



Dr. Christopher O'Donnell
Framingham Heart Study

The HERACLES Cardiovascular Research Network



Red HERACLES
de investigación
cardiovascular



MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACIÓN



Instituto
de Salud
Carlos III

www.RedHERACLES.net

Hipertensión Esencial: Red de Análisis de Canales iónicos y Ligandos de Estrógenos Sintéticos

The Spanish Biomedical Research Networks

- In 2003 a call of the *Instituto de Salud Carlos III* encouraged Spanish researchers from different disciplines to collaborate in thematic Networks.
 - In 2006 a new call homogenized the type of networks: 3 CV research networks approved
 - HERACLES network started in 2003 around the study of new vascular mechanisms of hypertension and endothelium dysfunction
-

Strategic Objectives of the Spanish Research Networks

- To develop the priorities of the Spanish National Plan of Investigation, development and innovation
 - To promote and facilitate translational research
 - To stimulate multidisciplinary research
 - To encourage collaborative research
 - To develop “research & development” (patents, Spin-off , etc...)
-

Objectives of the Spanish Biomedical Research Network organization

- To provide stable funding for:
 - ✓ Investigator personnel,
 - ✓ Technicians,
 - ✓ Administrative personnel,
 - ✓ Platforms for common use,
 - ✓ Mobility and training,
 - ✓ Meeting and courses organization

The 8 HERACLES Groups 2003



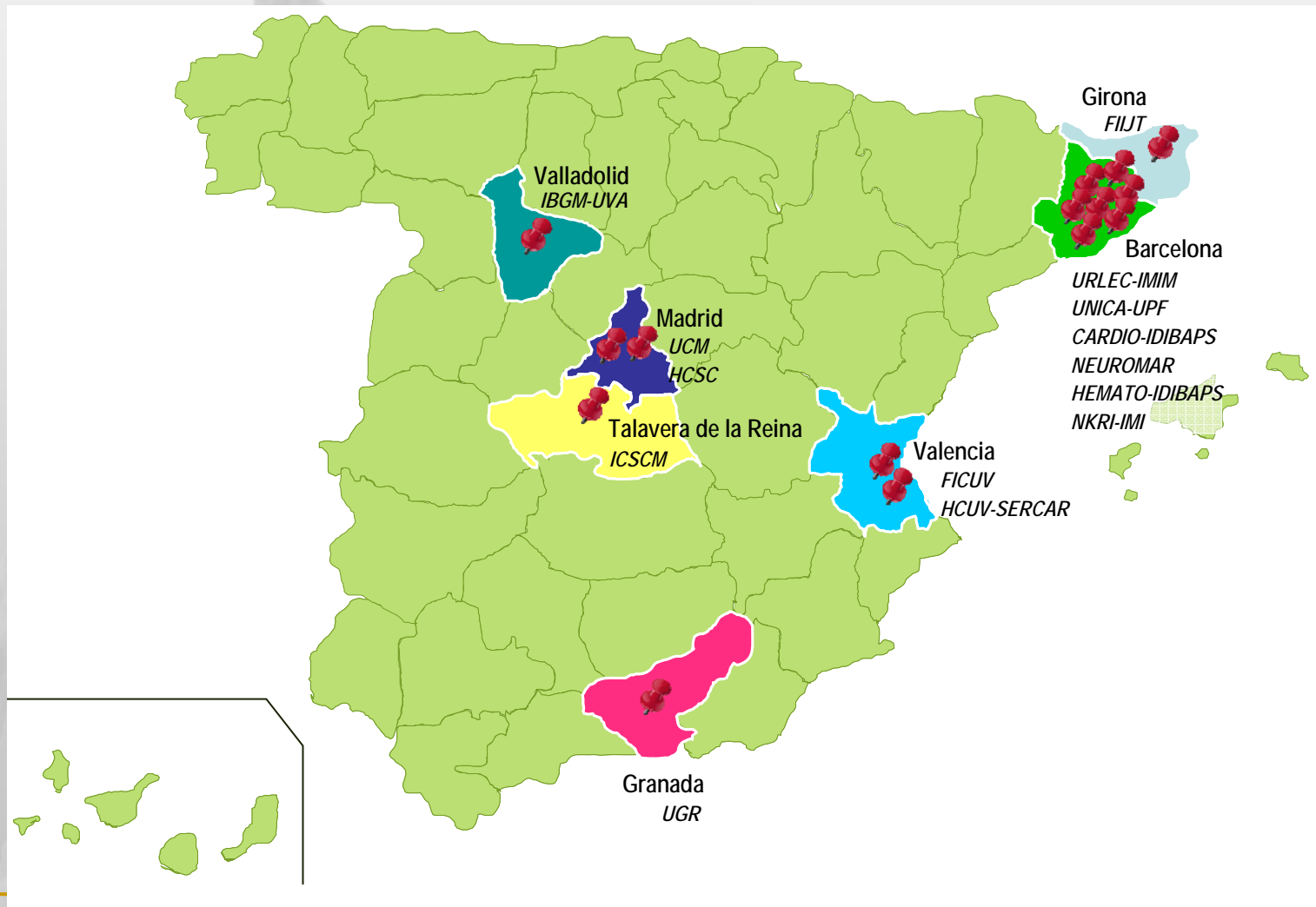
- **ULEC-IMIM**
Population cardiovascular Epidemiology & genetics.
- **USC-UPF**
Cell & molecular physiology of vascular ion channels.
- **IDIBAPS**
Effect of strogens on vascular reactivity.
- **LIC-FJD**
Vascular biology and proteomics .
- **ICSCM**
Population epidemiology of cardiovascular risk factors
- **IBGM-CSIC**
Molecular bases & regulation of VSMC K channels & their reaction to hypoxia.
- **CARDIO-TRUETA**
CHD population CHD registries and prevalence of risk factors
- **CARDIO-SONDURETA**
CHD population CHD registries and prevalence of risk factors

