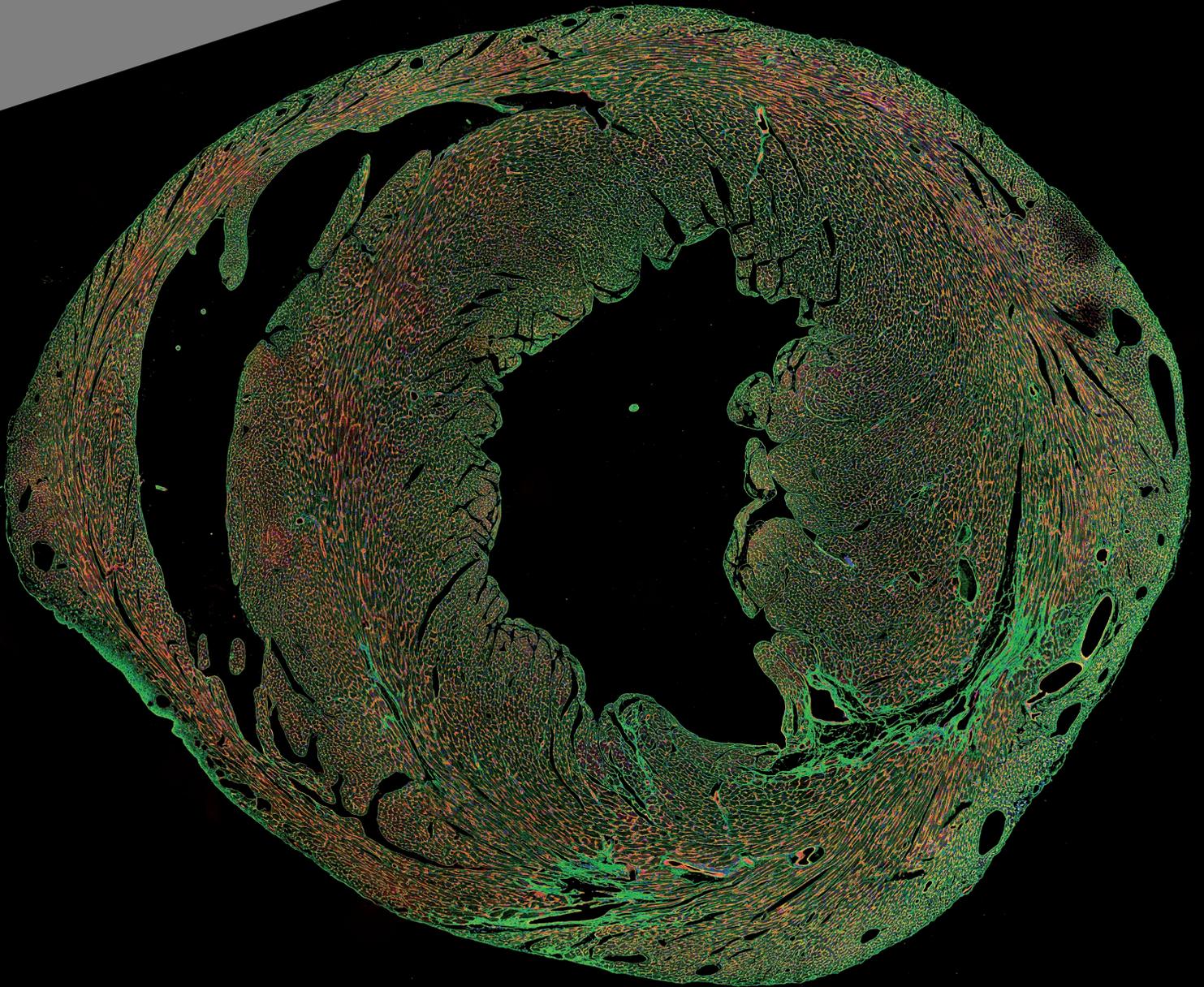


TRAIN2GAIN
WHAT'S ON
INSIDE SCIENCE
CNIC & SOCIETY

...
*cn***i**C PULSE

#18



contenidos #18

EDITORIAL

TRAIN2GAIN

- 4 Marina Pollán, directora del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) "Cuando tienes una masa crítica es más fácil atraer talento".
- 8 Conferencia CNIC Factores de Riesgo Cardiovascular y Salud Cerebral:
 - Costantino Iadecola. "La idea de que el Alzheimer podría tener un componente vascular no formaba parte de nuestro pensamiento".
 - Rebecca F. Gottesman. "Si le dices a alguien que si trata su hipertensión podría reducir su riesgo de demencia, eso asusta mucho más que la posibilidad de un infarto o un ictus".
 - Sandro Da Mesquita. "Lo que realmente me motiva es entender los mecanismos junto con su potencial beneficio clínico".
 - Hélène Girouard. "En la enfermedad de Alzheimer, la hipertensión es el principal factor de riesgo después de la edad."

WHAT'S ON

- 18 Alberto Pascual. "Querer vivir para siempre tampoco es algo óptimo para una especie".
- 21 Cristina García Cáceres. "No todo el mundo tiene que convertirse en líder de un grupo; también hay otros roles importantes".
- 24 Esther Lutgens. "La ciencia es el mejor trabajo que existe".
- 26 Ljubica Matic. "Los mentores son necesarios en cada una de las etapas de la carrera profesional".
- 29 Michael A. Laflamme. "Tarde o temprano vamos a lograr regenerar el corazón".
- 31 Pilar Alcaide. "La motivación es clave para una carrera investigadora satisfactoria y gratificante".
- 34 Michael P. Snyder. "Los beneficios de compartir datos superan los posibles daños".
- 37 Paul Riley. "Soy muy optimista sobre el futuro".

INSIDE SCIENCE

- 39 CNIC colidera REACT, un proyecto internacional de medicina de precisión para cambiar la prevención cardiovascular.
- 40 El proyecto REACTIVA, dirigido por el Dr. Miguel Torres del CNIC, recibe un ERC Advanced Grant.
- 41 El proyecto InnovAth, dirigido por el Dr. David Sancho, seleccionado por el ERC dentro de sus Proof of Concept grants.
- 42 CNIC y Fundación Occident celebran una jornada científica dentro del Programa de Investigadores Visitantes.
- 48 Programa Mujeres por África en el CNIC. Beatrice Oluwatayo, doctora en Fisiología por la Universidad de Benín, Nigeria.
- 50 Excelencia en divulgación científica.

53 CNIC & Society



Fundación **pro**cnic



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 flouis@cnic.es

Ayuda CEX2020-001041-5
financiada por:



PROTEGER EL CORAZÓN ES, CADA VEZ MÁS, PROTEGER LA MENTE

La relación entre la salud cardiovascular y el deterioro cognitivo en personas mayores es cada vez más clara. Lejos de ser una enfermedad exclusivamente cerebral, el Alzheimer parece tener una base vascular significativa, lo que obliga a reconsiderar el enfoque con el que se abordan estas enfermedades neurodegenerativas.

Durante la CNIC Conference 2024 "Factores de Riesgo Cardiovasculares y Salud Cerebral", se ha debatido el papel central que los factores de riesgo cardiovasculares juegan en la aparición y progresión de diversas formas de demencia. La conferencia resaltó que las alteraciones vasculares no solo afectan al corazón y los vasos sanguíneos, sino también al cerebro. Estas alteraciones, que pueden aparecer muchos años antes de los primeros síntomas cognitivos, ofrecen una ventana de oportunidad crucial para intervenir antes de que el daño sea irreversible.

Uno de los principales hallazgos discutidos es que los factores de riesgo cardiovascular, como la hipertensión, la diabetes, el tabaquismo y el sedentarismo, no solo incrementan el riesgo de enfermedad cardíaca, sino que también pueden provocar daños a largo plazo en la red de capilares del cerebro. Cualquier alteración crónica en estos vasos sanguíneos puede desencadenar o acelerar el deterioro cognitivo.

El enfoque tradicional sobre las enfermedades neurodegenerativas ha priorizado el estudio desde una perspectiva exclusivamente cerebral, pero la evidencia reciente señala que el sistema vascular también juega un papel crucial. Este cambio de paradigma es esencial para diseñar estrategias más eficaces de prevención y tratamiento. Los factores de riesgo cardiovascular, si son detectados y controlados a tiempo, pueden ofrecer una vía para reducir la incidencia de enfermedades como el Alzheimer.

Este enfoque integrador, que une los campos de la cardiología y la neurología, abre nuevas posibilidades para el tratamiento de enfermedades que afectan a millones de personas en todo el mundo. Al comprender mejor cómo interactúan los sistemas cardiovascular y cerebral, se puede avanzar en la prevención y, en última instancia, en la búsqueda de posibles curas para las enfermedades neurodegenerativas.

La ciencia apunta hacia una visión más holística de la salud, donde el corazón y el cerebro están interconectados. Cuidar la salud cardiovascular, mediante la adopción de hábitos de vida saludables y el control de los factores de riesgo, no solo prolonga la vida, sino que también puede



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

preservar la calidad de vida, evitando el deterioro cognitivo que tantas personas padecen en la vejez. Proteger el corazón es, cada vez más, proteger la mente.

El envejecimiento de la población y la sofisticación de los tratamientos en los países desarrollados han dejado claro que invertir en prevención es, en general, más eficiente que invertir en tratamiento, apunta Marina Pollán, Directora del Instituto de Salud Carlos III en este número del CNIC Pulse. Retrasar la aparición de enfermedades, dice, no solo mejora la salud de la población, sino que también es clave para mantener la sostenibilidad del sistema de salud. El desafío de la prevención, sin embargo, radica en que, a diferencia del tratamiento, no siempre es valorada por quienes se benefician, ya que el paciente futuro desconoce que su enfermedad ha sido evitada o retrasada.

Marina Pollán, directora del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII)

“CUANDO TIENES UNA MASA CRÍTICA ES MÁS FÁCIL ATRAER TALENTO”



Marina Pollán es profesora de Investigación del Centro Nacional de Epidemiología en el Instituto de Salud Carlos III desde 2016 y ha desempeñado el cargo de directora científica del Consorcio de Investigación Biomédica en Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP) desde 2017 y, desde el pasado mes de febrero, es la directora del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), organismo dependiente del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades. Se trata de la primera directora del ISCIII que ha desarrollado su carrera en el organismo ya que se incorporó en 1990. Fue directora del Centro Nacional de Epidemiología entre febrero de 2019 y octubre de 2022, coordinando la labor de dicho centro durante la pandemia COVID-19. También fue la coordinadora científica del Estudio Nacional de Seroprevalencia de la infección por SARS-CoV-2 (ENE-COVID), que ha tenido un gran reconocimiento internacional. Ha formado parte de la coordinación de evaluación de proyectos tanto en la Agencia Nacional de Evaluación y Prospectiva (ANEP) como en el Fondo de Investigación

Sanitaria (FIS) y ha participado en numerosos grupos de expertos y comités científicos nacionales e internacionales. Desde 2021 coordinaba el eje de Medicina Predictiva del proyecto IMPaCT (Infraestructura de Medicina de Precisión asociada a la Ciencia y la Tecnología), para crear con los Servicios de Salud de todas las Comunidades Autónomas una gran cohorte nacional asentada en Atención Primaria que sirva como infraestructura de investigación en nuestro país.

Asumió el cargo de Directora del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) en febrero de 2024, aunque lleva trabajando más de 30 años en el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). ¿Cómo valora estos primeros meses?

En primer lugar, a pesar de llevar muchos años vinculada al ISCIII, me he dado cuenta de que había muchas cosas que desconocía, especialmente aquellas relacionadas con la actividad del centro hacia el exterior. Durante este breve periodo de tiempo he podido conocer a muchísimas personas que tienen una vinculación con esta casa y proyectos de gran interés desconocidos para mí. Por ejemplo, no sabía que España tenía una posición tan importante dentro del ranking internacional en ensayos clínicos -somos el segundo país después de EEUU-; desconocía que éramos un país muy bien posicionado en terapias avanzadas, y tampoco conocía bien el CNIC, la Fundación CIEN o el CNIO.

¿De qué manera ser una persona que ha trabajado en el ISCIII tantos años le ha servido para asumir este reto?

Yo aprecio y quiero mucho al ISCIII, y eso se tiene que notar en las decisiones que vamos tomando. Es una responsabilidad, pero también me asusta un poco, porque el ISCIII es muy grande y es posible que se hayan generado muchas expectativas entre mis compañeros de que van a cambiar las cosas muy rápido y, a veces, no es tan fácil porque los cambios llevan tiempo y tam-

Los presupuestos son importantes porque cuando quieres hacer cosas nuevas, sin desatender lo que ya hay, la manera más sencilla es tener más financiación

bién necesitamos más personal y presupuesto. Creo que los cambios se producen en todas las organizaciones poco a poco, y el ISCIII no va a ser una excepción. Así que lo primero que hice cuando me nombraron fue escribir a todos mis compañeros y decirles que mi intención era cuidar y mejorar la casa y que debían tener paciencia porque, entonces era bastante consciente y ahora lo soy más, de que es una tarea complicada. Y lo es más con los presupuestos prorrogados.

¿Se pensó mucho asumir esta responsabilidad?

Recibí una llamada estando de vacaciones y mi primera impresión fue decir que no, no me voy a meter en ese lío, pensé. Pero luego empecé a considerar que podía ser una oportunidad y me planteé dos objetivos estratégicos. El primero cuidar la casa, es decir, mejorar la situación y la capacidad de investigación y de liderazgo de los buenos investigadores y técnicos que tenemos dentro del ISCIII. El otro objetivo importante en ese momento para mí, ahora tengo otros nuevos porque conozco más la institución, era apoyar el desarrollo de la Cohorte IMPaCT [Infraestructura de Medicina de Precisión asociada a la Ciencia y la Tecnología]. Me pareció que era una oportunidad y que tenía que decir que sí.

Ha mencionado los presupuestos prorrogados

Los presupuestos son importantes porque cuando quieres hacer cosas nuevas, sin desatender lo que ya hay, la manera más sencilla es tener más financiación. Por ejemplo, los centros de excelencia como CNIC, CNIO o la Fundación CIEN ya esperaban un incremento de su nominativa, que está justificado por la actividad que realizan. Lo mismo ocurría con el CIBER y también con algunas iniciativas de financiación que se desarrollan desde la subdirección de evaluación y fomento de la investigación, como por ejemplo el programa Fortalece, que va dirigido a los institutos de investigación sanitaria, o en el CDTI para financiar proyectos conjuntos entre equipos del Sistema Nacional de Salud y determinadas empresas biosanitarias que no vamos a poder poner en marcha por la prórroga de los presupuestos de este año. Lo mismo ocurre con los centros propios: para consolidar su labor, fortalecerla e impulsar nuevos objetivos que debemos asumir como principal institución de salud pública necesitamos más personal. Los presupuestos dictan mucho de lo que puedes hacer; no lo son todo, pero dicen mucho.

Creo que los cambios se producen en todas las organizaciones poco a poco, y el ISCIII no va a ser una excepción. Así que lo primero que hice cuando me nombraron fue escribir a todos mis compañeros y decirles que mi intención era cuidar y mejorar la casa y que debían tener paciencia porque, entonces era bastante consciente y ahora lo soy más, de que es una tarea complicada

En estos meses de trabajo, ¿qué necesidades ha identificado su equipo y cómo se han planteado abordarlas?

Desde el comité de dirección hemos debatido algunas ideas a desarrollar para fomentar la colaboración entre los diferentes centros que tiene el ISCIII. A veces, el hecho de estar en distintos campus -el ISCCII siempre ha tenido un campus en Majadahonda y otro en Chamartín (Madrid)- hace que haya desconocimiento del potencial que puede suponer unirse a un grupo de investigación que no es tu vecino. Y ahora tenemos un nuevo campus en Moncloa, donde están los laboratorios antidopaje. En ese sentido queremos lanzar una convocatoria interna de colaboración.

Yo llevo la colaboración en mi ADN, tal vez por necesidad, porque después de haber aprendido mucha metodología, y estar queriendo desarrollar estudios de Cohorte, que era muy difícil en este país, empecé a colaborar con clínicos, genetistas, etc. Siempre me ha resultado muy atractivo porque es muy estimulante ver que otra persona sabe lo que tú no. Creo que fomentar la colaboración nos va a llevar a mejores proyectos.

¿Qué otros retos tienen por delante?

Otro reto que tenemos es el aniversario de la Escuela Nacional de Sanidad, que cumple 100 años. Se trata de la institución más antigua de esta casa. Yo misma soy alumna de la Escuela Nacional de Sanidad. Tenemos una unidad vinculada con la Escuela de formación de médicos especialistas en medicina preventiva y salud pública. De aquí ha salido Pedro Gullón, que ahora mismo es el Director General de Salud Pública en el Ministerio de Sanidad, y la propia Ministra, que también es alumna, tiene muchas ganas de potenciar la Escuela. Es un área estratégica del ISCIII para apoyar también la formación continuada de los especialistas en el Sistema Nacional de salud. Por ello, necesitamos reforzar la Escuela.

El problema más grande que tenemos, que probablemente sea común a todas las Administraciones Públicas, es la falta de personal administrativo y de gestión. Sabemos que los sueldos de la Administración General del Estado no son competitivos, son más bien bajos comparados con los de las comunidades autónomas, y hemos sufrido durante años una descapitalización de personal que ahora mismo es grave. Nosotros solos no podemos resolver esta situación, porque los sueldos, los niveles, etc., vienen fijados por función pública. Se trata de un problema importante que se debería atajar.

Actualmente estamos en un proceso de estabilización y oferta de plazas, pero lo que nos ocurre con esos niveles que son más bajos es que son poco atractivos y los puestos se quedan sin cubrir. Es un problema en el que estamos trabajando porque somos conscientes que para hacer buena investigación necesitamos también personal técnico, de gestión, etc.

Atracción de talento. ¿Cómo hacer atractivo el Instituto para los investigadores?

Todavía no conozco la situación en todos los centros con tanta profundidad, pero mi centro, el Centro Nacional de Epidemiología, ha sido capaz de atraer talento en los últimos años. A los investigadores les gusta estar en un entorno en el que haya una masa crítica con quién puedan compartir ideas. Cuando tienes una masa crítica es más fácil atraer talento, a pesar de los sueldos, que son más competitivos en otros centros. Muchas personas valoran más estar en un sitio intelectualmente estimulante que ganar mucho dinero. El hecho de trabajar con colegas con los que compartir y aprender es una parte importante de la investigación.

Además, el ISCIII es una marca reconocible. Tenemos programas de atracción de talento tanto en la acción estratégica en salud, que es como se llama el conjunto de convocatorias que lanzamos desde el ISCIII, como en el área intramural. Tenemos contratos específicos para los institutos de investigación sanitaria para atraer talento. Pero también nuestro objetivo, además de atraer talento, es estabilizar ese talento, porque las convocatorias, por ejemplo, que tenemos para los institutos de investigación sanitaria, vienen con compromiso por parte de la Comunidad Autónoma de estabilizar a esas personas tras el contrato de 4 o 5 años. Y esto es un reto, porque a veces dentro del hospital para investigar hacen falta figuras que no están contempladas en lo que considera el personal estatutario como, por ejemplo, bioinformáticos, biólogos, bioquímicos, etc. Estas figuras aportan mucho a la investigación del hospital, pero las comunidades tienen dificultades en establecer cauces para fidelizarlas.

Ha hablado de financiación. ¿Se plantea el ISCIII nuevos modelos de financiación con la empresa privada?

Cuando yo empecé a trabajar en el ISCIII no se podía trabajar con la empresa privada. Ha cambiado mucho. De hecho, el año pasado tuvimos una convocatoria que unía grupos de investigación del sistema de salud con empresas biotecnológicas para trabajar conjuntamente. La parte del Sistema Nacional de Salud la financiaba el ISCIII y la de estas empresas lo hacía el CDTI. Tenemos también acuerdos con la Asociación Española contra el Cáncer, que es la principal organización no gubernamental financiadora de investigación en el ámbito del cáncer. Toda la financiación es bienvenida. La coordinación, por ejemplo, con la AECC para financiar proyectos de largo alcance ha permitido proyectos muy exitosos. Es un *win win*, pero

siempre tiene que estar tasado el papel de la empresa porque somos un organismo público de investigación.

Ha mencionado el proyecto IMPaCT como uno de los factores que le hizo asumir el cargo de directora del ISCIII.

IMPaCT es la iniciativa que puso en marcha en 2020 el ISCIII para impulsar la investigación en Medicina de Precisión; tiene una parte de medicina genómica y otra de ciencia de datos. El primer pilar es la Cohorte IMPaCT, que consiste en la generación de una infraestructura de una cohorte de al menos 200.000 personas cuya información a través de cuestionarios, pruebas de imagen, muestras biológicas, etc. esté disponible para la comunidad científica. El ejemplo es UK Biobank, que ha sido un modelo para la mayor parte de los países desarrollados. Ya cuando yo era directora del CIBER de Epidemiología y Salud Pública, convencí a Raquel Yotti, entonces directora del ISCIII, de que España, como país grande dentro de la Unión Europea, se merecía tener una cohorte propia. Porque aunque muchos investigadores utilizan los datos de UK Biobank, realmente no nos representa bien: ni por estilo de vida, ni en genética, ya que nosotros tenemos una estructura genética con una influencia muy grande de los árabes que estuvieron aquí 8 siglos. De hecho, se ha visto ya que los modelos de estimación poligénica de riesgo (PRS) no funcionan tan bien aquí como lo hacen en la población anglosajona. No es repetir por repetir, sino disponer de una infraestructura propia que permita obtener resultados aplicables a nuestro contexto.

Una de las novedades que incorpora la Cohorte IMPaCT, y así se estableció en la convocatoria, es que se está generando dentro del sistema de Atención Primaria de todas las comunidades autónomas. Y esto añade más dificultades para su puesta en marcha, porque Atención Primaria tiene sus propios problemas, pero al mismo tiempo está suponiendo una mayor tasa de participación, lo que supone que la cohorte será más representativa de la población de nuestro país.

Así, mientras que el UK Biobank tiene una participación de un 5%, nosotros estamos por encima del 30%, que es inusual. Ninguna de las cohortes que se han creado hasta ahora de este tipo tiene una participación tan alta.

Cuando se habla de cohortes poblacionales siempre sale el modelo escandinavo.

Los países escandinavos son el Gold estándar. Pero extrapolar ese modelo aquí es más difícil. Se trata de países pequeños con un sistema de recogida de información único; pero aquí tenemos 17 comunidades autónomas. En ese sentido, somos un país federal y por lo tanto ese modelo no es automáticamente trasladable aquí.

Se trata de un modelo estupendo porque tienes toda la información recogida ad hoc y puedes explotar y utilizarla, lo que se denomina Real World Data. La Cohorte

IMPACT supone otra cosa porque, normalmente, a la población general no se le hacen tantas pruebas. Tener información más en profundidad y muestras biológicas de personas que no necesariamente acuden al sistema por un problema de salud, sino que se reclutan por muestreo a partir de la tarjeta sanitaria, nos permite tener información antes de que aparezca la enfermedad. El CNIC, por ejemplo, tiene proyectos en este sentido, como la cohorte PESA, que es un modelo para todos nosotros.

Se trata de adelantarse a la enfermedad, como señala Valentín Fuster [Director General del CNIC], una visión que se va a generalizar cada vez más. El envejecimiento de la población, la sofisticación de los tratamientos, etc., en la mayoría de los países desarrollados ha puesto de manifiesto que invertir en prevención es, en general, más eficiente que invertir en tratamiento. Retrasar la enfermedad puede ser un aspecto clave para poder seguir manteniendo un sistema de salud, aparte de que mejora la salud de la población. El problema de la prevención es que, al contrario del tratamiento, no siempre tiene el reconocimiento del futuro paciente, que ignora que, en su caso, se ha evitado o retrasado la enfermedad.

De nuevo nos topamos con el problema de la financiación cortoplacista.

Ver en el futuro a largo plazo es lo más complicado. Se trata de convencer a los financiadores que lo que estamos haciendo en la Cohorte IMPACT va a tener resultados de aquí a 10 o 20 años. Sabemos que el UK Biobank empezó a producir un gran volumen de publicaciones a los 10 años de reclutamiento.

En el ISCIII queremos acelerar el proceso. Tenemos una estructura de financiación de proyectos a 3 años, como mucho 4 años, que hacen difícil lo de llevar a cabo una cohorte, porque requieren más tiempo. Tenemos la esperanza de que en cuanto completemos la implantación en todas las comunidades autónomas y se hayan establecido las normas sobre cómo utilizar esa información, la comunidad científica española aproveche este recurso para demostrar que es útil, que puede dar resultados de interés porque de otra manera no creo que se pueda mantener en el tiempo.

Además, teniendo en cuenta la actual financiación, hemos hecho un diseño de cohorte en el que estamos recogiendo muchísima información en la visita basal para que, si finalmente no pudiera mantenerse en el tiempo, tengamos suficientes datos como para que un seguimiento a través de la historia clínica fuera suficiente para, al menos, rentabilizar ese esfuerzo.

¿Cómo ve el ISCIII en 10 años?

Yo querría que el Instituto siguiera siendo un organismo de referencia en investigación biomédica, tanto en la parte intramural como en la extramural. Además, que gracias al ISCIII se hayan podido disminuir las desigualdades existentes en la investigación de la salud de la población de las distintas comunidades autónomas y no haya comunidades de primera y de segunda a la hora de investigar. La investigación es un motor. Y, desde luego, espero que dentro de 10 años la cohorte IMPACT siga existiendo y haya producido artículos e información muy relevante para la salud pública de nuestro país. ■





CNIC CONFERENCE 2024.

FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULARES Y SALUD CEREBRAL

Cada vez hay más evidencias científicas que demuestran la relación entre el deterioro cognitivo en las personas mayores y la salud cardiovascular. Algunos estudios también han subrayado el papel de las enfermedades cardiovasculares y de sus factores de riesgo como coadyuvante en la expresión de algunos tipos de demencia, principalmente la enfermedad de Alzheimer, ya descrita como una disfunción vascular por Alois Alzheimer en su primer informe sobre la enfermedad.

De esta relación se habló en la CNIC Conference 2024, 'Factores de Riesgo Cardiovasculares y Salud Cerebral', organizada por Valentín Fuster, Director General del CNIC; María Ángeles Moro, Jefe del Laboratorio del Fisiopatología Neurovascular del CNIC; Marta Cortés Canteli, CNIC / Instituto de Investigaciones Sanitarias-FJD, y Costantino Iadecola, Director of the Feil Family Brain and Mind Research Institute de Weill Cornell Medical College.

La CNIC Conference es consecuencia de la actividad del Programa Severo Ochoa *Factores de Riesgo Cardiovasculares y Salud*, programa diseñado para abordar el impacto de los factores de riesgo cardiovascular en el deterioro cognitivo y la demencia. "Esta iniciativa surge de la necesidad de prestar mayor atención a las alteraciones vasculares en el estudio de la demencia, un campo que hasta ahora ha sido dominado por investigaciones desde la perspectiva neurobiológica", asegura María Ángeles Moro.

La conferencia destacó la relevancia de los factores vasculares en la manifestación de la demencia, que a menudo se desarrolla en edades avanzadas, mientras que sus causas subyacentes pueden comenzar a manifestarse

mucho antes. "Este intervalo de tiempo ofrece una oportunidad crucial para intervenir y preservar la salud cerebral, evitando el daño a los sustratos neurales responsables de la cognición y poder así prevenir la demencia", comenta la Dra. Moro.

Marta Cortés Canteli señala que las enfermedades neurodegenerativas se han considerado tradicionalmente como exclusivamente cerebrales. Sin embargo, la evidencia reciente sugiere que la vasculatura cerebral juega un papel significativo. "Tenemos más de 500 km de capilares cerebrales, y cualquier alteración crónica en estos vasos puede tener un impacto considerable en la salud cerebral", afirma.

La conferencia reunió expertos de todo el mundo que están trabajando para unir los campos cerebral y vascular, con el fin de entender mejor cómo tratar, prevenir e incluso curar enfermedades neurodegenerativas.

