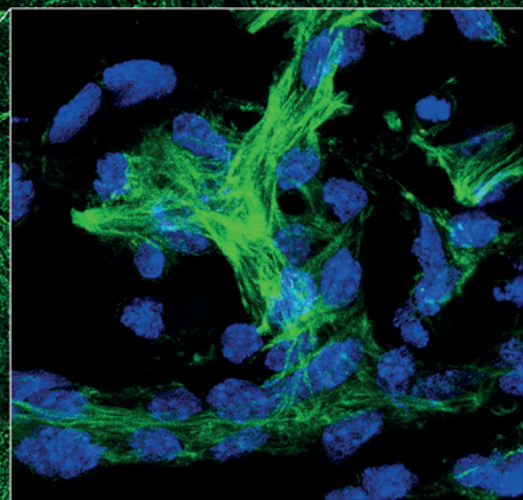


TRAIN2GAIN
WHAT'S ON
INSIDE SCIENCE
CNIC & SOCIETY

... *cn**i***c**PULSE #17



contenidos #17



TRAIN2GAIN

- 4 CNIC sede del mayor congreso mundial de Cardio-Oncología
- 6 Acércate: el talento 10 se forma en CNIC
- 9 Tres Proyectos del CNIC seleccionados en la convocatoria "Proyectos de Investigación en Salud 2023" de la Fundación "la Caixa"

WHAT'S ON

- 12 Nonia Pariente, editora de PLoS Biology: "Cuando tengo ganas de poyata me meto en la cocina"
- 16 Marc Schneeberger, Universidad de Yale: "Hay un montón de enfermedades asociadas con la obesidad que se podrían prevenir"
- 19 Sonia Alonso Martín, IIS Biodonostia. "Los postdoc son como un unicornio dorado"
- 23 Victor Guallar, Barcelona Supercomputing Center (BSC): "La IA, en el futuro, tendrá que ser sostenible o no tendremos futuro"
- 26 Andrew R. Marks : "Si hubiera comenzado diciendo que quería curar la insuficiencia cardíaca, no habría llegado muy lejos"

INSIDE SCIENCE

- 30 JACARDI: Reducir la carga de las enfermedades cardiovasculares y la diabetes
- 32 Investigadores visitantes del CNIC. Fundación Occident
- 33 Cursos CardioSEC
- 34 Excelencia en divulgación científica:

CNIC & SOCIETY

- 45 Premios y becas CNIC

Fundaciónprócnic



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

Ayuda CEX2020-001041-S
financiada por:



Eliminar el cáncer pero preservando la salud cardiovascular. Este es el reto de la Cardio-Oncología, una disciplina emergente que apuesta por la necesidad de la colaboración multidisciplinaria para ofrecer la mejor atención integral a los pacientes. En el CNIC desde hace años somos conscientes de la relevancia que tiene la identificación temprana de factores de riesgo comunes entre la enfermedad cardiovascular y el cáncer, con el objetivo de prevenir ambas enfermedades en lugar de simplemente tratarlas. Así, el CNIC coordina RESILIENCE, un ambicioso proyecto especialmente diseñado para desarrollar una intervención médica destinada a reducir la prevalencia de la insuficiencia cardíaca crónica en los pacientes supervivientes de cáncer.

La celebración en el CNIC de la primera jornada del mayor congreso mundial de Cardio-Oncología consolida su posición como líder científico en el campo de la cardio-oncología y demuestra el compromiso del centro en la investigación. Este evento no solo subraya los desafíos y avances en la atención a pacientes con cáncer, sino que también resalta el papel central del CNIC como un referente en la investigación cardiovascular y la preparación de las generaciones futuras en la búsqueda de la excelencia científica.

Generaciones que dan sus primeros pasos en el CNIC a través de su Programa de Formación, que abarca desde los primeros años de estudiantes, 4º ESO, hasta profesionales Médicos Especialistas en Cardiología u otras especialidades relacionadas con el área cardiovascular.

LÍDER EN CARDIO-ONCOLOGÍA Y COMPROMISO CON LA FORMACIÓN CIENTÍFICA INTEGRAL

En 2023 se retomó el programa ACÉRCATE con ocho estudiantes de bachillerato de toda España, seleccionados por su excelencia académica, como parte del Plan de Formación CNIC-Joven. Esta iniciativa busca atraer y formar a jóvenes talentosos desde una edad temprana, estableciendo así una cantera de investigadores en el ámbito de la investigación cardiovascular.

El programa, respaldado por la Fundación Pro CNIC, representa un compromiso sostenido del centro con la formación científica desde las etapas iniciales de la educación. ACÉRCATE no solo proporciona una oportunidad única para estudiantes brillantes, sino que también subraya el enfoque integral del CNIC para fomentar la excelencia científica y la diversidad en la investigación.

Otro ejemplo de este carácter integral de fomento de la excelencia científica y la diversidad en la investigación es el



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

programa Investigadores Visitantes Fundación Occident en el CNIC, en el que participan este año el Dr. Carlos A. Morillo de la Universidad de Calgary y el Dr. Mark Andrew Hlatky de la Universidad de Stanford. Este programa busca fortalecer las relaciones científicas entre los grupos de investigación españoles y los de los científicos visitantes, así como estimular nuevas líneas de investigación basadas en intereses científicos innovadores. La iniciativa promueve la colaboración internacional y la diversidad de enfoques científicos en el CNIC.

Desde el CNIC se investiga para tener un impacto sobre la ciudadanía. Junto al Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital 12 de Octubre (i+12), el CNIC lidera el grupo de trabajo en la acción con-

junta de la UE "JACARDI", destinada a reducir la carga de enfermedades cardiovasculares y diabetes en Europa con una financiación de 53 millones de euros. El proyecto involucra a 21 países y más de 300 expertos, implementando 143 proyectos para mejorar la prevención, detección temprana, tratamiento y gestión, con enfoque en equidad y diversidad cultural. CNIC e i+12 colaboran en la creación de una red europea de registros de diabetes y enfermedades cardiovasculares y en proyectos piloto sobre género y autocuidado.

Por último, conviene recordar lo que nos dice en este número del CNIC Pulse el Dr. Andrew R. Marks, quien aconseja a los jóvenes investigadores que eviten objetivos difíciles y se enfoquen en preguntas fundamentales, como él mismo hizo al estudiar un canal de calcio específico que condujo a múltiples descubrimientos. "Si hubiera comenzado diciendo que quería curar la insuficiencia cardíaca, no habría llegado muy lejos", reconoce.

CNIC SEDE DEL MAYOR CONGRESO MUNDIAL DE CARDIO-ONCOLOGÍA

La Sociedad Internacional de Cardio-Oncología (ICOS), la Sociedad Española de Cardiología (SEC), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) y la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH) organizaron en Madrid el Congreso Mundial de Cardio-Oncología.

Se sabe que al menos uno de cada tres pacientes con cáncer desarrolla toxicidad cardiovascular. Esto ha llevado al surgimiento de una nueva disciplina, la Cardio-Oncología, que aborda las necesidades cardiovasculares de los pacientes con cáncer y optimiza su asistencia con un enfoque multidisciplinario. "Se trata de una subespecialidad médica orientada a prestar una asistencia cardiovascular integral a los pacientes con cáncer desde su diagnóstico hasta la supervivencia posterior", explica la **Dra. Teresa López**, coordinadora del Grupo de Trabajo de Cardio-Oncología de la SEC y organizadora del Congreso Mundial de Cardio-Oncología, organizado por la Sociedad Internacional de Cardio-Oncología (ICOS), la Sociedad Española de Cardiología (SEC) a través de su Grupo de Trabajo de Cardio-Oncología, la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) y la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), cuya primera jornada se celebró en el Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC).

En el último año se han publicado las directrices de la Sociedad Europea de Cardiología, algo que para la Dra. Susan Dent, presidenta de la Sociedad Internacional de Cardio-Oncología, supone un "hito importante". "Las directrices también resaltan algunas de las lagunas de conocimiento que hay en cardio-oncología y eso es importante porque muestran que necesitamos más investigación en este campo, así que espero que no solo estas directrices aporten recomendaciones para la comunidad, sino que también estimulen la investigación para responder esas preguntas sin respuesta".

La jornada se centró en la investigación básica y traslacional y en ella, el **Dr. Valentín Fuster**, Director General del CNIC, señaló durante una sesión organizada por JACC en la que intervino también la Dra. Bonnie Ky, editora de



la revista **JACC: CardioOncology**, que "desafortunadamente las toxicidades asociadas a los tratamientos quimioterápicos en pacientes con cáncer son frecuentes".

Para el Dr. Fuster, el interés por la cardio-oncología comenzó hace muchos años. "Decidimos que era importante por lo que en JACC, siendo yo editor, pensamos que debería publicarse JACC: CardioOncology".

En la actualidad, añade el Dr. Fuster, en oncología y cardiología, lamentablemente estamos detectando la enfermedad cuando está muy avanzada. "La quimioterapia ha demostrado su eficacia para el cáncer, pero al mismo tiempo, puede ser problemática para el corazón. Debemos

ir más allá y tenemos que tratar de eliminar el cáncer, pero preservando la salud cardiovascular”.

Sabemos que hay factores de riesgo que afectan a las dos enfermedades y, por eso, tenemos que ir más lejos y ser capaces de identificar a los pacientes en las fases más iniciales de estas enfermedades. El Dr. Fuster apuesta por identificar a las personas en las primeras etapas, muy tempranas, antes de que la enfermedad cardiovascular y el cáncer estén realmente desarrollados. En su opinión, en la cardio-oncología del futuro, “la idea es que podamos prevenir ambos en lugar de tratar ambos”.

En este sentido, la Dra. Susan Dent apunta a que el futuro de la cardio-oncología parece realmente prometedor. “Veo a más profesionales de la salud involucrándose en este campo, no solo cardiólogos y oncólogos, sino también profesionales de atención primaria, enfermeras, farmacéuticos, fisiólogos del ejercicio. Todas estas personas son partes importantes del equipo de atención médica que necesitamos para cuidar de nuestros pacientes y ofrecerles la mejor posibilidad de salud en el futuro”.

Uno de los problemas que, a su juicio, deben abordarse son las diferencias en el seguimiento de los pacientes actuales dependiendo del centro. En su opinión, “lo que realmente necesitamos es unirnos como comunidad internacional, observar las directrices más recientes de la Sociedad Europea de Cardiología, y tratar de enfocarnos en cómo cuidamos a los pacientes y, lo más importante, cuándo hacemos eso. Estamos tratando de recopilar datos sobre estos pacientes en los diferentes centros para determinar qué estamos haciendo y cuáles son los resultados para nuestros pacientes”.

La jornada sobre investigación básica y traslacional celebrada en el CNIC ha sido la **primera de estas características que tiene lugar en Europa** y reunió a investigadores de diferentes especialidades que atienden a pacientes con cáncer. La coordinación de estos profesionales permite que los investigadores básicos se centren en temas que son relevantes para mejorar la atención a los pacientes, y que los clínicos tengan acceso a esta información para validar los resultados de la investigación básica.

“En Cardio-Oncología hace falta conocer más en profundidad los mecanismos de toxicidad cardiovascular de los tratamientos antitumorales para desarrollar scores de riesgo y estrategias de prevención personalizadas”, explica la coordinadora del Grupo de Trabajo de Cardio-Oncología de la SEC.

Entre los temas de interés que se abordaron durante la jornada de investigación y el resto del congreso, destacaron la sesión sobre inmunoterapia ligada al proyecto SIR-CVT, un registro puesto en marcha por la SEC, SEOM y CNIC; **RESILIENCE**, uno de los proyectos estrella del CNIC, liderado por el **Dr. Borja Ibáñez**, y una charla sobre cómo las antraciclinas aceleran el envejecimiento celular y, por eso, producen insuficiencia cardíaca.

Actualmente, explica el Dr. Borja Ibáñez, coordinador del proyecto **RESILIENCE y director Científico del CNIC**, “hay dos grandes necesidades clínicas no resueltas en relación con la cardiotoxicidad asociada al uso de antraciclinas: la falta de terapias capaces de prevenir o curar esta condición,

y la ausencia de marcadores específicos para identificar el problema en sus primeras etapas”.

Además, **la Cardio-Oncología no solo se centra en prevenir la toxicidad.** Como se dijo en otra de las sesiones más destacadas, hay un aumento creciente en el número de pacientes con enfermedades cardiovasculares que desarrollan cáncer. De ahí que los cardiólogos tengan que organizar sus estrategias de cribado de cáncer y colaborar con oncología para que, aunque sean pacientes de alto riesgo, puedan beneficiarse de los tratamientos que en general se les deniegan precisamente por ese alto riesgo.

También se repasaron las novedades en la patología de la mujer con cáncer y enfermedad cardiovascular, y cómo organizar de forma sostenible el seguimiento de niños y adultos supervivientes de cáncer.

“La longevidad y calidad de vida de los supervivientes de cáncer ha mejorado drásticamente en los últimos años, debido en gran parte al desarrollo de nuevas opciones terapéuticas contra el cáncer. Si bien esto ha incrementado el número de supervivientes de cáncer, también ha aumentado la incidencia y prevalencia de toxicidades relacionadas con los tratamientos antitumorales. Tanto es así que las toxicidades cardiovasculares relacionadas con los tratamientos antitumorales se han convertido en un desafío frecuente tanto para los pacientes como para los médicos”, explica la Dra. Teresa López.

También se repasaron las novedades en la patología de la mujer con cáncer y enfermedad cardiovascular, y cómo organizar de forma sostenible el seguimiento de niños y adultos supervivientes de cáncer

Como representante de la SEHH, el **Dr. Raúl Córdoba Mascuñano**, miembro de su junta directiva, hace hincapié en que “es necesario realizar un verdadero abordaje multidisciplinar en todos los pacientes con cáncer, sobre todo en aquellos que serán largos supervivientes, en los que tenemos que cuidar de forma global su salud, tanto antes, durante como una vez finalizado el tratamiento”.

El Dr. Javier de Castro, vicepresidente de SEOM y miembro del Grupo de Trabajo de Cardio-Oncología indica: “SEOM, como garante de la atención integral del paciente oncológico, considera muy relevante preservar la salud cardiovascular de los enfermos con cáncer. Para ello, el trabajo multidisciplinar junto con cardiólogos y otros especialistas es básico no solo para la prevención de efectos secundarios cardiovasculares que las terapias oncológicas pueden desencadenar sino para favorecer la calidad de vida más allá de la enfermedad oncológica”.

Para Javier de Castro, “la celebración del congreso ICOS en España, es un hito que demuestra el nivel científico alcanzado por la cardio-oncología española y el nivel de colaboración entre los distintos profesionales”. ■



ACÉRCATE: EL TALENTO 10 SE FORMA EN CNIC

Un año más, ocho estudiantes de bachillerato de España, con una media de 10 en 1º y 2º de Bachillerato, participaron en el programa ACÉRCATE, que organiza el CNIC dentro de su Plan de Formación CNIC-Joven. El objetivo de este plan, una apuesta personal del director general del centro, el Dr. Valentín Fuster, es “atraer y formar a los jóvenes más brillantes desde las edades más tempranas para crear una cantera de investigadores de excelencia en el campo de la investigación cardiovascular”.

La convocatoria, abierta a bachilleres de todo el territorio nacional, se resolvió este año a favor de 6 alumnas y 2 alumnos que reunían los requisitos y solicitaron participar en el programa: 5 son de la Comunidad Valenciana, 2 de Madrid, y 1 de Andalucía.

En esta ocasión, los ocho jóvenes estudiantes, Jesús Bello Sancarlos, María Castellar García, Carmen Ferrer Martínez, Marta Garófano Liñán, Diego Montés Ferrer, Paula Nácher

Zambrana, Lucía Sánchez y Carlota Zornoza Félix, además de participar en el día a día de un centro de excelencia en investigación como el CNIC, compartieron sus experiencias y sus dudas con el personal investigador del centro, pero también con el Dr. Fuster.

El Dr. Fuster considera que empezar el programa de formación en etapas educativas tan tempranas es clave para atraer a los investigadores del futuro porque los jóvenes son el "futuro de la investigación en nuestro país".

Incluyendo a los de este año, en total ya han participado en el programa 120 estudiantes, 74 mujeres y 46 varones

Este año los estudiantes asistieron a charlas de introducción al método científico, investigación cardiovascular básica, clínica y traslacional. Además, trabajaron en las Unidades Técnicas y Grupos de Investigación donde realizaron diversas actividades que les ayuden a entrar en contacto con la investigación, como prácticas de biología molecular, transgénesis, medicina comparada, histología, proteómica, genómica, células pluripotentes, vectores virales, citometría, bioinformática, tecnología de imagen, etc. y conocieron de primera mano las técnicas que se usan en investigación.

Asimismo, participaron en una sesión y debate sobre la mujer y la ciencia.

Este programa es el que se dirige a la captación de talento más joven de todos los de formación que hay en el CNIC. El apoyo sostenido de la Fundación Pro CNIC es indispensable para que, año tras año, pueda seguir celebrándose y captando el talento desde la etapa más precoz. "Estamos muy satisfechos de este concepto que comenzamos hace ya más 20 años", añade el Dr. Fuster.



OBJETIVO PRIMORDIAL DEL CNIC

La formación es un objetivo primordial en el CNIC, por lo que el centro ha desarrollado un Plan de Formación global denominado CNIC-JOVEN que cubre todos los niveles, desde la enseñanza secundaria hasta la formación de postdoctorales y profesionales jóvenes. Un plan diseñado por acercar la investigación biomédica a los jóvenes y crear una cantera de futuros investigadores de excelencia en el área cardiovascular.

1. PREGRADUADOS

Acércate: Dirigido a Estudiantes de segundo de Bachillerato quienes, durante dos semanas, aprenden técnicas de laboratorio, conocimiento de equipos científicos, etc.

4º ESO-CNIC: **Dirigido a** Alumnos de 4º de Educación Secundaria Obligatoria.

Prácticas de Formación Profesional (FP-FCT y FP-DUAL): **Dirigido a** Estudiantes de Formación Profesional de rama Biosanitaria de Grado Superior.

Cicerone 1: Prácticas de laboratorio en el CNIC para estudiantes universitarios durante los meses de verano. Dirigido a Estudiantes universitarios de segundo ciclo y Máster.



Programa de Prácticas CNIC. Desarrollo de prácticas de grado y/o posgrado. CNIC ofrece a través de este programa, la posibilidad de desarrollar prácticas en sus laboratorios en las modalidades de Prácticas de Grado universitario, así como Trabajo Fin de Grado (TFG).

2. MÁSTER

Becas Master CNIC-ACCIONA: Título de máster oficial. **Dirigido a** Graduados, de cualquier nacionalidad, en alguna ciencia biomédica con la titulación necesaria para acceder a los estudios de un Máster Oficial de una Universidad Española y que vayan a desarrollar el proyecto del Máster en uno de los grupos del CNIC.

Becas Master Fundación Carolina-CNIC. Dirigido a la formación en España de licenciados nacionales de un país de América Latina, miembro de la Comunidad Iberoamericana de Naciones, o de Portugal, con capacidad académica o profesional avalada por un currículum sobresaliente y que vayan a desarrollar el proyecto experimental del Máster en uno de los laboratorios del CNIC.

Cicerone 2: Dirigido a Estudiantes universitarios de Máster que realizan prácticas de laboratorio en el CNIC durante los meses de verano.

Programa de Prácticas CNIC. Desarrollo de prácticas de posgrado. CNIC ofrece a través de este programa, la posibilidad de desarrollar prácticas en sus laboratorios en las modalidades de Prácticas de Posgrado universitario, así como Trabajo Fin de Máster (TFM).

3. PREDOCTORALES

Proyecto de investigación para tesis doctoral

4. POSTDOCTORALES

Programa COFUND Cure Heart & Brain

5. MÉDICOS

Res@CNIC SEC-CNIC. Teoría y prácticas en laboratorio para residentes. **Dirigido a** Profesionales médicos

durante las primeras etapas del periodo MIR en Cardiología, miembros de la Sociedad Española de Cardiología (SEC).

InvesMIR SEC-CNIC. Trabajo de laboratorio para residentes. Dirigido a Profesionales médicos durante los dos últimos años del periodo MIR en Cardiología, miembros de la Sociedad Española de Cardiología (SEC).

POST-MIR ARC-CNIC. Desarrollo de proyecto de investigación en electrofisiología y/o arritmias. **Dirigido a** Profesionales médicos, en último año de Residencia o con especialización de Cardiología, miembros de la Asociación del Ritmo Cardíaco de la SEC.

CARDIOJOVEN SEC-CNIC: Teoría y prácticas en investigación traslacional para cardiólogos. **Dirigido a** profesionales Médicos con especialidad en Cardiología que hayan finalizado su periodo de Formación Sanitaria Especializada (MIR) en Cardiología, miembros de la Sociedad Española de Cardiología (SEC).

