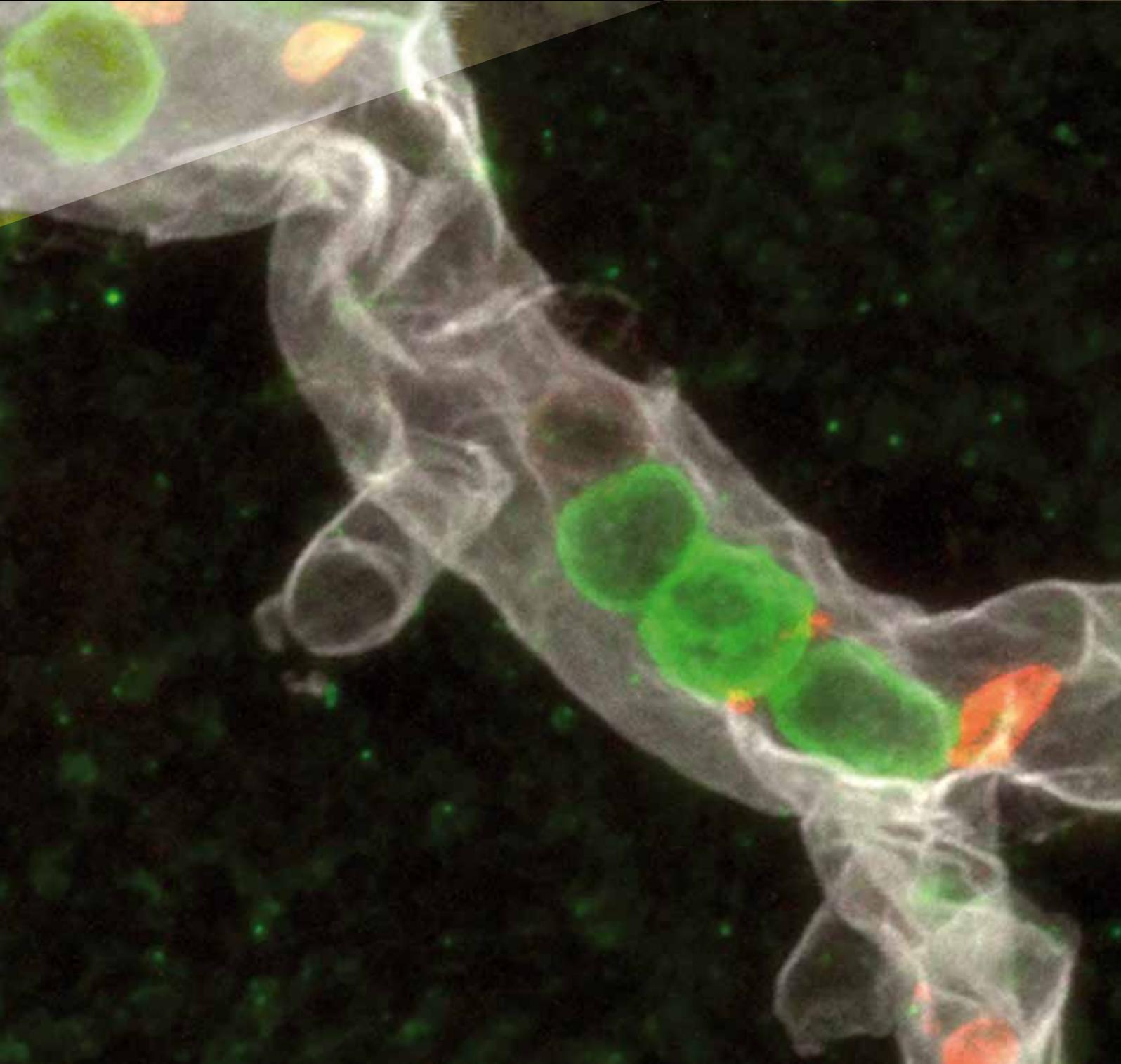


INSIDE SCIENCE  
TRAIN2GAIN  
WHAT'S ON  
CNIC & SOCIETY

•••  
*cn***i**C PULSE

verano '15



# contenidos verano '15



cnic



Fundación proCNIC


## INSIDE SCIENCE

- 01 El "escáner" del torrente sanguíneo para provocar daño vascular
- 02 Cómo parar las células "comedoras de huesos" y reducir el riesgo de osteoporosis
- 03 Los mecanismos que controlan la localización y función de una proteína en el núcleo, claves para el control de su morfología y la invasión tumoral
- 04 El aprender mutuo de dos grandes de la investigación cardiovascular
- 05 Proyectos y publicaciones

## TRAIN2GAIN

- 06 Agenda de convocatorias
- 07 De bachilleres a médicos... en el CNIC
- 08 Los "pequeños" toman la palabra

## WHAT'S ON

- 09 Entrevista Edward Morrisey, director científico del Penn Institute for Regenerative Medicine
- 10 Brevia

## CNIC & SOCIETY

- 11 El CNIC se apunta a la prevención vía móvil
- 12 La campaña *Mujeres por el corazón* recorre Madrid en autobús

## COLABORADORES:

**Miguel Manzanares**  
Redactor jefe

**Miguel Torres y Julia Redondo**  
Comité editorial

**Ainhoa Iriberrí**  
Redacción

**Fátima Lois y Simon Bartlett**  
Edición de contenidos

Más sobre el CNIC en [www.cnic.es](http://www.cnic.es)

Para cualquier sugerencia o comentario por favor escriba a [flois@cnic.es](mailto:flois@cnic.es)





Dr. Valentín Fuster, Director del CNIC

La ciencia ha demostrado que la mejor edad para fomentar la promoción de la salud es entre los tres y los seis años. Esto ha hecho que pongamos en marcha iniciativas como el programa SÍ! y otras similares que han llegado incluso a Estados Unidos. Sin embargo, sería irresponsable cerrar los ojos hacia la población más afectada en la actualidad por los factores de riesgo que conducen a la patología cardiovascular, que no es otra que la adulta. Desde el CNIC, así como desde numerosos organismos científicos, se investiga en cómo fomentar la promoción de la salud en las personas en las que precisamente es más difícil hacerlo, aquellas que ya tienen los hábitos erróneos adquiridos.

Sin ir tan lejos, pienso que estos dispositivos pueden ser una excelente herramienta para la promoción de la salud y por ello hemos apostado desde la **Fundación Pro CNIC** por el desarrollo de una nueva *app*, El círculo de la salud, que ya ha sido descargada por miles de usuarios, una cifra que se ampliará muy pronto con el lanzamiento de su versión en inglés.

# LA **TECNOLOGÍA** PARA LA PROMOCIÓN DE LA **SALUD**

Recordar lo más a menudo posible la importancia de los hábitos saludables para prevenir los seis factores de riesgo modificables en la enfermedad cardiovascular es clave para conseguirlo. Y es precisamente lo que hace la *app*: repetir, repetir y repetir lo que se debe hacer o, mejor dicho, evitar para mantener la salud a raya.

Siempre me ha interesado la tecnología. El trabajo realizado en todas las técnicas de diagnóstico por imagen así lo atestigua, pero hay una tecnología que es más cercana a cualquier persona, con independencia de su estado de salud y no es otra que los teléfonos móviles y las *tablets*. El también cardiólogo Eric Topol, considerado uno de los padres de la denominada *m-Health* (salud móvil) anunció en su día que los teléfonos inteligentes se utilizarán pronto para monitorizar nuestros signos vitales.

Nuestra esperanza: que la *app* se una a los indudables avances en investigación —muchos conducidos también por la tecnología— en esta lucha contra la enfermedad cardiovascular que tanto nos motiva.

# EL "ESCÁNER" DEL TORRENTE SANGUÍNEO PARA PROVOCAR DAÑO CARDIOVASCULAR

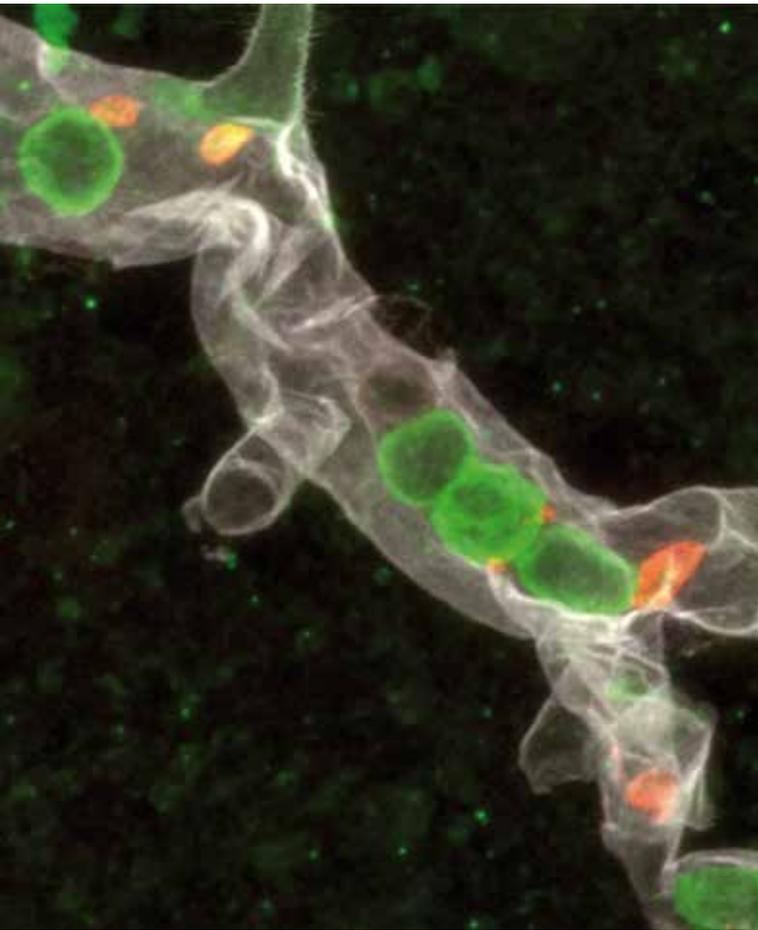
Un subtipo de los principales agentes defensivos del organismo, los leucocitos o glóbulos blancos, lleva a cabo un procedimiento de "escaneo" dentro de los vasos sanguíneos que desencadena múltiples tipos de accidentes cardiovasculares, incluyendo algunos tan comunes como el ictus. Así lo publicó la revista **Science**, en un estudio llevado a cabo por investigadores del CNIC.

