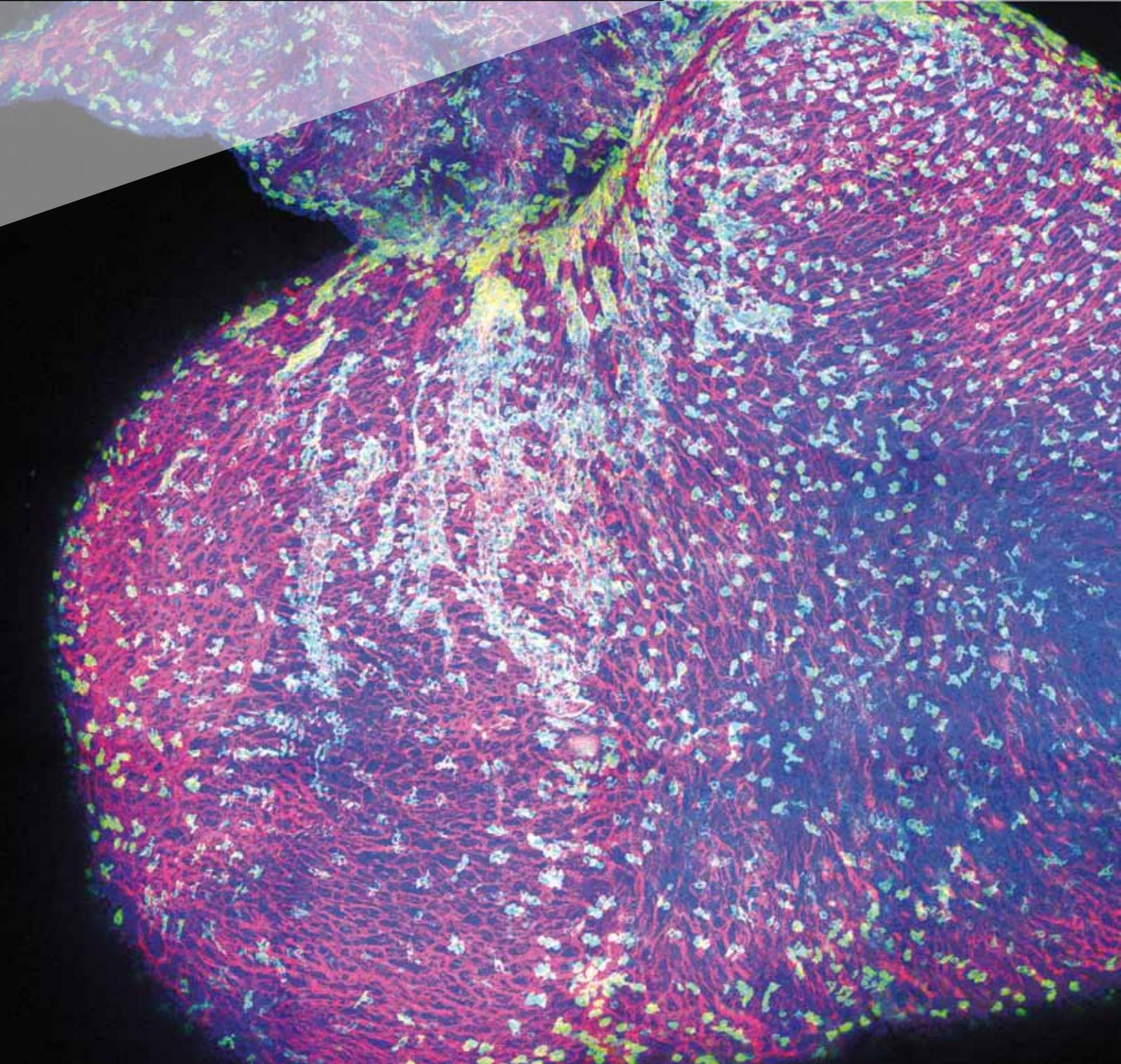


TRAIN2GAIN
WHAT'S ON
INSIDE SCIENCE
CNIC & SOCIETY

•••
cnic PULSE
otoño '18



TRAIN2GAIN

- 4 Dos proyectos Leducq muestran el liderazgo del CNIC en investigación cardiovascular
- 6 Un proyecto internacional coordinado por el CNIC recibe más de 1 millón de euros para los próximos tres años
- 8 Becas Fundación Carolina-BBVA: educando a los futuros científicos
- 9 La convocatoria E-Rare 2017 financia un proyecto que investiga nuevos tratamientos para la progeria

WHAT'S ON

- 10 Sanjiv Narayan: "Necesitamos mentores traslacionales"
- 14 Hiro Nakauchi: "Probablemente fabricar órganos a partir de cerdos no será la mejor solución, pero de momento es la que tenemos"
- 18 Juan Manuel González-Rosa: "A este ritmo de financiación, conseguir una posición en academia va a ser la 'carrera alternativa'"
- 22 Bertie Göttgens: "La comunicación entre la investigación básica y la clínica es compleja"
- 26 Omer Berenfeld: "La capacidad de tutoría está directamente relacionada con la posibilidad de obtener respuestas verdaderas a los dilemas científicos"

INSIDE SCIENCE

- 30 Excelencia en divulgación científica
- 38 Convenios CNIC: compromiso para avanzar en el conocimiento de las enfermedades cardiovasculares
- 39 La CNIC Conference 2017 sobre fibrilación auricular aunó una perspectiva global desde las bases genéticas hasta los nuevos avances en el tratamiento clínico

CNIC & SOCIETY

- 41 La inversión económica público privada será clave para recuperar el talento
- 42 Encuentro Repsol: el futuro de la salud, con el Dr. Valentín Fuster
- 43 'La tribu del corazón'
- 44 Premios y becas CNIC



cnic

EXCELENCIA SEVERO OCHOA



Fundación **pro**cnic



BBVA

endesa

Fundación **MAPFRE**

FUNDACIÓN MUTUAMADRILEÑA

FUNDACIÓN RAMÓN ARECES



Fundación **REPSOL**

Naturgy

INDITEX



Santander

PRISA

Telefonica

COLABORADORES:

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

Redacción
Rafael Ibarra

Edición de contenidos
Fátima Lois

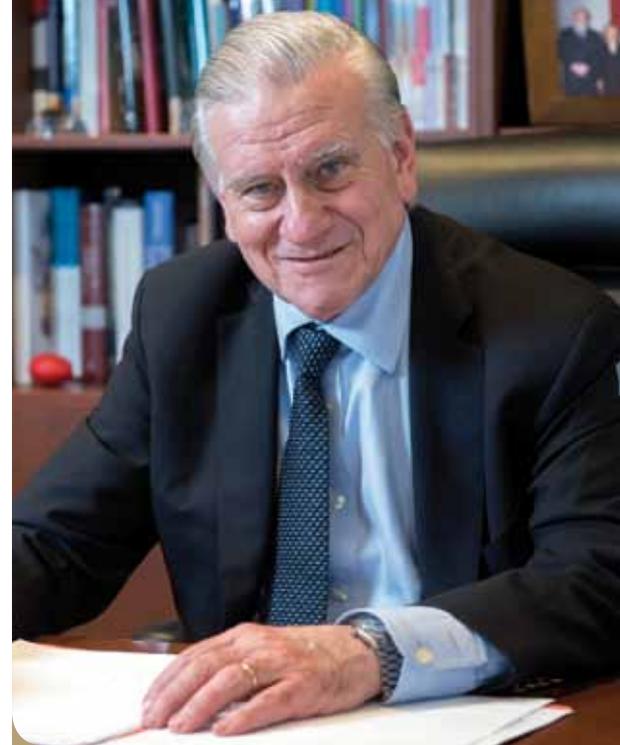
Maquetación e impresión
Editorial MIC

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



La excelencia en investigación precisa de talento, esfuerzo y trabajo. Pero no podemos olvidar lo obvio: también hacen falta recursos económicos. La innovadora fórmula de financiación del CNIC, público-privada, permite que el centro haya mantenido su nivel de excelencia desde su creación y que se haya convertido en un referente mundial en investigación cardiovascular. Y, gracias a la categoría del centro, de sus investigadores y de sus proyectos, el CNIC obtiene además recursos a través de Programas Internacionales, como el de la Fundación Leducq, The International Human Frontier Science Program Organization o la E-Rare joint transnational call 2017: 'Transnational Research Projects for Innovative Therapeutic Approaches for Rare Diseases'.

Dos proyectos del CNIC, dirigidos por el **Dr. Miguel Torres** y el **Dr. Vicente Andrés**, han sido seleccionados por la Fundación Leducq. Cada uno de ellos recibirá 6.000.000 \$ durante cinco años dentro de su Programa de Redes Transatlánticas de Excelencia. En ambos casos, el CNIC será el coordinador en Europa, responsabilidad que compartirá con



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

en la E-Rare joint transnational call 2017 con 797.744 euros para los próximos tres años (2018-2020), con el objetivo de profundizar en posibles nuevos tratamientos para la progeria.

Son solo tres ejemplos de cómo la investigación que hacemos en el CNIC se ha consolidado a través de estos años, pero además constituyen un paradigma de cómo la investigación tiene un retorno sobre la sociedad. A ellos podríamos añadir los galardones obtenidos por la **Dra. Guadalupe Sabio**, el **Dr. David Sancho** o el **Dr. Xavier Roselló**.

Podemos afirmar que la cosecha del CNIC ha sido fructífera y, además, este año hemos constatado una evidencia: la investigación que realizamos se está trasladando al paciente y beneficiando a la sociedad. Sin lugar a dudas, podemos decir que 2017 ha sido un año fundamental para el CNIC en la traslación del conocimiento.

Es decir, la investigación que hacemos en el CNIC no solo repercute en el cuidado de la salud de la población general, sino que además produce un retorno económico que posibilita que sigamos invirtiendo en proyectos y, en resumen, en movilizar la economía del país. Todo ello hace que, a día de hoy, podamos afirmar que estamos haciendo una investigación traslacional de excelencia en beneficio del paciente y de la sociedad española. ■

otros dos centros en EE.UU., y en el caso del **Dr. Torres**, es la primera vez que un centro español coordina un proyecto de la Fundación Leducq.

Además, el **Dr. José Antonio Enríquez** es el encargado de coordinar una investigación internacional que recibirá 1.350.000 \$ (1.100.062 euros) durante los próximos tres años gracias a una beca de The International Human Frontier Science Program Organization. La investigación aborda una cuestión biológica fundamental y el propio comité evaluador consideró la propuesta "experimentalmente desafiante".

Por último, el proyecto 'Identifying new treatments for Hutchinson-Gilford progeria syndrome' (HGPS) TREAT-HGPS, coordinado por el **Dr. Vicente Andrés**, ha sido financiado

TALENTO, ESFUERZO, TRABAJO Y, POR SUPUESTO, RECURSOS ECONÓMICOS

DOS PROYECTOS LEDUCQ MUESTRAN EL LIDERAZGO DEL CNIC EN INVESTIGACIÓN CARDIOVASCULAR

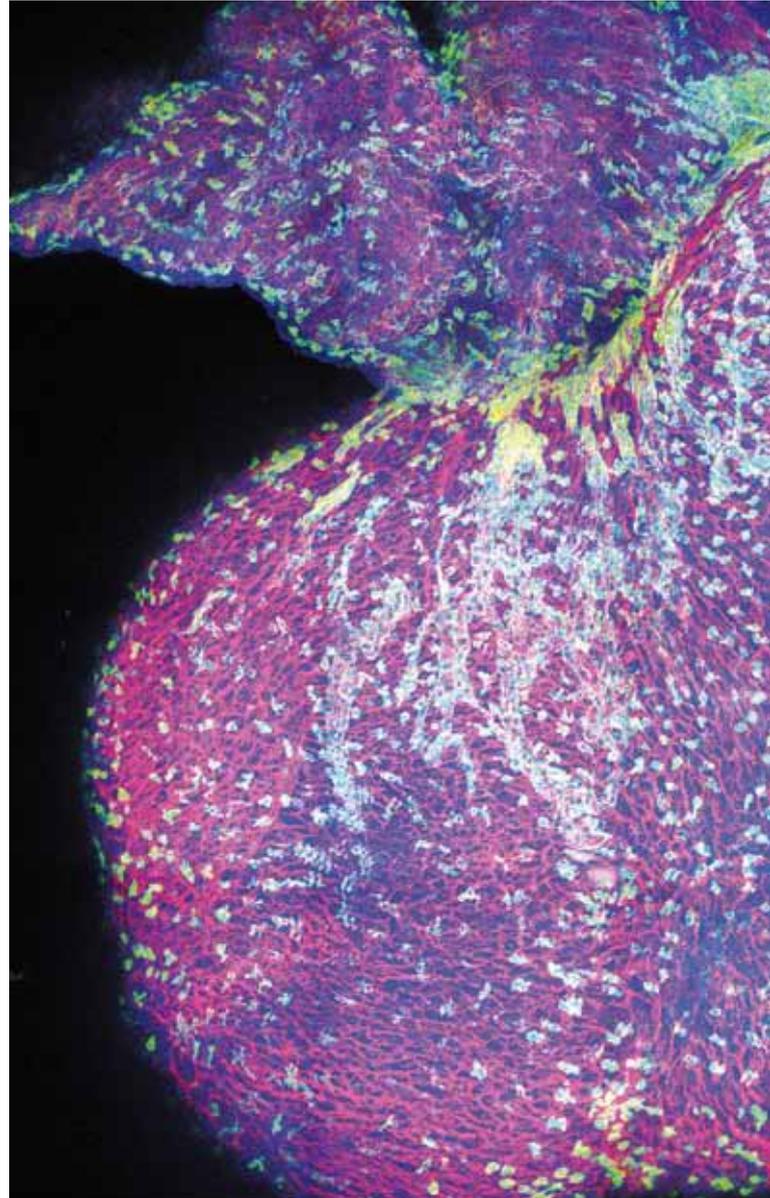
La Fundación Leducq ha seleccionado dos proyectos del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC) que recibirán, cada uno de ellos, una financiación de 6.000.000 \$ durante cinco años dentro de su Programa de Redes Transatlánticas de Excelencia. El CNIC será el coordinador en Europa, responsabilidad que compartirá con otros dos centros en EE.UU.

El Programa de Redes Transatlánticas de Excelencia Leducq financia a equipos de científicos que colaboran en la investigación de enfermedades cardiovasculares y neurovasculares. Desde 2014, la Fundación ha apoyado a 57 redes, que representan a más de 400 investigadores en 130 instituciones de 21 países. Los **doctores Miguel Torres y Andrés Hidalgo**, ambos del CNIC, serán los coordinadores europeos de estos dos proyectos.

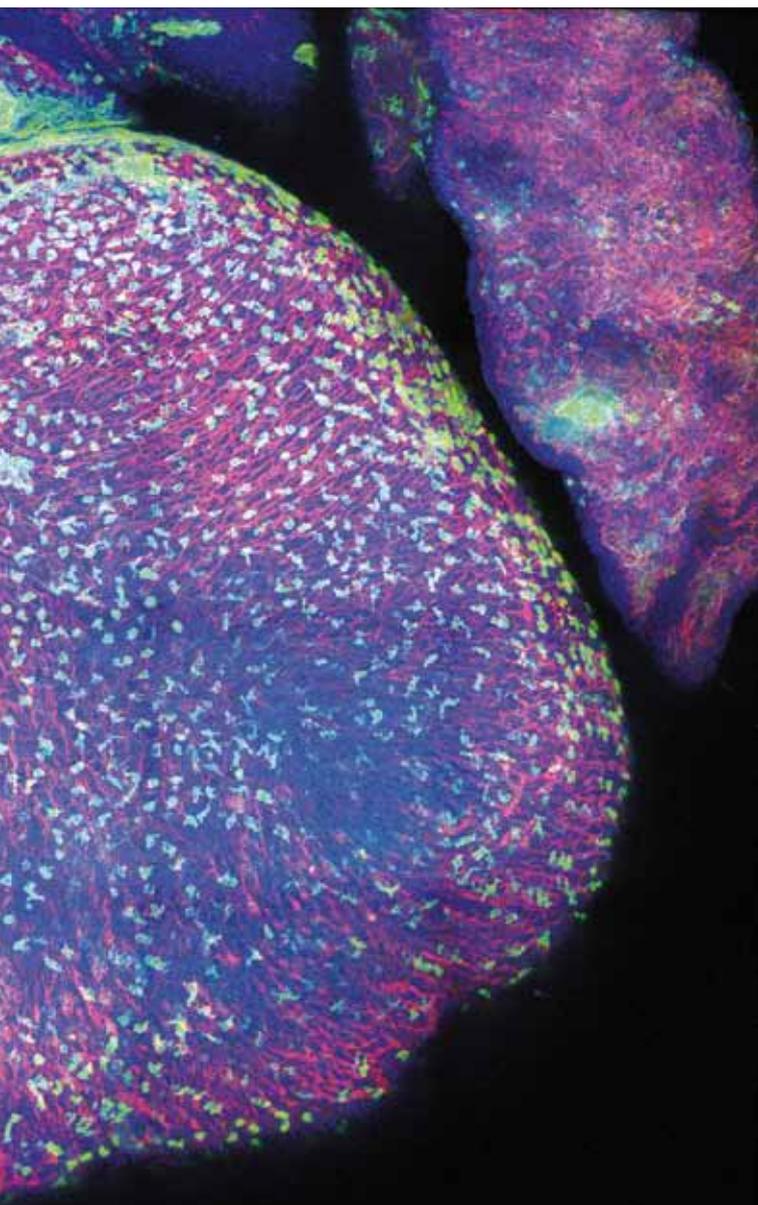
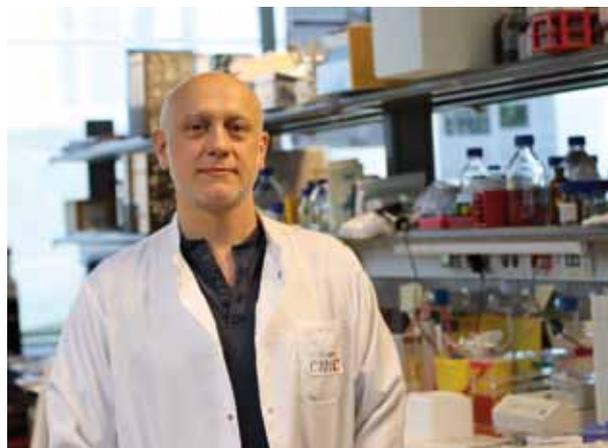
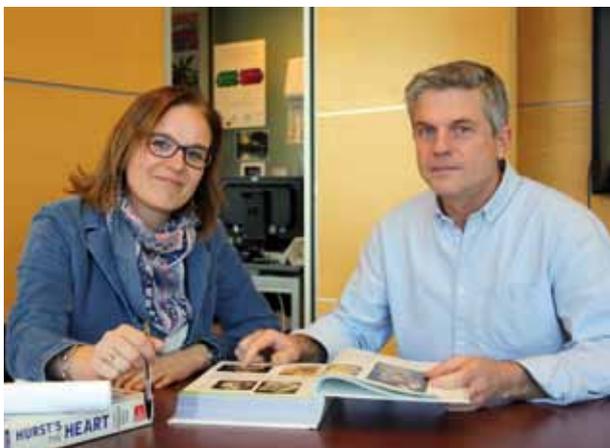
El proyecto 'Redox Regulation of Cardiomyocyte Renewal', que coordinan el **Dr. Miguel Torres**, del CNIC, y el **Dr. Hesham A. Sadek**, del Centro Médico de la Universidad de Texas Southwestern-Dallas (EE.UU.), es uno de los cinco proyectos seleccionados por el Programa de Redes Transatlánticas de Excelencia de 2017 de esta prestigiosa Fundación y es la primera vez que una institución española coordina un proyecto de este tipo, lo que "da una idea del liderazgo del CNIC en investigación cardiovascular", señala el **Dr. Torres**.