Valentín Fuster. Fomento de la investigación cardiovascular traslacional. **Dirigido a** Profesionales Médicos Especialistas en Cardiología, u otras especialidades relacionadas con el área cardiovascular, con doctorado. ■



TRES PROYECTOS DEL **CNIC** SELECCIONADOS EN LA CONVOCATORIA "PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN EN SALUD 2023" DE LA FUNDACIÓN "LA CAIXA"

LA **FUNDACIÓN "LA CAIXA"** IMPULSA LA INVESTIGACIÓN EN BIOMEDICINA Y SALUD EN ESPAÑA Y PORTUGAL A TRAVÉS DE UNA CONVOCATORIA DOTADA CON 25,3 MILLONES DE EUROS

Tres proyectos del CNIC fueron seleccionados por FUNDACIÓN "LA CAIXA" dentro de su convocatoria CaixaResearch de Investigación en Salud 2023.

Los proyectos son:

- Una molécula producida por la microbiota intestinal permite la detección precoz y el tratamiento de la aterosclerosis: Dr. David Sancho.
- Nuevos estudios genéticos para mejorar el diagnóstico y el tratamiento de la miocardiopatía hipertrófica: Dr. José Luis de la Pompa.
- Nueva diana terapéutica para reducir la inflamación y prevenir la enfermedad cardiovascular: Dr. Jose Antonio Enríquez.

A estos tres se añade un cuarto, 'Estudio de las propiedades regenerativas de las células endoteliales que favorecen la formación de nuevos vasos sanguíneos, liderado por Mariona Graupera, del Instituto de Investigación contra la Leucemia Josep Carreras, un proyecto en consorcio con Rui Miguel Benedito, del CNIC, y Alejo Rodríguez-Fraticelli, Fundació Institut de Recerca Biomèdica (IRB Barcelona).

La convocatoria, a la que este año se habían presentado 493 propuestas, está especialmente dirigida al abordaje de retos de salud, como las enfermedades infecciosas (ámbito sobre el que se han elegido 8 proyectos), las neurociencias (7), las enfermedades cardiovasculares y metabólicas relacionadas (7) y la oncología (6). Además, otras 5 iniciativas premiadas desarrollarán tecnologías facilitadoras en alguno de estos campos.



Líder del proyecto: David Sancho.

Proyecto en consorcio con Mabel Loza, Fundación Kaertor.

Subvención recibida: 967.620,20 euros.

La aterosclerosis es la acumulación de grasas, colesterol y otras sustancias que llevan a la inflamación de la pared vascular de las arterias. Se forman placas que, a la larga, producen el estrechamiento de los vasos sanguíneos o bien se pueden romper y generar una reacción de formación de coágulo que bloquea el flujo sanguíneo. Puede conducir a complicaciones cardiovasculares graves, como el infarto o el ictus, o a la demencia, importantes causas de morbilidad y mortalidad.

David Sancho: "El conocimiento generado podría hacer posible hallar nuevas dianas para tratar la aterosclerosis"

En la actualidad se puede detectar el desarrollo de la aterosclerosis de forma temprana usando técnicas de imagen avanzada; sin embargo, estas técnicas tienen un coste elevado y resulta complicado implementarlas a gran escala en los hospitales. En estudios previos en un modelo animal, el grupo identificó que una molécula producida por bacterias de la microbiota intestinal es un biomarcador temprano de la aterosclerosis y que bloquear la interacción con su receptor celular previene su progresión.

En este proyecto, los investigadores profundizarán en el posible uso de la identificación de la concentración de esta molécula en plasma como biomarcador para identificar las primeras fases de la aterosclerosis y también para predecir futuros eventos cardiovasculares de modo más sencillo que con las complejas técnicas de imagen avanzada. Asimismo, indagarán en los mecanismos por los que este compuesto contribuye a la progresión de la enfermedad. El conocimiento generado podría hacer posible hallar nuevas dianas para tratar la aterosclerosis.



Líder del proyecto: José Luis de la Pompa.

Proyecto en consorcio con Juan Ramón Gimeno Blanes, Universidad de Murcia, y Ángel Raya Chamorro, Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL).

Subvención recibida: 999.668,18 euros.

Una de cada 500 personas padece miocardiopatía hipertrófica, una enfermedad cardíaca hereditaria que provoca el engrosamiento del miocardio, el músculo cardíaco. Este aumento de grosor dificulta la contracción y relajación del corazón, lo que complica la expulsión de la sangre y fuerza al corazón a trabajar de manera más intensa. Esto expone a los pacientes a riesgos de complicaciones graves y otras afecciones relacionadas.

Diversas investigaciones han revelado que la mitad de los pacientes con esta enfermedad presenta mutaciones en genes vinculados al funcionamiento de los sarcómeros, las unidades funcionales responsables de la contracción de las fibras musculares. Otro grupo de pacientes porta una o varias mutaciones en genes no relacionados con los sarcómeros. No se comprende del todo si estas últimas mutaciones son las causantes de la enfermedad ni si la presencia de múltiples mutaciones en un mismo paciente aumenta la gravedad de la miocardiopatía. Resolver estos interrogantes reviste una gran importancia para lograr un diagnóstico preciso y temprano, lo cual permitiría iniciar con rapidez el seguimiento y el tratamiento y, en última instancia, mejorar los resultados para los pacientes.

José Luis de la Pompa: "El propósito final es utilizar el conocimiento obtenido para optimizar tanto el diagnóstico como el manejo de la enfermedad"

El presente proyecto tiene como objetivo descubrir nuevas mutaciones en genes no relacionados con los sarcómeros. Para lograrlo se analizarán muestras de familias afectadas por la enfermedad que no presenten mutaciones en los genes sarcoméricos. Una vez identificadas estas mutaciones, se llevarán a cabo estudios utilizando células humanas y modelos de ratón para determinar su contribución al desarrollo de la patología. El propósito final es utilizar el conocimiento obtenido para optimizar tanto el diagnóstico como el manejo de la enfermedad.



Líder del proyecto: José Antonio Enríquez.

Subvención recibida: 498.000 euros.

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de mortalidad en el mundo. Aunque se trata de un término muy amplio que engloba diversas enfermedades con distintos mecanismos fisiopatológicos, la mayoría tienen en común que cursan con inflamación, lo que agrava la enfermedad. Por tanto, reducir la inflamación cardíaca supondría un importante avance médico en el tratamiento de estas patologías.

José Antonio Enríquez: “El equipo estudiará el modo en que la activación de dicha enzima afecta a la función del corazón y comprobará si su inhibición resulta protectora frente a la enfermedad cardíaca”

En trabajos anteriores, el equipo del proyecto descubrió que la quinasa FGR, enzima que desempeña un papel crucial en la regulación de procesos fisiológicos celulares, se activa cuando hay estrés celular. Cuando se activa en las mitocondrias, promueve la inflamación. Se ha observado que la cantidad de FGR está aumentada en enfermedades cardiovasculares como la displasia arritmogénica.

En este proyecto, el equipo estudiará el modo en que la activación de dicha enzima afecta a la función del corazón y comprobará si su inhibición resulta protectora frente a la enfermedad cardíaca.

Estudio de las propiedades regenerativas de las células endoteliales que favorecen la formación de nuevos vasos sanguíneos

Líder del proyecto: Mariona Graupera, Instituto de Investigación contra la Leucemia Josep Carreras.

Proyecto en consorcio con Rui Miguel Bedito, CNIC; Alejo Rodríguez-Fraticelli, Fundació Institut de Recerca Biomèdica (IRB Barcelona).

Subvención recibida: 999.918 euros.

Las células endoteliales tapizan los vasos sanguíneos, que suministran nutrientes y oxígeno a las células del organismo. Cuando ese suministro es insuficiente, las células endoteliales se activan y forman nuevos vasos en un proceso llamado angiogénesis. Sin embargo, en enfermedades como la cardiopatía isquémica, el infarto y las enfermedades metabólicas o en el envejecimiento, este proceso falla. Por el momento, se desconocen las causas que provocan que no se ponga en marcha.

El conocimiento obtenido tiene implicaciones en la ingeniería de tejidos y abre la puerta al desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas en enfermedades que conllevan una vascularización pobre



Hasta ahora, la teoría más extendida planteaba que cualquier célula endotelial era capaz de proliferar en respuesta a daños en el tejido. Sin embargo, en estudios previos, el equipo del proyecto ha observado que solo un pequeño grupo de células endoteliales retiene la capacidad de proliferar ante determinadas señales, y son estas las responsables de sostener el crecimiento y la generación de tejidos. Ahora mediante nuevas técnicas de marcaje del ADN, los investigadores quieren identificar y caracterizar este grupo de células que conservan las propiedades regenerativas que facilitan la angiogénesis. ■

EDITORIA DE PLOS BIOLOGY

Nonia Pariente

"CUANDO TENGO
GANAS DE POYATA ME
METO EN LA COCINA"

La Dra. Nonia Pariente se licenció en Bioquímica y se doctoró en Biología Molecular por la Universidad Autónoma de Madrid. Su tesis se centró en el estudio de la evolución de virus ARN y el desarrollo de nuevas estrategias antivirales en el laboratorio de Esteban Domingo en el Centro de Biología Molecular. Posteriormente, se trasladó a UCLA para realizar una investigación postdoctoral, donde se centró en el desarrollo de vectores lentivirales para la terapia génica en el laboratorio de Irvin Chen. Su idea era curar el VIH, pero el camino tomó un giro inesperado. En 2007 se unió al equipo editorial de EMBO reports y durante 8 años ocupó varios puestos editoriales en los que fue responsable de una amplia gama de temas dentro de la biología celular y molecular. En 2015, se unió al equipo de lanzamiento de Nature Microbiology y se dedicó al campo de la microbiología en la editorial Nature durante un par de años hasta el 2019, cuando se convirtió en editora jefe de *Nature Microbiology*. En marzo de 2020, se unió a *PLOS Biology* como editora jefe.



¿Qué hace una viróloga como usted en el mundo de la edición científica?

Yo soy viróloga. Me dediqué a la ciencia porque quería curar el sida: era mi vocación. Ese era mi objetivo y por eso me trasladé de A Coruña a Madrid: quería investigar en virología. Estuve en el grupo de Esteban Domingo, en el Centro de Biología Molecular (CBM) e hice mi postdoctorado en un laboratorio de VIH. Pero me di cuenta de que el mundo del VIH es de las comunidades científicas menos constructivas que he visto, y conozco muchas. Este entorno me hizo pensar en otras cosas, no era el ambiente que a mí me gustaba. A mí me gusta más ciencia constructiva y remar todos en la misma dirección para avanzar en el conocimiento científico. Y no veía esa filosofía en el campo del VIH.

¿Cómo surge la idea de cambiar de escenario?

En España hay una visión reduccionista de la carrera científica y se tiende a pensar que el único camino es la Academia. Cuando hice mi postdoc enseguida me di cuenta de que la mayoría de los jefes de grupo invierten la mayor parte de su tiempo en buscar financiación para su laboratorio y, honestamente, a mí esto no me parecía muy atractivo. Además, en aquellos momentos, 2003 al 2007, cuando estaba haciendo mi postdoctorado en EEUU, el porcentaje de financiación para la investigación en VIH era bajísimo,

por debajo del 10%. Saber que vas a pasarte la vida pidiendo dinero y que la probabilidad de que te lo den es tan baja, en un mundo tan competitivo, no me resultaba atractivo. Así que pensé en las cosas que me gustaban de la ciencia y cuáles eran mis puntos fuertes. Por ejemplo, a mí se me da bien interaccionar con la gente, ser sociable, algo que en un laboratorio no es tan necesario. Así pensé en buscar algo que se ajustara a mis fortalezas y comencé a moverme buscando algo relacionado con la ciencia. Yo quería estar cerca del conocimiento científico y me empecé a interesar por la edición científica y así me enteré, a través de un email de un amigo, que buscaban un editor en *EMBO* para una de sus revistas. El proceso de selección fue muy largo y finalmente entré en *EMBO Press*, donde estuve 8 años.

La edición era algo que me llamaba la atención. Yo escribo bien y tengo capacidad analítica. Una de las cosas que me facilitó este contacto fue que mi director de postdoctorado era editor de una revista, *Journal of Virology*, y empecé con él. Y así empezó todo.

Después de *EMBO* se marcha al Grupo *Nature*.

Me enteré de que *Nature* iba a lanzar la revista *Nature Microbiology* y se daba la circunstancia de que yo conocía al que iba a ser su editor en jefe. Me presenté porque me

hacía mucha ilusión lanzar una revista en Microbiología, el Grupo Nature, etc. Fueron años muy ilusionantes. Además, tuve la suerte de poder cubrir un par de bajas maternales en Nature, 2 años, y la oportunidad de optar a editor jefe en *Nature Microbiology*. Y fue en ese momento cuando contactó conmigo *PLoS Biology*. Lo cierto es que yo empecé en EMBO, que es una editorial sin ánimo de lucro. Después de trabajar 5 años en *Nature*, cuando pasé a tener un rol más directivo, de editora jefa, comencé a ver cosas que no me gustaban. Hay que tener en cuenta que el Grupo Nature es una editorial con ánimo de lucro y cuando una es editora rasa no se da tanta cuenta o no le afecta en su día a día, pero cuando estás implicada en decisiones estratégicas, se ve un poco cómo es en realidad este mundo. Y entonces, apareció PLoS en un momento clave en el que se estaba hablando de Open Access, ciencia abierta sin ánimo de lucro. Eran muchas cosas que me atraían.

¿Cómo podemos calificar la aparición de PLoS y del concepto de ciencia abierta?

La aparición de PLoS supuso una catálisis del sistema. Al principio PLoS se fundó pensando que podía ser un grupo de lobby para hacer que las editoriales 'vieran la luz' y se dieran cuenta que la ciencia abierta era positiva para la ciencia. No querían ser una editorial, pero como se encontraron muchas reticencias de intereses comerciales, decidieron lanzar sus primeras revistas para demostrar que esto era posible. Hay que decir que el mismo año que salió *PLoS biology*, que este año cumple 20 años, salió también *BMC Biology*.

"A mí me gusta más ciencia constructiva y remar todos en la misma dirección para avanzar en el conocimiento científico"

¿Qué significa la normalización de la publicación de los preprints que se ha producido en el área de la biomedicina tras el COVID?

No todo vale, pero nos movemos hacia un futuro transformacional. Los preprints ya estaban empezando a despuntar antes del Covid y con la pandemia llegó su momento.

Los preprints ya estaban en Matemáticas o en Física. Había un movimiento que decía "vamos a poner esto ahí y luego haremos la revisión por pares". La razón es que publicar es cada vez más un proceso muy lento. Yo creo que aquí también se va a romper la baraja porque, a menudo, se tarda 1 o 2 años en publicar, lo que significa que tienes el trabajo científico secuestrado, por así decirlo. Y la gente necesita publicar para avanzar en sus carreras. Ya antes había un movimiento que quería intentar romper con toda esa dinámica, y la manera en la que se hizo en Física y en Matemáticas, áreas en

las que los procesos de revisión por pares son todavía más largos, es publicar en preprint. Y en el COVID se ha visto que sí, que efectivamente ayuda a avanzar hacia un conocimiento científico más rápido; eso es indudable. Pero también quiero destacar que ciencia abierta no equivale a ciencia fiable: no son necesariamente la misma cosa.

Además, hay incluso casos muy notorios de publicaciones en el *The New England Journal of Medicine* o *The Lancet* que eran falsas; no siempre la revisión por pares lo controla todo.

Aunque sí que es cierto que la revisión por pares, en mi experiencia, mejora los artículos. Hay innumerables encuestas y trabajos de investigación que han analizado el proceso de publicación en los cuales los investigadores siempre dicen que, en gran medida, la revisión por pares mejora sus propios artículos.

Pagar por publicar parece un concepto curioso.

La primera vez que publiqué un artículo científico, en el *Journal of Virology*, una revista de suscripción también había que pagar. Recuerdo que mi padre me preguntó que cuánto me iban a pagar. Y yo riéndome le contesté que pagar no, ¡que la que pagaba era yo!

Ahora bien, hay que tener en cuenta que publicar cuesta dinero. Incluso PLoS, una empresa sin ánimo de lucro tiene que mantener todo el sistema de recepción de artículos y pagar a todos sus colaboradores.

Es por eso por lo que PLoS acaba de lanzar en colaboración con JISC, que es una asociación de universidades inglesas, el programa Moving away from APCs. Es decir, el futuro de open access pasa porque el autor no tenga que pagar, pero hay que redistribuir el dinero de alguna manera. Publicar va a seguir costando dinero, pero la idea es que paguen las instituciones o las bibliotecas o directamente los consejos de investigación o los financiadores sin que tenga que ser el propio investigador el que cada vez pague por publicar en la revista.

Además, el sistema de publicar en abierto, si cuesta dinero, no es igualitario. Es una barrera a la publicación para todo aquel que no tiene financiación, tanto en el primer mundo como en países en vías de desarrollo.

Nosotros queremos realizar un cambio y nos estamos moviendo hacia otros modelos para demostrar que puede haber modelos de financiación de ciencia abierta que no dependan de que el autor tenga que pagar por publicar.

Asimismo, el hecho de pagar por publicar limita el acceso a los investigadores de países con menos recursos a publicar. Es cierto que casi todas las revistas tienen programas de financiación que permiten a personas de esos países acceder a publicar sin pagar. Pero digamos que se mezclan dos cosas, ya que hay que tener en cuenta el nivel de ciencia que se puede hacer en esos países, además de la ausencia de dinero para investigar.

Aunque hay mucho por hacer, creo que se podría democratizar más de lo que se democratiza y esa es una de las razones que me llevó a PLoS: poder ayudar más a estas comunidades científicas y no estar tan obsesionados con el factor de impacto, etc.

También hay un problema de capacitación en esos países. Por eso, según qué ciencia, por ejemplo, la investigación en epidemiología genómica tiene calidad buena en esos países porque ha habido capacitación a raíz del covid. La bioinformática es más accesible, es menos costosa que hacer trabajo de laboratorio.

Pero la financiación siempre es importante. ¿Por qué hay tanta ciencia en China, la mejor y la peor? Porque han invertido a lo bestia, mucho más que EEUU, y desde luego que España.

El COVID ha demostrado que cuando se invierte dinero en un problema y se publica y en abierto, los resultados aparecen. Los seres humanos somos capaces de abarcar retos científicos de una forma muy rápida. Entonces yo propongo utilizar estas enseñanzas para dar respuesta a todos los grandes problemas sociales: la resistencia antimicrobiana, el cambio climático, el descenso de biodiversidad, las enfermedades metabólicas y cardiovasculares, el cáncer... Todo eso lo que necesita es dinero y acceso libre a la ciencia.

“La aparición de PLoS supuso una catálisis del sistema”

“¿Por qué hay tanta ciencia en China, la mejor y la peor? Porque han invertido a lo bestia, mucho más que EEUU, y desde luego que España”

Se habla mucho de la impactofobia. ¿Qué es exactamente?

Como anécdota, contaré que, aunque a PLoS no le importa, actualmente estamos por debajo del factor de impacto (IF) 10; hemos subido nuestro IF mientras que casi todas las revistas de nuestro ecosistema han bajado. Por ejemplo, tenemos un artículo en el que no se han contado bien las citas.

El gran escándalo de esto no es solo que el factor de impacto es una medida que no está creada para evaluar científicos y artículos concretos, sino que se creó para que las bibliotecas supieran si querían o no suscribirse a una revista. Pero además lo lleva una empresa privada con ánimo de lucro y totalmente opaca. Y los datos son tan malos, que, por ejemplo, este artículo se ha citado muchísimo pero no nos han contabilizado esas citas bien, y estamos peleándolo, porque a nuestros autores sí les importa. En mi opinión, hay mucha obsesión con el factor de impacto, que es una medida horrorosa para medir el impacto que tienen las investigaciones de un científico. Hay pocas cosas peores que el factor de impacto, sin embargo, efectivamente, todo el mundo sigue muy obsesionado con eso.

En este sentido, hay ahora nuevo marco de ciencia abierta en España que se acaba de publicar, que, de hecho, tiene entre sus objetivos cambiar la manera de evaluar a los investigadores.

Porque en España se evalúa al peso, de alguna manera. A veces se publican artículos en revistas que es como tirar la basura. No todo vale. Hay que ir a un sistema en el que se valore mucho más cómo de reutilizada es tu investigación, cómo de útil es para avanzar el conocimiento científico. Es decir, lo que sería el impacto real. El problema que tenemos, y tiene toda esta industria, y se está trabajando en ello, es que no disponemos de buenas medidas. Ahora mismo, no hay una comparativa de todas las revistas a nivel de descargas de HTML, de PDF, de utilización de los datos cuando son en abierto, para crear una serie de medidas que puedan servir mejor que el IF.