Si uno le preguntara a un médico que le prediga la probabilidad de que sufra un accidente cardiovascular, por ejemplo un ictus o un infarto de miocardio, este le contestaría que la respuesta no es simple porque no se conoce exactamente cómo se inician estos accidentes. Dirá también que existen ciertos marcadores que, no obstante, son

altamente predictivos. Uno de estos marcadores es el nivel de un tipo específico de leucocitos —los neutrófilos— en la sangre. El otro, es la presencia de plaquetas activadas en el torrente sanguíneo, las cuales son responsables de la coagulación y contra las que se han desarrollado drogas tan conocidas como la aspirina. La pregunta desde el punto de vista biológico es si existe una relación meramente casual entre ambos marcadores, o si realmente es que ambos tipos celulares, neutrófilos y plaquetas, cooperan para iniciar un accidente vascular.

En colaboración con grupos de la Universidad Complutense, del Departamento de Imagen Avanzada del CNIC, y grupos en Alemania, Estados Unidos y Japón, el equipo





del **Dr. Andrés Hidalgo** ha descubierto un sorprendente mecanismo que explica cómo ambos tipos de células, neutrófilos y plaquetas, cooperan para iniciar accidentes cardiovasculares.

Para escudriñar este fenómeno, los investigadores del grupo han mirado directamente dentro de los vasos san-

guíneos de tejidos vivos con técnicas avanzadas de microscopía, las cuales permiten ver neutrófilos y plaquetas individuales durante el proceso inflamatorio. La primera sorpresa que se llevaron fue que los neutrófilos que se pegan al vaso inflamado extienden una especie de brazo o protrusión celular hacia el interior del vaso en la que se concentra una proteína altamente adhesiva. La segunda observación inesperada es que algunas de las plaquetas de la sangre se pegaban a la proteína presente en esta protrusión. Sorprendentemente, solo las plaquetas que estaban activadas (uno de estos marcadores predictivos de accidentes cardiovasculares) se adherían a esta estructura. La última observación, quizás la más sorprendente, es que esta proteína adhesiva es también capaz de mandar señales al neutrófilo para que inicie una respuesta inflamatoria. Esta respuesta es, en último término, la responsable del daño vascular.

Para investigar cómo este proceso puede subyacer a los accidentes vasculares referidos anteriormente, los investigadores indujeron ictus, choque séptico o daño pulmonar agudo en ratones en los que la proteína adhesiva estaba ausente o se había bloqueado, y se encontraron con que en todos ellos el grado de daño a los tejidos afectados (cerebro, hígado o pulmón) estaba significativamente reducido comparado con animales no tratados.

El trabajo explica antiguas observaciones clínicas, y tiene implicaciones que pueden ser inmediatas para entender cómo se originan muchos de los tipos de accidentes cardiovasculares más prevalentes en nuestra sociedad.

El trabajo también ilustra cómo el uso de técnicas de última generación nos ayuda a descubrir la elegancia de procesos biológicos previamente desconocidos, y que ahora pueden ser manipulados para prevenir o tratar enfermedades que de otra manera pueden ser devastadoras para la salud humana.



# CÓMO PARAR LAS CÉLULAS "COMEDORAS DE HUESOS" Y REDUCIR EL RIESGO DE OSTEOPOROSIS

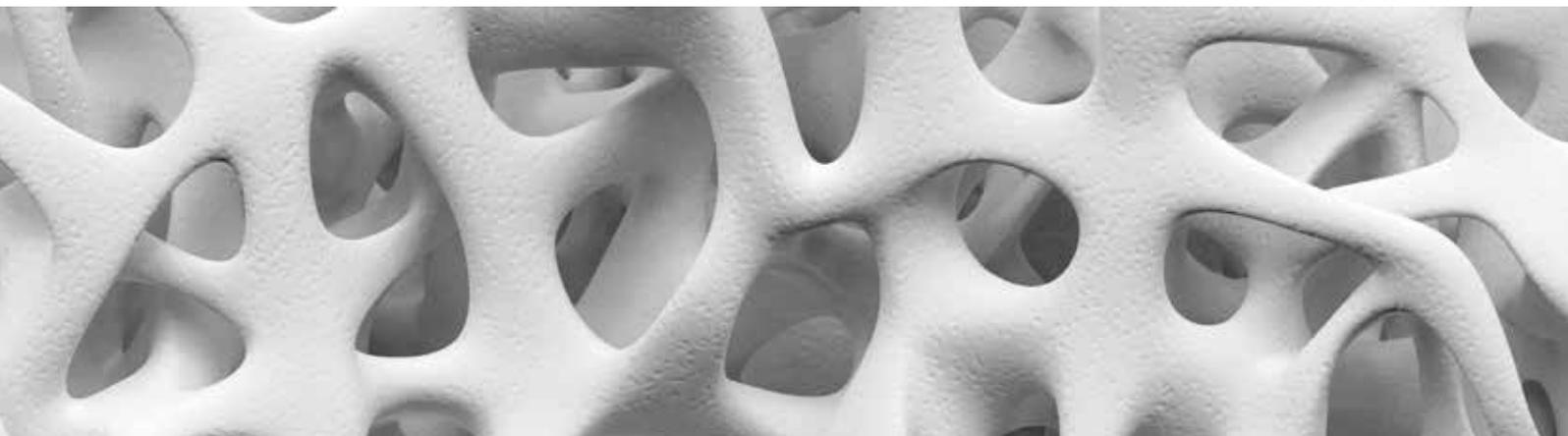
La osteoporosis es una patología que afecta a todos los huesos del esqueleto y está provocada por una disminución de la resistencia ósea. Como consecuencia de ello, los huesos se vuelven más propensos a fracturarse de manera espontánea o después de un traumatismo mínimo. Cada año millones de personas sufren fracturas relacionadas con la osteoporosis, un número que aumentará de manera espectacular en los próximos años debido al envejecimiento de la población. La edad, junto con otros aspectos como el sexo, el peso o los hábitos alimenticios, son factores de riesgo que pueden llevar a la pérdida de hueso y a la osteoporosis.

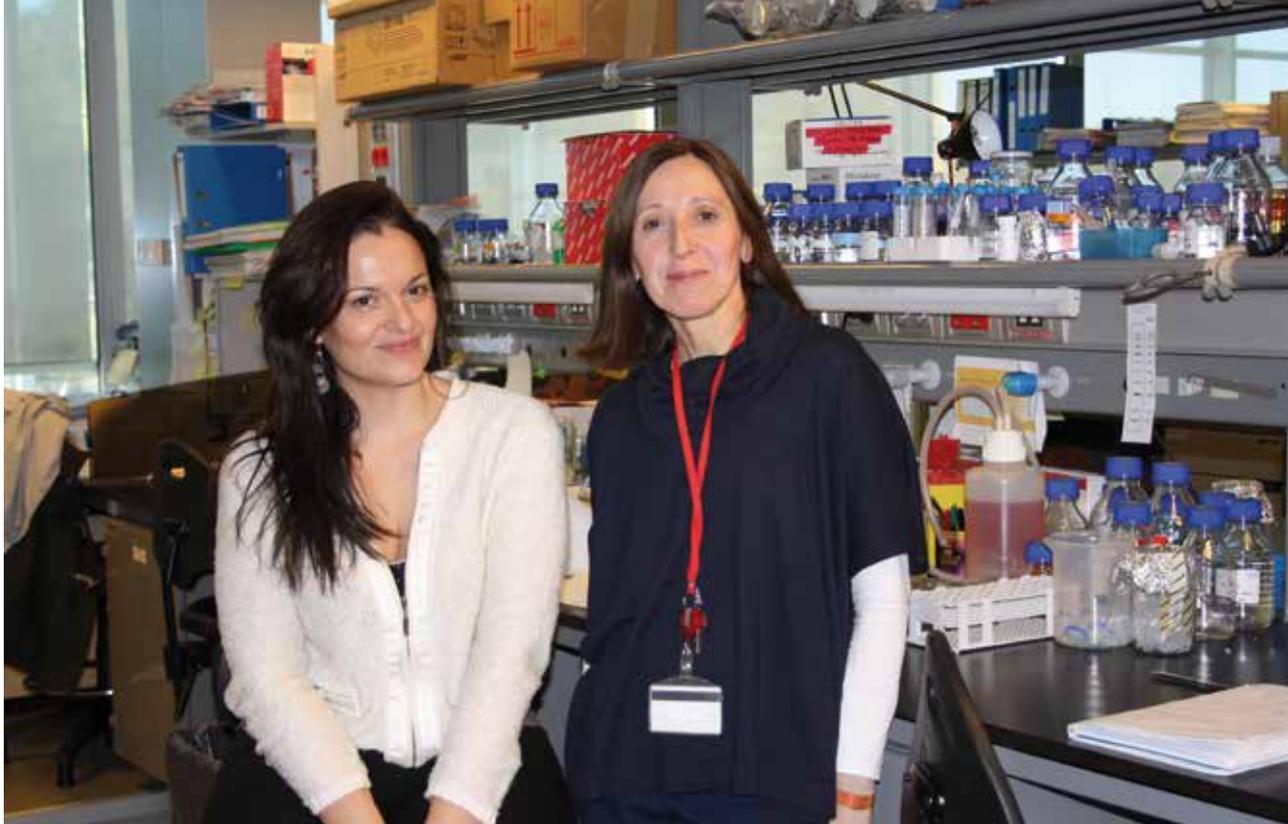
Aunque la enfermedad se ha considerado siempre más propia de mujeres postmenopáusicas, los expertos advierten que la osteoporosis es una patología que afecta también a varones. La osteoporosis está asociada con un aumento en la diferenciación y activación de las células que degradan el hueso, los osteoclastos, lo cual provoca un aumento patológico de la tasa de reabsorción ósea. Por lo tanto, el desarrollo de nuevas terapias capaces de disminuir la actividad de estas células podría ser de gran utilidad para la prevención y tratamiento de la osteoporosis.