En concreto, el proyecto 'Redox Regulation of Cardiomyocyte Renewal' recibirá una financiación global de 6.000.000 \$, de los que 800.000 \$ corresponden al CNIC. El proyecto se inició en enero de 2018 con una reunión internacional de lanzamiento.

Ante una lesión de corazón, animales como peces o anfibios son capaces de regenerar el músculo cardíaco, produciendo nuevas células a partir de las células cardíacas no lesionadas. Sin embargo, los mamíferos adultos, incluidos los humanos, carecen de esta capacidad regenerativa y ante una lesión en el corazón desarrollan insuficiencia cardíaca. No obstante, recientemente se ha demostrado que los mamíferos recién nacidos sí tienen la capacidad de desarrollar nuevas células cardíacas y reparar el corazón después de una lesión aguda, aunque la pierden poco después del nacimiento. Además, señala el **Dr. Torres**, en este aspecto concreto, se va a contar con financiación adicional de la Comunidad de Madrid a través de un proyecto en el



que se explorará la validez en niños de las investigaciones del proyecto Leducq, realizadas en modelos animales. El proyecto de la Comunidad de Madrid, que se realizará en colaboración con los **Dres. Ignacio Flores y Silvia Martín Puig**, con el Hospital La Paz y la Universidad Complutense de Madrid, supondrá una dotación para el CNIC de aproximadamente 600.000 euros en los próximos cuatro años.



CLONAL HEMATOPOIESIS

Un hallazgo muy relevante en los dos últimos años ha sido identificar que las mutaciones que causan cáncer son también responsables de la formación de placas de ateroma. El proyecto 'Clonal hematopoiesis and atherosclerosis,' que coordinan el **Dr. Andrés Hidalgo**, del CNIC, y el **Dr. Alan Tall**, del Columbia University Medical

Center, New York (EE.UU.), busca entender cómo estas mutaciones alteran el comportamiento de las células que forman la placa de ateroma y que son, en último término, las responsables de los infartos cerebrales y de miocardio.

El proyecto recibirá una financiación de 6.000.000 \$ durante cinco años y es uno de los cinco proyectos seleccionados por el Programa de Redes Transatlánticas de Excelencia 2018 de esta prestigiosa fundación. De los 6.000.000 \$ que recibirá el proyecto, 712.500 corresponden al CNIC. Esta nueva iniciativa engloba, además del CNIC y la Columbia University, varios centros de gran prestigio, incluyendo las universidades de Harvard y Stanford en EE.UU. y Ludwig Maximilians en Alemania.

La producción de células sanguíneas es un proceso denominado hematopoyesis. Las células madre hematopoyéticas son las células precursoras o progenitoras de la médula ósea que, en última instancia, dan lugar a las células sanguíneas que circulan en la sangre. Cuando se producen ciertas mutaciones en el ADN de una célula madre, se genera una cantidad de células sanguíneas superior a la normal a partir de esa única célula madre. Esta subpoblación resultante de células sanguíneas se deriva "clonalmente" de una única célula fundadora y, por lo tanto, está compuesta de "clones" genéticos del fundador. La hematopoyesis clonal puede producirse en personas completamente sanas, pero también en individuos con enfermedades hematológicas. Además, se ha visto que la incidencia de la hematopoyesis clonal aumenta drásticamente con la edad —estudios recientes han demostrado que menos del 1% de la población menor de 40 años, pero aproximadamente el 10-20% de la población mayor de 70 años presenta hematopoyesis clonal—. La hematopoyesis clonal generalmente no da lugar a síntomas evidentes, pero sí aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular y puede explicar la elevada incidencia de estas con la edad.

Esta red de Leducq investigará los factores genéticos y ambientales que promueven el desarrollo de la hematopoyesis clonal. Asimismo, explorará cómo la hematopoyesis clonal aumenta el desarrollo de la aterosclerosis y la enfermedad cardíaca posterior y determinará cómo modificar el impacto de estos clones en las enfermedades cardiovasculares en humanos. ■

UN PROYECTO INTERNACIONAL COORDINADO POR EL CNIC RECIBE MÁS DE 1 MILLÓN DE EUROS PARA LOS PRÓXIMOS TRES AÑOS

LA INVESTIGACIÓN ABORDA UNA CUESTIÓN BIOLÓGICA FUNDAMENTAL:
SI LOS ORGANISMOS DIPLOIDES HAN DESARROLLADO **MECANISMOS PARA LA
EXPRESIÓN MONOALÉLICA DE GRUPOS DEFINIDOS DE GENES** PARA EVITAR
LA COLISIÓN FUNCIONAL ENTRE VARIANTES ALTERNATIVAS DE PROTEÍNA

Una investigación internacional liderada por el CNIC recibirá 1.350.000 \$ (1.100.062 euros) durante los próximos tres años gracias a una beca de The International Human Frontier Science Program Organization (HFSP/O), entidad que financia proyectos de investigación 'fronterizos' en las Ciencias de la Vida, favoreciendo la colaboración entre científicos de distintos continentes y con diferente especialización.

Este programa internacional financia únicamente proyectos arriesgados y de vanguardia, y es el único que patrocina equipos de científicos en todo el mundo "sin fronteras". Las subvenciones apelan al potencial innovador y creativo de los solicitantes.

La convocatoria de este año está dotada con más de 34 millones de dólares para los próximos tres años. Los 31 equipos ganadores de la convocatoria de 2018 han superado un riguroso proceso de selección que ha durado un año. Entre los ganadores se encuentran ocho becas para jóvenes investigadores y 23 subvenciones para programas.

El proyecto coordinado por el investigador del CNIC **José Antonio Enríquez**, titulado 'Entendiendo la heterogeneidad estructural de OXPHOS y la plasticidad metabólica', aborda una cuestión biológica fundamental: si el hecho de poseer dos copias de cada gen (alelos), no necesariamente idénticas, puede causar conflictos funcionales a la hora de formar el sistema OXPHOS. Y si este fuera el caso, cómo se evitan dichos problemas.

Todos los miembros del equipo poseen distintas habilidades y tareas bien definidas: el análisis de la función mito-

condrial y el perfil genético corresponde al grupo del CNIC que dirige el **Dr. José Antonio Enríquez**; la transcriptómica de células individuales estará a cargo del **Dr. James Eberwine**, de la Perelman School de la Universidad de Pensilvania (EE.UU.), el análisis funcional y dinámico lo llevará a cabo el equipo de la **Dra. Karin Busch**, del Instituto de Biología Celular y Molecular de la Universidad Westfalian Wilhelms de Münster (Alemania), mientras que el análisis en ratón y en el pez cebra lo realizarán, respectivamente, los equipos del **Dr. Enríquez** y de la **Dra. Nadia Mercader**, del Instituto de Anatomía de la Universidad de Berna (Suiza).

Los investigadores quieren examinar el sistema de fosforilación oxidativa (OXPHOS), que es el único proceso en células animales con componentes codificados por dos genomas, el ADN mitocondrial transmitido por la madre (ADNmt) y el ADN nuclear transmitido tanto por el padre como por la madre (nADN). Para construir complejos respiratorios funcionales, los productos proteicos de ambos genomas tienen que ensamblarse físicamente en estructuras macromoleculares.

Por lo tanto, explican los investigadores, las proteínas que forman los complejos OXPHOS deben encajar física y funcionalmente, lo que limita su variabilidad. Esto, añaden, requiere la coevolución de ambos genomas, que se ve dificultada porque los mecanismos que generan variabilidad para el ADN nuclear (por reproducción sexual, mutación y coexistencia de dos alelos) difieren para los genes OXPHOS codificados por ADNmt (por mutación, poliploidía y segregación).

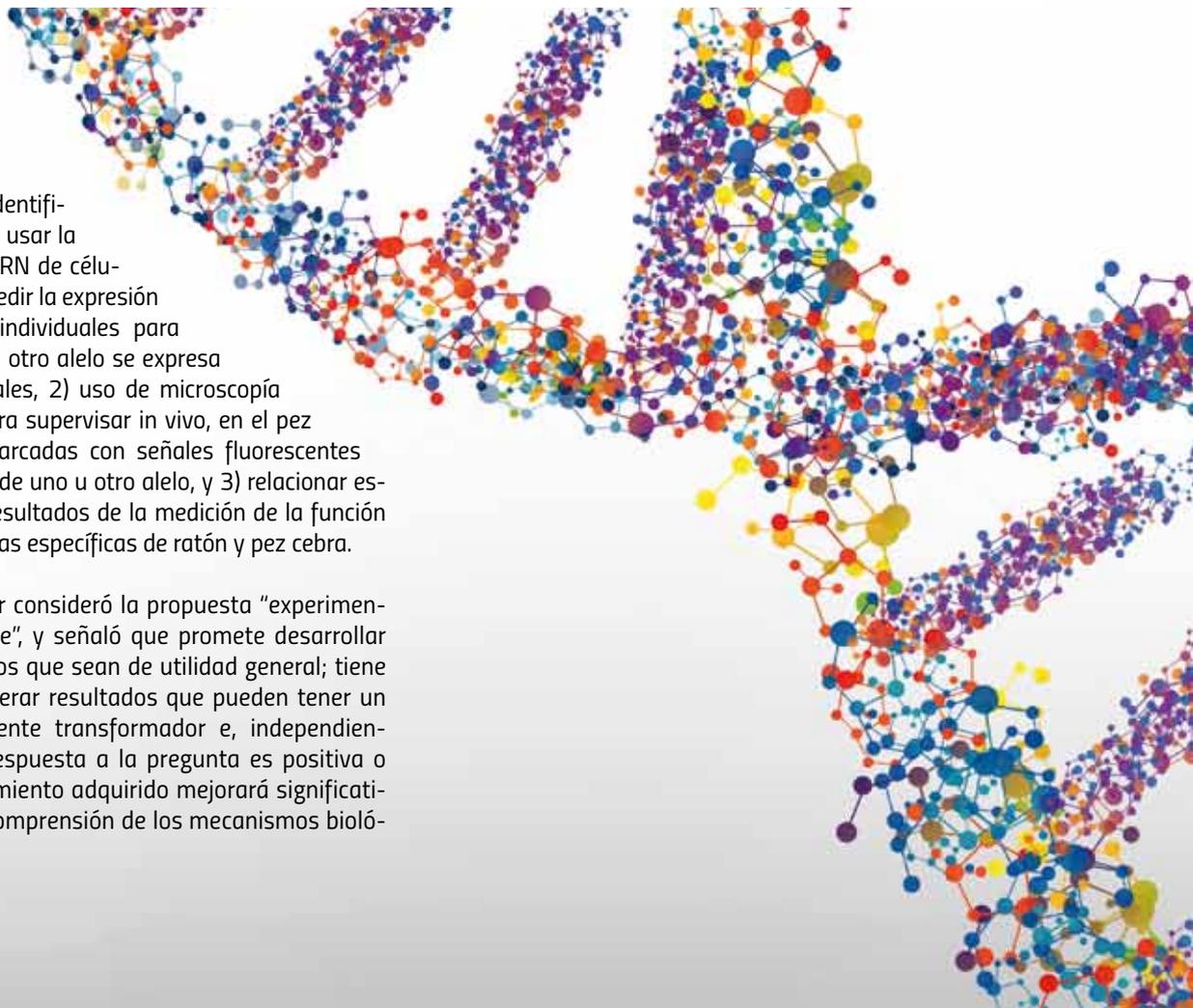
Los investigadores estudiarán dos mecanismos reguladores distintos a través de los cuales este proceso puede de-



The International Human Frontier Science Program Organization (HFSP) financia proyectos de investigación 'fronterizos' en las Ciencias de la Vida, favoreciendo la colaboración entre científicos de distintos países y con diferente especialización

sarrollarse y, para identificarlos, proponen: 1) usar la secuenciación del ARN de células individuales y medir la expresión génica de células individuales para determinar si uno u otro alelo se expresa en células individuales, 2) uso de microscopía de fluorescencia para supervisar in vivo, en el pez cebra, proteínas marcadas con señales fluorescentes distintas derivadas de uno u otro alelo, y 3) relacionar estos datos con los resultados de la medición de la función mitocondrial en líneas específicas de ratón y pez cebra.

El comité evaluador consideró la propuesta "experimentalmente desafiante", y señaló que promete desarrollar "métodos avanzados que sean de utilidad general; tiene el potencial de generar resultados que pueden tener un poder verdaderamente transformador e, independientemente de si la respuesta a la pregunta es positiva o negativa, el conocimiento adquirido mejorará significativamente nuestra comprensión de los mecanismos biológicos básicos". ■





BECAS FUNDACIÓN CAROLINA-BBVA: EDUCANDO A LOS FUTUROS CIENTÍFICOS

Uno de los principales objetivos del CNIC es contribuir a la formación de los jóvenes en investigación cardiovascular. En este sentido contamos con el Plan de Formación CNIC-Joven, que incluye programas de prácticas universitarias y la realización de trabajos fin de grado (TFG) y máster (TFM).

En este marco se engloban las becas de la Fundación Carolina. En 2017, mediante un nuevo acuerdo de colaboración (promovido por la **Fundación Pro CNIC**), el BBVA ha financiado seis de estas becas máster en biomedicina en distintas universidades públicas españolas, con el compromiso de realizar el Trabajo Fin de Máster en el CNIC. Las becas de la Fundación Carolina facilitan la ampliación de estudios de graduados universitarios de países de América Latina y Portugal.

Esta colaboración sinérgica en el programa de becas máster Fundación Carolina-BBVA-Universidad-CNIC permite, por tanto, la incorporación en un grupo de investigación del CNIC de estudiantes internacionales con el fin de contribuir a su formación en el ámbito de la investigación cardiovascular y la colaboración imprescindible con los programas máster de biomedicina de las universidades. El desarrollo de un Trabajo Fin de Máster (TFM) puede constituir el inicio de una investigación a más largo plazo para completar un doctorado.

La brasileña **Nayane Pastoriza**, los ecuatorianos **Ana Claudia Samaniego Villacís** y **Paul Morocho Jaramillo**, y

la mexicana **Lilian Gutiérrez Espinosa de los Monteros**, han sido los cuatro estudiantes que han participado en la convocatoria de este año y que se han integrado en los grupos de **Mercedes Ricote**, **Pilar Martín**, **Rui Benedito**, **David Filgueiras** y **José Luis de la Pompa**. “Las becas de la Fundación Carolina facilitan la ampliación de estudios de graduados universitarios de países de América Latina y Portugal. Esta colaboración sinérgica en el programa de becas máster Fundación Carolina-BBVA-Universidad-CNIC permite que estudiantes de otros países se integren en un grupo de investigación del CNIC”, destaca la **Dra. Mercedes Ricote**.

Por ejemplo, **Nayane Pastoriza**, integrada en los grupos de **Mercedes Ricote** y **Pilar Martín**, ha trabajado en un proyecto orientado a la investigación de nuevos biomarcadores para el diagnóstico de enfermedades cardiovasculares, como el infarto agudo de miocardio y la miocarditis. “Utilizamos herramientas de última generación que nos permiten descubrir pequeñas moléculas de ARN en la sangre de pacientes con estas enfermedades”.

Para la **Dra. Pilar Martín**, la incorporación de los estudiantes en un grupo de investigación del CNIC tiene como objetivo contribuir a la formación de los estudiantes en el ámbito de la investigación cardiovascular. “Como mentoras contribuimos a la educación de los futuros científicos”, añade la investigadora. ■

LA CONVOCATORIA **E-RARE 2017**

FINANCIA UN PROYECTO

QUE INVESTIGA NUEVOS TRATAMIENTOS

PARA LA **PROGERIA**

El proyecto 'Identifying new treatments for Hutchinson-Gilford progeria syndrome' (HGPS) TREAT-HGPS, coordinado por el **Dr. Vicente Andrés**, investigador del CNIC y adscrito al Centro de Investigación en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBER-CV), ha sido financiado en la E-Rare joint transnational call 2017: 'Transnational Research Projects for Innovative Therapeutic Approaches for Rare Diseases', y recibirá una financiación de 797.744 € para los próximos tres años (2018-2020).