Por ejemplo, lo que se valora para publicar en *Nature*, por supuesto, es que sea novedoso, pero también que sea sexy. Al final muchos trabajos no se replican porque la gente está torturando los datos para contar su narrativa en vez de explicar lo que ha salido.

De hecho, resulta interesante la aparición de un nuevo modelo de publicación, preregistered reports, que consiste en pre registrar los ensayos clínicos; es decir, lo que se envía a una revista para ser evaluado es casi como si fuera un proyecto para ser financiado. “Esta es mi idea y así voy a hacer esta investigación”. Y si se acepta, te publicarán el artículo, independientemente de los resultados que se obtengan, porque la pregunta es interesante y tu aproximación va a ser concluyente. Si hacemos una comparativa de los artículos que se han publicado por esa vía versus los artículos normales, hay un porcentaje significativo de resultados negativos o inconcluyentes. Y también se ha visto que cuando hay problemas éticos, igualmente se presentan resultados, no del todo fiables y casi siempre se incorporan durante la revisión del artículo. Es decir, sabes lo que tienes que sacar para poder publicar en esa revista.

¿Tiene previsto a volver a hacer investigación en algún momento?

No lo sé, yo creo que ese tren salió ya y estoy contenta con mi carrera. Cuando tengo ganas de poyata me meto en la cocina. ■



June 29, 2023 | **Ad Hoc Seminar**

12:00 hrs
Auditorium

Chair:
Guadalupe Sabio



Behind the scenes of scientific publishing

Nonia Pariente
PLOS Biology, Editor-in-Chief

UNIVERSIDAD DE YALE
New Haven (Estados Unidos)

Marc Schneeberger

"HAY UN MONTÓN DE ENFERMEDADES ASOCIADAS CON LA OBESIDAD QUE SE PODRÍAN PREVENIR"

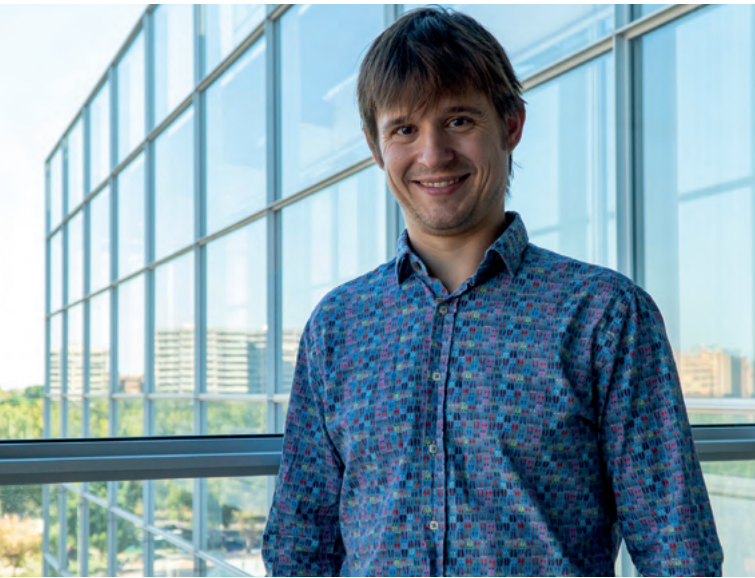
Marc Schneeberger lidera un grupo de investigación en la Universidad de Yale (EEUU). Su trabajo intenta describir cómo el sistema nervioso controla el balance energético y el metabolismo, comunicándose con múltiples tejidos periféricos. Sus investigaciones se centran en entender mejor cómo el cerebro controla el metabolismo energético, algo esencial para poder hacer frente farmacológicamente a esta enfermedad. En 2023 recibió el Premio Princesa de Girona Investigación Científica.

¿Cocinero antes que científico?

Siempre he sabido que quería investigar. De pequeño deseaba ayudar a mi padre, quien tenía un restaurante. En casa, cualquier celebración era motivo para ir a comer a restaurantes donde mi padre exploraba ideas y nuevas recetas, no para su restaurante, sino para nuestra casa, donde realizaba una cocina más sofisticada. Lo cierto es que no me costó conectar la alimentación con la investigación.

También consideraba la posibilidad de ser físico o astrofísico. Y ahora se dedica a estudiar cómo tratar y prevenir la obesidad.

Desde pequeño he sido consciente de la importancia de la dieta y la alimentación, así como del mundo de la cocina en general. Esto me llevó a interesarme por cómo funciona el cerebro, cómo se regulan las sensaciones de comer y dejan de hacerlo. Tenemos muchas sensaciones asociadas



a comer: placer, enfado... Cuando una persona lleva horas sin comer, tiene la sensación de inhibirse en conversaciones y situaciones sociales para poder comer. Comer, beber, dormir son los instintos más animales que tenemos. Hay ciertos procesos vitales inherentes al ser humano como animal que somos, desde los bebés que lloran sin parar porque no tienen comida hasta los adultos.

¿La culpa de la obesidad está en el cerebro?

Al final, el proceso desregulado que nos conduce a la obesidad no es más que un aumento en la ingesta de alimentos ricos en grasas y azúcar. Hoy día estamos rodeados de estos alimentos, que generan adicción debido a su alto poder nutritivo para el cerebro. Para nuestro cerebro, tener depósitos de energía es beneficioso; nos permite estar varios días sin comer y así sobrevivir. Evolutivamente no estamos tan lejos de esos momentos en los que no había permanentemente comida a disposición del hombre.

La sociedad donde mejor se aprecia esta situación es la asiática, en concreto en China, país en el que hasta no hace tantos años no había acceso a nuestra alimentación occidental, caracterizada por un alto contenido en grasas y azúcar. Y se ha visto que desde hace unos 20 o 30 años, que están más occidentalizados en cuanto a dieta, los niveles de diabetes, obesidad y enfermedades metabólicas están aumentando exponencialmente más que en ningún otro lugar.

Se habla de la pandemia de la obesidad desde el siglo pasado. Hay cada vez más tratamientos efectivos, pero el número de personas obesas sigue creciendo.

Es cierto. Por un lado, nos hemos dado cuenta de que la financiación está destinada en gran medida a tratar la obesidad, no a prevenirla. Estamos casi a niveles pandémicos y se estima que un 40% de la población va a tener obesidad. Y no debemos olvidar que se trata de un mercado farmacológico muy grande. Ello hace que la financiación privada de la industria farmacéutica esté destinada a encontrar soluciones para reducir el peso o mantener un peso bajo de manera crónica. Tiene un gran mercado.

En mi opinión, creo que, si hablamos de prevención, lo que se debería hacer es incentivar acciones educativas desde los gobiernos: educar en escuelas, en actos divul-

gativos, etc. De esta forma, la sociedad podrá incorporar el mensaje de que comer sano es beneficioso tanto para el desarrollo cerebral de nuestro cuerpo como para nuestra salud. Al final, al estar constantemente expuestos a estas dietas ricas en azúcares y grasas, lo que favorece, aparte de todas las enfermedades asociadas, es que generemos adicciones a alimentos que no son nutritivos y que causan inflamación. Las consecuencias asociadas a no tener unos hábitos nutritivos adecuados son muy nocivas en muchos aspectos: socioeconómicos y de salud.

Se dice que un niño obeso será un adulto obeso con problemas de salud. ¿Es correcto?

La correlación es directa; el hecho de estar expuesto a este tipo de alimentación desde pequeños y durante la adolescencia predispone al organismo. El ejemplo más claro es la adicción a bebidas ricas en azúcares: cuando bebemos un refresco azucarado durante un par de días se tiene la sensación de que cada día se necesita ese refresco. Y lo mismo ocurre con otros productos ricos en azúcares y grasas. Son productos placenteros que los cerebros detectan que tienen alto poder nutritivo, por lo que, si podemos escoger un alimento, nuestro cerebro hará que escojamos ese tipo de alimento. Lo que muchas veces ignoramos es que ese tipo de alimento también puede ingerirse si se toman 20 piezas de fruta al día debido a su alto nivel de azúcar. Lo importante es seguir una dieta balanceada.

A nivel de prevención, hay mensajes que estaban en nuestra sociedad que son de sentido común y no es tan difícil sensibilizarse con ellos. Me acuerdo del concepto 'desayuna como un rey, come como un príncipe y cena como un pobre'. Este refrán tiene un sentido biológico porque, en el momento que estamos más activos, necesitamos más nutrientes por lo que quemamos, mientras que, a la hora de dormir, en el que nuestro metabolismo se para, hacer una cena copiosa, que es una tendencia muy común, es un error.

En mi opinión, la mayoría de la población es capaz de dedicar media hora al día a pensar y a cambiar esos hábitos. Con esto no quiero decir que haya que dedicar 1 hora a desayunar, media hora a comer, etc.

“Comer, beber, dormir son los instintos más animales que tenemos”

“Estamos casi a niveles pandémicos y se estima que un 40% de la población va a tener obesidad”

¿Cómo está España en este tema?

Hasta hace unos años, los números de obesidad eran relativamente bajos. Pero la situación ha cambiado mucho. Por ejemplo, en zonas como Canarias se estima que hay un 40% de obesidad infantil, y en muchas comunidades autónomas la tasa es de un 20% o 30%. Es decir, tenemos números muy parecidos a los de EEUU, donde rondan el 40%. Las autoridades tienen que entender que para la prevención hay que actuar en ambos lados: hacer ejercicio físico es bueno, pero tiene que ir acompañado de una dieta equilibrada.

¿Cómo se puede educar al cerebro para seleccionar los alimentos más sanos?

Por ese mismo motivo, hay que acentuar la educación en alimentación con programas desde pequeños, tanto en escuelas como en casa. Tenemos que ser conscientes de la relevancia de la nutrición porque lo que hace el cerebro, a través del circuito hedónico, el mismo circuito que se activa cuando se consumen drogas de abuso como la cocaína, es causar un aumento de señalización de dopamina, un neurotransmisor que genera esa sensación placentera. Si una persona consigue saciar esa necesidad nutritiva con otro tipo de alimentos sanos, el cerebro, en el momento en el que recibe suficientes nutrientes, y está educado, es capaz de hacer que sigamos una dieta equilibrada. No nos predispondrá a consumir alimentos ricos en grasas o azúcares.

¿Y los gobiernos? ¿Funcionan los impuestos a estos alimentos?

En mi opinión, los impuestos que se impusieron al azúcar no han cambiado nada. Hay una controversia en no invertir en prevención, pero sí en hacerlo en tratamientos. El mensaje que quiere la sociedad, a cierto nivel, es el de que puedo comer lo que quiero porque es placentero, pero sin que ello me suponga un aumento en mi peso. Esa es la parte estética asociada a la obesidad con la que uno no quiere vivir.

“Hay una controversia en no invertir en prevención, pero sí en hacerlo en tratamientos”

Muchas veces no somos conscientes del impacto que puede tener si estamos expuestos a dietas ricas en grasas y azúcares sobre nuestro organismo, aunque mantengamos el peso corporal. Esta dieta rica en grasa hace que estemos en una situación constante de inflamación, de marcadores inflamatorios que están circulando. Esta inflamación sigue presente, aunque nuestro peso sea estable. Y eso implica inflamación cerebral, problemas de desarrollo, cáncer. Es decir, hay un montón de enfermedades asociadas con la obesidad que se podrían prevenir.

Ahora bien, con esto no quiero decir que no haya que investigar en tratamientos, ya que hay que tratar al 40% de la población que ya tiene obesidad. Pero es especialmente importante ser conscientes que donde podemos tener un impacto real y más efectivo es en la prevención para que las futuras generaciones no lleguen a estos números de obesidad y que, progresivamente, vivamos en una sociedad más sana.

Los inhibidores de GLP1 se han convertido en el fármaco de moda. ¿Es esta la solución?

El problema es que, a nivel crónico, no sé si seremos capaces de mantener el peso. Para nuestro organismo, para nuestro cerebro, si el circuito del hambre está desregulado y el cerebro entiende que nuestro peso corporal tiene que estar por encima, en el momento que paremos el tratamiento, volveremos a aumentar de peso. El efecto



rebote también existe con estos medicamentos.

Pero, además, económicamente no todo el mundo puede permitirse estos tratamientos. No podemos confiar en que el Estado financie estos medicamentos para un 40% de la población; resulta temerario. Por lo tanto, a nivel de gobierno, sigue siendo más eficaz trabajar en la prevención. A nivel científico, lo que podemos hacer es contribuir a demostrar el impacto que tienen las dietas en nuestro desarrollo cerebral. Nuestras investigaciones se centran ahora en el estudio de la obesidad infantil en modelos animales. Queremos intentar hacer una homología de la obesidad infantil en modelos animales para ver qué consecuencias tiene la obesidad a nivel de metabolismo, de funcionamiento neuronal, qué áreas del cerebro son más sensibles a ciertos tipos de dietas, qué consecuencias puede tener que una madre mientras está gestando sea obesa sobre su futura descendencia, etc.

El objetivo es entender qué pasa con una persona expuesta a la obesidad durante su desarrollo, ya sea durante la infancia o la adolescencia, aunque posteriormente haga programas de ejercicio físico y recupere su peso saludable. Queremos saber también qué pasará cuando deje de hacer ese ejercicio físico intenso. ¿Hay una memoria a ese peso corporal? Y volviendo a estas frases tradicionales que hemos oído muchas veces, ‘somos lo que comemos’, hay que decir que son ciertas. Desconocemos los efectos de los alimentos procesados ricos en químicos y aditivos destinados a conservar productos a largo plazo. Lo que está claro es que hay un aumento exponencial de un montón de enfermedades relacionadas con la obesidad, como enfermedad cardiovascular, cáncer, alzhéimer, etc. ■

   	 Marc Schneeberger Pané, PhD, a Juan Sureda of Valencia
11/10/2023 12:00 - 13:00 h Auditorium	Ad hoc Seminar: Cardiovascular Risk Factors and Brain Function Program.
Chair: Guadalupe Sabio	Two tales in energy homeostasis regulation Marc Schneeberger Pané Princess of Girona Award for Scientific Research 2023 Assistant Professor at Cellular and Molecular Physiology New Haven, Connecticut, US

Sonia Alonso Martín

"LOS POSTDOC SON COMO UN UNICORNIO DORADO"

La Dra. Sonia Alonso Martín ha trabajado durante los últimos 16 años en el campo de las células madre del músculo esquelético. Actualmente dirige un grupo en el Área de Neurociencias en el IIS Biodonostia para aplicar su experiencia en células madre musculares en el campo de las distrofias musculares y la ELA, abordando un enfoque totalmente innovador para una mejor comprensión de las diversas enfermedades neurodegenerativas, incluida la sarcopenia asociada al desuso o la edad. Además, es Profesora de Investigación dentro del programa de doctorado en "Biología Molecular y Biomedicina" en la Universidad del País Vasco (UPV/EHU). Como Líder de Equipo recibió el "Gipuzkoa Fellow for Talent Attraction and Retention" (2019), por sus proyectos hacia una mejor comprensión de la ELA desde una perspectiva centrada en el músculo. Es miembro de CIBERNED, el Centro de Red para la Investigación Biomédica en Enfermedades Neurodegenerativas, y de la red "Regulación extrasináptica de la función neuronal en enfermedades neurodegenerativas a través de vesículas extracelulares", entre otros grupos.

Su equipo propone una nueva vía para el estudio de la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA). ¿En qué consiste?

La ELA es una enfermedad en la que un 90% de los casos son esporádicos. En ella, se produce una degeneración de las neuronas motoras, que son las que permiten los movimientos voluntarios de todo tu cuerpo y al final causa atrofia muscular y parálisis respiratoria.

Hasta ahora todas las aproximaciones en el campo de la investigación que se han hecho han sido siempre desde el mismo punto de vista, sino de la motoneurona, al menos sí del sistema nervioso. Lo que proponemos nosotros es una hipótesis contraria; es decir, el músculo no es que se deteriore porque haya una degeneración de la motoneurona, con lo cual ya no recibe el aporte necesario, sino que quizá el músculo pudiera ser parte del inicio del proceso. Así que, en vez, de arriba abajo, pensamos que pudiera haber un problema en el músculo y que, de alguna forma, una señalización negativa impactara de forma retrógrada invirtiendo o fomentando esa neurodegeneración. Tenemos datos positivos cuando hemos intentado mejorar el fitness o el estado del músculo para tener un impacto a largo plazo en el mantenimiento o, al menos, mejorar un poco la calidad de vida.

¿Cómo de aceptada es esta aproximación?

La verdad es que cuesta mucho cambiar un paradigma. Hay pacientes que han fallecido por alguna causa diferente, no por la enfermedad en sí, y se ha visto que el músculo ya estaba deteriorado, mientras que sus neuronas se encontraban perfectamente.

En modelos animales, se ha diseñado un animal en el que, provocando una mutación en el gen SOD1 específica de la enfermedad que solo se exprese en el músculo esquelético, es capaz de generar una ELA-like, una sintomatología similar a la ELA.

Sin embargo, otras aproximaciones basadas en la sobreexpresión de esta mutación en la motoneurona o la glía en diferentes tejidos sí han producido una neurodegeneración, pero no una ELA. Hay indicios que animan a que cada vez haya más personas que investigan en esta dirección. Ahora bien, probablemente no sea ni A ni B, seguramente será ambas cosas, pero es curioso que una de las causas de la muerte vaya asociada a la atrofia muscular.

A mí que vengo del mundo del músculo esquelético, llevo más de 15 años trabajando en el músculo esquelético, me sorprendía el hecho de que si se estropea el músculo ¿cómo nadie ha investigado en esta dirección? ¿En qué momento empieza a estropearse el músculo? Parte de los proyectos que ahora tenemos son precisamente en modelos presintomáticos, es decir, en modelos animales antes de que desarrollen la enfermedad.

Al abrir un nuevo campo, ¿habría una nueva diana terapéutica para abordar la ELA?

Nosotros proponemos el músculo esquelético como diana terapéutica, no única, pero sí para tener en cuenta. Hay que tener en cuenta que el único tratamiento aprobado en España es el riluzol y apenas modifica el curso de la enfermedad en un mes. Al final eso no significa nada. Es una enfermedad que, hoy en día, se considera rara, pero no es tan rara, lo que pasa es que las personas



afectadas fallecen muy pronto, lo que hace que no haya muchos casos.

Estamos hablando de un campo experimental. Pero, hoy en día, por lo menos, se han hecho ya más de 50 o 60 ensayos clínicos, todos enfocados a la neurona, y no han funcionado, no hay nada. Hay mucha gente trabajando en, por ejemplo, estrés oxidativo, estrés del retículo, enfermedad metabólica...

Al final es intentar seleccionar estas dianas en esas diferentes situaciones que se dan porque mucha de la sintomatología que ya aparece en el sistema nervioso lo encontramos en el músculo: problemas mitocondriales, de estrés, de agregados, como en otras enfermedades como Alzheimer. Quiere decir que hay mecanismos similares, pero tenemos que determinar cuál es la forma en las que se originan.

Más del 90% de los casos de ELA son esporádicos, ¿se sabe por qué se producen?

Ni idea. Está por demostrar, pero nosotros seguimos con la hipótesis de que un deporte extremo o un ejercicio exacerbado pudiera ser un desencadenante de la ELA, aunque no por sí solo. Se ha descrito que hay 5 escalones que se tienen que cumplir. Es como el póker, necesitas tener las cinco cartas y, en este caso, si no se cumplen los otros escalones, la enfermedad no llega a desarrollarse.

El problema es que no hay patrones comunes en la ELA

familiar. La mutación no es la misma, aunque el gen puede ser el mismo. Hay genes que no es solamente una mutación, es una expansión. ¿Entonces, cuántas son las expansiones que te provocan la enfermedad? No queda claro; de hecho, en muchas familias lo sabemos porque sus progenitores o sus hermanos o tíos o algún familiar la ha tenido.

Otro esfuerzo que se está haciendo para la enfermedad es la búsqueda de biomarcadores para mejorar el diagnóstico, pero también esenciales para los ensayos clínicos. ¿Cómo estratificar a los pacientes? ¿Qué vas a evaluar que está mejorando o empeorando si no sabemos cuál es la cuestión? Porque normalmente el problema es que cuando el paciente acude a la consulta la enfermedad ya se ha desencadenado. Pero ¿hay alguna forma de preverlo o prevenirlo? El diagnóstico, además, puede tardar hasta 1 año porque tiene similitudes con otras enfermedades del sistema nervioso.

“Nosotros proponemos el músculo esquelético como diana terapéutica, no única, pero sí para tener en cuenta”

¿Cómo se lleva a cabo el diagnóstico definitivo?

A través de una serie de pruebas: electromiogramas, resonancias magnéticas, evaluación de los reflejos musculares, etc. Hay una escala de parámetros de movimiento que se miden. Pero cada paciente es un caso y en algunos están afectados músculos diferentes: los del habla, el tragar, la respiración, etc.