La Dra. Cortés Canteli enfatiza la necesidad de tener una mente abierta respecto a la naturaleza multifactorial de estas enfermedades. "En algunos pacientes, el daño vascular puede preceder al deterioro cerebral, mientras que en otros puede ser al revés. Es fundamental reconocer que estos procesos pueden coexistir y estar interrelacionados", comenta.

La conferencia también subrayó la importancia de controlar los factores de riesgo cardiovascular conocidos para prevenir el deterioro cognitivo. "El control de estos factores es esencial y sabemos cómo hacerlo", añade el Dr. Valentín Fuster. ■

Director del Instituto de Investigación del Cerebro y la Mente de la Familia Feil

Costantino Iadecola:

“LA IDEA DE QUE EL ALZHEIMER PODRÍA TENER UN COMPONENTE VASCULAR NO FORMABA PARTE DE NUESTRO PENSAMIENTO”

El Dr. Costantino Iadecola es director y presidente del Instituto de Investigación del Cerebro y la Mente de la Familia Feil y profesor de Neurología de la cátedra Anne Parrish Titzell en Weill Cornell Medicine. Su investigación se centra en los mecanismos básicos de la función neurovascular y en las alteraciones celulares y moleculares que subyacen a la lesión cerebral isquémica, la neurodegeneración y otras afecciones asociadas con el deterioro cognitivo.

Las enfermedades neurológicas del cerebro son las que están creciendo más rápido en el mundo, y son también aquellas para las que hay menos oportunidades terapéuticas.

Así es. Este crecimiento tan rápido se debe en gran parte al envejecimiento de la población. Muchas de estas enfermedades neurológicas están relacionadas con la edad, especialmente las que afectan la cognición. A medida que la población mundial envejece, aumenta la incidencia de estas enfermedades. Al mismo tiempo, no hay terapias efectivas para estas condiciones, lo que provoca un aumento en la prevalencia de las enfermedades. Cada vez más personas están afectadas a medida que envejecen.

Por eso hay un gran interés en comprender cómo prevenir estos problemas cognitivos relacionados con la edad y, si es posible, cómo tratarlos. Durante muchos años, las enfermedades neurológicas han sido dominio de los neurólogos. Yo mismo soy neurólogo.

Hasta hace poco, no se había contemplado el papel de las alteraciones vasculares en estas enfermedades neurológicas, salvo en el caso de los accidentes cerebrovasculares y otras enfermedades importantes de los vasos sanguíneos del cerebro. La idea de que el Alzheimer podría tener un componente vascular no formaba parte de nuestro pensamiento.

De hecho, los criterios de diagnóstico de Alzheimer no incluían la posibilidad de un problema vascular. Por



Hasta hace poco, no se había contemplado el papel de las alteraciones vasculares en estas enfermedades neurológicas, salvo en el caso de los accidentes cerebrovasculares y otras enfermedades importantes de los vasos sanguíneos del cerebro

ejemplo, si alguien había sufrido un derrame cerebral, automáticamente se descartaba la posibilidad de Alzheimer. Eso creó una percepción errónea de la enfermedad. Sin embargo, cuando analizas la realidad, te das cuenta de que la mayoría de las personas con deterioro cognitivo en la comunidad tienen una combinación de enfermedades, como Alzheimer y problemas vasculares. La demencia mixta es la causa más común; no es solo Alzheimer, ni es solo vascular, es mixta.

Entonces los neurólogos, médicos y científicos deben cambiar su manera de pensar.

Exactamente. Por ejemplo, si vas a una clínica de memoria, donde muchas de estas personas terminan yendo primero, los médicos ni siquiera suelen medir la presión arterial. Se enfocan solo en el cerebro, sin preocuparse por el resto del cuerpo. Eso elimina uno de los factores

Nuestra generación creció con la televisión y las películas, pero los jóvenes de hoy piensan en las redes sociales, que es donde está la acción ahora. Ya no es lo que dice el profesor en la escuela, ni lo que ves en la televisión, sino lo que dicen tus pares

más importantes que contribuyen a la demencia, como la presión arterial. Además, hay otros factores cardiovasculares como el colesterol y la diabetes que también son cruciales.

En la CNIC Conference hemos reunido a expertos mundiales que cubren tanto los aspectos neuronales intrínsecos del cerebro como los vasculares periféricos. También tenemos expertos en epidemiología, que comprenden cómo evolucionan las enfermedades a nivel poblacional, y especialistas en el sistema inmunológico, cuyo papel en estas enfermedades es cada vez más evidente.

Tal vez debamos considerar la demencia como una enfermedad que afecta a todo el cuerpo, no solo al cerebro.

Exacto. Este es un concepto que es difícil de aceptar en la comunidad neurológica, porque hemos sido entrenados para centrarnos solo en el cerebro. Medimos reflejos, pero no la presión arterial. Es un cambio de paradigma que necesitamos fomentar, y esperamos que el mensaje se perpetúe en la próxima generación. Los postdoctorados de hoy son quienes tendrán el mayor impacto en el futuro.

Nosotros ya no tenemos la misma flexibilidad mental para pensar en nuevas formas de abordar estos problemas. Por ejemplo, alguien le preguntó a Valentín Fuster sobre las redes sociales. Nuestra generación creció con la televisión y las películas, pero los jóvenes de hoy piensan en las redes sociales, que es donde está la acción ahora. Ya no es lo que dice el profesor en la escuela, ni lo que ves en la televisión, sino lo que dicen tus pares.

En esos años de adolescencia, que son tan críticos, adquieres ciertos hábitos que llevas contigo toda la vida. Por ejemplo, recuerdas que te enseñaron sobre la importancia del ejercicio y cómo evitar ser sedentario, lo cual es un factor de riesgo importante para el alzhéimer y la presión arterial alta.

Todo esto es importante para la prevención, pero el problema es que no tenemos tratamientos efectivos para estas enfermedades. ¿Este cambio de paradigma podría llevarnos a nuevos tratamientos o a formas de encontrar tratamientos para la demencia, no solo para el alzhéimer?

Absolutamente. Pero hay que entender que el campo de la demencia está estrechamente relacionado con el envejecimiento.

Aunque no podemos controlar el envejecimiento, hay quienes dicen que viviremos mucho más tiempo.

Sí, pero no estamos hechos para vivir para siempre. Sin embargo, si mantenemos nuestro cuerpo saludable, el impacto del envejecimiento no será tan grave.

Ha mencionado la importancia de mantener el cuerpo joven evitando los factores de riesgo.

Exacto, y los hábitos que adquirimos, como no fumar, son cruciales. En EEUU, se fuma mucho menos que aquí en Europa.

Es un problema enorme, especialmente entre los jóvenes.

Así es, y muchos jóvenes piensan que fumar o vapear no tiene consecuencias, lo cual es un error. Como señala el Dr. Fuster, las estrategias de prevención deben comenzar desde muy jóvenes, porque el riesgo es acumulativo y, además, cuando eres joven, es más probable que adquieras buenos hábitos.

Uno de los aspectos más reveladores, pero también más deprimentes, es que los factores de riesgo relacionados con los vasos sanguíneos son más peligrosos en la mediana edad. Cuando ya tienes problemas de memoria o cognición, controlar la presión arterial no supone una gran diferencia. Lo que realmente ayuda es haberla controlado 20 años antes. Lo ideal es identificar los riesgos lo antes posible para cambiar nuestro estilo de vida o buscar ayuda médica.

Y en su opinión, ¿cree que la sociedad y los gobiernos están recibiendo estos mensajes y comprendiendo la importancia de controlar la presión arterial y otros factores? ¿Y la sociedad?

La sociedad tiende a reaccionar en lugar de ser proactiva. No se preocupa por el control de infecciones hasta que hay una pandemia, por ejemplo. Lo mismo ocurre a nivel individual. No actuamos hasta que nos damos cuenta de que algo va mal. Sería ideal que llevar un estilo de vida saludable se convirtiera en un hábito natural. ■



Jefa de la División de Accidentes Cerebrovasculares del Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Accidentes Cerebrovasculares

Rebecca F. Gottesman:

“SI LE DICES A ALGUIEN QUE SI TRATA SU **HIPERTENSIÓN** PODRÍA REDUCIR SU RIESGO DE **DEMENCIA**, ESO ASUSTA MUCHO MÁS QUE LA POSIBILIDAD DE UN **INFARTO** O UN **ICTUS**”

La Dra. Rebecca Gottesman se incorporó al Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Accidentes Cerebrovasculares como jefa de la División de Accidentes Cerebrovasculares en mayo de 2021. Además de la División, también es jefa de la Sección de Accidentes Cerebrovasculares, Cognición y Neuroepidemiología. Antes de incorporarse al NINDS, la Dra. Gottesman fue investigadora en la Universidad Johns Hopkins, donde realizó importantes contribuciones a la investigación para comprender los impactos cognitivos de los accidentes cerebrovasculares y otras enfermedades vasculares, así como las asociaciones a corto y largo plazo entre los factores de riesgo vascular, las enfermedades vasculares y las demencias.

¿Cuál es su opinión sobre la CNIC Conference?

Vine aquí sabiendo que se discutiría la superposición entre los factores de riesgo vascular, la salud cerebral y la demencia, pero ha sido una excelente combinación de ciencia básica y traslacional, así como de investigación clínica. Ha sido una gran oportunidad para conocer nuevas y emocionantes investigaciones, así como para entender lo que se ha estado desarrollando en el campo.

Su presentación trata sobre nuevas tecnologías de imagen y su uso en la demencia y los problemas vasculares. ¿Cuál es el futuro de estas técnicas?

Soy neuróloga especializada en accidentes cerebrovasculares, pero también soy epidemióloga. Trabajo principalmente con estudios poblacionales. Para mí, la neuroimagen es la manera de comprender los mecanismos de las



enfermedades. Si me interesa entender cómo los factores de riesgo vascular, como la hipertensión, la diabetes, el colesterol alto, el tabaquismo y la obesidad, podrían estar relacionados con la demencia e incluso con la enfermedad de Alzheimer específicamente, no puedo hacer un experimento en humanos para exponerlos a estos factores y ver qué sucede, ya que obviamente no sería ético ni razonable hacerlo. Pero puedo utilizar imágenes cerebrales para entender cuáles podrían ser los vínculos, si es a través de ciertos cambios en las estructuras del cerebro o a través de cambios funcionales.

Me interesa entender cómo los factores de riesgo vascular, como la hipertensión, la diabetes, el colesterol alto, el tabaquismo y la obesidad, podrían estar relacionados con la demencia e incluso con la enfermedad de Alzheimer específicamente

No es una técnica de imagen súper novedosa; estamos utilizando imágenes bastante accesibles en un estudio basado en una gran población, usando resonancia magnética cerebral, así como algunas tomografías por emisión de positrones (PET).

Usamos estas técnicas de imagen en una amplia población de personas. Dicho esto, hay mucha emoción en torno a nuevas formas de utilizar la imagenología para estudiar enfermedades y mecanismos. Existen otros tipos de PET que pueden evaluar diferentes biomarcadores de la enfermedad. Hay un gran cambio en el campo hacia el uso de biomarcadores en sangre, particularmente para los biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer, que ahora se sabe que se pueden detectar en plasma mucho más fácilmente que con los datos de imagen. Con la resonancia magnética, también podemos analizar no solo la estructura, sino también la función, como el flujo sanguíneo cerebral, la salud de los vasos sanguíneos y las características de las placas en las arterias principales que van al cerebro. Toda esta información es útil para entender lo que está

sucediendo en el cerebro en relación con estos factores de riesgo y con los cambios cognitivos que observamos.

Con toda esta información y los datos que recoge de estas técnicas, ¿puede entender lo que realmente sucede en la relación entre los factores vasculares, la demencia y el accidente cerebrovascular?

Gran parte de esta conferencia ha tratado sobre los mecanismos que conducen al deterioro cognitivo o a los accidentes cerebrovasculares en ciertas personas. Pero dado que trabajo con grandes poblaciones y estudios epidemiológicos, mi enfoque está en pensar en los riesgos modificables de la demencia.

Estos factores de riesgo son importantes porque son cosas que sabemos cómo tratar y, por lo tanto, son ejemplos de cómo podemos prevenir la demencia. Una observación importante que hemos hecho es que estos factores de riesgo, como la hipertensión y la diabetes, tienen las aso-

Hay mucha emoción en torno a nuevas formas de utilizar la imagenología para estudiar enfermedades y mecanismos. Existen otros tipos de PET que pueden evaluar diferentes biomarcadores de la enfermedad



ciaciones más fuertes con el deterioro cognitivo y la demencia cuando son anómalos en la mediana edad. Esa es una observación crucial que hemos hecho en estos estudios epidemiológicos de seguimiento a largo plazo: si tienes hipertensión cuando eres joven, es probable que debas controlarla desde una edad temprana para beneficiar tu salud cognitiva en el futuro. Desde una perspectiva de prevención, es importante no esperar demasiado para empezar a pensar en estos factores de riesgo. Prevenir en personas de mediana edad e incluso más jóvenes será clave para modificar el riesgo de la enfermedad.

Las imágenes nos dicen un poco sobre lo que sucede en el camino y en qué etapas podemos intervenir. No nos dicen con certeza que si vemos ciertos hallazgos en las imágenes, es demasiado tarde para tratar la hipertensión, pero porque nos muestran las conexiones mecánicas potenciales entre, por ejemplo, la hipertensión y la demencia, nos pueden indicar en qué punto podemos intervenir para cambiar esa trayectoria. Estos estudios no son definitivos, no muestran relaciones causales como se puede hacer en un ensayo clínico o en estudios con animales, pero revelan asociaciones fuertes y, en algunos casos, necesitamos estos estudios longitudinales largos en humanos porque estas relaciones tardan décadas en desarrollarse.

También tenemos una epidemia de obesidad, diabetes y probablemente hipertensión, ya que más de la mitad de las personas con hipertensión no saben que la tienen. El futuro no parece muy prometedor.

Absolutamente. Si miras a nivel poblacional, en general, las tasas de accidentes cerebrovasculares han disminuido, y también las tasas de demencia, lo cual es alentador, pero principalmente en personas mayores. Si observas a la población más joven, no vemos la misma reducción en las tasas de accidentes cerebrovasculares, lo que me preocupa mucho, al igual que a otros, que cuando esa población envejezca, las tasas de demencia volverán a aumentar debido a los factores de estilo de vida y muchos de estos factores que probablemente modifiquen el riesgo de demencia. Si vemos un aumento en estos factores de riesgo, incluso si somos mejores controlándolos, como mencionaste, si alguien no sabe que tiene un factor de riesgo, no está tomando tratamiento, no está siendo controlado. Estoy 100% de acuerdo en que hay preocupación en el futuro.

Las imágenes nos dicen un poco sobre lo que sucede en el camino y en qué etapas podemos intervenir

Ha habido avances importantes en el campo al pensar en terapias que modifiquen la enfermedad de Alzheimer. Tenemos algunos tratamientos disponibles, pero son controvertidos, tienen muchos efectos secundarios y son costosos.

Muy controvertidos.

Pero la realidad es que, incluso si tenemos éxito en ese ámbito de tratamientos, es probable que también necesitemos tratar estos factores vasculares, porque la mayoría de las personas, incluso aquellas que parecen tener alzhéimer clínicamente, en estudios post mortem, tiene una patología mixta donde también hay un componente vascular. Entonces, tratar el alzhéimer solo, incluso si podemos hacerlo muy bien, no será suficiente. De cualquier manera, debemos pensar en estos factores vasculares y en los riesgos modificables.

Según su investigación, ¿es posible hacer algunas recomendaciones a la población o a los gobiernos para prevenir la próxima pandemia?

Creo que es fundamental hacer un esfuerzo por educar y realizar pruebas de detección para muchos de estos factores de riesgo, especialmente la hipertensión. Fumar es otro factor importante. Estoy aquí en España y veo muchas más personas fumando que en EEUU, donde hemos mejorado en ese aspecto. Ese es un ejemplo de cómo, para modificar los factores de riesgo, a veces necesitas una iniciativa de salud pública a gran escala para realmente hacer un cambio. En EEUU ahora no se puede fumar en ningún lado, y la gente no fuma. Creo que si de alguna manera logramos mejorar el acceso a comunidades saludables, sería un gran avance, al menos en los EEUU, donde la falta de recursos es un problema importante. La actividad física probablemente tenga beneficios directos en la salud cognitiva, así como indirectos al reducir la hipertensión, la obesidad y la diabetes. Necesitamos una campaña de salud pública sobre este tema.

Las personas tienen miedo de cosas como los infartos y los accidentes cerebrovasculares, pero temen mucho más a la demencia. Si le dices a alguien que si trata su hipertensión podría reducir su riesgo de demencia, eso asusta mucho más que la posibilidad de tener un ataque cardíaco o un accidente cerebrovascular, que también son aterradores. Creo que este es un mensaje convincente. ■

Facultad de Medicina y Ciencias de Mayo Clinic en Jacksonville

Sandro Da Mesquita: "LO QUE REALMENTE ME MOTIVA ES ENTENDER LOS MECANISMOS JUNTO CON SU POTENCIAL BENEFICIO CLÍNICO"



Sandro Da Mesquita, es profesor adjunto de neurociencia en la Facultad de Medicina y Ciencias de Mayo Clinic en Jacksonville, Florida. La investigación del Dr. Da Mesquita se centra en la fisiopatología del envejecimiento cerebral y los trastornos neurológicos, con un interés especial en el papel del sistema linfático meníngeo recientemente caracterizado. Sus principales objetivos son avanzar en el conocimiento básico de los mecanismos patológicos que involucran a los linfáticos meníngeos y desarrollar nuevas estrategias terapéuticas desde el laboratorio hasta la cabecera del paciente para prevenir la neurodegeneración y el deterioro cognitivo asociados con la edad, en particular en el contexto de la enfermedad de Alzheimer.

¿Qué es relevante en una situación en la que se tiene más conocimiento sobre la relación entre la demencia y los factores vasculares?

Lo que busco en estas conferencias son nuevos conceptos en el campo que luego puedo llevar a mi propio laboratorio y enriquecer, de alguna manera, mi programa de investigación

en Mayo Clinic. Siento que estudio un tipo muy particular de vasculatura que drena el cerebro, y ya formo parte de un nicho muy especializado de investigación que está en constante desarrollo. Y aunque realizo experimentos que no siempre se alinean completamente con el resto de la investigación en el campo cardiovascular y neurovascular, siempre trato de asistir a este tipo de reuniones para aprender sobre lo que hay allá afuera y luego aplicarlo a mi propia investigación en Mayo Clinic. Estudiar el sistema linfático en este campo aún está en una etapa muy inicial especialmente cuando se compara con la vasculatura sanguínea y la circulación sanguínea, por lo que siempre intento reunirme con expertos para entender qué afecta la circulación sanguínea y luego traducirlo, de alguna manera, a la vasculatura y función linfática.

Sus investigaciones desvelaron información crucial sobre el sistema linfático.

No quiero atribuirme el crédito de un descubrimiento, también porque... aunque contribuí a un mayor entendimiento de la vasculatura linfática que drena el sistema nervioso central, no creo que ni siquiera el grupo donde hice mi investigación postdoctoral, liderado por Jonathan Kipnis en la Universidad de Virginia y ahora en la Univer-

Estudiar el sistema linfático en este campo aún está en una etapa muy inicial especialmente cuando se compara con la vasculatura sanguínea y la circulación sanguínea, por lo que siempre intento reunirme con expertos para entender qué afecta la circulación sanguínea y luego traducirlo, de alguna manera, a la vasculatura y función linfática

sidad de Washington en Saint Louis, quiera atribuirse el crédito de haber descubierto el sistema linfático. Cuando retrocedes siglos en la historia, ya había observaciones de que el sistema estaba allí, pero estas observaciones fueron ignoradas durante siglos porque no se contaba con las técnicas adecuadas para entenderlo completamente. Sin embargo, ahora, con la tecnología y los enfoques experimentales adecuados, el trabajo de su grupo y en el que formé parte ayudó a redescubrirlo. En esta última década, hemos tratado de comprenderlo en su totalidad. No es un tipo de vasculatura completamente nueva; es similar a la vasculatura linfática que tenemos en los tejidos periféricos, pero ahora sabemos que también se extiende al sistema nervioso central. Debido a la naturaleza del tejido, los linfáticos que drenan el cerebro son un poco diferentes, y ahora nuestro trabajo es seguir investigando cómo funcionan, cómo cambian durante el envejecimiento y en contextos de enfermedades, y cómo podemos intervenir para desarrollar mejores estrategias terapéuticas, por ejemplo.

¿Tienen alguna pista sobre cómo intervenir, prevenir o promover estos mecanismos?

Estamos en una etapa muy temprana. En mi laboratorio, usamos muchos modelos animales, pero cualquier modelo tiene sus limitaciones. Estamos investigando algunas moléculas potenciales que podrían ayudar a mejorar el drenaje linfático del cerebro, como las terapias basadas en el factor de crecimiento endotelial vascular C (VEGF-C). Pero, de nuevo, ya sabemos que esta molécula funciona en el sistema linfático periférico, y también es importante para los linfáticos que drenan el cerebro. Sin embargo, también estamos descubriendo que hay muchas diferencias: no todo lo que funciona para un linfático que drena la piel o los intestinos funciona para el que drena el cerebro, y además cambian mucho durante el envejecimiento. El envejecimiento lleva a la degeneración de estos linfáticos y, en última instancia, a un menor drenaje linfático hacia los ganglios linfáticos cervicales. Esto no ocurre en los linfáticos periféricos; un anciano puede tener un buen drenaje linfático periférico, pero no parece ser el caso para los linfáticos cerebrales. Todavía no entendemos por qué ocurre esto, por lo que creo que un gran paso es tratar de comprenderlo usando diferentes modelos, ya sean pequeños mamíferos o modelos in vitro más complejos, antes de realmente avanzar en mejores estrategias terapéuticas.

Cuando comenzó su carrera, ¿tenía en mente la medicina traslacional?

Absolutamente. Trabajar en Mayo Clinic realmente te hace profundizar en la importancia de la investigación traslacional. Pero, para ser honesto, lo que realmente me motiva es entender los mecanismos junto con su potencial beneficio clínico. Me fascina cuando, a veces por casualidad, alguien descubre que un medicamento o compuesto tiene un efecto particular en el corazón, incluso sin entender completamente cómo. Entiendo la



gran importancia de encontrar terapias y tener beneficios clínicos, pero también me impulsa mucho entender el "cómo". Creo que ambos aspectos son extremadamente importantes. A veces, en la investigación básica usando modelos animales, muchas cosas funcionan bien en los ratones, pero no todas se traducen en resultados clínicos. Es por eso por lo que la traducción de estos hallazgos es crucial, y es importante combinar lo mejor de ambos mundos. Los modelos animales deben combinarse siempre con análisis de tejido humano para ver si observamos lo mismo.

Sería interesante ver eso en tejidos humanos.

Exactamente. Es muy importante mantener esta comunicación entre la investigación básica y la clínica, y fomentar la investigación traslacional. Mayo Clinic es uno de los mejores lugares en el mundo para poner esto en práctica.

¿Está pensando en alguna colaboración con investigadores del CNIC?

Potencialmente, sí. He conocido a muchas personas nuevas y he aprendido mucho. Siempre he tenido un gran interés en las barreras del cerebro, como la barrera hematoencefálica, y en los diferentes nichos y lugares donde la sangre se comunica con el ambiente cerebral. Ahora estoy estudiando un tipo diferente de vasculatura, los linfáticos, que también son muy importantes. Venir a esta conferencia me ha permitido visitar todos esos intereses tempranos y aprender mucho. Aquí hay investigadores que realmente están liderando el campo, y es muy gratificante interactuar con ellos, aprender de ellos y, potencialmente, comenzar nuevas colaboraciones. Creo que un tema que deberíamos explorar en el futuro es la comunicación entre el sistema linfático y el sistema vascular sanguíneo. Anatómicamente, siempre parecen ir de la mano; donde encuentras un vaso sanguíneo, generalmente encuentras un vaso linfático cerca. Creo que hay un diálogo entre ellos que necesitamos entender mejor, y quizás podríamos colaborar en esa área. ■

Laboratorio de Farmacología y Fisiología de la Universidad de Montreal (Canadá)

Dra. H el ene Girouard: EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER, LA HIPERTENSI ON ES EL PRINCIPAL FACTOR DE RIESGO DESPU ES DE LA EDAD

La Dra. H el ene Girouard dirige el Laboratorio de Farmacología y Fisiología de la Universidad de Montreal (Canad a). Su laboratorio se interesa por los mecanismos de control de la circulación cerebral y por los mecanismos celulares y moleculares que subyacen al acoplamiento neurovascular (CNV) en un organismo sano, envejecido o patológico. Aunque este fenómeno se ha investigado durante más de 100 años, los mecanismos por los que la actividad neuronal sin ptica se traduce en una vasodilatación aún no se comprenden bien. La investigación fundamental del CNV constituye la base de la neuroimagen moderna y su compresión podría explicar los resultados observados en la imagen cerebral y permitir el diagnóstico de ciertas neuropatolog as. Además, estas funciones neurovasculares pueden empeorar ciertas afecciones como el envejecimiento, el Alzheimer, la migraña, la hipertensión y los accidentes cerebrovasculares.

 Cu al es su principal área de investigación?

Tengo dos áreas principales. Una de ellas es el estudio del impacto de las disfunciones vasculares en el cerebro. La otra área son los mecanismos que subyacen al acoplamiento neurovascular. El acoplamiento neurovascular es la conexión entre la actividad neuronal y el aumento del flujo sanguíneo en la misma región, lo que asegura que las neuronas activas reciban suficiente oxígeno y nutrientes.

 Cu al es la relación entre estas dos áreas, las enfermedades neurológicas como el alzhéimer o la demencia y las enfermedades cardiovasculares?

S , porque cada vez sabemos más. Hace años, los investigadores, o mejor dicho, los neurocientíficos, pensaban que todo se debía a enfermedades neuronales. Antes se creía que los vasos sanguíneos eran el origen de las enfermedades neurológicas, pero alrededor de los años 60 cambiamos de opinión, y los neurólogos pensaron que los vasos sanguíneos no eran importantes, que todo tenía que ver con las neuronas. Ahora estamos volviendo a la idea de que ambos son importantes. Hablamos de la 'unidad neurovascular', que incluye vasos sanguíneos, glía y neuronas. Todos los componentes de esta unidad deben estar sanos para que el cerebro se mantenga saludable. Ya sea que la enfermedad comience con la disfunción de los vasos sanguíneos o con la disfunción neuronal, en cualquier caso siempre hay un impacto entre ambas. Esto es importante, especialmente para la enfermedad de Alzheimer, donde la hipertensión es el principal factor



de riesgo despu es de la edad, lo que sugiere que existe un componente vascular muy importante en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer.

De alguna manera, se est  cambiando la forma en que vemos estas enfermedades, volviendo al principio y uniendo los factores vasculares con los neurológicos.

Cuando comencé a estudiar el flujo sanguíneo cerebral en el contexto de la hipertensión y recuerdo que la primera vez que presentó mi trabajo, un gerontólogo me dijo: "He visto a muchos de mis pacientes con enfermedades cardiovasculares, y muchos de mis pacientes con alzhéimer también las tienen. Estoy muy contento de que, por fin, alguien est  prestando atención a esto". Porque con su experiencia clínica, tenía la sensación de que había algo importante en la relación entre ambas. Es bastante reciente que tengamos datos epidemiológicos que relacionan, por ejemplo, la hipertensión con la incidencia de la enfermedad de Alzheimer y el deterioro cognitivo. Esto comenzó en los años 70, y solo recientemente muchos investigadores, tanto en la investigación básica como en la clínica, han empezado a estudiar este aspecto más a fondo, especialmente en relación con el alzhéimer. Pero además de la enfermedad de Alzheimer, existe un componente vascular muy importante para el deterioro cognitivo, que no necesariamente está relacionado con el alzhéimer, pero s  con la salud vascular y su impacto en la cognición.