El objetivo de este programa de la Unión Europea (UE) es la colaboración entre científicos de diferentes países en un proyecto común de investigación interdisciplinaria basa-

do en la complementariedad y el intercambio de experiencias, con un enfoque claro de investigación traslacional en enfermedades raras. Desafortunadamente, la investigación sobre enfermedades raras no solo es escasa, sino que también está dispersa en diferentes laboratorios de toda la UE. Esta carencia de experiencia se traduce en un diagnóstico tardío, pocos medicamentos y acceso difícil a la atención. Es por eso que las enfermedades raras son un excelente ejemplo de un área de investigación que se beneficia enormemente de la coordinación a escala europea e internacional. En este contexto surge la convocatoria E-Rare de la UE, cuyo objetivo es proporcionar una plataforma modelo internacional para la implementación de la investigación de las enfermedades raras.

El proyecto que coordina el **Dr. Andrés** —en el que también participan el **Dr. David Filgueiras**, del Hospital Clínico San Carlos de Madrid e investigador del CNIC; la **Dra. Karima Djabali**, del Technical University Munich de Alemania; el **Dr. Ryszard Rzepecki**, de la University Wroclaw de Polonia, y la **Dra. Giovanna Lattanzi**, del CNR Institute of Molecular Genetics de Italia— se basa en la hipótesis de que los medicamentos

existentes que han mostrado cierta eficacia en modelos preclínicos de progeria pueden provocar efectos sinérgicos al administrarlos conjuntamente. El consorcio TREAT-HGPS utilizará modelos disponibles de células y ratones HGPS para desarrollar nuevas terapias usando "cocktails" de medicamentos. El consorcio también evaluará la reversibilidad del daño inducido por progerina mediante la supresión de su expresión, ya sea en todo el cuerpo o solo en tejidos diana, en diferentes etapas durante la progresión de HGPS en ratones. Este proyecto sentará las bases para terapias más eficientes para combatir el HGPS. ■



El objetivo de este programa de la Unión Europea es la colaboración entre científicos de diferentes países en un proyecto común de investigación interdisciplinaria basado en la complementariedad y el intercambio de experiencias, con un enfoque claro de investigación traslacional en enfermedades raras



STANFORD UNIVERSITY, STANFORD (EE.UU.)

Sanjiv Narayan

“NECESITAMOS **MENTORES TRASLACIONALES**”

La doble formación del Dr. Sanjiv Narayan, profesor de medicina y cardiólogo en la Universidad de Stanford (EE.UU.) e ingeniero biomédico, le permite tener una visión global de la medicina y la investigación. Así, desde hace años trata de integrar los métodos computacionales y analíticos en la práctica clínica para mejorar los resultados en cuanto a prevención y tratamiento con el fin de beneficiar a los pacientes. El Dr. Narayan es cofundador y director del Stanford Arrhythmia Center, centro cuya misión es desarrollar una terapia líder para los trastornos del ritmo cardíaco basada en la investigación centrada en el paciente. Además, como Director del Laboratorio de Investigación Computacional de Arritmias, el Dr. Narayan ha desarrollado un programa extramural para la fibrilación auricular (FA) y ventricular (FV), aplicando métodos analíticos y modelos de aprendizaje automático para definir los mecanismos de las arritmias. Su trabajo permitió la identificación de actividad rotacional responsable del mantenimiento de la fibrilación cardíaca humana. Sus estudios han demostrado que la ablación basada en la eliminación de estos rotores mejora los resultados de la terapia en pacientes con FA. Así, la comprensión de los factores favorecedores de la FA y la FV se ha convertido en una importante área clínica y de investigación. Además, el Dr. Narayan es un mentor apasionado y ha tutelado a numerosos estudiantes de posgrado en bioingeniería, residentes y estudiantes de medicina.

¿Cuál es su área de investigación actual?

Durante dos décadas he estado investigando los mecanismos de la fibrilación auricular (FA) y cómo dicho conocimiento puede permitirnos un mejor tratamiento de los pacientes que padecen esta enfermedad cardíaca. El trabajo que hemos desarrollado en los últimos años se ha basado en gran medida en las investigaciones del **Prof. José Jalife**, y así hemos podido demostrar que la actividad rotacional (rotores) puede explicar la actividad caótica de la FA. Entre 2000 y 2011 tratamos de cartografiar la FA con el objetivo de establecer si realmente existe o no esta actividad rotacional. Gracias al empleo de técnicas de bioingeniería y a la biología computacional hemos podido demostrar que realmente existe. De esta forma, hemos diseñado sistemas para identificar y clasificar los rotores, además de descubrir que sí son los responsables del mantenimiento de la FA. En 2010 empezamos a trabajar en un programa de aplicación traslacional en pacientes con FA. Mediante sistemas sofisticados e innovadores de biología computacional hemos cartografiado e identificado aquellas regiones que podrían ser las responsables de la FA y, en estudios clínicos, hemos demostrado que es posible mejorar los resultados de la ablación cuando se compara con las técnicas tradicionales empleadas hasta la fecha. En estos momentos, nuestro objetivo, entre otros, es tratar de comprender por qué hay diferencias en cuanto a los resultados cuando se emplean distintos sistemas de cartografiado. Es decir, en algunos casos los métodos muestran estos rotores como 'motores' de la FA, pero en otros no. Además, también queremos determinar su función a nivel celular en humanos, como ya hemos visto en los modelos animales.

¿Significa eso que estos 'motores' de la FA son una diana para la terapia, presente o futura?

Creemos que pueden ser una terapia de presente mediante la ablación. Pero no es ese el objetivo final de nuestra investigación; nuestra idea es que, a través de una pastilla, o similar, podamos tratar la FA gracias a un conocimiento profundo de los rotores. Pero para ello precisamos un mayor conocimiento de las características del tejido de estos controladores rotacionales para que, en el futuro, podamos diseñar terapias preventivas o terapias genéticas basadas en el fenotipo individual de cada paciente, que nos sirvan para obtener un mejor conocimiento de cómo se desarrolla la FA y, finalmente, cómo prevenirla.

¿Cómo ve el tratamiento de la FA en los próximos 10 años?

Mi esperanza es que en los próximos 10 años tendremos sistemas más sofisticados de estudio individualizado de los pacientes. Dispondremos de sistemas inalámbricos que nos aportarán información más precisa y detallada de los pacientes y nos permitirán tomar decisiones más acertadas en los pacientes con FA. Desde luego, nos servirán para discernir las diferentes enfermedades que constituyen la FA. Los avances en técnicas de imagen y en sensores bioquímicos nos van a permitir, sin duda, un abordaje más específico de la FA.

¿Por qué se interesó por la ciencia?

En realidad, desde que yo recuerdo siempre me ha gustado la ciencia. Yo provengo de la informática; con apenas 14

“Los avances en técnicas de imagen y en sensores bioquímicos van a permitir, sin duda, un abordaje más específico de la fibrilación auricular”

“Todos los aspectos de la biología y medicina traslacionales pueden verse reforzados por los principios de la ingeniería de sistemas”

años estaba interesado en las técnicas computacionales, pero en los años setenta era demasiado pronto. Así que estudié medicina, pero siempre con la idea de volver a las técnicas computacionales. Y durante mi residencia como cardiólogo descubrí que la electrofisiología era ideal para combinar mis intereses: la medicina y la informática. Así es como me gradué en medicina.

Usted siempre ha destacado la figura del mentor y, como tal, ejerce en su centro. ¿Qué consejos o recomendaciones da a los jóvenes investigadores?

En primer lugar: ¡¡sigue tu pasión!! Siempre serás mejor si haces lo que realmente te interesa. Y, además, encontrar un buen mentor: es recomendable estar en permanente contacto con él o ella y sacar tiempo para contrastar el trabajo. No se es consciente de lo importante que es tener un buen mentor hasta que se tiene. Es crucial para que nos guíe hasta que podamos ser un investigador independiente. Y yo mismo trato de ser un buen mentor para mis estudiantes en el laboratorio. En mi opinión, es lo que realmente necesita la ciencia. Uno de los retos que yo creo que hay en la ciencia es la falta de trasmisión de información



científica entre los investigadores senior y los más jóvenes. Además, también considero que hay un *gap* entre los investigadores básicos y los clínicos. Hace falta un puente entre la investigación básica y la clínica. Hay muchos investigadores básicos y clínicos, pero necesitamos mentores traslacionales, al menos en EE.UU. Aunque parece que en el CNIC este problema se ha resuelto muy bien.

¿Qué considera más apasionante de su trabajo?

Desde un punto de vista personal considero apasionante tener la oportunidad de aplicar la bioingeniería en un campo tan complicado como es la biología. En los años 90 ya trataba de aplicar áreas como la inteligencia artificial en la medicina, pero era demasiado complicado. Ahora sí es posible; disponemos de herramientas y creo que estamos en el inicio de la próxima era. Estamos preparados para emplear la biología de sistemas en la medicina traslacional. En estos momentos, la biología de sistemas es algo que está en el aire; como un nicho, que va a ser muy productivo a corto plazo en la biología traslacional. Todos los aspectos de la biología y medicina traslacionales pueden verse reforzados por los principios de la ingeniería de sistemas. Es

posible que defina la investigación científica en los próximos 10 años. Algo que para mí es muy interesante, ya que es mi verdadera pasión.

¿Qué opina del CNIC?

Todas las instituciones deben aspirar a ser líderes en su campo. Para ello hacen falta todas las fuentes posibles de financiación. Y el CNIC tiene esa visión, no cabe duda, de aunar la investigación clínica y básica, desde un punto de vista traslacional. Conocía el CNIC a través del **Dr. Fuster** y el **Dr. Jalife**. Un centro de estas características, que utiliza los últimos avances en tecnología computacional, imagen, genómica, centrados en la investigación traslacional y dirigida al paciente es realmente algo único en el mundo. ■

El Dr. Narayan, participó en la CNIC Conference 'Atrial fibrillation: from Mechanisms to Population Science', celebrada en el CNIC en noviembre de 2017 y organizada por David Filgueiras, José Jalife y Miguel Manzanares, del CNIC, y Stéphane Hatem, de la Universidad de la Sorbona, París.

STANFORD UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE
(INSTITUTE FOR STEM CELL BIOLOGY AND REGENERATIVE MEDICINE)
STANFORD (EE.UU.)

Hiro Nakauchi

“PROBABLEMENTE
FABRICAR ÓRGANOS
A PARTIR DE CERDOS
NO SERÁ LA MEJOR SOLUCIÓN,
PERO DE MOMENTO
ES LA QUE TENEMOS”



El Dr. Hiro Nakauchi es uno de los científicos más importantes en el campo de la Medicina Regenerativa y Terapia Celular y sus investigaciones exploran el uso de animales quiméricos como receptores para el cultivo de órganos humanos. Los avances recientes, en particular los relacionados con la identificación y generación de diversos tipos de células madre, han ampliado el repertorio y la utilidad de las quimeras interespecies de mamíferos y han trazado nuevos caminos hacia la comprensión de la biología, así como sus posibles aplicaciones clínicas. En 2010, su equipo tuvo éxito por primera vez en la creación de páncreas de rata en el ratón. Sin embargo, el páncreas de rata generado era del tamaño de un ratón y demasiado pequeño para realizar un trasplante. Entonces su equipo probó un experimento inverso para generar páncreas de ratón en ratas. Esta vez, el páncreas de ratón generado tenía un tamaño de rata y fue capaz de suministrar una cantidad suficiente de islotes para tratar ratones diabéticos. A principios de 2017, su equipo informó que tras el trasplante de islotes aislados del páncreas del ratón generado en ratas lograron curar la diabetes sin inmunosupresión (*Nature*: "Interspecies organogenesis generates autologous functional islets"). Además, su grupo fue pionero en cultivar un embrión parte de oveja, parte humano (híbrido humano-ovino), lo que constituyó el primer paso para el desarrollo de embriones animales con órganos humanos funcionales. Sus estudios demuestran cómo los órganos de una especie pueden crecer dentro del cuerpo de otra, un método que podría un día ayudar a la producción de tejidos y órganos humanos para los trasplantes. El Dr. Hiro Nakauchi, del Stanford University School of Medicine, Institute for Stem Cell Biology and Regenerative Medicine (EE.UU.), participó en el ciclo de Seminarios 2017 organizado por el CNIC con la conferencia "From Stem Cells to Organs: Exploiting the Organ Niche for Interspecies Organogenesis".

A principios de este año su grupo informó por primera vez de la creación de un páncreas de rata cultivado en ratones que puede ayudar a revertir la diabetes. ¿Cuál es el estado de la investigación?

Modificamos genéticamente embriones de rata para que carecieran del gen Pdx1, un regulador clave en el desarrollo del páncreas. Durante los primeros días de vida embrionaria, injertamos células madre pluripotentes de ratón, tanto inducidas o iPS como embrionarias, en un embrión de rata sin Pdx1. Y como resultado obtuvimos ratas cuyos tejidos y órganos mantenían líneas celulares de ambos organismos, salvo en el caso del páncreas, que solo contenía células de ratón. Tras recibir el trasplante, vimos que los niveles de glucosa en sangre de los ratones diabéticos se normalizaron a largo plazo sin que fuera necesaria la inmunosupresión, excepto los primeros 5 días después del procedimiento. Estos datos indican que los órganos autólogos generados en diferentes especies son funcionales y pueden ser trasplantados sin rechazo. Durante el desarrollo de estos estudios, observamos que hay una xenobarrera cuando generamos quimeras entre especies. Necesitamos entender y superar esta barrera para producir órganos humanos en animales grandes.

¿Son los animales el futuro para desarrollar órganos que sirvan en los trasplantes?

Cuando comenzamos este proyecto, hace una década, nadie, incluyéndome a mí, pensó que funcionaría tan bien. Sin embargo, en los últimos años hemos podido mostrar datos de prueba de concepto en roedores, que ahora estamos

aplicando en ovejas y cerdos, y que en el futuro podrían albergar un páncreas humano.

Cuando habla del futuro, ¿cree que habrá granjas de animales que produzcan órganos para trasplantar en humanos?

La verdad es que cuando se escucha lo que usted acaba de preguntar suena un poco 'irreal'. Pero por otro lado tenemos que pensar que es de 'locos' producir órganos humanos en una placa Petri. Hacer que los órganos utilicen un entorno de desarrollo de animales grandes probablemente no sea la mejor solución, pero en este momento es el único práctico disponible. Y, en este momento, creemos que los cerdos son los animales más apropiados para cultivar órganos humanos, aunque si vemos que las ovejas trabajan mejor, no hay ningún problema en cambiar.

¿Estos organoides, cuán lejos están de su uso en humanos?

Lejos; por eso los llamamos organoides. Todavía no son totalmente funcionales.

Ustedes trabajan en la generación de riñón, pulmón, hígado, thymo y vasos sanguíneos. ¿Y el corazón?

Aunque parece un órgano simple en cuanto a la estructura, todavía no conocemos bien los genes que intervienen en su desarrollo en la fase embrionaria y eso complica el proceso.

Una de sus líneas de investigación es el desarrollo de plaquetas para su uso en humanos. ¿Cómo se encuentran sus trabajos?



Estamos a punto de completar un estudio preclínico de plaquetas derivadas de iPSC. Podemos generar otros tipos de células sanguíneas in vitro, pero hemos elegido las plaquetas porque son las células sanguíneas más difíciles de mantener. Debido a que solo se pueden mantener durante tres o cuatro días, constantemente necesitamos sangre recién donada. Investigamos las células madre pluripotentes como fuente de células sanguíneas y, finalmente, desarrollamos un sistema para derivar plaquetas de células ES o iPS. En principio, si tenemos una línea celular ES que es tipo-O y Rh-minus, deberíamos poder reemplazar toda la sangre donada. Las plaquetas derivadas de las células iPSC de un paciente están dirigidas a aquellos que requieren transfusiones repetitivas debido a su deficiencia congénita de plaquetas. Después de la transfusión repetitiva de plaquetas, tienden a desarrollar anticuerpos que reducen la eficacia terapéutica. Lo mejor es usar plaquetas derivadas de los propios iPSCs del paciente. Otros objetivos son las enfermedades hematopoyéticas, como el síndrome mielodisplásico. Estamos planificando ensayos clínicos con plaquetas obtenidas de células iPSC en Boston y Kyoto, que ojalá comiencen en algún momento del próximo año. Es posible que en el futuro la donación de sangre y órganos sea muy diferente de lo que ahora sabemos.

¿Cuáles son los principales obstáculos de esta investigación?

Desde un punto de vista ético está la reticencia al concepto de dotar a un animal de material genético humano. En EE.UU. aún está vigente la moratoria por la que no se destinan fondos públicos federales a este tipo de experi-

mentos cuando se emplean células humanas. Y en Japón, directamente está prohibido, aunque confío en que pronto cambiará esa situación. Además, tenemos que resolver todavía la distancia genómica entre especies, pero soy optimista en este sentido y creo que se superará. ■

Seminario: "From Stem Cells to Organs: Exploiting the organ niche for interspecies organogenesis".

Invitado por Miguel Manzanares.

"Creemos que los cerdos son los animales más apropiados para cultivar órganos humanos, aunque si vemos que las ovejas trabajan mejor, no hay ningún problema en cambiar"

"En EE.UU. aún está vigente la moratoria por la que no se destinan fondos públicos federales a este tipo de experimentos cuando se emplean células humanas. Y en Japón, directamente está prohibido"

MASSACHUSETTS GENERAL HOSPITAL
(CARDIOVASCULAR RESEARCH CENTER)
Y HARVARD MEDICAL SCHOOL
BOSTON (EE.UU.)

Juan Manuel González-Rosa

Juan Manuel González-Rosa trabaja actualmente en el Centro de Investigaciones Cardiovasculares del Massachusetts General Hospital y Harvard Medical School (EE.UU.), pero conoce muy bien el Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III (CNIC) porque entre 2008 y 2013 realizó su actividad investigadora en este centro. Juan Manuel investiga en el campo de la genética, biología molecular y biología celular, especialmente en el modelo del pez cebra.

¿En qué momento decide ser un investigador?

Siempre he querido ser investigador; desde pequeño lo tenía muy claro. Los profesores del instituto me trataron de quitar la idea de la cabeza de que estudiase Biología... Para algunos era una frustración que no estudiara medicina. Pero, como trabajar hay que trabajar, lo mejor es hacerlo en algo que te apasione. Y eso es lo que intento hacer, a pesar de los grandes obstáculos que tenemos los investigadores.

Usted ha sido uno de los investigadores que se ha beneficiado de los programas de formación del CNIC, como el Cicerone. ¿Qué le parecen este tipo de programas?