Generalmente la mayoría de los casos suele empezar por extremidades; aparecen con espasmos en las piernas, que empiezan a no sentir las bien o que no andan correctamente, y eso va derivando hasta acabar en silla de ruedas y con ventilación asistida o, incluso, con sistemas de alimentación.

¿A qué edad suele aparecer la ELA?

Normalmente la media de edad serían los 65 años, pero estamos viendo pacientes con 40 o 45 años, aunque depende de la enfermedad. La ELA juvenil es fulminante, pero generalmente suele ser a edades avanzadas. Los últimos pacientes que estamos teniendo son cada vez más mayores.

Es posible que el hecho de que vivamos más años también puede hacer que algo que no se haya podido desarrollar antes, empiece a hacerlo ahora.

Dice que es una enfermedad rara.

Así se califica, pero ahora con las asociaciones de pacientes, y especialmente gracias a la Fundación Luzón, queremos darle una mayor visibilidad, porque uno de los problemas es que no se habla de la ELA.

¿Cómo llega a la ELA?

Yo estudié biología en El País Vasco y me mudé a Madrid para especializarme en genética. En el CNIC hice mi tesis, que no tenía nada que ver con la ELA. Aquí me dediqué

a la generación de modelo transgénicos, knock out. Sigo muy en contacto con Miguel Torres, que me ayudó mucho. De aquí di el salto al postdoc y me fui a París donde entré de pleno en el músculo esquelético, en desarrollo, pero sobre todo en las células madre.

Posteriormente con Pura (Muñoz) en el CNIC trabajamos en envejecimiento y descubrimos que hay una población celular, que es lo que denominamos la población genuina, que era capaz de soportar incluso el envejecimiento.

Con este bagaje vuelvo a San Sebastián y me incorporo al IIS Biodonostia en el área de Neurociencias, y específicamente en un grupo de neuromuscular, al que aportaba mi experiencia en células madre.

En el IIS Biodonostia entendí lo importante que es trabajar en un centro adscrito a un hospital y trasladar la investigación básica de la poyata a los pacientes y viceversa. Una de las enfermedades que se estaban investigando en el laboratorio era la ELA y gracias a los trabajos para su tesis de una investigadora que había identificado cambios en el músculo decidimos trabajar en esa dirección. Además, en el Hospital Donosti los neurólogos están muy motivados y es fácil establecer con colaboración con ellos.

Ahora investiga dentro de un centro hospitalario. ¿Qué destacaría de esta colaboración?

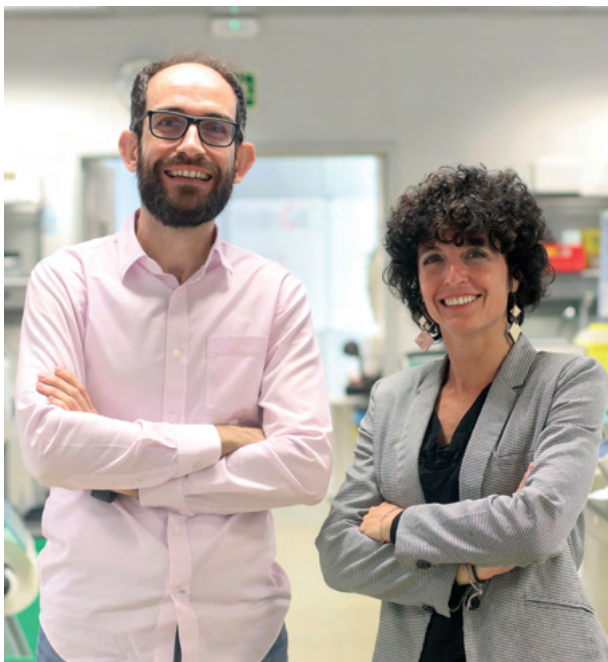
Lo primero que hago con mis estudiantes, según empiezan la tesis, es llevarlos al hospital o dejarles con los diferentes neurólogos para que pasen consulta y que vean para qué trabajan, porque a veces estás en tu poyata o con tus modelos y piensas que alguien lo usará. Pero es distinto tener una problemática que es real; eso da una motivación diferente. Hay una colaboración bidireccional; igual que yo solicito ayuda, ellos a veces me solicitan a mí, tengo este paciente, no entendemos muy bien, te mando una muestra, a ver qué te parece. Y eso no es tan común y hay que aprovecharlo.

Por ejemplo, lo más problemático para nosotros suele ser conseguir muestras de controles sanos. Y gracias a la colaboración es más sencillo. Además, se da más visibilidad a lo que se hace.

“Es como el póker, necesitas tener las cinco cartas y, en este caso, si no se cumplen los otros escalones, la enfermedad no llega a desarrollarse”

¿Bióloga de bata o de bata?

Yo era de bata. Soy muy curiosa y hay tantas cosas que nos rodean que no sabemos de dónde vienen y cómo se han hecho. En ese momento ni lo ves. No te lo planteas. Quieres hacer una carrera que te guste. Es verdad que la mayor parte de tu tiempo lo pasas resolviendo problemas más que haciendo investigación. Pero en su momento, yo estaba fascinada, y, de hecho, desde tercero de carrera ya entré en un laboratorio.



¿Conocimiento, aplicación clínica o ambos?

En mi caso originalmente era por conocimiento. Siempre he estado trabajando en desarrollo. Al estar yo implicada en investigación básica, cada vez que alguien me preguntaba a qué me dedicaba, era difícil de explicar. Hay que explicar que estoy trabajando para aprender, conocer y encontrar información que nos va a permitir, en el futuro, curar la enfermedad x. Para mí también fue un cambio brutal. Ahora si alguien me pregunta qué investigo, en la primera frase ya lo ha entendido. Hay una aplicación directa.

Hay otra parte que no he dejado de investigar que es el envejecimiento. Ahora básicamente hay una estrategia en nuestro Instituto de Envejecimiento Saludable, y quién está en el top es el músculo esquelético. Si tú preservas tu músculo esquelético vas a ser más funcional y vas a vivir mejor. Lo de vivir más años ya está, yo creo que ya hemos llegado al tope, pero lo que se vive debe ser con la mejor calidad posible.

De pequeña quería ser...

La medicina sí me tiraba; hoy en día creo que se hubiera hecho medicina hubiera acabado en investigación, porque creo que van los dos de la mano. No puedes hacer una cosa sin la otra.

¿Tiene todavía tiempo para investigar?

Pues tengo menos; es muy difícil. Primero hay que conseguir la financiación, vas empalmando proyectos, especialmente en Europa. Pero tenemos un problema muy serio: la financiación para el personal, no tenemos dinero para pagar al personal. De hecho, en nuestra zona nos nutrimos mucho de becas Predoctorales del Gobierno Vasco, pero conseguir un dinero libre a través del cual poder pagar a una persona se ha vuelto imposible. Los postdoc son como un unicornio dorado. Si vienen con un contrato de excelencia se supone que ya vienen a desarrollar su propia línea de investigación.

Estamos muy preocupados en poder contratar a los investigadores, porque una cosa es que consiga finalmente el dinero para hacer la investigación, pero si luego no tengo las manos...

De hecho, en la ELA, por ejemplo, que es donde más financiación tengo, básicamente estamos intentando expandirnos y fusionarnos haciendo una especie de consorcio entre muchos, porque al final juntos se llega antes que compitiendo entre nosotros. Yo asumo que vengo de un instituto más pequeño, un CNIC es un CNIC, pero no todos los centros de investigación en España son un CNIC. De hecho, es la rareza.

“Muchos de los que se marchan nos ven a nosotros que todavía estamos cogidos con pinzas”

Se habla mucho del cambio de mentalidad de las personas más jóvenes que llegar ahora a la investigación. Nos gustaría saber su opinión

Es verdad que ha habido un cambio. La pregunta es por qué ha habido ese cambio. Por un lado, se ha laboralizado la investigación, ¡bien! Ha habido un cambio, pero no sé si es mejor o peor. A mis estudiantes no les digo, tenéis que hacer x horas al día, tenéis que venir los fines de semana: es como tú gestiones tus experimentos. Es verdad que antes igual hacías un experimento y en ese momento querías saber la respuesta. Hoy en día hay casos en los que, ya lo veré mañana. Por otro lado, a veces mucha gente lo que mira más es la hora de fichar que lo que realmente está haciendo en el laboratorio. Y la investigación es compleja porque a veces no la puedes controlar.

Además, para hacer tu tesis doctoral tienes 3 años, en el mejor de los casos cuatro. Y en ese tiempo, además, tienes que publicarlo. Motivados sí que están, si no, no vendrían a hacer la tesis; pero lo que sí que he visto en torno a mí, es que muchas de las personas que acaban su tesis doctoral, lo dejan, generalmente se van a las farmacéuticas, que pagan mejor, o directamente lo dejan. La Academia es más complicado. Muchos de los que se marchan nos ven a nosotros que todavía estamos cogidos con pinzas. Y si nosotros estamos así, pues al final no tienen otra. ■



Monday, 27/11/2023

15:00 - 16:00
1st Floor Seminar Room

Chair:
Jorge Alegre

CNIC Ad Hoc Seminar

“Intrinsic Muscle Dysfunction as New Target in Amyotrophic Lateral Sclerosis”

Sonia Alonso Martin
Neuromuscular Diseases Group, IS Biogipuzkoa



Victor Guallar

"LA IA, EN EL FUTURO,
TENDRÁ QUE SER
SOSTENIBLE O NO
TENDREMOS FUTURO"

Victor Guallar es Profesor ICREA en el Barcelona Supercomputing Center (BSC). Obtuvo su doctorado en química teórica entre la Universidad Autónoma de Barcelona (España) y la UC Berkeley (EE. UU.). Después de tres años como investigador postdoctoral en la Universidad de Columbia en Nueva York, fue nombrado profesor asistente en la Escuela de Medicina de la Universidad de Washington antes de trasladar su grupo al BSC en 2006. Su laboratorio (EAPM) realiza importantes contribuciones en biofísica computacional y bioquímica. Ha sido galardonado con varios proyectos de investigación, incluyendo la concesión de una beca ERC avanzada (siendo el investigador más joven en recibirla en España). Además, es fundador de la primera empresa derivada del BSC, Nostrum Biodiscovery, una joven empresa biotecnológica creada en 2016 con el objetivo de colaborar con empresas farmacéuticas y biotecnológicas dedicadas al desarrollo de medicamentos y moléculas de interés biotecnológico.



La Inteligencia Artificial (IA) augura una revolución farmacológica, ¿qué significa?

Estamos ante una revolución. Ahora, a partir de 3 ingredientes básicos, somos capaces de encontrar moléculas para cualquier diana y, partir de esta, hallar muy buenas moléculas o fármacos potenciales que pueden inhibirla. Antes, tenías mucha suerte si encontrabas una o dos moléculas y tardabas 6 meses o 1 año. Ahora, en un mes identificamos 100 moléculas, de las cuales 20 o 30 son muy buenas. ¿Qué es lo que ha cambiado tanto en la investigación? En mi opinión, han cambiado tres cosas fundamentales.

Primero, ahora disponemos de librerías virtuales muy grandes. Hasta hace poco teníamos una librería de 5 o 10 millones, y ahora disponemos de librerías virtuales que usamos cada día de 6 billones. Acabamos de firmar un acuerdo con una empresa para tener acceso a una librería de 34 billones y esperamos tener la de 48 billones. La mayoría de esas librerías son de acceso libre. Son librerías virtuales, porque la gran parte de estas moléculas no existen, pero en todos los proyectos que hemos trabajado con ellos, el 80% de las moléculas están disponibles en apenas un mes por un precio muy económico, 100 o 150 dólares la molécula. Además, con la inteligencia artificial, disponemos de un espacio infinito, ya que es la única herramienta capaz de buscar en estas librerías tan grandes. Las técnicas clásicas tradicionales son incapaces de buscar en un espacio tan grande porque no están diseñadas para ello; tardaríamos meses. La IA permite buscar en un espacio tan grande en cuestión de horas; por ejemplo, en 12 horas buscamos en los 6 billones.

Además, la IA ofrece la posibilidad de generar nuevas moléculas. Así, de las moléculas que parecen ser buenas, podemos pedir a la IA que busque 5.000 moléculas completamente nuevas que no existen, que nadie ha inventado antes, pero que tienen algo que ver, ya que son pequeñas variaciones de estas. Pero la IA, aunque nos

“Todas las farmacéuticas están buscando nuevas dianas”

“Aunque todavía hay personas que no creen en la computación, en 10 años no se hará nada en el laboratorio que no se haya probado por IA”

permite buscar moléculas en librerías de 6 billones, falla muchísimo. Aquí es donde las técnicas tradicionales de modelización molecular, que han ido mejorando año tras año, nos ayudan a refinar la búsqueda y guiar a la IA para que busque en una dirección más aproximada. Aplicamos entonces el Aprendizaje Activo, en el que la IA hace una predicción, la modelización molecular clásica indaga en esta predicción y le dice, te has equivocado, mejora. Es un ciclo de perfeccionamiento. Hacemos 5 o 6 ciclos en una semana y tenemos una lista de moléculas que en todos los proyectos hay hasta un 70% de éxito. Es espectacular. ¿Qué nos falta? Dianas para estas moléculas; dame un objetivo y encontramos compuestos.

Otra cosa que nos ha dado la inteligencia artificial son estructuras de estas dianas. Nos permite buscar moléculas en apenas un mes, mientras que antes se tardaba 2 años. Además, con una gran variedad. Antes, si tenías mucha suerte, hallabas una o dos moléculas. Ahora, como buscamos en un espacio de 6 billones, encontramos 20 o 30 moléculas completamente diferentes que son muy buenos inhibidores del objetivo. Entonces, ¿cuál es el verdadero problema de la farmacología? Anteriormente encontrabas 2 o 3 moléculas, pero en las fases clínicas, fracasaban el 90%. Ahora tenemos 20, aunque no todas van a llegar a la fase clínica. Con la combinación del conocimiento en desarrollo de fármacos y la IA se va a refinar esta búsqueda. Además, se acelera el acceso a la fase de investigación experimental en el laboratorio. Con la IA, se gana 1 año y medio y, sobre todo, la diversidad de candidatos. Realmente es una mejora muy sustancial. Ahora mismo el cuello de botella sería las dianas. Fenotipos y dianas farmacológicas. Es decir, si toco esto, curo esto. Todas las farmacéuticas están buscando nuevas dianas.

¿Va a cambiar entonces la forma en la que se fabrican los medicamentos?

No, se van a hacer de la misma manera, pero en términos de coste, va a abaratarlo porque va a garantizar una tasa de éxito mayor en las fases posteriores. Ya no se van a invertir tantos millones de dólares o, si se los gastan, será con una tasa de éxito mayor. Las fases clínicas van a costar lo que cuestan, pero sabes que ya no vas a tener una tasa de éxito del 2%, sino del 30 o 40%. Nosotros llevamos trabajando ya dos años. Por ejemplo, con el grupo de Clotet (Bonaventura) en el IrsiCaixa, tenemos una vacuna de COVID desarrollada por supercomputación. Con esa misma técnica ahora estamos trabajando para Hipra y estamos desarrollando vacunas para nuevas dianas.

¿Para cualquier enfermedad?

En principio sí, aunque lo que nosotros hemos puesto en funcionamiento es para virus como el del COVID. Pero en inmunología se está avanzando muchísimo a nivel computacional en seleccionar qué parte del antígeno va a permitir hacer una vacuna mucho mejor, en encontrar neoantígenos, y ahora estamos trabajando en seleccionar las células T del paciente que puedan ser las que den una respuesta inmunológica. Se está haciendo muchísimo a nivel in silico.

Centros como el suyo van a ser indispensables.

Ahora mismo estamos desbordados. Aunque llevamos muchos años trabajando en este campo, la actual tasa de éxito lo ha convertido en una herramienta valiosa. Ahora tenemos la confianza de que vamos a encontrar una molécula, o que vamos a mejorar mucho una vacuna gracias a la supercomputación. Aunque todavía hay personas que no creen en la computación, en 10 años no se hará nada en el laboratorio que no se haya probado por IA. Todo lo que llegue al laboratorio va a haber sido preseleccionado, lo que va a permitir ganar muchísimo de tiempo y eficiencia.

¿Cómo ve el futuro de la supercomputación?

Estoy muy preocupado por el cambio climático. La sociedad debe saber que la IA contribuye a la contaminación del planeta y es posible que, en dos o tres años, sea uno de los principales productores de emisiones. Hay que hacerlo sostenible; es decir, las personas que utilizan la IA para jugar tienen que saber que están contaminando. Hay que explicar que es un servidor que está funcionando en un sitio que está gastando electricidad y que está produciendo emisiones. Ya hay muchos investigadores que están trabajando en IA sostenible. En el futuro tendría que ser sostenible o no tendremos futuro. Y la demanda va a crecer muchísimo. Ahora mismo, en mi laboratorio no se hace nada que no sea con IA.

¿Cómo se puede controlar esta situación?

Como sociedad, tenemos que tomar medidas que son impopulares y que pueden coartar, un poco, nuestra libertad; es posible que esa sea la única manera de asegurar el futuro de nuestros hijos en la Tierra. Soy poco optimista, aunque con la pandemia de COVID, por ejemplo, tenemos un ejemplo único de que como sociedad podemos parar por unos meses y encontrar una solución ante un problema. Lo que ocurre es que las personas no visualizan el cambio climático, la superpoblación o la contaminación como algo que los mate. Pero sí que es algo que mata.

“La sociedad debe saber que la IA contribuye a la contaminación del planeta y es posible que, en dos o tres años, sea uno de los principales productores de emisiones”

¿Desde cuándo viene su interés por la computación?

Desde pequeño yo quería hacer bioquímica, pero no era bueno en el laboratorio y me gustaban las máquinas. Me acuerdo de que cuando salieron los primeros ordenadores, en mi casa no teníamos medios económicos para comprar uno, me leía los libros de ordenadores. Siempre me gustó el hecho de programar, etc.

¿Pensaba que esto iba a tener esta progresión?

Sí. Tenía claro que esto iba a ser predictivo.

Y en todo este avance, ¿es la IA lo más relevante?

No, es un todo: el crecimiento ordenado de las técnicas de simulación, de la capacidad de computación. La IA, sin los grandes servidores, no podría hacer nada. ■

Logo of the Government of Catalonia, Ministry of Health, and the Institut de Recerca en Salut Global de Barcelona (IISG).

Monday 04/09/2023
12.00h - 13.00h
Auditorium & Online

CNIC Ad Hoc Seminar
In Silico Drug Discovery revolution.
Caution: TARGETS NEEDED

Victor Guallar Tasies
Barcelona Supercomputing Center & Institut de Recerca en Salut Global de Barcelona

Chair: Miguel Torres

Andrew R. Marks

"SI HUBIERA COMENZADO
DICIENDO QUE QUERÍA
CURAR LA INSUFICIENCIA
CARDÍACA, NO HABRÍA
LLEGADO MUY LEJOS"

Andrew R. Marks es Director y profesor del Departamento de Fisiología y Biofísica Celular de la Universidad de Columbia. Ha publicado más de 200 artículos en los que ha aportado nuevos conocimientos sobre los mecanismos fundamentales que controlan la contracción muscular, la función cardíaca, la activación de los linfocitos y la función cognitiva. Ha descubierto nuevas causas de enfermedades humanas, como insuficiencia cardíaca, arritmias cardíacas, distrofia muscular, diabetes y trastornos neurodegenerativos. En 1989, el Dr. Marks clonó el canal de liberación de calcio/receptor de rianodina tipo 1 (necesario para el acoplamiento de excitación-contracción en el músculo esquelético) y ha pasado su carrera trabajando para definir su regulación en la salud y la enfermedad. En 2000, descubrió que los canales de liberación de calcio intracelular "con fugas" (receptores de rianodina, RyR) contribuyen a la insuficiencia y arritmias cardíacas mortales, y posteriormente demostró que los canales RyR con fugas contribuyen a una capacidad de ejercicio deteriorada en la distrofia muscular y a anomalías cognitivas y conductuales en trastorno de estrés postraumático (TEPT) y enfermedad de Alzheimer. En 2005 desarrolló una nueva clase de medicamentos llamados Rycal® que reparan los canales RyR con fugas y tratan trastornos cardíacos, musculares y cerebrales en modelos animales. Actualmente se está probando un Rycal® en pacientes con una forma genética de distrofia muscular llamada miopatía relacionada con RyR1 (RyR1-RM), causada por mutaciones en los canales RyR que les hacen perder calcio y alterar su función muscular.



Su investigación ha aportado nuevos conocimientos sobre los mecanismos fundamentales que controlan la contracción muscular, la función cardíaca, la activación de los linfocitos y la función cognitiva. ¿Podría destacar los mayores avances obtenidos en este campo?