Un grupo del CNIC de Madrid, en colaboración con otros grupos del mismo centro y de Barcelona, Bélgica y Francia, ha descubierto un mecanismo novedoso mediante el cual es posible reforzar la masa ósea mediante el control de estas células "comedoras" de hueso. El hallazgo se publicó en la prestigiosa revista *Journal of Clinical Investigation*.

El grupo liderado por la **Dra. Mercedes Ricote**, con la **Dra. M<sup>a</sup> Piedad Menéndez** y el **Dr. Tamás Röszer** como principales autores, ha demostrado que la diferenciación y activación de los osteoclastos es un proceso controlado por el receptor X de retinoides (RXR).

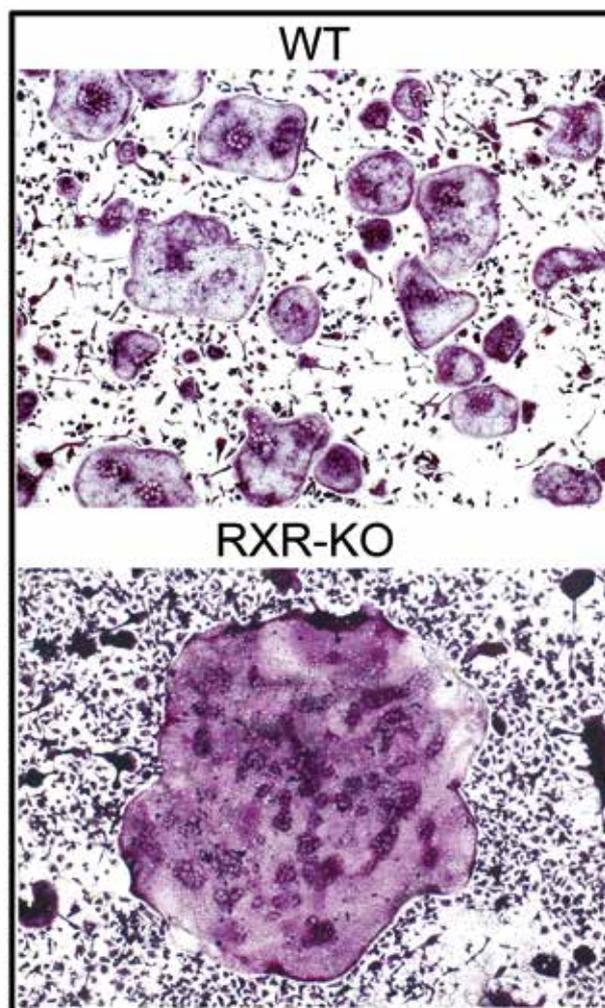
RXR es una proteína que se encuentra en el interior de las células, donde detecta la presencia de lípidos y derivados de la vitamina A, lo que provoca la inducción de la expresión de genes específicos. Como consecuencia, RXR controla procesos del desarrollo, inmunidad, homeostasis y metabolismo. Los investigadores del CNIC han demostrado que en células progenitoras de osteoclastos, RXR controla la expresión de MAFB, una molécula clave en el proceso de generación de osteoclastos.





Mediante el uso de ratones modificados genéticamente, estos científicos han demostrado que la pérdida de función de RXR en células progenitoras de osteoclastos da lugar al desarrollo de osteoclastos gigantes que, inesperadamente, pierden la capacidad de reabsorber el hueso. Como consecuencia, los ratones macho desarrollan huesos más densos en condiciones fisiológicas normales y los ratones hembra están protegidos de la disminución de masa ósea asociada a la pérdida de estrógenos, como ocurre frecuentemente en mujeres postmenopáusicas.

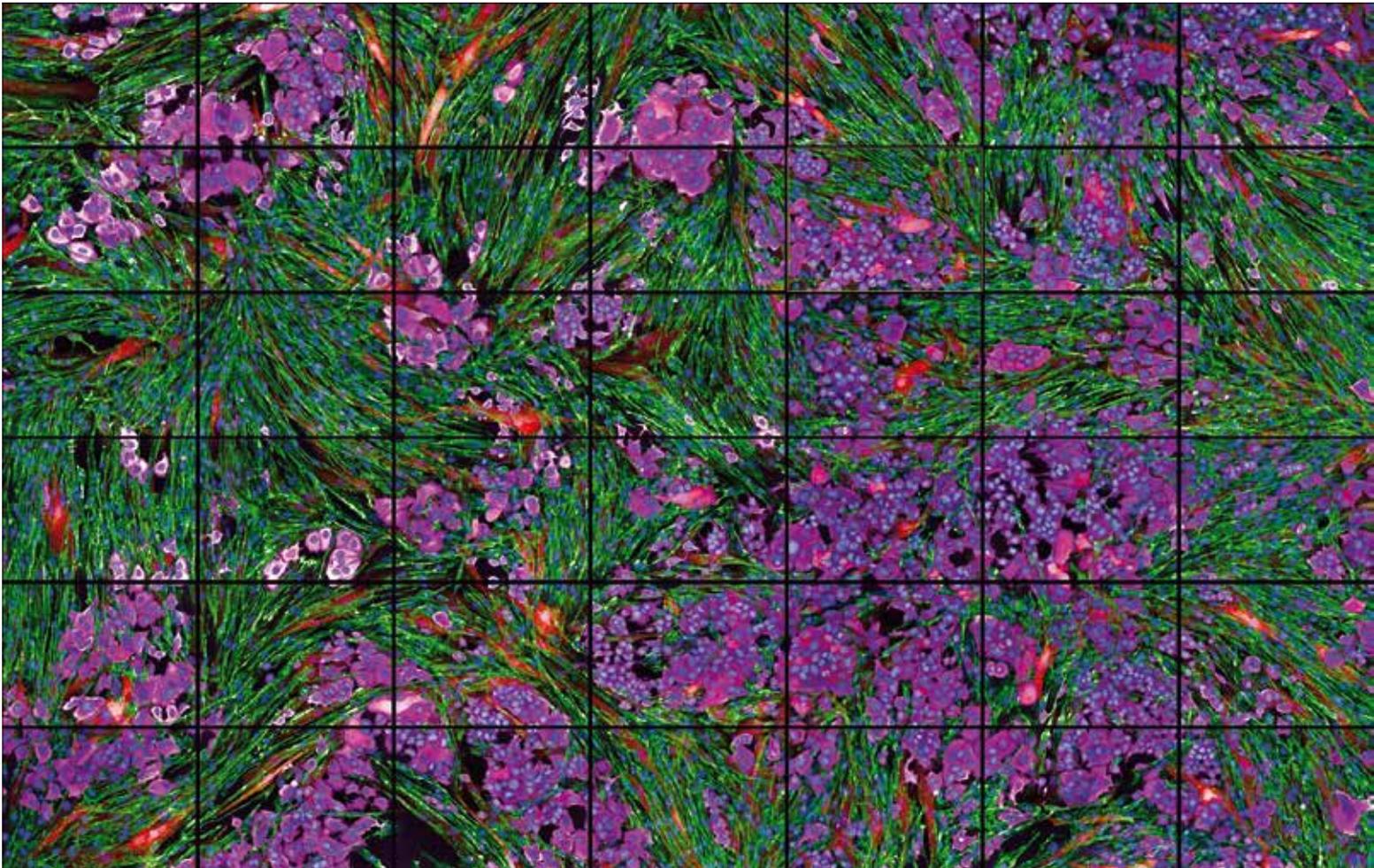
Un aspecto interesante de esta investigación es la demostración de que la activación selectiva de RXR mediada por bexaroteno, un fármaco de uso actual para el tratamiento de linfomas cutáneos, da lugar a un bloqueo total de la diferenciación de osteoclastos. La posibilidad de modular la actividad de RXR y por tanto la formación de osteoclastos mediante el uso de fármacos podría tener implicaciones terapéuticas para el tratamiento de enfermedades asociadas con la pérdida de masa ósea.



