.

En estos tejidos, explica la investigadora, "los macrófagos dependen de la actividad de respiración mitocondrial y, si se interfiere genética o farmacológicamente con dicha actividad, los macrófagos mueren en el pulmón o bazo, pero sobreviven en otros órganos donde no tienen esta dependencia metabólica".

Por ejemplo, añade el **Dr. Sancho**, "los macrófagos que se ubican en la grasa corporal o tejido adiposo de personas delgadas no están afectados por mitocondrias disfuncionales porque estas células tienen una actividad metabólica menos dependiente de las mitocondrias al estar plenamente funcionales los adipocitos (células de la grasa), dejando a los macrófagos en estado de reposo".

En cambio, explica el investigador, "en las personas obesas, el exceso de grasa sobrepasa la actividad normal de los adipocitos y los macrófagos se activan y se convierten en células inflamatorias que promueven el desarrollo de resistencia a la insulina, diabetes tipo 2 y el hígado graso".

Pero tal y como se ha visto en esta investigación, en este momento "los macrófagos dependen de la respiración mitocondrial para procesar este exceso de grasa, lo que

les hace vulnerables a intervenciones terapéuticas, como la inhibición farmacológica de este proceso de respiración mitocondrial", destaca el **Dr. Sancho**.

Por tanto, subraya el investigador, hemos visto que "la inhibición de la respiración mitocondrial en estos macrófagos proinflamatorios causa su muerte y esto previene el desarrollo de obesidad, diabetes tipo 2 e hígado graso (síndrome metabólico) en un modelo experimental preclínico en ratón".

Así, concluyen los investigadores, este hallazgo abre la puerta hacia una nueva vía terapéutica para algunas enfermedades asociadas a la obesidad y síndrome metabólico, como son las enfermedades cardiovasculares.

El estudio ha contado con becas de International Human Frontier Science Program Organization; Fundación "la Caixa"; Ministerio de Ciencia e Innovación (MCIN); Agencia Estatal de Investigación (AEI) y Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER); Red de Investigación Biomédica Centro de Fragilidad y Envejecimiento Saludable (CIBERFES-ISCiii); Programa Horizonte 2020 de la Unión Europea ERC-2016-Consolidator Grant, y Comunidad de Madrid (Inmunothercan-CM).

Wculek SK, Heras-Murillo I, Mastrangelo A, Mañanes D, Galán M, Miguel V, Curtabbi A, Barbas C, Chandel NS, Enríquez JA, Lamas S, Sancho D. *Oxidative phosphorylation selectively orchestrates tissue macrophage homeostasis.* ***Immunity***. 2023 Jan 31:S1074-7613(23)00021-3.
doi: 10.1016/j.immuni.2023.01.011

## ECLINICALMEDICINE
## Así es el corazón normal de un adolescente

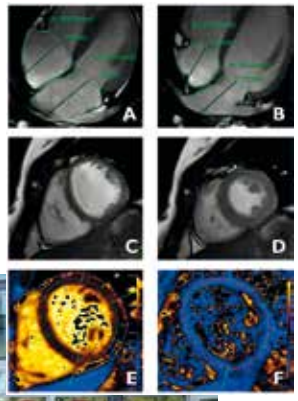
La resonancia magnética ha permitido determinar cómo es corazón normal de un adolescente. Un estudio liderado por el CNIC ha utilizado esta disruptiva técnica para desvelar los valores de normalidad de la anatomía y función del corazón en adolescentes, una información publicada en ***eClinicalMedicine*** y que tiene implicaciones directas en la práctica clínica.

La resonancia magnética, señala el **Dr. Valentín Fuster**, Director General del CNIC, coautor del trabajo, "se ha convertido en una de las técnicas de imagen más utilizadas para estudiar el corazón al ser una prueba que no emite radiación y debido a que aporta más información y de mayor precisión a la obtenida por ecografía, la prueba usada más a menudo".

Sin embargo, la mayor parte de los datos que se tienen de resonancia magnética cardiaca en adolescentes proviene de personas con alteraciones congénitas y otras enfermedades del corazón, por lo que no se conocían bien cuáles eran los valores "normales" en la población general, una información indispensable para poder interpretar adecuadamente los estudios de resonancia magnética cardiaca, reconoce el **Dr. Rodrigo Fernández-Jiménez**, investigador principal del trabajo, líder del grupo de investigación en Imagen y Salud Cardiovascular en el CNIC y cardiólogo en el Hospital Clínico San Carlos.

Y eso fue precisamente lo que los investigadores del CNIC decidieron determinar. Dentro el proyecto EnIGMA (Early ImaginG Markers of unhealthy lifestyles in Adolescents), y en plena pandemia de Covid-19, este equipo fue capaz de incluir en el estudio a 123 adolescentes, 64 chicas y 59 chicos, provenientes de siete institutos públicos de educación secundaria de la Comunidad de Madrid. Dichos institutos y adolescentes participaban en el Programa SI! de Educación Secundaria, un programa de promoción de hábitos de vida saludable que coordina la Fundación SHE, con el apoyo de la Fundación "la Caixa" y la Universidad de Barcelona.