Ha mencionado que la hipertensión es el factor más importante para la demencia después de la edad, pero mientras no podemos detener el envejecimiento, sí podemos prevenir la hipertensión, tratarla o controlarla. El problema es que la hipertensión está creciendo en los países en desarrollo, ya que está relacionada con la obesidad, la dieta y el sedentarismo. Además, es una enfermedad que no presenta síntomas, por lo que muchas personas no saben que la padecen.

Exactamente. Como no presenta síntomas, no se considera una enfermedad, sino un factor de riesgo. Lo que vemos es el aumento de la presión arterial, pero esto es consecuencia de muchas cosas: puede ser genético, mecánico o relacionado con la inflamación y la producción de radicales libres. Hay muchos aspectos involucrados en el aumento de la presión arterial, lo que lo hace muy complejo. Pensamos que es simple, solo presión arterial, pero en realidad, los medicamentos que se administran a las personas solo reducen la presión arterial, sin abordar necesariamente el problema de raíz. Si la hipertensión es una enfermedad inflamatoria, por ejemplo, porque ahora se considera una enfermedad inflamatoria subclínica, entonces deberíamos administrar medicamentos antiinflamatorios.

Entonces, ¿cree que hay diferentes tipos de hipertensión y que se debe tratar cada uno de manera específica?

Exacto, hay diferentes perfiles. No creo que solo reduciendo la presión arterial resolvamos el problema. Trabajamos en

aspecto relacionado con la hipertensión, que es la rigidez de los vasos sanguíneos, un factor de riesgo para el alzhéimer y el deterioro cognitivo. Este es solo un aspecto de la hipertensión. Hay personas con arterias rígidas, pero sin hipertensión, que aún tienen riesgo de sufrir daño cerebral. Otro tema que estudiamos es el "pico matutino" de la presión arterial, ya que por la mañana hay un aumento significativo en la presión, lo que puede llevar a accidentes cerebrovasculares. También hemos visto que existe una relación entre este aumento y la disminución del flujo sanguíneo cerebral.

¿Los tratamientos actuales para la hipertensión solo tratan el síntoma?

Sí, tratan la presión arterial, pero no necesariamente normalizan otros aspectos, como la rigidez de los vasos. Existen medicamentos que podrían hacerlo, como las estatinas o los fármacos para la osteoporosis, que ayudan a prevenir la calcificación de los vasos sanguíneos. Pero aún no sabemos a partir de qué nivel de rigidez debemos tratar a los pacientes.

¿Hay medicamentos en desarrollo para tratar estos problemas?

Hay muchos fármacos ya existentes y muchas posibilidades. Con la inteligencia artificial y las imágenes personalizadas, podremos avanzar en este campo. El primer paso es cambiar el estilo de vida. Pero hay personas que, aun teniendo un estilo de vida ejemplar, siguen padeciendo hipertensión. Sin embargo, controlar la presión arterial siempre es mejor que no hacer nada. ■



Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS) y coordinador de la Red Nacional de Investigación en Hipoxia

Alberto Pascual:

"QUERER VIVIR PARA SIEMPRE TAMPOCO ES ALGO ÓPTIMO PARA UNA ESPECIE"

Alberto Pascual es licenciado y doctorado en Biología por la Universidad de Sevilla. Desarrolló su tesis en bioquímica y biología molecular sobre la ribonucleasa P, una enzima de RNA involucrada en la maduración de los tRNAs. Realizó una estancia postdoctoral en Francia en el laboratorio del Dr. Thomas Preát. Se reincorporó al sistema de Ciencia español con un contrato Ramón y Cajal (2003) al Hospital Universitario Virgen del Rocío (HUVR) en colaboración con el Prof. José López Barneo y obtuvo una plaza de Científico Titular del CSIC en el IBiS en 2007. Como investigador principal en el IBiS (desde 2007) ha desarrollado una línea de investigación nueva e independiente en la enfermedad de Alzheimer (EA) y la vía de señalización de la hipoxia, con especial foco en las células no neuronales, en particular el endotelio y la microglía. Ha dirigido proyectos autonómicos, nacionales e internacionales públicos y privados. Actualmente es secretario de la SENC, coordinador de la Red Nacional de Investigación en Hipoxia e Investigador Científico del CSIC.



¿Qué tienen en común el cerebro, la salud cardiovascular y la enfermedad de Alzheimer?

Muchos casos de alzhéimer están relacionados con factores genéticos. Son muy interesantes para aprender cómo puede ser la enfermedad y cómo puede estar desarrollándose. Los factores genéticos nos dan pistas de cómo se desarrolla, pero claro, son genéticos, y eso no se puede cambiar. Son lo que llamamos no modificables. Sin embargo, hay muchos otros factores que se asocian con un mayor riesgo de muchos tipos de demencia en general y de alzhéimer, en particular.

Por ejemplo, hay cosas que son muy sorprendentes y que la mayoría de las personas no somos conscientes, como el aislamiento social. Una sordera en adultos o una esquizofrenia multiplica casi por 7 la posibilidad de desarrollar alzhéimer a medida que se envejece. Y no tenemos ninguna idea de lo que puede estar pasando.

Parece que, en el cerebro, la interacción social es muy demandante, y cuando una persona está usando el cerebro para comunicarse y tiene que relacionarse con otras, lo mantiene activo. Sería como un músculo, que cuando dejas de usarlo, se atrofia. Al cerebro le pasa lo mismo.

Hay cosas que son muy sorprendentes y que la mayoría de las personas no somos conscientes, como el aislamiento social. Una sordera en adultos o una esquizofrenia multiplica casi por 7 la posibilidad de desarrollar alzhéimer a medida que se envejece

A medida que vamos envejeciendo, y cada vez hay más problemas en el cuerpo, es probable que el cerebro no reciba la atención necesaria debido a problemas cardiovasculares y otro tipo de alteraciones del organismo. Y en el momento en que tú dejas de usarlo y no tienes el suficiente aporte energético, probablemente empieza a haber fallos en esa estructura.

Nos interesa mucho la idea de los riesgos modificables, porque hay algunos estudios que dicen que se podría reducir en un 35% la incidencia de alzhéimer solamente disminuyendo dichos riesgos modificables.

Por otro lado, la otra gran parte de los riesgos que se asocian con el alzhéimer son los factores cardiovasculares; por ejemplo, diabetes, fibrilación auricular, haber tenido problemas cardíacos, aterosclerosis, incluso la apnea del sueño o la obstrucción pulmonar crónica (EPOC). Todos estos parámetros incrementan la posibilidad de tener demencia.

En los últimos años, 15 o 20, se han desarrollado muchos tratamientos para controlar la aterosclerosis, hipertensión, función vascular. En los países más ricos, la mayoría de las personas de mayor edad está tratada con este tipo de fármacos de manera crónica. Si eso fuera cierto, deberíamos tener una disminución en la incidencia de Alzheimer durante los próximos años. Ha habido varios estudios recientes de revisión y se ve que, una vez que corregimos por edad, el factor de riesgo más grande de desarrollar demencia, se observa una disminución en la prevalencia de Alzheimer en la sociedad. Es decir, parece que controlar los riesgos cardiovasculares tiene un efecto muy interesante, no solo para el día a día, sino para el futuro. Es salvaguardar también la integridad del cerebro.

¿Y cómo podemos empezar a controlarlos?

A través del estilo de vida del que tanto hablamos. Curiosamente, en esos estudios en poblaciones, realizados en EEUU, Suecia y España, se observa una disminución de la incidencia y de la prevalencia de Alzheimer; pero no así en Japón. Porque Japón tiene precisamente una dieta y una genética que no se relaciona con problemas cardiovasculares; por eso no se aprecia un cambio.

Pero todo esto son correlaciones. Nuestra aproximación es diferente; queremos saber si de verdad los riesgos cardiovasculares afectan al cerebro, cómo lo modifican y cómo lo predisponen para el Alzheimer. Y la propia enfermedad, cómo interacciona con la vasculatura; es decir, el desarrollo del Alzheimer, que puede ser independiente de esos riesgos cardiovasculares, también potencia que haya en el cerebro una falta de riego, una falta de nutrientes y si hay menos nutrientes y hay menos oxígeno, cómo afecta eso a la función cerebral. Estas dos líneas son en las que estamos trabajando.

En realidad, la sabiduría popular ya hablaba de falta de riego en el cerebro cuando una persona empezaba a olvidarse de las cosas...

Sí, de oxígeno y nutrientes. Es muy difícil que solamente se reduzca el oxígeno. Hay situaciones, por ejemplo, una obstrucción pulmonar, que disminuye la cantidad de oxígeno. Pero realmente si hay una disminución en el aporte de nutrientes o de oxígeno, van de la mano. Y creemos que esto es interesante porque las vías celulares que controlan son completamente diferentes.

Nosotros, después de muchas vueltas, estamos estudiando dos poblaciones celulares

Parece que, en el cerebro, la interacción social es muy demandante, y cuando una persona está usando el cerebro para comunicarse y tiene que relacionarse con otras, lo mantiene activo

principales: una es el vaso sanguíneo y cómo se altera. Hemos propuesto un mecanismo nuevo por el que la enfermedad puede afectar localmente a los vasos y potenciar los riesgos cardiovasculares.

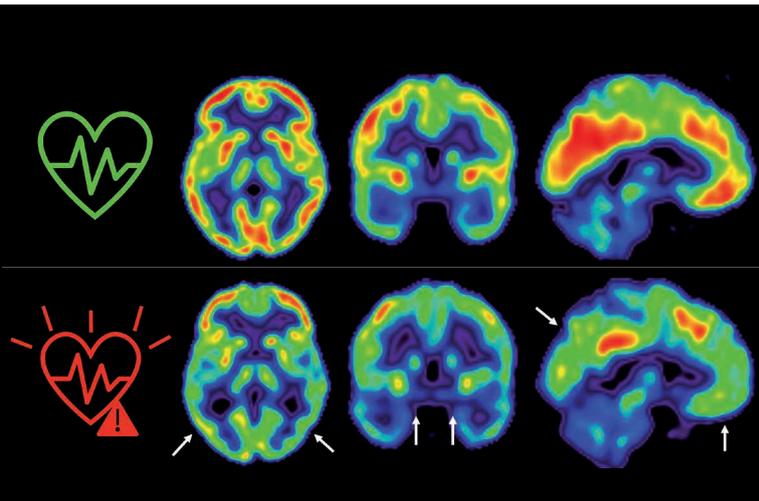
Lo siguiente que hemos hecho es ver cómo eso afecta a las células que nos defienden de la enfermedad, como es, por ejemplo, la microglía, el sistema inmune. Y lo que vemos es que precisamente, en esas condiciones, estas células no son capaces de responder ante la enfermedad y a lo largo del tiempo van perdiendo su capacidad de proteger. Estos estudios se publicaron en 2021.

Ahora estamos estudiando, por un lado, cómo la actividad de ese sistema inmune depende de la mitocondria y, por tanto, es dependiente de un buen aporte de oxígeno y de nutrientes. Tenemos unos datos muy interesantes, muy parecidos a un estudio que ha hecho aquí en el CNIC David Sancho con los macrófagos periféricos, donde ha estudiado la función de la mitocondria, y nosotros estamos haciendo lo mismo, pero con el macrófago cerebral, que es la microglía.

Por otro lado, estamos investigando cómo revertir ese daño vascular que observamos asociado a la patología. Tenemos varias aproximaciones, una de ellas farmacológica, que no creemos que por ahora vaya a llegar muy lejos. Lo que vemos es que por esta falta de oxígeno y nutrientes, los vasos intentan crecer en el cerebro, que es una respuesta típica de la pérdida de oxígeno, y cuando se encuentran con la proteína amiloide, esa angiogénesis se interrumpe, y esos vasos que se están generando se pierden, pero también mueren los vasos de los que provienen. Es decir, el intento para recuperar agrava más la enfermedad. Este proceso se llama angiogénesis no productiva y estamos estudiando cómo revertir esa situación genética o farmacológicamente.

¿Hay algún medicamento que pueda hacer esto?

Hemos visto que al iniciarse la angiogénesis, esta se vuelve no productiva y destroza los vasos que estaban ahí. La primera hipótesis fue bloquear la angiogénesis para que no llegue a ese punto de destrucción de los vasos locales. No sería una solución a largo plazo, pero sí transitoria. Tenemos la suerte de que se han desarrollado muchos fármacos antiangiogénicos para el cáncer. Hemos conseguido rescatar parcialmente la carga de amiloide y el comportamiento de estos animales que tienen defectos de memoria.



Sin embargo, no es factible administrar antiangiogénicos a una persona mayor. El problema es que no hay muchos estudios de angiogénesis en el cerebro.

Ahora estamos probando, en colaboración en el CNIC con Rui Benedito y Henar Cuervo, remediar genéticamente la vía molecular que sabemos que se destruye. Se trata de ir un paso previo. Hemos visto que el vaso carece de la vía Notch, un señalizador celular de identidad celular que se vuelve un poco 'loco' alrededor de las placas de amiloides, y en esas condiciones lo que intentamos es volver a recuperar esa vía Notch. Lo hacemos genéticamente, con unos vectores virales que hemos hecho en colaboración con Juan Bernal, en la unidad de producción viral del CNIC. Con estos virus conseguimos recuperar bastante bien el comportamiento de la memoria y la vascularización alrededor de las placas que estaba perdida.

¿Y por qué puede ser eso importante? Porque el amiloide se acumula en el cerebro, sobre todo cuando hay problemas de lavado. Normalmente, cuando dormimos cambiamos las presiones en el cuerpo y al dormir se lava esa amiloide del cerebro. Lo que más se asocia en humanos con la acumulación de amiloides es el sueño fragmentado; es decir, las personas que no duermen bien de manera continua o que se levantan varias veces por la noche, aumentan su carga de amiloide.

Para lavarse necesita el sistema vascular. Si nosotros tenemos un problema vascular asociado a los depósitos de amiloide, es un problema que se va sumando. Al final es tiempo y fallo; simplemente una concatenación de situaciones que conducen a una disminución de la actividad cerebral. Pensamos que si recuperaríamos parcialmente

Nuestro sistema inmune y nuestro sistema de defensa ha estado en selección evolutiva en el tiempo en el que estamos activos y fértiles, quizá hasta los 50 años. A partir de ahí, normalmente la vida no se alargaba tanto

la vasculatura podríamos lavar ese amiloide y retrasar la aparición de una enfermedad.

A modo de broma suelo decir que lo que más ha contribuido a la aparición del alzhéimer es la invención de los antibióticos. Hemos alargado la vida y tenemos otros problemas para los que no estábamos preparados.

Nuestro sistema inmune y nuestro sistema de defensa ha estado en selección evolutiva en el tiempo en el que estamos activos y fértiles, quizá hasta los 50 años. A partir de ahí, normalmente la vida no se alargaba tanto.

De alguna manera, la máquina no estaba preparada para vivir tanto tiempo.

No es que haya una fecha de caducidad. Se han ido seleccionando las necesidades para vivir durante 40 o 50 años; lo que venga después era irrelevante.

Pero se habla de que viviremos cada vez más

Y no solo eso, tienes que mantener a tu cuerpo sano más allá de los 80 años. La evolución es ir seleccionando lo que funciona, pero claro, lo que funciona durante el tiempo que vives. Por ejemplo, nuestro antiguo Director, José López Barneo, suele decir que ya ha nacido la gente que va a vivir 130 o 140 años

Hay una discusión en el campo de las personas que dicen que hay un número máximo de años que podemos vivir y que, por mucho que optimicemos nuestra vida con hábitos saludables, la medicina, etcétera, hay un límite para la especie. Realmente la longevidad depende del tamaño de la especie. Las especies que son pequeñas tienen un metabolismo muy acelerado, viven muy poco tiempo, mientras las más grandes, que tienen un metabolismo más lento, viven muchos más años. Entonces a lo mejor lo que hay que hacer es vivir más despacio, ¿pero eso cómo lo hacemos? Como decía también un poeta, "morir viviendo", no cualquier cosa vale. Es decir, todos queremos vivir más años, pero en buenas condiciones y con buena calidad de vida.

Y luego hay un debate ético. ¿Hasta dónde podemos prolongar la vida y en qué condiciones? Vivimos en un mundo superpoblado. Querer vivir para siempre tampoco es algo óptimo para una especie. Tampoco creo que seamos lo mejor para el planeta. ■

GOBIERNO DE ESPAÑA
MINISTERIO DE CIENCIA, INNOVACIÓN Y UNIVERSIDADES

cnic

EXCELENCIA SEVERO OCHOA

18/01/2024
12:00 - 13:00 h
Auditorium & Online

If anyone needs remote assistance to connect to this seminar, please request it to beatriz.morquero@cnic.es

CNIC Program Seminar - Cardiovascular risk factors and brain health.

Modifiable risk factors in Alzheimer's disease reshape brain blood vessels and microglia.

Chair:
María Angeles Moro

Dr. Alberto Pascual
Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBS)
Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla

This activity is part of the grant CE32020-001041-S funded by MCIN/AEI/10.13039/501100011033

Cristina García Cáceres:

"NO TODO EL MUNDO TIENE QUE CONVERTIRSE EN LÍDER DE UN GRUPO; TAMBIÉN HAY OTROS ROLES IMPORTANTES"

La Dra. Cristina García Cáceres inicio su carrera en el Centro Helmholtz Múnich en 2012 procedente de la Universidad Autónoma de Madrid, y en 2015 pasó a dirigir la Unidad de Red Neuronal-Astroglial en el Instituto para la Diabetes y la Obesidad. Desde entonces, ha establecido y consolidado su propio grupo de investigación centrado en estudiar las propiedades y consecuencias fisiológicas de la comunicación entre neuronas y astrocitos, con el objetivo de comprender el papel de estas células gliales en aspectos fisiológicos y patológicos de la función cerebral en el control neuroendocrino del metabolismo. Su trabajo fue premiado con la prestigiosa Beca de Inicio del ERC y ha supuesto un cambio de paradigma en cómo la glucosa entra en el cerebro y cómo los astrocitos hipotalámicos ajustan el flujo simpático hacia órganos diana cardiovascular para controlar la presión arterial. En el marco de los "Seminarios de Invierno Tardío del Programa CNIC de Factores de Riesgo Cardiovascular y Salud Cerebral", Cristina García Cáceres impartió el seminario "Más allá de las Neuronas: Explorando la Regulación del Hambre en el Cerebro".

¿Cómo empieza su carrera investigadora?

Hice mi tesis en el Hospital Niño Jesús de Madrid bajo la supervisión de la Dra. Julie Chowen y el Dr. Jesús Argente. Después de un par de estancias en Estados Unidos y en Suecia, decidí hacer un postdoc en el extranjero. Terminé en Alemania, en Múnich, primero como postdoc, después ya como Jefa de grupo. Ahora mismo soy también Profesora en la Universidad de la LMU y directora asociada del Instituto de Obesidad y Diabetes en Helmholtz Múnich.

Me interesaba la biomedicina, especialmente aquellas áreas que podrían tener aplicaciones en el avance del conocimiento e incluso en el tratamiento de pacientes



En realidad, nunca pensé que iba a acabar en Múnich. En principio únicamente iba a hacer un post doc, pero luego fue todo un poco rodado. Me fueron bien las cosas. Me dieron una beca, Grant de Inicio del ERC, que supuso un paso decisivo para consolidar mi grupo de investigación en Múnich. Allí me ofrecieron un contrato permanente y unas posibilidades de financiación para desarrollar mi línea de investigación y aposté por ello. Y hasta hoy.

¿Ahora parece que ha cambiado la poyata por los despachos?

Exacto, ya casi no me quieren en el laboratorio; soy un estorbo. En estos últimos años, me he centrado en formar y consolidar mi grupo de investigación con técnicos experimentados que han estado conmigo desde el principio, estudiantes de doctorado y postdoctorado que se encuentran en distintas etapas de su carrera científica, y sacando las primeras tesis y realizando las primeras publicaciones como jefa de grupo. Para lograr esto y seguir adelante como hasta ahora, es necesario seguir solicitando recursos económicos a través de becas y proyectos. Es un trabajo continuo, competitivo y muy sacrificado.

¿Reciben algún tipo de formación para desempeñarlo?

En realidad, el proceso es bastante autodidacta. Siempre hay mentores o personas que han influido en tu carrera científica en momentos clave; son tus guías, con mucha más experiencia que tú, que han pasado por situaciones similares y te sirven de orientación. Sin embargo, la formación es principalmente autodidacta. Cada uno tiene su estilo o "personalidad" y su forma de ver las cosas, pero nadie te enseña específicamente cómo escribir para acceder a una beca. Como se dice, aprendes a base de prueba y error; la experiencia te brinda un grado de conocimiento.

Yo estudié la carrera de biología, pero me especialicé en la rama de biomedicina. Sin embargo, al salir de la carrera, no tenemos la formación necesaria para dirigir un grupo o las herramientas necesarias para afrontar lo que está por venir. Se trata, en cierta medida, de saber cómo explicar tu investigación incluso a personas que no trabajan en tu área, y que vean el potencial de tus estudios para avanzar en el conocimiento científico y sus aplicaciones futuras. Los investigadores en general no contamos con esa formación. Afortunadamente, creo que en este momento se está fomentando que los estudiantes realicen cursos de aprendizaje sobre cómo escribir un artículo científico, cómo dirigir una charla, etc. Es necesario saber transmitir la relevancia de tus estudios incluso a un público no científico, pero al mismo tiempo ser riguroso y cuidadoso para no generar falsas expectativas. Además, no podemos olvidar la barrera del idioma, ya que para la mayoría de nosotros el inglés no es nuestra lengua materna, lo que añade una dificultad adicional para los no nativos.

¿Podría dar algún consejo a los estudiantes sobre la carrera científica?

No me atrevería ya que cada persona y situación son únicas. Sin embargo, si les gusta la investigación, les recomendaría que exploren diferentes opciones y consideren todas las posibilidades. Es normal tener dudas sobre lo que nos gusta o hacia dónde queremos dirigir nuestra carrera profesional. Por supuesto, la decisión de irse al extranjero también depende de las circunstancias personales de cada uno, pero es cierto que tener experiencia internacional puede ser beneficioso a la hora de intentar regresar, ya que se valoran las estancias en el extranjero y en ocasiones es incluso un requisito.

La carrera científica es una trayectoria formativa continua, con diversas etapas como el doctorado, el posdoctorado, la consolidación y la dirección de un grupo de investigación. No todo el mundo tiene que convertirse en líder de un grupo; también hay otros roles importantes, como el de gestor de proyectos, tanto en el ámbito académico como en la industria farmacéutica. Es importante identificar nuestras fortalezas, intereses y limitaciones, tanto profesionales como personales. No hay que temer a explorar nuevas oportunidades y probar cosas nuevas,

Afortunadamente, creo que en este momento se está fomentando que los estudiantes realicen cursos de aprendizaje sobre cómo escribir un artículo científico, cómo dirigir una charla, etc.

especialmente cuando se es joven. A menudo, no sabemos qué nos gusta realmente hasta que lo intentamos. Por eso, animo a asumir desafíos y salir de la zona de confort, ya que eso puede ayudarnos a descubrir lo que realmente estamos buscando.

Como biólogo, cuando empezó la carrera, ¿pensaba que esta iba a ser su línea de investigación?

Me gustaba y me gusta mucho la naturaleza y los animales. En aquellos años también había considerado estudiar veterinaria o medicina. La biología siempre ha sido algo que me ha apasionado. Sin embargo, no tenía claro si iba a realizar una tesis o un posdoctorado. Nunca llegué a pensar en todas esas posibilidades en ese momento.

Me interesaba la biomedicina, especialmente aquellas áreas que podrían tener aplicaciones en el avance del conocimiento e incluso en el tratamiento de pacientes. Pero la razón por la que comencé mi carrera como investigadora fue algo casual. Durante la carrera, tuve que realizar prácticas en un laboratorio, y mi madre, que trabajaba en ese momento en el Hospital Niño Jesús, sugirió que podría hacer las prácticas allí. Fue allí donde todo empezó; realicé prácticas de laboratorio y se me planteó la posibilidad de realizar un proyecto de fin de carrera. Después, en el grupo de investigación en el que estaba, me ofrecieron la oportunidad de realizar la tesis. Al final, pasé más de 5 años realizando el doctorado, lo que también me brindó la oportunidad de realizar estancias en el extranjero. Esto me permitió conocer cómo se realiza la investigación en otros lugares y me animó a considerar la posibilidad de realizar una estancia posdoctoral en el extranjero.

¿Y cómo llega a su actual línea de investigación? El cerebro, la diabetes, la obesidad, etc.

Mi supervisora, la Dra. Julie Chowen, fue una de las pioneras en el estudio de los astrocitos en el hipotálamo, especialmente en relación con las enfermedades metabólicas. Durante mi investigación, exploramos temas como la diabetes tipo 1, el estrés prenatal y la respuesta hormonal, entre otros. Comencé a trabajar en este tipo de células durante ese tiempo, y hasta el día de hoy continuo haciéndolo.

Considero que esta experiencia fue crucial, ya que me permitió establecerme en un área de trabajo poco explorada. Trabajar en un campo poco conocido me abrió puertas para encontrar mi nicho. Cuando realizas un posdoctorado, es importante reconocer tu singularidad en comparación



con otros investigadores, ya que somos muchos en el campo. Debes destacar en un área científica específica que represente tu trabajo. Por ejemplo, si te invitan a dar una charla, es porque otros científicos reconocen la relevancia de tu trabajo en un área específica y consideran que eres la persona indicada para hablar sobre ello. Tener experiencia en un área específica también es relevante al solicitar subvenciones, ya que demuestra tu idoneidad para llevar a cabo el trabajo propuesto, convirtiéndote en un valor seguro para el proyecto.

Actualmente, ¿cuáles son sus líneas de investigación?

Estoy centrada en entender cómo la diabetes, la obesidad y otras alteraciones metabólicas pueden influir en la salud cerebral a largo plazo. Cada vez hay más evidencia que señala que la resistencia a la insulina asociada a la obesidad y la diabetes tipo 2 no solo afectan al cuerpo a nivel periférico, causando cambios cardiovasculares y un mayor riesgo cardiovascular, sino que también tienen un impacto significativo en la salud del cerebro, aumentando la probabilidad de padecer enfermedades neurodegenerativas y cognitivas en el futuro. En nuestra investigación,

nos enfocamos en explorar la relación entre la salud metabólica y la salud cerebral, ya que considero que están intrínsecamente relacionadas.

¿Qué opinión le merece el CNIC?

Considero que el CNIC es un centro de referencia y de excelencia científica en España para el estudio de las enfermedades cardiovasculares. Sus científicos son altamente reconocidos en el campo y publican investigaciones de alto nivel que contribuyen significativamente al avance del conocimiento en este ámbito. ■








17/04/2024
 12:00 - 13:00 h
 Auditorium & Online*
*If you are interested and cannot attend in person, request the online access to: bestof@cnic.es

Chair:
 María Ángeles Moro

CNIC Program Seminar - Cardiovascular Risk Factors and Brain Health "Late Winter Seminars".

Beyond Neurons: Exploring Hunger Regulation in the Brain


Cristina García Cáceres
Associate Director, Head of Adaptive Neuron Network Unit, Institute for Diabetes and Obesity, Helmholtz Munich
 Professor of Neuroendocrinology of Systems, Metabolism at the University Hospital, Ludwig-Maximilians-Universität München
Cristina.Garcia-Caceres@helmholtz-munich.de

This activity is part of the grant CEX2020-001041-S funded by MCIN/AEI/110.13039/501100011033

Mayo Clinic Rochester (EEUU)

Esther Lutgens:

"LA CIENCIA ES EL MEJOR TRABAJO QUE EXISTE"

Esther Lutgens es una experta destacada en Patología Vasculare Experimental. Obtuvo su título en Ciencias y Medicina simultáneamente en la Universidad de Maastricht a los 25 años. Completó becas postdoctorales en Harvard y Dartmouth. Al regresar a los Países Bajos en 2004, estableció su propio laboratorio en CARIM y se convirtió en profesora titular a los 35 años.