Osteoclastos gigantes en ratones con deficiencia de RXR en células progenitoras



LOS MECANISMOS  
QUE CONTROLAN  
LA LOCALIZACIÓN Y FUNCIÓN  
DE UNA PROTEÍNA  
EN EL NÚCLEO,  
CLAVES PARA EL CONTROL DE  
SU MORFOLOGÍA Y  
LA INVASIÓN TUMORAL





Se llama Rac1 y su presencia sostenida en el núcleo conduce a cambios en la morfología nuclear que son claves en diferentes procesos biológicos, incluyendo la malignidad del cáncer. Así lo ha demostrado el equipo del **Dr. Miguel Ángel del Pozo** en la revista *Developmental Cell*, donde se describe el importante papel que la activación de esta proteína dentro del núcleo puede tener sobre la capacidad migratoria e invasiva de las células.

Desde hace pocos años se sabía que Rac1 podría encontrarse en el núcleo de la célula, pero seguía siendo un enigma qué regula dicha localización así como su función en el núcleo. Este trabajo identifica los mecanismos moleculares que regulaban el transporte de Rac1 entre el núcleo y el citoplasma. Una vez en el núcleo, Rac1 promueve cambios en la estructura del mismo que facilitan su deformación, necesaria para la migración celular a través de espacios confinados.

En el trabajo, los investigadores han descrito la importancia de la correcta localización subcelular de la proteína Rac1, "lo que en último término controla su estado de activación". "La presencia sostenida de Rac1 en el núcleo se traduce en la alteración de la organización de la membrana nuclear mediante cambios en la actina nuclear y, por lo tanto, en su deformación", explica el **Dr. Del Pozo**.

Los autores han identificado las secuencias genéticas concretas que condicionan la salida del núcleo de Rac1, tanto en Rac1 como en otras proteínas implicadas en este proceso. Por tanto, el hallazgo abre la puerta al diseño de futuras dianas terapéuticas. "Nuestros resultados confirman la necesidad de una fina regulación de la dinámica de Rac1 a nivel nuclear y sirven al mismo tiempo de base para la identificación de futuras dianas moleculares asociadas a la reducción de los niveles de esta proteína dentro del núcleo", explica la **Dra. Inmaculada Navarro**, primera firmante del trabajo.

Como señalan los autores de la investigación, los primeros pasos para que la invasión tumoral comience requieren de la activación de mecanismos de señalización implicados en el control del denominado citoesqueleto de actina. "Estos procesos permiten cambios en la morfología celular favoreciendo su migración a tejidos adyacentes. En el caso de células tumorales, dicha migración produce la temida metástasis" subraya el **Dr. Del Pozo**.

En dicho proceso, los núcleos de las células tumorales deben modificarse tanto en su posición como en su morfología, con el fin de adaptarse para favorecer el paso de las células tumorales a través de los pequeños poros presentes en la matriz que las rodea. "Por lo tanto, entender los mecanismos moleculares que controlan la morfología nuclear es de crucial importancia para entender la invasión tumoral", destaca la **Dra. Navarro**.

Esta deformación nuclear mediada por Rac1 favorecería la capacidad de las células de adaptarse morfológicamente para permitir su paso a través de los pequeños poros presentes en la matriz que las rodea, un mecanismo esencial tanto en procesos fisiológicos como patológicos, como el desarrollo embrionario, el cierre de heridas o el cáncer, señala el **Dr. Del Pozo**.

Para demostrar si sus hallazgos a nivel molecular y celular tenían alguna relevancia en estos procesos, los autores estudiaron la localización de Rac1 en el núcleo de muestras de tejidos sanos y de tumores altamente metastásicos. "En muestras de tumores de pacientes con cáncer de próstata muy agresivo la acumulación de Rac1 en el interior nuclear está incrementada, existiendo una correlación entre dichos niveles y el grado de malignidad del tumor", puntualiza la **Dra. Navarro**. Por tanto, el trabajo publicado en la revista estadounidense apunta al posible establecimiento de la presencia de esta proteína a nivel nuclear como marcador de la progresión tumoral.

# EL APRENDER MUTUO DE DOS GRANDES DE LA INVESTIGACIÓN CARDIOVASCULAR



En apenas cinco años, el CNIC pasó de ser una promesa a un centro puntero a nivel mundial y su relación con el hasta entonces "hermano mayor" pasó a ser de igual a igual.

El Mount Sinai Heart es uno de los mejores centros de cardiología del mundo; en concreto y según reconoce su propia página web, el décimo de todo EEUU. En España, no somos tan aficionados a los rankings pero, sin duda, el Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC) es uno de los mejores en investigación cardiovascular, tanto a nivel nacional como europeo.

Separadas por más de 5.000 kilómetros, ambas instituciones están, sin embargo, más que unidas, gracias al programa de colaboración establecido por el director general del CNIC, **Valentín Fuster**, desde que accedió a hacerse cargo del centro español compaginándolo con su trabajo en el prestigioso hospital estadounidense.

De este acuerdo sabe mucho el actual director del Departamento de Investigación Clínica del CNIC, **Borja Ibáñez**, que se formaba en el Mount Sinai cuando el **Dr. Fuster** aceptó el reto español. "Al principio, se trataba de potenciar la investigación clínica traslacional", recuerda **Ibáñez**, que se trasladaría posteriormente a Madrid para, de alguna forma, tutelar el proyecto de colaboración.

El diagnóstico por imagen en cardiología, disciplina en la que **Fuster** es pionero, centra este acuerdo, que primero se tradujo en la utilización mutua de resonancia magnética de última generación y después se concretó en dos vertientes del programa: una más clínica, dirigida por **Javier Sanz** y otra centrada en la imagen molecular, liderada por **Zahi Fayad**, ambos en el hospital neoyorkino.

El acuerdo de colaboración CNIC-Mount Sinai es de esas relaciones que evolucionan con el tiempo. Al principio, sería injusto negarlo, era el hospital americano el que más apor-



taba. De hecho, la idea era que investigadores del CNIC se formaran en el Mount Sinai durante un tiempo y volvieran a Madrid con su experiencia. Muchos investigadores actuales del CNIC han mejorado su formación en el marco de esta colaboración, fragmentada en distintos programas, como el Cardiolmagen o el CardioJoven, que formaba a los investigadores junior en tres entornos: la Universidad Johns Hopkins, el Mount Sinai y el propio CNIC.

Pero en apenas cinco años, el CNIC pasó de ser una promesa a un centro puntero a nivel mundial y su relación con el hasta entonces "hermano mayor" pasó a ser de igual a igual. Lo comenta el **Dr. Ibáñez**, que resalta cómo actualmente se colabora en proyectos a nivel transatlántico. La última "joya" de la corona: el TAN-SNIP (TRANS-ATLANTIC NETWORK TO STUDY STEPWISE NONINVASIVE IMAGING AS A TOOL FOR CARDIOVASCULAR PROGNOSIS & PREVENTION), en el que se trabaja en un objetivo tan ambicioso como ser capaz de transformar la epidemiología de la enfermedad cardiovascular: saber si se puede cambiar el comportamiento de personas que, a través del diagnóstico por imagen, han descubierto que tienen evidencia de enfermedad aterosclerótica, cuando aún no han tenido ningún síntoma.

Se trata de un proyecto con unos "partners" de lujo, incluyendo el famosísimo Estudio Framingham, pionero en establecer los factores de riesgo cardiovascular clásicos.

Pero las áreas comunes de investigación con el Mount Sinai no se limitan a este estudio. La colaboración ha servido desde para desarrollar tecnología propia hasta para investigar en asuntos tan punteros como la terapia génica para la hipertensión pulmonar. "Empezamos con programas de formación, pero ahora trabajamos como una

misma unidad de investigación cardiovascular, el ejemplo perfecto de 'joint venture', concluye el **Dr. Ibáñez**.

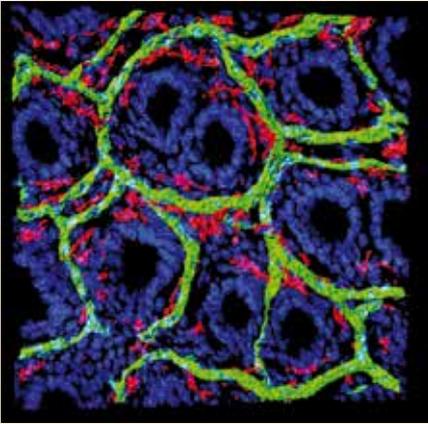
**Javier Sanz** es español, cardiólogo y uno de los responsables en el Mount Sinai de que el acuerdo marche sobre ruedas. De hecho, explica que el programa tiene incluso cierto valor sentimental para él, ya que "la relación tan cercana entre los programas de Imagen del Mount Sinai y el CNIC" hace que muchos de los expertos del centro español se formen en la ciudad de los rascacielos por largos periodos de tiempo y se formen incluso amistades entre ambos equipos.