The 15 HERACLES Groups 2009

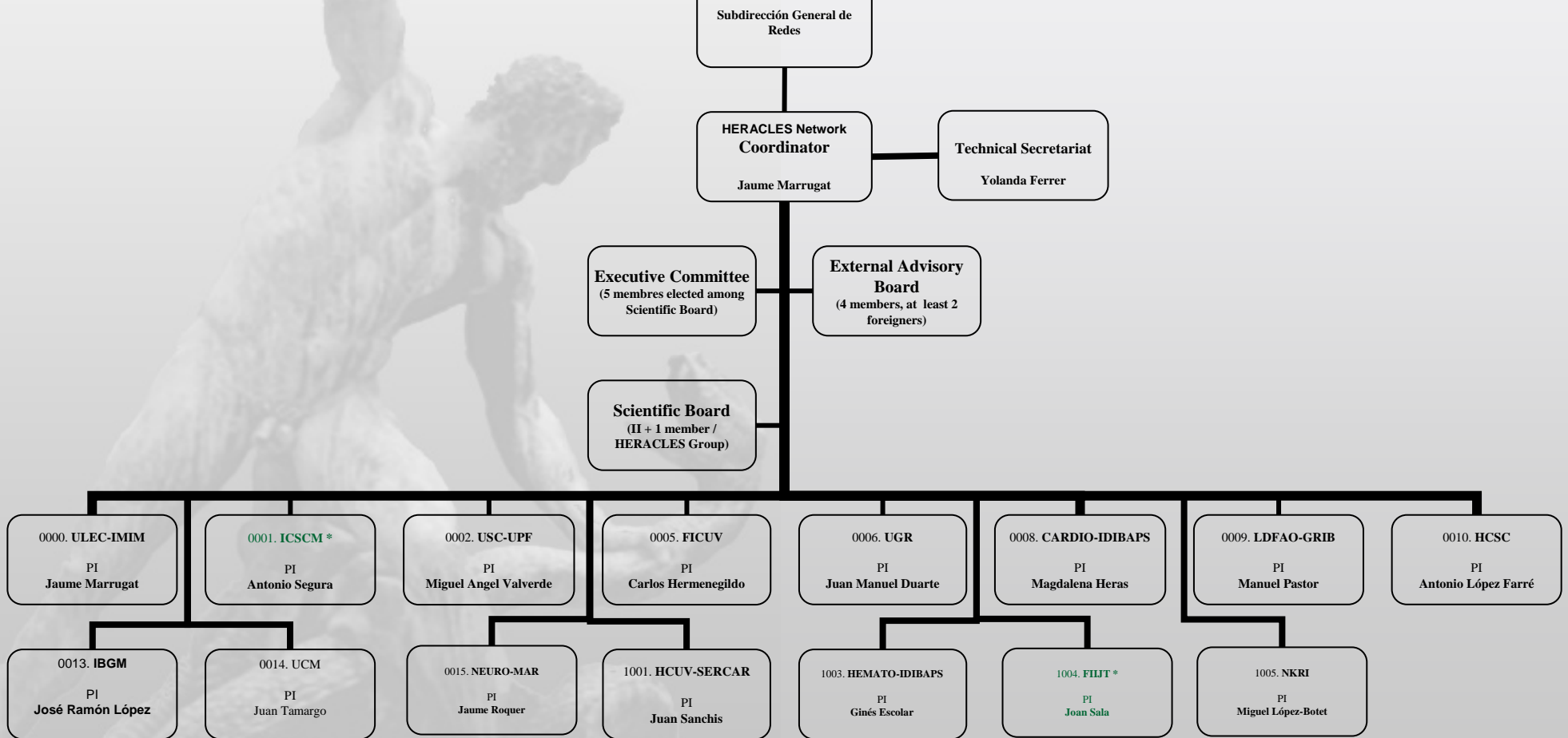
- **URLEC-IMIM (2003)**
Unitat de Recerca en Lípids i Epidemiologia Cardiovascular, REPICA
IMIM-Hospital del Mar, Barcelona.
- **ICSCM * (2003)**
Instituto de Ciencias de la Salud de Castilla-La Mancha, Talavera de la Reina.
- **UNICA-UPF (2003)**
Unidad de Canalopatías,
Universitat Pompeu Fabra, Barcelona.
- **FICUV (2008)**
Fundación de Investigación del Hospital Clínico Universitario de Valencia
- **UGR (2008)**
Universidad de Granada
- **CARDIO-IDIBAPS (2003)**
Servei de Cardiologia,
Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, Barcelona.
- **LDFAO-GRIB (2007)**
Laboratorio de Diseño de Fármacos Asistido por Ordenador, Unitat de Recerca en Informàtica Biomèdica, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona.
- **UCM (2007)**
Universidad Complutense de Madrid
- **HCSC (2003)**
Hospital Clínico San Carlos, Madrid
- **IBGM-UVA (2003)**
Instituto de Biología y Genética Molecular, Universidad de Valladolid y CSIC
- **NEURO-MAR (2007)**
Servei de Neurologia,
Hospital del Mar
- **HCUV-SERCAR (2008)**
Servicio de Cardiología
Hospital Clínico Universitario de Valencia
- **HEMATO-IDIBAPS (2008)**
Servei d'Hematologia,
Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, Barcelona.
- **FIIJT * (2003 & 2008)**
Servei de Cardiologia,
Fundació Institut d'Investigació Dr. Josep Trueta, Girona.
- **NKRI-IMIM (2008)**
NK cell Receptors and Infection.
REPICA, Immunologia,
IMIM-Hospital del Mar
Barcelona

* Clínical Associated member

Distribution of HERACLES centres over Spain



Organization in HERACLES 2008



* Associated Clinical Group

ULEC- IMIM – 2003-

Provides: Coordination, biobank, DNA extraction platform, hypertension clinical, epidemiology and cardiovascular genetics know-how, population databases, human artery, and DNA and serum and plasma samples to the bid

Receives: opportunities for research stemming from multidisciplinary environment of HERACLES, that allows us to test hypothesis on hypertension mechanisms based on gene variants observed in population studies..



TAULES PER AL CÀLCUL DEL RISC CORONARI A 10 ANYS

ADAPTADES DE FRAMINGHAM PER A LA POBLACIÓ CATALANA

PREVENIÓ PRIMÀRIA DE LA MALALTIA CORONÀRIA

NO FUMADORES		FUMADORES	
mmol/L < 4.1 4.7 5.7 6.7 ≥ 7.2 mg/dl < 160 180 220 260 ≥ 280		< 4.1 4.7 5.7 6.7 ≥ 7.2 mmol/L < 160 180 220 260 ≥ 280 mg/dl	
≥160/100	7 12 14 20 21	11 19 22 29 31	≥160/100
140-159/90-99	6 11 13 17 20	10 18 21 27 31	140-159/90-99
130-139/85-89	5 9 10 14 16	9 14 17 22 25	130-139/85-89
120-129/80-84	4 7 8 11 12	6 11 13 17 20	120-129/80-84
<120/80	4 7 8 11 12	6 11 13 17 20	<120/80
Edat 65-74			
≥160/100	14 8 9 12 14	7 12 15 20 22	≥160/100
140-159/90-99	14 7 8 11 13	6 11 13 18 20	140-159/90-99
130-139/85-89	3 6 7 9 10	5 9 11 14 17	130-139/85-89
120-129/80-84	3 4 5 7 8	4 7 8 11 13	120-129/80-84
<120/80	3 4 5 7 8	4 7 8 11 13	<120/80
Edat 55-64			
≥160/100	13 5 6 8 9	4 8 9 13 15	≥160/100
140-159/90-99	3 5 5 7 8	4 7 9 12 13	140-159/90-99
130-139/85-89	2 4 4 6 7	3 6 7 9 11	130-139/85-89
120-129/80-84	2 3 3 5 5	3 5 5 7 8	120-129/80-84
<120/80	2 3 3 5 5	3 5 5 7 8	<120/80
Edat 45-54			
≥160/100	2 3 4 5 6	3 5 6 8 9	≥160/100
140-159/90-99	2 3 4 5 5	3 5 6 8 9	140-159/90-99
130-139/85-89	2 3 3 4 4	2 4 4 6 7	130-139/85-89
120-129/80-84	1 2 2 3 3	2 3 4 5 6	120-129/80-84
<120/80	1 2 2 3 3	2 3 4 5 6	<120/80
Edat 35-44			

RISC A 10 ANYS
 Molt alt >39%
 Alt 10-39%
 Moderat 10-19%
 Lleuger 5-9%
 Baix <5%

COLESTEROL
 Si el colesterol d'HDL <35mg/dL, el risc real = risc x 1,5
 Si el colesterol d'HDL ≥60mg/dL, el risc real = risc x 0,5



TABLAS DE FRAMINGHAM calibradas para la población española



Presión arterial (mmHg)

No fumadores		Fumadores	
mg/dl <160 180 220 260 ≥280		<160 180 220 260 ≥280 mg/dl	
≥160/100	5 8 10 13 15	7 13 15 20 23	≥160/100
140-159/90-99	4 7 9 12 14	7 12 14 19 21	140-159/90-99
130-139/85-89	3 6 7 9 11	5 10 11 15 17	130-139/85-89
120-129/80-84	2 5 5 7 8	4 7 9 12 14	120-129/80-84
<120/80	2 3 4 5 7 8	4 7 9 12 13	<120/80
Edat 65-74			
≥160/100	3 5 6 8 10	5 8 10 13 15	≥160/100
140-159/90-99	3 5 6 8 9	4 8 9 12 14	140-159/90-99
130-139/85-89	2 4 5 6 7	4 6 7 10 11	130-139/85-89
120-129/80-84	2 3 4 5 5	3 5 6 8 9	120-129/80-84
<120/80	2 3 4 5 5	3 5 6 8 9	<120/80
Edat 55-64			

Hombres

Instrucciones

Estas tablas se han adaptado a las características de la población española mediante un proceso de calibración bien contrastado [1-4] y se encuentran en proceso de validación. Permiten estimar el riesgo de un acontecimiento coronario (angina, infarto de miocardio silente o con síntomas, mortal o no) a 10 años.

Para estimar el riesgo debe seleccionarse la tabla correspondiente a la presencia o ausencia de diabetes, al sexo y la edad del/la paciente y buscar la intersección de su presión sistólica y diastólica con su colesterol total buscando la columna de valor central ± 20 mg/dL (± 0,5 mmol/L) que incluya el valor deseado. El valor inscrito en la casilla hallada por este procedimiento indica el riesgo a 10 años, y el fondo pertenece al código de colores cuya leyenda se encuentra al pie de las tablas.