Tal y como señala el **Dr. Borja Ibáñez**, director científico del CNIC, coautor del trabajo, "los resultados tienen implicaciones directas en la práctica clínica, pues proporcionan un listado de valores de referencia para multitud de parámetros del corazón utilizados en la práctica diaria, como son las dimensiones y función de las diferentes cámaras cardiacas (aurículas y ventrículos) y la composición del tejido cardiaco". Así, añade el **Dr. Fernández-Jiménez**, "esto permitirá conocer si los datos obtenidos del corazón de un adolescente mediante resonancia magnética en cualquier centro entran dentro de lo que se podría considerar "normal" o no, lo que podría implicar esto último que sea preciso un seguimiento más cercano o pruebas adicionales".



Real C, Párraga R, Pizarro G, García-Lunar I, González-Calvo E, Martínez-Gómez J, et al. *Magnetic resonance imaging reference values for cardiac morphology, function and tissue composition in adolescents.* ***eClinicalMedicine***. 2023 March.
doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.101885

**JACC**

## La terapia anticoagulante a dosis altas mejora la supervivencia en pacientes hospitalizados por Covid-19

El tratamiento anticoagulante a dosis altas puede reducir la tasa de muerte en un 30% y la necesidad de intubación en un 25% en pacientes hospitalizados por Covid-19 que no están en estado crítico, en comparación con el tratamiento estándar, que es la anticoagulación a dosis bajas. Estos son los resultados del ensayo internacional "FREEDOM", dirigido por el **Dr. Valentín Fuster**, Director General del CNIC, presidente de Mount Sinai Heart y médico jefe del Hospital Mount Sinai (Nueva York).

Los resultados se presentaron durante las Sesiones Científicas del Colegio Americano de Cardiología, que se celebraron junto con el Congreso Mundial de Cardiología en Nueva Orleans (EE. UU.), y se publicaron simultáneamente en ***Journal of the American College of Cardiology (JACC)***.

"Hemos aprendido que muchos pacientes hospitalizados por Covid-19 con afectación pulmonar, pero que no habían sido ingresados en cuidados intensivos (UCI), se beneficiarán de una terapia con enoxaparina subcutánea a dosis altas o de apixaban oral [medicamentos anticoagulantes] para inhibir la trombosis y la progresión de la enfermedad", afirma el **Dr. Fuster**.

"Este es el primer estudio que demuestra que la anticoagulación a dosis altas puede mejorar la supervivencia en esta población de pacientes, un hallazgo importante ya que las muertes por Covid-19 siguen siendo frecuentes", añade el Director General del CNIC.

Al inicio de la pandemia, el **Dr. Fuster** se percató de que muchos pacientes hospitalizados con Covid-19 desarrollaron altos niveles de trombos sanguíneos potencialmente mortales.

Su investigación demostró que el tratamiento con anticoagulación profiláctica (en dosis bajas) se asociaba a mejores resultados, tanto dentro como fuera de la unidad de cuidados intensivos, entre los pacientes hospitalizados por Covid-19. Los investigadores observaron además que la anticoagulación terapéutica (a dosis altas) podría conducir a mejores resultados.

Por este motivo, diseñaron este ensayo aleatorizado cuyo fin era determinar el régimen y la dosis más eficaces para mejorar los resultados de los pacientes con Covid-19 hospitalizados que no se encuentran en estado crítico.

Entre el 26 de agosto de 2020 y el 19 de septiembre de 2022, reclutaron a 3.398 pacientes adultos hospitalizados con Covid-19 confirmada (media de edad, 53 años) de 76 hospitales de 10 países, entre ellos España. Los pacientes no estaban ingresados en la UCI ni intubados, y aproximadamente la mitad presentaba signos de Covid-19 que afectaban a sus pulmones provocándoles síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA).

Los participantes fueron aleatorizados para recibir dosis de tres tipos diferentes de anticoagulantes en las 24-48 horas siguientes a su ingreso en el hospital y fueron seguidos durante 30 días.

La información es importante para el manejo de los pacientes con Covid-19 que están lo suficientemente enfermos como para requerir hospitalización, pero no tanto como para necesitar tratamiento en la UCI.

El estudio demostró que la anticoagulación terapéutica era especialmente beneficiosa para los pacientes con SDRA. Entre los pacientes con SDRA en el momento del ingreso hospitalario, el 12,3% del grupo de anticoagulación profiláctica falleció en un plazo de 30 días, frente al 7,9% del grupo de anticoagulación terapéutica.