Lutgens ha recibido numerosas becas y subvenciones prestigiosas, incluyendo las becas Veni, Vidi, Vici y Sofja Kovalevskaja. En 2011, se convirtió en profesora titular en el Centro Médico Académico de Ámsterdam y, en 2021, se unió a la Mayo Clinic para liderar el Laboratorio de Inmunología Cardiovascular Experimental.

Su investigación sobre el papel del sistema inmunológico en la aterosclerosis, especialmente enfocada en la vía CD40-CD40L, ha sido innovadora. Fundó Cartesio Therapeutics para avanzar este trabajo clínicamente. Como mentora y educadora dedicada, ha guiado a muchos estudiantes y postdoctorados hacia carreras exitosas.

¿Puede explicar brevemente su enfoque de investigación en inmunología cardiovascular experimental y su posible impacto en la salud?

Me enfoco en comunicadores del sistema inmunológico, moléculas coestimuladoras y coinhibidoras que determinan si una respuesta inmune se agrava o se atenúa. Hemos identificado algunas cruciales para la aterosclerosis, como CD40. Bloquear CD40 en ratones reduce significativamente la aterosclerosis en el laboratorio, pero en humanos causa inmunosupresión. Nuestro objetivo es solucionar este problema.

CD40 se expresa en muchos tipos celulares en las placas ateroscleróticas, como células musculares lisas y endoteliales. Cada tipo celular tiene funciones diferentes. Si entendemos la vía de señalización en cada tipo celular, podemos dirigirnos a CD40 de manera que reduzca la aterosclerosis sin comprometer el sistema inmunológico.

Hemos diseñado terapias que bloquean la interacción entre CD40 y TRAF6 en macrófagos. Este inhibidor reduce la aterosclerosis en ratones sin suprimir el sistema inmunológico



Hemos diseñado terapias que bloquean la interacción entre CD40 y TRAF6 en macrófagos. Este inhibidor reduce la aterosclerosis en ratones sin suprimir el sistema inmunológico. Estamos desarrollando esta terapia para ensayos clínicos, utilizando nanopartículas para hacerla más específica. Ya hemos realizado estudios en animales grandes y estamos creando compuestos adecuados para uso clínico.

Hablando de financiación, ¿es más fácil en Estados Unidos que en Europa?

Es diferente. En Europa, hay más subvenciones pequeñas. En EEUU, las subvenciones son más cuantiosas, pero adaptarse al sistema requiere su tiempo. Las probabilidades de obtener financiación en EEUU son mejores debido a más fondos de benefactores y subvenciones internas como las de Mayo Clinic.

Las terapias que están diseñado son para cuando la aterosclerosis ya está presente, ¿sería posible dirigirse a CD4 antes de que la enfermedad progrese?

Sí, se puede encontrar el CD40 en la aterosclerosis temprana. En ratones, nos centramos en las interacciones CD40-TRAF6 tanto antes de que se presentara la aterosclerosis como después de que se hubiera desarrollado. En estudios de prevención, descubrimos que la focalización de estas interacciones podría prevenir la aterosclerosis. En los ratones que ya tenían aterosclerosis, el tratamiento ralentizó la progresión. Las lesiones no

desaparecieron, pero se volvieron más estables y menos inflamatorias. También estamos probando este enfoque en modelos animales que ya tienen lesiones de aterosclerosis para detener la progresión. Además, estamos creando un atlas de la expresión de moléculas coestimulantes y coinhibidoras específicas del tipo de célula en todas las etapas de la aterogénesis en ratones y humanos. Hemos encontrado algunos objetivos nuevos, como GITR, que pertenece a la misma familia que CD40 pero funciona de manera diferente. Estamos obteniendo resultados prometedores con GITR y estamos empezando a explorarlo más a fondo.

En el futuro, ¿podrían encontrar múltiples objetivos para abordar la enfermedad?

Sí, desde luego. El sistema inmunológico es complejo y estas moléculas interactúan entre sí. CD40 podría ser un regulador clave, pero hay más moléculas involucradas.

La inmunología ha estado descuidada durante mucho tiempo, no en la investigación básica, sino en la aplicación de intervenciones en el sistema inmunológico para ciertas enfermedades

Parece que la inmunología resolverá muchos problemas.

La inmunología ha estado descuidada durante mucho tiempo, no en la investigación básica, sino en la aplicación de intervenciones en el sistema inmunológico para ciertas enfermedades. El campo del cáncer desencadenó el interés en la inmunología debido al éxito de las inmunoterapias. Todas las enfermedades involucran al sistema inmunológico. Los tratamientos actuales para la aterosclerosis son insuficientes; reducen el riesgo pero no lo eliminan. Hay un gran campo por explorar y la inmunología podría ser la respuesta. La inflamación juega un papel importante, pero necesitamos una prueba definitiva de su eficacia. Hoy día se está haciendo un gran esfuerzo en inmunología por parte de empresas e investigadores. Tal vez la inmunología sea la próxima gran respuesta.

Usted es inmunóloga, ¿cómo o cuándo se conectó por primera vez con la enfermedad cardiovascular?

Yo era una estudiante de medicina y terminé en un laboratorio de biología cardiovascular para realizar un trabajo. Nunca me fui de la inmunología. Hice mi doctorado en investigación vascular y ya me quedé en el campo.

¿Siempre quiso ser científica?

Siempre me gustaron las ciencias básicas y la biología. Quería ser médico para salvar a la gente, pero durante mis estudios de medicina descubrí la investigación y la preferí a la medicina. Me formé como patóloga, pero

elegí centrarme en la investigación. Ahora soy científica a tiempo completo.

Me gustan las personas y mi formación médica, pero gran parte del trabajo médico es rutinario y obligatorio. No me gusta estar de guardia ni que me hagan preguntas constantemente. Prefiero la creatividad de la ciencia básica y entender cómo funcionan las cosas. Disfruto de ser médico, pero prefiero la ciencia.

Al tener ambas especialidades, como médico y científico, ¿cómo las equilibra?

Me centro más en el conocimiento que en la aplicación clínica. Si bien es gratificante ver cómo los compuestos avanzan hacia la aplicación clínica, en algún momento las empresas están mejor preparadas para manejar el desarrollo y la burocracia. Como científica, disfruto de encontrar nuevos mecanismos y moléculas en lugar de centrarme en llevar un compuesto a la clínica.

¿Cómo valora su trabajo de mentoría?

Yo oriento a los estudiantes a diario. Disfruto viéndolos evolucionar y convertirse en personas independientes. Traen ideas y perspectivas nuevas, que es una de las mejores partes del trabajo.

¿Tiene algún consejo para los estudiantes que están considerando una carrera en ciencias?

La ciencia es el mejor trabajo que existe. Deben seguir siempre a su corazón. Probar cosas nuevas, aprovechar las oportunidades de trabajar en laboratorios internacionales o en diferentes campos y tomar sus propias decisiones.

¿Cuál es su opinión sobre el CNIC?

Soy miembro del Consejo Asesor Científico. Admiro sus laboratorios y la estrecha colaboración entre los investigadores que trabajan en enfermedades cardiovasculares desde varios ángulos. Su énfasis en los estudiantes, incluso en el nivel de secundaria, es impresionante. ■

18 Mar 2024
12:00 hr.
CNIC Auditorium & Online*

* If you are interested and cannot attend in person, request the online access to cpimm@saludcast.es

Chair:
Vicente Andrés

CNIC Invited Seminar

The cell-type specific Immune Checkpoint Atlas of Atherosclerosis: Implications for drug design



Esther Lutgens
Mayo Clinic, Rochester, USA

Profesora Asociada de Medicina Molecular e Investigadora Principal en la División de Cirugía Vascul ar del Instituto Karolinska

Ljubica Matic:

"LOS MENTORES SON NECESARIOS EN CADA UNA DE LAS ETAPAS DE LA CARRERA PROFESIONAL"



La Dra. Ljubica Matic es Profesora Asociada de Medicina Molecular e Investigadora Principal en la División de Cirugía Vascul ar del Instituto Karolinska (Suecia). Obtuvo su título en Biología Molecular en la Universidad de Belgrado (Serbia) y un doctorado en Bioquímica del Instituto Karolinska. Desde 2019, lidera el Grupo de Medicina Vascul ar Traslacional, cuyo fin es la investigación traslacional de nuevos objetivos terapéuticos y diagnósticos para el manejo de enfermedades cardiovasculares, específicamente la aterosclerosis y las complicaciones de la reestenosis. Su grupo utiliza innovadores y completos procesos in silico multi-ómicos para explorar el Banco de Biopsias de Endarterectomía del Karolinska (BiKE) para identificar dianas relacionadas con las células de músculo liso que tienen una relación causal directa con la enfermedad vascul ar humana. Con este enfoque multidisciplinario, la misión de la Dra. Matic es crear una plataforma para la extrapolación de los resultados de la investigación básica a diversos ámbitos de la enfermedad cardiovascular clínica, lo que lleva a un desarrollo acelerado desde el descubrimiento de objetivos hasta el tratamiento de pacientes.

Su grupo trabaja en diferentes áreas.

Desde siempre me han fascinado los cambios que ocurren en las células durante las enfermedades humanas. En el campo de las enfermedades cardiovasculares, por

ejemplo, hemos descubierto que ciertos tipos de células presentes en la enfermedad vascul ar humana, como las células musculares lisas, no están tan diferenciadas como se pensaba anteriormente. Pueden adaptarse y transformarse bajo diferentes condiciones, especialmente en entornos como las placas ateroscleróticas, donde las células necesitan sobrevivir durante décadas. Mi interés radica en comprender cómo las células se transforman y se adaptan a tales entornos, centrándome esencialmente en los mecanismos de supervivencia celular. Una placa aterosclerótica es un microambiente en el que las células quedan atrapadas y están expuestas durante 20, 30 o 40 años a la influencia de ese entorno; sin embargo, la placa crece durante décadas y muchas de estas células no quieren morir. Quieren sobrevivir, pero de alguna manera, tienen que transformar su propia identidad celular en algo nuevo para poder hacerlo. En mi opinión, es un área increíblemente interesante para estudiar porque se trata de determinar cómo una célula decidirá transformarse y cómo llevará a cabo dicha transformación. Se trata básicamente de la supervivencia.

Al principio de su carrera estaba más interesada en el conocimiento científico per se que en la ciencia aplicada. ¿Cómo ha cambiado su perspectiva con el tiempo?

Inicialmente estaba centrada en la ciencia básica y en comprender procesos fundamentales. Sin embargo, me interesé más por la investigación traslacional cuando me di cuenta de sus posibles aplicaciones. El paso traslacional, que une la investigación básica con aplicaciones prácticas, se volvió especialmente interesante para mí. A pesar de que todavía mis investigaciones no se han traducido en ningún descubrimiento de utilidad clínica, sigo por esta línea de trabajo siempre teniendo en cuenta la importancia

Desde siempre me han fascinado los cambios que ocurren en las células durante las enfermedades humanas

de abordar los problemas de salud humana. La parte realmente emocionante de la investigación para mí comenzó cuando encontré la posibilidad de hacer la conexión entre la investigación básica, el conocimiento básico y cómo aplicarlo. Tenemos datos de biobancos humanos y podemos ver cómo de compleja es la enfermedad cardiovascular para los humanos.

Esta es la filosofía del CNIC ¿Tiene previsto colaborar con el CNIC?

Ya estamos en ello; junto con Miguel Ángel (Del Pozo) y su grupo, hemos solicitado un proyecto. Tiene un enfoque específico que es completamente novedoso y mi grupo tiene recursos de datos humanos disponibles, por lo que juntos somos una combinación perfecta para abordar la cuestión de las modificaciones proteicas y cómo estas diferentes modificaciones proteicas pueden tener un papel en la enfermedad cardiovascular. Somos una buena combinación para investigar una pregunta completamente nueva.

¿Cómo fue su trayectoria académica desde Serbia hasta Suecia?

Fue en 2002, así que ya han pasado unos 20 años. En ese momento, no había apenas estructura de investigación en los países balcánicos, incluida Serbia. No había mucha inversión y la investigación no era una prioridad. Así que para alguien interesado en la investigación como yo, quedarse en Serbia no era una opción. Elegí estudiar biología molecular, lo que ya indicaba claramente que tendría que salir de mi país para dedicarme a la investigación de alto nivel. Inicialmente, no tenía la ambición específica de ir a la Universidad de Karolinska. De hecho, estaba considerando varias universidades, incluida Heidelberg en Alemania. Sin embargo, durante mi entrevista en Karolinska me impresionó su investigación, especialmente en áreas como la generación de animales *knockouts* y el estudio de enfermedades renales y cardiovasculares. Así que la decisión de ir a Suecia no se basó únicamente en razones científicas, sino más bien en la necesidad de dejar mi país para seguir mi carrera investigadora.

Entonces, ¿no eligió específicamente el área en la que está investigando ahora?

Eso es. Es más como si el área me hubiera elegido a mí. Aunque mi doctorado fue en enfermedades renales, hace unos 10 años hice la transición a las enfermedades cardiovasculares. Como bióloga molecular, mi interés radica en comprender las bases de la biología mole-

Como bióloga molecular, mi interés radica en comprender las bases de la biología molecular de las enfermedades humanas en general, en lugar de centrarme en una enfermedad específica



cular de las enfermedades humanas en general, en lugar de centrarme en una enfermedad específica.

Ha mencionado los bancos de datos poblacionales. Los países escandinavos son pioneros.

En Suecia tenemos un sistema unificado con un número personal y todo lo que hagas, termina siendo registrado en tu número personal. Es mucha información. Pero la información en la que nosotros estamos interesados se refiere a registros de salud o hospitalarios. Muchos países en Escandinavia tienen el mismo sistema. Tenemos estándares muy altos. El otro aspecto es la conformidad de la población escandinava para aportar información y muestras para la investigación. La mayoría accede a facilitar sus muestras para fines de investigación cuando acuden al hospital o al médico, siempre con el consentimiento informado. Estas muestras son depositadas en un biobanco. En toda Escandinavia, cuando se solicita a los pacientes que donen sus muestras para la investigación, el 99% de ellos dice que sí. Así que, hay un nivel muy alto de conformidad para donar tus propias muestras biológicas y datos para la

La mentoría es diferente a la supervisión. Se trata de confianza y experiencia. Los mentores necesitan haber pasado por diversas situaciones profesionales y personales para relacionarse efectivamente con los mentorizados

investigación. Y eso es básicamente lo que alimenta toda la infraestructura de biobancos.

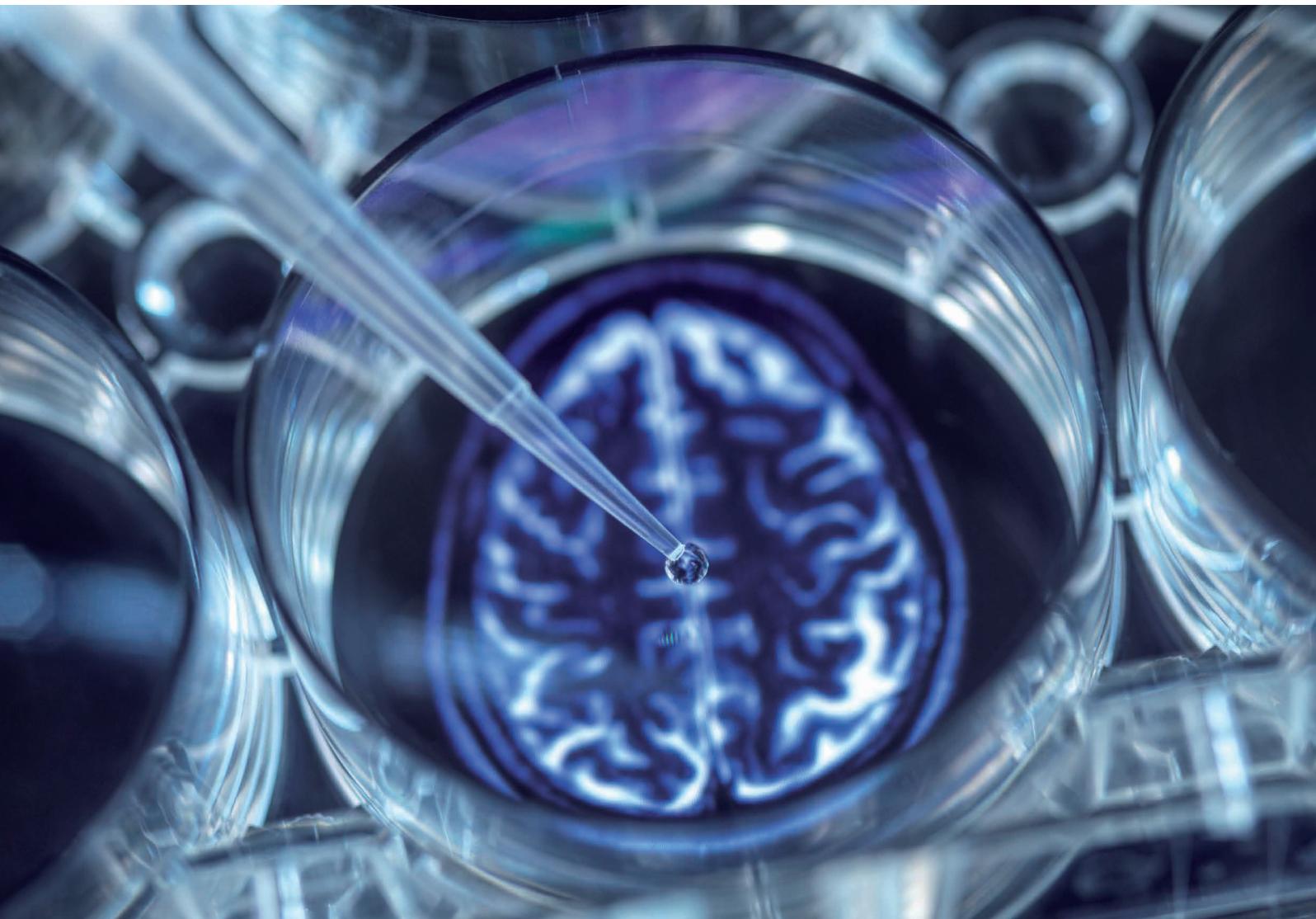
Se dice que la carrera investigadora necesita mentores.

La mentoría es diferente a la supervisión. Se trata de confianza y experiencia. Los mentores necesitan haber pasado por diversas situaciones profesionales y personales para relacionarse efectivamente con los mentorizados. La confianza es crucial en las relaciones mentor-mentorizado, ya que a menudo implica compartir pensamientos y problemas íntimos relacionados con la carrera. Aunque no todos los jóvenes pueden entender el valor de la tutoría, programas como los de Karolinska buscan fomentar las habilidades de tutoría entre estudiantes y profesionales por igual, reconociendo su importancia a lo largo de toda la carrera. En Karolinska tenemos programas de tutoría. Todos los estudiantes de doctorado en Karolinska, además de tener supervisores, están obligados a tener también un mentor y un mentor externo. Pueden nombrar a una persona de otro país, o puede ser alguien que esté asociado privadamente a ellos. Básicamente, es una persona de su elección, pero tienen que nombrar un mentor externo como parte de su personal. Y luego, además, también hay programas de tutoría en Karolinska para ejercer la tutoría. La idea es que incluso personas relativamente inexpertas puedan intentar actuar como mentores de estudiantes jóvenes

solo para sentirse cómo es ser mentor, para saber cuál es el nivel de responsabilidad que tienes como mentor y entender lo importante que es esa función. Esto es como un mecanismo de prueba y error. Pero fomenta una nueva generación donde los estudiantes se dan cuenta de que el mentor es importante y que es una figura a la que acudir siempre que tengan algo de qué hablar, algo que no puede hacer con su departamento o sus supervisores. Además, los mentores inexpertos se dan cuenta de que la tutoría es algo que deben tener durante toda su carrera profesional. En cada etapa de la carrera profesional, se necesitan mentores. Yo tengo mis propios mentores: necesito hablar con una persona confiable y experimentada de la cual aceptaré consejos que luego pueda asimilar para tratar de aplicar.

Salió de Serbia hace 20 años ¿qué relación tiene con la investigación de su país de origen?

Recientemente me han concedido una subvención de proyecto de la UE para colaborar con mi antiguo instituto en Belgrado (Serbia). El proyecto tiene como objetivo construir una infraestructura de investigación y capacidades en áreas como el biobanco y los servicios de apoyo para la investigación, transfiriendo conocimientos de instituciones como el Karolinska. Esa es mi forma de devolver algo a mi país, y me alegra contribuir al avance de la investigación en Serbia. ■



Instituto McEwen Stem Cell de la Universidad de Toronto (Canadá)

Michael A. Laflamme:

"TARDE O TEMPRANO VAMOS A LOGRAR REGENERAR EL CORAZÓN"



La investigación de Michael A. Laflamme, del Instituto McEwen Stem Cell de la Universidad de Toronto (Canadá) se centra en el desarrollo de nuevas terapias para la insuficiencia cardíaca posterior a un infarto de miocardio basadas en células madre pluripotentes humanas (hPSC), ya que las hPSC son el único tipo de célula madre capaz de diferenciarse en grandes cantidades de cardiomiocitos fenotípicamente inequívocos. Su objetivo es restaurar la función eléctrica y contráctil de los corazones lesionados mediante la "remuscularización" de la cicatriz del infarto con cardiomiocitos derivados de hPSC.

Su laboratorio ya ha logrado varios avances importantes en esta área, incluido el desarrollo de protocolos eficientes para convertir las hPSC en cardiomiocitos y subtipos cardíacos especializados, estudios de trasplante de prueba de concepto con cardiomiocitos derivados de hPSC en modelos de infarto de miocardio en roedores y la primera demostración directa de que los cardiomiocitos derivados de hPSC pueden integrarse eléctricamente y activarse de manera sincrónica con el miocardio del huésped en corazones lesionados. Su trabajo en curso se basa en estos éxitos y se acerca a una terapia celular viable.

¿Cómo de cerca o lejos se está de poder regenerar el corazón?

Creo que lo vamos a lograr tarde o temprano. Es un reto, pero hay mucha investigación en marcha que es muy prometedora. Nuestro laboratorio se centra en la administración de células endógenas, células del músculo cardíaco, para tratar el infarto de miocardio. Hay otros grupos

que siguen otras líneas de trabajo, más endógenas, que tratan de hacer que los cardiomiocitos recuperen su capacidad dividirse. Todas estas aproximaciones tienen sus retos, pero estoy convencido de que estamos cerca. En mi opinión, no hay una razón fundamental para que no podamos lograrlo.

¿Cuál es exactamente su enfoque?

Trabajamos con células musculares cardíacas que estamos generando a partir de células madre pluripotentes, que son especiales porque pueden diferenciarse en cualquier tipo de célula encontrada en un adulto. Hay dos tipos de células madre pluripotentes: células madre embrionarias, derivadas de embriones sobrantes de la fertilización in vitro, y células madre pluripotentes inducidas (células iPS), que pueden reprogramarse a partir de células somáticas ordinarias como células de la piel o de la sangre para convertirse en equivalentes a las células madre embrionarias.

Hemos tenido mucho éxito en guiar estas células para que se conviertan en tipos útiles, como los cardiomiocitos. Fui uno de los primeros en trabajar con estas células, en 2002. En esos años, lograr incluso un pequeño porcentaje de células musculares cardíacas era un gran logro. Ahora, podemos alcanzar una pureza superior al 95% y producir miles de millones de estas células al mes. Nuestro desafío ahora es trasladar estas células a modelos animales de infarto de miocardio, asegurando una entrega e integración adecuada en el corazón.

¿Son estas células las mismas que las del corazón?

No son exactamente las mismas que en los corazones adultos, pero son similares a las células encontradas en el desarrollo fetal temprano. Un desafío es su fenotipo inmaduro.

Nuestro laboratorio se centra en la administración de células endógenas, células del músculo cardíaco, para tratar el infarto de miocardio



Hemos estado trabajando en formas de madurar estas células. Además, el corazón está compuesto por varios tipos de células, no solo cardiomiocitos. Hay otros tipos de células que realizan funciones importantes, como células inmunitarias, fibroblastos y células vasculares. Podemos generar todas estas células a partir de células IPS o ES. Esto nos permite empezar a pensar en la coadministración de estas células. Durante los primeros 10-15 años en el laboratorio nos centramos en obtener una población de cardiomiocitos lo más pura posible. Ahora vamos en la dirección opuesta, queremos controlar qué tipos de células no cardiomiocíticas están presentes.

¿Incluirán los futuros trasplantes celulares todos estos tipos de células?

Sí, ese es el objetivo. Aunque los cardiomiocitos pueden atraer naturalmente otros tipos de células, la coentrega podría acelerar el proceso.

¿Cuáles son los resultados en modelos experimentales?

Los resultados son prometedores. Las células pueden formar nuevo miocardio en áreas infartadas e integrarse eléctricamente con el corazón, mejorando la función contráctil. Sin embargo, nuestro principal reto son las arritmias, especialmente en modelos animales grandes.

¿Cómo están abordando el problema de las arritmias?

Hemos probado muchas soluciones. Un enfoque efectivo es madurar las células antes del trasplante. Esto reduce las arritmias y mejora los resultados generales. También usamos medicamentos antiarrítmicos convencionales, que ayudan significativamente.

¿Qué hay de los riesgos a largo plazo, como el cáncer?

La tumorigénesis siempre es una preocupación con productos basados en células madre pluripotentes, pero no es nuestra mayor preocupación. No hemos visto tumores en nuestros extensos estudios con animales. Nuestros esfuerzos se centran en guiar eficientemente estas células hacia los tipos deseados, minimizando el riesgo.

¿Es el trasplante celular la única solución para la enfermedad cardíaca?

Hay otros enfoques, como el trasplante de corazón, el xenotrasplante, dispositivos de asistencia ventricular y la estimulación de la reparación endógena. Diferentes escenarios clínicos pueden requerir diferentes soluciones.

¿Cuándo se empezó a interesarse por la ciencia médica y las enfermedades cardíacas?

Siempre me ha encantado la ciencia. En la universidad realicé un programa combinado de medicina y estudios de posgrado en Emory. En ese tiempo, visitas diferentes laboratorios y haces rotaciones en ellos. Siendo completamente honesto, probablemente la razón por la que terminé en la investigación cardíaca es porque, al pasar por estos laboratorios, uno puede estar trabajando con neuronas, que obviamente tienen funciones importantes, y otro con células epiteliales o lo que sea, en un laboratorio que trabajaba con cardiomiocitos, descubrí lo que hacen los cardiomiocitos que no hacen otros tipos de células: se contraen. Recuerdo haberme sentido cautivado por esta gratificación inmediata, por ver visualmente algo en acción. Eso captó mi imaginación.

Y me sucedió lo mismo cuando terminé la escuela de medicina y el posgrado. Hice una residencia en patología anatómica y me convertí en patólogo especializado en patología cardíaca. Estaba trabajando en un laboratorio, y recuerdo la primera vez que tuvimos una placa de cardiomiocitos latiendo obtenidos de células madre. Todavía no me canso de verlos latir. Si tengo un mal día, me gusta ir al laboratorio y mirar bajo el microscopio para ver cultivos que laten.

La motivación real es que la enfermedad cardíaca es obviamente muy grave. Hay una necesidad urgente de terapias. No veo pacientes en mi rol clínico, pero veo los peores resultados por ser patólogo cardíaco. Veo los corazones de personas que han tenido que someterse a un trasplante de corazón o, peor aún, realizo autopsias. Muchas de esas personas mueren de insuficiencia cardíaca. Al observar estos corazones enfermos, espero poder contribuir de alguna manera. ■

Michael Laflamme
McEwen Stem Cell Institute, University Health Network & University of Toronto, Canada

11 Mar 2024
12:00 hr.
CNIC Auditorium & Online*

CNIC Invited Seminar
Heart regeneration with pluripotent stem cells

If you are interested and cannot attend in person, request the online access to cjomez-valades@cnic.es

Chair:
David Filgueiras

Profesora de Inmunología en la Universidad de Tufts

Pilar Alcaide:

“LA MOTIVACIÓN ES CLAVE PARA UNA CARRERA INVESTIGADORA SATISFACTORIA Y GRATIFICANTE”



Pilar Alcaide es Profesora de Inmunología en la Universidad de Tufts. Se doctoró en Biología por la Universidad Autónoma de Madrid y se trasladó a EEUU para continuar su carrera científica. Su laboratorio investiga los mecanismos celulares y moleculares del tráfico de leucocitos en inflamaciones agudas y crónicas, con un enfoque particular en las células T y su papel en enfermedades inflamatorias crónicas y la insuficiencia cardíaca. Durante su doctorado, estudió la evasión inmune del parásito *T. cruzi* y, como investigador independiente, pionero el campo emergente de la inflamación mediada por células T en la insuficiencia cardíaca. Su grupo ha hecho importantes descubrimientos en cardio-inmunología, especialmente sobre la inmunidad adaptativa en la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida. Además, dedica esfuerzos significativos a la mentoría de estudiantes y profesores junior.