Los considero muy útiles. En mi caso fue mi forma de conocer el centro. Yo trabajaba en un laboratorio de la Universidad de Málaga y gracias a estas becas de verano pude venir a investigar al CNIC y aquí me quedé a iniciar mi carrera de investigador.

¿Tenía clara su línea de investigación desde el primer momento?

Desde el principio empecé a trabajar en pez cebra. En el verano de 2008 me uní al equipo de **Alicia García Arroyo**



“A ESTE RITMO DE FINANCIACIÓN,
CONSEGUIR UNA POSICIÓN
EN ACADEMIA VA A SER LA
‘CARRERA ALTERNATIVA’”



con una beca Cicerone y, posteriormente, me incorporé al de **Nadia Mercader**, que en ese momento estaba formando su laboratorio; fui su primer becario. Desde entonces he estado trabajando en regeneración cardiaca en modelo de pez cebra. He cambiado un poco mi línea de investigación, pero sigo en ese campo.

En este sentido, ¿cuál es la situación actual de la investigación en regeneración cardiaca?

Sabemos todavía muy poco al respecto. Es muy difícil estudiar la regeneración en ratón o en humanos porque, en realidad, ni siquiera entendemos todavía totalmente cómo se produce en el pez cebra, que es un modelo mucho más simple. La regeneración del pez cebra se descubrió hace solo 15 años y, gracias a ella, ahora sabemos algo más de los mecanismos celulares y moleculares que están implicados en este proceso. Pero, siendo realistas, estamos todavía muy lejos de comprender cómo funciona. En cualquier caso, considero fundamental la investigación básica en animales, como el pez cebra, para entender y diseñar nuevas terapias. Sin este trabajo en el campo de la ciencia básica no llegaremos a ningún lado.

¿Cuáles son los principales retos que plantea la investigación en regeneración cardiaca?

Se trata de una tarea extremadamente compleja. El corazón es uno de los órganos, como el cerebro, que después de una lesión no se regenera. Sabemos que el corazón, que está trabajando continuamente, no tiene los recursos necesarios para regenerarse después de un infarto. Al contrario que otros tejidos, como el músculo-esquelético, el corazón no tiene células especializadas en su reparación y mantenimiento. Lo que hemos aprendido en el pez cebra es que en el corazón no hay células madre que se encarguen de la regeneración; son los propios cardiomiocitos los que llevan a cabo este proceso. Entran en ciclo celular, se dividen y regeneran el tejido dañado. ¿Y por qué no ocurre esto en humanos? Lo que hemos averiguado del pez cebra en el laboratorio de Boston, donde yo trabajo, aporta un poco de luz. Uno de los factores que hacen que el corazón de los mamíferos no sea capaz de regenerar radica en las diferencias en los cardiomiocitos entre ambos modelos. Los de los mamíferos son poliploides, es decir, tienen o dos núcleos o un núcleo muy grande que contiene cuatro o más copias de cada cromosoma. Los cardiomiocitos del pez cebra son muy simples, con un núcleo único y son diploides, poseen dos copias de cada cromosoma. Si transformamos las células del pez cebra en poliploides se pierde la capacidad de regenerar. Entendiendo que esto es realmente muy importante podremos empezar a diseñar nuevas terapias.

¿Cómo se diseñarían estas terapias?

Lo que es muy interesante es que los humanos, y los ratones, tenemos un porcentaje muy pequeño de cardiomiocitos diploides, similares a los del pez cebra. Y si sabemos que estas son las únicas células que tienen capacidad de regeneración, tendremos que expandirlas de alguna manera. ¿Cómo? Es posible que haya fármacos que favorezcan el crecimiento de estas células después de un infarto, o que podamos trasplantar estas células a los corazones infartados.

La regeneración cardiaca ha creado muchas expectativas que desgraciadamente no se han cumplido. ¿Cuáles han sido las causas?

Es cierto que se han creado muchas expectativas en la población general acerca de las potenciales aplicaciones de la medicina regenerativa, y es verdad que son expectativas no cumplidas que solo generan frustración. Y también es cierto que los científicos tenemos una parte de responsabilidad. Como profesionales debemos hacernos responsables de esta situación. Es fundamental que transmitamos la idea de que la investigación biomédica es lenta y que necesitamos invertir en conocimiento básico antes de pasar a las terapias. Cuando yo empecé mi tesis había muchísimos estudios centrados en el trasplante de células madre de la médula ósea al corazón infartado de pacientes. Obviamente es muy importante hacer este tipo de estudios, en mi opinión, pero primero se deben hacer en modelos animales. Cuando se han hecho de forma sistemática, se ha descubierto que las células madre de la médula tienen un pequeño efecto beneficioso en el corazón, pero no el esperado: las células no se diferencian en músculo, secretan algunas señales que atenúan los efectos del infarto, pero no regeneran el corazón.

¿Va a continuar en esta línea de investigación?

Mi idea es seguir trabajando con el pez cebra. Pero en el futuro, si logro ser un investigador independiente, me gustaría incorporar otros sistemas. Solamente estudiando un modelo vamos a tener una visión muy parcial. Es importante comparar, por ejemplo, lo que pasa en ratones con lo que sucede en el pez cebra. También me gustaría trabajar con otros órganos, como el hígado, que es un órgano poliploide, y sus células son capaces de dividirse muy eficientemente. Comprender cómo lo hacen otros tipos de células es una posible vía para aplicarlo en el corazón. En vez de trasplantar células, el objetivo debería ser estimular a las células que ya están en el corazón para que sean capaces de dividirse. Es decir, usar nuestras propias células modificadas para que hagan lo mismo que hacen las del pez cebra.

¿Cómo de complejo es llegar a ser un investigador independiente?

En mi opinión, cada vez es un proceso más y más complejo. En principio buscarán la independencia aquellos investigadores que hayan completado años de investigación postdoctoral y que hayan publicado una serie de trabajos en revistas científicas de alto impacto. Pero lo cierto es que el número de plazas es sumamente reducido y el nivel de exigencia es altísimo. Es una etapa de máxima vulnerabilidad para el investigador y, desafortunadamente, se apuesta muy poco por el talento joven.

Ha hablado de las personas que en el CNIC le ayudaron en su investigación. ¿Cuál es el papel del mentor?

El papel del mentor es crítico. Y no tiene que ser necesariamente tu director o directora de tesis, sino más bien una figura con la que poder consultar los siguientes pasos en tu carrera. **Nadia Mercader** me ha ayudado mucho, pero también **Miguel Torres** y, especialmente, **Miguel Manzanares** me han sido de gran ayuda a la hora de tomar decisiones a nivel de carrera. Aunque no he trabajado di-



“Considero fundamental la investigación básica en animales, como el pez cebra, para entender y diseñar nuevas terapias”

rectamente con ellos, siempre han tenido tiempo para hablar conmigo y aconsejarme. Los mentores son personas que están establecidas y que son generosas con su tiempo para apoyar a los investigadores más jóvenes.

Actualmente trabaja en Boston. ¿Le gustaría regresar a España?

A mí me encantaría trabajar en mi país. Además, siento que España ha invertido en mí, a través de becas, durante muchos años y quisiera devolver todo lo que me ha dado. También me gustaría transmitir todos los conocimientos que he adquirido en EE.UU. Sin embargo, la situación económica es la que es.

¿Qué consejos puede dar a los investigadores que están empezando su carrera?

Cuando yo estaba estudiando Biología me contaban lo que era una ‘carrera investigadora tradicional’: tesis, postdoc y en algún momento tendrás tu grupo de investigación independiente. En mi opinión, esta es una visión muy académica y, hoy en día, poco realista, que solo considera una parte de la investigación actual. Las que antes se llamaban ‘carreras alternativas’, es decir, no académicas, no debería seguir llamándose así. El problema es que en las universidades y en los centros de investigación hay una gran carencia de información acerca de lo que se puede hacer fuera del mundo académico. Los científicos también pueden trabajar en la industria o servir como intermediarios entre la industria y la ciencia básica. Si pudiera dar algún consejo a estudiantes les diría que exploren bien diferentes alternativas y que se planteen sin complejos qué es lo que realmente quieren hacer. Muchas personas hacen un postdoc después de la tesis porque es lo que ‘hay que hacer’

y no saben que podrían hacer otros trabajos en los que encajarían mejor. Es en este momento en el que la figura del mentor es clave, porque puede guiar con conocimiento.

Da la sensación de que si no se hace una carrera ‘tradicional’ no se es un buen investigador

Puede ser que la propia academia genere esa especie de estigma. Algunos de mis compañeros de tesis, que ahora trabajan en la industria, me cuentan que otros investigadores se refiere a ellos como “los que se han pasado al enemigo”. Y es una visión muy atrasada. No todos los investigadores quieren tener su propia línea de investigación. En EE.UU., la mayor parte de los postdocs que seguimos en la academia somos extranjeros. En uno de los programas de doctorado de Harvard, el 90% de los doctorandos opta por puestos en industria porque sabe que tienen mejores sueldos, mejores condiciones laborales y que realmente van a trabajar con un equipamiento fantástico. Hay mucho menos estigma que en otros países, como en España. En mi opinión, no se debe fomentar la idea de que la academia es el único camino, sino más bien de que hay múltiples salidas. Como mentores de gente más joven debemos ser muy respetuosos con las opciones que cada uno elija. A este ritmo de financiación, conseguir una posición en academia va a ser la “carrera alternativa”.

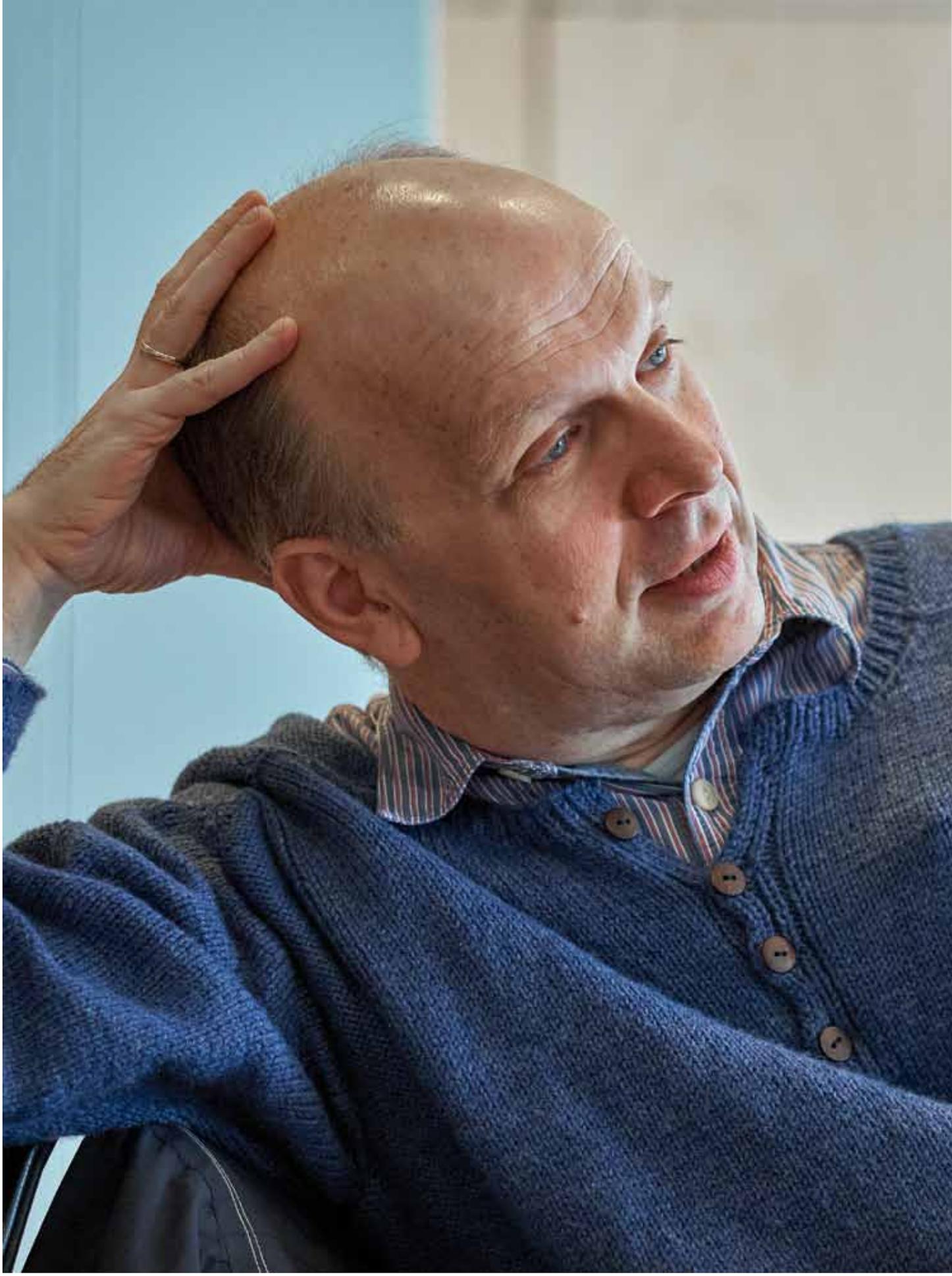
Y el retorno desde la industria a la academia, ¿es posible?

Yo poseo poca experiencia a este respecto, pero tengo la impresión de que, en la investigación biomédica, realmente esa vuelta es infrecuente. Cuando ha surgido esta conversación en charlas de formación, he creído entender que este retorno está muy limitado a aquellos investigadores que durante su etapa en la industria han adquirido conocimientos técnicos realmente únicos que los hacen muy atractivos para determinados centros de investigación académicos.

¿Qué diferencias encuentra en investigar en EE.UU. o en Europa?

Sí que es diferente; ni mejor ni peor, pero muy distinto. Allí están enfocados a ‘vender’ su historia en el ámbito científico como si fuera única y la más relevante. Los europeos, en general, somos más conservadores y tímidos a la hora de ‘vender ideas’ y de ‘vendernos’ a nosotros mismos. Y lo que sí es totalmente diferente son los recursos. La filantropía sí existe en EE.UU.: es muy prestigioso crear una cátedra o un centro de investigación con tu nombre. Y esto en España es muy poco frecuente. Otra diferencia importante que he encontrado es el énfasis que se pone en EE.UU. en la comunicación científica, en la transmisión de ideas. En la universidad española tenemos un gran nivel técnico, pero no nos sabemos expresar demasiado bien. Cualquier alumno de primero de carrera de una universidad de EE.UU. es capaz de impartir un seminario con mucha más seguridad que un alumno español que esté terminando la carrera o la tesis. Simplemente, ellos están muy concienciados de lo importante que es saber comunicarse. Y eso se entrena. ■

Juan Manuel González-Rosa impartió el Seminario “‘Humanizing’ the zebrafish heart: exploring the role of elevated cardiomyocyte ploidy as a barrier to heart regeneration” en el CNIC, invitado por Miguel Manzanares.



CAMBRIDGE UNIVERSITY
(CAMBRIDGE STEM CELL INSTITUTE)
CAMBRIDGE (REINO UNIDO)

Bertie Göttgens

“LA **COMUNICACIÓN**
ENTRE LA INVESTIGACIÓN BÁSICA
Y LA CLÍNICA ES **COMPLEJA**”

El grupo de Bertie Göttgens, del Cambridge Stem Cell Institute en la Universidad de Cambridge (Reino Unido) utiliza una combinación de enfoques experimentales y computacionales para estudiar cómo las redes de factores de transcripción controlan la función de las células madre de la sangre, y cómo las mutaciones que perturban dichas redes causan leucemia. Este enfoque integrado ha facilitado el descubrimiento de nuevas interacciones combinatorias entre reguladores clave de células madre sanguíneas, así como modelos computacionales validados experimentalmente para estas células.

¿Cuál es el principal campo de su investigación?

En nuestro grupo estamos tratando de desvelar cómo se producen las células sanguíneas y qué proceso erróneo se desencadena cuando estas se transforman en células de leucemia. En realidad, tratamos de descubrir cómo toman las células sus decisiones: las células en los estados más embrionarios se transforman en distintos tipos de células, pero también lo hacen en fases adultas y toman decisiones para mantener un buen funcionamiento de la sangre —homeostasis—. Sin embargo, cuando existen mutaciones, son capaces de transformarse en células de leucemia. Eso es lo que estamos investigando: qué mutaciones interfieren en estos procesos de decisión que terminan por producir cánceres sanguíneos.

¿Y si conocemos qué es lo que ocurre en estos procesos en sus fases más primarias podríamos, de alguna manera, prevenir el desarrollo de estos tumores?

No creo; pienso que lo más probable es que esta información sea de gran utilidad para manejar o tratar este tipo de cánceres. La idea es que el balance entre diferenciación normal y proliferación anómala está dañado y, si nosotros podemos conocer qué controla este equilibrio, podríamos disponer de una variedad de vías innovadoras para atacar a las células tumorales de leucemia. Prevenir, sin embargo, no sería factible porque, de alguna manera, es una cuestión de 'mala suerte'. ¿Cómo prevenir la mala suerte? Es muy complicado, y en realidad solo tienes la certeza de que has tenido mala suerte cuando has sido diagnosticado de un cáncer. Pero sí que esta información servirá para mejorar los tratamientos. Si conocemos con precisión cómo se produce la regulación de forma normal y cómo se descontrola, entonces sí que tendremos diferentes vías de abordaje terapéutico.

¿Sería posible identificar dichas mutaciones en las fases más iniciales y así aplicar un tratamiento dirigido lo más pronto posible?

Al igual que en el resto de los tumores, en las leucemias hay una variedad de mutaciones que promueven la formación del cáncer. Por eso resulta muy importante determinar qué mutaciones individuales afectan este proceso de toma de decisiones celulares y cuáles son las más idóneas para ser utilizadas como dianas en un tratamiento futuro. En este sentido, actualmente estamos llevando a cabo ensayos preclínicos en un modelo muy básico con el fin de avanzar en el conocimiento de estas redes celulares y sus interconexiones. De momento hemos obtenido financiación de un laboratorio farmacéutico. Esto es desde luego una buena señal, porque piensan que nuestra aproximación puede llegar a la clínica en el futuro y la han seleccionado entre cientos de otros proyectos. Es un ejemplo de algo que ha sido descubierto en mi laboratorio pero que es posible que tenga implicaciones clínicas, especialmente en el campo del diagnóstico. Y si finalmente descubrimos mutaciones que descontrolan el comportamiento celular, podríamos hacer screening de estas mutaciones y catalogar a los pacientes en diferentes grupos. De esta forma, se podría tratar de forma más específica a los pacientes.