Todos los grupos presentaron bajas tasas de hemorragia y no hubo diferencias entre los dos anticoagulantes terapéuticos en cuanto a seguridad y eficacia.

Stone GW, Farkouh ME, Lala A, et al. *Anticoagulation Strategies in Non-Critically Ill Patients Hospitalized with Covid-19: A Randomized Clinical Trial.* ***Journal of the American College of Cardiology***. 2023. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.02.041

**NEJM**

## Un equipo español presenta el primer fármaco para mejorar el síndrome del corazón rígido

Los resultados de un estudio publicado en ***NEJM*** pueden cambiar radicalmente el tratamiento de la amiloidosis cardiaca por transtiretina, que es una enfermedad progresiva en la que se produce el depósito de una sustancia (proteína amiloide) en el corazón. Simultáneamente a la publicación en esta revista médica, el **Dr. Pablo García-Pavía**, jefe de Cardiopatías Familiares del Hospital Universitario Puerta de Hierro e investigador del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC) y del CIBER Cardiovascular (CIBERCV), presentó, durante el Congreso de Insuficiencia Cardiaca de la Sociedad Europea de Cardiología, los resultados del primer ensayo clínico con un fármaco retirador de amiloide contra la amiloidosis cardiaca por transtiretina.

El estudio supone un gran avance en una enfermedad en la que los tratamientos disponibles hasta ahora, a pesar de que impiden la acumulación de más proteína amiloide y retrasan la progresión de la enfermedad, no actúan contra el amiloide que ya está depositado en el corazón.

El pronóstico de la amiloidosis cardiaca por transtiretina es malo y la supervivencia media de los pacientes sin tratamiento es de sólo 3 años

Los resultados iniciales del estudio, en el que han participado 40 pacientes de Francia, Países Bajos, Alemania y España, muestran que el fármaco es seguro y parece reducir la cantidad de amiloide depositado en el corazón.

Desarrollado por la empresa suiza Neurimmune, el medicamento es un anticuerpo con capacidad de unirse a la sustancia amiloide identificado a partir del análisis de las células memoria tipo B de personas sanas de edad muy avanzada.

En el ensayo que ahora se publica en ***NEJM***, el anticuerpo se administró por vía intravenosa a dosis progresivamente mayores de forma mensual durante 12 meses.

"Los pacientes que recibieron más dosis del fármaco aparentemente tuvieron una mayor reducción de los depósitos de amiloide en el corazón y mayor mejoría de diversos parámetros cardiacos", señala el **Dr. García-Pavía**.

Como conclusión, afirma el artículo, este estudio de prueba de concepto de fase I demuestra el perfil de seguridad de este fármaco en estos pacientes y respalda realizar más investigación clínica con este compuesto para que acabe llegando a los pacientes.

El **Dr. García-Pavía** es uno de los mayores expertos mundiales en esta enfermedad y es el líder del documento sobre diagnóstico y tratamiento de la amiloidosis cardiaca de la Sociedad Europea de Cardiología, las recomendaciones que se siguen a nivel mundial para el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad.

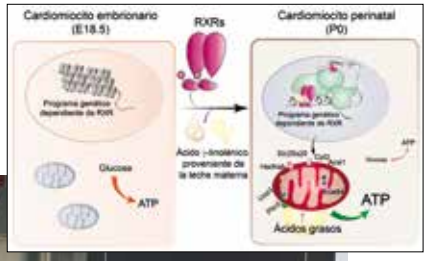
García-Pavía P, Aus dem Siepen F, Donal E, Lairez O, van der Meer P, Kristen AV, Mercuri MF, Michalon A, Frost RJA, Grimm J, Nitsch RM, Hock C, Kahr PC, Damy T. *Phase 1 Trial of Antibody NI006 for Depletion of Cardiac Transthyretin Amyloid.* ***N Engl J Med***. 2023 May 20. doi: 10.1056/NEJMoa2303765

**NATURE**

## GLA, el ácido graso que hace que el corazón funcione correctamente después del nacimiento

Un estudio liderado por investigadoras del CNIC ha revelado que la ingesta de leche materna es la señal esencial para que el corazón neonatal madure metabólicamente tras el nacimiento, permitiendo que el corazón funcione correctamente y asegurando la supervivencia posnatal.

En concreto, es el ácido graso omega-6 γ-linolénico (GLA), proveniente de la leche materna, el encargado de unirse a la proteína celular Receptor X de Retinoide (RXR). RXR es una proteína que actúa como sensor nutricional de lípidos y derivados de la vitamina A, alterando la expresión génica e influyendo funciones biológicas tan importantes como la inmunidad, la diferenciación celular o el metabolismo. Una vez RXR detecta el GLA materno, pone en marcha programas genéticos que equipan a la mitocondria, la central energética de las células, con las proteínas necesarias para comenzar a consumir lípidos, la fuente principal de energía en el corazón maduro.