Desde hace muchos años se ha observado que los pacientes con enfermedades cardíacas, en particular aquellos con insuficiencia cardíaca, presentan algún deterioro cognitivo. Tienen dificultades en la comprensión, problemas de memoria y en su función cognitiva normal, lo que podría dificultarles, por ejemplo, seguir las instrucciones de los médicos para el cumplimiento correcto de su tratamiento. Siempre se ha asumido que, debido a que los pacientes estaban enfermos, eran muy mayores y estaban tomando muchos medicamentos, el efecto combinado de eso dificultaba el funcionamiento normal del cerebro. Sin embargo, pensamos que, a lo mejor, era posible que fuera la propia insuficiencia cardíaca la que también afectara directamente al cerebro.

¿Cómo podríamos estudiar eso? La mejor manera, en nuestra opinión, fue utilizar un modelo animal. En este caso, un ratón, que por lo demás es normal y saludable, no un animal anciano, al que le provocamos una insuficiencia cardíaca para ver si había algún efecto en el cerebro, independientemente de cualquier medicación u otros factores. Lo que encontramos fue que, al probar la función cognitiva del ratón, es decir, su capacidad para realizar pruebas que miden la memoria y el aprendizaje, observamos un deterioro en la memoria y el aprendizaje en los ratones con insuficiencia cardíaca.

Luego nos preguntamos: ¿Qué está causando esto? Encontramos diferentes señales anómalas en los cerebros de los ratones. Posteriormente, a partir de muestras de personas con insuficiencia cardíaca, hallamos señales similares que eran anómalas, lo que sugiere que, además de afectar al corazón, la insuficiencia cardíaca tiene un efecto sistémico en todo el cuerpo que afecta a otros órganos; y uno de esos órganos es el cerebro. El efecto es deteriorar la capacidad de recordar y aprender, lo que creemos que podría ser una diana terapéutica.

Una de las causas que descubrimos fue una fuga de calcio dentro del cerebro, muy similar a una fuga de calcio dentro del corazón que habíamos descubierto anteriormente. Desarrollamos un fármaco de molécula pequeña que puede corregir esa fuga. Y cuando tratamos a los ratones con ese medicamento, observamos que se mejoraba su función cognitiva, además de la cardíaca. Por último, desarrollamos un medicamento que afectara preferiblemente al cerebro, no al corazón, y pudimos demostrar que podíamos separar el beneficio para el corazón del del cerebro.

En conclusión, pensamos que parte del síndrome de insuficiencia cardíaca es un deterioro de la función cognitiva que podría ser potencialmente tratable. Y el impacto en los pacientes podría ser una mejora en su calidad de vida, en su capacidad para escuchar y seguir las indicaciones del médico, que a menudo son bastante complejas sobre medicamentos, pruebas y cambio de estilo de vida. Pensamos que es un aspecto completamente nuevo a la hora de tratar a los pacientes con insuficiencia cardíaca, que, como se sabe, es la principal causa de muerte en el mundo desarrollado.



“Es importante entender que cuando tienes una enfermedad tan complicada e impactante como la insuficiencia cardíaca, ésta va a afectar a todas las partes del cuerpo”

¿Han llegado ya a los ensayos clínicos en personas?

Tenemos un fármaco muy similar que ya está en ensayos clínicos para formas raras hereditarias de enfermedades cardíacas, una de ellas es una arritmia rápida del corazón que ocurre con el ejercicio y se debe a una fuga de calcio en el corazón. Actualmente estamos realizando un ensayo en la Clínica Mayo y en el Academisch Medisch Centrum (AMC) de Ámsterdam. Si los resultados son positivos, podríamos contactar con un laboratorio farmacéutico para realizar un gran ensayo clínico en pacientes con insuficiencia cardíaca, ya que el medicamento podría mejorar potencialmente la función del corazón, reducir las arritmias, pero también podría beneficiar al cerebro. El fármaco que estamos probando ahora podría usarse tanto para el corazón como para el cerebro.

Cada vez está más clara la conexión entre el corazón y el cerebro.

Es importante entender que cuando tienes una enfermedad tan complicada e impactante como la insuficiencia cardíaca, ésta va a afectar a todas las partes del cuerpo. Así, para tratar a los pacientes de manera óptima necesitas no solo dirigirte al corazón, sino también al resto del cuerpo. Por ejemplo, otra cosa relevante es que los pacientes con insuficiencia cardíaca también tienen el sistema músculo esquelético debilitado. Y cuando vas al hospital y le preguntas a un paciente con insuficiencia cardíaca qué le preocupa, no dicen "mi corazón está débil", sino "yo estoy débil". Otro hallazgo que hicimos es que el mismo proceso que debilita el músculo cardíaco también afecta al músculo esquelético, y el músculo esquelético es necesario para la respiración, por ejemplo, pero también para el ejercicio, y los pacientes con insuficiencia cardíaca tienden a tener problemas respiratorios y mucha debilidad. Pensamos que esto también es un aspecto muy relevante para el tratamiento del paciente. El medicamento que estamos desarrollando también puede mejorar la función del músculo esquelético.

"Pienso que hacer que las personas cambien su comportamiento es probablemente lo más difícil"

La enfermedad cardiovascular es ya una pandemia mundial. ¿Qué se puede hacer en términos de prevención?

El Dr. Valentín Fuster (Valentín) es un experto mundial en esto. Se ha demostrado que el estilo de vida, como fumar, la dieta, el ejercicio, y, obviamente, el colesterol son determinantes en la enfermedad cardíaca. Creo que, y sé que el Dr. Fuster se centra en esto, la capacidad para identificar estos factores de riesgo, medirlos y modificarlos es lo más importante. Nosotros trabajamos en tratar al paciente después de que haya ocurrido la insuficiencia cardíaca. Pero resulta muy importante prevenir el ataque al corazón que causa la insuficiencia cardíaca.

Sin embargo, pienso que hacer que las personas cambien su comportamiento es probablemente lo más difícil. Por ello, tenemos que hacer ambas cosas. Sería insensato asumir que podamos prevenir completamente la insuficiencia cardíaca por lo que necesitamos mejores formas de tratarla. Actualmente los tratamientos se centran en los síntomas de la insuficiencia cardíaca, no en la causa. En mi laboratorio estamos tratando de centrarnos en la causa de la insuficiencia cardíaca, que en este caso creemos que incluye esta fuga de calcio. La esperanza sería desarrollar medicamentos seguros y fáciles de tomar que no sean muy caros, que puedan tratar a los pacientes y mejorar su calidad de vida. Y luego, si pudiéramos combinar eso con la prevención, sería una mejora muy dramática en la condición humana y también reduciría los costes de atención médica, que son uno de los grandes problemas para la sociedad.



¿Siempre ha estado interesado en la medicina?

El Dr. Fuster lo sabe muy bien porque me conoció cuando era mucho más joven y estaba aprendiendo a ser cardiólogo en el Massachusetts General Hospital en Boston. El Massachusetts General Hospital en Boston es un hospital muy famoso por su servicio de cardiología y el tratamiento de las enfermedades cardíacas. Así que me interesé en este campo y quise ser parte de esa misión de tratar las enfermedades cardíacas. Pero posteriormente decidí centrar mi carrera en la ciencia básica y mi idea no era tratar la insuficiencia cardíaca o la restenosis post-revascularización coronaria, sino realmente entender los fundamentos de cómo funciona el corazón. Tuve mucha suerte al poder trabajar en algo que eventualmente se convirtió en un objetivo potencial para el tratamiento. Pero aconsejaría a los jóvenes que están comenzando en la investigación, y en concreto en el campo de la enfermedad cardíaca, que no intenten curar la insuficiencia cardíaca o las arritmias o algo que es muy difícil de hacer y que también ha sido un desafío durante muchas décadas, sino más bien estudiar algo fundamental. Hacer una pregunta básica importante. Realizar experimentos difíciles y estar atentos y hacer conexiones que vendrán más tarde. Creo que, si hubiera comenzado diciendo que quería curar la insuficiencia cardíaca, no habría llegado muy lejos. Pero comencé estudiando un canal de calcio en particular y eso condujo a todos estos otros descubrimientos. ■

17 Oct 2023 12:00 hr. CNIC Auditorium & Online* * If you are interested and cannot attend in person, request the online access to cperez-valentin@cnic.es	CNIC Invited Seminar Novel approaches to treating heart failure and cardiac arrhythmias targeting leaky ryanodine receptors	
Hosts: Valentín Fuster Borja Ibáñez Vicente Andrés	Andrew R. Marks Columbia University, New York, US	



JACARDI: REDUCIR LA CARGA DE LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES Y LA DIABETES

El CNIC y el **Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital 12 de Octubre** (i+12), representando al **SERMAS**, colideran uno de los grupos de trabajo de la Acción Conjunta de la Unión Europea "**Acción Conjunta sobre Enfermedades Cardiovasculares y Diabetes (JACARDI)**", cuyo objetivo es reducir la carga de las enfermedades cardiovasculares y la diabetes.

JACARDI es un nuevo proyecto de cuatro años de duración en la que participan ministerios, organismos de salud pública, organizaciones no gubernamentales y universidades, y que tiene como objetivo ayudar a los Estados miembros de la UE a reducir la carga de las **enfermedades cardiovasculares (ECV)**, la **diabetes** y los factores de riesgo asociados, tanto a nivel individual como social.

Las ECV siguen siendo la principal causa de muerte en la UE, afectando a unos 63 millones de personas. La prevalencia de la diabetes también ha aumentado drásticamente y el número de adultos que viven con la patología casi se duplicó en la última década, alcanzando los 32,3 millones en 2019. Estas enfermedades crónicas suponen una amenaza importante para la salud y el bienestar de las personas, al tiempo que ponen a prueba los sistemas sanitarios y obstaculizan el desarrollo social y económico.

JACARDI surge como una respuesta europea unificada al creciente desafío de las ECV y la diabetes. El proyecto se centrará en la implementación de prácticas probadas y efectivas en el tratamiento de las ECV y la diabetes a través de la ejecución de 11 paquetes de trabajo y 143 proyectos piloto.

La iniciativa está coordinada por el Instituto Nacional de Salud de Italia (ISS) y ha recibido una financiación de 53 millones de euros de la Comisión Europea. Reúne a 21 países europeos, incluida Ucrania, y cuenta con la participación de 76 socios y más de 300 expertos en salud pública.

JACARDI probará y ofrecerá soluciones a lo largo de todo el recorrido del paciente, incluyendo la prevención, la detección temprana, el tratamiento, la atención y la autogestión con el fin de alcanzar los siguientes objetivos:

- Mejorar la alfabetización sanitaria y sensibilizar a la población general sobre las ECV y la diabetes.
- Implementar medidas efectivas de prevención primaria, detección y mejores vías de atención para las ECV y la diabetes entre los grupos de alto riesgo.
- Optimizar el apoyo a la autogestión y la participación en el mercado laboral de las personas diagnosticadas de ECV y diabetes.
- Mejorar la disponibilidad, la calidad y la accesibilidad de los datos a lo largo del recorrido del paciente.
- Promover la equidad en el acceso a los servicios de salud y a la información, asegurando que todas las personas tengan las mismas oportunidades, independientemente de su dominio del idioma, habilidades, edad o situación de vida.

JACARDI representa un importante paso adelante en la lucha contra las ECV y la diabetes en Europa. El enfoque prioriza abordar los desafíos complejos de salud de manera inclusiva, con un enfoque en los determinantes sociales y comerciales de la salud, la diversidad cultural y la equidad.

El proyecto identificará las dimensiones sociales clave de las desigualdades en las ECV y la diabetes, y desarrollará una metodología común para la implementación y evaluación de los proyectos piloto. JACARDI hace hincapié en la cooperación local y transnacional,

el intercambio de conocimientos y la aplicación, y respalda las prácticas sostenibles para obtener resultados impactantes, incluido el codiseño efectivo entre la ciencia y la política.

Además, promueve la equidad de género en el liderazgo en salud pública, abogando por un modelo de gobernanza colaborativo e inclusivo que empodere a las generaciones más jóvenes y fomente comunidades más saludables, resilientes y justas para millones de europeos.

CNIC y el Instituto de Investigación Sanitaria Hospital 12 de Octubre (i+12) - SERMAS trabajan juntos en esta acción. La colaboración entre las dos instituciones ha permitido que España colidiera una de las líneas estratégicas de JACARDI que permitirá conocer los datos existentes sobre ECV y diabetes, estandarizar y armonizar los métodos de recopilación de datos, mejorar los mecanismos de intercambio de estos datos para la creación de una red dedicada a registros de diabetes y ECV en Europa.

Esta red servirá como plataforma para compartir mejores prácticas entre los estados miembros, fomentando la colaboración y apoyando el diseño e implementación de estrategias.

CNIC y el Instituto de Investigación Sanitaria Hospital 12 de Octubre (i+12) - SERMAS participan, además, en el diseño e implementación de 4 proyectos piloto que abordarán cuestiones como las diferencias de género en la salud o la ayuda al autocuidado en pacientes con ECV.

Según **Héctor Bueno**, codirector del grupo de trabajo, coordinador del área clínica de hospitalización y de la investigación del Servicio de Cardiología del Hospital 12 de Octubre y líder de un grupo de investigación del CNIC “es fundamental crear registros que recojan la información necesaria y actualizada para conocer la situación de la salud cardiovascular de la población europea, sus determinantes y tendencias y que permitan definir las políticas y acciones de mejora necesarias y las preguntas relevantes para la investigación”.

Por su parte, **Fátima Sánchez-Cabo**, jefa de la Unidad de Bioinformática del CNIC, considera que “esta acción nos va a dotar de las herramientas necesarias para poder aplicar la inteligencia artificial de manera efectiva en las enfermedades cardiovasculares”.

JACARDI involucra a 21 países europeos, garantizando la diversidad en términos de orígenes culturales, prioridades de salud pública y sistemas de salud. El proyecto prevé implementar 142 pilotos que llegarán y mejorarán la atención de millones de personas en Europa. Se espera que la amplia cobertura geográfica y las extensas implementaciones piloto proporcionen una gran cantidad de datos para el aprendizaje mutuo y la identificación de prácticas exitosas. ■



INVESTIGADORES VISITANTES DEL CNIC

El Dr. Carlos A. Morillo Profesor Titular en el Departamento de Ciencias Cardiovasculares e Investigador Clínico senior en el Libin Cardiovascular Institute de la Universidad de Calgary, en Calgary (Canadá), y el **Dr. Mark Andrew Hlatky, Profesor de Políticas de Salud y Medicina de la Escuela de Medicina de la Universidad de Stanford, son los dos investigadores que participan en el programa Investigadores Visitantes Fundación Occident en el CNIC.**

El programa consiste en traer científicos de prestigio internacional con el objetivo de realizar estancias en los centros de investigación españoles, como el CNIC.

Con el programa se pretende, por un lado, **profundizar en la relación científica del grupo de investigación anfitrión con el del centro de origen del investigador**, y, por otro, impulsar nuevas líneas de actuación a partir de intereses científicos novedosos.

El programa Investigadores Visitantes, que comenzó su andadura en el año 2008, tiene un gran reconocimiento en el área de la investigación científica, gracias a la labor que realiza la Fundación Occidente y el apoyo que ofrece a instituciones y organismos para poder avanzar en los programas en los que trabajan.

Hasta ahora en el CNIC, ya han participado en este programa seis científicos. Además de Carlos A. Morillo y Mark Andrew Hlatky, han intervenido en el programa Guillermo Oliver, Benedetta Izzi, Raffaele Strippoli, Sandeep V. Pandit, Stuart Pocock y Gabriel Núñez.

DR. CARLOS MORILLO

El **Dr. Carlos A. Morillo es Profesor Titular en el Departamento de Ciencias Cardiovasculares e Investigador Clínico senior en el Libin Cardiovascular Institute de la Universidad de Calgary**, en Calgary, Canadá. Ocupó la posición de

Director de la División de Cardiología del Instituto Cardiovascular Libin, Cummings School of Medicine, University of Calgary y Director de Cardiología para la región de Calgary & Sureste de Alberta, Alberta Health Services, entre el 2016-2022. Fue Director del servicio de arritmias y estimulación cardíaca y la unidad de síncope en la Universidad de McMaster del 2002-2014.



Sus principales áreas de investigación están relacionadas con el **diseño de estudios clínicos en arritmias cardíacas, síncope y tratamiento y manejo de la enfermedad de Chagas**. Morillo ha estado interesado en explorar el rol de la regulación y autonómica cardiovascular y ha publicado varios estudios estudiando el papel de los baro-reflejos y el tráfico simpático en diferentes situaciones clínicas como la muerte súbita, ictus, síncope neurocardiogénico y cardiomiopatía Chagásica.

DR. ANDREW HLATKY

El **Dr. Hlatky es cardiólogo y Profesor de Políticas de Salud y Medicina de la Escuela de Medicina de la Universidad de Stanford**. Sus principales campos de investigación son los **ensayos clínicos y los métodos de investigación clínica**. El Dr. Hlatky ha participado

en numerosos ensayos clínicos aleatorizados multicéntricos de gran envergadura, como estudios de revascularización coronaria, tratamiento del infarto agudo de miocardio, terapia hormonal para prevenir enfermedades cardiovasculares en mujeres y tratamiento de arritmias ventriculares potencialmente mortales. Fue pionero en la recopilación de datos sobre resultados económicos y de calidad de vida como parte de ensayos aleatorizados, lo que se ha convertido en una herramienta estándar en la investigación de resultados. Ha dirigido grandes estudios de investigación de resultados sobre revascularización coronaria, muerte súbita cardíaca, desfibriladores implantables, insuficiencia cardíaca y enfermedad arterial coronaria. También ha desarrollado modelos de decisión para evaluar la eficacia y la rentabilidad de una amplia variedad de estrategias clínicas, como la prevención de la muerte súbita cardíaca, el uso de pruebas para guiar el tratamiento preventivo de las enfermedades cardíacas, el uso de pruebas genéticas en medicina cardiovascular y la gestión del riesgo cardíaco durante la cirugía no cardíaca. Su investigación actual se centra en los efectos de los acontecimientos adversos durante el embarazo en la salud cardiovascular a largo plazo de las mujeres. ■



CURSO FISIOPATOLOGÍA CARDIOVASCULAR SEC-CNIC

Organizado conjuntamente por el CNIC y la Sociedad Española de Cardiología (SEC), un año más se celebró el Curso Fisiopatología Cardiovascular SEC-CNIC cuya visión es ofrecer una visión traslacional de la cardiología aproximando a los médicos residentes al estudio de la fisiopatología y a la investigación básica mostrándoles las bases moleculares y genéticas de las enfermedades cardíacas y dándoles, al mismo tiempo, una visión moderna de la fisiología cardíaca. ■



EXCELENCIA EN DIVULGACIÓN CIENTÍFICA

LAS PRINCIPALES REVISTAS CIENTÍFICAS PUBLICAN INVESTIGACIONES DE LOS LABORATORIOS DEL CNIC

JAMA CARDIOLOGY

Desvelan las mutaciones que originan una de las malformaciones congénita del corazón más frecuentes

La válvula aórtica bicúspide es la malformación congénita más común en los seres humanos, afectando alrededor del 1 al 2% de la población. Consiste en la presencia de dos valvas asimétricas en lugar de tres simétricas. A menudo, la malformación causa estenosis valvular, endocarditis y está asociada con una calcificación temprana de la válvula aórtica. Actualmente, el único tratamiento disponible es la sustitución quirúrgica de la válvula.

Pero los resultados de un nuevo trabajo que ha sido liderado por el grupo de investigación del **Dr. José Luis de la Pompa** del CNIC podrían cambiar este escenario.

Este innovador estudio multicéntrico, publicado en **JAMA Cardiology**, revela que mutaciones nuevas y otras previamente descritas por este mismo grupo en el gen MINDBOMB1 (MIB1) en la revista **Nature Medicine** son la causa de la válvula aórtica bicúspide.

Esta información, señala el Dr. De la Pompa, se espera que tenga un importante impacto en la sociedad, ayudando en el futuro en el diseño de posibles terapias farmacológicas y alternativas que conduzcan a la reducción de la sustitución quirúrgica de la válvula, el único tratamiento actual para la válvula aórtica bicúspide.

Para el investigador, "esto es especialmente relevante ya que la válvula aórtica es la malformación congénita más común. Además, **podría contribuir a reducir los altos costes que el tratamiento de esta enfermedad supone para el Sistema Nacional de Salud**".

La investigación combina la secuenciación del genoma y de genes candidatos en una cohorte familiar, el estudio de asociación de variantes raras en cohortes adicionales y también el estudio de asociación de variantes comunes en una tercera cohorte grande, explica **Idit Tessler**, del Hospital Sheba (Israel) y co-líder del estudio. Además, el análisis de mutaciones se realizó en pacientes de diferentes poblaciones, lo que proporciona una mayor solidez al estudio.