¿Cómo decidió convertirse en científica?

Me interesé mucho por la biología durante mi adolescencia. Pero también me interesaban muchas otras cosas, incluidas las ciencias del deporte y el fútbol. Por tanto, no sería del todo correcto decir que siempre quise ser científica. En la universidad, me especialicé en biología y los dos últimos años en biología molecular. Desde mi primera clase de biología celular, me fascinaron las células inmunitarias y mi interés creció cuando tuve mi primera cla-

se de inmunología y trabajé en un proyecto de literatura científica sobre los beneficios y efectos secundarios de los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos. Al sufrir una enfermedad autoinmune, el sistema inmunológico me pareció fascinante y, por eso, elegí la inmunología para mi investigación de doctorado. Sin embargo, evité deliberadamente estudiar mi enfermedad autoinmune porque no quería estar pensando en ella todo el tiempo. Cuando llegó el momento de pensar en los pasos posteriores a la graduación del doctorado, supe que quería hacer un posdoctorado académico. Fue difícil decidir si quería ampliar mi formación en inmunología o aplicarla a otros campos. Como las células inmunitarias necesitan la vasculatura para circular entre órganos y ejercer sus funciones efectoras, sentí que el sistema cardiovascular era el siguiente paso lógico para mi crecimiento científico. Tomé la decisión correcta. Me encanta lo que he aprendido y sigo aprendiendo sobre la salud y las enfermedades cardiovasculares. La integración de la inmunología y la biología cardiovascular ha contribuido sustancialmente a nuestra comprensión de muchas etiologías de las enfermedades cardiovasculares. Varios científicos, incluida yo misma, hemos pasado de identificar células inmunitarias en órganos cardiovasculares inesperados a aprender que las células estromales también son un componente importante de la respuesta inmunitaria. Existe un inmenso potencial para realizar descubrimientos en esta intersección del sistema inmunológico-cardiovascular que seguramente conducirá a nuevas terapias.

Acaba de recibir el premio de Excelencia en Ciencia por su liderazgo, mentoría e investigación.

Lo otorga la Federación de American Professional Society, que engloba a más de 30 asociaciones científicas desde la inmunología, pasando por la oncología o la cardiovascular. Ha sido una grata sorpresa. Otorgan tres premios; uno a las personas más senior, otro a investigadores más jóvenes que llevan menos de 8 años en el campo de la investigación, y el último, el que me han dado a mí, es el de investigador consolidado. Han considerado que he tenido impacto en el campo de la inmunología en la investigación cardiovascular.

Fue la primera persona en descubrir que había células del sistema inmune en el corazón

Se había descubierto en personas que había tenido infartos de miocardio o con autoinmunidad, cuando hay un daño directo al corazón. Sin embargo, no se sabía si en pacientes con insuficiencia cardíaca causadas por otras etiologías, que no hubieran tenido un daño en el corazón. Y aquí sí fuimos los primeros.

¿Por qué fue importante ese descubrimiento?

Es relevante porque se supone que las células T, las células del sistema inmunológico, han evolucionado para combatir infecciones o para promover la cicatrización de la lesión. Por eso no era sorprendente que hubiera células en el corazón si había un virus cardíaco o si tienes un infarto, que al fin y al cabo es una herida que tienes que cicatrizar.

Pero existía un grupo de pacientes con insuficiencia cardíaca que no había sido provocada ni por infecciones ni por infartos de miocardio. En el laboratorio vimos que esos pacientes, cuando están a la espera de recibir un trasplante y tienen una etiología desconocida, también tienen células T, lo cual nos hizo pensar, que están allí y que ya que no han ido a hacer nada bueno, estarán haciendo algo malo.

En realidad están haciendo para lo que han sido educadas, que no es otra cosa que provocar fibrosis, algo necesario si tienes una herida o un infarto de miocardio. Pero lo hacen cuando no ha habido lesión, con lo cual provoca un tipo de fibrosis que es patológica, y que hace que el corazón ni se contraiga ni se relaje correctamente. Y eso provoca insuficiencia cardíaca.

Yo tenía esa idea, pero antes de hacerlo todo experimentalmente, decidimos obtener muestras de pacientes con insuficiencia cardíaca no isquémica, es decir, que no hayan tenido nunca un infarto o que no hayan tenido una infección viral cardíaca conocida. En ese grupo de pacientes vimos que había células T. El paso siguiente fue estudiar en el laboratorio si dichas células eran buenas o malas. En modelos animales estudiamos a estas células T.

¿Qué porcentaje de pacientes tiene insuficiencia cardíaca de este tipo?

Depende de cómo categorices la insuficiencia cardíaca. Si se hace en función de la fracción de eyección, reducida o preservada, sería el 50%. Hay un 50% de pacientes donde la fracción de eyección no está comprometida, pero tienen insuficiencia cardíaca porque su corazón no se relaja y va creciendo. Del otro 50% que tiene la fracción de eyección comprometida, o sea, que su corazón no se contrae bien, la mitad son por infartos de miocardio y la otra mitad son por causas desconocidas, que puede ser valvulopatías, enfermedad congénita, hipertensión, toxicidad de agentes de quimioterapia (antracilinas).

Desde mi primera clase de biología celular, me fascinaron las células inmunitarias y mi interés creció cuando tuve mi primera clase de inmunología y trabajé en un proyecto de literatura científica sobre los beneficios y efectos secundarios de los medicamentos antiinflamatorios no esteroides

¿Cree que la posición de la mujer en la ciencia ha cambiado desde el inicio de su carrera?

Para mí, el mayor cambio ha sido la conciencia. Conciencia sobre la importancia de una mayor representación de las mujeres, las microagresiones y la importancia de hablar cuando las cosas no están bien. La conciencia es el primer paso hacia un cambio positivo y la comunicación es clave. He pasado más tiempo en EEUU que en mi país de origen, donde comencé mi carrera, por lo que puedo comentar más sobre las diferencias en EEUU que en España. En EEUU, la representación de las mujeres ha aumentado en comparación con lo que era cuando comencé mi carrera científica. Ser vista, escuchada y ser el centro de atención como mujer científica puede dejar una huella duradera en la próxima generación de científicas, que ahora tienen más modelos a seguir que nosotros. Cuando miro atrás, a mis primeros años en la ciencia en España y EEUU, veo mejoras también en otros aspectos que van desde la creación de espacios para las madres lactantes en su lugar de trabajo, hasta el cambio del sistema para dar cabida a la baja por maternidad en el 'período posterior a la graduación de doctorado' para, por ejemplo, solicitudes de becas. Sin embargo, todavía hay margen de mejora y aún es necesario hacer muchos avances. Lograr estos avances no sólo beneficiará a las mujeres científicas, sino también a toda la comunidad investigadora.

A nivel institucional estamos viendo cosas que están cambiando. En mi Universidad ha habido un soplo de aire fresco, ya que nuestra rectora es una mujer. Pero es casi la única. La representación es importante, pero yo creo que la representación hay que hacerla bien.

¿De qué está más orgullosa en su carrera?

Hay muchas cosas de las que estoy orgullosa. Soy de la opinión de que debemos estar orgullosas de cada paso, por pequeño que parezca. Estoy muy orgullosa de haber podido completar mi doctorado mientras compaginaba una carrera como jugadora de fútbol en el Atlético de Madrid y seguía ambas pasiones. También estoy satisfecha de poder salir de mi zona de confort madrileña y venir a EEUU a crecer como persona y como científica. Y estoy sumamente orgullosa de que, mientras lo hacía, logré tener tres hijos maravillosos que aprecian lo que hago y están orgullosos de mí. Por último, estoy orgullosa de que mis descubrimientos en la investigación



sean reconocidos en la comunidad cardiovascular y de haberme convertido en parte de una red de colegas y amigos con quienes me encanta trabajar e interactuar. Recordar cuando conocía solo a unas pocas personas en el campo y me sentía intimidada para presentar o mostrar mi ciencia y compararla con donde estoy ahora es una sensación fantástica.

¿Qué consejo daría a las personas que ahora inician su carrera investigadora?

Animo a seguir su pasión y disfrutar de lo que hacen. La motivación es clave para una carrera investigadora satisfactoria y gratificante. Encuentra lo que mantiene tu motivación, proyectos o experimentos que te entusiasman, y trabaja duro para completarlos, porque es divertido y gratificante. Si no hay motivación, entonces sigue una pasión diferente. Ningún otro trabajo en el mundo te permite ser creativo y probar experimentos con tantas posibilidades de fracaso. Pero, cuando el experimento "funciona" y se hace un descubrimiento novedoso, se publica y se ve cómo cobra vida propia a medida que otros científicos amplían y desarrollan sus hallazgos, la sensación de ser parte de algo más grande que es estimulante. Por último, mi consejo es que no tengan miedo de presentar o discutir su ciencia y reunirse con científicos que quizás conozcan sólo a través de su trabajo pero no personalmente, sin importar cómo de "grandes" sean esos nombres. Recomiendo aprovechar cada oportunidad para hacerlo. La revisión por pares siempre conduce al crecimiento profesional, ayuda a construir una red y, a

menudo, descubres personas increíbles en el camino, de las cuales puedes aprender y divertirte.

¿Qué opinión tiene el CNIC?

A nivel internacional y en el mundo cardiovascular está muy bien reconocido está bien reconocido y los investigadores publican bien. Colaboro en ocasiones con Pilar [Martín] aunque todavía no tenemos ningún proyecto en conjunto. Durante dos años he sido la directora del Congreso Basic Cardiovascular Science de la American Heart Association (AHA) y posteriormente, durante otros dos años, fue la responsable de Basic Cardiovascular Science durante las AHA Scientific Sessions. Siempre intento dar visibilidad a los científicos españoles. ■

<p>20 May 2024 12:00 hr. CNIC Auditorium & Online*</p> <p><small>* If you are interested and cannot attend in person, request the online access to cgomez.valdeolmillos@cnic.es</small></p> <p>Chair: Pilar Martín</p>	<p>CNIC Invited Seminar T cell immune responses at the heart of cardiac remodeling</p> <p>Pilar Alcaide TUFTS University, Boston, USA</p>	

Profesor Stanford W. Ascherman, presidente del Departamento de Genética y director del Centro de Genómica y Medicina Personalizada en Stanford

Michael P. Snyder:

“LOS BENEFICIOS DE COMPARTIR DATOS SUPERAN LOS POSIBLES DAÑOS”

Michael P. Snyder es profesor Stanford W. Ascherman, presidente del Departamento de Genética y director del Centro de Genómica y Medicina Personalizada en Stanford. Su laboratorio desarrolla y utiliza diversas técnicas ómicas, como secuenciación de genomas, transcriptómica, proteómica, metabolómica, metilación del ADN y análisis de microbiomas para estudiar sistemas complejos. Son pioneros en el perfilado longitudinal usando tecnologías multi-ómicas para monitorizar la salud y detectar enfermedades presintomáticas con sensores portátiles. A lo largo de sus más de 34 años como líder de un laboratorio independiente, ha formado a 170 investigadores postdoctorales y 65 estudiantes de posgrado, con más del 95% siguiendo exitosas carreras en investigación. Su equipo estableció el primer perfilado ómico longitudinal para salud personalizada, prediciendo riesgos de enfermedades y detectando su inicio mediante secuenciación genómica y monitoreo continuo. Inició la genómica funcional y la biología de sistemas con el primer proyecto de caracterización masiva de genes y proteínas. Han sido pioneros en el uso de dispositivos portátiles para la detección temprana de enfermedades y monitorización de salud, incluyendo la detección temprana de enfermedades infecciosas y la monitorización continua de glucosa para disfunciones glucémicas en prediabetes, entre otros.

Big data, ómicas... ¿cómo ayuda toda esta tecnología en la biomedicina?

Nos encontramos en una revolución de big data donde datos ómicos y de dispositivos portátiles pueden caracterizar sistemas biológicos y de salud. Mucha de esta tecnología se utiliza para la investigación en este momento, aunque solo una pequeña parte de ella está empezando a llegar a la clínica. Actualmente secuenciamos genomas para hacer investigación, pero especialmente en el cáncer. Existen muchos genes de riesgo para enfermedades cardiovasculares, y se han identificado varios cientos de genes. Ello ha hecho que ya se empiezan a emplear paneles grandes o a secuenciar genomas completos para predecir el riesgo de enfermedades cardiovasculares. Así, para aquellas personas con antecedentes familiares de enfermedades cardiovasculares, usar la genómica no es una mala idea. Otras “ómicas” también están tomando



protagonismo, como la proteómica y la transcriptómica. El genoma es excelente para predecir riesgos, pero para ver cómo se manifiesta la enfermedad, existen otros marcadores que son cruciales. La genética establece el plano de lo que podría suceder, pero la interpretación se obtiene de cómo tu genoma se manifiesta a través del transcriptoma, proteoma y metaboloma. Estas herramientas son poderosas para entender enfermedades y encontrar biomarcadores útiles, particularmente para enfermedades cardiovasculares. Biomarcadores conocidos como la troponina son solo el comienzo; hay muchos más por descubrir, como biomarcadores para la aterosclerosis y la insuficiencia cardíaca.

Nos encontramos en una revolución de big data donde datos ómicos y de dispositivos portátiles pueden caracterizar sistemas biológicos y de salud. Mucha de esta tecnología se utiliza para la investigación en este momento, aunque solo una pequeña parte de ella está empezando a llegar a la clínica

Nos encaminamos hacia un futuro donde usamos predicciones de riesgo genético y varios biomarcadores para la predicción y la monitorización de enfermedades.

Exactamente. Necesitamos estos marcadores y predicciones de riesgo genético para las diferentes enfermedades. El big data es esencial. También estamos empezando a entender su importante papel para los dispositivos portátiles, como relojes inteligentes etc., que monitorizan la salud las 24 horas del día, los 7 días de la semana. Estos dispositivos son cada vez más poderosos para rastrear enfermedades del corazón y otras condiciones. Por ejemplo, algunos están aprobados por la FDA para seguir la fibrilación auricular (Afib).

Considerando esta tecnología, ¿es la medicina personalizada una realidad ahora, o todavía tenemos que esperar?

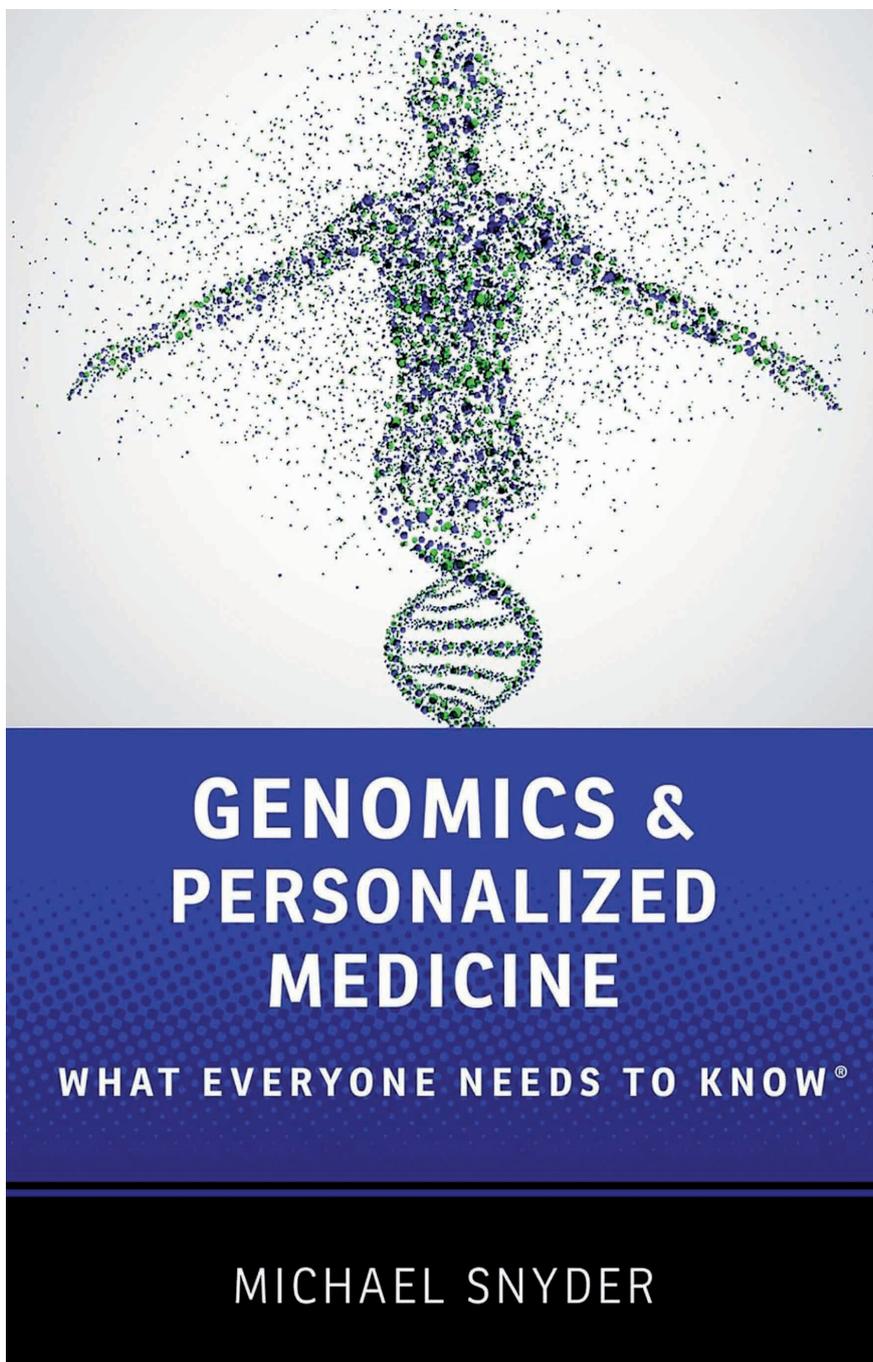
Creo que vemos solo la punta del iceberg; esto apenas acaba de empezar. Se han hecho algunos avances, especialmente en el ámbito del cáncer. El tratamiento para el cáncer a menudo se basa en las mutaciones genéticas específicas presentes. Por ejemplo, el cáncer de pulmón tiene cinco formas diferentes, y el tipo de cáncer determina el tratamiento a recibir. Lo mismo ocurre con el cáncer de mama.

En el ámbito cardiovascular, este enfoque está emergiendo. Conocer tu riesgo específico puede determinar los medicamentos que recibes. Sin embargo, este campo aún se está desarrollando. Rastrear a las personas en general requiere conocer sus puntos de referencia personales para detectar cambios. La fibrilación auricular (Afib) es un buen ejemplo; necesitas conocer tu punto de referencia personal para ver los cambios. Este enfoque se está convirtiendo en la corriente principal, especialmente con dispositivos portátiles para la predicción de riesgos y algunos tratamientos.

Las respuestas personalizadas a los medicamentos también juegan un papel, particularmente en la dosificación. La dosificación es muy

personal y depende de tu tasa metabólica y de los genes y enzimas específicos que afectan la respuesta a los medicamentos. Esto se descubrió primero para la warfarina, y ahora muchos medicamentos tienen una dosificación personalizada.

En algún nivel, la medicina personalizada ya está aquí, desde el lado de los medicamentos, el lado de los dispositivos portátiles y otras áreas. Sin embargo, queda mucho más por aprender. Deberíamos poder secuenciar el genoma de alguien y, con unas pocas otras mediciones, saber exactamente ante qué está en riesgo, qué tratamientos debe recibir e incluso qué dietas debe seguir.



GENOMICS & PERSONALIZED MEDICINE

WHAT EVERYONE NEEDS TO KNOW®

MICHAEL SNYDER

Nos dirigimos hacia un mundo donde toda nuestra información se comparte con médicos y empresas. ¿Qué pasa con la privacidad de toda esta información?

Tengo dos respuestas al tema de la privacidad. Primero, mi opinión es que debemos superarlo: nada es privado ya. Hay cámaras en cada esquina, y mucha información personal ya es accesible a través de tarjetas de crédito y otros medios. Las empresas han tenido acceso a esta información durante mucho tiempo, y la gente no ha entrado en pánico porque es una forma conveniente de operar. No caminamos con bolsas de dinero en efectivo porque eso no es muy seguro. Entonces, en un sentido, la privacidad ya es cosa del pasado.

Sin embargo, por otro lado, creo que los beneficios de compartir datos superan los posibles daños. Compartir datos nos permite aprender cosas importantes sobre qué medicamentos funcionan para qué personas, y este tipo de información solo puede surgir mediante el intercambio de datos. Si podemos compartir datos de manera más efectiva, el bien general superará lo malo, en mi opinión.

La gente se preocupa por la privacidad porque teme ser abusada por el sistema, como ser excluida de su seguro. En España, creo que tienen mejor acceso a la atención médica que nosotros en Estados Unidos. En los EE. UU., el sistema está más fragmentado, y puedes ser excluido de un seguro médico por condiciones preexistentes. Creo que debemos eliminar eso. Todos deberían tener un derecho básico a la atención médica en una sociedad rica, como son las sociedades occidentales.

Entonces, si todos tuvieran acceso mínimo a la atención médica, las preocupaciones de privacidad serían menores. Si tienes una condición preexistente, no serías excluido; recibirías atención. Así es como me gustaría que se implementara: haciendo que la privacidad sea un factor menor en la atención médica.

Pero ¿qué pasa si no hay tratamientos para ciertas condiciones? ¿Sigue siendo importante conocer tus riesgos genéticos?

Esa decisión debería depender del individuo. Conocer tu riesgo para condiciones como el alzhéimer o huntington puede ser importante, incluso si no hay tratamientos actuales. Algunas personas quieren conocer sus riesgos para tomar acciones preventivas o participar en ensayos clínicos. En última instancia, debería ser una elección personal.

¿Es también importante interpretar esta información, no solo para los pacientes, sino también para los médicos?

Sí, interpretar datos genómicos para evaluar riesgos es crítico. Por ejemplo, descubrimos a una persona

Se han hecho algunos avances, especialmente en el ámbito del cáncer. El tratamiento para el cáncer a menudo se basa en las mutaciones genéticas específicas presentes

con alto riesgo de una condición cardíaca a partir de su secuencia genómica, y un examen más detallado confirmó el riesgo. Los dispositivos portátiles también nos han ayudado a detectar condiciones graves antes de que aparezcan los síntomas, potencialmente salvando vidas.

Entonces, necesitamos un cambio de un sistema de "atención a los enfermos" a un sistema de salud enfocado en la prevención.

Absolutamente. Mantener a las personas saludables es el objetivo de nuestro sistema de salud. Estamos tratando de extender la vida saludable.

¿Cree que la humanidad entenderá la importancia de cuidar su salud?

Sí, creo que un subconjunto de personas ya entiende esto. Estamos tratando de difundir esta conciencia a tantas personas como sea posible. Midiendo la salud de las personas y detectando problemas temprano, podemos establecer acciones correctivas. Cuando las personas se miden más frecuentemente, se vuelven más conscientes de su salud. Todos en nuestro estudio informaron que mejoraron su estilo de vida solo por ser parte del estudio. ■




15 Jan 2024
12:00 hr.
CNIC Auditorium & Online*

If you are interested and cannot attend in person, request the online access to cgomez-valades@cnic.es

Chair:
Jesús Vázquez

CNIC Invited Seminar

Disrupting Healthcare through deep data and remote monitoring



Michael Snyder
Center for Genomics and Personalized Medicine,
Stanford University School of Medicine, USA

Paul Riley:

“SOY MUY OPTIMISTA SOBRE EL FUTURO”



Paul Riley es Profesor de Medicina Regenerativa de la British Heart Foundation en la Universidad de Oxford. Además, es Director del Centro BHF Oxbridge de Medicina Regenerativa. Ha sido Profesor de Cardiología Molecular en el UCL-Institute of Child Health en Londres, donde fue investigador principal en la Unidad de Medicina Molecular durante 12 años. Obtuvo su doctorado en University College of London y completó becas postdoctorales en Toronto y Oxford. En 2008, el Profesor Riley recibió el Premio al Logro Sobresaliente de la Sociedad Europea de Cardiología, en reconocimiento al descubrimiento de que las células epicárdicas activadas pueden regenerar el corazón mamífero adulto, y en 2014 fue elegido miembro de la Academia de Ciencias Médicas del Reino Unido. Sus intereses de investigación abarcan múltiples aspectos del desarrollo cardiovascular y los mecanismos implicados en restauración del potencial embrionario en el corazón adulto lesionado/enfermo para promover una reparación y regeneración óptimas.

Su trabajo se centra en la medicina regenerativa, especialmente en el corazón. ¿Podría resumir el estado actual de sus investigaciones?

Existen actualmente una combinación de enfoques en medicina regenerativa para el corazón. Uno de ellos es el trasplante de células o la ingeniería de tejidos para reparar la lesión mediante la introducción de nuevos tipos celulares. Sin embargo, este enfoque ha tenido poco éxito debido a que muchas células trasplantadas no sobreviven o no se integran correctamente. Por otro lado, mantener los parches vivos y vascularizados también es un desafío. Otro enfoque consiste en estimular tipos

celulares endógenos diseñados en responder ante una lesión para promover el crecimiento del músculo cardíaco a partir del músculo existente que sobrevive a la lesión o fomentar el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos para respaldar nuevo músculo. Esto también incluye modular la respuesta inflamatoria y la fibrosis. Estos procesos pueden ser potencialmente impulsados mediante la activación de células utilizando moléculas o terapéuticas de ácidos nucleicos, como el ARN modificado (similar a la vacuna COVID).

Muchos órganos no pueden repararse a sí mismos.

Si tienes un ataque al corazón y pierdes una porción significativa de tu músculo cardíaco y vasculatura, tienes riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca, que es una enfermedad debilitante que afecta a 65 millones de personas en todo el mundo. La insuficiencia cardíaca tiene un pronóstico terrible, reduce significativamente la calidad de vida y es, en última instancia, fatal. La medicina regenerativa tiene como objetivo prevenir esto restaurando nuevas células y tejidos en el corazón y abordando la insuficiencia cardíaca en sí misma mediante la reversión de la fibrosis o la promoción de nuevos vasos sanguíneos. Esto es crucial porque la insuficiencia cardíaca es un problema común a nivel mundial, no solo en el mundo occidental sino cada vez más en países de ingresos bajos y medios.

¿Cuáles son los principales desafíos en este campo?

Los desafíos incluyen lograr el equilibrio adecuado; por ejemplo, al estimular el crecimiento del músculo cardíaco, es crucial asegurar suficiente vascularización para soportar ese músculo. Al reducir la fibrosis, debe haber músculo cardíaco para reemplazar el tejido cicatricial, que se forma porque el músculo cardíaco no puede renovarse a sí mismo. Otro gran desafío es la entrega terapéutica específica al corazón. Se están explorando métodos como inyecciones invasivas en el músculo cardíaco o vasos sanguíneos, pero sería ideal un fármaco oral menos invasivo que se dirija al corazón. La seguridad también es una preocupación. Estos medicamentos deben ser seguros, controlables y específicos para los tipos celulares del corazón. Por ejemplo, estudios en animales grandes han demostrado que estimular demasiado el crecimiento del músculo cardíaco puede causar arritmias y ser fatal. Por lo tanto, necesitamos terapias que se puedan encender y apagar y que sean seguras y efectivas.