¿Cree que hay un 'gap' entre la investigación básica y la clínica?



Más que un 'gap' considero que la comunicación básica-clínica es compleja. Lo catalogaría como un 'puente' muy angosto. En parte porque la investigación clínica, especialmente si se hace un ensayo clínico, es muy costosa, y precisa de financiación pública o de una empresa farmacéutica. Esto es parte del problema. Pero también es una cuestión 'cultural' que divide a los investigadores básicos de los clínicos. Lo bueno es que hay mucho margen de mejora. Por ejemplo, integrar a los clínicos en los grupos de investigación básica. Es decir, hacer un camino de ida y vuelta: 'bench to bedside' y 'bedside to bench'. Pero al final, en la mayoría de los casos, depende de las personas. En el mío particular colaboro con tres compañías farmacéuticas diferentes y todas ellas lo hacen porque uno de mis investigadores postdoctorales trabaja en alguna de ellas o porque conozco a alguien que me ha puesto en contacto con alguna persona de su compañía para que podamos trabajar juntos. Lo que quiero decir es que, de alguna manera, no estoy muy convencido de que una reunión científica organizada con investigadores y personal de la industria sirva para desarrollar proyectos conjuntos. Creo que es más bien un tema muy personal, de amistad. No es desde luego la única manera de trasladar la ciencia básica a la clínica,

“Resulta muy importante determinar qué mutaciones individuales afectan este proceso de toma de decisiones celulares y cuáles son las más idóneas para ser utilizadas como dianas en un tratamiento futuro”

“Cada vez es más importante que las personas que diseñan los experimentos, además de tener conocimientos de biología, sean buenos en el campo de la informática y en los análisis de resultados, porque, de otra forma, no harán ningún descubrimiento relevante”

pero al final tienes que confiar en las personas con las que vas a colaborar y, en mi experiencia, es la forma en la que mejor funciona.

¿Cómo de importante es la mentorización para los investigadores más jóvenes?

Yo veo la mentorización como parte de mi trabajo. Pero entiendo la mentorización de los jóvenes investigadores como algo que hacen los investigadores senior de forma automática, y no solo sobre cuestiones relacionadas con la ciencia. Es decir, podemos aportarles información muy valiosa sobre temas diversos: ¿qué tipos de proyectos pueden solicitar?, ¿cómo avanzar en la carrera profesional con las dificultades que plantea el postdoc?... No es solo responder a las dudas científicas, sino algo más global, más integral. En mi caso concreto, me reúno a comer todos los miércoles con dos de mis investigadores junior para hablar de aspectos relacionados, o no, con la ciencia. Podemos hablar de cualquier otra cosa que ellos o ellas consideren relevante (aspectos económicos, relacionados con el doctorado, etc.). Hay muchos otros temas (dirigir grupos, cómo organizar un presupuesto, cómo manejarse en el mundo académico...) de los que nadie suele hablar o sobre los que nadie pregunta. Y desde luego que hablamos de aspectos científicos. Creo que la mejor forma de ejercer una buena mentorización es considerar todos estos aspectos, y no solo el científico. De otra manera, la mentorización estaría incompleta.

¿Cómo director de un laboratorio dispone de tiempo para hacer investigación?

Si trabajara 37 horas a la semana no. Pero ningún científico trabaja solo esas horas, y tratamos de sacar tiempo para seguir investigando. En realidad, no tengo tiempo de hacer experimentos, pero sí estoy involucrado en el proceso. Si tuviera que hacer cultivos, no podría, porque tendría que dejar desatendidas otras de mis obligaciones, como ir a reuniones, atender llamadas telefónicas, hacer presupuestos, etc. Pero sí estoy implicado en los procesos de discusión. Es la parte interesante de la ciencia, la otra, escribir una oferta de trabajo, etc., es más aburrida.

¿Cómo han cambiado las nuevas tecnologías la investigación científica?

Uno de los mayores cambios en el campo de la ciencia ha sido la incorporación de la informática. Se puede pasar mucho tiempo con cultivos celulares, pero la interpretación de los resultados precisa la bioinformática. Los nuevos descubrimientos en el campo de la biología se producen con la informática. Con las tecnologías genómicas se pueden hacer grandes avances. Cada vez es más importante que las personas que diseñan los experimentos, además de tener conocimientos de biología, deben ser buenos en el campo de la informática y en los análisis de resultados, porque, de otra forma, no harán ningún descubrimiento relevante. Descubrir algo nuevo es la parte excitante de mi trabajo. Desde luego que ha cambiado la ciencia, y lo va a seguir haciendo, porque además cada vez es más sencillo y económico hacer análisis genómicos y proteómicos.

¿Recuerda cuándo decidió ser científico?

Creo que a los 19 años. Estaba en el ejército, haciendo el servicio militar. En el colegio era bueno en ciencias y matemáticas, pero también lo era tocando el violín. Estaba entre dos posibles carreras. Pero me di cuenta de que mi talento para el violín no era excepcional, solo bueno, así que pensé, ok, voy a hacer una carrera de ciencias. Mi hermano mayor estaba estudiando una ingeniería y fui a verle a la Universidad y asistí a algunas clases y, rápidamente, decidí que no iba a estudiar una ingeniería. Me decidí por la Biología. Pero sigo tocando el violín.

¿Qué opinión tiene del CNIC?

Antes de venir por primera vez al CNIC he preguntado a algunos de mis colegas y todos me han dicho que es un centro de excelencia en la investigación. Y desde hace tiempo colaboro con el **Dr. Miguel Torres**. ■

El Dr. Göttgens impartió la conferencia “Cellular States, Differentiation Trajectories and Regulatory Networks of Blood Cell Development” en el ciclo Seminarios del CNIC, invitado por el Dr. Miguel Manzanares.



UNIVERSITY OF MICHIGAN
(CENTER FOR ARRHYTHMIA RESEARCH)
ANN ARBOR (EE.UU.)

Omer Berenfeld

LA CAPACIDAD DE **TUTORÍA**
ESTÁ DIRECTAMENTE RELACIONADA
CON LA POSIBILIDAD DE **OBTENER**
RESPUESTAS VERDADERAS
A LOS DILEMAS CIENTÍFICOS

El Dr. Omer Berenfeld es profesor de Medicina Interna e Ingeniería Biomédica del Centro de Investigación de Arritmias de la Universidad de Michigan (EE.UU.). Su investigación se centra en los principios y mecanismos de propagación de impulsos eléctricos en el corazón. Sus estudios utilizan una combinación de enfoques experimentales, clínicos y numéricos con el objetivo de comprender mejor la fibrilación auricular aguda y crónica.

¿Cómo definiría la situación actual de la investigación en fibrilación auricular (FA)?

Nos encontramos en un momento apasionante. Aunque todavía quedan muchas cuestiones por resolver, hemos hecho grandes avances en la caracterización de los eventos que conducen a la FA. Gracias al empleo de sistemas ópticos y electrónicos se ha logrado caracterizar lo que ocurre durante la FA con el fin de mejorar los tratamientos. En mi opinión, creo que es fundamental entender qué es lo que ocurre durante la FA. Hace no mucho tiempo había muchos aspectos de la FA que eran un verdadero misterio para los investigadores, pero ahora hemos hecho importantes progresos en aspectos tan relevantes como la base genética de FA o la propagación de impulsos eléctricos en el corazón.

¿Cómo de lejos estamos de determinar y conocer todos los eventos que conducen a la FA?

En realidad, todavía no sabemos completamente qué es lo que ocurre en esta enfermedad, por lo que resulta arriesgado decir cómo de lejos estamos de tener una visión completa de la FA. Lo que hemos encontrado recientemente es que cuanto más investigamos, más eventos descubrimos; es decir, en mi caso, cuando investigamos en la propagación de impulsos, a medida que la tecnología es más sofisticada y logra una mejor resolución, ob-

tenemos información más detallada. Desgraciadamente desconocemos todavía qué acontece en los inicios, en las fases iniciales de la FA. Todavía no tenemos la tecnología con la suficiente resolución como para responder a esta cuestión; en estos momentos estamos definiendo qué tipo de precisión hace falta para caracterizar las características clave de la FA.

¿Cuáles son las áreas de investigación en las que está actualmente centrado?

Actualmente trabajamos en los mecanismos de la propagación de impulsos. Hay muchos aspectos relacionados con los mecanismos de propagación de impulsos, pero los principales son los mecanismos de los rotores (actividad rotacional). Las evidencias que hemos obtenido es que hay unas pequeñas anomalías en el corazón que son suficientes para que se inicien esos rotores y, de esta forma, se desencadene la FA. Mi investigación se centra en los factores que afectan la dinámica de los rotores, cómo se comportan y cómo detener este proceso y devolver el ritmo cardíaco normal

¿Significa eso que estos 'rotores' pueden ser una posible diana para nuevos tratamientos de la FA?

Exactamente. Hemos de evitar alteraciones que favorecen inducción de los rotores, ya sea con el empleo de

“Hay que tener una mentalidad muy abierta, hacerse preguntas alrededor de problemas fundamentales y ser honesto con las respuestas”





“Lo más importante que uno debe hacer cuando inicia la carrera de investigador es centrarse en algo que realmente se desea averiguar y poner en ello todos tus esfuerzos”

medicamentos, mediante técnicas como la ablación o por cualquier otro método. Además, necesitamos tecnologías especiales para el estudio de estos rotors, porque no estamos hablando de patrones regulares como se producen en una taquicardia, sino de una actividad que genera unos patrones de propagación de impulsos extremadamente complejos. Probablemente necesitamos tecnología con una mayor precisión.

¿Qué consejos daría a los jóvenes investigadores?

En mi opinión, lo más importante que uno debe hacer cuando inicia la carrera de investigador es centrarse en algo que realmente se desea averiguar y poner en ello todos tus esfuerzos. Además, hay que tener una mentalidad muy abierta, hacerse preguntas alrededor de problemas fundamentales y ser honesto con las respuestas.

En este sentido, ¿qué importancia tiene para usted la figura del mentor?

Es una faceta crítica del desarrollo en ciencia. Forma parte del discurso y la discusión científica, de la propia maquinaria de la investigación para resolver problemas. En mi opinión, es clave. La capacidad de tutoría está directamente relacionada con la posibilidad de obtener respuestas verdaderas a los dilemas científicos.

No es su primera visita al CNIC. ¿Qué opina del centro?

Estuve hace unos años y me enseñaron cómo iba a ser este centro y sus laboratorios. Y ahora lo veo y es impresionante. Se ha hecho un sistema muy serio y riguroso que engloba a las instalaciones, a los investigadores y a los trabajadores del centro. No es solo el edificio, sino la forma en la que el CNIC se articula, se financia, funciona, interacciona con otros centros, agencias de regulación, investigadores, etc. La sensación que transmite el conjunto es que alguien ha otorgado al CNIC una prioridad muy especial. Probablemente es un modelo de éxito. Eso lo dirá el tiempo. ■

El Dr. Omer Berenfled participó en la CNIC Conferencia 'Atrial fibrillation: from Mechanisms to Population Science', celebrada en el CNIC en noviembre de 2017 y organizada por David Filgueiras, José Jalife y Miguel Manzanares, del CNIC, y Stéphane Hatem, de la Universidad de la Sorbona, París.

EXCELENCIA EN DIVULGACIÓN CIENTÍFICA

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

La excelencia del CNIC se demuestra año tras año con la publicación de las investigaciones realizadas en nuestro centro en las revistas científicas más importantes. Solo en 2017 se publicaron más de 250 estudios en revistas prestigiosas como *Nature*, *Science*, *Embo Journal*, *Journal of the American College of Cardiology (JACC)* o *Cell Metabolism*, entre otras. En este semestre, distin-

tos subanálisis del estudio PESA han tenido su reflejo en publicaciones de artículos científicos en *JACC*, y los investigadores del CNIC han hecho valiosas aportaciones en campos como el tratamiento de la insuficiencia cardiaca, la regeneración cardiaca, el tratamiento de la obesidad o en el conocimiento del síndrome de Hutchinson-Gilford (HGPS) o progeria.

DEVELOPMENTAL CELL

Un sistema de 'control' social garantiza la pureza de las células madre embrionarias

Un sofisticado sistema de control 'social' entre vecinos permite a los embriones proteger la pureza de su población de células pluripotentes —capaces de generar la mayoría de los tejidos— mediante la eliminación de aquellas células que intentan diferenciarse prematuramente. Este mecanismo de control, descrito por vez primera en la revista *Developmental Cell* por investigadores del CNIC, y en el que interviene un fenómeno llamado 'Competición Celular' mediado por niveles del gen *Myc*, es importante para el desarrollo de los embriones de mamíferos y la pluripotencia. Estos resultados revelan también el ying y el yang de algunos genes como *Myc*, explican los investigadores liderados por **Miguel Torres**. Mientras que su capacidad de regular el crecimiento y proliferación celular es esencial y positivo en células embrionarias, esa misma capacidad hace que su exceso en las células de individuos adultos sea una de las primeras causas del cáncer en el ser humano.



Díaz-Díaz, C., Fernández de Manuel, L., Jiménez-Carretero, D., Montoya, M. C., Clavería, C., & Torres, M. *Pluripotency Surveillance by Myc-Driven Competitive Elimination of Differentiating Cells. Developmental Cell.* doi:10.1016/j.devcel.2017.08.011



JACC

Confirman la importancia del desayuno en la prevención de la enfermedad cardiovascular

Desayunar poco o nada, menos del 5% de las calorías diarias recomendadas, es decir, el equivalente a menos de 100 calorías/desayuno para una dieta de 2.000 calorías por día, duplica el riesgo de lesiones ateroscleróticas independientemente de la presencia de los factores de riesgo tradicionales para la enfermedad cardiovascular, como el tabaco, el colesterol elevado, sedentarismo, etc. Estos resultados del estudio 'Progression and Early Detection of Atherosclerosis' (PESA), una investigación que lleva a cabo el CNIC en colaboración con el Banco Santander, se publicaron en *Journal of the American College of Cardiology (JACC)*, y no solo confirman el importante papel del desayuno sobre la salud cardiovascular, sino que sugieren que saltarse el desayuno podría servir como marcador de hábitos alimenticios y de un estilo de vida poco saludables.

Uzhova, I., Fuster, V., Fernández-Ortiz, A., Ordovás, J. M., Sanz, J., Fernández-Friera, L., ... Peñalvo, J. L. (2017). *The Importance of Breakfast in Atherosclerosis Disease: Insights From the PESA Study. Journal of the American College of Cardiology*, 70(15), 1833-1842. doi:10.1016/j.jacc.2017.08.027

NATURE COMMUNICATIONS

Descubren una proteína que controla la destrucción de grasa en forma de calor

Investigadores del CNIC identificaron una proteína que podría servir como potencial objetivo terapéutico para reducir la obesidad en el futuro. Las **Dras. Guadalupe Sabio** y **Nuria Matesanz** demostraron que la proteína denominada MKK6 controla la transformación de la grasa blanca, acumuladora de lípidos, en grasa marrón, que quema los lípidos para mantener nuestra temperatura corporal reduciendo así la obesidad, un problema epidémico mundial. El estudio se publicó en *Nature Communications*. Las inves-

tigadoras demostraron que la eliminación de esta proteína, una vez los ratones son obesos, serviría para frenar la obesidad y reducir peso. Todos estos datos confirman que la MKK6 podría convertirse en una diana terapéutica en la lucha contra la obesidad.



Matesanz, N., Bernardo, E., Acín-Pérez, R., Manieri, E., Pérez-Sieira, S., Hernández-Cosido, L., ... Sabio, G. (2017). *MKK6 controls T3-mediated browning of white adipose tissue. Nature Communications*. doi:10.1038/s41467-017-00948-z

JACC

Cinco indicadores de salud son suficientes para predecir el riesgo cardiovascular en personas sanas

Cinco indicadores de salud cardiovascular —presión arterial, actividad física, índice de masa corporal (IMC), consumo de fruta y verdura y tabaco— son suficientes para predecir el riesgo cardiovascular en individuos sanos. Estas fueron las conclusiones de un estudio del CNIC que se publicó en *Journal of the American College of Cardiology (JACC)*, y que demuestra que el denominado índice Fuster-BEWAT, una herramienta basada en estos cinco indicadores de salud cardiovascular, tiene la misma eficacia a la hora de predecir la presencia y extensión de aterosclerosis subclínica en individuos de mediana edad sin enfermedad cardiovascular conocida que el índice de salud cardiovascular ideal (ICH5), la herramienta de uso más común en el ámbito de la prevención primaria y promoción de la salud, recomendada por la American Heart Association, que



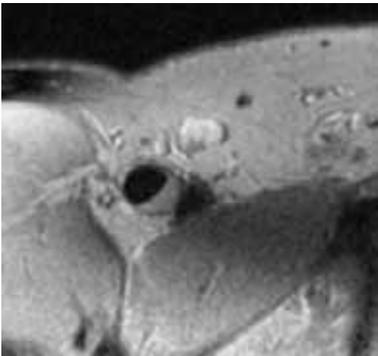
incluye además valores de colesterol y glucosa. Estos resultados del estudio 'Progression and Early Detection of Atherosclerosis' (PESA), una investigación llevada a cabo en el CNIC en colaboración con el Banco Santander, reflejan la utilidad del índice Fuster-BEWAT.