Posteriormente, se validaron los resultados en modelos de ratones in vivo con el objetivo de analizar los mecanismos específicos por los cuales el gen MIB1 es tan importante para el desarrollo correcto del corazón. Para ello, Rebeca Piñeiro-Sabaris del equipo del CNIC y co-primer autor en el estudio, in-



trodujo dichas mutaciones en el genoma del ratón utilizando la técnica de edición genética conocida como "CRISPR-Cas9". Tras introducir estas mutaciones en MIB1 en un fondo genético parcialmente deficiente para NOTCH (fondo genético "sensitizado"), los investigadores observaron que los ratones doble heterocigotos desarrollaban la válvula aórtica bicúspide con una frecuencia elevada, a diferencia de lo

observado en los pacientes que presentan la malformación con un único alelo mutante para MIB1 (heterocigotos). Además, estos ratones doblemente mutantes también mostraban defectos en el septo interventricular. Este trabajo forma parte de la tesis doctoral de Rebeca Piñeiro-Sabarís. Los investigadores concluyen que la asociación genética identificada en este estudio entre el gen MIB1 y la válvula aórtica bicúspide (BAV) subraya el importante papel que tiene la vía de señalización NOTCH en la fisiopatología de la BAV y su potencial como diana tanto para el diseño de nuevas líneas diagnósticas y terapéuticas. La investigación ha recibido financiación del **Ministerio de Ciencia e Innovación** (MICIN).

Grego-Bessa J, Gómez-Apiñaniz P, Prados B, Gómez MJ, MacGrogan D, de la Pompa JL. *Nrg1 Regulates Cardiomyocyte Migration and Cell Cycle in Ventricular Development*. **Circ Res**. 2023 Nov 10;133(11):927-943. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.123.323321>. Epub 2023 Oct 17. PMID: 37846569; PMCID: PMC10631509.

JAMA CARDIOLOGY

Promoción de la salud cardiovascular en adolescentes en la escuela: un ensayo clínico aleatorizado por grupos

La revista **JAMA Cardiology** publicó los resultados finales de un proyecto que se ha llevado a cabo desde la Fundación SHE, el CNIC y la Universitat de Barcelona en el que han participado 1.326 adolescentes de 24 centros públicos de enseñanza secundaria de Madrid y Barcelona.

Los datos han mostrado un impacto beneficioso en los adolescentes, que ha dependido en gran parte de la intensidad del contenido educativo. Desafortunadamente, dicho impacto no se mantuvo en el tiempo.

El Programa SI! (Salud Integral) para la promoción de la salud cardiovascular en el entorno escolar diseñado por la Fundación SHE, con el apoyo de la **Fundación "la Caixa"**, y dirigido por el Dr. Valentín Fuster, director del CNIC, abarca las etapas educativas de Educación Infantil, Primaria y Secundaria, y se dirige a niños y niñas de los 3 a los 16 años. Desde 2009, ha sido evaluado mediante ensayos aleatorizados en tres países con diferentes contextos socioeconómicos y en diversas edades: Colombia, España y EE.UU. Dichos estudios han contado con aproximadamente 7.000 niños y niñas.

Trabaja cuatro componentes básicos e interrelacionados entre sí: alimentación, actividad física, cuerpo y corazón, y gestión emocional. Además, cuenta con contenidos y estrategias adaptadas a cada franja de edad abarcando a toda la comunidad educativa (aula, profesorado, ambiente escolar y familia).

El trabajo publicado ahora se ha basado en una intervención escolar de promoción de la salud dirigida a más de 1.000 adolescentes de 12 a 16 años. Su objetivo principal fue evaluar el impacto de dos versiones de la intervención

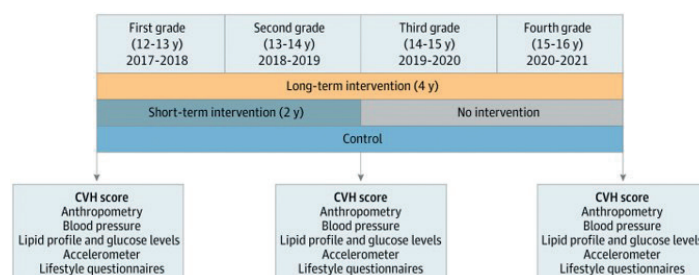
educativa del Programa SI! de Secundaria, de diferente duración e intensidad, sobre el estilo de vida y los parámetros de salud de los adolescentes.

Los 24 institutos participantes fueron asignados aleatoriamente al grupo de intervención -seguimiento del programa educativo durante los dos primeros cursos de Secundaria o durante los 4 cursos de esta etapa educativa o al grupo de control que siguió con su plan de estudios habitual.

Para evaluar la salud cardiovascular de los adolescentes antes, durante y después de la intervención, se utilizó la métrica de salud cardiovascular que recomienda la **Asociación Americana del Corazón**, que incluye: hábitos y parámetros como el peso, la alimentación, la actividad física, el consumo de tabaco, la tensión arterial, el colesterol y la glucosa en sangre.

El Programa SI! de Secundaria mostró una mejora significativa en la salud cardiovascular de los adolescentes que llevaron a cabo la versión extendida de la intervención, cuando se evaluó a mitad del programa. Sin embargo, la intervención de 2 años, más corta pero más intensa, no consiguió efectos significativos.

La segunda parte de la intervención se vio afectada por la pandemia de covid-19, por lo que los resultados relativos a la evaluación final han de ser tomados con cautela.



Aunque afortunadamente las iniciativas de promoción de la salud en el entorno escolar han aumentado significativamente en los últimos años, son muy pocas las que se focalizan en la salud cardiovascular de una manera global, por lo que es necesario seguir optimizando las intervenciones escolares para definir las estrategias más efectivas.

Este estudio ha contado con el apoyo de la Fundación SHE-Fundación la Caixa, el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) y la **Fundació La Marató de TV3**.

Santos-Beneit G, Fernández-Alvira JM, Tresserra-Rimbau A, Bodega P, de Cos-Gandoy A, de Miguel M, Ramírez-Garza SL, Laveriano-Santos EP, Arancibia-Riveros C, Carral V, Orrit X, Rodríguez C, Carvajal I, Haro D, Peyra C, Martínez-Gómez J, Álvarez-Benavides A, Estruch R, Lamuela-Raventós RM, Fernández-Jiménez R, Fuster V. *School-Based Cardiovascular Health Promotion in Adolescents: A Cluster Randomized Clinical Trial*. **JAMA Cardiol**. 2023 Aug 2:e232231. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2023.2231>. Epub ahead of print. PMID: 37531100; PMCID: PMC10398546.

NATURE COMMUNICATIONS

Una nueva técnica mejora la precisión diagnóstica y la terapia personalizada de una arritmia común

Un trabajo multidisciplinar dirigido por el CNIC ha permitido el desarrollo de un nuevo abordaje para valorar los cambios estructurales y electrofisiológicos que se producen en el corazón, denominados remodelado auricular, de pacientes con un tipo de arritmia muy frecuente, la fibrilación auricular. Esta nueva aproximación diagnóstica se basa en la evaluación de forma simultánea de la actividad eléctrica y mecánica (contráctil) de las aurículas durante fibrilación auricular. El estudio se publicó en la revista **Nature Communications**.

La fibrilación auricular es un ritmo cardíaco irregular y a menudo muy rápido que puede provocar coágulos de sangre en el corazón y que aumenta el riesgo de accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca y otras complicaciones relacionadas con el corazón.

Hoy en día, la clasificación de los pacientes con fibrilación auricular se basa fundamentalmente en criterios temporales en función del tiempo que el paciente ha estado con la arritmia. Sin embargo, explica David Filgueiras, jefe del grupo Desarrollo Avanzado sobre Mecanismos y Terapias de las Arritmias del CNIC y cardiólogo del Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC), "esta clasificación temporal no permite determinar el grado de remodelado subyacente de un paciente en concreto, lo cual tiene especial importancia en los primeros meses de evolución de la fibrilación auricular cuando el grado de avance de los procesos patológicos subyacentes puede seguir distintas velocidades de progresión".



Para Filgueiras, "la relevancia de este nuevo abordaje diagnóstico se pone de manifiesto en su capacidad para hacer una evaluación personalizada del grado de avance del remodelado auricular en un paciente en concreto, más allá de la clasificación clínica basada en un criterio temporal".

Daniel Enríquez Vázquez, del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña y miembro del CIBERCV, junto con los otros dos primeros firmantes del trabajo, Jorge G. Quintanilla y Alba García Escolano, del CNIC, destacan que "a nivel clínico, los resultados del trabajo indican que la identificación de disociación electromecánica en pacientes con fibrilación auricular nos informa de un mayor avance de la enfermedad y la necesidad de tomar decisiones más rápidas para devolver de forma eficaz y duradera el ritmo cardíaco normal a estos pacientes".

El equipo dirigido por Filgueiras, en colaboración con investigadores nacionales e internacionales del Hospital Clínico San Carlos, Hospital Universitario Central de Asturias, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, el Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, Universidad Complutense de Madrid, Universidad Politécnica de Madrid, Universidad Autónoma de Barcelona, Universidad de Connecticut (EEUU) y CIBERCV, ha trabajado durante los últimos 10 años para que puedan integrarse la información eléctrica y mecánica, y permitir así una caracterización personalizada del estadio de los cambios patológicos asociados a la progresión de la fibrilación auricular.

En una primera fase, clínicos, ingenieros y físicos idearon la estrategia más adecuada para integrar ambos tipos de información. La solución se obtuvo integrando la señal de imagen Doppler tisular de las aurículas -una prueba no invasiva que permite obtener señales relacionadas con el desplazamiento del tejido- para evaluar la actividad mecánica, con la señal del electrocardiograma de superficie, para evaluar la actividad eléctrica.

Ambos tipos de información se obtienen de forma no invasiva y pueden registrarse durante la realización de un estudio de ecocardiografía transtorácica - prueba que estudia la forma y función del corazón y parte de sus estructuras internas-, lo cual facilita su implementación en el ámbito clínico.

Una segunda fase con investigadores del ámbito de la biología, biotecnología, bioquímica e ingeniería biomédica, junto con la unidad de proteómica de CNIC y cardiólogos clínicos, permitió la realización de estudios experimentales para correlacionar el tipo de información obtenida con este nuevo abordaje y los cambios patológicos subyacentes en el tejido auricular a medida que la fibrilación auricular progresa en el tiempo.

Asimismo, se desarrollaron nuevas técnicas de cartografía avanzada y simulaciones computacionales para entender los mecanismos subyacentes al proceso de remodelado eléctrico y mecánico durante la progresión temporal de la fibrilación auricular. Finalmente, el trabajo incluyó un estudio prospectivo multicéntrico en 83 pacientes reclutados durante estadios precoces de evolución de la fibrilación auricular, con el objetivo de determinar el valor pronóstico de la evaluación eléctrica y mecánica de las aurículas de los pacientes con este tipo de arritmia.

Los hallazgos a nivel experimental y clínico permitieron observar que en fases precoces de evolución de la fibrilación auricular se desarrolla un desequilibrio entre las activaciones eléctricas y las activaciones mecánicas (contráctiles) de las aurículas del corazón, de tal forma que ambos parámetros se disocian y la frecuencia de activación contráctil no es capaz de seguir la actividad eléctrica, en lo que los investigadores definen como disociación electromecánica auricular.

El desarrollo de esta disociación es un proceso con evolución temporal específica para cada persona, aunque en la gran mayoría de casos se produce en los 2-3 primeros meses tras el inicio de episodios de fibrilación auricular que no se han interrumpido.

Además, la identificación de la disociación electromecánica auricular ocurre antes de que otros parámetros de remodelado se hayan puesto de manifiesto y, por lo tanto, pasen desapercibidos durante una evaluación clínica rutinaria o con herramientas convencionales. Así, subraya Filgueiras, “el uso de esta nueva aproximación diagnóstica permite una caracterización precoz del grado de remodelado subyacente de los pacientes con fibrilación auricular”.

“El estudio demuestra que es posible integrar la información eléctrica y mecánica de las aurículas de los pacientes en fibrilación auricular y así obtener información pronóstica personalizada con respecto a la evolución clínica de la arritmia”, afirma Filgueiras.

La fibrilación auricular afecta en España ya a más de 700.000 personas y en Europa supera la cifra de 10 millones de pacientes diagnosticados.

La investigación ha contado con el apoyo del programa H2020 de la Unión Europea (Grant Agreement#965286), el Ministerio de Ciencia e Innovación (PID2019- 109329RB-I00 y PGC2018-097019-B-I00), el Instituto de Salud Carlos III (Fondo Europeo de Investigación Sanitaria PRB3 (PT17/0019/0003- ISCIII-SGEFI / ERDF, ProteoRed), la Fundación Interhospitalaria para la Investigación Cardiovascular, el CIBERCV, la Fundación Salud 2000 y La Fundación La Caixa (código proyecto HR17-00247).

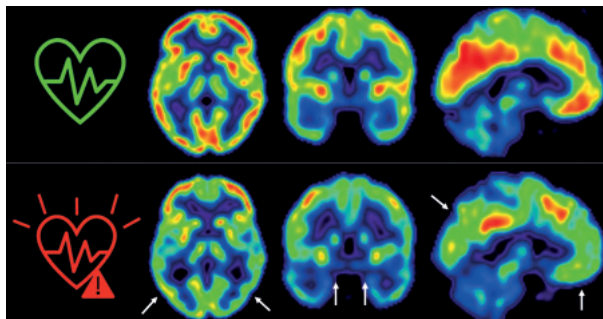
Enríquez-Vázquez D, Quintanilla JG, García-Escolano A, Cou-selo-Seijas M, Simón-Chica A, Lee P, Alfonso-Almazán JM, Mahía P, Redondo-Rodríguez A, Modrego J, Ortega-Hernández A, Marcos-Alberca P, Magni R, Calvo E, Gómez-Gordo R, Yan P, La Rosa G, Bustamante-Madrión J, Pérez-García CN, Martín-Sánchez FJ, Calvo D, de la Hera JM, García-Torrent MJ, García-Osuna Á, Ordonez-Llanos J, Vázquez J, Pérez-Villacastín J, Pérez-Castellano N, Loew LM, Sánchez-González J, Gómez-Garre D, Filgueiras-Rama D. *Non-invasive electromechanical assessment during atrial fibrillation identifies underlying atrial myopathy alterations with early prognostic value.* **Nat Commun.** 2023 Aug 4;14(1):4613. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-40196-y>. PMID: 37542075; PMCID: PMC10403561

THE LANCET HEALTHY LONGEVITY

Cuanto antes empecemos a controlar los factores de riesgo cardiovascular, mejor para nuestro cerebro

Las enfermedades cardiovasculares y la demencia coexisten en etapas avanzadas en muchas ocasiones; sin embargo, hay pocos estudios longitudinales en personas de mediana edad, 50 años, que hayan evaluado la interacción entre la aterosclerosis y sus factores de riesgo sobre la salud del cerebro. Ahora, una investigación realizada en CNIC arroja nuevos datos sobre esta relación y confirma la relevancia de controlar los factores de riesgo cardiovascular tradicionales, como hipertensión, colesterol, diabetes, tabaquismo o sedentarismo, no solo para cuidar la salud cardiovascular, sino también para prevenir enfermedades como el alzhéimer.

Publicado en **The Lancet Healthy Longevity**, la investigación del CNIC muestra que la aterosclerosis -el acúmulo de placas de grasa en las arterias- y sus factores de riesgo asociados, además de ser las principales causas de enfermedad cardiovascular, están también implicados en alteraciones cerebrales típicas de la enfermedad de Alzheimer, la causa más común de demencia.



La información es muy relevante porque, asegura el **Dr. Valentín Fuster**, Director General del CNIC y uno de los autores principales del estudio, abre la posibilidad de intervenir sobre un trastorno modificable, como las enfermedades cardiovasculares, para prevenir el desarrollo de las demencias, para las que no existe tratamiento para muchos pacientes. **“Cuanto antes empecemos a controlar los factores de riesgo cardiovascular, mejor será para nuestro cerebro”**, indica el Dr. Fuster.

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

En 2021, los investigadores del CNIC descubrieron que la presencia de factores de riesgo cardiovascular y de aterosclerosis subclínica -antes de que aparezcan los síntomas- en las arterias carótidas, que son las que suministran sangre al cerebro, en individuos de 50 años aparentemente sanos que participan en el estudio PESA-CNIC-Santander, estaba asociada a un menor metabolismo de glucosa cerebral. El metabolismo de la glucosa cerebral está considerado un indicador de salud cerebral.

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

El equipo del Dr. Valentín Fuster, liderado por los **Drs. Marta Cortés Canteli y Juan Domingo Gispert**, han seguido a estos individuos a lo largo de 5 años y han encontrado que aquellos que mantienen un riesgo cardiovascular elevado durante todo este tiempo sufren una disminución aún mayor del metabolismo cerebral medido a través de técnicas de imagen como tomografía por emisión de positrones (PET).

"Hemos detectado un declive metabólico cerebral tres veces mayor que el de personas que se mantienen en bajo riesgo cardiovascular", señala Catarina Tristão-Pereira, primera firmante del artículo y becaria **INPhINIT de la Fundación "la Caixa**.

La glucosa es la principal fuente de energía de las neuronas y otras células cerebrales. "Si el consumo de glucosa cerebral disminuye durante varios años puede limitar la capacidad del cerebro de lidiar en un futuro con enfermedades neurodegenerativas o cerebrovasculares", asegura el Dr. Gispert, experto en Neuroimagen del CNIC y del **BarcelonaBeta Research Center**.

De hecho, en colaboración con los doctores Henrik Zetterberg y Kaj Blennow de la **Universidad de Gotemburgo** (Suecia), expertos mundiales en la determinación de nuevos biomarcadores en sangre, los investigadores de CNIC descubrieron que este declive metabólico se debía en parte a que ya existía daño neuronal en estos individuos. "Este dato es particularmente relevante ya que la muerte de las neuronas es un proceso irreversible", remarca la Dra. Cortés Canteli, neurocientífica del CNIC e investigadora Miguel Servet del **Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz**.

Además, el equipo del CNIC descubrió que la progresión de la aterosclerosis subclínica en las carótidas durante estos 5 años se relacionaba con una disminución del metabolismo en regiones cerebrales vulnerables a la enfermedad de Alzheimer, de manera aditiva al efecto de los propios factores de riesgo cardiovascular.

Los investigadores concluyen que, a la luz de estos resultados, "el cribado de la carótida tiene un gran potencial para identificar a las personas vulnerables a sufrir alteraciones cerebrales y deterioro cognitivo en el futuro". Así, escriben, **"este trabajo podría tener importantes implicaciones para la práctica clínica ya que apoya la implementación de estrategias de prevención cardiovascular primaria** en etapas tempranas de la vida como enfoque valioso para una longevidad cerebral saludable".

"Aunque aún no conocemos el impacto que esta disminución en el metabolismo cerebral puede tener sobre la función cognitiva, el haber detectado ya daño neuronal sí que nos indica que cuanto antes empecemos a controlar los factores de riesgo cardiovascular, mejor será para nuestro cerebro", concluye la Dra. Cortés Canteli.

El estudio PESA está cofinanciado a partes iguales por CNIC y Banco Santander. Además, recibe financiación del **Instituto de Salud Carlos III** (ISCIII, PI15/02019 & PI20/00819), **Fondo Europeo de Desarrollo Regional** (ERDF - A Way to Build Europe) y el **Fondo Social Europeo** (ESF - Investing in Your Future).

Asimismo, para este estudio en particular también ha recibido financiación de la **Fundación BrightFocus** y una **Beca Leonardo a Investigadores y Creadores Culturales de la Fundación BBVA**. CNIC cuenta con el apoyo del ISCIII, el

Ministerio de Ciencia e Investigación (MCIN) y Fundación Pro-CNIC. En el estudio han participado investigadores del **CIBER de Enfermedades Cardiovasculares** (CiberCV), del **CIBER de Fragilidad y Envejecimiento Saludable** (CiberFES) y el **CIBER de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina** (Ciber-BBN).

Tristão-Pereira C, Fuster V, Oliva B, Moreno-Arciniegas A, García-Lunar I, Perez-Herreras C, Schöll M, Suárez-Calvet M, Moro MA, Garcia-Alvarez A, Fernandez-Ortiz A, Sanchez-Gonzalez J, Zetterberg H, Blennow K, Ibanez B, Gispert JD, Cortes-Canteli M. *Longitudinal interplay between subclinical atherosclerosis, cardiovascular risk factors, and cerebral glucose metabolism in midlife: results from the PESA prospective cohort study*. **Lancet Healthy Longev**. 2023 Sep; 4:e487–98. [https://doi.org/10.1016/S2666-7568\(23\)00134-4](https://doi.org/10.1016/S2666-7568(23)00134-4).