Los resultados publicados en la revista ***Nature*** podrían tener vastas implicaciones terapéuticas en patologías cardiovasculares donde existan disfunciones mitocondriales y metabólicas, así como enfermedades relacionadas con alteraciones de procesos madurativos tras el nacimiento, asegura la **Dra. Mercedes Ricote**, jefa del Grupo de Señalización de los Receptores Nucleares del CNIC y líder de la investigación.

En esta investigación se ha demostrado, en un modelo de ratón, que tanto la ausencia de RXR en el corazón como la falta del ácido graso omega-6 GLA en la leche materna, impiden que las mitocondrias produzcan energía correctamente, conduciendo a un fallo cardiaco severo que acaba provocando la muerte a las 24-48 horas después del nacimiento.

Al nacer, el corazón del bebé debe empezar a producir rápidamente energía para iniciar el latido cardiaco en el ambiente extrauterino. Para ello, los cardiomiocitos, células contráctiles del miocardio, necesitan activar las mitocondrias, orgánulos generadores de ATP (adenosín trifosfato o trifosfato de adenosina) que sustentan las rutas bioener-

géticas de la célula. Aunque este proceso es esencial para la supervivencia del organismo, hasta ahora había muy poca información sobre las señales que desencadenan la adaptación fisiológica del corazón tras el parto.

Para la **Dra. Ricote**, la novedad de este trabajo "reside también en que es la primera vez que se demuestra que, al contrario de lo que se creía, RXR cumple una función esencial en el músculo cardiaco. Este hallazgo supone un avance conceptual muy importante en el campo científico de los receptores nucleares".

La investigación, cuya autora principal es la **Dra. Ana Paredes**, propone un ángulo muy novedoso para entender las adaptaciones posnatales que se desencadenan para que el organismo cumpla los requisitos en el ambiente extrauterino. "El nacimiento constituye un desafío fisiológico para el recién nacido", afirma la **Dra. Paredes**. "Con este trabajo demostramos que la ingesta de leche materna, además de su función nutricional, cumple un papel señalizador avisando a los cardiomiocitos de que deben activar su metabolismo, porque ya no les sustenta la fisiología materna".

La investigación, que destaca por su perspectiva multidisciplinar y combinación de técnicas punteras de secuenciación masiva, ha contado con la colaboración de los equipos del CNIC dirigidos por el **Dr. José Antonio Enríquez**, la **Dra. Fátima Sánchez-Cabo** y el **Dr. Jesús Vázquez**.

Además, han intervenido laboratorios nacionales e internacionales: Centro Nacional de Biotecnología y Centro de Investigaciones Biológicas Margarita Salas, ambos pertenecientes al Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CNB-CSIC, CIB-CSIC); Universidad Complutense de Madrid (UCM); Universidad de Barcelona (UB); Instituto de Biología Funcional y Genómica/Universidad de Salamanca (IBFG/USAL); CEMBIO/CEU San Pablo; CIBER de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), y el Instituto Karolinska (Suecia).

Los resultados, subrayan las investigadoras, abren la posibilidad de modular la actividad de RXR en células cardiacas mediante el uso de fármacos específicos, alguno de ellos aprobados por las autoridades sanitarias de Estados Unidos (FDA) para el tratamiento de algunos cánceres. "Nuestro trabajo propone a RXR como una diana terapéutica potencial de las enfermedades cardiacas neonatales, y en patologías sistémicas provocadas por fallos metabólicos", concluye la **Dra. Ricote**.

El estudio ha recibido ayudas a través de becas del Ministerio de Ciencia e Innovación de España (MICIN), Fundació La Marató de TV3 y la Comunidad de Madrid.

Paredes A, Justo-Méndez R, Jiménez-Blasco D, Núñez V, Calero I, Enríquez JA, Ricote M. *γ-linolenic acid in maternal milk drives cardiac metabolic maturation.* ***Nature***. 2023.
https://doi.org/10.1038/s41586-023-06068-7

## NATURE CARDIOVASCULAR RESEARCH

### Descubren por qué algunos fármacos angiogénicos para el cáncer y la enfermedad cardiaca causan patología vascular

Una investigación publicada en ***Nature Cardiovascular Research*** y realizada por el equipo del CNIC liderado por **Rui Benedito** ha descubierto que el efecto molecular y celular de algunos medicamentos utilizados para modular la formación de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis), en enfermedades cardiovasculares o en cáncer, no es la causa de la toxicidad y fisiopatología vascular que causan en algunos pacientes.

Los resultados, señala **Rui Benedito**, director de la investigación, "no solo aumentan significativamente nuestra comprensión de la biología de los vasos sanguíneos, sino que ayudarán a la hora de seleccionar la forma más efectiva y segura de modular la angiogénesis en tejidos isquémicos o en el cáncer".

