Investigaciones del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III

Durante el año 2017 el Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III (CNIC) ha liderado o participado en estudios que aportan conocimientos clave para el desarrollo de nuevas terapias y la mejora de las ya existentes en diversos ámbitos médicos.

Los estudios publicados por los científicos del CNIC durante el pasado año 2017 consolidan a este centro como institución de excelencia investigadora española e internacional, destacando principalmente los trabajos sobre enfermedades cardiovasculares, inmunidad, cáncer, metabolismo y toxicidad farmacológica.

Análisis de la función génica

El equipo del Dr. Rui Benedito ha desarrollado una nueva tecnología que permite definir la función e interacción de los genes con una elevada resolución espacio-temporal, tanto durante el desarrollo

como en situaciones patológicas. Este método contribuirá a incrementar el conocimiento acerca de cómo opera el genoma en los diversos tipos celulares de los que se compone el organismo humano y a comprender mejor las redes de interacción génica y las jerarquías que las regulan.

Identificación de nuevas toxicidades farmacológicas

A raíz de la reciente designación de los inhibidores de la quinasa Plk1 por parte de la FDA como terapia innovadora en la leucemia, el equipo de Juan Miguel Redondo ha colaborado en una investigación que revela una toxicidad cardiovascular previamente desconocida, asociada al uso prolongado de este grupo de fármacos. El estudio demuestra la ocurrencia de defectos cardiovasculares en ratones en los que la actividad de Plk1 se encuentra disminuida como consecuencia del tratamiento con volasertib. Aunque el fármaco no causa defectos en el crecimiento de ratones con niveles bajos de Plk1, sí da lugar a ruptura arterial y a efectos cardiovasculares secundarios, lo que indica que las arterias son más sensibles a la inhibición de Plk1 que otros tejidos adultos. El mismo estudio demuestra que Plk1 es esencial en la contracción de las células de la pared arterial, un proceso clave en el mantenimiento de una presión arterial apropiada.

Prevención y reversión del aneurisma

En el estudio dirigido por Miguel Campanero y Juan Miguel Redondo han sido identificadas dos potenciales dianas moleculares para tratar o incluso prevenir el aneurisma aórtico, un engrosamiento patológico de la pared arterial que suele tener un desenlace fatal. Utilizando modelos animales de diferentes tipos de aneurisma, incluido el asociado al síndrome de Marfan, se ha descubierto que los ratones deficientes en la metaloproteinasa ADAMTS1 desarrollan una patología similar a la de dicho síndrome. En estos animales la inactivación de la sintasa inducible del óxido nítrico (siNO2), localizada en células de la pared arterial, previene la enfermedad en este y en otros modelos de aneurisma. El estudio también demuestra que la supresión de la producción de óxido nítrico mediante la inhibición farmacológica de la siNO2 revierte de manera rápida y efectiva la dilatación arterial y el deterioro de la capa medial de la aorta, tanto en ratones con síndrome de Marfan como en los deficientes en ADAMTS1. Dos importantes aspectos de este estudio son, por un lado, la demostración del potencial curativo de este enfoque y, por otro, la constatación de que éste es igualmente efectivo, independientemente de la edad de los ratones con SMf. Este último aspecto indicaría que la siNO2 es esencial tanto para el inicio como para la progresión de la enfermedad.

Aunque existen diferencias entre los modelos animales y la enfermedad humana, la magnitud del efecto farmacológico justificaría el inicio del desarrollo pre-clínico y clínico de los inhibidores de la siNO2 para esta indicación.

El desayuno en la prevención cardiovascular

Saltarse el desayuno o comer muy poco al inicio del día duplica el riesgo de aterosclerosis, según un estudio en el que han colaborado investigadores del CNIC. Los hallazgos ponen de manifiesto la ventaja de ingerir un desayuno de elevado contenido energético frente a uno que contenga menos del 5% del total de calorías diarias recomendadas, lo que equivaldría a un desayuno de 100 calorías en una dieta de 2000 calorías diarias. El aumento del número de lesiones ateroscleróticas observado en este último grupo mostró ser independiente de los factores de riesgo clásicos, como el tabaquismo, el colesterol elevado o la inactividad física. Los investigadores de este estudio también deducen que saltarse el desayuno podría ser un marcador de hábitos alimenticios y estilo de vida poco saludables.

Mejora en la predicción del riesgo cardiovascular

La investigación dirigida por el equipo del Dr. Valentín Fuster sitúa en una posición preferente a la ultrasonografía tridimensional en la identificación de individuos con riesgo de

Técnicas innovadoras de imagen vascular mejoran la predicción de la aterosclerosis en individuos sin factores de riesgo

desarrollar enfermedades cardiovasculares. En el examen de casi 4000 personas asintomáticas de edad madura y sin antecedentes circulatorios se determinó que la carga aterosclerótica total es un parámetro altamente útil en la estratificación del riesgo cardiovascular individual, cuando se considera conjuntamente con los factores de riesgo clásicos, como colesterol, tabaquismo, presión arterial, diabetes, obesidad y ejercicio. Los resultados también indican que la carga aterosclerótica es dos veces mayor en los hombres que en las mujeres y que ésta aumenta con la edad, localizándose principalmente en la arteria femoral. Aunque esta tecnología se encuentra todavía en fase de desarrollo, permite estimar el volumen de las placas con mayor fiabilidad que las técnicas tradicionales bidimensionales.