Primary prevention: REGICOR risk factor functions

ATENCIÓ PRIMÀRIA MALLORCA

MUJERES

No fumadoras Fumadoras

No fumadoras		Fumadoras	
mmHg < 4.1 4.7 5.7 6.7 ≥ 7.2 mg/dl < 160 180 220 260 ≥ 280		< 4.1 4.7 5.7 6.7 ≥ 7.2 mmol/L < 160 180 220 260 ≥ 280 mg/dl	
≥160/100	5 6 8 8 10	6 8 10 10 12	≥160/100
140-159/90-99	4 5 6 6 8	5 7 8 8 10	140-159/90-99
130-139/85-89	3 4 5 5 6	4 5 6 7 9	130-139/85-89
120-129/80-84	3 4 5 5 6	4 5 6 7 9	120-129/80-84
<120/80	2 3 3 3 4	3 3 4 4 5	<120/80
Edat 65-74			
≥160/100	5 6 8 8 10	6 8 10 10 13	≥160/100
140-159/90-99	4 5 6 6 8	5 7 8 8 11	140-159/90-99
130-139/85-89	3 4 5 5 6	4 5 6 7 9	130-139/85-89
120-129/80-84	3 4 5 5 6	4 5 6 7 9	120-129/80-84
<120/80	2 3 3 3 4	3 3 4 4 5	<120/80
Edat 55-64			
≥160/100	3 4 5 5 7	4 5 6 7 9	≥160/100
140-159/90-99	3 3 4 4 5	4 4 5 5 7	140-159/90-99
130-139/85-89	2 3 3 3 4	3 4 4 4 6	130-139/85-89
120-129/80-84	2 3 3 3 4	3 4 4 4 6	120-129/80-84
<120/80	2 2 2 2 3	2 2 3 3 4	<120/80
Edat 45-54			

Presión arterial mmHg sistólica/diastólica



Framinghamen taulak, estatu espainiarraren populazioari egokituak, arrisku koronariora 10 urtera zenbatesteko

Gaixotasun koronarioraren lehen mailako prebentzioa*



www.regicor.org
 regicor@mim.es
 regicor@trtsua.es,es



*Materialia Regicor egitasmoaren arduradunen baimenarekin erabili da.

Gizonezkoak		Emakumezkoak	
Ez-erretzaileak Erretzaileak		Ez-erretzaileak Erretzaileak	
mmol/L < 4.1 4.7 5.7 6.7 ≥ 7.2 mg/dl < 160 180 220 260 ≥ 280		< 4.1 4.7 5.7 6.7 ≥ 7.2 mmol/L < 160 180 220 260 ≥ 280 mg/dl	
≥160/100	5 8 10 13 15	7 13 15 20 23	≥160/100
140-159/90-99	4 7 9 12 14	7 12 14 19 21	140-159/90-99
130-139/85-89	3 6 7 9 11	5 10 11 15 17	130-139/85-89
120-129/80-84	2 5 5 7 8	4 7 9 12 14	120-129/80-84
<120/80	2 3 4 5 7 8	4 7 9 12 13	<120/80
Edat 65-74			
≥160/100	3 5 6 8 10	5 8 10 13 15	≥160/100
140-159/90-99	3 5 6 8 9	4 8 9 12 14	140-159/90-99
130-139/85-89	2 4 5 6 7	4 6 7 10 11	130-139/85-89
120-129/80-84	2 3 4 5 5	3 5 6 8 9	120-129/80-84
<120/80	2 3 4 5 5	3 5 6 8 9	<120/80
Edat 55-64			
≥160/100	2 3 4 5 6	3 5 6 8 10	≥160/100
140-159/90-99	2 3 4 5 6	3 5 6 8 9	140-159/90-99
130-139/85-89	2 3 4 5 6	3 4 5 6 7	130-139/85-89
120-129/80-84	2 3 4 5 6	3 4 5 6 7	120-129/80-84
<120/80	2 3 4 5 6	3 4 5 6 7	<120/80
Edat 45-54			
≥160/100	1 2 3 4 5	2 3 4 5 6	≥160/100
140-159/90-99	1 2 3 4 5	2 3 4 5 6	140-159/90-99
130-139/85-89	1 2 3 4 5	2 3 4 5 6	130-139/85-89
120-129/80-84	1 2 3 4 5	2 3 4 5 6	120-129/80-84
<120/80	1 2 3 4 5	2 3 4 5 6	<120/80
Edat 35-44			

Presión arterial sistólica/diastólica (mmHg)

Kolesterola Kolesterola
 HDL kolesterola <35 mg/dL bada, arrisku erreal = arriskua x 1,5
 HDL kolesterola ≥60 mg/dL bada, arrisku erreal = arriskua x 0,5

Arriskua 10 urtera
 Oso altua > 39%
 Altua 10-39%
 Erreal 10-19%
 Baxua 5-9%
 Oso Baxua < 5%

Instituto de Ciencias de la Salud (ICSCM) -2003-

Associated Clinical Group

PI : Antonio Segura
I : José María García
Aux: Esther Manzanilla



Carrying out of **population studies** on cardiovascular risk factors and cardiovascular disease + Biobank of serum & DNA.

Talavera de la Reina (Toledo)

ICSCM contributions

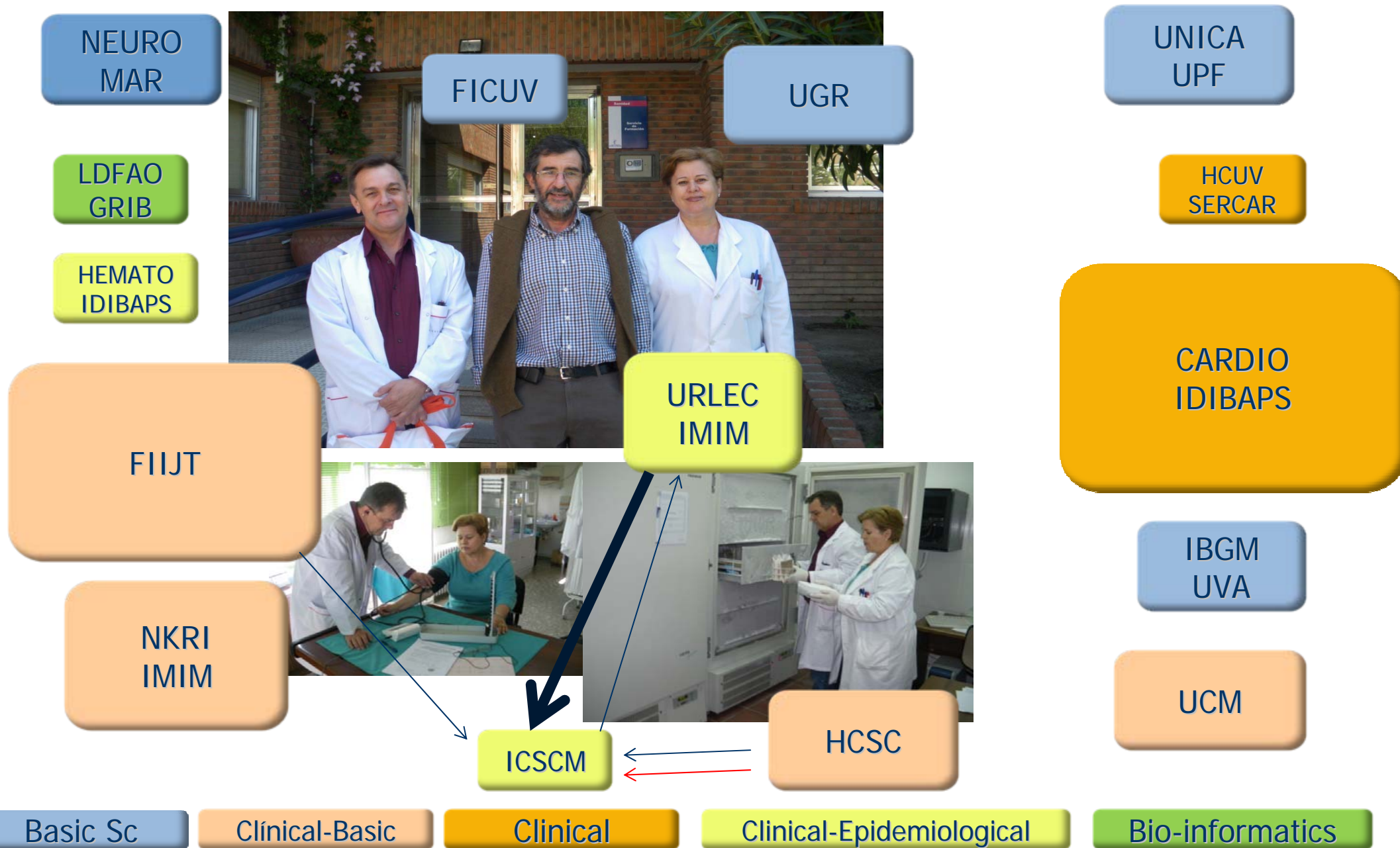
ICSCM Contribution to HERACLES

Phenotypically well characterized population cohorts in Talavera de la Reina, as well as the **biobank of serum, plasma & DNA** for **clinical**, epidemiological, proteomic and genetic studies on hypertension and CHD