**Sanz** cree que el CNIC "tiene mucho que ofrecer al Mount Sinai y su Facultad de Medicina desde una perspectiva académica". La razón: el CNIC tiene los medios para hacer investigación desde su parte más básica a los grandes estudios, incluyendo investigación traslacional con modelos experimentales grandes y pequeños. "Investigadores del Mount Sinai puede tener acceso a las instalaciones de última generación con un rango impresionante de recursos y experiencia", apunta el cardiólogo, que señala también los beneficios para el centro español: "El Mount Sinai puede ofrecer la parte más cercana al enfermo de la investigación biomédica, por la gran cantidad de pacientes y procedimientos que se practican en sus instalaciones y que le hacen ser un líder reconocible en casi cualquier aspecto de la medicina cardiovascular".

**Sanz** especifica que, aunque el Mount Sinai colabora con otros centros de Europa, no hay ninguna otra institución con la que se mantenga un acuerdo tan duradero y un "intercambio recíproco de investigadores" como con el CNIC. "Consideramos esta relación extremadamente valiosa y gratificante", concluye el cardiólogo español.

En *Circulation Research*

IDENTIFICADA UNA MUTACIÓN ASOCIADA AL RIESGO DE ANEURISMA



El CNIC ha sido, de nuevo, pionero. En esta ocasión, en la identificación de una mutación asociada al riesgo de aneurisma —MMP17—. La buena noticia es doble. El trabajo de **Alicia García Arroyo** abre, además, la puerta al posible tratamiento del aneurisma hereditario con terapia génica.

Impacto público

UNA MUTACIÓN HACE PELIGROSA LA PRÁCTICA DE EJERCICIO

Que el ejercicio es saludable es algo que nadie podría negar y mucho menos los cardiólogos. Pero, como en todo, hay excepciones y una de ellas ha sido descrita por **Borja Ibáñez** y **Juan Antonio Bernal**. Los portadores de la mutación R735X en el gen humano Pkp2 deben ser excluidos de cualquier competición deportiva, concluye el estudio.



Proyecto europeo

SEIS MILLONES DE EUROS PARA ANALIZAR EL IMPACTO DE LA POLIPÍLDORA

La eficacia y seguridad de la polipíldora han sido demostradas en numerosos estudios, lo que ha llevado a la aprobación de este fármaco desarrollado por el CNIC y Laboratorios Ferrer. Pero la Unión Europea ha financiado con seis millones de euros el proyecto SECURE para cuantificar esa disminución de eventos y sus consecuencias en la mortalidad. Una buena noticia.



Cambios epigenéticos

UNA PROTEÍNA PROTEGE DEL ENVEJECIMIENTO A LAS CÉLULAS DEL CORAZÓN



Uno de los roles de la ciencia es desafiar las tesis establecidas. Es lo que ha hecho un trabajo de **Susana González**, que demuestra que la miocardiomiopatía dilatada puede desarrollarse también como resultado de cambios epigenéticos (alteraciones en el plegamiento de la cromatina) que no afectan la secuencia de ADN pero sí el nivel de expresión de los genes.

# agenda...



El tiempo de duración de la estancia en los laboratorios del CNIC será por un máximo de 9 semanas consecutivas y siempre de acuerdo a la normativa establecida en el Programa Formativo para los MIR en el centro de origen del que proceda el participante.

Entre los requisitos para optar a este Programa se encuentran:

- Ser profesional médico, de cualquier nacionalidad, en periodo de especialización mediante el programa MIR en algún hospital del territorio español.
- Estar realizando la especialidad de Cardiología o Cirugía Cardiovascular.

## 4 Y 5 DE SEPTIEMBRE DE 2015 Jornada CICERONE

El objetivo de esta Jornada es actuar como una guía general sobre el campo de la investigación cardiovascular en nuestro país, así como ofrecer la oportunidad a los asistentes de entrar en contacto directo con los "protagonistas" de este campo. Desde la edición de la Jornada CICERONE de 2012, el CNIC cuenta con la colaboración de la Fundación Interhospitalaria para la Investigación Cardiovascular (FIC) y la jornada tiene lugar en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid.

La Jornada CICERONE está dirigida a profesionales médicos (R1, R2, R3) durante los tres primeros años de su periodo de formación MIR en la especialidad de Cardiología o Cirugía Cardiovascular.

## ABIERTA HASTA EL 16 DE OCTUBRE DE 2015 Programa RES@CNIC

El propósito del Programa RES@CNIC (RESidentes at CNIC) es ofrecer, a los profesionales médicos durante las primeras etapas de su residencia en el programa MIR, la oportunidad de entrar en contacto con la investigación cardiovascular, conociendo y aprendiendo las últimas técnicas de investigación biomédica que se desarrollan en los laboratorios del CNIC, bajo la supervisión de un científico del centro. Además, los residentes incluidos en el Programa RES@CNIC recibirán formación teórica sobre investigación cardiovascular mediante un módulo de clases impartidas por expertos en esta área.

A través de este Programa también se persigue crear los vínculos y las colaboraciones para que algunos de estos profesionales, una vez finalizado su periodo de especialización MIR, puedan desarrollar sus proyectos de investigación en sus respectivos centros del Sistema Nacional de Salud contando con la colaboración del CNIC.

## 27 DE NOVIEMBRE DE 2015 CNIC PhDay

El CNIC PhDay está organizado por los predoctorales del centro como punto de encuentro para estos investigadores junto con estudiantes de grado, técnicos de laboratorio e investigadores postdoctorales para compartir e intercambiar ideas y conocimientos científicos y así poder establecer colaboraciones. Además, todos estos investigadores tienen la posibilidad de presentar pósters en el evento.

Para esta 2ª edición se espera una asistencia superior a 100 personas y los temas centrales serán:

- Los resultados negativos, ciencia de calidad, etc.
- Resolver problemas interpersonales, trabajo en equipo y el coaching/mentoring
- Hablar en público, escribir un paper, elaborar un póster, etc. (comunicaciones científicas).
- Estrategias de difusión e iniciativas de divulgación.
- Cómo solicitar becas, redactar proyectos y patentes, etc.

## 11 Y 12 DE DICIEMBRE DE 2015 Curso de fisiopatología cardiovascular

Organizado conjuntamente por el CNIC y la Sociedad Española de Cardiología (SEC). El objetivo de este curso es ofrecer una visión traslacional de la cardiología aproximando a los médicos residentes al estudio de la fisiopatología y a la investigación básica mostrándoles las bases moleculares y genéticas de las enfermedades cardiacas y dándoles, al mismo tiempo, una visión moderna de la fisiología cardiaca.

El curso está dirigido a profesionales médicos que estén realizando su tercer o cuarto año del periodo de formación MIR.

# DE BACHILLERES A MÉDICOS...

## EN EL

# CNIC



**Julio César García Rubio** y **Eliú David Pérez Nogales** se conocieron en el CNIC en 2007 y volvieron a coincidir en el mismo centro en 2015. En esos ocho años, han pasado de ser estudiantes de bachillerato con una nota media de 10 a residentes de Cardiología en el primer año. Han crecido en edad y en sabiduría, pero se mantienen firmes en una idea común: la admiración por el CNIC y sus programas de formación, que han conocido en distintas etapas.

**Eliú** es de Gran Canaria y recuerda que vino al Acércate —el programa de formación para los más jóvenes— casi por casualidad. “Empezó una asignatura en mi instituto llamada Ciencias en Experimentos. Fue un fracaso absoluto —muy pocos alumnos— pero el profesor encontró esta beca y me la propuso”, recuerda y comenta cómo lo que más le impresionó del proceso de selección fue la llamada que recibió desde el centro para entrevistarle en inglés. “Era la manera que tenían entonces de seleccionar entre todos los que teníamos media de 10, ahora se hace por sorteo”.

Esa llamada también la recuerda **Julio**, aunque él la recibió en su Gijón natal, donde se forma ahora como cardiólogo. Algo en lo que no pensaba en aquel lejano 2007. “Tenía bastante claro que me quería dedicar a la investigación y aquí fue donde cambié la mentalidad y me orienté más a la clínica”, comenta y recuerda que cuando llegó como becario aún pensaba en estudiar Biotecnología en lugar de Medicina.

**Eliú**, por su parte, sí venía con clara vocación de médico, pero no tenía clara la especialidad y el corazón le sedujo



precisamente en el CNIC. Pero ninguno de los dos se conformó con la parte estándar de la formación elegida. O, en otras palabras, ninguno se conformó con la tradicional dicotomía investigación-práctica clínica.

“Es cierto que, cuando al principio te pones un fonendo al cuello, te cambia la perspectiva, empiezas a ver pacientes y lo que te gusta realmente es la clínica”, reconoce **Julio** que, precisamente por esta razón, decidió volver al CNIC en 2011. Lo hizo de la mano del programa Cicerone. “Había terminado cuarto y estuve en el laboratorio de **Ignacio Flores**, haciendo investigación básica; quería retomar un poco el espíritu que parecía haber perdido durante la carrera”.