Existen actualmente una combinación de enfoques en medicina regenerativa para el corazón. Uno de ellos es el trasplante de células o la ingeniería de tejidos para reparar la lesión mediante la introducción de nuevos tipos celulares. Sin embargo, este enfoque ha tenido poco éxito debido a que muchas células trasplantadas no sobreviven o no se integran correctamente

¿Cómo de seguras son estas terapias?

Estudios en animales sugieren que pueden ser seguras si se regulan adecuadamente y se logra el nivel correcto de regeneración celular. Sin embargo, el trasplante de células madre es más difícil de controlar porque muchas células trasplantadas no sobreviven en el entorno inflamatorio y fibroso de un corazón lesionado. A menudo, los pacientes necesitan medicamentos inmunosupresores, que pueden ser tóxicos. Además, no entendemos completamente qué impulsa a estas células a lograr resultados clínicamente beneficiosos; a menudo mueren poco después del trasplante. Por lo tanto, usar fármacos que se puedan encender y apagar para dirigirse a los tipos celulares residentes es un enfoque más prometedor. El corazón también es uno de los órganos menos propensos a los tumores, lo que lo convierte en un objetivo relativamente seguro para tales terapias.

¿Existen modelos animales que puedan regenerar sus corazones? ¿Qué podemos aprender de estos modelos?

Sí, hay varios modelos. Por ejemplo, los peces cebra adultos pueden regenerar completamente sus corazones después de perder una porción o lesionar el tejido en aproximadamente 30 días. Otro modelo es el ratón neonatal, que puede reparar completamente su corazón si se lesiona al día siguiente de su nacimiento, pero no siete días después. Estudiar estos modelos nos ayuda a comprender los mecanismos que subyacen a la regeneración cardíaca. También se ha observado que los bebés humanos regeneran sus corazones después de un ataque al corazón en el útero, mostrando recuperación funcional después del nacimiento. Estos modelos son cruciales para entender cómo impulsar el crecimiento de nuevo músculo cardíaco y vasos sanguíneos.

Además, hay varios casos documentados de bebés que han logrado regenerar su corazón tras sufrir un ataque cardíaco, aunque son raros. Los bebés que sufren un ataque al corazón en el útero y luego nacen y son tratados exitosamente han mostrado regeneración completa y recuperación funcional. Estos casos, aunque pocos, demuestran que los bebés humanos pueden regenerar sus corazones, y estudiarlos puede proporcionar información valiosa.

Esto muestra que podemos renovar nuestros corazones cuando somos muy jóvenes pero perdemos esta capacidad. ¿Sabemos por qué?

Gracias al estudio del modelo de ratón neonatal sabemos que entre el primer día y el séptimo después del nacimiento, las células musculares del corazón maduran, se hacen más grandes y tienen más de un núcleo, lo que las hace menos capaces de dividirse y formar nuevo músculo. Los cambios de señalización y la maduración del sistema inmunológico durante este período mejoran la función cardíaca pero reducen la capacidad regenerativa. El corazón, diseñado para latir miles de millones de veces en la vida, evoluciona para tener una renovación celular mínima para así mantener una función precisa. En el desarrollo temprano, hay más oportunidades para la formación de nuevas células. Comprender estas señales y objetivos clave puede ayudarnos potencialmente a restaurar esta capacidad en adultos con lesiones cardíacas.

Dada su experiencia, ¿cree que lograremos el objetivo de la regeneración cardíaca en los próximos 10-20 años?

Sí. Ya hay estudios que se han realizado en modelos pre-clínicos en animales grandes que sugieren que es posible impulsar la regeneración del corazón en diferentes aspectos. Lo que se necesita es un centro de investigación colaborativo centrado en la proliferación del músculo cardíaco, los nuevos vasos sanguíneos, el sistema inmunológico y la fibrosis. Este centro debería trabajar con socios industriales para desarrollar vectores y terapias de ácidos nucleicos controlables y dirigidas. Dicho centro podría lograr un nuevo tratamiento terapéutico en 7-10 años y llevarlo a ensayos clínicos. Estoy muy optimista sobre el futuro.

¿Tiene colaboraciones con grupos del CNIC?

Sí, tengo colaboraciones con Enrique Lara en un programa Marie Curie de la UE, estudiando el modelo de ratón neonatal. También estoy familiarizado con el trabajo realizado por Miguel Torres y José Luis de la Pompa, que es muy prominente en el desarrollo y regeneración cardiovascular. ■

<p>12 Feb 2024 12:00 hr. CNIC Auditorium & Online*</p> <p><small>If you are interested and cannot attend in person, request the online access to cpinero@saludocni.es</small></p> <p>Chair: Miguel Torres</p>	<p>CNIC Invited Seminar</p> <p>The role of the cardiac lymphatics in heart repair and regeneration</p>	<p>Paul Riley Oxford University, United Kingdom</p>

CNIC COLIDERA **REACT**, UN PROYECTO INTERNACIONAL DE MEDICINA DE PRECISIÓN PARA **CAMBIAR LA PREVENCIÓN CARDIOVASCULAR**



Las enfermedades cardiovasculares no son sólo la primera causa de muerte en el mundo, sino también el principal motivo de gasto sociosanitario mundial. La aterosclerosis, que consiste en el acúmulo progresivo de colesterol y material inflamatorio en las arterias, es el proceso que subyace a la mayoría de las enfermedades cardiovasculares. A pesar de que se sabe desde hace años, las estrategias de prevención actuales no son capaces de atajar el incremento de enfermedades cardiovasculares asociadas a la aterosclerosis.

Ahora, un equipo de investigadores españoles y daneses tienen el ambicioso objetivo de combatir la aterosclerosis mediante un proyecto llamado **REACT**. Está previsto que REACT tenga una duración de 8 años divididos en dos fases con evaluación intermedia. Para la primera fase de 2,5 años, la financiación concedida por la Fundación Novo Nordisk es de 23 millones de euros.

El estudio REACT pretende modificar la prevención cardiovascular mediante un abordaje de medicina de precisión basado en la detección precoz de la aterosclerosis, incluso en edades muy tempranas. Este proyecto tiene sus raíces en el proyecto PESA-CNIC-Santander, dirigido por el Dr. Valentín Fuster, director general del CNIC, quien también está directamente

implicado en REACT. **“El proyecto PESA nos ha enseñado que la enfermedad aterosclerótica empieza en edades muy jóvenes y que si se realiza una intervención precoz sobre ésta es posible no sólo evitar que progrese, sino también la curación de la enfermedad”**, explica el Dr. Fuster.

Los dos investigadores que coordinarán REACT en España y Dinamarca son el Dr. Borja Ibáñez, Director Científico del CNIC y cardiólogo en el hospital Fundación Jiménez Díaz de Madrid, y el Dr. Henning Bundgaard, director y profesor del Departamento de Cardiología en el Rigshospitalet, Copenhague (Dinamarca). **“REACT pretende cambiar los protocolos de prevención cardiovascular mediante la detección de la aterosclerosis a través de un cribado mediante imagen desde edades muy precoces de la vida (20 años) y una intervención personalizada basada en la presencia o ausencia de la enfermedad silente”**, explica el Dr. Ibáñez.

El proyecto se desarrollará en el CNIC y en el Rigshospitalet de Dinamarca. CNIC y Rigshospitalet.

En su primera fase, REACT incluirá a 16.000 personas, 8.000 de cada país, de edades entre los 20 y los 70 años. El programa obtendrá imágenes de las

arterias en distintas localizaciones del cuerpo (carótidas, femorales y coronarias) además de análisis de biomarcadores en sangre y genéticos, entre otros procedimientos que permitirán completar un cribado de aterosclerosis precoz de una manera muy precisa.

Una gran parte de las 8.000 personas incluidas en el estudio en España serán reclutadas gracias a la colaboración entre el CNIC y Banco Santander, quienes llevan trabajando juntos en proyectos de prevención cardiovascular desde hace más de una década.

Antes del PESA CNIC-Santander, el proyecto **Bioimage**, también liderado por el Dr. Fuster en EE.UU., fue el primero en demostrar el valor del uso de la tecnología de imagen para detectar la enfermedad aterosclerótica mucho antes de la aparición de síntomas. **“La prolongada fase asintomática de la enfermedad constituye una ventana de oportunidad no explorada en edades tempranas. Una vez identificada, la intervención se basará en la modificación en los hábitos de vida de los participantes, y, según el perfil de riesgo de cada persona, se considerará una intervención farmacológica adicional”**, apostilla el Dr. Fuster.

Una vez finalizada la primera fase de REACT, el siguiente paso, la fase 2, se centrará en desarrollar abordajes tempranos de la aterosclerosis detectada que permitirá disminuir el impacto de esta epidemia silenciosa. Además, REACT contará con múltiples estudios de investigación básica y de biología molecular para comprender mejor los mecanismos de inicio de la aterosclerosis gracias a la colección de muestras única que se generará en este estudio, junto con el estudio detallado mediante imagen de todo el sistema arterial de los participantes.

Este proyecto se integra en el programa de “nuevos mecanismos de aterosclerosis”, iniciado en CNIC en el marco del proyecto Severo Ochoa 2020.

EL PROYECTO REACTIVA, DIRIGIDO POR EL DR. MIGUEL TORRES DEL CNIC, RECIBE UN ERC ADVANCED GRANT



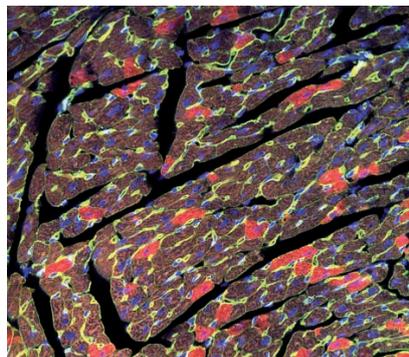
El proyecto **REACTIVA**, dirigido por el Dr. Miguel Torres, jefe del Grupo Control Genético del Desarrollo y Regeneración de Órganos del CNIC, ha recibido un ERC Advanced Grant para investigar la regeneración cardíaca mediante una línea de investigación innovadora.

El proyecto está dotado con una financiación de **2.500.000 €** y tendrá una duración de 60 meses.

A diferencia de los corazones neonatales, que pueden regenerarse eficazmente debido a la abundancia de cardiomiocitos diploides, el corazón de los mamíferos adultos no puede regenerarse debido a la limitada capacidad de proliferación de los cardiomiocitos completamente diferenciados.

El objetivo del proyecto REACTIVA es establecer una estrategia novedosa para la regeneración cardíaca mediante la reactivación de un mecanismo endógeno latente, lo que representa un avance significativo en la biología regenerativa cardíaca. Las investigaciones en ratones han revelado que la proporción de cardiomiocitos diploides adultos se relaciona con la capa-

dad regenerativa, pero hasta ahora ha sido difícil identificar una firma molecular para estos cardiomiocitos, lo que ha limitado la comprensión de su papel en la regeneración cardíaca.



Gracias a una nueva metodología de secuenciación de ARN de cardiomiocitos individuales, el equipo de Control Genético del Desarrollo y Regeneración de Órganos del CNIC, liderado por el Dr. Torres, ha identificado una firma molecular de cardiomiocitos diploides adultos asociada con el programa fetal y controlada por un factor de transcripción represor. La inhibición de este factor en el corazón posnatal de ratones aumenta la presencia de cardiomiocitos diploides adultos y su actividad proliferativa.

Basándose en estos hallazgos, se propone que los cardiomiocitos diploides adultos representan un mecanismo endógeno vestigial para la renovación del corazón mamífero adulto, cuya estimulación podría promover la regeneración cardíaca. Por lo tanto, REACTIVA aprovechará estos descubrimientos para caracterizar completamente la red reguladora de los cardiomiocitos diploides adultos, identificar y rastrear estos cardiomiocitos en el corazón adulto, y utilizar este conocimiento para inducir su activación y promover la regeneración cardíaca en mamíferos adultos.

El Dr. Torres coordina junto al **Dr. Hesham Sadek** el Programa de Regeneración Cardiovascular del CNIC cuyo objetivo es identificar mecanismos endógenos que estimulen la capacidad regenerativa del corazón y la vasculatura para así diseñar terapias para los pacientes.



EL PROYECTO IMNOVATH, DIRIGIDO POR EL DR. DAVID SANCHO, SELECCIONADO POR EL ERC DENTRO DE SUS PROOF OF CONCEPT GRANTS

El proyecto ImnovAth dirigido por el Dr. David Sancho, líder del Laboratorio de Inmunobiología del CNIC, ha sido seleccionado por European Research Council (ERC) dentro de sus Proof of Concept grants y contará con una financiación de 150.000€.

ImnovAth estudiará una terapia alternativa para la aterosclerosis centrada en la inhibición de una nueva diana terapéutica. Esta nueva diana puede servir para desarrollar una terapia independiente o complementaria a los tratamientos actuales para la aterosclerosis, aumentando así su efectividad.

ImnovAth es una continuación del proyecto MITOMAD del Dr. David Sancho y se lleva a cabo como un proyecto individual en el CNIC. En el contexto del proyecto MITOMAD, financiado por el ERC, "encontramos un metabolito derivado de la microbiota que afecta al desarrollo de la inmunidad innata y adaptativa. Posteriormente, descubrimos que dicho metabolito está asociado y causa aterosclerosis, y que

el bloqueo de la interacción de este metabolito con su receptor celular previene la progresión de la aterosclerosis".

Explica el Dr. Sancho que ImnovAth tiene como objetivo desarrollar estos resultados innovadores **"para completar nuestros resultados preclínicos con un agente farmacológico existente que bloquee la vía de la interacción de este metabolito de la microbiota con su receptor celular.** Si esta prueba de principio es exitosa, la idea es iniciar ensayos clínicos y desarrollar un fármaco que pueda ser comercializado".

Los objetivos principales ImnovAth pasan por validar que dicho bloqueo es efectivo en el tratamiento de la aterosclerosis. Para ello, detalla el Dr. Sancho, se estudiará la toxicidad/tolerabilidad del agente farmacológico existente y el efecto/eficacia del bloqueo de este eje metabolito/receptor con el agente farmacológico solo o en combinación con otros tratamientos estándar actuales para la aterosclerosis en un entorno preclínico.





CNIC Y FUNDACIÓN OCCIDENT CELEBRAN UNA JORNADA CIENTÍFICA DENTRO DEL PROGRAMA DE INVESTIGADORES VISITANTES

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

Fundación Occident y CNIC celebraron una jornada científica para la presentación de los resultados preliminares con los dos investigadores que participan en el programa Investigadores Visitantes de Fundación Occident, el Dr. Mark Hlatky y el Dr. Carlos Morillo. Este evento consolida así la relación científica entre ambos organismos, además de atraer la presencia de investigadores de prestigio internacional al CNIC.

En esta ocasión, la jornada contó en representación de Fundación Occident con la presencia de Laura Halpern, vicepresidenta, y Susana Codina, subdirectora, y de los dos investigadores visitantes, el Dr. Hlatky y el Dr. Morillo. Por parte del CNIC asistieron el Dr. Valentín Fuster, Alberto Sanz, el Dr. Vicente Andrés, Antonio Ureña y Beatriz Ferreiro, así como los anfitriones en el CNIC del Dr. Hlatky, el Dr. Borja Ibáñez y la Dra. Inés García Lunar, y los del Dr. Morillo, el Dr. David Filgueiras y el Dr. José Jalife.

Hasta ahora ya han participado en este programa en el CNIC 8 científicos. Además de Mark Hlatky y Carlos Morillo, Guillermo

Oliver, Benedetta Izzi y Raffaele Strippoli, Sandeep V. Pandit, Stuart Pocock y Gabriel Núñez fueron los científicos que se han beneficiado de este programa.

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

“El balance es importante porque alguien que solo sabe de ciencia, al final, no sabe nada”

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

Sus principales áreas de investigación están relacionadas con el diseño de estudios clínicos en arritmias cardíacas, síncope y tratamiento y manejo de la enfermedad de Chagas. Junto con los investigadores del CNIC José Jalife y David Filgueiras han investigado nuevas formas de tratar la fibrilación auricular, el trastorno de ritmo cardíaco más frecuente del mundo. El Dr. Morillo ha participado en el programa de Investigadores Visitantes de Fundación Occident y CNIC.

¿Cómo conoció el programa de Investigadores Visitantes de Fundación Occident y CNIC?

Un poco por casualidad. Estaba participando en un congreso sobre fibrilación auricular y me encontré con el Dr. José Jalife, quien me habló del programa. Lo cierto es que yo ya tenía la idea de tomarme un año sabático. Tras varios años como jefe de la División de Cardiología en la Universidad de Calgary (Canadá), pensé que era un buen momento. A través del Dr. Jalife y el Dr. Valentín Fuster, establecimos la conexión, y así fue como envié la solicitud para participar en el programa de Investigadores Visitantes.

¿Qué le parece el CNIC?

He estado en muchas instituciones en todo el mundo y puedo decir que las del CNIC son de primer nivel. Tienen un personal muy cualificado y he podido interactuar con personas muy interesantes. La verdad es que las instalaciones son únicas y de las mejores que he visto. He interactuado con el grupo de David Filgueiras y he visto una infraestructura extraordinaria, especialmente en la parte experimental y el animalario, con tecnología punta que facilita enormemente las investigaciones.



¿Qué diferencias encuentra entre el CNIC y otras instituciones?

El CNIC está muy bien estructurado y organizado. Aquí, las diferentes secciones se comparten dentro del mismo centro, lo que aumenta la eficiencia. En muchas otras instituciones, cada grupo tiene su propio laboratorio y no se comparte mucho, lo que disminuye la eficiencia. Aquí, esa integración realmente funciona muy bien.

¿Qué puede decirnos sobre su trabajo en Canadá?

Estoy en la Universidad de Calgary, en un centro que coordina los servicios de cardiología para la ciudad. También es un instituto de investigación con diferentes grupos que trabajan en ciencias básicas y clínicas. Antes de Calgary, estuve en la Universidad de McMaster en el Population Health Research Institute, que es uno de los institutos que genera más estudios clínicos. Sin embargo, no tenía la infraestructura que tenemos aquí en el CNIC, donde hay salas bien equipadas con máquinas de resonancia magnética y TAC que facilitan mucho el trabajo.

¿En qué áreas de la cardiología trabaja?

Soy electrofisiólogo y trabajo principalmente en tres áreas de investigación: fibrilación auricular, donde diseño estudios clínicos sobre ablación y nuevos anticoagulantes; disfunción autonómica, enfocándome en cardio-neuroablación; y enfermedad de Chagas, investigando nuevos fármacos para esta cardiopatía que es prevalente en Latinoamérica. Aunque el Chagas es una enfermedad autóctona de Latinoamérica, se calcula que, en España, debido a la inmigración, hay cerca de 150.000 personas con la infección.

Yo empecé haciendo investigación básica cuando inicié mi carrera en electrofisiología en el año 90. Describí el primer modelo de fibrilación auricular y llevé a cabo las primeras ablaciones con crioablación. Basado en ese modelo, el doctor Jalife hizo otras descripciones de cómo localizar los circuitos que producen la fibrilación auricular. Después me dediqué más a la parte clínica, pero ahora, quise volver a la raíz de investigación y estoy en el CNIC con Pepe [Jalife] y David [Filgueiras] haciendo varios estudios. Uno de ellos es un trabajo donde estamos tratando de diseñar un anticuerpo que actúe sobre un canal específico en la aurícula para producir un antiaritmico eficiente y seguro. En los últimos 30 años no ha habido ningún desarrollo significativo de antiaritmicos, y la fibrilación auricular afecta a 40 millones de personas en el mundo; y no podemos ablacionar a todos. Se necesitan medicamentos efectivos. Parte de lo que estoy haciendo con el modelo experimental desarrollado en el CNIC es probar estos nuevos fármacos para ver si podemos prevenir la fibrilación auricular y, sobre todo, su progresión.

Ciencia básica y clínica

Creo que la forma en que los desarrollos de ciencias básicas se pueden traducir más rápidamente es cuando uno también es clínico. A veces hay muchas cosas que se hacen en investigación básica que se quedan en un laboratorio y casi nunca se traducen a efectos clínicos prácticos. Siempre he estado interesado en tratar de tender ese puente para poder acelerar esos cambios y descubrimientos y trasladarlos a los pacientes.

¿Cómo surge su interés en la enfermedad de Chagas?

Me involucré en la investigación de Chagas de una forma muy curiosa: por mi interés en el sistema nervioso autónomo. Cuando me encontraba en la Universidad de

Virginia, estaba trabajando como electrofisiólogo en Richmond (EEUU) y un investigador de Colombia me contactó, mencionando que había visto mis estudios. Me dijo: "Yo trabajo en una enfermedad llamada enfermedad de Chagas, que afecta el corazón y los nervios del corazón". La cardiopatía chagásica, causada por un parásito, es muy ávida del tejido del corazón, especialmente del tejido de conducción. Esto puede producir arritmias, muerte súbita y una cardiopatía dilatada. Es la causa más frecuente de fallo cardíaco y muerte súbita en Latinoamérica.

Estuve en Colombia, en Bucaramanga, donde hay una alta incidencia de la enfermedad y trabajé en el diseño de estudios para tratar esta cardiopatía.

En la Universidad de McMaster diseñamos un estudio llamado BENEFIT, que ha sido el más grande en Chagas, donde randomizamos a 3.000 pacientes para recibir un fármaco o un placebo, con el fin de ver si esta droga podía detener o retrasar el desarrollo de la cardiopatía. Desafortunadamente, los resultados del estudio no fueron totalmente positivos, pero abrió el camino para realizar otros estudios.

Además, la enfermedad de Chagas siempre ha sido calificada como una enfermedad olvidada, y la industria farmacéutica, considerándola una enfermedad de pobres, nunca estuvo interesada en desarrollar tratamientos. Después del estudio, tuvimos contactos con otros laboratorios para desarrollar nuevas moléculas, algunas de las cuales han funcionado. También colaboré con un grupo llamado Drugs for Neglected Diseases, una fundación ubicada en Ginebra y Brasil, para desarrollar nuevos fármacos en enfermedades desatendidas.

En este momento, estamos conduciendo un estudio con la Fundación Novartis para utilizar fármacos que se han usado en insuficiencia cardíaca de origen isquémico, con el objetivo de ver si previenen la insuficiencia cardíaca en pacientes con Chagas y si previenen la progresión de la enfermedad y la muerte súbita.

¿Tienen ya datos?

Ya hemos incluido a 1.000 pacientes. Ahora necesitamos un año y poco de seguimiento, y probablemente a finales de este año o el próximo estaremos presentando los resultados.

¿Este sería el primer tratamiento específico para la cardiopatía chagásica?

Sí. No hay nada específico actualmente. Se utilizan los tratamientos convencionales, pero nunca se han hecho estudios específicos en esta cardiopatía, que es mucho más acelerada que la cardiopatía isquémica o la cardiopatía dilatada. Los pacientes con Chagas desarrollan insuficiencia cardíaca y mueren mucho más jóvenes, con una edad promedio de 40 a 50 años, mientras que la cardiopatía isquémica afecta a personas de 60 a 65 años.

El Chagas tiene una carga de enfermedad importante en Latinoamérica. Hoy en día se estima que hay entre 10 y 15 mi-

llones de personas en riesgo y que no tienen un tratamiento específico. Chagas es endémico en Argentina, Colombia, Brasil, Venezuela (aunque en menor medida), Bolivia (con muchos casos), Perú y en Centroamérica, especialmente en Nicaragua, El Salvador y México. También se han descrito casos autóctonos en el sur de Estados Unidos, en Texas.

De alguna manera, el objetivo no es solo reutilizar esos fármacos, sino ver si los medicamentos que sirven para otros tipos de cardiopatías podrían ser efectivos en Chagas. Estos fármacos estarían fuera de patente, lo que los haría asequibles para los sistemas de salud.

Es el principio de "reutilización" de medicamentos. Hemos utilizado fármacos que sabemos que funcionan en otras condiciones, pero que nunca se han demostrado efectivos en Chagas.

¿Ha pensado en volver a trabajar en Colombia?

Yo estudié medicina en Colombia, en Bogotá, y después fui a Canadá y volví a hacer cardiología y electrofisiología. Regresé a Colombia durante 6 años con un programa de repatriación de investigadores de Colciencias o Instituto Colombiano para el Avance de Ciencia, algo así como el Instituto Nacional de la Salud (NIH en inglés) de EEUU. Instalé un grupo de investigación clínica y básica en Chagas y otras enfermedades. Aunque regresé a Canadá, siempre he incluido a centros colombianos en mis estudios clínicos y he entrenado a muchos investigadores de Latinoamérica, algunos de los cuales han regresado a sus países para continuar la investigación.

Y la otra forma que he hecho es que he entrenado mucha gente de Colombia y de Latinoamérica en McMaster y en Calgary, donde los entrenaba en investigación y metodología, y se han repatriado. Algunos se han quedado en diferentes sitios del mundo, pero muchos han retornado al país para tratar de generar una continuidad en la producción de ciencia en sus países de origen.

¿Cómo ve el apoyo a la ciencia en Colombia?

Hay un interés en la ciencia y tecnología, aunque depende del clima político. Se ha logrado establecer una ley para dirigir un porcentaje de las regalías del petróleo y otros recursos a la ciencia y tecnología, lo cual ha sido muy importante para el avance del país en este ámbito.

El doctor Valentín Fuster siempre habla de lo importante que es tener una masa crítica.

Yo creo que es una combinación de factores por los que muchos, desafortunadamente, hemos terminado fuera del país, algunos por razones personales, pero muchos por razones de la infraestructura. Creo que la mayoría de los que estamos fuera hemos tratado de retribuir, tratando de seguir involucrados con la generación de ciencia en el país. Yo creo que ha cambiado la actitud y se está creando esa masa crítica en Bogotá, Bucaramanga, Barranquilla, Cali, Medellín, digamos ciudades principales, y algunas ciuda-

des intermedias, donde ya hay investigadores que están haciendo cosas importantes en Colombia. Se han hecho contribuciones importantes en chagas, malaria, dengue y en otras enfermedades infecciosas. Específicamente en enfermedades cardiovasculares varios investigadores han sido importantes en varios estudios clínicos que han cambiado la práctica de la cardiología a nivel global. Así que yo creo que vamos por buen camino.

¿Cómo son las actuales generaciones de científicos?

La generación actual busca un balance entre la vida personal y profesional. Sin embargo, también veo a muchos jóvenes dedicados en el CNIC. Creo que depende del mentor y del ejemplo que uno dé. Aunque el equilibrio es importante, la dedicación también es crucial para avanzar en la ciencia.

Usted viene de una familia de médicos. ¿Cómo influyó eso en su carrera?

Vengo de una familia de médicos: mi padre era médico, mi abuelo era médico, y tengo tres hermanos médicos y 16 primos-hermanos que también son médicos. Sin embargo, mis hijos no quisieron dedicarse a la medicina.

Recuerdo un día en verano cuando mi hija mayor me dijo: "Papá, ¿crees que a nosotros nos importa cuántos artículos tienes en el *New England Journal of Medicine*? Si te pregunto cuántos artículos tenía algún médico famoso, ¿sabrías responderme? A nosotros no nos interesa eso, queremos que nos dediques tiempo, pero nunca tienes tiempo para nosotros". Me quedé pensando y reflexioné sobre cómo la nueva generación busca un balance entre la carrera y la vida personal. Sin embargo, yo vengo prácticamente todos los días al laboratorio del CNIC, y veo a jóvenes que están aquí hasta las 19:00 o 20:00. Eso depende mucho del mentor, uno lidera con el ejemplo. Si los jóvenes ven eso, algunos seguirán ese camino mientras que otros tendrán intereses diferentes, lo cual también es válido.

Generacionalmente las cosas han cambiado. Mi padre, que era neurofisiólogo y se entrenó en el NIH con gente que ganó el Premio Nobel, pertenecía a otra generación. El balance es importante porque alguien que solo sabe de ciencia, al final, no sabe nada. Hay que ser como los hombres del Renacimiento, como Da Vinci, que pintaba, sabía de música y filosofía. Bach, por ejemplo, tenía 22 hijos y era capaz de escribir una cantata para cada día del año.