El mismo grupo investigador también ha mejorado la predicción de la aterosclerosis en individuos sin factores de riesgo, enfatizando la necesidad de una agresiva reducción del colesterol LDL. Este nuevo hallazgo deriva del sub-análisis del ensayo clínico PESA, en el que han sido utilizadas las técnicas no invasivas de imagen vascular más novedosas, con el objetivo de dilucidar cómo y cuándo empieza la enfermedad cardiovascular y qué tiene que suceder para que se manifieste clínicamente. Un estudio adicional en este ámbito ha identificado en la presión arterial, actividad física, ingesta de frutas y verduras, índice de masa corporal y grado de tabaquismo los 5 marcadores esenciales en la predicción del riesgo cardiovascular en individuos sanos. Denominado índice Fuster-BEWAT, predice la presencia y extensión de la aterosclerosis subclínica en personas de mediana edad sin historial de accidentes cardio- o cerebrovasculares. Este índice es tan fiable como el actualmente recomendado por la Asociación Estadounidense de Cardiología, el cual requiere valores de glucemia y colesterol circulante.

Cambio de paradigma en la evaluación del infarto de miocardio

El estudio por resonancia magnética del corazón en la fase inmediatamente posterior a la reperfusión tras el infarto de miocardio ha sido objeto de colaboración entre investigadores del CNIC y de la Fundación Jiménez Díaz. Se trata del primer análisis de estas características llevado a cabo en todo el mundo y sus resultados indican que el tratamiento en las primeras horas tras la reperfusión puede cambiar la composición del músculo cardíaco y acelerar la recuperación del corazón. Por otro lado, el equipo del Dr. Borja Ibáñez ha reportado un nuevo mecanismo de acción del metoprolol, fármaco utilizado desde hace décadas en clínica y del que ahora los investigadores del CNIC han descubierto una propiedad terapéutica nunca antes descrita. Administrado en la fase temprana del infarto de miocardio, limita el daño inhibiendo la acción de los neutrófilos, un grupo de células inflamatorias responsable de la destrucción del tejido.

Mecanismos moleculares en la autoinmunidad

En un estudio dirigido por la Universidad de Friburgo, investigadores del CNIC han descubierto que la caveolina-1 es un regulador clave en la autoinmunidad causada por una insuficiente función inmune. La investigación revela que esta molécula tiene un papel fundamental en la agrupación de receptores en la superficie de los linfocitos B. En ausencia de caveolina-1 estos receptores se encuentran desorganizados y son menos eficientes en la detección de amenazas, lo que resulta en una activación inapropiada de los linfocitos B y en la generación de respuestas inmunitarias deficientes. Estos hallazgos se suman al reciente descubrimiento de que la autoinmunidad puede ser causada por una tenue respuesta inmunitaria, lo que haría desaconsejable el uso de fármacos que la inhiban.

Mecanismos esenciales en la respuesta inmune

El papel clave del regulador transcripcional CTCF en la producción de anticuerpos ha sido descubierto por el grupo de Almudena Ramiro. La investigación demuestra que CTCF es esencial para la protección frente a infecciones, orquestando los cambios transcripcionales necesarios para la diferenciación de los linfocitos B. Los hallazgos podrían tener implicaciones en el desarrollo de vacunas. En otro estudio coordinado por Noelia Alonso-González y Andrés Hidalgo, investigadores de diversos centros han dado a conocer un nuevo mecanismo por el que la fagocitosis ejercida por los macrófagos sobre células dañadas contribuye al mantenimiento de una inmunidad saludable. En este mecanismo es crucial un conjunto de moléculas que regula la fagocitosis en cada tejido, de manera que cada uno de ellos utiliza un subgrupo específico de estas moléculas. De los hallazgos puede concluirse que es posible modular la fagocitosis de manera selectiva en órganos individuales.

Inmunoterapia del cáncer

El equipo dirigido por David Sancho ha descubierto que la generación de una respuesta inmunitaria óptima frente al cáncer requiere la generación de 2 tipos de linfocitos T de memoria, uno de los cuales se encuentra en circulación y el otro, residente en el tejido. Es estudio también revela que ambas pueden ser reactivadas mediante las estrategias inmunoterapéuticas actuales, mediante la participación de un subtipo de células dendríticas, lo que ofrecería un potencial particularmente elevado en la prevención de las metástasis.

Nuevo tratamiento en el linfoma agresivo

El descubrimiento del papel del microARN miR-28 en la diferenciación terminal de los linfocitos B ofrece una nueva posibilidad para tratar dos tipos de linfoma agresivo. El estudio llevado por investigadores del CNIC establece el potencial terapéutico de los análogos sintéticos de miR-28 en el linfoma de Burkitt y en el linfoma difuso de células grandes.

Una potencial diana terapéutica en la obesidad

Un estudio llevado a cabo por Guadalupe Sabio y Nuria Matesanz demuestra que la proteína MKK6 controla la conversión de los depósitos de grasa blanca en grasa marrón, en la cual los lípidos son consumidos para mantener la temperatura corporal y reducir la obesidad. La eliminación de MKK6 detiene la progresión de la obesidad en ratones y reduce el peso corporal. ✚