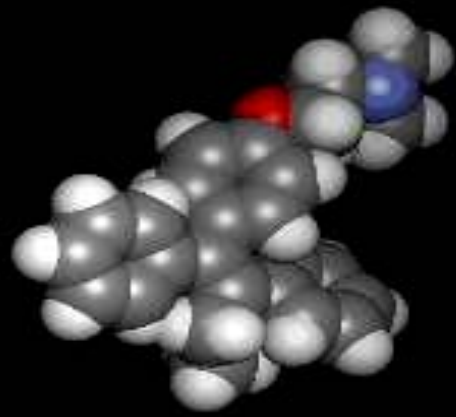
Contribution of HERACLES to our group...

... allows us to **share our epidemiological and clinical data and biobank with other groups in the network working in other disciplines**. We collaborate with different groups of the network on epidemiological studies in cardiovascular risk, genetics epidemiology, proteomics epidemiology, clinical complications prediction.

ICSCM collaborations



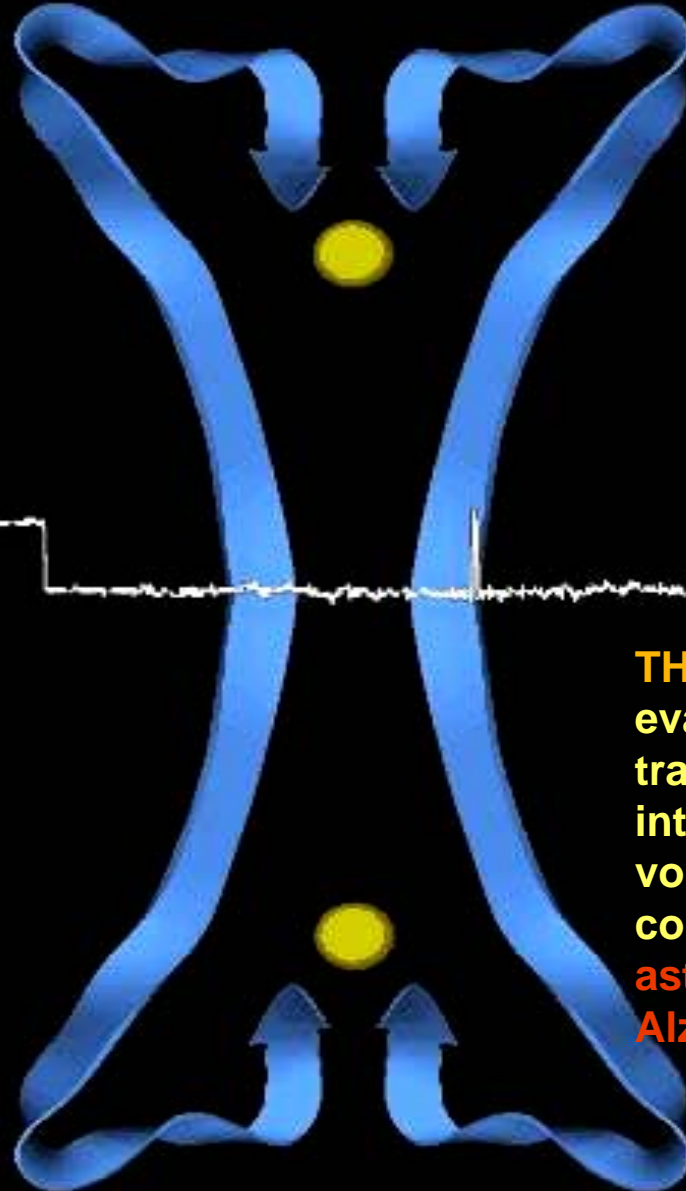
- 2003 -



DESCRIPTION: Our research focuses on ion channels and the cellular responses to oxidative and mechanical stress.

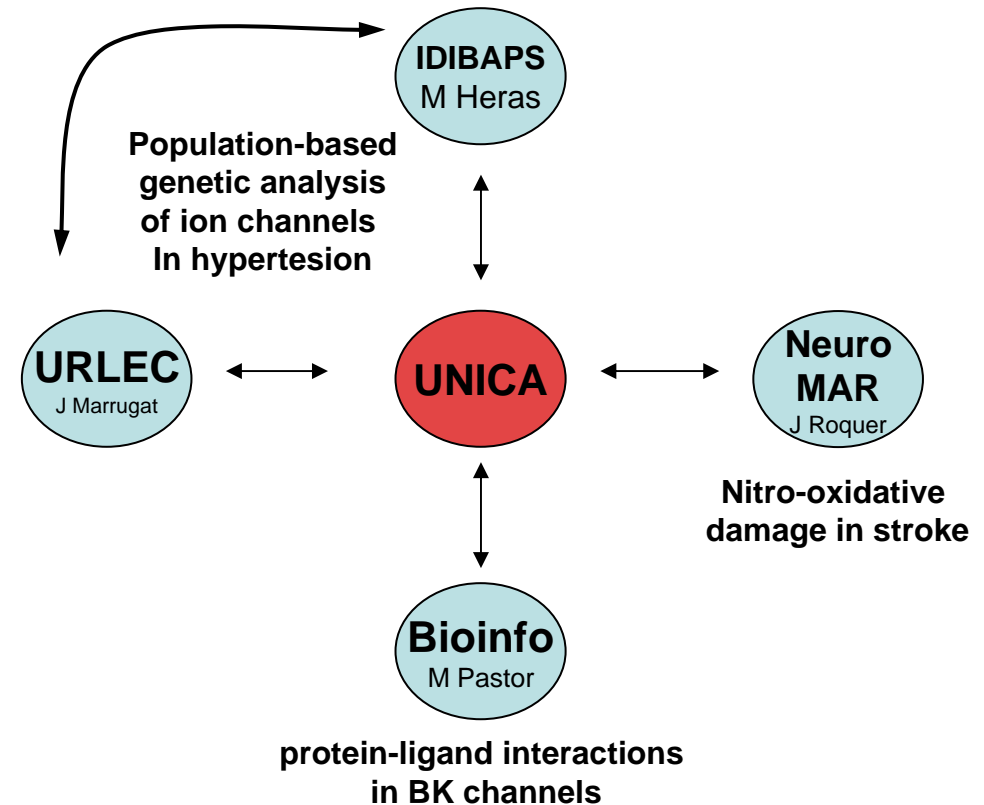
THE FUTURE GOAL of our lab is to evaluate the relationship of Ca^{2+} transport systems (including intracellular Ca^{2+} stores, TRP and voltage-gated channels) with four common diseases: **hypertension, asthma, migraine and Alzheimer disease.**

PI M Valverde



We have provided the know-how to identify and select target genes for the study of hypertension and to functionally analyze the mutated proteins. Our contribution also relates to the study of the endothelial response to stress and its impact on cardiovascular diseases.

HERACLES has provided the framework and the funding to initiate and maintain a collaboration with cardiovascular epidemiologists and clinicians to tackle the genetic analysis of ion channels in hypertension. The funding has been essential to incorporate two talented researchers to the group.