Fernández-Alvira, J. M., Fuster, V., Pocock, S., Sanz, J., Fernández-Friera, L., Laclaustra, M., ... Bueno, H. (2017) *Predicting Subclinical Atherosclerosis in Low-Risk Individuals Ideal Cardiovascular Health Score and Fuster-BEWAT Score. Journal of the American College of Cardiology*, 70(20), 2463-2473.
doi: 10.1016/j.jacc.2017.09.032

JACC

El colesterol LDL, principal responsable modificable de aterosclerosis en personas sin factores de riesgo

El colesterol LDL (LDL-C) es el responsable de que muchas personas aparentemente sanas, y que no tienen factores de riesgo cardiovasculares como hipertensión, tabaco, obesidad, dislipemia o diabetes, sufran infartos o ictus en la mediana edad. Incluso a niveles considerados normales, el LDL-C, después de la edad y el sexo masculino, es el principal predictor de tener placas de aterosclerosis en las arterias. Lo comprobó una investigación realizada en el CNIC, que se publicó en **JACC**, y cuyos resultados



apoyan una reducción más eficaz del LDL-C, incluso en aquellas personas consideradas con un riesgo óptimo. Afortunadamente, el LDL-C es el principal factor sobre el que es posible actuar para evitar la aparición de dichas placas. Los hallazgos pueden tener importantes implicaciones sociales y clínicas al resaltar la importancia de reducir de forma más agresiva el colesterol LDL, tanto a nivel poblacional como individual.

La investigación es un subanálisis del estudio PESA, un proyecto común del CNIC y del Banco Santander que utiliza la tecnología más moderna de diagnóstico vascular por imagen no invasiva (resonancia magnética, PET, TAC y ecografía 2D y 3D) para intentar resolver algunas de las incógnitas que persisten sobre la patología cardiovascular: cuándo y cómo empieza y qué ha de suceder para que se manifieste clínicamente.

Fernández-Friera, L., Fuster, V., López-Melgar, B., Oliva, B., García-Ruiz, J. M., Mendiguren, J., ... Sanz, J. (2017). *Normal LDL-Cholesterol Levels Are Associated With Subclinical Atherosclerosis in the Absence of Risk Factors. Journal of the American College of Cardiology*, 70(24), 2979-2991.
doi:10.1016/j.jacc.2017.10.024



NATURE COMMUNICATIONS

Desvelan un mecanismo clave de una proteína esencial para la función de los músculos y el corazón

Investigadores del CNIC y de la Universidad de Columbia describieron un nuevo mecanismo de regulación de la elasticidad de la titina, una proteína clave para el funcionamiento de nuestros músculos y del corazón. El trabajo, que se publicó en **Nature Communications**, describe un nuevo mecanismo de regulación de la elasticidad de la proteína gigante titina, clave para el funcionamiento de nuestros músculos en general, y del corazón en particular. "Prueba de ello es que mutaciones en el gen de la titina son causa frecuente de miopatías y de miocardiopatías", señala el **Dr. Jorge Alegre-Cebollada**, coordinador del estudio.

Uno de los varios mecanismos físicos que determinan la elasticidad de la titina es el desplegamiento de ciertas regiones de su estructura, llamadas dominios inmunoglobulina. Existen más de cien dominios en titina cuya acción concertada determina la elasticidad global de esta proteína. Usando técnicas de bioinformática y de biología estructural, el equipo se percató de que estos dominios inmunoglobulina incluían un contenido elevado de un aminoácido muy especial, la cisteína. "En una proteína, cuando dos cisteínas están próximas, pueden dar lugar a un enlace químico entre ellas, denominado 'puente disulfuro'". La formación de puentes disulfuro a partir de cisteínas forma parte de un conjunto más amplio de transformaciones bioquímicas denominadas de óxido-reducción (rédox). Desde hace décadas, se conoce que procesos patológicos como el infarto conducen a cambios drásticos en el ambiente ródex del miocardio.

Actualmente, este grupo está investigando cómo la modificación del estado ródex de titina es utilizada por nuestro organismo como mecanismo de modulación de la actividad muscular y cardíaca, y cómo distintas enfermedades pueden interferir con la actividad mecánica de la proteína, resultando en pérdidas funcionales.

Giganti, D., Yan, K., Badilla, C. L., Fernández, J. M., & Alegre-Cebollada, J. (2018). *Disulfide isomerization reactions in titin immunoglobulin domains enable a mode of protein elasticity. Nature Communications*, 9(1), 185.
doi:10.1038/s41467-017-02528-7

JOURNAL OF EXPERIMENTAL MEDICINE

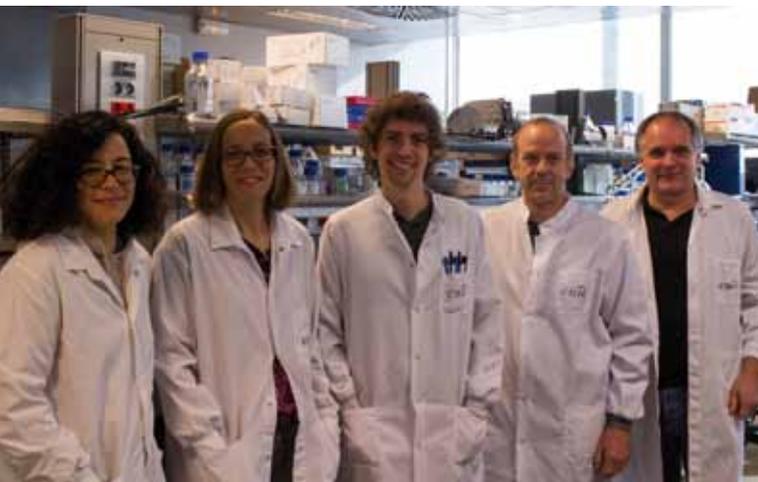
Obtienen un atlas completo de genes mutados por una proteína del sistema inmune vinculados con el desarrollo de linfomas

Investigadores del CNIC identificaron una colección de casi 300 genes que son mutados por la proteína AID, algunos de los cuales están mutados de forma recurrente en tumores/linfomas humanos. La información obtenida, que se publicó en *Journal of Experimental Medicine*, ayudará a mejorar la comprensión de los mecanismos moleculares que rigen la actividad de esta enzima y su potencial contribución al desarrollo de cáncer.

Los investigadores liderados por **Almudena Ramiro** han construido un atlas de las mutaciones que se acumulan en el ADN de los linfocitos B durante la respuesta inmune. Este daño se debe a la actividad de la proteína AID, una enzima fundamental para que nuestro organismo genere inmunidad contra distintos patógenos. Los investigadores han desarrollado un nuevo método basado en secuenciación masiva para la detección de mutaciones en el ADN producidas por esta enzima, un reto vigente en el campo hasta la fecha. Gracias a esta tecnología han identificado una colección de casi 300 genes que son mutados por AID. Entre ellos, se han descrito varios genes que se encuentran mutados de forma recurrente en tumores de linfomas humanos.

El hallazgo permitirá comprender el daño al que están sometidas estas células durante la respuesta inmune y cuál es su contribución a la generación de linfomas, un tipo de cáncer hematológico. Los resultados presentan la mayor colección de genes mutados por AID hasta la fecha y su caracterización mejorará la comprensión de los mecanismos moleculares que rigen la actividad de esta enzima y su contribución en el cáncer.

Álvarez-Prado, A. F., Pérez-Durán, P., Pérez-García, A., Benguría, A., Torroja, C., De Yébenes, V. G., & Ramiro, A. R. (2018). A broad atlas of somatic hypermutation allows prediction of activation-induced deaminase targets. *Journal of Experimental Medicine*. doi:10.1084/jem.20171738



JACC

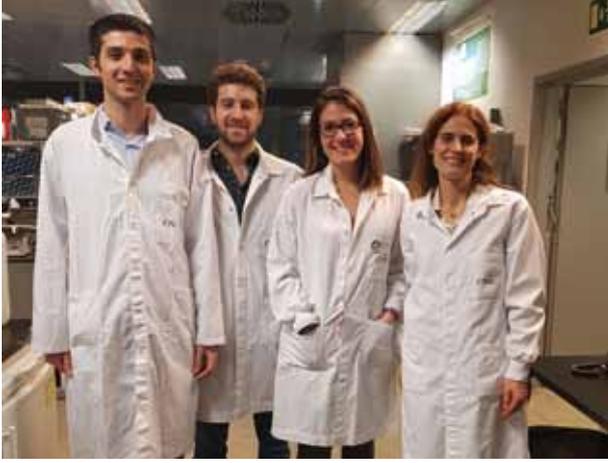
Identifican una variante de un enzima que reduce la hipertrofia cardiaca y mejora la función del corazón

Investigadores del CNIC identificaron una variante de la enzima calcineurina, llamada Cn β 1, que reduce la hipertrofia cardiaca y mejora la función del corazón. Los resultados del estudio, publicados en *JACC*, ponen de relevancia por primera vez el efecto beneficioso que tiene esta ruta metabólica en el corazón hipertrófico, algo que podría abrir nuevas posibilidades para el desarrollo de tratamientos basados en estos hallazgos. Además, demuestran cómo versiones alternativas de una misma proteína, producidas a partir de un mismo gen, pueden tener efectos opuestos sobre un proceso biológico o patológico.

La estenosis aortica produce un estrechamiento en la vía de salida de la sangre del ventrículo izquierdo en el corazón, causando un aumento de presión dentro del ventrículo. "Para poder compensar esta sobrecarga de presión y ser capaz de bombear sangre de forma eficaz a través de un conducto más estrecho, el corazón aumenta el grosor de la pared del ventrículo", señala el **Dr. Enrique Lara**, coordinador del estudio. Y aunque esta hipertrofia cardiaca es inicialmente eficaz, con el tiempo se va descompensando. Se sabe que la demanda sostenida de energía provoca una oxidación excesiva de las proteínas de la mitocondria y una reducción en la producción de ATP —el "combustible" que usan las células del corazón para contraerse—. De esta forma, aseguran los autores de la investigación, "el ventrículo izquierdo se dilata progresivamente y el corazón pierde capacidad de contracción".

La hipertrofia patológica del corazón está mediada en gran medida por una enzima llamada calcineurina, que induce la activación de un programa cuya función es producir mayor masa muscular en el corazón. Sin embargo, en este trabajo se ha identificado una variante alternativa de la calcineurina que, curiosamente, tiene el efecto opuesto. En concreto, los investigadores han visto que la sobreexpresión de dicha variante de la calcineurina en el corazón del ratón previene la hipertrofia cardiaca y la fibrosis y mejora la contracción. Por el contrario, un ratón "knockout" incapaz de producir Cn β 1, desarrolla hipertrofia cardiaca y una pérdida de capacidad contráctil.

Padrón-Barthe, L., Villalba-Orero, M., Gómez-Salineró, J., Acín-Pérez, R., Cogliati, S., López-Olaneta, M., ... Lara-Pezzi, E. (2018). Activation of Serine One-Carbon Metabolism by Calcineurin β 1 Reduces Myocardial Hypertrophy and Improves Ventricular Function. *Journal of the American College of Cardiology*, 71(6), 654-667. doi:10.1016/j.jacc.2017.11.067



NATURE COMMUNICATIONS

Describen un mecanismo por el que las células cardiacas del pez cebra regeneran el corazón

Algunos animales como el pez cebra tienen una alta capacidad regenerativa, pudiendo recuperarse tras un daño cardíaco. Durante ese proceso, las células que componen el músculo cardíaco se dividen para renovar el tejido lesionado. Se desconoce en gran medida si todas las células contribuyen de la misma manera a la reconstrucción del músculo cardíaco. Ahora, investigadores del CNIC y de la Universidad de Berna (Suiza), liderados por **Nadia Mercader**, en colaboración con la Universidad de Zúrich (Suiza), han descubierto que, durante el proceso de regeneración, hay un alto grado de plasticidad entre los distintos tipos celulares del músculo cardíaco del pez cebra. El estudio se publicó en *Nature Communications*.

Tras un infarto agudo de miocardio, el corazón humano pierde millones de cardiomiocitos, las células que componen el músculo cardíaco. Sin embargo, existen animales con una alta capacidad regenerativa que pueden reemplazar el miocardio dañado con nuevos cardiomiocitos, como el pez cebra (*Danio rerio*). La clave de que el corazón del pez cebra sea capaz de restablecer su función cardíaca después de un infarto radica en el hecho de que sus cardiomiocitos son capaces de dividirse y repoblar la zona infartada, eliminando así el daño producido tras el infarto, algo que el corazón de la mayoría de los animales, incluido el ser humano, no es capaz de hacer.

En este trabajo los autores estudiaron dos tipos de cardiomiocitos, unos localizados en la parte más interna del corazón, las trabéculas, y otros en el exterior. Durante el proceso de regeneración, se ha asumido por norma que cada tipo celular da lugar al mismo tipo celular. Pero en la investigación se muestra que, durante el proceso de regeneración del corazón, los cardiomiocitos trabeculares también contribuyen a la regeneración de las paredes del corazón. Los resultados indican que hay un alto grado de plasticidad en los cardiomiocitos del pez cebra y que, además, existen distintas formas de reconstruir un corazón dañado.

Sánchez-Iranzo, H., Galardi-Castilla, M., Minguillón, C., Sanz-Morejón, A., González-Rosa, J. M., Felker, A., ... Mercader, N. (2018). *Tbx5a* lineage tracing shows cardiomyocyte plasticity during zebrafish heart regeneration. *Nature Communications*, 9(1), 428. doi:10.1038/s41467-017-02650-6

NATURE COMMUNICATIONS

El bloqueo de una proteasa podría mejorar la eficacia de la 'policía' celular intravascular frente a infecciones o cáncer

Investigadores del CNIC, dirigidos por la **Dra. Alicia G. Arroyo**, identificaron una función de una proteasa que puede convertirse en una futura diana farmacológica para el tratamiento de algunas infecciones e incluso para las metástasis tumorales. El trabajo, publicado en *Nature Communications*, ha verificado que el bloqueo de la proteasa MT4-MMP aumenta la actividad de rastreo intravascular de un tipo de leucocitos de nuestro sistema circulatorio, los monocitos patrulleros circulantes, que actúan como 'policías' ante la presencia de elementos extraños en la sangre. Los hallazgos tienen potenciales implicaciones clínicas, ya que podrían facilitar la eliminación de agentes extraños en el torrente circulatorio como patógenos o células tumorales. Por tanto, este trabajo abre nuevas posibilidades para mejorar el tratamiento de infecciones o prevenir metástasis que se encuentran en evaluación para ser patentadas.

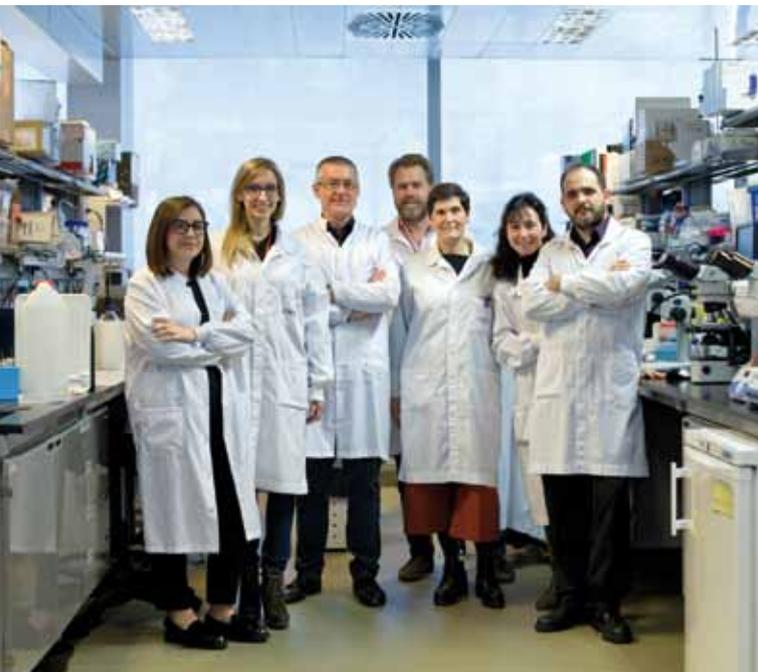


Nuestro sistema de defensa incluye células o leucocitos circulantes con funciones específicas. Entre ellos, hay una población de monocitos inflamatorios que responden rápidamente al daño en los tejidos saliendo del torrente circulatorio y generando una respuesta inmune. Pero además existe otra población de monocitos cuya función es rastrear el interior de los vasos, por lo que se denominan monocitos patrulleros, que raramente se diseminan hacia los tejidos y por ello se conoce peor su función en la inflamación.

Ahora, se ha profundizado en la función de estos monocitos patrulleros en enfermedad inflamatoria, así como en los mecanismos que regulan su actividad de rastreo intravascular utilizando como modelo de inflamación la aterosclerosis. Lo primero que observaron en las fases iniciales de la aterosclerosis fue que en ausencia de MT4-MMP, proteasa de la familia de las metaloproteasas de matriz extracelular, había una mayor abundancia

de macrófagos en las placas y se aceleraba la aterosclerosis en ratones alimentados con dieta rica en grasa. Además, se observó que, en las lesiones tempranas, la falta de MT4-MMP aumentaba selectivamente la llegada de monocitos patrulleros al vaso inflamado sin afectar a los monocitos inflamatorios. Pero, cuando los científicos trataron a los ratones deficientes en MT4-MMP con un inhibidor de CCR5 usado en pacientes con VIH, Maraviroc, vieron que bloqueaba la llegada de monocitos patrulleros a la placa y evitaba la acumulación de macrófagos y la aceleración de la aterosclerosis. Es decir, explica **Alicia G. Arroyo**, si se bloquea la función de esta proteasa en las fases iniciales se promueve la aterosclerosis, pero al mismo tiempo se podría obtener un efecto beneficioso para mejorar el tratamiento de infecciones o prevenir metástasis cancerosas. Sin embargo, concluía, "no sabemos si este efecto acelerador de la aterosclerosis se mantiene en el tiempo y es algo que habría que analizar".