Y, en efecto, volver le hizo retomar esa senda. Pero ni **Julio** ni **Eliú** consideran que debe de haber una dicotomía tan pronunciada. “Lo ideal sería compatibilizar las dos cosas, pero lo que sí tengo claro es que no quiero dejar la clínica para dedicarme exclusivamente a la investigación; no quiero renunciar a nada, aunque sé que al final solo se consigue renunciando al tiempo libre, pero yo creo que es una buena inversión”, apunta **Julio**.

“Yo ya sabía desde el principio que necesito hacer muchas cosas a la vez y que iba a tener que meter investigación por algún lado; si no es básica, será en la clínica con pacientes, pero sí que quiero compaginar las dos cosas, también a costa de tiempo”, explica **Eliú** en la misma línea.

Y es precisamente este interés en aspirar a recoger lo mejor de los dos mundos lo que hizo a los ya médicos y futu-

ros cardiólogos solicitar otra beca ocho años después de la primera, en el caso de **Eliú** y cuatro años después de su segunda, en el de **Julio**.

Así, y aunque apenas han perdido contacto en estos años, los dos entonces bachilleres volvieron a coincidir como médicos en el programa RES@CNIC, nueve intensas semanas que les han demostrado que su utopía no es imposible. “El programa es muy interesante también a futuro porque, de cara a hacer estudios multicéntricos, se ha formado a una serie de gente que ha venido aquí y que está repartida por España; así, será más fácil buscar pacientes de todo el país y hacer este tipo de ensayos, porque nosotros y nuestros compañeros estamos más que dispuestos a colaborar con el centro. Es un poco la idea que tiene el programa, tratar de establecer vínculos para tener contacto más directo con los hospitales”, señala **Julio**.

Lo que más valora **Eliú** de este programa es precisamente eso, la colaboración. “Adquieres muchísimas herramientas para llevártelas a tu hospital. Te permite avanzar por tu cuenta con las herramientas que te han dado aquí, que de otra forma no hubiéramos adquirido”, apunta.

Y **Julio** define a RES@CNIC como “un programa diferente”. “Ya vienes como médico y, aunque es poco tiempo, te permite verlo todo desde una perspectiva distinta. Te llevas la impresión de que el médico también puede hacer investigación, algo que parece difícil viendo a compañeros de otras especialidades. En este programa te das cuenta de que es posible compatibilizarlo”, concluye.



# LOS "PEQUEÑOS" TOMAN LA PALABRA

Tienen una labor de una importancia innegable pero, a menudo, se escucha poco hablar de ellos. Son los investigadores predoctorales o los que, ya con el título de doctor en su bolsillo, no tienen aún un grupo propio de investigación. Sin embargo, el pasado 1 de diciembre, estos *juniors* que darán mucho que hablar organizaron en el CNIC un evento a la altura de cualquier congreso internacional de renombre, el PhDay. Fue la primera edición y fue tanto el éxito que el 27 de noviembre van a repetir.

**Bárbara González Terán**, investigadora en el laboratorio de la **Dra. Guadalupe Sabio**, fue la principal coordinadora de este evento, función que este año ejercerá su compañero **Daniel Torralba**, del grupo de **Francisco Sánchez Madrid**. Aunque se considera una privilegiada por la "muchísima formación técnica" que recibe en el CNIC, donde realiza su tesis, Bárbara cree que existen "otros aspectos" de formación en los que había capacidad de mejora. En concreto, menciona la destreza para hacer presentaciones, la capa-

cidad de llevar a cabo y aprovechar al máximo las redes de investigadores, lo que se conoce como *networking* y el escribir publicaciones científicas.

Todos estos aspectos se cubren más en las universidades estadounidenses donde, como señala la joven investigadora, los pregraduados exponen con frecuencia sus proyectos y se les enseña a que aprendan a comunicar.

Así, si algo se sabía del PhDay cuando aún no era más que una idea, es que eran muchas las áreas que tenía que cubrir, por lo que el diseño del programa fue una de las tareas más difíciles, por ambiciosa. Pero antes era indispensable conseguir el apoyo del CNIC: la dirección dio luz verde al proyecto expuesto por dos representantes de los predoctorales. Así se empezó a poner en marcha un congreso que tenía como principal característica estar organizado por investigadores pre y postdoctorales y estudiantes de máster. Por una vez, los investigadores principales no iban a ser los





El nivel de los participantes en el PhDay fue comparable al de cualquier congreso más tradicional. Investigadores que ejercen dentro y fuera de España abordaron asuntos clave en la formación de los líderes científicos del futuro.

protagonistas, ni como ponentes ni como asistentes. “En parte se trataba de evitar que a la gente le cohibiera hablar”, comenta divertida **González Terán**.

Solo hubo una excepción a esta norma. Para escenificar el apoyo institucional a la iniciativa, se consiguió que impartiera la charla inaugural el director general del CNIC, el **Dr. Valentín Fuster**, que volvió a demostrar así su apuesta por la investigación joven, uno de los signos de identidad del centro que dirige.

El nivel de los participantes en el PhDay fue comparable al de cualquier congreso más tradicional. Investigadores que ejercen dentro y fuera de España abordaron asuntos clave en la formación de los líderes científicos del futuro.

Además de temas de índole más científica —que se abordaron en conferencias breves de 15 minutos— como la regulación de la arquitectura del genoma durante el desarrollo cardiaco, se trataron algunos más generales, como la motivación en el laboratorio, la forma en que los descubrimientos básicos pueden convertirse en empresas de éxito o el nexo entre la investigación básica y la clínica, entre otros.

En un evento en el que la capacidad de emprender era clave, las iniciativas empresariales derivadas de la investigación tuvieron un peso especial. A ellas se dedicó la sesión *Más allá del banquillo, donde las ideas se hacen realidad*. “Invitamos a personas que están emprendiendo sus propios proyectos, para demostrar que hay otras salidas más allá del doctorado”, explica **González Terán**.

Y para motivar a los participantes y animarles en su carrera científica, nada mejor que un peso pesado como el **Dr. Joan Guinovart**, que impartió la conferencia *Todo lo que quiso saber sobre la ciencia y nunca se atrevió a pre-*

*guntar*. Tanto él como el resto de los ponentes, todos de renombre, acudieron al PhDay sin recibir remuneración económica alguna.

La satisfacción de los participantes fue directamente proporcional al esfuerzo de sus organizadores. Como resalta **Bárbara**, en una encuesta realizada a posteriori el 100% de los que asistieron expresaron su deseo de repetir y también aumentó el número de personas que quería involucrarse en la organización de una segunda edición.

Esta, que ya está en marcha, promete superar incluso en calidad a la primera. Según adelanta **González Terán**, se pretende organizar una suerte de competición similar a la que se lleva a cabo en algunos eventos estadounidenses. Las llamadas *elevator pitches* son conversaciones muy breves —de la duración aproximada de un viaje en ascensor— en las que un investigador *junior* tiene que intentar convencer a un jefe de la validez de una idea o un proyecto.

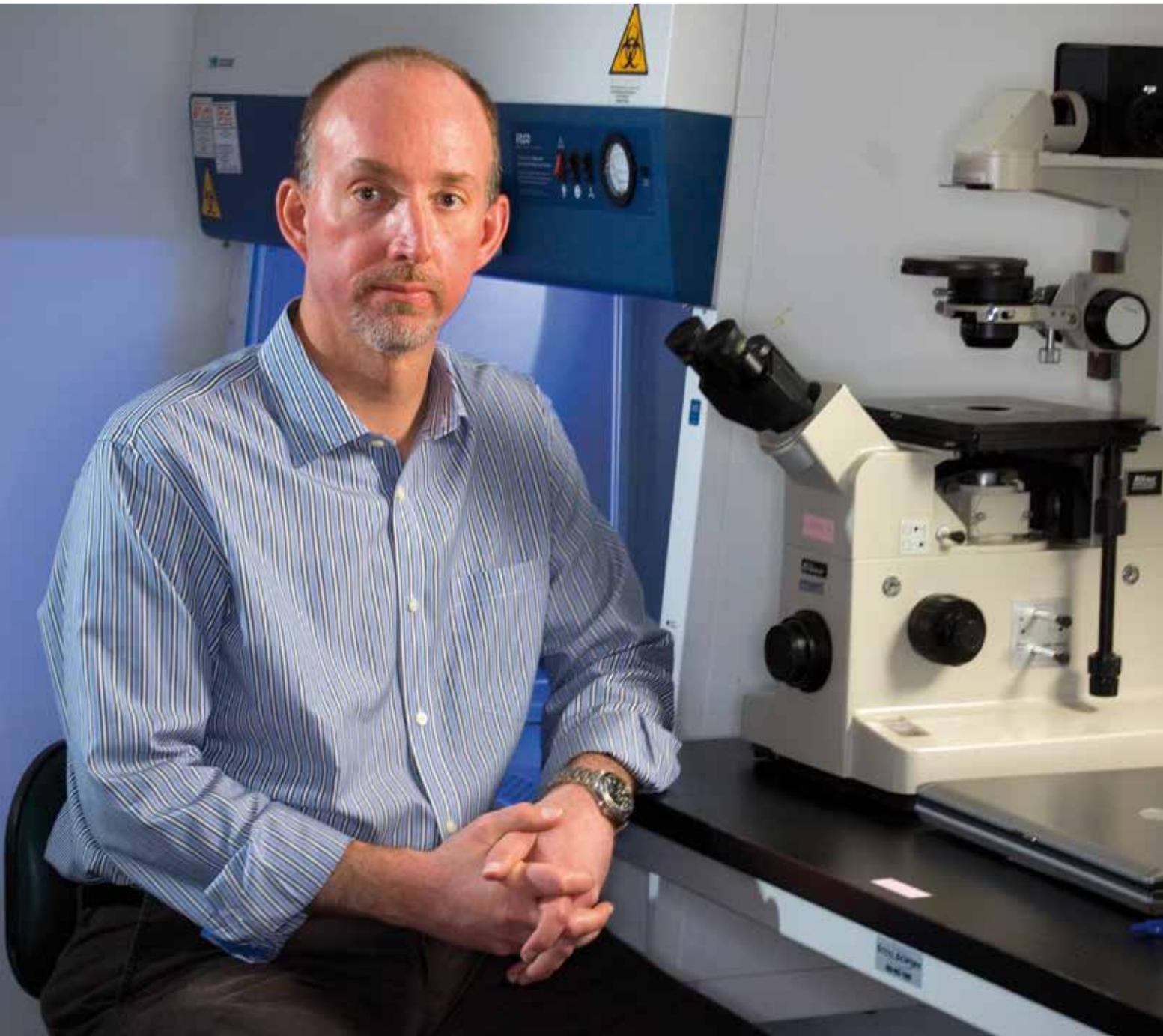
También se pretende mantener el nivel de los ponentes, pero contar con más internacionales y se están barajando otras ideas para hacer aún más atractiva la conferencia.