DIABETES CARE

Factores como obesidad, hipertensión o dislipemia inducen una pérdida progresiva de energía en el corazón

La obesidad, hipertensión, la dislipemia (concentración elevada de colesterol y/o triglicéridos en sangre), factores de riesgo cardiovasculares, alteran la producción de energía de nuestro corazón. Esto se debe a la incapacidad del corazón para captar los sustratos que actúan como combustible necesario para producir energía. Dichos sustratos son principalmente grasas y glucosa. Esta alteración en la obtención del combustible necesario para la producción de energía en el corazón podría ser el origen de enfermedades, como la insuficiencia cardíaca, que aparecen muchos años después de este fenómeno.

Lo desvela un estudio publicado en **Diabetes Care**, la revista de la asociación americana de Diabetes y referencia mundial en campo, realizado por un equipo del CNIC, liderado por los cardiólogos **Valentín Fuster** y **Borja Ibáñez**, que muestra por primera vez cómo este fenómeno ocurre de forma muy precoz en sujetos aparentemente sanos de edad media.

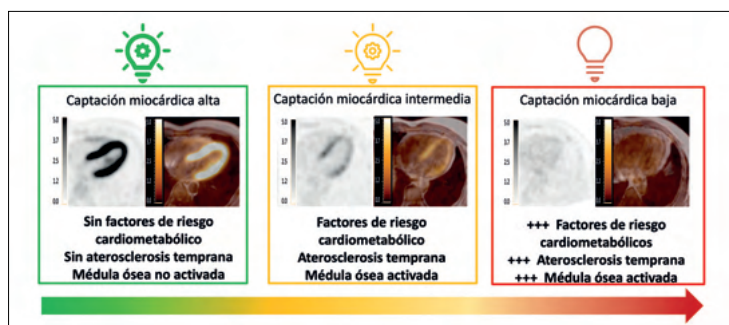
El corazón es un músculo que necesita un aporte constante de sustratos para una producción constante de energía y así poder contraerse de manera incesante durante toda la vida. Para generar la energía, el corazón utiliza diferentes sustratos que posteriormente convierte en energía, entre los cuales los principales son los ácidos grasos y los carbohidratos (glucosa).

Según este nuevo estudio, la alteración del consumo de sustratos energéticos en el corazón a través de estos factores de riesgo metabólicos podría promover enfermedades, como la insuficiencia cardíaca, que aparecen años después.

Como explica el Dr. Borja Ibáñez, Director científico del CNIC, cardiólogo en el **Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz** y jefe de grupo en el **CIBERCV**, "la identificación precoz de los cambios que se producen en el corazón en respuesta a los factores de riesgo nos permitirá avanzar en el conocimiento de los mecanismos que intervienen en el desarrollo de enfermedades como la insuficiencia cardíaca y, eventualmente, poder evitar estas enfermedades de manera muy precoz".

En el estudio, añade el Dr. Ibáñez, “hemos visto que las personas con esta alteración metabólica en el corazón tienen datos de resistencia a la insulina (el estadio más precoz de la diabetes), lo que nos indica que el propio corazón se vuelve menos sensible a la función de la insulina y, por tanto, es incapaz de incorporar glucosa de manera normal. Estudios mecanísticos en marcha en el CNIC deben confirmar que este es el mecanismo fundamental de este daño precoz”.

En este sentido, explica **Ana Devesa**, primera firmante del artículo e investigadora del CNIC, que los factores de riesgo que producen la alteración de la utilización de energía en el corazón son los relacionados con el síndrome metabólico: obesidad central (perímetro de la cintura aumentado), triglicéridos altos, colesterol HDL bajo, glucosa en sangre elevada, resistencia a la insulina y tensión arterial alta.



“Además de los factores de riesgo – señala la Dra. Devesa – observamos que aquellos con alteración en el consumo energético del corazón tienen más frecuentemente aterosclerosis en fases tempranas”.

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

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

El estudio ha contado con el apoyo de la **Comisión Europea**, del **Ministerio de Ciencia e Innovación** y de la **Comunidad de Madrid**.

Devesa A, Fuster V, Vazirani R, García-Lunar I, Oliva B, España S, Moreno-Arciniegas A, Sanz J, Perez-Herreras C, Bueno H, Lara-Pezzi E, García-Alvarez A, de Vega VM, Fernández-Friera L, Trivieri MG, Fernández-Ortiz A, Rosello X, Sanchez-Gonzalez J, Ibanez B. *Cardiac Insulin Resistance in Subjects With Metabolic Syndrome Traits and Early Subclinical Atherosclerosis*. **Diabetes Care**. 2023 Sep 15; dc230871. <https://doi.org/10.2337/dc23-0871>. Epub ahead of print. PMID: 37713581.

NATURE COMMUNICATIONS

Descubren una terapia para la enfermedad cardíaca responsable de hasta un 20% de las muertes súbitas en deportistas

Un equipo del CNIC ha descubierto un posible tratamiento para una enfermedad que causa la muerte de deportistas de élite sin preaviso: la **Cardiomiopatía Arritmogénica**, una enfermedad incurable del músculo cardíaco a la que se atribuyen hasta un 20% de las muertes súbitas documentadas en atletas.

Dirigido por el **Dr. Juan A. Bernal**, director de la **Unidad de Vectores Virales** del CNIC, este equipo ha descubierto un tratamiento para recuperar la capacidad de contracción del músculo cardíaco en modelos de Cardiomiopatía Arritmogénica.

Estudiando mutaciones en la proteína Placofilina-2 (PKP2), que provocan esta afección, describen por primera vez una función desconocida hasta el momento de la proteína PKP2 que controla la unión funcional de las células musculares del corazón. Estos resultados se han publicado en la revista **Nature Communications**.

Dos componentes patológicos principales caracterizan la Cardiomiopatía Arritmogénica; por un lado, los problemas de contracción cardíaca, y, por otro, arritmias ventriculares malignas. Como consecuencia, estos pacientes pueden sufrir eventos adversos como síncope o incluso muerte súbita, frecuentemente asociados a episodios de ejercicio extremo.

Como comenta el investigador responsable de la publicación, Juan A. Bernal, “**nuestro trabajo se centra en estudiar el problema muscular del corazón en esta enfermedad.** Hacerlo nos ha permitido entender por qué las células musculares del corazón no se contraen adecuadamente y, además, cómo solucionarlo. Entender el funcionamiento de esta patología es esencial para desarrollar nuevos tratamientos inexistentes hasta la fecha”.

Hasta el momento se han descrito más de 350 mutaciones en la proteína PKP2, “pero no sabemos cuáles de ellas son patológicas, y si lo son, si serán más o menos agresivas”, asegura el investigador del CNIC. Lo que sí sabemos, desde hace unos años, “es que el ejercicio extremo acelera el desarrollo de la enfermedad”, como ya demostró el grupo del Dr. Bernal hace unos años.



Aunque se está lejos de entender completamente las bases moleculares de esta afección, este trabajo identifica un grupo de mutantes que siempre se asocian con problemas contráctiles graves y que responden al tratamiento farmacológico con un activador de las miosinas reguladoras, el 4-hidroxiacetofenona (4-HAP).

“Los resultados son una prueba de concepto que demuestra que generar un atlas completo de todas las mutaciones de PKP2 y poder categorizar qué pacientes son susceptibles de sufrir un síncope o una muerte súbita, es posible, y que casos como el de **Antonio Puerta** (Sevilla F.C., 2007), podrían ser evitables en el futuro”, enfatiza la Dra. Nieves García-Quintáns, primera autora de la publicación.

“Nuestro trabajo en busca de tratamientos para esta terrible enfermedad, que se ceba con jóvenes deportistas, no hubiera sido posible sin la aportación público-privada del CNIC, el **Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades**, la **Fundación Bancaria “la Caixa”**, o la **Cátedra Real Madrid-Universidad Europea**”, añade el Dr. Bernal.

El análisis completo con Imaris se realizó en la Unidad de Microscopía e Imágenes Dinámicas del CNIC, ICTS-ReDib, cofinanciada por Ministerio de Ciencia e Innovación (MCIN).

García-Quintáns N, Sacristán S, Márquez-López C, Sánchez-Ramos C, Martínez-de-Benito F, Siniscalco D, González-Guerra A, Camafeita E, Roche-Molina M, Lytvyn M, Morera D, Guillén MI, Sanguino MA, Sanz-Rosa D, Martín-Pérez D, García R, Bernal JA. *MYH10 activation rescues contractile defects in arrhythmogenic cardiomyopathy (ACM)*. **Nat Commun**. 2023 Oct 13;14(1):6461. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-41981-5>. PMID: 37833253.

NATURE COMMUNICATIONS

Desvelan un papel clave de un tipo de células implicadas en la respuesta inmune y en el diseño de vacunas

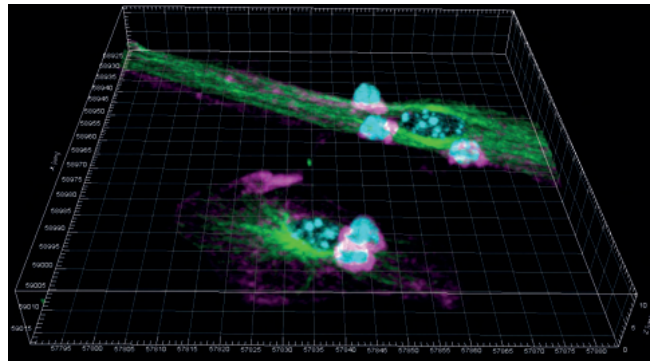
Un equipo de investigadores del CNIC y del **Hospital de la Princesa-UAM** descubrió que un tipo de células implicadas en la respuesta inmune ante virus, bacterias, etc., las células dendríticas, también se encuentran implicadas en dicho proceso, pero de una manera desconocida hasta la fecha.

El estudio que se publicó en la revista **Nature Communications**, liderado por el **Prof. Francisco Sánchez-Madrid**, aporta información valiosísima sobre los mecanismos implicados en la respuesta inmune del organismo ante patógenos y abre una nueva vía para diseñar vacunas innovadoras frente a futuras pandemias.

Cuando un agente infeccioso entra en nuestro organismo, el sistema inmunitario responde para eliminarlo. Concretamente, explica el **Dr. Diego Calzada Fraile**, primer autor del artículo, “las células dendríticas, que actúan como centinelas en nuestros tejidos, son capaces de detectar y fagocitar

o absorber al patógeno, y degradarlo en fragmentos pequeños para mostrarlos en su superficie a los linfocitos, células efectoras del sistema inmune, que lo reconocen y lo atacan de forma específica”.

Este proceso, denominado presentación antigénica, implica un contacto estrecho entre ambos tipos celulares para formar una estructura dinámica, denominada sinapsis inmunitaria, a través de la que intercambian información.



En este estudio, se desvela que, tras la formación de la sinapsis inmunitaria, no sólo se activan los linfocitos como ya se conocía, sino que **también las células dendríticas (postsinápticas) sufren profundos cambios**.

En la investigación se describen alteraciones muy relevantes en el contenido de las proteínas en la célula dendrítica postsináptica. Además, añade el Dr. Calzada Fraile, “hemos identificado un mecanismo inducido en las células dendríticas, basado en un aumento de la peroxidación lipídica mediante el cual los antígenos de los patógenos fagocitados son presentados más eficientemente a los linfocitos CD8 citotóxicos”.

Los estudios in vivo realizados en colaboración con la **Universidad de Padua** (Italia), en un modelo de ratón han permitido seguir, estudiar y manipular las células dendríticas postsinápticas que han interactuado con linfocitos T in vivo durante una respuesta inmune, como la que se produce durante la vacunación con un antígeno formulado en alum, el adyuvante más usado en vacunas humanas.

Hemos visto, señala el Prof. Francisco Sánchez-Madrid, **“que estas células dendríticas post- sinápticas son responsables de la generación de linfocitos CD8 específicos frente a la vacuna”. Por tanto, “proponemos intervenir en estas células como una forma de aumentar las respuestas de las células CD8 durante la vacunación”**.

En su opinión, la importancia de este hallazgo reside en el hecho “de que es de suma importancia que las vacunas sean capaces de generar grandes respuestas CD8, determinantes en la protección de muchas infecciones”.

Con estas mayores capacidades para activar a los linfocitos T CD8 citotóxicos, los autores han demostrado que las células dendríticas postsinápticas se pueden administrar in vivo y así proteger al organismo frente a infecciones bacterianas y virales, actuando a modo de una vacuna frente a diversos patógenos.

Además, en este caso, “la protección no depende de la inclusión de los microorganismos como sucede en las vacunas tradicionales, por lo que se podría emplear para proteger frente a patógenos desconocidos que puedan surgir y causar nuevas pandemias”.

El estudio ha sido, en parte, financiado por el proyecto de la **Caixa Health Research** HR17-00016 (FS-M), y por la beca pre-doctoral INPhINIT Retaining Fellowship de la Fundación “la Caixa” (DC-F).

Calzada-Fraile D, Iborra S, Ramírez-Huesca M, Jorge I, Dotta E, Hernández-García E, Martín-Cófreces N, Nistal-Villán E, Veiga E, Vázquez J, Pasqual G, Sánchez-Madrid F. *Immune synapse formation promotes lipid peroxidation and MHC-I upregulation in licensed dendritic cells for efficient priming of CD8+ T cells.* **Nat Commun** 14, 6772. 2023.

<https://doi.org/10.1038/s41467-023-42480-3>

CIRCULATION RESEARCH

Desvelan el papel clave de una proteína en la correcta formación del corazón

Un equipo de investigadores del CNIC identificó un actor clave en el proceso de formación del corazón. En concreto, en un estudio que se publicó en *Circulation Research*, el equipo dirigido por el Dr. José Luis de la Pompa desveló el papel vital de una proteína, Neuregulina-1 (Nrg1), en el fascinante viaje que transforma el corazón como estructura delicada hasta un órgano fuerte y palpitante.

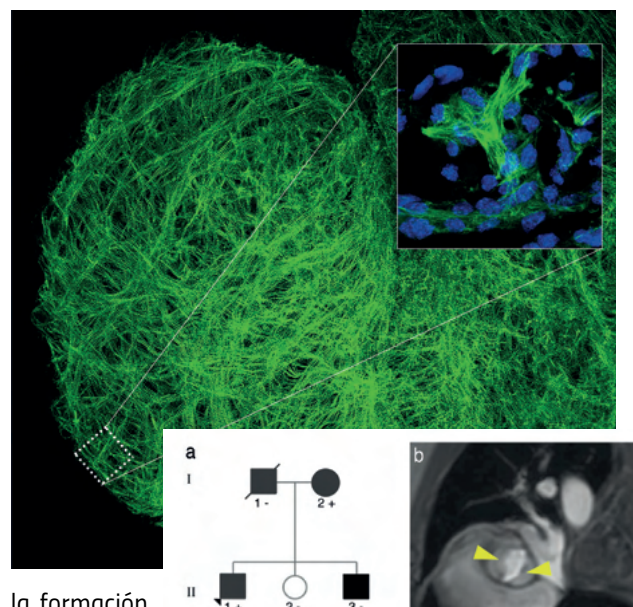
Los hallazgos no solo resaltan las vías a través de las cuales se forma el corazón humano, sino que además ofrecen pistas esenciales para futuros avances médicos.

El corazón es el motor de nuestro cuerpo, y para funcionar de forma correcta depende de partes especializadas como los ventrículos, cámaras esenciales del corazón y responsables de sus latidos rítmicos, que desempeñan un papel crucial al bombear sangre a lo largo de toda nuestra vida.

Desde hace tiempo, los científicos sienten una profunda curiosidad por cómo estas cámaras vitales, inicialmente estructuradas como finas capas llamadas trabéculas, crecen y maduran hasta convertirse en las sólidas estructuras que mantienen nuestros corazones latiendo.

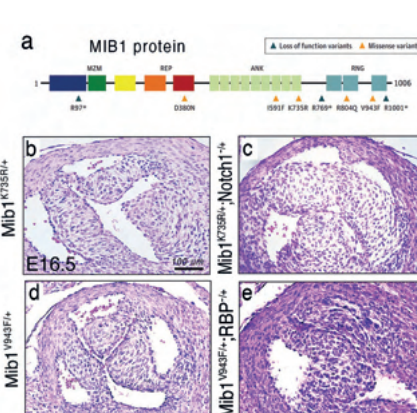
Las trabéculas, explica Joaquín Grego-Bessa, primer autor del estudio, son como el andamiaje del corazón, proporcionando soporte a medida que crece. Comprender cómo estas estructuras evolucionan hacia ventrículos maduros no solo es fascinante para los biólogos, sino que también tiene un inmenso potencial para la medicina regenerativa, ofreciendo posibles perspectivas sobre condiciones relacionadas con el corazón y tratamientos.

Los investigadores han identificado un actor clave en este proceso: Nrg1, una proteína señalizadora que guía



la formación de las trabéculas. Sin embargo, los intrincados mecanismos mediante los cuales Nrg1 opera y su papel en la maduración de las paredes del corazón siguen siendo un enigma.

Para resolver este misterio, los científicos del CNIC realizaron experimentos utilizando técnicas avanzadas de imagen, análisis genético y estudios bioquímicos en ratones. Manipulando los niveles de Nrg1 específicamente en las células cardíacas, observaron patrones fascinantes.



“Los experimentos demostraron que

Nrg1 actúa como un director de orquesta que coordina una sinfonía de eventos dentro de las células cardíacas”, explica Donal MacGrogan,

coautor senior de este estudio. Así, añade, “influye en la forma en que las células cardíacas se dividen y forman trabéculas, asegurando que crezcan en la dirección correcta”.

Los científicos lo imaginan como una mano guía que moldea la arquitectura del corazón. En la investigación se observó que, cuando se alteraron los niveles de Nrg1, las células cardíacas se comportaron de manera diferente, lo que causó irregularidades en su estructura y función. Estos cambios son similares a un tropiezo en el proceso de crecimiento del corazón, lo que podría provocar problemas cardíacos en esa persona en el futuro.

José Luis de la Pompa subraya que comprender cómo funciona Nrg1 no es solo una búsqueda intelectual, sino que “podría allanar el camino para tratamientos revolucionarios en el futuro”.

Así es, añade, ya que, al descifrar el lenguaje del desarrollo cardíaco, "se podrían desbloquear nuevas estrategias para reparar corazones dañados. Esta investigación no solo profundiza nuestro conocimiento sobre cómo crecen y funcionan nuestro cuerpo -destaca-, sino que también brinda esperanza a quienes luchan contra las enfermedades del corazón".

La investigación ha contado con el apoyo del Ministerio de Ciencia e Innovación, CIBER CV, la Fundación BBVA, Fundació La Marató de TV3, la Sociedad Española de Cardiología y el Programa Atracción de Talento de la Comunidad de Madrid.

Grego-Bessa J, Gómez-Apiñaniz P, Prados B, Gómez MJ, MacGrogan D, de la Pompa JL. *Nrg1 Regulates Cardiomyocyte Migration and Cell Cycle in Ventricular Development*. *Circ Res*. 2023 Oct 17. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.123.323321>. Epub ahead of print. PMID: 37846569.

JACC

Las personas jóvenes son más vulnerables al daño efecto del colesterol y la tensión arterial elevada

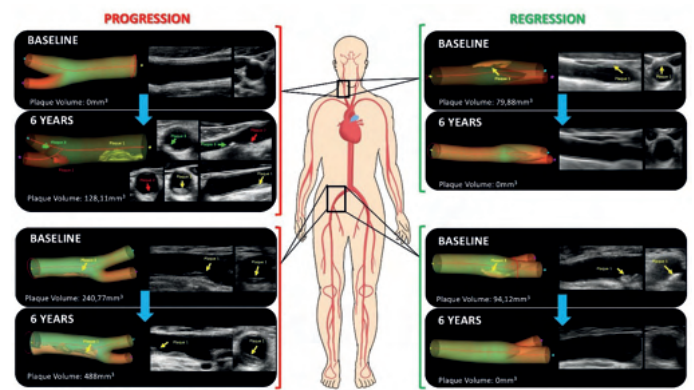
Las personas jóvenes podrían ser más susceptibles al efecto dañino de los factores que favorecen la aterosclerosis. Según una investigación del CNIC, estas personas son más vulnerables a los efectos perjudiciales que conllevan dos de estos factores: el colesterol y la tensión arterial elevados.

Estos resultados se publicaron en la revista **JACC** y subrayan la necesidad de que el control agresivo de los factores de riesgo debería comenzar en edades más tempranas de la vida.