Nuestro sistema vascular proporciona oxígeno y nutrientes a todos los tejidos y órganos de nuestro cuerpo. Sin embargo, no son meros conductos pasivos de flujo sanguíneo, sino que contribuyen a la fisiología y la homeostasis de todos los tejidos y órganos a lo largo de nuestra vida. La mayor parte de nuestros vasos sanguíneos están inactivos, pero expresan muchos genes para mantenerse en este estado, incluidos genes de la vía genética mediada por los ligandos Delta y los receptores Notch.

En los últimos años, se han desarrollado diferentes compuestos farmacológicos cuyo objetivo es bloquear o inducir la formación de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis) en enfermedades cardiovasculares o en cáncer.

Un grupo de estos compuestos usados en clínica son los que inhiben a diferentes componentes de la vía de señalización de Delta-Notch, una vía muy importante para la angiogénesis, pero también para mantener nuestros vasos sanguíneos en un estado inactivo. Se ha demostrado que estos compuestos, al intervenir en el crecimiento de los vasos sanguíneos, bloquean de manera eficiente el crecimiento de un tumor. Además, se ha comprobado que son capaces de inducir la angiogénesis en tejidos isquémicos y, con ello, mejorar la regeneración y función del tejido.

Sin embargo, dichos compuestos farmacológicos también causan toxicidad vascular en otros órganos sin enfermedades previas, como el hígado o el corazón, razón por la cual ha disminuido el interés clínico hacia ellos.

Hasta ahora, se pensaba que esta toxicidad era debida a la activación de la expresión de genes que promueven la angiogénesis y que llevan a la aparición de neoplasmas o tumores en los vasos sanguíneos.

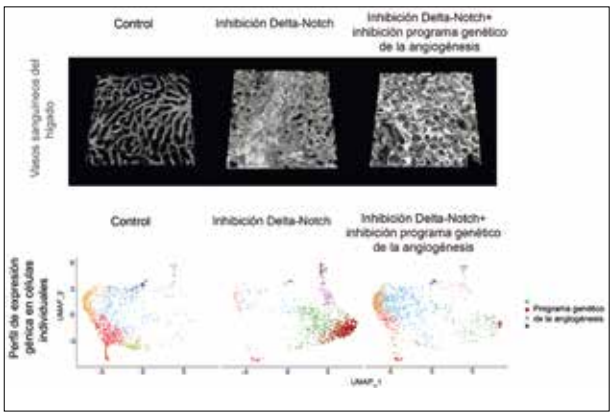
Gracias al uso de modelos genéticos de ratones avanzados, microscopía confocal de alta resolución, así como técnicas de secuenciación de una única célula, y proteómica, el grupo de **Rui Benedito** ha descubierto que la toxicidad vascular relacionada con estos compuestos farmacológicos se debe a un cambio en la arquitectura vascular, que impide el correcto flujo sanguíneo.

Los investigadores han demostrado que estos cambios de la arquitectura vascular se producen aunque que se bloqueen la activación celular y la expresión de genes relacionados con la angiogénesis.

Por lo tanto, explica **Rui Benedito**, "aunque los neoplasmas y la expresión de genes relacionados con la angiogénesis están asociados al cambio en la arquitectura vascular, no son la causa de ese cambio".

La investigadora **Macarena Fernández Chacón**, primera autora del estudio, señala que, "después de analizar distintos genes y compuestos farmacológicos dirigidos contra los vasos sanguíneos, hemos encontrado nuevas formas de controlar la angiogénesis patológica sin afectar de manera significativa en la arquitectura vascular de otros órganos y, por ello, sin producir toxicidad".

El estudio ha contado con el apoyo de las siguientes instituciones: European Research Council (ERC) a través del Starting Grants AngioGenesHD y Consolidator Grant AngioUnrestUHD, Programa Intramural Severo Ochoa, Ministerio de Ciencia e Innovación y Fundación "la Caixa".




Fernández-Chacón M, Mühleder S, Regano A ... Benedito R. *Incongruence between transcriptional and vascular pathophysiological cell states.* ***Nat Car Res.*** 2023. https://doi.org/10.1038/s44161-023-00272-4

## EUROPEAN HEART JOURNAL
## La aterosclerosis hace que envejezcamos mucho más rápido

La acumulación de placas en las arterias, la temida aterosclerosis, tiene un importante y desconocido efecto negativo sobre nuestra salud: hace que envejezcamos mucho más rápido.

Lo ha demostrado un estudio de un equipo del CNIC que se publica en ***European Heart Journal***. Los resultados, asegura el **Dr. Valentín Fuster**, Director General del CNIC e investigador principal del estudio, refuerzan el papel beneficioso de reducir la inflamación a través de, por ejemplo, un estilo de vida saludable —seguir una dieta saludable, hacer ejercicio de forma regular, etc.— o de determinados tratamientos farmacológicos, como las estatinas (fármacos para reducir el colesterol), "que podrían impedir, o al menos, ralentizar la transición de la fase subclínica de la enfermedad a la aparición de eventos cerebro-vasculares graves, como el infarto de miocardio o el ictus".