Porque como todo buen congreso científico, el PhDay tuvo también su sección de pósters y se premiaron los tres que se consideraron mejores; en esta ocasión, los galardonados fueron la estudiante de la Universidad Autónoma de Madrid **Irene Rubio-Ferrera**, por su póster *The role of scribble and daschshund in segmental specification of neuronal subtypes (UAM)*, el investigador de la Universidad Complutense **Alberto Hidalgo**, por su póster *Biophysical evaluation of pulmonary surfactant as a drug delivery system (UCM)* y el investigador predoctoral en el CNIC **Víctor Fanjul Hevia**, autor del póster *Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome as a model to study heart disease in aging (CNIC)*.

DIRECTOR CIENTÍFICO DEL PENN INSTITUTE  
FOR REGENERATIVE MEDICINE

# Edward Morrisey

"A LA TERAPIA DE REEMPLAZO CELULAR  
LE QUEDAN VARIOS AÑOS  
PARA SER UNA REALIDAD"



En 2012, el científico japonés Shinya Yamanaka recibía el Nobel de Medicina por sus investigaciones pioneras en células madre. Lo que el investigador consiguió fue obtener células madre pluripotentes a partir de células adultas, utilizando factores de transcripción. Aunque la técnica se mostró eficaz, todavía no se ha llegado al fin último que se persigue: poder regenerar órganos a partir de células madre adultas. En ello trabajan decenas de investigadores de todo el mundo, con logros que prometen avances esperanzadores en este sentido.

Edward Morrisey trabaja con gran éxito en este campo y ha visitado el CNIC para impartir el seminario *Desarrollo y regeneración del sistema cardiovascular*. El científico tiene esperanzas en conseguir su meta y anuncia que baraja la colaboración con el CNIC en distintos proyectos.

En 2011, usted publicó un trabajo en *Cell Stem Cell* que describía una nueva forma de fabricar células madre pluripotentes inducidas (iPSC, de sus siglas en inglés) sin los cuatro factores de transcripción previamente utilizados. ¿Qué ha pasado desde entonces?

Desde entonces ha habido excelentes avances para incrementar la eficiencia en la generación del iPSC y nosotros decidimos centrarnos más en el papel de miR302-367 en células madre específicas para tejidos. Por ejemplo, hemos utilizado el método del virus Sendai para generarlas, el más eficiente de todos los que hemos ensayado hasta ahora.

El objetivo final de fabricar iPSC es la medicina regenerativa, pero parece que aún se está lejos de que esto llegue a la práctica clínica. ¿Cuáles diría que serán los siguientes pasos y cuándo podrá ser una realidad para los pacientes? Aunque la innovación en tecnología ha hecho avanzar nuestro acceso a las células madre pluripotentes, aún queda mucho por saber sobre cómo esas células pueden después ser diferenciadas en distintas líneas celulares útiles. La mayoría son inmaduras y esto supone una limitación para su uso en terapias regenerativas. Más aún, nuestra capacidad de unir las a tejidos como el del corazón es todavía muy primitiva e ineficiente. A la terapia de reemplazo celular le quedan varios años para ser una realidad y, para algunos tejidos, puede incluso no ser la forma ideal de promover la regeneración.

En su visita al CNIC, habló del desarrollo y la regeneración del sistema cardiopulmonar. ¿Cree que es el área más importante en la que aplicar la medicina regenerativa?

Los dos tejidos que conforman el sistema cardiopulmonar utilizan mecanismos muy distintos para responder a las lesiones. El corazón de los mamíferos tiene un repertorio limitado para responder tanto al daño isquémico como al crónico. En mamíferos, no hay realmente mecanismos fuertes para reemplazar el tejido cardíaco perdido. Por el contrario, los pulmones son órganos regenerativos y el tejido perdido puede ser regenerado in vivo a través de varios mecanismos, incluyendo la activación de células progenitoras locales seguida de su proliferación y diferenciación. Pero, aunque diferentes, estos dos tejidos están involucrados en la mayoría de causas de morbilidad y mortalidad en el mundo occidental. Por esto, entender cómo responden ante las agresiones y definir mecanismos para promover su reparación y regeneración es algo de vital importancia.

¿Qué enfermedades cree que requieren más de la medicina regenerativa?

Diría que el corazón y los pulmones dada su predominancia a la hora de causar enfermedad en los humanos. Sin embargo, hay oportunidades adicionales en tejidos donde la regeneración puede ser mejorada si se comprenden los mecanismos para la misma in vivo, como sería el caso del hígado y el páncreas.

¿Qué nos puede contar sobre la molécula miR302-367?

Es un compendio de microRNAs que se expresan mucho en el desarrollo precoz. Promueven la proliferación celular mientras inhiben la diferenciación. De hecho, miR302-367 actúa en parte inhibiendo la vía de señalización de la transducción Hippo.

¿Cree que se dedican los suficientes recursos a la medicina regenerativa?

Según se vayan descubriendo nuevos hallazgos que afinen nuestra manera de entender la regeneración tisular, será importante destinar recursos a las parcelas de investigación más prometedoras. Al menos en EEUU, estamos sufriendo una crisis creciente de financiación insuficiente para la ciencia básica mientras hay un énfasis en tratar de trasladar el conocimiento actual a nuevos tratamientos. Aunque generar nuevas terapias es nuestra última meta, muchos organismos financiadores están apuntando demasiado al final de todo el espectro de un descubrimiento. Esto está causando un desequilibrio de prioridades en un momento en el que hay oportunidades increíbles para explorar el entendimiento básico del proceso de la enfermedad.

¿Qué le ha parecido el CNIC? ¿Piensa colaborar con el centro desde su laboratorio?

Me ha impresionado el amplio espectro de investigaciones que se llevan a cabo en este centro. Este tipo de equilibrio en la asignación de recursos es importante y el CNIC supone un modelo excelente de cómo hacerlo. Además, me han parecido increíbles las instalaciones y el modelo de organización, algo de lo que podríamos aprender en EEUU. En cuanto a posibles colaboraciones, hay varias áreas de interés incluyendo tanto la comprensión básica de cómo las vías de desarrollo se reutilizan durante la regeneración tisular como las posibilidades de utilizar modelos experimentales grandes para explorar posibilidades traslacionales en la regeneración cardíaca.



21 de septiembre de 2015

**CNIC Invited Seminar**

**Duojia Pan**

Howard Hughes Medical Institute  
Johns Hopkins University School of Medicine  
Baltimore  
USA



5 de octubre de 2015

**CNIC Invited Seminar**

**Mathias Gautel**

New Hunt's House  
King's College London  
UK



19 de octubre de 2015

**CNIC Invited Seminar**

**"Cardiac PET: from research tool  
to clinical hybrid imaging"**

**Juhani Knuuti**

Turku PET Centre  
University of Turku and Turku University Hospital  
Turku  
Finland