Clemente, C., Rius, C., Alonso-Herranz, L., Martín-Alonso, M., Pollán, Á., Camafeita, E., ... Arroyo, A. G. (2018). *MT4-MMP deficiency increases patrolling monocyte recruitment to early lesions and accelerates atherosclerosis*. **Nature Communications**, 9(1), 910. doi:10.1038/s41467-018-03351-4



CIRCULATION

Descubren a los responsables de la aterosclerosis acelerada y muerte prematura en progeria

El síndrome de Hutchinson-Gilford (HGPS, o progeria) es una enfermedad genética muy rara que afecta a menos de 400 personas en todo el mundo y para la que no hay tratamiento eficaz. Su característica más importante es el envejecimiento prematuro acompañado de desarrollo acelerado de aterosclerosis y muerte prematura

a una edad media de 14 años, predominantemente por infarto de miocardio o ictus cerebral, procesos patológicos causados por la ruptura de lesiones ateroscleróticas inestables. Ahora, investigadores del CNIC y del CIBER de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), liderados por el **Dr. Vicente Andrés**, han creado el primer modelo de ratón que padece aceleramiento de aterosclerosis inducido por la proteína progerina, implicada en el desarrollo de la HGPS. En estos animales han mostrado que las células de músculo liso de los vasos son las principales responsables del aceleramiento de la aterosclerosis y muerte prematura características. Los resultados de este estudio se publican en la revista **Circulation** y señalan a las células de músculo liso como una posible diana terapéutica para combatir la aterosclerosis prematura en la progeria. El trabajo se ha realizado en colaboración con el **Dr. Carlos López-Otín**, de la Universidad de Oviedo, y el **Dr. Jacob Bentzon**, del CNIC.

La ausencia de un tratamiento eficaz o de cura para los pacientes con HGPS se debe al limitado conocimiento que se tiene actualmente sobre los mecanismos responsables de la aceleración de la aterosclerosis en progeria, en gran parte debido a la falta de modelos animales apropiados. Ahora, utilizando ratones con la mutación responsable de la enfermedad que expresan progerina en todos sus tejidos, han generado el primer modelo animal de progeria que presenta aterosclerosis prematura, la causa principal de muerte en niños con HGPS. Además, han generado y analizado ratones que expresan progerina solo en diferentes células involucradas en el desarrollo de aterosclerosis para identificar qué células son las responsables de la patología cardiovascular en HGPS.

Estos resultados han permitido, además, identificar a las células del músculo liso de la pared arterial como un posible objetivo terapéutico para combatir la aterosclerosis prematura en HGPS. Según el **Dr. Vicente Andrés**, "disponer de este nuevo modelo animal nos está permitiendo avanzar en el conocimiento de los mecanismos moleculares y celulares que provocan enfermedad cardiovascular y envejecimiento acelerado en progeria, un objetivo indispensable para poder desarrollar nuevas terapias para tratar eficazmente a pacientes afectados por esta grave enfermedad". Asimismo, agrega, "teniendo en cuenta que la expresión de progerina se ha detectado en células y tejidos de individuos no afectados de HGPS y que el envejecimiento prematuro y fisiológico comparten muchos mecanismos y síntomas, la investigación en progeria puede contribuir a identificar mecanismos causantes del envejecimiento normal y ayudar a promover un envejecimiento más saludable".

Hamczyk, M. R., Villa-Bellosta, R., Gonzalo, P., Andrés-Manzano, M. J., Nogales, P., Bentzon, J. F., ... Andrés, V. (2018). *Vascular Smooth Muscle-Specific Progerin Expression Accelerates Atherosclerosis and Death in a Mouse Model of Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome*. **Circulation**. doi:10.1161/circulationaha.117.030856

SCIENCE TRANSLATIONAL MEDICINE**Identifican una prometedora diana para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca**

Investigadores del CNIC, coordinados por el **Dr. José Antonio Enríquez**, han descrito una nueva diana terapéutica para la prevención de la insuficiencia cardiaca, una de las causas más importantes de mortalidad en todo el mundo. Se trata de una proteasa, localizada en la mitocondria (OMA1), que se activa cuando se estresa el corazón y cuya inhibición protege a las células cardiacas o cardiomiocitos evitando así su muerte y el deterioro de la función cardiaca. El estudio se publicó en **Science Translational Medicine**.

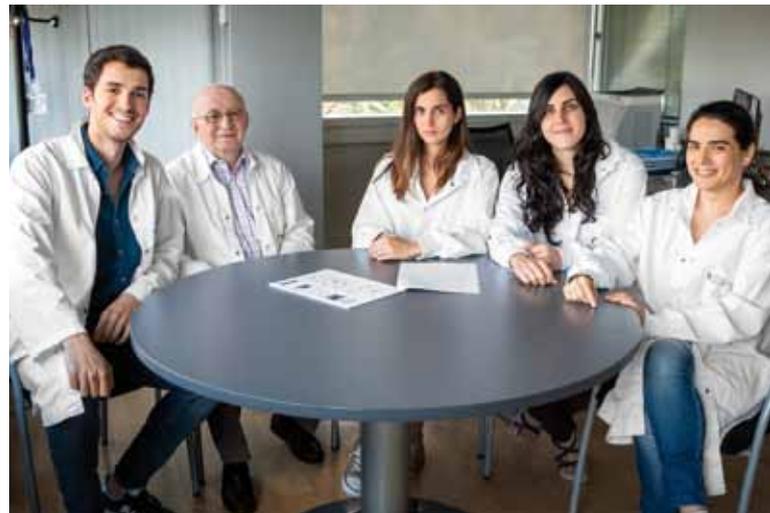
Para que el corazón funcione correctamente se necesita que haya una capacidad contráctil y una producción de energía constante y controlada para que todos los tejidos reciban el oxígeno necesario. La mitocondria es el orgánulo subcelular encargado de coordinar ambos procesos (producción de energía y control del calcio como regulador de la contracción muscular) y también es el mayor productor celular de especies reactivas de oxígeno (ROS), que a niveles elevados resultan tóxicas para la célula. Además, con el fin de garantizar una función adecuada de las células musculares del corazón, la mitocondria tiene que mantener una correcta estructura interna y ser capaz de controlar la excesiva producción de ROS causada por el sobreesfuerzo contráctil en situaciones de exceso de trabajo, hipertensión u otros tipos de estrés.

En esta investigación se evaluaron tres modelos independientes de insuficiencia cardiaca que cursan con diversa sintomatología: taquicardia crónica, hipertensión crónica e isquemia del miocardio con hipertrofia. Independientemente del tipo de estrés, en los tres modelos se induce daño cardiaco. Los resultados indican que, independientemente de la causa inicial que provoca la insuficiencia cardiaca, los tres modelos comparten características comunes e implican a la mitocondria.



Los investigadores vieron asimismo que para que se desencadenen las alteraciones morfológicas de la membrana interna mitocondrial es preciso la activación de la proteasa OMA1. Esta proteasa procesa su única diana descrita hasta la fecha (OPA1), una proteína mitocondrial responsable de mantener la estructura característica en crestas de la mitocondria. En el estudio se ha visto que en el modelo de ratón la eliminación de la proteasa OMA1 previene la insuficiencia cardiaca en los tres modelos estudiados y, por lo tanto, juega un papel directo en la protección de cardiomiocitos. Estos resultados, concluyen los investigadores, identifican a OMA1 como una prometedora diana terapéutica para la insuficiencia cardiaca.

Acín-Pérez, R., Lechuga-Vieco, A. V., Del Mar Muñoz, M., Nieto-Arellano, R., Torroja, C., Sánchez-Cabo, F., ... Enríquez, J. A. (2018). *Ablation of the stress protease OMA1 protects against heart failure in mice*. **Science Translational Medicine**, 10(434), eaan4935. doi:10.1126/scitranslmed.aan4935

**NATURE COMMUNICATIONS****El ADN mitocondrial en los exosomas, la alerta que inicia la respuesta antiviral**

El grupo del **Profesor Francisco Sánchez-Madrid** del CNIC aporta información valiosa acerca de los mecanismos de defensa del sistema inmune en el aprendizaje temprano para responder a patógenos como virus o bacterias. Los datos de esta investigación, publicada en **Nature Communications**, contribuyen a la comprensión de los procesos celulares que se inician en los primeros momentos y explican cómo se comunican los distintos componentes de las infecciones celulares del sistema inmune para dar una respuesta efectiva frente a patógenos.

Los investigadores del CNIC han determinado que el ADN mitocondrial contenido en nanovesículas provoca un estado de alerta en las células receptoras que permite la activación del programa genético antiviral. Estas nanovesículas, conocidas como exosomas, son produci-

das por los linfocitos T y captadas por las células dendríticas mediante contactos intercelulares.

Hasta ahora se habían estudiado las rutas de activación en las células T tras la sinapsis inmune; sin embargo, tanto la identidad de las señales recibidas como sus efectos funcionales en las células dendríticas habían recibido menor atención. Este laboratorio había descrito previamente la capacidad de las células T para transferir exosomas a las células dendríticas durante la sinapsis inmune.

Los investigadores describen en este nuevo trabajo que dichas nanovesículas portan ADN y proteínas de origen mitocondrial. El estudio desvela cómo los componentes de origen mitocondrial se dirigen al sistema endosomal, donde se forman los exosomas posteriormente secretados, demostrando la estrecha relación entre los compartimentos endosomal y mitocondrial.

En conjunto, estos descubrimientos contribuyen a la comprensión de los procesos celulares iniciados tras la sinapsis inmune y cómo se comunican los componentes celulares del sistema inmune innato y adaptativo para dar una respuesta efectiva frente a patógenos.

Torralba, D., Baixauli, F., Villarroya-Beltri, C., Fernández-Delgado, I., Latorre-Pellicer, A., Acín-Pérez, R., ... Sánchez-Madrid, F. (2018). *Priming of dendritic cells by DNA-containing extracellular vesicles from activated T cells through antigen-driven contacts*. **Nature Communications**, 9(1), 2658.
doi:10.1038/s41467-018-05077-9

PLOS BIOLOGY

P38 alfa: el interruptor para controlar la obesidad y la diabetes

Una de las líneas de investigación para tratar el problema de salud mundial que supone la obesidad sería la manipulación de la grasa parda, un tipo de grasa 'buena' que quema energía para mantener la temperatura corporal adecuada. Ahora, el grupo de la **Dra. Guadalupe Sabio** del CNIC acaba de desvelar el mecanismo por el que la grasa parda se activa para producir calor eliminando el exceso de grasa. Los resultados, que se publicaron en **PLoS Biology**, tienen potenciales implicaciones clínicas para el tratamiento de la obesidad y algunas enfermedades relacionadas con ella, como la diabetes.

Este grupo desarrolla desde hace tiempo una prometedora línea de investigación dirigida a comprender los mecanismos necesarios para activar esta grasa parda con el objetivo de eliminar el exceso de grasa que acumulan las personas obesas. Las investigadoras han demostrado, en más de 150 muestras de tejido adiposo humano, que la proteína p38 alfa se encuentra en menor cantidad en las personas más obesas y se sugiere que la p38 alfa podría regular una proteína clave para activar la grasa parda, de-

nominada UCP1, que es la responsable de eliminar el exceso de grasa en forma de calor.

En sus investigaciones con ratones modificados genéticamente y carentes de p38 alfa, las científicas han demostrado que su ausencia en el tejido adiposo protege a los ratones frente a la obesidad a pesar de ser alimentados con una dieta grasa. Esta protección se debe a que la falta de la proteína p38 alfa activa la grasa parda, eliminando así el exceso de grasa blanca en forma de calor. Además, y no menos relevante, el estudio muestra que estos ratones, carentes de p38 alfa, están protegidos también frente a la diabetes y al hígado graso. Para la coordinadora del estudio, la **Dra. Sabio**, estos resultados son muy prometedores, ya que "sugieren que la inhibición farmacológica de p38 alfa podría ser utilizada como terapia contra la obesidad".

La investigación también ha arrojado otro dato importante: la proteína p38 alfa controla la activación de otra proteína de la misma familia, p38 delta, que sería la encargada de regular la temperatura. Así, cuando los ratones son sometidos a bajas temperaturas, p38 delta se activa, aumentando la actividad de la grasa parda. Los ratones carentes de p38 alfa tienen sobreactivada la p38 delta, lo que les confiere protección frente a la obesidad. ■



Matesanz, N., Nikolic, I., Leiva, M., Pulgarín-Alfaro, M., Santamans, A. M., Bernardo, E., ... Sabio, G. (2018). *p38alpha blocks brown adipose tissue thermogenesis through p38delta inhibition*. **PLoS Biology**, 16(7), e2004455.
doi:10.1371/journal.pbio.2004455

CONVENIOS CNIC:

COMPROMISO PARA AVANZAR EN EL CONOCIMIENTO DE LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

DOS CONVENIOS FIRMADOS DURANTE ESTE AÑO POR EL CNIC CONFIRMAN EL COMPROMISO DE ESTE CENTRO DE INVESTIGACIÓN PARA **AVANZAR EN EL CONOCIMIENTO DE LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES**, TANTO DESDE LA INVESTIGACIÓN BÁSICA COMO CLÍNICA

El pasado mes de abril el CNIC y la Xerencia De Xestión Integrada de A Coruña (XXIAC)-Fundación Profesor Novoa Santos (FPNS) firmaron un convenio para la realización del proyecto 'Desarrollo de modelos animales grandes de experimentación en cirugía cardiaca con circulación extracorpórea y parada cardiaca'. A la firma del convenio asistieron: el **Dr. Valentín Fuster**, Director General del CNIC; **D. Alberto Sanz Belmar**, Director Gerente del CNIC; **D. Luis Verde Remeseiro**, Gerente de la XXIAC y Presidente de la FPNS; el **Dr. Borja Ibáñez**, Director de Investigación Clínica del CNIC, y el **Dr. Víctor Bautista Hernández**, de la XXIAC y la FPNS.

El objetivo de este acuerdo es crear modelos animales de experimentación en cirugía cardiaca con circulación extracorpórea y parada cardiaca. Concretamente, se desarrollará un modelo animal porcino estable y reproducible de estenosis valvular aórtica severa y calcificada y se testará el posible beneficio de una nueva estrategia terapéutica basada en el trasplante de mitocondrias.

El presente convenio se establece con una duración de 4 años, desde el 15 de diciembre de 2017 hasta el 14 de diciembre de 2021 y su investigador principal es el **Dr. Víctor Bautista Hernández**, responsable de Cirugía Cardiaca Infantil y Congénita y Coordinador del Grupo de Investigación de Cardiopatía Estructural y Congénita, de la XXIAC y la FPNS.

El proyecto comporta cuatro fases, cada una con sus respectivos objetivos específicos, que sirven para construir un modelo reproducible y estable de estenosis valvular aórtica severa y calcificada.

FIBAO

En esta misma línea y con el objetivo de intercambiar los conocimientos y experiencias de los profesionales de ambas entidades y avanzar en la prevención y tratamiento de las enfermedades cardiovasculares, el CNIC y la Fundación Pública Andaluza para la Investigación Biosanitaria de Andalucía Oriental (Fibao) firmaron un convenio en junio de 2018. Su principal objetivo es facilitar la cooperación y el apoyo al desarrollo de líneas de investigación científica del



ámbito de la biomedicina y de la investigación clínica, así como de la mejora en la formación en el ámbito científico. En definitiva, la unión va encaminada a impulsar actividades de colaboración entre ambas partes para fomentar la investigación.

En concreto, este convenio de colaboración se centrará inicialmente en la participación conjunta en proyectos de investigación común para aunar esfuerzos entre hospitales y centros sanitarios entre el CNIC y Fibao; así como en la colaboración en programas de alta especialización de personal y del desarrollo de actividades científicas y de formación, divulgación y prevención. ■



LA CNIC CONFERENCE 2017

SOBRE FIBRILACIÓN AURICULAR AUNÓ UNA PERSPECTIVA GLOBAL DESDE LAS BASES GENÉTICAS HASTA LOS NUEVOS AVANCES EN EL TRATAMIENTO CLÍNICO

Los pasados 3 y 4 de noviembre de 2017 se celebró en el CNIC la VII edición de las CNIC Conferences, reuniones científicas que son ya una referencia para los investigadores cardiovasculares de todo el mundo. En esta ocasión la reunión se dedicó a la fibrilación auricular y fue organizada por los investigadores del CNIC **David Filgueiras**, **José Jalife** y **Miguel Manzanares**, y por el investigador de la Universidad de la Sorbona, en París, **Stéphane Hatem**. La reunión, titulada 'Atrial Fibrillation: from Mechanisms to Population Science', acogió a 126 expertos mundiales en el campo de la fibrilación auricular en áreas de experiencia muy diferentes: genómica y epigenómica, patogénesis, terapia génica, modelos animales y enfermedad humana.

El objetivo central de esta CNIC Conference fue reunir a algunos de los principales expertos en la fibrilación auricular de Europa y EE.UU. para presentar y debatir sobre las últimas novedades en ciencias fundamentales, tras-

lacionales, clínicas y de población y avances tecnológicos en este campo. En esta ocasión, los expertos trasladaron los últimos datos y conocimientos sobre los avances en la genética poblacional que han demostrado que hay genes estrechamente relacionados con la enfermedad, lo que abre nuevas perspectivas en el conocimiento de las bases moleculares de la fibrilación auricular, el trastorno del ritmo cardiaco más común en el mundo, con un gran impacto sobre la salud pública.

Los investigadores también concluyeron que las interacciones de complejos macro-moleculares de canales iónicos a nivel auricular también se postulan como dianas potencialmente eficaces en la prevención y tratamiento de la fibrilación auricular. Durante la CNIC Conference se presentaron asimismo algunos trabajos en el área clínica que muestran que tanto el cartografiado desde superficie como el intracardiaco están proporcionando un valor añadido al aislamiento convencional de las venas pulmonares

para un tratamiento más eficaz de la fibrilación auricular en los casos complejos.

No hay que olvidar que la fibrilación auricular afecta a más de 30 millones de personas en todo el mundo y, en España, se estima que hay más de 600.000 personas con esta enfermedad. Además, se calcula que alrededor del 25% de la población mundial mayor de 40 años la padecerá en el transcurso de su vida. Sin embargo, a pesar de más de 100 años de investigación, los mecanismos que inician, mantienen y perpetúan la fibrilación auricular no se comprenden por completo, lo que probablemente explica por qué la terapia ha sido decepcionante hasta la fecha. Por ello, el campo de las arritmias y la estimulación cardíaca, su tratamiento y mejora de la esperanza de vida de los que la sufren es una de las prioridades de la investigación cardiológica.