Hablando de mentoría, ¿cómo aprendió a ser un buen mentor?

En mi caso particular, lo aprendí de mi padre. Mi padre era neurofisiólogo, tenía un laboratorio experimental y también era clínico. Todos los sábados venían tres o cuatro estudiantes a casa a comer, y él hacía seminarios donde se hablaba de ciencia, pero también de música y literatura. Así creó un grupo de estudiantes que luego se convirtieron en profesores. Siempre vi en él una forma efectiva de mentoría.

No todos están hechos para ser mentores. En el ámbito académico, a veces tenemos dificultades porque no todos sirven para ser mentores o investigadores, y eso está bien. Algunos son excelentes clínicos, y no necesitan ser investigadores. Todos tienen su lugar en el tablero de ajedrez, y un peón puede ser tan importante como un alfil si se mueve correctamente. Ciencia no es solo sentarse a escribir protocolos; hay quienes consiguen pacientes para estudios clínicos, y eso también es crucial.

La mentoría empieza sentándose con los jóvenes, revisando un artículo, incitándolos a acompañarnos en experimentos. De cien, quizá diez o quince terminarán siendo investigadores. Esta carrera es difícil y el manejo de la frustración es importante. Sin embargo, si uno tiene una estructura de investigación, también será un mejor clínico.

Desde pequeño ¿quería ser científico?

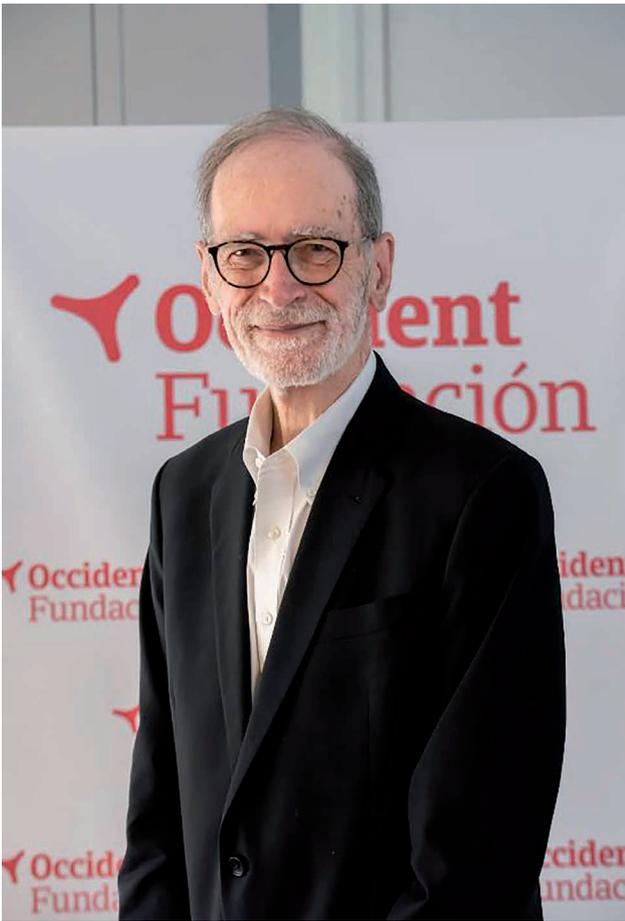
Somos cinco hermanos, cuatro varones y una mujer. Los tres mayores somos médicos, mi hermana es fotógrafa y mi hermano menor hace cine y fotografía. De pequeños, mi padre nos llevaba a su laboratorio, donde tenía gatos y conejos con electrodos porque estudiaba el cerebro. Investigaba el núcleo de la saciedad y el núcleo de la rabia y la sustancia reticular. Estuve expuesto a todo eso desde pequeño.

Ese ambiente me recuerda al libro "El olvido que seremos", de Héctor Abad Faciolince. ¿No solo era ciencia, sino también música y literatura?

Sí, mi padre era un hombre muy particular que nos inculcó el amor por la música y la literatura. Durante la cena, siempre decía cosas como: "Hoy es el día del griego". En casa había microscopios y libros, y los compañeros de la facultad venían a estudiar. Le tenían un respeto increíble, era el director del departamento de fisiología y farmacología y también el decano de la facultad. Nos enseñaba a través de conversaciones y nos dejaba libros o revistas en la almohada para que los leyéramos, y meses después nos preguntaba sobre ellos.

¿Qué valoración hace del programas de Investigadores Visitantes de Fundación Occident?

Creo que son excelentes. No importa en qué etapa de la carrera estés, siempre hay que intentar reinventarse, especialmente en áreas académicas y científicas. Para mí, este programa ha sido como un regreso a lo que hacía hace 30 años, en los años 90, y me encanta porque me estimula, me da nuevas ideas. Gracias a la Fundación y su programa para científicos senior, tenemos la oportunidad de dedicar un año a cosas que no hacíamos hace mucho tiempo y a las que probablemente aún podemos contribuir significativamente.



Dr. Mark Hlatky: Cardiólogo y Profesor de Políticas de Salud y Medicina de la Escuela de Medicina de la Universidad de Stanford

“Respondemos a problemas emergentes, pero los problemas crónicos como enfermedades cardíacas no generan la misma respuesta urgente”

El Dr. Mark Hlatky es cardiólogo y Profesor de Políticas de Salud y Medicina de la Escuela de Medicina de la Universidad de Stanford. Sus principales campos de investigación son los ensayos clínicos y los métodos de investigación clínica. El Dr. Hlatky ha participado en numerosos ensayos clínicos aleatorizados multicéntricos de gran envergadura, como estudios de revascularización coronaria, tratamiento del infarto agudo de miocardio, terapia hormonal para prevenir enfermedades cardiovasculares en mujeres y tratamiento de arritmias ventriculares potencialmente mortales. Fue pionero en la recopilación de datos sobre resultados económicos y de calidad de vida como parte de ensayos aleatorizados, lo que se ha convertido en una herramienta estándar en la investigación de resultados. También ha desarrollado modelos de decisión para evaluar la eficacia y la rentabilidad de una amplia variedad de estrategias clínicas, como la prevención de la muerte súbita cardíaca, el uso de pruebas para guiar el tratamiento preventivo de las enfermedades cardíacas, etc. Durante su estancia en CNIC, junto a los investigadores Borja Ibáñez e Inés García, estudia los efectos del embarazo en la salud cardiovascular de la mujer.

¿Cómo conoció del Programa Investigadores Visitantes de Fundación Occident?

Soy profesor en la Universidad de Stanford y pertenezco a los departamentos de política de salud y medicina cardiovascular. Mi investigación se centra en estudios clínicos poblacionales, evaluando si los tratamientos funcionan, en quiénes funcionan y si valen el dinero invertido. Durante muchos años fui editor asociado en el Journal of the American College of Cardiology, primero con Tony Demaria y luego con el Dr. Valentín Fuster. Todas las semanas asistía a reuniones con el Dr. Fuster y el Dr. Borja Ibáñez. Además, mi área de investigación está relacionada con sus intereses.

En Stanford, puedes disponer de un periodo sabático para pensar nuevas ideas y conocer gente nueva. No es obligatorio, es opcional. Había acumulado el máximo tiempo permitido: 12 meses. Y mi esposa dijo: España, ya que parte de su herencia es española y le gusta el país. Hablé con el Dr. Fuster y el Dr. Ibáñez y dijeron que sí, que me recibirían con gusto.

¿Había participado en programas de intercambio similares?

He hecho sabáticos en Oxford (Reino Unido), Bolonia (Italia) y Copenhague (Dinamarca). Conocer a diferentes personas, aprender nuevas ideas y colaborar de manera diferente es muy valioso. El Dr. Fuster me habló del programa con la Fundación Occident. Escribí una propuesta y me preguntaron en qué quería trabajar. En Stanford, estamos interesados en aprender las razones específicas por las que las mujeres desarrollan enfermedades del corazón. Observamos que problemas como la preeclampsia durante el embarazo aumentan el riesgo de enfermedades cardíacas futuras. Este proyecto implica examinar biomarcadores en mujeres con y sin historial de preeclampsia en Stanford y Dinamarca.

Además, al conocer el proyecto PESA-CNIC-Santander, pensamos analizar a las mujeres participantes para ver cómo los factores del embarazo afectan su riesgo de aterosclerosis. Propusimos observar complicaciones del embarazo y otros factores de riesgo reproductivo únicos en las mujeres del grupo PESA.

Su trabajo también se centra en estudios de coste-eficacia de los tratamientos.

Las evaluaciones económicas no son comunes en Europa. Evaluamos si los precios de los medicamentos son acordes a su eficacia. Un nuevo tratamiento para la enfermedad cardíaca amiloide, por ejemplo, es muy caro. En EEUU trabajo en políticas de salud, asegurando que los medicamentos justifiquen su coste. Queremos que las empresas tengan incentivos para desarrollar medicamentos y obtengan una recompensa financiera razonable, pero no excesiva. Parte de la investigación ha sido financiada con fondos públicos. Es un problema político más que científico. Queremos mejores tratamientos, pero muchos nuevos tratamientos solo llegan a pocas personas debido a su alto coste.

¿Considera que la pandemia nos ha enseñado a trabajar conjuntamente en el desarrollo de tratamientos?

La pandemia demostró que gobiernos y sector privado pueden colaborar en emergencias. Sin embargo, no vemos la misma urgencia para las enfermedades cardíacas o el cáncer.

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en el mundo, ¿no es una pandemia?

Aunque es un buen mensaje, no se percibe igual. Respondemos a problemas emergentes, pero los problemas crónicos como enfermedades cardíacas o muertes por armas no generan la misma respuesta urgente.

Ha mencionado la mentoría, ¿cómo de importante es para las sociedades jóvenes?

La mentoría es crucial para aprender a hacer investigación y conectarse con personas que pueden ayudar en la carrera. Los mentores ayudan a entender qué es bueno para las carreras y ofrecen conexiones valiosas. También apoyan en problemas personales, como equilibrar la vida familiar y profesional.

La carrera de investigación obliga a salir del entorno conocido. ¿Existe miedo al retorno?

Hablé con muchas personas en el CNIC que pasaron tiempo en EEUU Formarse en América es un plus porque te hace diferente al regresar. Salir sirve para aprender cosas nuevas. Yo mismo lo estoy haciendo con el Programa de la Fundación Jesús Serra de Investigadores Visitantes. Irse a estudiar en otras instituciones y regresar es muy positivo. En Dinamarca, hay un programa donde estudiantes de medicina van a EEUU a trabajar en laboratorios con mentores (DARE). Trabajé con un par de sus estudiantes y fue un gran programa porque tenían acceso a cosas que nunca habrían visto, como por ejemplo reuniones con profesionales de Silicon Valley. El gobierno danés y las fundaciones lo patrocinaron porque dijeron que era una buena inversión para los investigadores de Dinamarca. Es una gran oportunidad para aprender y acceder a experiencias únicas.

¿Ha visto diferencias entre la carrera de investigación en España y en EEUU?

En Europa hay menos posiciones, especialmente en universidades y centros académicos. En EEUU, es más competitivo y hay más movimiento; la gente estudia en un lugar y se mueve con más facilidad que en Europa.



Universidad de Benín

Beatrice Olatundun Oluwatayo: LA INVESTIGACIÓN EN EL CNIC ES MUY INCLUSIVA; CUBRE TODAS LAS ÁREAS

La investigadora Beatrice Olatundun Oluwatayo, doctora en Fisiología por la Universidad de Benín y master en Fisiología Humana por la Universidad de Jos, Nigeria, ha sido la primera científica del continente africano en recibir una beca de la Fundación Mujeres por África y el CNIC (a través del Proyecto Severo Ochoa) para una estancia en el CNIC. La Dra. Olatundun Oluwatayo es una experimentada profesora titular y vicerrectora académica en el Federal College of Veterinary and Medical Laboratory Technology (FCVMLT), además de profesora titular visitante del departamento de Fisiología en la Universidad Madonna (MAU) y decana asociada de la Facultad de Ciencias Médicas Básicas (MAU). También es miembro de varias organizaciones profesionales como la Asociación de Científicos de Laboratorio Médico de Nigeria y la Sociedad de Fisiología de Nigeria (PSN), entre otras. Gracias a la Fundación Mujeres Por África y el Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), (a través del Proyecto Severo Ochoa), ha desarrollado el proyecto "Gender differences in cardiovascular health among adolescents" en el CNIC.

¿Cómo evaluaría su experiencia en el CNIC?

Mi experiencia en el CNIC ha sido muy buena. Cuando apliqué para esta beca en el CNIC desconocía el gran potencial en investigación que tenía el centro. Pero cuando llegué, me quedé impresionada. No se trata únicamente de un centro dedicado a la investigación experimental, sino que su investigación trata de dar soluciones a problemas reales. Además, descubrí que la investigación en el CNIC es muy inclusiva; cubre todas las áreas. Hablamos de investigación traslacional, biología, ingeniería genética, todo está cubierto, especialmente en lo relacionado con el corazón. Para mí, que soy hematóloga, la sangre es vida, y el corazón es el motor que bombea esa sangre al cuerpo. Si el corazón falla, el cuerpo entero pierde su función. Por eso veo al CNIC como un centro de excelencia en investigación cardiovascular, vital para la existencia humana.

¿Cuál es el enfoque de su proyecto?

El enfoque inicial de mi proyecto en el área cardiovascular era analizar los efectos del alcohol en el sistema cardiovascular en población adulta. Sin embargo, al unirme al CNIC, descubrí que el grupo al que me integré, dirigido por el Dr. Rodrigo Fernández Jiménez, trabajaba con adolescentes. Esto es importante



Si no fuera por el apoyo de la Fundación Mujeres por África, no habría tenido la oportunidad de venir al CNIC y unirme a esta investigación, que me ha expuesto a muchos aspectos valiosos que replicaré con mis estudiantes y colegas jóvenes en Nigeria

porque muchas enfermedades futuras comienzan en la adolescencia, incluso en la infancia. Dado que he trabajado con adolescentes durante gran parte de mi carrera, me pareció un enfoque adecuado. Actualmente, nos enfocamos en las diferencias de género en la salud cardiovascular de los adolescentes. Ya hemos avanzado en el análisis de datos y estamos en la fase de redacción de resultados.



¿Continuará con la investigación cuando regrese a su país y mantendrá la relación con el CNIC?

Sí, continuaré trabajando con el grupo. Aunque no hemos publicado los resultados aún, seguimos en contacto. Mientras estuve en CNIC, también organicé a mi equipo en Nigeria para recolectar datos sobre mi objetivo inicial relacionado con el alcohol. Aunque no tengo por el momento la licencia para utilizar el software estadístico en Nigeria, he podido asistir a cursos de capacitación y a congresos como el de la Asociación Europea de Hematología, gracias al apoyo de la Fundación Mujeres por África.

¿Cómo cree que la experiencia adquirida aquí impactará en la población de Nigeria y en la investigación?

He pedido a mi equipo en Nigeria que recoja datos para analizarlos con el conocimiento adquirido en el CNIC y continuar el trabajo cuando regrese. Mi objetivo es replicar la investigación en Nigeria y buscar financiación para ello. Como investigadora, ingresé en la gestión académica demasiado pronto. Como docente en una universidad, cuando asumí roles administrativos, no me quedó mucho tiempo para dedicarme a la investigación. Además, cuando terminé mi doctorado, ya era mayor, y al querer aplicar para un posdoctorado, me di cuenta de que la edad era un impedimento, lo que me desanimó y me llevó a enfocarme más en el trabajo administrativo. Sin embargo, he realizado algo de investigación, aunque la falta de financiación siempre ha sido un obstáculo. Para avanzar en investigaciones como las que se realizan en el CNIC necesitamos financiación.

Si no fuera por el apoyo de la Fundación Mujeres por África, no habría tenido la oportunidad de venir al CNIC y unirme a esta investigación, que me ha expuesto a muchos aspectos valiosos que replicaré con mis estudiantes y colegas jóvenes en Nigeria. Quiero que todos se enfoquen en la investigación, no solo en realizar experimentos y obtener resultados que no resuelvan problemas. La investigación debe estar orientada a solucionar problemas.

Quizás tenga otra oportunidad para trabajar en un área de investigación que me apasiona: la anemia de células falciformes, que es un problema en África. Quiero investigar cómo podemos desarrollar un medicamento que ayude a las personas afectadas. He trabajado algo en este tema, pero tuve que detenerme debido a la falta de financiación para la investigación traslacional. Necesitábamos modelos animales transgénicos para probar nuestras ideas, ya que no es posible comenzar directamente con pruebas en humanos. La falta de estos modelos ha sido un obstáculo. Creo que ambos proyectos pueden complementarse y juntos tendrán un impacto real en mi comunidad.

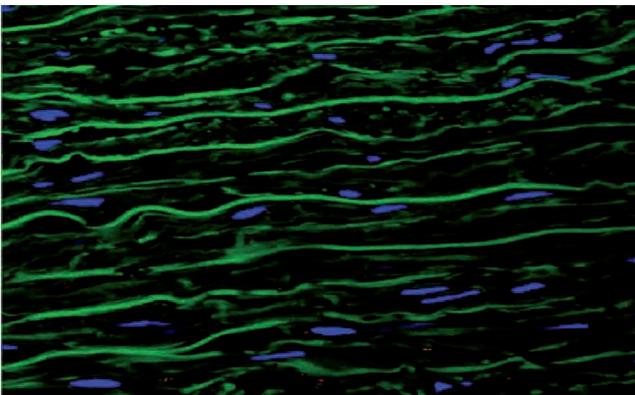
¿Qué importancia tienen programas como Mujeres por África para los resultados en su país?

Son muy importantes. No soy la única nigeriana aquí, y todos estamos llevando conocimientos valiosos de regreso a nuestras comunidades. La financiación que Mujeres por África y el CNIC (a través del Proyecto Severo Ochoa) proporcionan para esta investigación es crucial para Nigeria. Personalmente, no habría tenido esta oportunidad sin su apoyo.

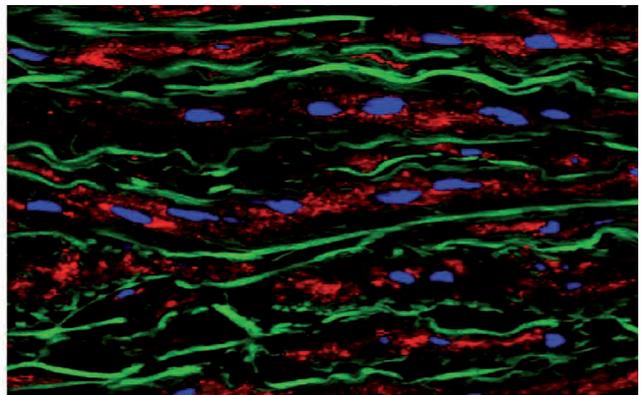
EXCELENCIA EN DIVULGACIÓN CIENTÍFICA, LAS PRINCIPALES REVISTAS CIENTÍFICAS PUBLICAN INVESTIGACIONES DE LOS LABORATORIOS DEL CNIC

EMBO MOLECULAR MEDICINE: LA ACUMULACIÓN DE LA PROTEÍNA VERSICANO ES RESPONSABLE DE LOS ANEURISMAS DE AORTA DEL SÍNDROME DE MARFAN

AORTA SANA



AORTA DEL PACIENTE



Investigadores del CNIC, en colaboración con el Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CBMSO), han identificado una de las causas subyacentes de los aneurismas aórticos en el síndrome de Marfan, un trastorno genético grave que afecta al tejido conectivo y para el cual no existen tratamientos farmacológicos efectivos. El estudio, publicado en *EMBO Molecular Medicine*, fue liderado por Juan Miguel Redondo y Miguel R. Campanero del CBMSO, con la participación de equipos del CIBERCV y hospitales como el Vall d'Hebron y el Marqués de Valdecilla.

Los investigadores descubrieron que los niveles del proteoglicano Versicano, una proteína clave del espacio extracelular, están significativamente aumentados en la aorta de pacientes con síndrome de Marfan y en modelos animales de la enfermedad. Este aumento del Versicano fue vinculado directamente con la formación de aneurismas aórticos, lo que lo señala como un factor crucial en la patología aórtica de esta enfermedad.

Además, el estudio reveló que la ruta de señalización mediada por la proteína AKT, que ya se había relacionado con otras enfermedades aórticas, juega un papel importante en la progresión de los aneurismas en el síndrome de Marfan. Los experimentos mostraron que la inhibición farmacológica de AKT reduce la expresión de la proteína Nos2, productora de óxido nítrico, y revierte la dilatación aórtica en ratones

Marfan. También se observó que la ruta de AKT está activada en las aortas de pacientes humanos con esta enfermedad.

Este descubrimiento abre nuevas perspectivas terapéuticas, ya que podría permitir el desarrollo de tratamientos específicos para prevenir o retardar la progresión de los aneurismas aórticos en pacientes con síndrome de Marfan.

El estudio ha contado con ayudas de la Fundación Marfan de EEUU; la Fundación MERCK-Fundación Española de Enfermedades Raras 2022 y las Ayudas V "Muévete por los que no pueden 2021", así como los contratos del Ministerio de Ciencia e Innovación de España FPI.

Ruiz-Rodríguez MJ, Oller J, Martínez-Martínez S, Alarcón-Ruiz I, Toral M, Sun Y, Colmenar A, Méndez-Olivares MJ, López-Maderuelo D, Kern CB, Nistal JF, Evangelista A, Teixido-Tura G, Campanero MR, Redondo JM. Versican accumulation drives Nos2 induction and aortic disease in Marfan syndrome via Akt activation. *EMBO Molecular Medicine*. 2024 Jun 2;1-26. doi: 10.1038/s44321-023-00009-7

Science Advances: Primera diana terapéutica para salvar la función cardíaca en pacientes con hipertensión pulmonar



Un equipo de investigadores liderado por la Dra. Guadalupe Sabio en el CNIC ha realizado un avance significativo en la búsqueda de tratamientos para la hipertensión pulmonar, una enfermedad rara y letal que hasta ahora carece de una cura efectiva. El estudio, publicado en la revista *Science Advances*, ha identificado una diana terapéutica potencial que podría preservar la función cardíaca en pacientes afectados por esta enfermedad.

La hipertensión pulmonar se caracteriza por una elevada presión en las arterias que transportan sangre a los pulmones, lo que obliga al corazón a trabajar con mayor intensidad de forma constante. Afecta entre 15 y 50 personas por millón de habitantes, provoca síntomas severos como dificultad para respirar, mareos, desmayos y, en casos graves, puede requerir un trasplante para evitar la muerte.

Los tratamientos actuales están orientados a reducir la presión arterial en los pulmones, pero no abordan eficazmente el problema del fallo cardíaco, que es la principal causa de muerte en estos pacientes.

El equipo del CNIC, al estudiar modelos animales, descubrió que los niveles de la proteína mitocondrial MCJ eran más altos en pacientes con EPOC, ratones expuestos a bajos niveles de oxígeno, y cerdos con daño cardíaco. Estos hallazgos llevaron a considerar que la proteína MCJ podría estar implicada en la hipertensión pulmonar.

Los resultados muestran que al modular los niveles de la proteína MCJ en el corazón, se puede mantener la función cardíaca a pesar del daño pulmonar. Esta protección parece estar relacionada con la activación de una vía de señalización que ayuda al corazón a adaptarse a la falta de oxígeno, preparando al órgano para seguir funcionando adecuadamente en condiciones adversas. Este estudio fue financiado por el Ministerio de Ciencia e Innovación (RED2022-134397-T, MINECO-PID2019-104399RB-I00, PGC2018-097019-B-I00), el proyecto IMPACT-2021 (PMP21/00057), la Fundación Jesús Serra, EFSD/Lilly European Diabetes Research Programme, la Fundación BBVA, la Comunidad de Madrid y la AECC.

Santamans AM, Cicuéndez B, Mora A, Villalba-Orero M, Rajlic S, Crespo M, Vo P, Jerome M, Macías Á, López JA, Leiva M, Rocha SF, León M, Rodríguez E, Leiva L, Pintor Chocano A, García Lunar I, García-Álvarez A, Hernansanz-Agustín P, Peinado VI, Barberá JA, Ibañez B, Vázquez J, Spinelli JB, Daiber A, Oliver E, Sabio G. MCJ: A mitochondrial target for cardiac intervention in pulmonary hypertension. *Sci Adv.* 2024 Jan 19;10(3):eadk6524. doi: 10.1126/sciadv.adk6524. Epub 2024 Jan 19. PMID: 38241373.

Circulation Research: Las variantes genéticas de la APOE, implicadas en alzhéimer, también se asocian con el desarrollo de aterosclerosis subclínica



Investigadores del CNIC han descubierto que el gen APOE4, conocido por ser un fuerte factor de riesgo para el alzhéimer de inicio tardío, también está asociado con un mayor riesgo de desarrollar aterosclerosis subclínica en la mediana edad. Este hallazgo, publicado en *Circulation Research*, revela que, en contraste, la variante APOE2 ofrece protección tanto contra el alzhéimer como contra la aterosclerosis.

El gen APOE codifica la apolipoproteína E, que ayuda a transportar lípidos en la sangre y tiene tres variantes principales: APOE2, APOE3 y APOE4. Las personas con APOE4 tienen niveles más altos de colesterol LDL y mayor riesgo de aterosclerosis, mientras que aquellas con APOE2 tienen niveles más bajos de colesterol y están más protegidas frente a esta enfermedad cardiovascular.

El estudio PESA-CNIC-Santander, que evaluó a individuos de mediana edad, confirmó que los portadores de APOE4 tienen un mayor riesgo de aterosclerosis subclínica debido a sus altos niveles de colesterol LDL. En cambio, los portadores de APOE2 mostraron menos aterosclerosis, especialmente en arterias carótidas, femorales y coronarias, lo que podría atribuirse a niveles normales de triglicéridos y menores niveles de colesterol en mujeres y personas más jóvenes.

Los investigadores también encontraron que en hombres y personas mayores con APOE2, la protección contra la aterosclerosis podría estar relacionada con mecanismos antiinflamatorios y una menor activación del sistema

inmune. Este descubrimiento resalta la importancia de considerar la isoforma de APOE presente en cada individuo para mejorar la evaluación del riesgo cardiovascular, especialmente en las etapas iniciales de la enfermedad.

Este estudio fue financiado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER—Una manera de construir Europa) y el Fondo Social Europeo (FSE—Invertir en tu Futuro).

El estudio PESA está cofinanciado a partes iguales por CNIC y Banco Santander. Además, recibe financiación del ISCIII (PI15/02019, PI17/00590 & PI20/00819) y para este estudio en particular también ha recibido financiación de la Fundación BrightFocus. En el estudio han participado investigadores del CIBER de Enfermedades Cardiovasculares (CiberCV) y del CIBER de Enfermedades Raras (CiberRER).

Toribio-Fernández R, Tristão-Pereira C, Silla-Castro JC, Callejas S, Oliva B, Fernandez-Nueda I, Garcia-Lunar I, Perez-Herreras C, Ordovás JM, Martin P, Blanco-Kelly F, Ayuso C, Lara-Pezzi E, Fernandez-Ortiz A, Garcia-Alvarez A, Dopazo A, Sanchez-Cabo F, Ibanez B, Cortes-Canteli M, Fuster V. Apolipoprotein E-ε2 and Resistance to Atherosclerosis in Midlife-The PESA Observational Study. *Circulation Research*. 2024 Jan 23. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.123.323921

Nature Cardiovascular Research : Hallan una vía para diseñar terapias que potencien el efecto de los fármacos que reducen el colesterol

Un equipo del CNIC y la Universidad de Aarhus ha descubierto un mecanismo clave que podría ayudar a reducir las placas ateroscleróticas, centrándose en células derivadas del músculo liso como una nueva diana terapéutica. El estudio, publicado en *Nature Cardiovascular Research*, muestra que un tipo específico de señalización inflamatoria en estas células contribuye al crecimiento de las placas, y su control podría mejorar la eficacia de los tratamientos actuales.