La investigación demuestra que existe una fuerte asociación entre la presencia, extensión y progresión de la aterosclerosis a nivel subclínico en las personas jóvenes y sin otras patologías diagnosticadas y la aceleración de la edad epigenética, destaca el **Dr. Enrique Lara Pezzi**, uno de los autores del estudio.

La edad epigenética de una persona es una forma de calcular la edad biológica (es decir, la edad funcional de sus células y tejidos) utilizando su reloj epigenético. Los relojes epigenéticos utilizan algoritmos de aprendizaje máquina (machine learning) para predecir la edad biológica y la esperanza de vida de una persona a partir de la metilación de su ADN, explica la **Dra. Fátima Sánchez Cabo**, primera autora del artículo.

Pero en ocasiones, aclara la **Dra. Sánchez Cabo**, esta predicción puede no ser concordante con la edad cronológica (el tiempo transcurrido desde el nacimiento), "de manera que algunas personas tienen una edad epigenética acelerada respecto a su edad cronológica, mientras que otras tienen una edad epigenética inferior a lo que marca su edad cronológica".

Afortunadamente, a diferencia de las mutaciones germinales que portamos en nuestro genoma, "los cambios de metilación que se producen en el ADN se pueden revertir, lo que abre un gran abanico de posibilidades para "desacelerar" nuestra edad epigenética", asegura el **Dr. Lara-Pezzi**.

La identificación de la asociación entre la aterosclerosis a nivel subclínico y la reducción en la esperanza de vida estimada en base a relojes epigenéticos ha sido posible gracias al análisis masivo de los datos generados en el PESA-CNIC-Santander, un estudio liderado por el **Dr. Valentín Fuster**.

"El seguimiento de esta cohorte constituye uno de los estudios de prevención cardiovascular más importantes del mundo", señala el **Dr. Fuster**.

Además de monitorizar la progresión de la aterosclerosis con técnicas de imagen avanzada, apunta **Lara Pezzi**, la investigación incluye información pormenorizada del estilo de vida de los participantes, así como estudios moleculares ómicos.

"Estos datos moleculares nos permiten avanzar en el conocimiento de los mecanismos causales de la aterosclerosis subclínica, así como en sus consecuencias clínicas, proporcionando información clave para un tratamiento más personalizado de la enfermedad en estadios tempranos", indica.

Utilizando datos de transcriptómica y proteómica, el estudio ha demostrado que la inflamación sistémica que se desencadena en aquellas personas con niveles altos de placa aterosclerótica puede ser un factor clave que acelere su edad epigenética. El estudio PESA-CNIC-Santander está cofinanciado por el CNIC y el Banco Santander.

La investigación ha recibido financiación del Instituto de Salud Carlos III y del Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) "Una manera de hacer Europa" y el Ministerio de Ciencia e Innovación (MICIN). ■

Sánchez-Cabo F, Fuster V, Silla-Castro JC, González G, Lorenzo-Vivas E, Álvarez R, Callejas S, Benguría A, Gil E, Núñez E, Oliva B, Mendiguren JM, Cortés-Canteli M, Bueno H, Andrés V, Ordovás JM, Fernández-Friera L, Quesada AJ, García JM, Rosselló X, Vázquez J, Dopazo A, Fernández-Ortiz A, Ibáñez B, Fuster JJ, Lara-Pezzi E. *Subclinical atherosclerosis and accelerated epigenetic age mediated by inflammation: a multi-omics study.* ***Eur Heart J***. 2023 Jun 20:ehad361.
doi: 10.1093/eurheartj/ehad361

# PREMIOS Y BECAS

## PREMIOS

### EL AYUNTAMIENTO DE BARCELONA CONCEDE LA MEDALLA DE ORO AL MÉRITO CIENTÍFICO AL DR. VALENTÍN FUSTER

El **Dr. Valentín Fuster**, Director General del CNIC, recibió la Medalla de Oro al Mérito Científico que concede el Ayuntamiento de Barcelona. Con esta medalla, el Ayuntamiento reconoce su trayectoria científica, su dedicación académica y su compromiso social.

### EL DR. FRANCISCO SÁNCHEZ-MADRID, GALARDONADO CON EL PREMIO ROBERT KOCH 2023

El Dr. **Francisco Sánchez-Madrid**, director del grupo de Comunicación Intercelular en la Respuesta Inflamatoria del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), jefe del Servicio de Inmunología del Hospital Universitario de La Princesa, director del Instituto de Investigación Sanitaria IIS Princesa y catedrático de Inmunología de la Universidad Autónoma de Madrid, fue galardonado con el Premio Robert Koch 2023 junto al investigador **Timothy Springer** por sus importantes investigaciones conjuntas en Inmunología. Ambos fueron los pioneros en descubrir la relevancia de las moléculas de la adhesión celular en la función de las células inmunitarias. Este importante hallazgo ha abierto nuevas posibilidades para el tratamiento de enfermedades inmunitarias mediante anticuerpos monoclonales.