La aterosclerosis subclínica a menudo progresa en personas de mediana edad, especialmente cuando los niveles de LDL-colesterol y la tensión arterial están elevados, incluso de manera ligera o moderada. Tanto la comunidad médica como la sociedad deberían ser conscientes de que la aterosclerosis es una enfermedad que puede detener su progresión si se gestionan de manera agresiva los factores de riesgo desde temprana edad.

Por ello, subraya el **D. Valentín Fuster**, Director General del CNIC, "un cribado de la aterosclerosis subclínica desde temprana edad, así como el control agresivo de los factores de riesgo podría ayudar a aliviar la carga global de enfermedades cardiovasculares".

El estudio subraya la necesidad de cambiar las estrategias de prevención primaria debido a que las arterias son más vulnerables al efecto dañino de estos factores en edades jóvenes.



El **Dr. Borja Ibáñez**, director científico de CNIC, explica que "en este trabajo hemos identificado, entre otros hallazgos, que el impacto de niveles de colesterol y tensión arterial moderadamente elevados en la progresión de la aterosclerosis son mucho más marcados en personas jóvenes que en las más mayores".

Existen pocos estudios en el mundo que evalúen la presencia de aterosclerosis silente, es decir, en personas totalmente asintomáticas, en personas jóvenes o de edad media aparentemente sanas y cómo esta enfermedad progresa a lo largo de la vida.

El estudio **PESA-CNIC-Santander** (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) se inició en el año 2009 y es fruto de la colaboración estrecha entre en CNIC y el Banco de Santander.

En relación con la prevención, este estudio nos muestra que el control de los factores de riesgo (principalmente colesterol y tensión arterial) debería de iniciarse en edades muy tempranas, momento en el que las arterias son más vulnerables al efecto dañino de estos factores.

La cardióloga Guiomar Mendieta, primera firmante del trabajo, añade que "otro de los grandes hallazgos de este trabajo es que la aterosclerosis, que se había considerado hasta ahora un fenómeno progresivo irreversible, puede desaparecer si se controlan los factores de riesgo de forma temprana".

La contribución de los investigadores del CNIC al estudio ha sido financiada por la **Comisión Europea** (ERC-CoG 819775 y H2020-HEALTH 945118), el **Ministerio de Ciencia e Innovación de España** (PID2019 110369RB I00) y la **Comunidad de Madrid** (P2022/BMD-7403, RENIM-CM).

Mendieta G, Pocock S, Mass V, Moreno A, Owen R, García-Lunar I, López-Melgar B, Fuster JJ, Andres V, Pérez-Herreras C, Bueno H, Fernández-Ortiz A, Sanchez-Gonzalez J, García-Alvarez A, Ibáñez A, Fuster V. *Determinants of Progression and Regression of Subclinical Atherosclerosis Over 6 Years*. *J Am Coll Cardiol*. 2023 Nov, 82(22): 2069–2083. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.09.814>

NATURE CARDIOVASCULAR RESEARCH**Descubren una prometedora diana terapéutica para las arritmias cardíacas**

Un estudio llevado a cabo por los equipos de **Guadalupe Sabio** y **José Jalife** en el CNIC ha descubierto una nueva vía de señalización que estaría detrás de la aparición de la fibrilación ventricular, un tipo de arritmia cardíaca. El trabajo, publicado en **Nature Cardiovascular Research** ofrece nuevas esperanzas para abordar enfermedad.

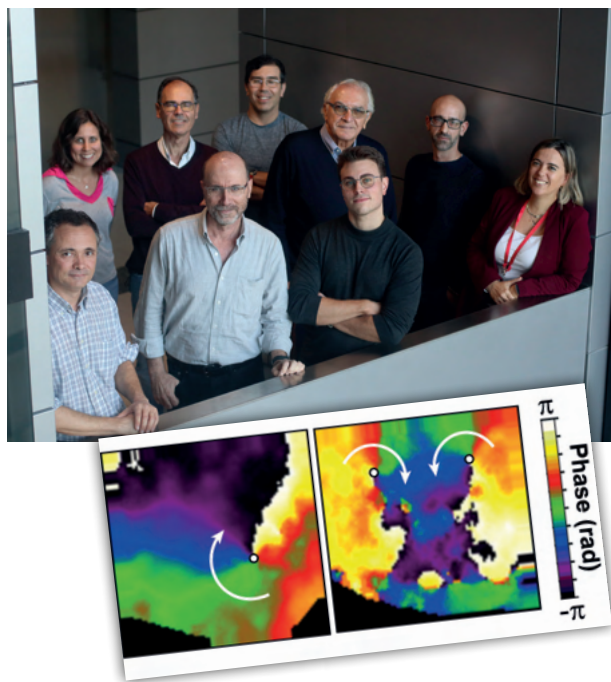
La fibrilación ventricular es la principal causa inmediata de muerte súbita cardíaca. El corazón late de manera regular y coordinada para bombear sangre de manera eficiente a través del cuerpo. Para ello tiene que coordinar la contracción de todas sus células y cada latido tiene que seguir un patrón meticulosamente orquestado. Cuando aparece una arritmia, el ritmo cardíaco se altera, se acelera, se vuelve irregular y es potencialmente mortal.

Estudiando modelos animales, los investigadores del CNIC descubrieron la relación existente entre las proteínas quinasas del estrés p38 y p38 y el desarrollo de la fibrilación ventricular, independientemente del sexo.

Observaron que la activación de p38 y p38 aumentaba en los corazones de ratones envejecidos y aquellos con condiciones genéticas o inducidas por fármacos que predisponían a arritmias, lo que sugería que esta vía tenía un papel crítico en el desarrollo de esta afección.

Según Rafael Romero, primer firmante del artículo e investigador del CNIC, **"cuando nos dimos cuenta de que la activación de estas p38 era común en distintas situaciones arritmogénicas, supimos que podían tener un papel clave que había que investigar"**.

El estudio exhaustivo de esta vía de señalización reveló que, cuando estas proteínas quinasas se activan,



alteran las propiedades eléctricas de los cardiomiocitos, propiciando la aparición de arritmias. Esto sucede por la alteración de unos canales iónicos existentes en las células musculares del corazón responsables de coordinar la contracción celular.

Estos hallazgos podrían abrir nuevas perspectivas para la prevención de la fibrilación ventricular sostenida y la protección contra esta grave afección cardíaca, ofreciendo una prometedora diana terapéutica para futuras investigaciones.

El estudio ha sido financiado por un Proyecto Intramural CNIC Severo Ochoa, un **proyecto IMPACT-2021** (PMP21/00057) del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), el **Ministerio de Ciencia e Innovación** (PDC2021-121147-I00 y PID2019-104399RB-I00), y la **Unión Europea** (FEDER/FSE), "Una manera de hacer Europa"/ "El FSE invierte en tu futuro"/ Next Generation EU. Además, ha recibido ayudas de la **American Heart Association**, la **Fundació Marató TV3** y la **Fundación Bancaria "la Caixa"**.

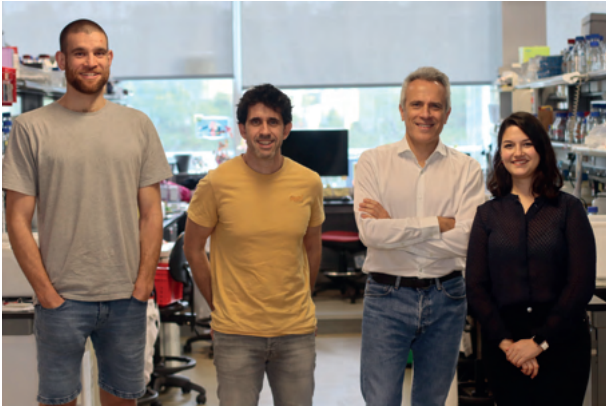
Romero-Becerra R, Cruz FM, Mora A, Lopez JA, Ponce-Balbuena D, Allan A, Ramos-Mondragón R, González-Terán B, León M, Rodríguez ME, Leiva-Vega L, Guerrero-Serna G, Jimenez-Vazquez EN, Filgueiras-Rama D, Vázquez J, Jalife J, Sabio G. *P38/ activation alters cardiac electrical activity and predisposes to ventricular arrhythmia. Nature Cardiovascular Research.* 2023 Nov 2 (1204–1220). <https://doi.org/10.1038/s44161-023-00368-x>

CIRCULATION RESEARCH**Identifican los mecanismos moleculares que controlan los genes implicados en la correcta formación de las válvulas cardíacas**

Un equipo de investigadores del CNIC ha identificado los mecanismos moleculares que controlan la actividad de genes implicados tanto en la correcta formación de las válvulas cardíacas como en la prevención de su posterior calcificación.

Los hallazgos, que se publicaron en la revista **Circulation Research**, no solo resaltan las vías a través de las cuales se forma el corazón humano, sino que además ofrecen pistas para futuros avances médicos. Así, asegura el **Dr. José Luis de la Pompa**, jefe del **Laboratorio de Señalización Intercelular en el Desarrollo y la Enfermedad Cardiovascular en el CNIC** y coordinador del estudio, "al comprender estos procesos fundamentales, los científicos se acercan un paso más para resolver los misterios del corazón humano y de sus patologías".

El corazón es el motor de nuestro cuerpo y para funcionar de forma correcta depende de partes especializadas. Uno de estos componentes es el endocardio, la monocapa de células que recubre el interior del corazón, aislando al músculo cardíaco de la sangre que bombea hacia todo el cuerpo.



"Pero ésta no es su única función", explica el **Dr. Luis Luna Zurita**, autor principal de este trabajo y corresponsable del mismo: "Este revestimiento interno del corazón produce señales moleculares que aseguran la correcta organización y función del corazón durante el desarrollo embrionario".

Por ejemplo, el papel del endocardio en la formación de las válvulas cardíacas es esencial.

"En respuesta a distintas señales, células específicas de ciertas regiones del endocardio se transforman, adquieren propiedades invasivas y colonizan un territorio debajo del miocardio, formando gradualmente unas estructuras llamadas primordios valvulares, que experimentan un proceso progresivo de modelado hasta dar lugar a las válvulas adultas funcionales", señala el Dr. Luna Zurita.

Las válvulas cardíacas son estructuras cruciales en el sistema cardiovascular y se encargan de regular el flujo sanguíneo unidireccional en el corazón. **"La válvula aórtica es una de las cuatro válvulas del corazón y se encuentra entre el ventrículo izquierdo y la arteria aorta.** Se sabe que en aproximadamente un 1% de la población, dicha válvula presenta solo dos valvas (válvula aórtica bicúspide, BAV en inglés) en lugar de tres (TAV), que sería la situación normal en humanos", expone el Dr. De la Pompa.

Esta válvula bicúspide es más proclive a deteriorarse y da lugar a diferentes patologías cardiovasculares. Entre ellas se incluye la calcificación valvular, que afecta en gran medida a estos pacientes, pero también a individuos sin malformaciones valvulares aparentes.

Durante este proceso, se acumulan depósitos de calcio en la válvula aórtica, afectando a su flexibilidad y función. Esta calcificación provoca la estenosis valvular, dificultando el flujo sanguíneo y comprometiendo la capacidad de bombeo del corazón, "por lo que la válvula calcificada ha de ser sustituida quirúrgicamente", comenta el Dr. de la Pompa.

Desde hace tiempo se ha demostrado que la vía de señalización **NOTCH**, muy conservada evolutivamente, desempeña un papel fundamental en las diferentes etapas del desarrollo cardiovascular, como los estudios en distintos modelos experimentales han revelado. Cuando experimenta una perturbación, asegura el Dr. De la Pompa,

"es responsable, tanto de la malformación valvular, como de su calcificación".

Ahora, mediante el uso células de endocardio embrionario previamente aisladas y la manipulación controlada de la actividad de la vía de señalización NOTCH, se describe por primera vez los programas génicos activados e inhibidos por dicha vía en el endocardio, distinguiéndose entre una respuesta temprana y una respuesta tardía.

Así, tras generar estos datos de expresión génica, el Dr. Luna Zurita, los comparó con programas genéticos previamente descritos por el laboratorio del Dr. la Pompa. "Estos datos corresponden al proceso de desarrollo embrionario y calcificación de válvulas adultas, permitiendo este análisis la identificación tanto de genes cuyo apagado impide la correcta formación de las válvulas, como aquellos genes cuya inhibición está directamente relacionada con el proceso de calcificación, y genes cuya ausencia afecta negativamente a ambos procesos", asegura el Dr. Luna Zurita.

Además, la investigación ha identificado un conjunto de regiones reguladoras que actúan sobre estos genes. Explica el Dr. Luna Zurita que mientras que los genes suponen el 1% del ADN, es en el 99% restante donde se encuentran sus regiones reguladoras, las cuales son responsables de que un gen se exprese en un órgano específico y en un momento determinado. "Esto implica que, si la identificación de los genes es muy relevante para entender y tratar la enfermedad, la localización de sus regiones reguladoras lo es igualmente. Analizando los cambios de compactación del ADN, se identificaron aquellas regiones que se abren o cierran tras la actividad de la vía de NOTCH".

El análisis bioinformático de las mismas y la integración de diferentes bases de datos de estudios previos permitió a los investigadores identificar las regiones del ADN con mayor probabilidad de controlar la expresión de los genes previamente identificados durante la formación y mantenimiento de las válvulas cardíacas, así como las moléculas y vías de señalización encargadas de dicho control.

"Así hemos descubierto que la cooperación de NOTCH con la vía de señalización HIPPO, una de las vías más estudiadas en los últimos años y crucial para el control de la división celular y el tamaño de los órganos. Este trabajo describe por primera vez la relevancia de la interacción en ambas vías para que el endocardio participe de forma correcta en la formación de las válvulas", añade el Dr. De la Pompa. ■

Luna-Zurita L, Flores-Garza BG, Grivas D, Siguero-Álvarez M, de la Pompa JL. *Cooperative Response to Endocardial Notch Reveals Interaction With Hippo Pathway.* **Circ Res.** 2023 Dec 8;133(12):1022-1039. <https://doi.org/doi:10.1161/CIRCRESAHA.123.323474>. Epub 2023. Nov 14. PMID: 37961886.

PREMIOS Y BECAS



PREMIOS



EL DR. VALENTÍN FUSTER RECIBE EL PREMIO HONORÍFICO A LA EXCELENCIA EN LA TRAYECTORIA CIENTÍFICA DE LA FUNDACIÓN ASTRAZENECA

La **Fundación AstraZeneca** entregó del **Premio Honorífico a la Excelencia en la Trayectoria Científica**, con el que se reconoce la carrera de científicos que han contribuido a la generación de conocimiento y avances en su especialidad, al Dr. Valentín Fuster, **Director General del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III (CNIC)** y **Presidente del Instituto Cardiovascular y "Physician-in-Chief" del Mount Sinai Medical Center de Nueva York**, por sus contribuciones a la medicina cardiovascular que han tenido un enorme impacto en la mejora del tratamiento de pacientes con dolencias cardíacas.

DAVID SANCHO, GANADOR DEL XXVIII PREMIO CARMEN Y SEVERO OCHOA DE INVESTIGACIÓN EN BIOLOGÍA MOLECULAR

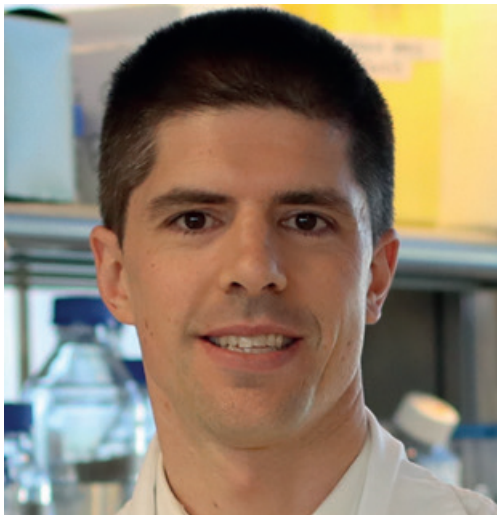
El **Dr. David Sancho Madrid**, investigador CNIC recibió el **XXVIII Premio Carmen y Severo Ochoa de Investigación en Biología Molecular** que otorga la Fundación Carmen y Severo Ochoa, galardón que reconoce la labor investigadora de científicos del campo de la Biología Molecular que desarrollen su trabajo en España.

El galardón, de convocatoria anual desde su creación en 1994, está dotado con 12.000 euros.



RODRIGO FERNÁNDEZ JIMÉNEZ, GALARDONADO CON EL PREMIO NACIONAL DE INVESTIGACIÓN PARA JÓVENES 'GABRIELLA MORREALE'

El investigador del CNIC **Rodrigo Fernández Jiménez** ha sido galardonado con el Premio Nacional de Investigación para Jóvenes 'Gabriella Morreale', en el área de Medicina y Ciencias de la Salud. Los **Premios Nacionales de Investigación** reconocen el mérito de aquellos investigadores e investigadoras de nacionalidad española que estén realizando una labor destacada en campos científicos de relevancia internacional y que contribuyan de forma significativa al avance del conocimiento científico y al progreso de la Humanidad.



LA INVESTIGADORA ANA PAREDES, GALARDONADA CON EL PREMIO INTERNACIONAL BIRNSTIEL 2023

La investigadora del CNIC, la Dra. Ana Paredes, ha sido galardonada con el Premio Internacional Birnstiel 2023 por las investigaciones realizadas para su doctorado, supervisado por la Dra. Mercedes Ricote, sobre el metabolismo cardíaco.



EL HOSPITAL MOUNT SINAÍ CAMBIA EL NOMBRE DE SU HOSPITAL CARDIOVASCULAR A "MOUNT SINAÍ FUSTER HEART HOSPITAL" EN HONOR AL DR. FUSTER

El **Hospital Mount Sinaí** ha cambiado el nombre de su Hospital Cardiovascular y, desde ahora, pasará a llamarse "**Mount Sinaí Fuster Heart Hospital**" en honor al **Dr. Valentín Fuster, Director General CNIC**. El cambio de nombre reconoce el impacto inconmensurable del Dr. Fuster en el campo de la cardiología, pero también su liderazgo en el Mount Sinaí.

LA OMS INCLUYE LA POLIPÍLDORA CARDIOVASCULAR DESARROLLADA POR EL CNIC Y FERRER EN LA LISTA DE MEDICAMENTOS ESENCIALES

La polipíldora cardiovascular desarrollada por el CNIC y Ferrer fue incluida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en la lista de medicamentos esenciales. Esta polipíldora cardiovascular incluye tres principios activos (ácido acetil salicílico, ramipril y atorvastatina) y ha demostrado ser eficaz en la prevención de eventos cardiovasculares tras un ataque al corazón, disminuyendo la mortalidad por causas cardiovasculares en un 33%. Así lo evidenció el estudio SECURE, cuyos resultados se publicaron en agosto de 2022, en *The New England Journal of Medicine* (NEJM).





LA NOCHE EUROPEA DE LOS INVESTIGADORES MUESTRA UN AÑO MÁS EL INTERÉS POR LA CIENCIA

Un año más, el CNIC participó en la Noche Europea de los Investigadores con tres actividades: ADN aventura. Explora y edita, Investigar en enfermedades raras: retos y oportunidades y Workshop RESILIENCE y visita de laboratorio. Sobrevivir al cáncer con un corazón fuerte.

CNIC CREA UN PREMIO EN EL CONCURSO EUROPEO DE JÓVENES CIENTÍFICOS (EUCYS)



Cada año, el concurso europeo de jóvenes científicos (EUCYS) reúne a jóvenes de 14 a 20 años cuyos proyectos en cualquier rama científica hayan sido seleccionados por cada país participante para que los presenten ante un jurado internacional. En la última convocatoria, EUCYS-2022, el CNIC ha creado un nuevo premio, el CNIC Prize, que consiste en una estancia en CNIC para la persona que presente un proyecto relacionado con la investigación del CNIC, tutorizada por la Dra. M^a Ángeles Moro, quien además forma parte desde hace años del comité encargado de la selección de los proyectos ganadores. El galardón nace con carácter de continuidad. La joven científica Lucia Cengelova ha sido la primera persona en recibir el CNIC Prize gracias a su trabajo "Computational design and experimental construction of stable enzymes". El CNIC Prize ha sido financiado dentro del Programa Severo Ochoa, cuyo objetivo es promover la investigación de excelencia en España en todos los campos de la ciencia.



CNIC SE MUEVE EN LA CARRERA DEL CORAZÓN

Nada mejor para cuidar nuestra salud cardiovascular que predicar con el ejemplo.

Por eso, un grupo de investigadores e investigadoras del CNIC participó en la **XIV Carrera Popular del Corazón** que organiza la **Fundación Española del Corazón**.

Promover la salud cardiovascular a través de este tipo de iniciativas es una gran idea porque introduce el concepto de salud dentro de la comunidad. #MueveteporCNIC

TRAIN2GAIN
WHAT'S ON
INSIDE SCIENCE
CNIC & SOCIETY

... *cn**i***c**PULSE #17