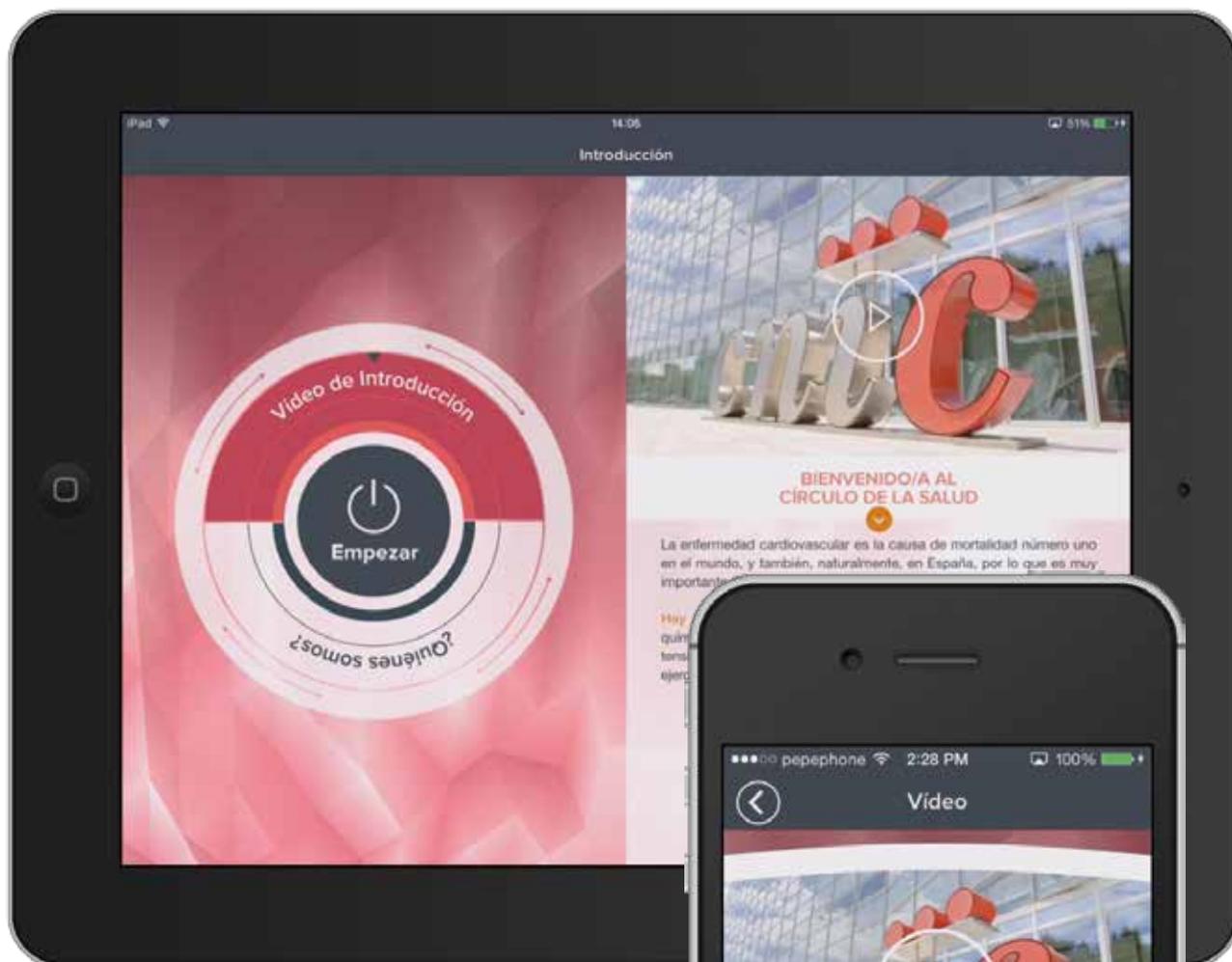
26 de octubre de 2015

**CNIC Invited Seminar**

**James Eberwine**

PENN Genome Frontiers Institute  
University of Pennsylvania  
Philadelphia  
USA

# EL CNIC SE APUNTA A LA PREVENCIÓN VÍA MÓVIL



La tecnología ha llegado con fuerza a la prevención cardiovascular. El CNIC ha lanzado la App *El círculo de la salud*, con el objetivo de enseñar a controlar los factores de riesgo cardiovascular a través de las nuevas tecnologías. Se trata de una iniciativa de la **Fundación Pro CNIC** para cumplir uno de los objetivos prioritarios tanto de la entidad como del director general del CNIC, el **Dr. Valentín Fuster**: la promoción de la salud.

La patología cardiovascular es la primera causa de mortalidad en el mundo y en España y se sabe que existen seis factores de riesgo que podemos modificar para no padecerla. Desde esta aplicación se pretende enseñar a cambiar los hábitos en estos factores: dos químicos (el colesterol y la diabetes), dos físicos (la obesidad y la tensión arterial alta) y dos conductuales (el consumo de tabaco y la falta de ejercicio físico).



A través de la nueva App, se da a conocer en qué consiste cada uno de estos factores de riesgo, explicados en vídeo por el **Dr. Fuster**. “El mensaje es que todos podemos hacer mucho por estar más sanos y la incorporación de esta nueva herramienta es, sin duda, una buena noticia para la sociedad”, comenta el director general del CNIC.

La App está dividida en varias fases. En una primera etapa, se propone al usuario realizar un test para evaluar su estado de salud cardiovascular, aunque el resultado nunca es definitivo y se advierte de la importancia de consultar al especialista, sobre todo si este es negativo.

A continuación, se pasa a la fase de información, en la que se explican las claves para prevenir los factores de riesgo y se incide en su significado, mediante vídeos y otras herramientas interactivas.

La fase de motivación es una de las más importantes de la App, ya que se trata de enseñar a abandonar los hábitos no saludables y adquirir los más beneficiosos para la salud. En esta fase, se entronca con la filosofía expuesta por el **Dr. Fuster** en su reciente libro *El círculo de la motivación*, en el que se habla de las cuatro T y las cuatro A, herra-

mientas vitales a la hora de conseguir dicha motivación y lograr cambiar de hábitos para promover la salud.

Por último, la App se centra en la activación, que incluye consejos con acciones específicas agrupadas en retos semanales para que el usuario pueda mejorar su salud y compartirlo además con sus amigos y familiares.

En definitiva, *El círculo de la salud* es una App —disponible para su descarga gratuita en Google Play y Apple Store— que aporta las claves sobre cómo prevenir los factores de riesgo más importantes para la enfermedad cardiovascular y que pretende así promover la salud de la población general a través de una interfaz de gran atractivo visual y completo contenido multimedia.

La App, desarrollada por la empresa WakeApp Health, se presentó en un acto celebrado en el CNIC y presidido por el ministro de Sanidad, **Alfonso Alonso**. En el mismo, **Alonso** recordó que “la salud es un mandato constitucional que los españoles consideran un derecho”. Pero que tal derecho, como ocurre con esta App, forma parte de la libertad personal, libertad que se aplica, en este caso, a la de velar por la salud de cada uno.





Su Majestad la Reina Doña Letizia presidió el 17 de octubre en Madrid el acto de presentación del proyecto *Mujeres por el corazón*, cuyo objetivo es informar a la mujer sobre la importancia de cuidar la salud cardiovascular y contribuir a prevenir las enfermedades que afectan al corazón.

# LA CAMPAÑA *MUJERES POR EL CORAZÓN* RECORRE MADRID EN AUTOBÚS

Fundación Mapfre, la Fundación Pro CNIC y la Comunidad de Madrid lanzaron en octubre la campaña *Mujeres por el corazón*, una iniciativa para informar a la población acerca de la importancia del reconocimiento precoz de los síntomas y de la necesidad de mantener un estilo de vida saludable que contribuya a reducir el impacto de la enfermedad cardiovascular en la mujer, cuya principal causa de mortalidad es precisamente esta.

Meses después, la campaña sigue más viva que nunca y recorre en un autobús once municipios de la Comunidad de Madrid, en los que realiza pruebas médicas rápidas y gratuitas e informa a las madrileñas acerca del riesgo que tienen a la hora de sufrir una enfermedad cardiovascular.

Entre las pruebas que llevan a cabo sanitarios especializados destaca una para conocer el perímetro de la cintura



Sanitarios especializados realizan en un autobús pruebas médicas rápidas y gratuitas e informan a las mujeres acerca del riesgo que tienen de sufrir una enfermedad cardiovascular.

(PC), un parámetro más fiable que el Índice de Masa Corporal (IMC), y que en el caso de la mujer no debe superar los 82 centímetros; otra para averiguar el nivel de tensión y de colesterol, que hay controlar para evitar riesgos cardiovasculares; y una prueba para medir la altura y el peso. El exceso de grasa en el cuerpo, otro factor de riesgo importante de enfermedad cardíaca, está muy condicionado por la ingesta calórica excesiva y la falta de actividad física.

También se entrega un tríptico informativo que recuerda que, aunque hombres y mujeres tienen como síntoma más común el dolor o malestar en el pecho, es más habitual que ellas experimenten simultáneamente otros indicios, en particular falta de aire, náuseas, vómitos y dolor de espalda o mandíbula. También pone de manifiesto la importancia de saber gestionar adecuadamente el estrés, ya que así se protege el sistema cardiovascular; realizar ejercicio, un aliado para cuidar el corazón; y evitar el tabaco, ya que puede provocar coágulos de sangre, trombosis, ictus e infartos cardíacos.

En cada municipio madrileño y coincidiendo con la llegada del autobús, se presenta la campaña en actos públicos en los que participan miembros de las entidades promotoras, la Fundación Española del Corazón y los ayuntamientos que acogen al vehículo.

La campaña incluye una guía práctica para la salud cardiovascular de la mujer, bajo el título *Cuídate Corazón*, elaborada en colaboración con la revista *Women's Health* y que se puede descargar desde la página web [www.mujeresporelcorazon.org](http://www.mujeresporelcorazon.org). En esta misma página se puede ver un spot publicitario en el que destaca el reclamo, "No te confundas, conocer los síntomas puede salvar tu vida". En el anuncio, la protagonista, la actriz Elena Martín, atribuye los síntomas de un infarto a otras circunstancias hasta que por fin se decide a llamar a los servicios de emergencia.