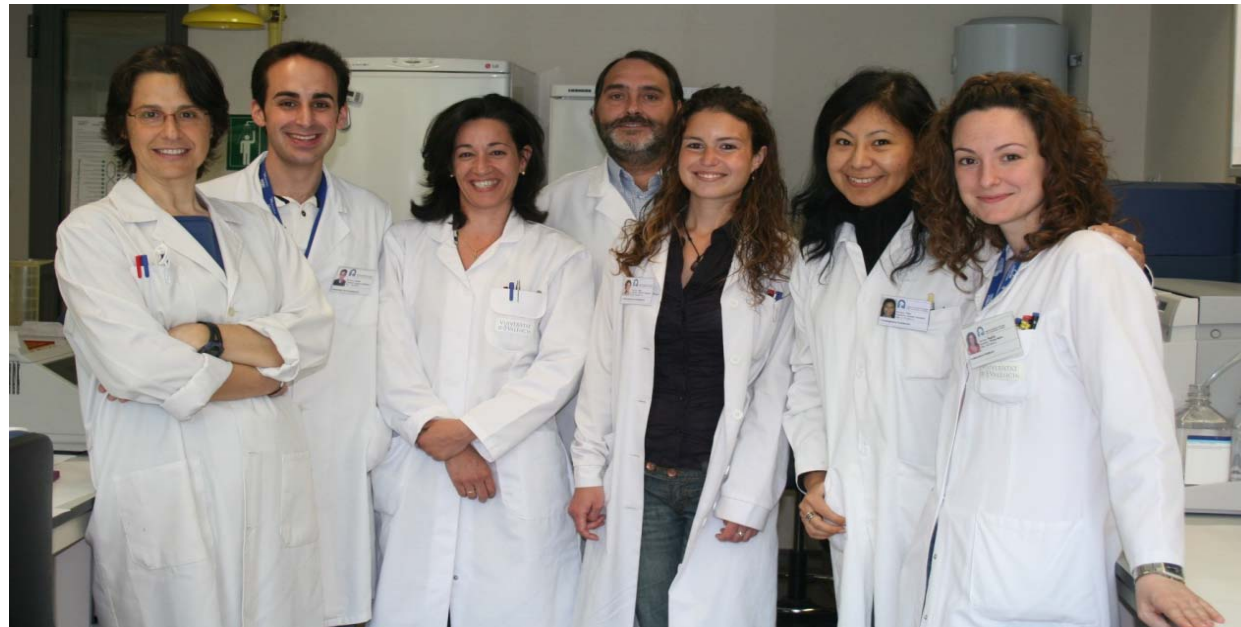
FICUV -2008-

Fundación Hospital Clínico Universitario de Valencia

Our translational research is focused on the **vascular effects of sex hormones**, in different models: cultured endothelial cells, animal models and postmenopausal women.

Group:

- Dr. Carlos Hermenegildo (PI)
- Dr. Elena Monsalve
- Dr. Juan J. Tarín
- Dr. Susana Novella*
- Dr. Pilar J. Oviedo
- Agua Sobrino
- Andrés Laguna
- Begoña Pineda*



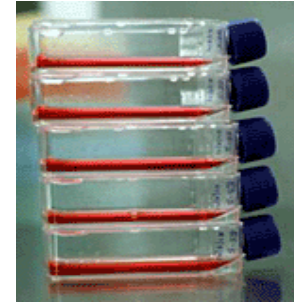
* Contracted by HERACLES

FICUV

Fundación Hospital Clínico Universitario de Valencia

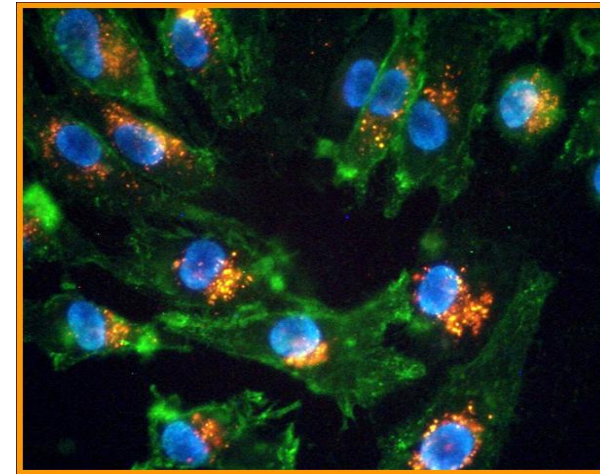
Our role in HERACLES:

- Our group joined HERACLES as a **basic research** group in 2007, without any previous contact with its groups.
- We have **started research collaborations** with several HERACLES groups.



Contribution of HERACLES to our group:

- To get **stable funds** for paying researchers. In our group, HERACLES contracted persons represent 25 % of our research team.
- To establish **research collaborations** with basic and clinical groups of excellence.
- To **improve and to increase the objectives and the perspectives of our research**, by applying our expertise to different samples and different clinical and basic questions.



FICUV

Fundación Hospital Clínico Universitario de Valencia

Scientific relationship with other HERACLES' groups:

GROUPS	RESEARCH PROJECTS	Years
CARDIO-IDIBAPS, NEUROMAR, HCUV-SERCAR, HEMATO-IDIBAPS	FIS 08/0634 (ISCIII, MICINN)	3
Hospital Clínico de San Carlos	A.P. 010/2007 (C. Sanitat, GV)	1
* Hospital Clínico de San Carlos	AP63042009 (F. Mutua Madrileña)	3
* CARDIO-IDIBAPS (Ana Paula Dantas)	A.P. 074/2009 (C. Sanitat, GV)	1

* *Applied, waiting for resolution.*

HERACLES TRAVEL FUNDS	ORIGIN LAB	HOSTING LAB
Eva García-Ramallo	NEUROMAR	FICUV
Susana Novella del Campo	FICUV	Kings College (London, UK)
Susana Novella del Campo	FICUV	HEMATO-IDIBAPS

UNIVERSITY OF GRANADA – UGR – 2008-



Preventive strategies in hypertensive endothelial dysfunction
PI J Duarte

1. Heracles contributions to our group



- Incorporation of 1 doctor
- Stability of the group
- Interchange of research aims

2. Publications with Heracles collaborations

- Sanchez M, Lodi F, Vera R, Villar IC, Cogolludo A, Jimenez R, Moreno L, Romero M, **Tamargo J**, Perez-Vizcaino F, Duarte J. J Nutr. 2007; 137:910-5.
- Pérez-Vizcaíno F, Duarte J, Cogolludo A, Lodi F, Jiménez R, **Tamargo J**. Polyphenols and Health: New and Recent Advances. Ed. Neville Vassallo. Nova Science Publishers, Inc. pp:1-29. 2008



CARDIO – IDIBAPS -2003-

- Mechanisms of intimal hyperplasia
- Acute Coronary Syndromes:
Pathophysiology
Prognosis
- Estrogen, vascular biology and aging



Magda Heras

Amadeo Betriu

Mercè Roqué

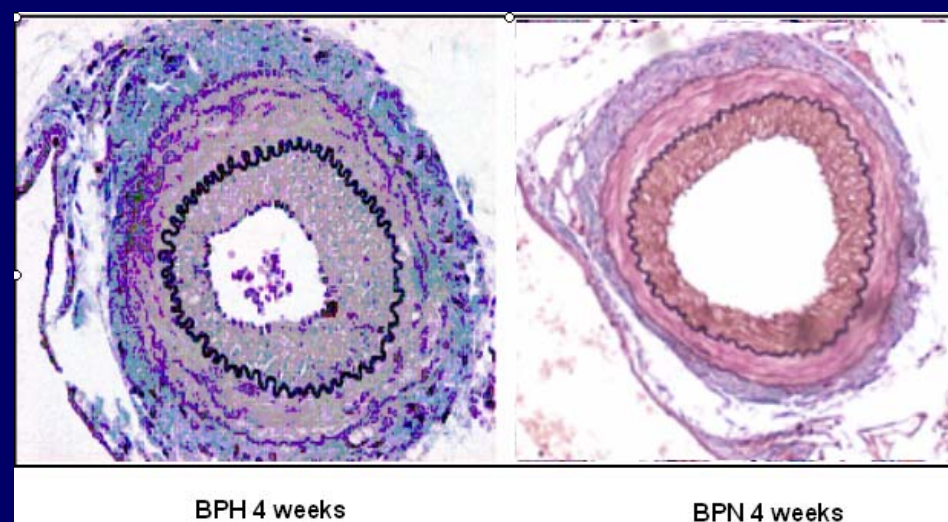
José Luís Pomar

Xavier Bosch

Ana Paula Dantas

Marta Sitges

CARDIO - IDIBAPS



CONTRIBUTIONS TO HERACLES NETWORK:

- Collection and shipment of uterine arteries
- Training biologists in the murine model of intimal hyperplasia
- Organization of 2 International Symposium on Antithrombotic Treatment

ADVANTAGES FROM HERACLES NETWORKING:

- Interaction with basic scientists
- Facilitation in recruiting patients and controls to clinical studies
- Access to biobanks
- The funding allows the recruitment of pre-doc and research nurse