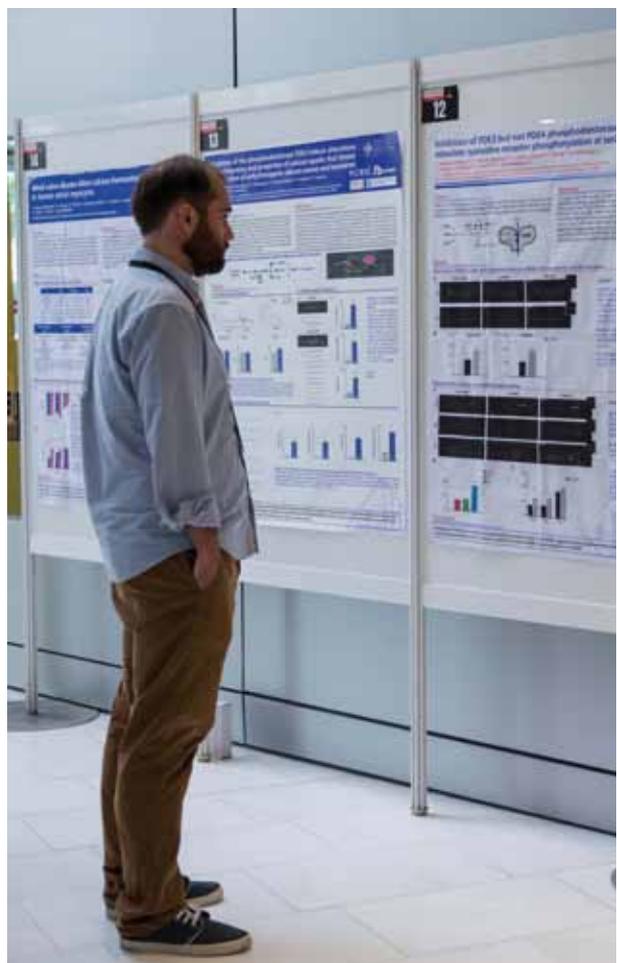
La conferencia contó además con el apoyo de la Fundación Interhospitalaria para la Investigación Cardiovascular, que otorgó dos premios a la mejor comunicación oral y al mejor póster. Los premios, financiados con 1.000 euros cada uno, correspondieron a:

- **Mejor charla corta:** Raquel Rouco, del Center for Arrhythmia Research (EE.UU.) y CNIC, por la presentación "Genomic expression during atrial fibrillation progression in a sheep model of persistent AF".
- **Mejor póster:** David Tinaquero, del Departamento de Farmacología de la Universidad Complutense de Madrid, por la presentación del trabajo titulada "A DLG1 polymorphism shortens the action potential duration and the QT interval".

En la próxima edición, que llevará el título de 'Emerging Concepts in Cardiovascular Biology' se abordará la función de los vasos sanguíneos en el desarrollo cardíaco y en la enfermedad. La conferencia reunirá a los más importantes científicos en el campo de la investigación cardiovascular, para presentar y discutir sus últimos hallazgos y será coordinada por el **Dr. Rui Benedito** y el **Dr. José Luis de la Pompa**, del CNIC; el **Dr. José María Pérez Tomares**, del Instituto Investigación Biomédica de Málaga, y el **Dr. Didier Stainier**, del Max Planck Institute (Alemania). ■

El premio a la mejor charla corta fue para Raquel Rouco (Center for Arrhythmia Research y CNIC)

El premio al mejor póster fue para David Tinaquero (Universidad Complutense de Madrid)



LA INVERSIÓN ECONÓMICA PÚBLICO PRIVADA SERÁ CLAVE PARA RECUPERAR EL TALENTO

Para promover la investigación científica de excelencia en España resultará fundamental promocionar la inversión económica público privada. Durante el encuentro que mantuvieron en el CNIC el Ministro de Ciencia, Innovación y Universidades, **D. Pedro Duque**, y el Director General del CNIC, el **Dr. Valentín Fuster**, se subrayó que los Gobiernos deben fomentar las condiciones para hacer rentables inversiones privadas en estos proyectos científicos, facilitarlas a través de normativas que favorezcan la financiación privada y proporcionar fondos públicos donde sea apropiado. "Nos jugamos mucho, y cuanto más tardemos en ponernos al nivel necesario, más costará recuperar", afirmó el Ministro.

Tanto el Ministro como el Director del CNIC consideran que solo con aumento de recursos se podrá recuperar el talento que en los últimos años se ha desperdigado por el mundo. "España tiene un talento extraordinario y espero que, con un Ministerio de Ciencia, y sobre todo con un Ministro de la valía del actual, sigamos avanzando. No hay que mirar el pasado, sino el futuro".

El Ministro, durante su visita al CNIC, estuvo acompañado por el Subsecretario de Ciencia, **Pablo Martín**, y asistió a la reunión del Patronato de la **Fundación Pro CNIC**, presidida por **D. Luis de Carlos**, Presidente de la **Fundación Pro CNIC**, en la que pudo conocer las actividades que esta Fundación lleva a cabo. ■



ENCUENTRO REPSOL: EL FUTURO DE LA SALUD, CON EL DR. VALENTÍN FUSTER

El Director General del CNIC, el **Dr. Valentín Fuster**, mantuvo un encuentro con los accionistas de Repsol en el CNIC en un acto de promoción de la salud. Además, los accionistas pudieron conocer los principales hallazgos científicos-médicos del centro durante un desayuno informal en el que charlaron con el **Dr. Fuster** y cuatro investigadores del CNIC: el **Dr. José María Castellano**, el **Dr. Antonio Fernández Ortiz**, la **Dra. Pilar Martín** y el **Dr. Gonzalo Pizarro**.

El acto contó con la presencia de **D. Arturo Gonzalo de Aizpiri**, Director Corporativo de Personas y Organización

de Repsol y Patrono de Fundación Repsol; **D. Gonzalo Vázquez Villanueva**, Subdirector de Programas Institucionales y Culturales; **D. David Fernández de Heredia Anaya**, Gerente Sr. de Relación con Accionistas y Contenidos Digitales; **D. Rafael del Portillo García**, Director de RR.LL., Gestión Jurídico Laboral y Salud en el Trabajo; **Dña. Margarita Lozares Villacañas**, Gerente de Soporte y Comunicación en Salud y Bienestar; **Dña. Cristina Ordóñez Fernández**, Gerente Sr. de Salud y Bienestar, y la **Dra. María Jesús Álvarez Vázquez** y el **Dr. Javier Sánchez Lores**, del Departamento Médico. ■



Los accionistas de Repsol compartieron un desayuno informal con el Dr. Fuster y cuatro investigadores del CNIC: el Dr. José María Castellano, el Dr. Antonio Fernández Ortiz, la Dra. Pilar Martín y el Dr. Gonzalo Pizarro





'LA TRIBU DEL CORAZÓN'

El Proyecto Social de Mediaset España, junto a la **Fundación Pro CNIC** y el **doctor Valentín Fuster**, han puesto en marcha 'La tribu del corazón', una comunidad que busca concienciar sobre las enfermedades cardiovasculares. "Tener un corazón sano está en tu mano" es el lema con el que parte 'La tribu del corazón'. Cuidar como se merece este órgano que mueve el mundo y nos da la vida es el objetivo de esta nueva campaña. Se persigue sensibilizar a través de la música, el arte y el humor sobre la necesidad de tener hábitos de vida saludable para prevenir las enfermedades cardiovasculares.

La iniciativa fue aplaudida por la entonces Ministra de Sanidad, **Dolors Montserrat**, porque proviene de la empresa privada, desde Mediaset y **Pro CNIC**, y porque, junto con las administraciones públicas, puede ayudar a aumentar la concienciación de la población sobre la necesidad de cuidarse y llevar una vida sana para prevenir las enfermedades cardiovasculares, responsables de la muerte de 17 millones de personas cada año en todo el mundo.

La **Fundación Pro CNIC**, presidida por **Luis de Carlos Beltrán**, demuestra de esta forma una vez más la gran apuesta de las empresas que la conforman por mejorar la calidad de vida de los ciudadanos, invirtiendo en I+D+I

e investigando las enfermedades cardiovasculares, pero, además, ayudando a la promoción de hábitos saludables como en esta ocasión.

El precedente de esta campaña se puso en marcha junto a Fundación MAPFRE, también patrono de **Pro CNIC**, la Fundación Española del Corazón y la Comunidad de Madrid, con 'Mujeres por el corazón'. Esta campaña se inició en 2014 para sensibilizar y facilitar el reconocimiento precoz de los síntomas de las enfermedades cardiovasculares y fomentar hábitos de vida saludable, y cuenta con **Ana Rosa Quintana, Mónica Naranjo** y **Ruth Beitia** como prescriptoras.

Además, '12 Meses' lanzó el documental *El corazón resistente* del **Doctor Valentín Fuster**. Dirigido por la nominada al Oscar al Mejor Documental **Susan Froemke**, muestra la labor preventiva y terapéutica del doctor en diversas partes del mundo con la adaptación y superación como protagonistas. "Tenemos que sentir pasión por lo que hacemos porque cada día cambia, los sueños se pierden y somos débiles, la debilidad nos domina. La cuestión es cuánto podemos interactuar. Si tienes la suerte de poder transmitir algo a alguien para que mejore su vida, nunca desfallece.", asegura el **Dr. Fuster**. ■

PREMIOS Y BECAS



**EL DR. VALENTÍN FUSTER
RECIBE LA GRAN CRUZ
DE LA ORDEN CIVIL DE ALFONSO X EL SABIO**

El **Dr. Valentín Fuster**, Director General del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III (CNIC), recibió la Gran Cruz de la Orden Civil de Alfonso X El Sabio, un galardón que premia a personas físicas y jurídicas y a entidades tanto españolas como extranjeras que se hayan distinguido por los méritos contraídos en los campos de la educación, la ciencia, la cultura, la docencia y la investigación o que hayan prestado servicios destacados en cualquiera de ellos en España o en el ámbito internacional.

**DAVID SANCHO, PREMIO A JOVEN TALENTO
EN INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA
CONSTANTES Y VITALES**

El **doctor David Sancho** recibió el Premio a Joven Talento en Investigación Biomédica Constantes y Vitales. Constantes y Vitales, la primera campaña de Responsabilidad Corporativa de La Sexta emprendida junto a Fundación AXA, tiene el objetivo de potenciar, poner en valor, apoyar y fortalecer la labor investigadora de los científicos españoles en el ámbito de la biomedicina, así como las campañas de prevención en salud.





GUADALUPE SABIO GANA LA PRIMERA EDICIÓN DEL PREMIO A LA INVESTIGACIÓN DE LA FUNDACIÓN JESÚS SERRA

Guadalupe Sabio Buzo recibió junto a **Pablo Pérez Martínez**, del Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC), el I Premio a la Investigación otorgado por la Fundación Jesús Serra, dirigido a científicos, de hasta 45 años de edad, especializados en nutrición, alimentación y salud. El premio, que cuenta con una dotación económica de 50.000 € (en este caso 25.000 al ser ex aequo), tiene como objetivo incentivar la investigación en un campo fundamental: la relación entre la nutrición y la salud.

Además, la **Dra. Sabio** ha sido incluida en la red de jóvenes investigadores de EMBO, una organización de más de 1.700 investigadores líderes que promueve la excelencia en las ciencias de la vida. La **Dra. Sabio** es una de los 28 jóvenes investigadores que se unen a una red de 47 jóvenes investigadores y de 417 investigadores que lo fueron, y que representan a los mejores líderes de grupos emergentes en la investigación en biociencias en Europa y otras zonas del mundo.

LA CAMPAÑA MUJERES POR EL CORAZÓN, PREMIO iMUJER EN LA CATEGORÍA "INICIATIVA SALUDABLE"

La Campaña Mujeres por el Corazón, iniciativa de la Fundación MAPFRE, la **Fundación Pro CNIC**, la Comunidad de Madrid y la Fundación Española del Corazón (FEC), entidad promovida por la Sociedad Española de Cardiología (SEC), fue galardonada con el premio iMujer a la Iniciativa Saludable, campaña que tiene como objetivo sensibilizar acerca de la importancia del reconocimiento precoz de los síntomas y de la necesidad de mantener un estilo de vida saludable que contribuya a reducir el impacto de la enfermedad cardiovascular en la mujer. La campaña, avalada por el Director General del CNIC, el **Dr. Valentín Fuster**, incluye una guía "Cuídate, Corazón" con 52 páginas que reúne una radiografía de la situación del corazón femenino a través de los datos estadísticos más destacados, un repaso de las principales enfermedades cardiovasculares, ¿por qué el estrés es un riesgo para el corazón?, cómo identificarlo y gestionarlo, y 11 alimentos que blindan el corazón. Asimismo, con el objetivo de informar a la población femenina sobre cómo ayudar a prevenir un infarto, reconocer los principales síntomas y saber actuar en el caso de que se produzca, la Fundación MAPFRE ha habilitado un autobús que recorre distintos municipios de la región, con el objetivo de realizar pruebas médicas rápidas y gratuitas.



XAVIER ROSELLÓ RECIBE EL PREMIO "ORIOI BONNÍN"

El **Dr. Xavier Rosselló**, investigador del CNIC, recibió el Premio 'Oriol Bonnín' a la investigación en patología cardiocirculatoria, convocado por el Instituto de Investigación Sanitaria Illes Balears, el Servicio de Salud y el Hospital Universitario Son Espases. El premio "Oriol Bonnín" está patrocinado por la Obra Social "la Caixa". **Xavier Rosselló**, con el proyecto "Targeting myocardial infarction consequences in the acute and chronic setting using experimental and statistical approaches", obtendrá los 3.000 euros con los que está dotado el premio.



CUATRO ESTUDIANTES DEL CNIC, GALARDONADOS EN EL CERTAMEN ARQUÍMEDES

Dos estudiantes del CNIC, **José Pedro Manzano** y **Agustín Clemente**, han sido los ganadores del primer premio en sus respectivas áreas del Certamen Arquímedes, y otros dos, **María Crespo Ruiz-Cabello** y **Antonio Barral Gil**, han sido merecedores de un accésit. Los cuatro estudiantes, tutelados por los investigadores del CNIC **Dra. Guadalupe Sabio**, **Dr. Eduardo Oliver**, **Dr. Borja Ibáñez** y **Dr. Miguel Manzanares**, recibirán una dotación económica: los ganadores recibirán un premio de 6.000 €, y sus tutores de 2.000 €, mientras que los accésits y sus

tutores obtendrán 2.000 € cada uno. El Certamen está organizado por el Ministerio de Educación y tiene un doble objetivo: fomentar la combinación de la docencia y la investigación en los centros universitarios españoles, y favorecer la incorporación de los jóvenes estudiantes al ámbito investigador mediante la concesión de premios a proyectos originales de investigación científica y tecnológica realizados por los mismos. En esta ocasión se han presentado más de 350 estudiantes, de los que 25 pasaron a la final.



LA FUNDACIÓN MADRI+D VISITA EL CNIC

El Director de la Fundación para el Conocimiento madri+d, **Jesús Sánchez Martos**, visitó el CNIC para conocer de primera mano sus principales líneas de investigación y explorar nuevas vías de colaboración.

De la mano de **Alberto Sanz**, Director Gerente; **Borja Ibáñez**, Director de Investigación Clínica; **Gonzalo Pizarro**, investigador; e **Iciar Areilza**, Secretaria General de la **Fundación ProCNIC**, el Director de la Fundación hizo un recorrido por el centro que empezó con una presentación de los distintos proyectos que desarrollan.

JULES HOFFMANN: CÓMO SER UN INVESTIGADOR CREATIVO

El **Profesor Jules Hoffmann**, galardonado con el Premio Nobel, visitó el CNIC gracias a Fundación AstraZeneca, como parte de la Nobel Prize Inspiration Initiative (NPii). Durante el evento, los asistentes tuvieron la oportunidad de escucharle hablar acerca de cómo ser un científico creativo.





PHDAY2017: UN EVENTO A LA ALTURA DE CUALQUIER CONGRESO INTERNACIONAL

La última edición del CNIC PhDay 2017 tuvo el lema 'State of the Art' y desarrolló dos actividades principales: charlas y talleres sobre temas que incluyen el entrenamiento y la motivación, arte y ciencia y nuevas fronteras en la ciencia; y una sesión de póster cuyo fin es promover la interacción entre los asistentes. Como novedad, este año siete de los premiados de la sesión de póster tuvieron un encuentro con el profesor de la Universidad de Estrasburgo y Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 2011, **Jules Hoffmann**.



EL CNIC SE ACERCA AL COLE

Estudiantes de 6º de Primaria o 1º, 2º y 3º de la ESO compartieron una jornada con investigadores del CNIC en distintas etapas de la carrera investigadora y pudieron plantearles sus dudas sobre la labor investigadora. Los mejores trabajos se premiaron con un diploma entregado por el **Dr. Valentín Fuster**.

SEMANA DE LA CIENCIA EN EL CNIC

Por sexto año consecutivo el CNIC participó en la Semana de la Ciencia 2017 con dos nuevas actividades: 'Un día en familia en CNIC', abierta a los más jóvenes, y la Jornada 'La vida en 3D: lo nuevo en microscopía', dirigida a público general.

'La vida en 3D: lo nuevo en microscopía' fue una jornada de puertas abiertas y visitas guiadas al CNIC que se celebró el sábado 11 de noviembre y permitió mostrar los avances en la microscopía en tres dimensiones de organismos en desarrollo.

'Un día en familia en CNIC' permitió a más de 80 niños de 4 a 14 años, acompañados de sus padres, acercarse a la ciencia. A través de teatro, animaciones y talleres científicos los niños se divertieron, pero también aprendieron con los experimentos que realizaron los científicos voluntarios del CNIC. Los niños realizaron experimentos titulados 'La magia de los alimentos: cuida con ellos tu corazón', 'Los vegetales son divertidos', '¿Cuántas bacterias hay en tus manos?' y 'Los anticuerpos mágicos', aprendieron qué es la fermentación, de qué está hecho el embutido, qué pasa cuando respiramos o respiran las plantas, y purificaron el ADN del tomate. ■



TRAIN2GAIN
WHAT'S ON
INSIDE SCIENCE
CNIC & SOCIETY

•••
cnic PULSE
otoño '18