## GUADALUPE SABIO, GALARDONADA CON EL XXVII PREMIO DE BIOLOGÍA MOLECULAR CARMEN Y SEVERO OCHOA

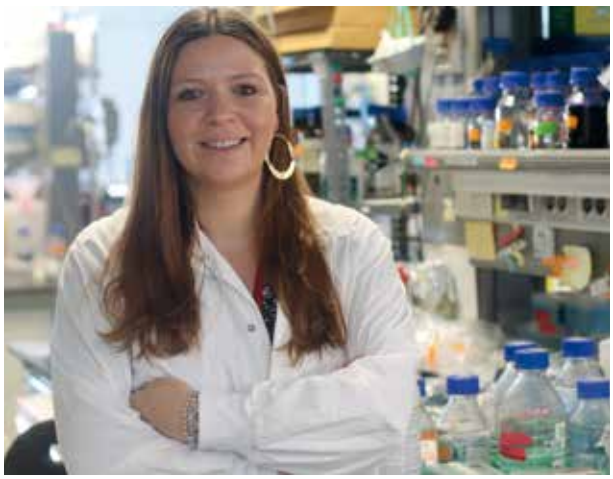
La **Dra. Guadalupe Sabio Buzo** recibió el XXVII Premio de Investigación en Biología Molecular que otorga todos los años la Fundación Carmen y Severo Ochoa por su trayectoria brillante en este ámbito.

El galardón reconoce la labor investigadora de científicos del campo de la Biología Molecular que desarrollen su trabajo principalmente en España, para lo que el jurado tiene en cuenta todos los trabajos llevados a cabo en los últimos cinco años.

## EL DR. VALENTÍN FUSTER Y EL DR. BORJA IBÁÑEZ, ELEGIDOS ENTRE LAS 25 PERSONAS MÁS INFLUYENTES DE LA SANIDAD ESPAÑOLA

El **Dr. Valentín Fuster**, Director General del CNIC, es una de las personas más influyentes de la sanidad española de acuerdo con la "lista Forbes de las 25 personas más influyentes en la sanidad en España", lista reconocida, según datos de la OMS y otros organismos internacionales, como una de las mejores del mundo.

El **Dr. Fuster** ocupa el segundo puesto, pero no es el único representante del CNIC, ya que el **Dr. Borja Ibáñez**, director científico del CNIC y cardiólogo de la Fundación Jiménez Díaz, también está incluido entre los 25 profesionales más reputados de la sanidad española.



## LA ASOCIACIÓN EUROPEA DEL ESTUDIO DE LA OBESIDAD Y LA FUNDACIÓN NOVO NORDISK PREMIAN A CINTIA FOLGUEIRA

La investigadora del CNIC **Cintia Folgueira Cobos** recibió el premio de la Asociación Europea del Estudio de la Obesidad y la Fundación Novo Nordisk en la categoría de Ciencias Básicas por su excelencia y compromiso. El premio implica la concesión de una subvención de unos 40.000 euros y la participación de **Folgueira** en el Congreso Europeo de la Obesidad.

## AYUDAS DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA CONTRA EL CÁNCER

La investigadora **Anabel Díaz-Guerra** ha recibido una ayuda de 88.000 euros de la Asociación Española Contra el Cáncer en Madrid para afrontar sus trabajos predoctorales en el Laboratorio Traslacional para la Imagen y Terapia Cardiovascular que lidera el **Dr. Borja Ibáñez**, director científico del CNIC.

El proyecto trata de entender mejor las consecuencias que los tratamientos contra el cáncer tienen en los corazones de los supervivientes, con el objetivo último de desarrollar tratamientos innovadores para reducir la toxicidad cardiaca asociada.

## MUJERES QUE INSPIRAN - PESA HEALTH CNIC-SANTANDER

El pasado 8 de Marzo, el CNIC celebró una acción para que las personas jóvenes puedan conocer a cuatro mujeres del centro que forman parte del proyecto PESA Health CNIC-Santander. A través de un vídeo, dirigido a estudiantes de Secundaria, Bachillerato y Formación Profesional, el CNIC pretende que las jóvenes puedan conocer su experiencia, así como el talento y los perfiles que se necesitan para trabajar en un reto científico tan interesante.

El vídeo forma parte de la iniciativa #EmpresasQueInspiran de la Fundación Bertelsmann para ayudar a despertar vocaciones en el campo de la ciencia y la tecnología. Con este mismo objetivo, se organiza un ciclo de actividades que incluyen visitas de estudiantes al CNIC.