CARDIO - IDIBAPS

INTERACTIONS with:

- **ULEC/IMIM.** Recruitment of controls, access to DNA biobank, statistician support
- **FICUV.** Characterisation of EPC function and apoptosis
- **LDFAO-GRIB.** Computation of equine estrogen with estradiol receptors
- **IBGM-UVA:** Studies in a murine model on the regulation of intimal hyperplasia.
Identification of the Kv 1.3 channel as a therapeutic target to prevent restenosis. **This has resulted in a patent**
- **NEURO-MAR:** Coordinated study funded by FIS. Role of EPCs and CECs in acute stroke and myocardial infarction
- **HCUV-SERCAR:** Coordinated study funded by FIS. Role of EPCs and CECs in acute stroke and myocardial infarction. Studies on prognosis of ACS
- **HEMATO-IDIBAPS:** Identification and measure EPCs and CECs in AMI. Studies on thrombosis and ACS

Computer-Aided Drug Design Laboratory -2007-

PI

Manuel Pastor

Mission

Development and application of computational methods in the field of drug discovery and development



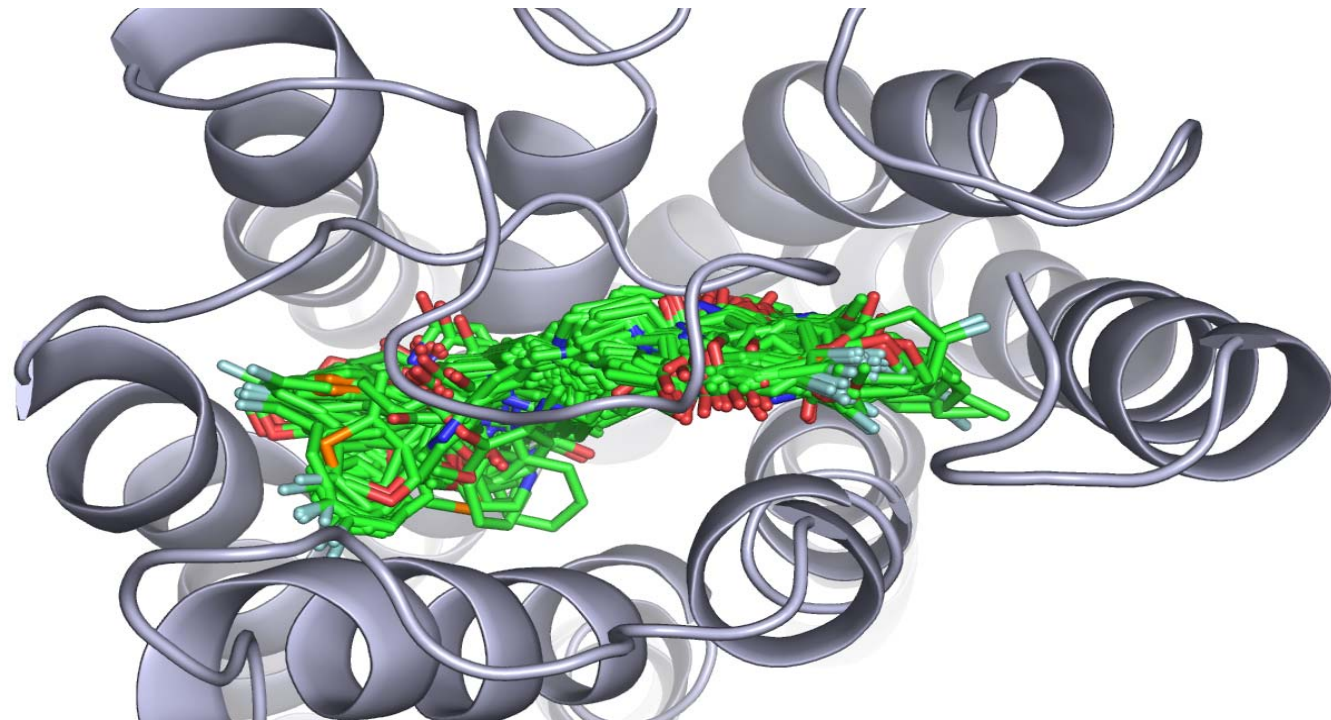
Group contribution to the network

Provide expertise in drug discovery to explore any potential exploitation of the research results in terms of novel targets or novel drugs.

Network contributions to the group

Incorporation of a postdoc (Jana Selent).

Coverage of travel expenses allowed more contacts with international groups



Group contribution to the network

Started contacts and initiated joint research with two groups:

IDIBAPS (Ana Paula Dantas)

Unidad de Canalopatías (Miguel Valverde)





HOSPITAL CLINICO SAN CARLOS -2003- PI A López-Farré **GROUP's ACTIVITY**

The Hospital Clínico San Carlos node is a multidisciplinary group focused in both the **proteomic study of cardiovascular diseases** and the changes induced in the proteome of cardiovascular involved cells i.e. platelets, mononuclear cells and the vascular wall cells by pharmacological treatment.

A new research area in which our group is at present interested is the genetic identification of mutations in both **ionic channels** and **structural cardiac proteins** involved in cardiac pathologies related to sudden cardiac death (Collaboration with Dr. Tamargo's node). For this purpose, José Zamorano León spent a training period in Prof. Silvia Priori's labs supported by Heracles Research Network.



HOSPITAL CLINICO SAN CARLOS NODE

CONTRIBUTION HOSPITAL CLINICO SAN CARLOS IN HERACLES

We have provided to the Heracles network the possibility to perform **proteomic studies**. In this regard, we have published a collaboration paper with other Heracles' member in one of the most prestigious journal of proteins, i.e. J Proteome Research. At present, we have **several collaborations with three different groups within HERACLES network** and these collaborations are supported by both competitive grants and grants from pharmacological industry.

In addition, our Heracles group has obtained a grant from the Science and Technology Minister to develop a clinical trial that aims to compare by **proteomics changes in the expression of proteins in plasma and platelets from patients treated with different anti-thrombotic drugs** and in order to know if there are proteins in either plasma and platelets that could be associated with a different platelet response to these antithrombotic drugs. Finally, our contributions also included the **organization of a Symposium** focused in the medical prevention in the sports (2008 and 2009 with the participation of cardiologists and European and American researchers) and an International Meeting about Actualization in Cardiological Research (2008 and 2009).

CONTRIBUTION OF HERACLES TO OUR GROUP

We have obtained from Heracles **network professional stability of two researchers** which it is very important for the group. In addition, we have opened two **important collaborative research lines**: the first one is in collaboration of Dr. Tamargo's group; and the other one is with Antonio Segura. The collaboration with Dr. Tamargo has reached two different publications in cardiovascular disease and it has opened a new research area in the group about functional and **genetic alterations of ionic channels associated with cardiac sudden death**. In addition, we have obtained plasma samples from an important number of patients from Dr. Antonio Segura's collaboration for proteomics analysis to perform an **epidemiological study in a population of 1100 patients** from a specific area in Spain (Talavera de la Reina).