Durante la aterosclerosis, las células del músculo liso que forman las paredes arteriales se transforman y proliferan, contribuyendo al desarrollo de enfermedades cardiovasculares. El estudio demuestra que al reducir el colesterol en modelos de aterosclerosis avanzada, disminuye un subgrupo de estas células que promueve el crecimiento

de las placas, mientras se mantienen las células que ayudan a estabilizarlas.

Estos hallazgos sugieren que dirigir terapias a estos subtipos celulares podría ser clave para revertir la aterosclerosis en etapas avanzadas. La investigación ha sido posible gracias a avanzadas herramientas técnicas y un fuerte trabajo en equipo, permitiendo un análisis detallado del comportamiento de estas células en la aterosclerosis.

La investigación ha sido financiada por el Consejo Europeo de Investigación (No 866240, JFB), el Ministerio de Ciencia e Innovación (PID2019-108568RB-I00, JFB) y la Fundación Novo Nordisk en Dinamarca (NN-F170C0030688, JFB).

Cholesterol lowering depletes atherosclerotic lesions of smooth muscle cell-derived fibromyocytes and chondromyocytes: Laura Carramolino, Julián Albarrán-Juárez, Anton Markov, ..., Ana Dopazo, Fátima Sanchez-Cabo, Carlos Torroja, Jacob F. Bentzon. *Nat. CV. Research*. <https://dx.doi.org/10.1038/s44161-023-00412-w>

Circulation Research: Descubren un nuevo mecanismo de arritmias potencialmente letales en el síndrome Andersen-Tawil



Un equipo del CNIC, liderado por el Dr. José Jalife, ha realizado un avance significativo en la comprensión de las arritmias cardíacas, especialmente en relación con el síndrome de Andersen-Tawil (ATS), una rara enfermedad hereditaria. El estudio revela que una mutación en el canal de potasio Kir2.1 (C122Y) no solo afecta a este canal, sino también al canal de sodio NaV1.5, lo que desencadena arritmias potencialmente mortales. Este hallazgo, publicado en *Circulation Research*, demuestra que la mutación desestabiliza la función de ambos canales, esenciales para mantener un ritmo cardíaco estable.

Utilizando un modelo de ratón que replica las irregularidades eléctricas del ATS1, los investigadores descubrieron que la mutación altera tanto el Kir2.1 como la estabilidad y expresión del NaV1.5, reduciendo su función y aumentando el riesgo de arritmias. Este descubrimiento abre la puerta a tratamientos personalizados para el ATS1 y otras enfermedades cardíacas, subrayando que los mecanismos moleculares varían según la mutación específica.

Este estudio ha sido financiado por el Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre de los NIH USA; la Fundación 'la Caixa; Fundación La Marató de TV3; CIBERCV; Programa Horizon 2020 de la Unión Europea, y Programa S2022/BMD7229. Los estudios de imagen se realizaron en el nodo TRIMA@CNIC de la ICTS ReDIB.

Cruz FM, Macías Á, Moreno-Manuel AI, Gutiérrez LK, Vera-Pedrosa ML, Martínez-Carrascoso I, Sánchez Pérez P, Ruiz Robles JM, Bermúdez-Jiménez FJ, Díaz-Agustín A, de Benito FM, Arias-Santiago S, Braza-Boils A, Martín-Martínez M, Gutierrez-Rodríguez M, Bernal JA, Zorio E, Jiménez-Jaimez J, Jalife J. Extracellular Kir2.1C122Y Mutant Upsets Kir2.1-PIP2 Bonds and Is Arrhythmogenic in Andersen-Tawil Syndrome. *Circ Res.* 2024 Mar 18. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.123.323895. Epub ahead of print. PMID: 38497220.

JACC: CardioOncology: Identifican dianas terapéuticas para prevenir el daño cardíaco asociado a una terapia para el cáncer



Investigadores del CNIC han revelado los mecanismos por los cuales las antraciclinas, un grupo de fármacos ampliamente utilizados en el tratamiento del cáncer, provocan daño cardíaco en los pacientes. Este hallazgo es crucial, ya que se estima que un tercio de los pacientes tratados con antraciclinas desarrolla algún grado de toxicidad cardíaca, y en más del 5% de los sobrevivientes de cáncer, este daño es irreversible, llevando a insuficiencia cardíaca crónica, lo que afecta gravemente su calidad de vida.

El estudio, publicado en la revista *JACC: CardioOncology*, muestra cómo las antraciclinas alteran el metabolismo del corazón, afectando especialmente a las mitocondrias, que son las "centrales energéticas" de las células cardíacas. Estas alteraciones en el metabolismo se manifiestan muy temprano en el tratamiento, incluso antes de que el corazón muestre una pérdida significativa de fuerza contráctil. Según el Dr. Borja Ibáñez, director del estudio, las antraciclinas interfieren con el transporte de combustibles esenciales como los ácidos grasos y la glucosa, lo que resulta en una disfunción irreversible de la producción energética por parte de las mitocondrias, y conduce a la atrofia precoz del músculo cardíaco.

El equipo del CNIC también ha identificado posibles intervenciones para mitigar este daño, entre ellas, un enfoque nutricional basado en una dieta hiperproteica que podría prevenir la atrofia cardíaca causada por las antraciclinas. Este enfoque innovador ya está siendo probado en modelos experimentales, y si los resultados preliminares son positivos, podría dar lugar a un ensayo clínico para validar su eficacia en pacientes.

El grupo de investigación liderado por el Dr. Ibáñez coordina proyectos financiados por la comisión europea (ERC-Consolidator "MATRIX", y Horizon2020-HEALTH "RESILIENCE") que tienen como objetivo reducir la prevalencia de insuficiencia cardíaca en supervivientes del cáncer. Mostrando la visión traslacional y multidisciplinar, estos proyectos se realizan en colaboración entre el CNIC, el Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz y el CIBERCV.

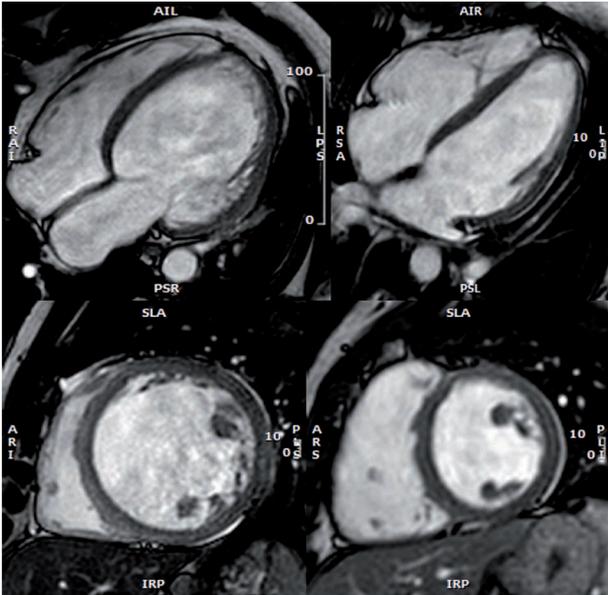
Este estudio ha sido financiado por la Comisión Europea (ERC-CoG 819775 y H2020-HEALTH 945118), el Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades de España (PID2022-140176OB-I00), y la Comunidad de Madrid a través de la Red Madrileña de Nanomedicina en Imagen Molecular (P2022/BMD-7403 RENIM-CM).

Díaz-Guerra A, Villena-Gutiérrez R, Clemente-Moragón A, Gómez Tech M, Oliver E, Fernández-Tocino M, Galán-Arriola C, Cádiz L, Ibáñez B. Anthracycline Cardiotoxicity Induces Progressive Changes in Myocardial Metabolism and Mitochondrial Quality Control: Novel Therapeutic Target. *JACC CardioOncol.* 2024 Apr, 6 (2): 217–232. doi.org/10.1016/j.jacc.2024.02.005

JACC: Un estudio identifica por primera vez el riesgo de miocardiopatía dilatada en los portadores genéticos

La miocardiopatía dilatada es una causa frecuente de insuficiencia cardíaca en jóvenes y la principal razón de trasplante cardíaco globalmente, caracterizada por el agrandamiento del corazón y su incapacidad para bombear sangre adecuadamente, además de arritmias y muerte súbita. Aproximadamente el 30-40% de los casos tienen un origen genético, permitiendo la posibilidad de estudiar a los familiares para identificar la presencia de la alteración genética y, por tanto, el riesgo potencial de desarrollar la enfermedad.

Un estudio liderado por el Dr. Pablo García-Pavía del CNIC y publicado en *Journal of the American College of Cardiology* ha investigado las probabilidades de que los portadores genéticos desarrollen miocardiopatía dilatada. El estudio, que incluyó a 25 hospitales españoles y más de 779 personas de 300 familias, encontró que el 11% de los portadores desarrollaron la enfermedad tras un seguimiento promedio de 37 meses. Además, el riesgo variaba según el tipo de alteración genética y otras características como la edad, alteraciones en el electrocardiograma y el tamaño del corazón.



El trabajo también identificó que los pacientes con alteraciones en genes sarcoméricos o con fibrosis en el corazón, detectada por resonancia magnética, tenían un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad. Estos hallazgos permitirán personalizar el seguimiento de los portadores genéticos, adaptando la frecuencia de las revisiones según los parámetros de riesgo identificados, mejorando así la detección temprana y el manejo de la miocardiopatía dilatada.

Este estudio ha sido financiado por la *Sociedad Española de Cardiología* (Beca en Enfermedades Cardíacas Hereditarias 2022) y el Instituto de Salud Carlos III a través de los proyectos "PI18/0004, PI20/0320" (cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional/Fondo Social Europeo "Una manera de hacer Europa"/"Invertir en su futuro").

Cabrera-Romero E, Pablo Ochoa J, Barriales-Villa R, Bermúdez-Jiménez FJ, Climent-Payáç V, Zorio E, Espinosa MA, Gallego-Delgado M, Navarro-Peñalver M, Arana-Achaga X, Piqueras-Flores J, Espejo-Bares V, Rodríguez-Palomares JF, Lacuey-Lecumberri G, López J, Tiron C, Peña-Peña ML, García-Pinilla JM, Lorca R, Ripoll-Vera T, Díez-López C, Mogollon MV, García-Álvarez A, Martínez-Dolz L, Brion M, Larrañaga-Moreira JM, Jiménez-Jáimez J, García-Álvarez MI, Vilches S, Villacorta E, Sabater-Molina M, Solla-Ruiz I, Royuela A, Domínguez F, Mirelis JG, Garcia-Pavia P. entrance of Dilated Cardiomyopathy in Genotype-Positive Relatives. J Am Coll Cardiol. 2024 Apr, 83 (17) 1640–1651. doi.org/10.1016/j.jacc.2024.02.036

PNAS: Identifican las células clave para prevenir la aterosclerosis en el síndrome de progeria

El síndrome de progeria de Hutchinson-Gilford (HGPS) es una enfermedad genética extremadamente rara que causa envejecimiento acelerado, aterosclerosis severa y muerte prematura a una edad media de 15 años. A pesar de que los pacientes no presentan factores de riesgo

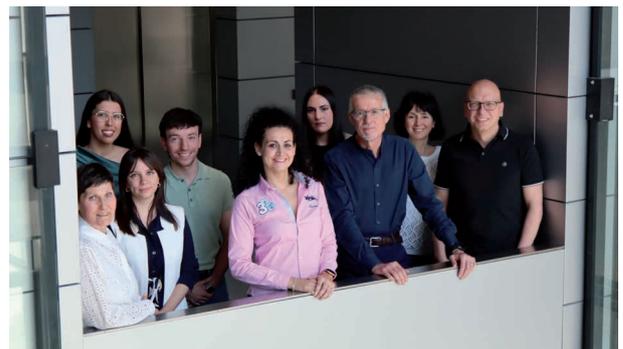
cardiovascular típicos, la aterosclerosis prematura es la principal causa de muerte. HGPS resulta de una mutación en el gen LMNA que produce progerina, una versión dañina de la proteína lamina A.

Investigaciones recientes han mostrado que la edición génica puede corregir esta mutación, eliminando progerina y restaurando la lamina A, lo que mejora los síntomas y prolonga la vida en modelos animales. Un estudio publicado en *PNAS* investigó la efectividad de eliminar progerina en células endoteliales y en células de músculo liso vascular, dos tipos celulares claves en la aterosclerosis. Los resultados indicaron que la eliminación de progerina en células endoteliales no proporcionó beneficios, mientras que su eliminación en células de músculo liso vascular redujo significativamente la aterosclerosis y otras complicaciones.

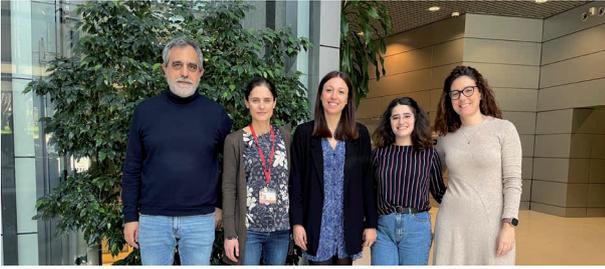
Estos hallazgos sugieren que enfocar la terapia génica en las células de músculo liso vascular podría ser suficiente para tratar la aterosclerosis asociada a HGPS, posiblemente utilizando dosis más bajas de reactivos de edición génica.

Este estudio ha sido posible gracias al apoyo del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades (MICIU)/Agencia Estatal de Investigación (AEI)/10.13039/501100011033 y ERDF/EU (grants PID2022-1412110B-I00 y PID2022-1371110A-I00); la Comunidad Autónoma de Madrid (grants 2017-T1/BMD-5247 y 2021-5A/BMD-20944) cofinanciado con Fondos Estructurales de Inversión Europeos; RYC2021-033805-I (MICIU/AEI/10.13039/501100011033, European Union Next-GenerationEU/PRTR); Ministerio de Educación, Cultura y Deporte; Fundación "la Caixa"; y el Wellcome Trust. El CNIC recibe apoyo del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), del MICIU, de la Fundación Pro-CNIC, y es un Centro de Excelencia Severo Ochoa (CEX2020-001041-S financiado por MICIU/AEI/10.13039/501100011033).

Benedicto I, Carmona RM, Baretino A, Espinós-Estévez C, Gonzalo P, Nevado RM, de la Fuente-Pérez M, Andrés-Manzano MJ, González-Gómez C, Rolas L, Dorado B, Nourshargh S, Hamczyk MR, Andrés V. Exacerbated atherosclerosis in progeria is prevented by progerin elimination in vascular smooth muscle cells but not endothelial cells. Proc Natl Acad Sci USA 2024. 121(18):e2400752121. doi:10.1073/pnas.2400752121.



Development Cell: Un estudio del CNIC revela el papel clave de las proteínas de la mitocondria en la regeneración cardíaca



Un estudio del CNIC y la Universidad de Berna ha revelado nuevos aspectos sobre el papel de las mitocondrias en la regeneración cardíaca. Publicado en *Development Cell*, el estudio, dirigido por el Dr. José Antonio Enríquez y la Dra. Nadia Mercader, identifica a la familia de proteínas *cox7a* como crucial en el ensamblaje del complejo IV (CIV) de la cadena respiratoria mitocondrial, esencial para la producción de energía celular.

La investigación se centró en tres miembros de esta familia: *Cox7a1*, *Cox7a2*, y *Cox7a2l* (SCAF1). Los científicos descubrieron que *Cox7a1* es fundamental para la formación de dímeros del CIV. Usando un modelo de pez cebra, observaron que la ausencia de *Cox7a1* afectaba negativamente el peso y la capacidad de natación, pero también mejoraba la respuesta regenerativa del corazón tras una lesión cardíaca.

El estudio mostró que la pérdida de *Cox7a1* en el corazón mejora su capacidad de recuperación después de un daño, sugiriendo que estas proteínas influyen en la regeneración cardíaca. Además, se identificaron cambios metabólicos significativos en los músculos de los peces sin *Cox7a1*, lo que podría tener implicaciones para el tratamiento de enfermedades cardíacas y metabólicas.

Este hallazgo marca un avance importante en la comprensión de la regeneración cardíaca y sugiere que las proteínas de ensamblaje mitocondrial pueden jugar un papel clave en el control del metabolismo celular.

Este trabajo ha recibido ayudas del programa de investigación e innovación Horizon 2020 de la Unión Europea, bajo el acuerdo de subvención No 874764 y 819717, así como del Programa de Fronteras de Ciencias Humanas HSFP RG0016/2018 y la subvención de la Fundación Suiza de Ciencias Nacionales 320030E-164245.

García-Poyatos C, Arora P, Calvo E, Marques IJ, Kirschke N, Galardi-Castilla M, Lembke C, Meer M, Fernández-Montes P, Ernst A, Habarthür D, Hlushchuk R, Vázquez J, Vermathen P, Enríquez JA, Mercader N. *Cox7a1* controls skeletal muscle physiology and heart regeneration through complex IV dimerization. *Dev Cell*. 2024 May 2:S1534-5807(24)00237-5. doi: 10.1016/j.devcel.2024.04.012. Epub ahead of print. PMID: 38701784.

Nucleic Acids Research: Un equipo del CNIC crea una innovadora herramienta para estudiar la función de los genes de forma más segura y eficaz



Un equipo del CNIC, dirigido por Rui Bedito, ha desarrollado una nueva herramienta genética llamada iSuRe-HadCre, que mejora la precisión y fiabilidad en la alteración genética de tejidos o células individuales. Publicada en *Nucleic Acids Research*, esta tecnología supera las limitaciones del sistema Cre-Lox, tradicionalmente utilizado para el análisis de función génica.

El sistema Cre-Lox ha sido fundamental en la investigación biomédica debido a su capacidad para manipular la expresión génica de manera espacial y temporal. Sin embargo, presenta problemas como variabilidad en la eficiencia de la recombinación y la necesidad de controles costosos para asegurar la correcta ejecución de los experimentos.

La nueva herramienta iSuRe-HadCre emplea una cascada genética de doble recombinasa inducible que asegura que las células con un marcador fluorescente hayan tenido alta actividad de Cre, pero ya no la mantengan. Esto permite una alteración genética precisa y elimina la toxicidad y las recombinaciones esporádicas asociadas con la expresión constante de Cre. Además, iSuRe-HadCre es más sensible a la inducción por CreERT2 y tamoxifeno.

Rui Bedito destaca que iSuRe-HadCre es una herramienta clave para estudios avanzados en genética, incluyendo microscopía de alta resolución, análisis funcionales y estudios de epistasis genética, permitiendo modificaciones genéticas simultáneas con alta eficiencia.

Este estudio ha sido financiado por el Ministerio de Ciencia e Innovación, Fundación "la Caixa", Consejo Europeo de Investigación, Fundación Leducq, Fundación Knut y Alice Wallenberg y la Fundación Göran Gustafsson.

García-Gonzalez I, Rocha SF, Hamidi A, García-Ortega L, Regano A, Sanchez-Muñoz MS, Lytvyn M, García-Cabero A, Roig-Soucase S, Schoofs H, Castro M, Sabata H, Potente M, Graupera M, Mäkinen T, Bedito R. iSuRe-HadCre is an essential tool for effective conditional genetics. *Nucleic Acids Res*. 2024 Jun 8:gkae472. doi: 10.1093/nar/gkae472. Epub ahead of print. PMID: 38850155.

PREMIOS

La Fundación AstraZeneca entrega al Dr. Valentín Fuster del Premio Honorífico a la Excelencia en la Trayectoria Científica



La Fundación AstraZeneca entregó el **Premio Honorífico a la Excelencia en la Trayectoria Científica de los VII Premios Jóvenes Investigadores** a Valentín Fuster, por su encomiable carrera como investigador en el ámbito de la cardiología. El galardón está dotado de una cuantía de 50.000€, que servirán para continuar contribuyendo a la investigación en el campo de la medicina cardiovascular.

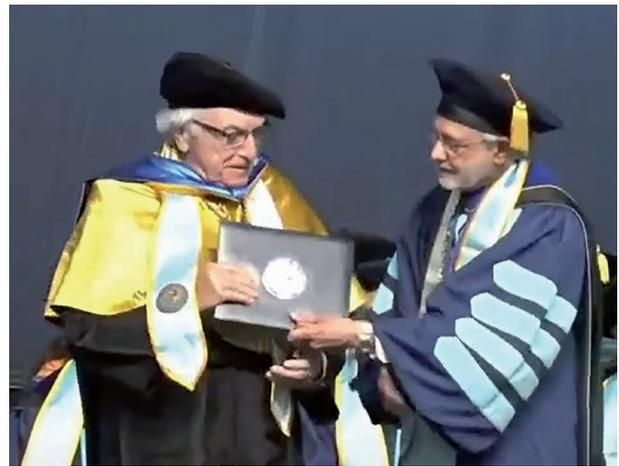
Rodrigo Fernández Jiménez recibe el Premio Nacional de Investigación para Jóvenes ‘Gabriella Morreale’



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

El Dr. José Jalife nombrado Doctor Honoris Causa en Ciencias por la Upstate Medical University de Syracuse

El Dr. José Jalife, jefe del Grupo de Arritmias Cardíacas del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), fue nombrado Doctor Honoris Causa en



Ciencias por la State University of New York, Upstate Medical University of Syracuse, NY (EEUU).

El Dr. Valentín Fuster recibe el prestigioso Premio a la Trayectoria Científica de la Federación Mundial del Corazón (WHF)



La Federación Mundial del Corazón (WHF) otorgó al Dr. Valentín Fuster el **premio a la trayectoria científica 2024**. Este galardón reconoce sus notables contribuciones en el ámbito de las enfermedades cardiovasculares y su especial dedicación a combatir esta enfermedad en todo el mundo. Este prestigioso reconocimiento **reconoce el liderazgo internacional del Dr. Fuster** ejercido durante las últimas cuatro décadas por sus innovadoras contribuciones a la medicina cardiovascular, tanto en el campo de la investigación como desde la clínica asistencial, y más recientemente, como valedor de la promoción de la salud cardiovascular global en todo el mundo.

La Dra. Cintia Folgueira Cobos galardonada con el Premio Rising Star 2024

La European Foundation for the Study of Diabetes (EFSD) Rising Star 2024 otorgó a la investigadora postdoctoral del CNIC, la Dra. Cintia Folgueira Cobos una beca de



30.000 euro. Previamente, la Dra. Folgueira Cobos había obtenido el EFSD Lilly Research Fellowship Programme 2022, dotado con una beca de 50.000 euros.

Además, la Fundación IBSA para la investigación científica otorgó a la Dra. Cintia Folgueira Cobos una beca de 32.000 euros en el área de Endocrinología por su proyecto 'Explorando nuevas perspectivas sobre las mitocondrias del tejido adiposo marrón para la protección contra trastornos endocrinos'. El objetivo de la Fundación IBSA es apoyar a jóvenes investigadores, menores de 40 años talentosos y proyectos significativos en diferentes áreas de la investigación básica y clínica que en el futuro podrían cambiar el tratamiento de varias enfermedades.



El Dr. Fuster recibe la Medalla de la Sociedad Europea de Investigación Clínica

La Sociedad Europea de Investigación Clínica (ESCI) concedió la **Medalla Albert Struyveberg** al Dr. Valentín Fuster. Con este premio, la ESCI reconoce la valiosa contribución del Dr. Fuster a la cardiología a nivel mundial.



JACC premia a una investigadora del CNIC por un estudio del PESA-CNIC-SANTANDER

La investigadora **Guiomar Mendieta** ha recibido el 2023 William W. Parmley Young Author Achievement Award por el trabajo, "Determinants of Progression and Regression of Subclinical Atherosclerosis over 6 Years," que se publicó en el *Journal of the American College of Cardiology* (JACC) en noviembre de 2023, y que fue liderado por los doctores Valentín Fuster y Borja Ibáñez. El Premio William W. Parmley, **en honor al Dr. William W. Parmley, exeditor en jefe de JACC**, reconoce trabajos publicados en JACC, cuyos autores principales se encuentran completando su sub-especialización en Cardiología y/o doctorado.

El CNIC recibe una donación para investigar el Síndrome de Progeria de Hutchinson-Gilford

El laboratorio de Fisiopatología Cardiovascular Molecular y Genética que dirige el Dr. Vicente Andrés en el CNIC recibió una donación de 11.060 euros de la Asociación Progeria Alexandra Peraut para su proyecto de investigación del **Síndrome de Progeria de Hutchinson-Gilford** (del inglés HGPS), una enfermedad genética ultra-rara que afecta a 1 de entre 20 millones de personas.



BECAS & ACTIVIDADES & VISITAS



Visita de la directora del Instituto de Salud Carlos III, la Dra. Marina Pollán, al CNIC

La directora del Instituto de Salud Carlos III, Dra. Marina Pollán, visitó el CNIC junto a Agustín González, subdirector general de redes y centros de investigación cooperativa del Instituto de Salud Carlos III. Durante la visita, la Dra. Pollán mantuvo una reunión con el Dr. Valentín Fuster, director general del CNIC; Alberto Sanz, director gerente del CNIC; el Dr. Borja Ibáñez, director científico y director de investigación clínica del CNIC; el Dr. Vicente Andrés, director de investigación básica del CNIC, e Icíar Areilza, secretaria general de la Fundación Pro CNIC.

El CNIC participa en el Foro Transfiere, principal encuentro de I+D+i en el sur de Europa

El CNIC participó en el XIII Encuentro Europeo sobre Ciencia, Tecnología e Innovación. Conocido como **Foro Transfiere**, esta cita es el principal encuentro de I+D+i en el sur de Europa y su objetivo es compartir conocimiento científico y tecnológico, promover la innovación, conectar ciencia y empresa y, en definitiva, facilitar la transferencia del conocimiento para que los avances científicos y tecnológicos lleguen al día a día de las personas. El Foro transfiere está coorganizado por el Ministerio de Ciencia e Innovación, la Junta de Andalucía y el Ayuntamiento de Málaga.



Día Internacional de la Mujer 2024 @ CNIC

El CNIC celebró una jornada el 8 de marzo para dar a conocer el inspirador ejemplo de nuestras investigadoras. La Jornada **"Women scientists from around the world at CNIC"** contó con la participación de cinco investigadoras internacionales que desarrollan sus investigaciones en nuestro centro Valeria Caiolfa, Italia, Beatrice Oluwatayo, Nigeria, Gillian Dunphy, Reino Unido, Jyothi K C, India, y Henar Cuervo, España. Las investigadoras hablaron con las personas asistentes a las jornadas sobre aspectos cómo la carrera científica en el extranjero de una mujer, las diferencias que hay entre países y culturas, la maternidad durante la carrera investigadora, o sus investigaciones en el CNIC, etc.

Esta actividad es parte de la ayuda CEX2020-001041-S financiada por MCIN/AEI /10.13039/501100011033

Día Internacional de la Mujer y la Niña en la Ciencia en el CNIC

En España solo el 16% de los profesionales del área de las STEM son mujeres. En el Día Internacional de la Mujer y la Niña en la Ciencia preparamos esta actividad para tratar de fomentar vocaciones mediante ejemplos reales de mujeres que trabajan en CNIC.



UNIVERSIDAD

Medicina

Enfermería

Farmacía

Matemáticas

FP

Imagen y Diagnóstico

Medicina Nuclear

Laboratorio Clínico

Biomédico

DÍA INTERNACIONAL DE LA MUJER Y LA NIÑA EN LA CIENCIA



Programa Formación Alumnos 4º ESO

El CNIC participó un año más en el Programa de la Comunidad de Madrid 4ºESO+Empresa abriendo sus puertas para estancias educativas a alumnos/as interesados de centros públicos o concertados con el fin de acercar el sistema educativo al mundo laboral de la investigación científica cardiovascular, y dándoles a la oportunidad de mantener contacto y colaborar con personal experto en investigación cardiovascular. La finalidad de estas es-

tancias es acercar la ciencia a los jóvenes y despertar y fomentar el espíritu investigador de estudiantes, que quizás se conviertan en la siguiente generación de investigadores/as cardiovasculares.

Gala Fundación Inocente

La Fundación Inocente, Inocente celebró el acto de entrega de ayudas a entidades que trabajan con menores con enfermedades raras en España en la sede del CNIC.



TRAIN2GAIN
WHAT'S ON
INSIDE SCIENCE
CNIC & SOCIETY

...
cnic PULSE

#18