# VISITAS

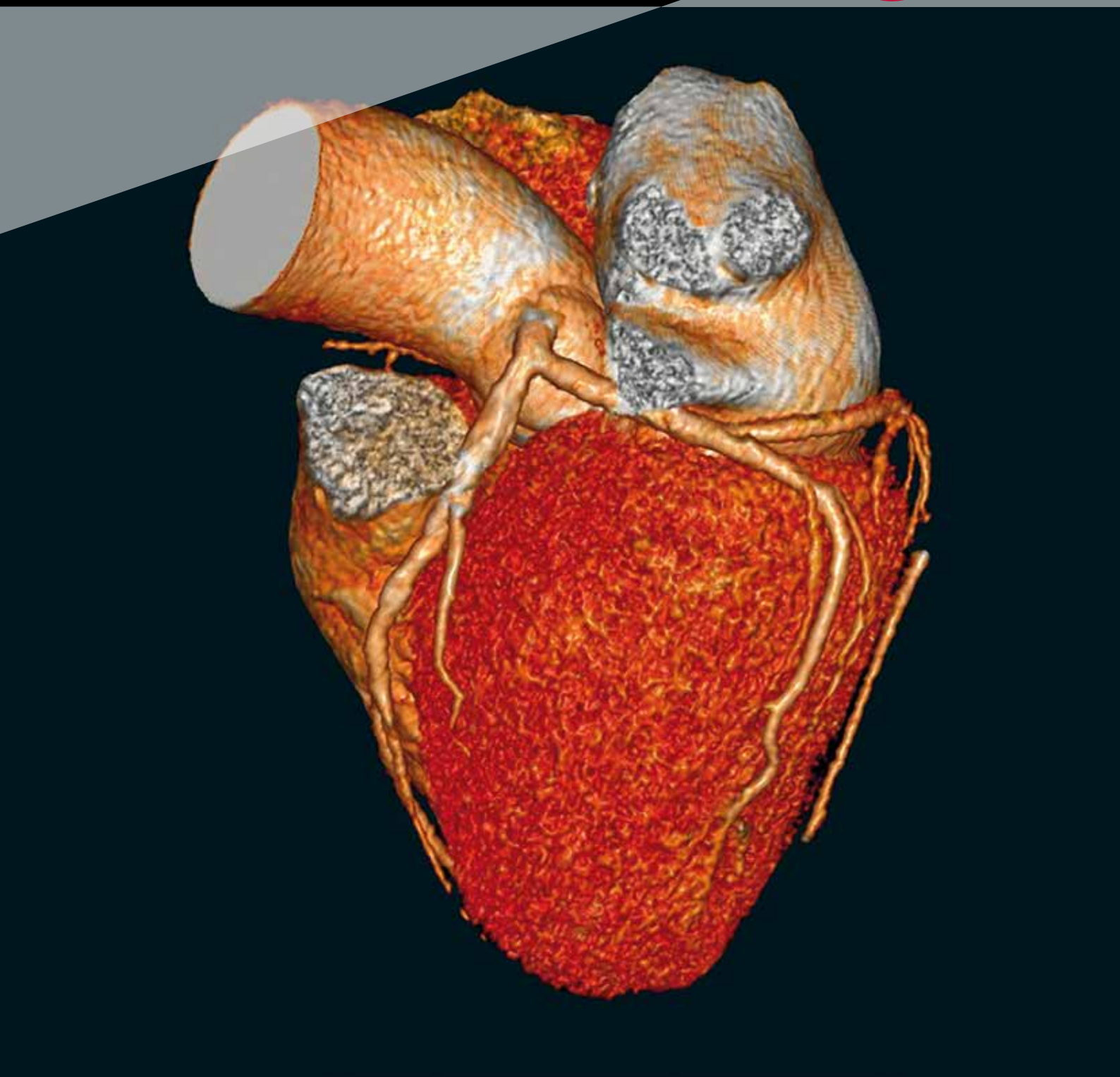
Visita a CNIC de estudiantes de FP de "laboratorio clínico y biomédico" IES Enrique Flórez de Burgos.

Estudiantes de 4º de la ESO del IES La Serna visitaron el CNIC gracias al programa conjunto con la Fundación Bertelsmann.

Visita a la Unidad de Esterilización por parte de estudiantes de FP del módulo "Cuidados Auxiliares en Enfermería" del IES Sapere Aude.

Además, visitaron el CNIC estudiantes de FP Dual "Imagen para el Diagnóstico y Medicina Nuclear" del IES San Juan de la Cruz. ■

TRAIN2GAIN
WHAT'S ON
INSIDE SCIENCE
CNIC & SOCIETY

# cnïcPULSE

# #16