

**Centro Nacional de
Investigaciones
Cardiovasculares-ISCIII en
Madrid**

Responsable:

Vicente Andrés García



**Director de Investigación
Básica del CNIC**

**Director Laboratorio de
Fisiopatología Cardiovascular
Molecular y Genética**

**Departamento de
Epidemiología, Aterotrombosis
e Imagen**

Dirección: Centro Nacional de
Investigaciones Cardiovasculares
C/ Melchor Fernández Almagro 3,
28029 Madrid
Te: 91 453 12 00
vandres@cnic.es
www.cnic.es

Vicente Andrés García

Vicente Andrés realizó sus estudios de Licenciatura (1986) y Doctorado (1990) en Ciencias Biológicas por la Universidad de Barcelona. Bajo la dirección de la Dra. R. Cussó, investigó en su tesis doctoral los mecanismos alostéricos que controlan la actividad de la fosfofructoquinasa de músculo esquelético. Posteriormente obtuvo formación postdoctoral en el Children's Hospital de la Universidad de Harvard (1991-1994), dirigido por la Dra. V. Mahdavi, y en el St. Elizabeth's Medical Center de la Universidad Tufts (1994-1995), dirigido por el Dr. K. Walsh. En esta etapa inició su interés en el área cardiovascular abordando estudios sobre el papel que juegan factores de transcripción de las familias homeobox y MEF2 en procesos de diferenciación y proliferación celular. En 1995 fue promocionado a *Assistant Professor of Medicine* en la Universidad Tufts y comenzó su etapa como investigador independiente, que ha centrado desde entonces en el estudio del remodelado vascular durante la arteriosclerosis y reestenosis post-angioplastia. Utilizando modelos celulares y animales (en especial ratones modificados genéticamente) y muestras humanas, su grupo de investigación ha identificado mecanismos moleculares y genéticos que regulan la transcripción génica y el ciclo celular durante el desarrollo de estas enfermedades. Tras conseguir una plaza de Científico Titular del CSIC, trasladó su grupo de investigación al Instituto de Biomedicina de Valencia, donde ha sido Profesor de Investigación. En Septiembre del 2009 se incorporó al CNIC como Investigador Senior para dirigir el Laboratorio de Fisiopatología Cardiovascular Molecular y Genética, en el Departamento de Epidemiología, Aterotrombosis e Imagen. Su grupo de investigación en el CNIC continúa investigando los mecanismos moleculares y genéticos que intervienen en arteriosclerosis y reestenosis, y desarrolla un área de trabajo iniciada en los últimos años sobre el papel de las laminas de tipo A en la regulación de vías de transducción de señales, expresión génica y ciclo celular en procesos fisiológicos y durante el envejecimiento y desarrollo de enfermedades cardiovasculares. El grupo del Dr. Andrés pertenece a la Red Temática de Investigación Cooperativa RECAVA (Red de Enfermedades Cardiovasculares), financiada por el Instituto de Salud Carlos III.

2. Líneas de Investigación.

La arteriosclerosis es un proceso inflamatorio crónico iniciado y perpetuado por varios factores de riesgo, los cuales, actuando individualmente o de forma conjunta, provocan el daño endotelial y la acumulación de células en la lesión aterosclerótica, incluyendo miocitos lisos vasculares (MLVs) y leucocitos circulantes (monocitos, células T y células dendríticas), así como material no celular (principalmente lípidos modificados y componentes de matriz extracelular). Los leucocitos circulantes se adhieren al endotelio dañado y migran hacia el espacio subendotelial, donde se diferencian a macrófagos que internalizan ávidamente LDLs modificadas para convertirse en células espumosas con elevada actividad proliferativa, el principal componente de las denominadas estrías grasas ("fatty streaks"). Los macrófagos y linfocitos que se acumulan en

la lesión neointima producen una gran variedad de mediadores inflamatorios que inducen la proliferación de los MLV y su migración hacia la lesión aterosclerótica. En estados avanzados de la enfermedad, la ruptura o la erosión de placas vulnerables puede promover la formación de trombos y eventos isquémicos agudos (p.ej. infarto agudo de miocardio, ictus cerebral). La proliferación excesiva de MLVs también es un rasgo característico de la reestenosis, un proceso patológico que constituye la limitación principal de la revascularización con stents. La introducción reciente de stents liberadores de fármacos citostáticos ha revolucionado la cardiología intervencionista, ya que estos dispositivos disminuyen el riesgo de reestenosis hasta un 80 % comparado con los stents convencionales.

El objetivo principal de nuestro grupo de investigación es elucidar mecanismos moleculares que gobiernan la etiopatogénesis de la aterosclerosis y reestenosis, en particular aquellos que afectan las vías de transducción de señales, la expresión génica y la proliferación celular, así como identificar marcadores biológicos de estas enfermedades. Además investigamos el papel de la lamina A/C en el envejecimiento prematuro y enfermedad cardiovascular asociada. Para alcanzar estos objetivos, utilizamos un abordaje multifactorial, combinando estudios celulares, modelos animales y muestras humanas y una gran variedad de tecnologías (por ejemplo, ingeniería genética de ratones, proteómica, transcriptómica, estudios de SNPlex, FRET, microscopia confocal, ensayo de doble híbrido en levadura, etc.). En particular, perseguimos los siguientes objetivos:

i. Investigar nuevos mecanismos moleculares implicados en el desarrollo de la lesión neointima en el contexto de aterosclerosis nativa y reestenosis. Además del abordaje convencional utilizando ratones portadores de alteraciones genéticas a nivel global, empleamos estrategias Cre/lox para conseguir la disrupción génica en tipos celulares específicos que están implicados en el engrosamiento neointimal, incluyendo MLVs, células endoteliales y macrófagos.

ii. Identificar SNPs (single nucleotide polymorphisms) en genes reguladores del ciclo celular que contribuyen al riesgo de desarrollar reestenosis tras implantación de stent, e investigar las consecuencias funcionales de estas variantes genéticas.

iii. Estudiar el papel de las laminas de tipo A en la regulación de la transducción de señales, la expresión génica y la proliferación celular en procesos fisiopatológicos, como el envejecimiento y la enfermedad cardiovascular.

Además de mejorar nuestro conocimiento básico sobre los mecanismos moleculares y celulares y los factores genéticos que gobiernan el desarrollo de lesiones ateromatosas y reestenóticas, estos estudios persiguen identificar dianas terapéuticas y proporcionar las bases para el desarrollo de nuevas herramientas de diagnóstico que permitan la detección precoz de individuos con riesgo alto de padecer patología cardiovascular en fases asintomáticas de la enfermedad.