HOSPITAL CLINICO SAN CARLOS

• COLLABORATIVE PUBLICATIONS



Cardiovasc Res 2006



J Proteome Res 2006

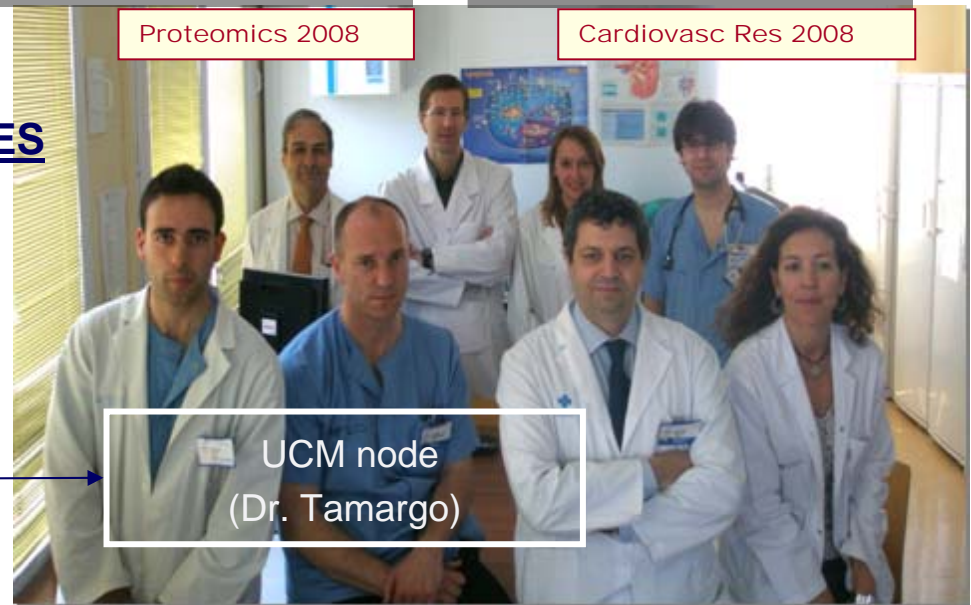
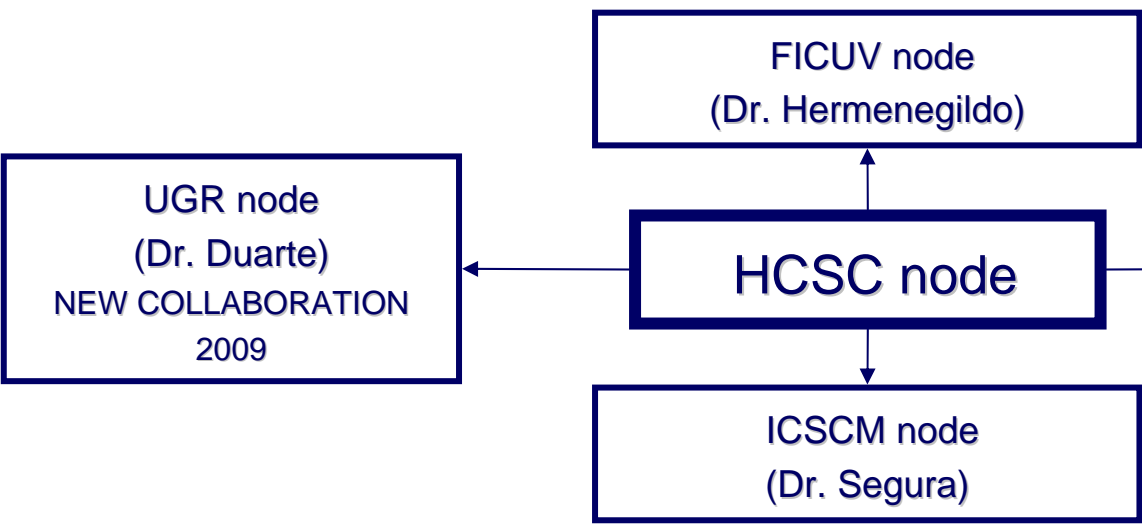


Proteomics 2008



Cardiovasc Res 2008

• COLLABORATIONS WITH OTHER HERACLES NODES



UCM node (Dr. Tamargo)

NeuroMar - 2007-

Members:



Jaume Roquer, MD PhD. PI

José E. Martínez Rodríguez, MD PhD.

Ana Rodríguez Campello, MD.

Angel Ois Santiago, MD.

Jordi Jiménez Conde, MD PhD.

Elisa Cuadrado Godia, MD.

Eva García-Ramallo, Biologist.

Gemma Romeral, Nurse.

Research in stroke: "From the clinical to the biomarkers"

neuromar



Red HERACLES
de Investigación
Cardiovascular



Instituto
de Salud
Carlos III



Barcelona
Biomedical
Research
Park

hospitaldelmar

NeuroMar contributions to Heracles

We are the only neurological group of HERACLES network and we contribute through several actions:

1. - We have an ongoing comprehensive **registry of consecutive stroke cases** admitted to the Hospital del Mar (the only hospital in two districts of Barcelona: 350,000 inhabitants).
2. - We have an ongoing collection of **blood samples for genetic and biomarker** studies (more than 2,000 stroke cases).
3. - We have an ongoing **carotid tissue biobank** (more than 100 samples).

Heracles contributions to NeuroMar

HERACLES allows us to working together with some first line basic and epidemiological investigator teams and facilitates us to reach a true translational research.

Relationships with other Heracles' Groups

Collaborative ongoing projects:

Endothelial progenitors in atherosclerotic disease:

CARDIO-IDIBAPS

HCUV-SERCAR

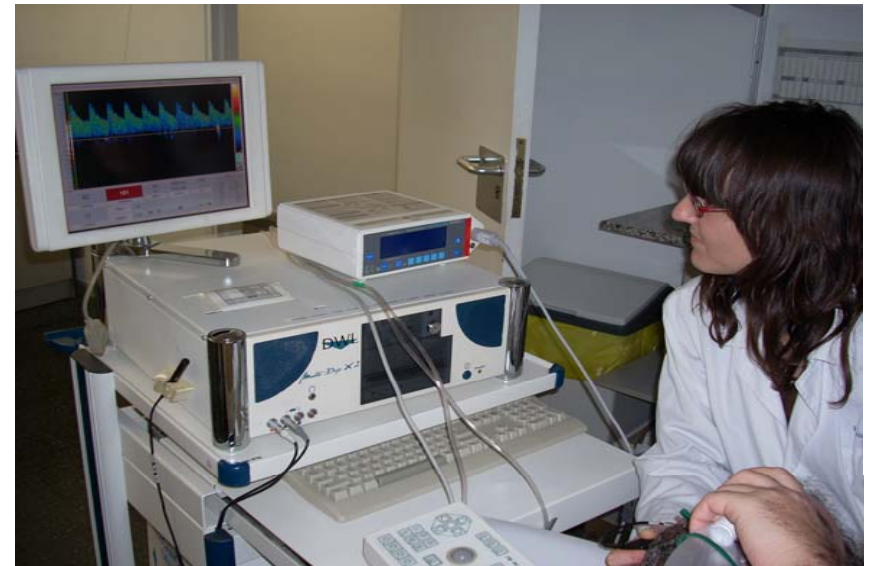
FICUV

NK receptors in stroke and neuroimmunological diseases:

NKRI-IMIM

Diet, lipids and stroke:

URLEC-IMIM



Current NeuroMar Research

1.- Clinical research on stroke:

Epidemiology and natural history
Vascular risk factors
Diet and Stroke

2.- Genetics and stroke:

KCNMB1 polymorfisms and cerebral hemorrhage (1)
Copy number variants and stroke subtypes (2)
GWS studies in cerebral hemorrhage (1)

3.- Oxidative stress, biomarkers and stroke:

Endothelial progenitors cells
Protein nitrotyrosination
Antioxidant capacity and stroke
MICA and stroke

4.- Immunology and stroke:

NK Cell Receptors, infection and stroke (3)

(1) Collaboration with the " Centre for Human Genetic Research." Massachusetts General Hospital, Boston.

(2) Collaboration with CRG. PRBB.Barcelona.

(3) Collaboration with NK-RI-IMIM.



Eduardo Miguel
José R. López López PI

Alejandro
Moreno

Esperanza Alonso

Sendoa Tajada

Christian Ruiz
McDavitt

Teresa Pérez
García

Olaia
Colinas

Pilar Cidrad

Physiopathology of ion channels in vascular smooth muscle cells (VSMC) function -2003-

IonChannels@IBGM



*Instituto de Biología y Genética Molecular (IBGM)
Universidad de Valladolid y CSIC
Depto. Bioquímica y Biología Molecular y Fisiología
Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid
c/ Ramon y Cajal 7, 47005 Valladolid*

1. Role of ion channels in vascular tone control (ESSENTIAL HYPERTENSION)

Model:

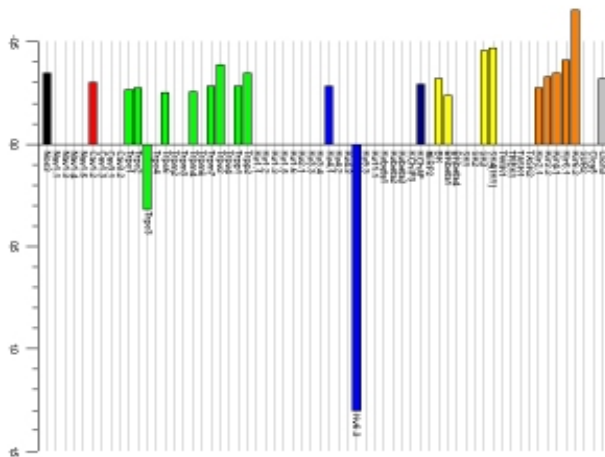
BPN/BPH mice



BPN

BPH

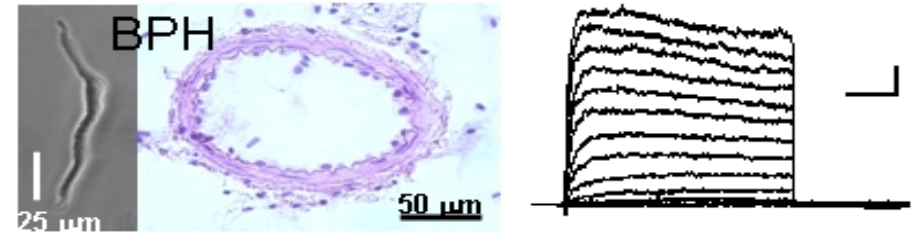
Screening: TaqMan® Low Density Array



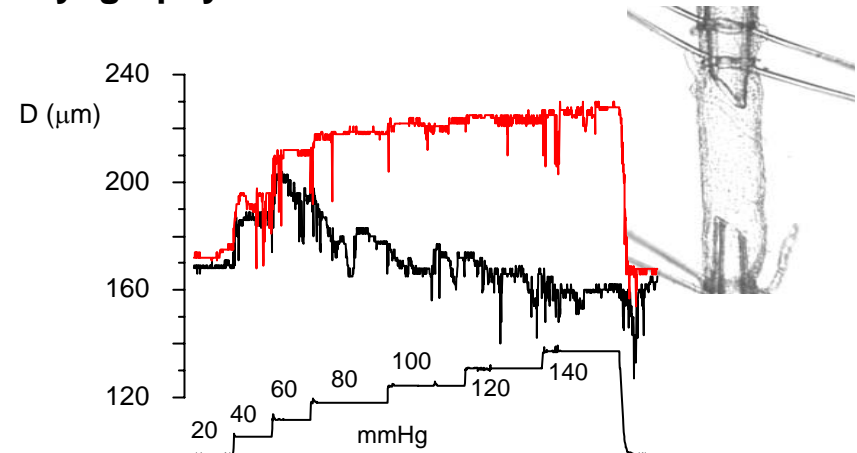
Identification of hypertension-related changes studying 96 ion channel genes of VSMCs from several vascular beds

Functional validation:

- Electrophysiology of isolated VSMCs



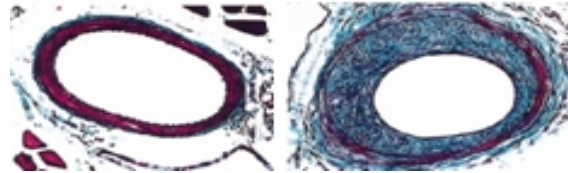
- Myography of isolated vessels



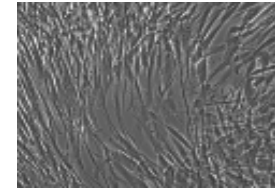
2. Role of ion channels in vascular remodelling (**INTIMAL HYPERPLASIA**)

- Screening (TaqMan® Low Density Array) of proliferation-induced changes in two models

in vivo
(endoluminal lesion)

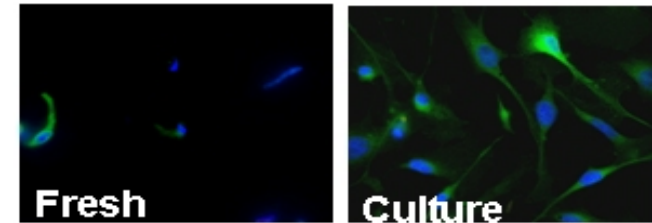
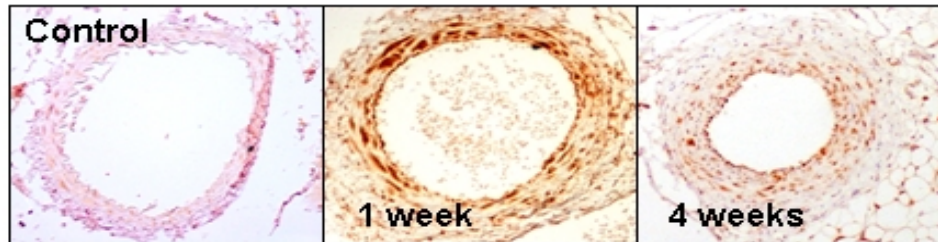


in vitro
(cultured VSMCs)



- Functional expression of the channels involved in the phenotypic switch:

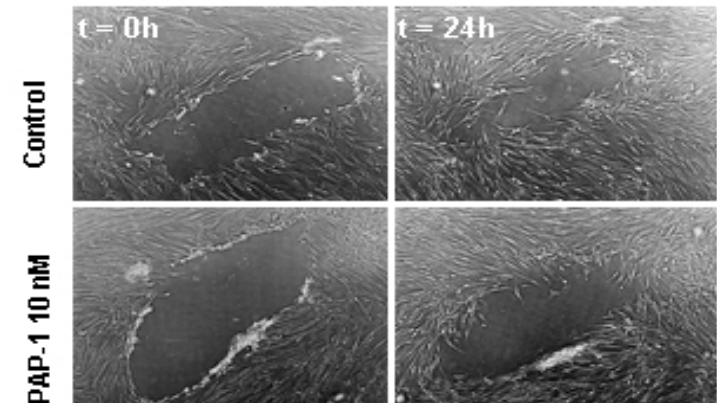
Immunohistochemistry and immunocytochemistry



Functional studies (Electrophysiology)

- Functional contribution of the channels to the phenotypic switch:

Migration and proliferation studies



HERACLES contribution to the group:

- ***“Technology Transfer” from our original field of research (arterial chemoreceptors) into VSMC***
- ***Growth of the group, by hiring personnel to complete and reinforce the group***
- ***Establishment of cooperation with applied research and clinical groups***

Universidad Complutense de Madrid (UCM) -2007-

Juan Tamargo Menéndez (PI)

Eva Delpón Mosquera

Ricardo Caballero Collado

Ricardo Gómez García

Lucía Núñez Fernández

Miguel Vaquero González

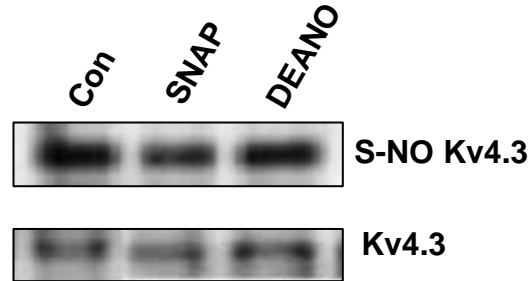
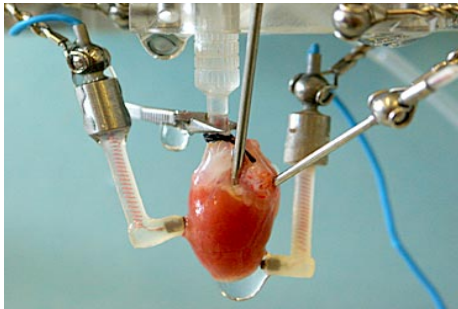
Main interest of the group: Cardiac Cellular Electrophysiology

To analyze the mechanisms involved in the endogenous and/or pharmacological regulation of cardiac ion channels in the context of cardiac arrhythmias, particularly, atrial fibrillation (AF).

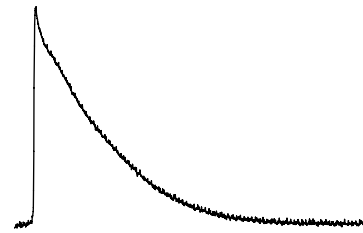
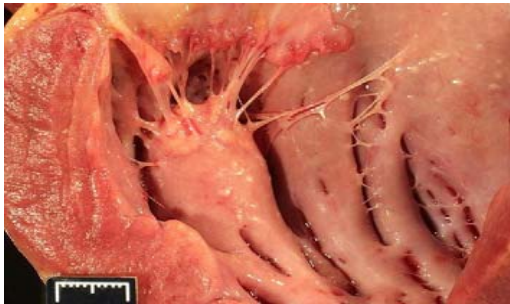
Contribution of our group to HERACLES

We contribute with our expertise on cardiovascular basic and clinical pharmacology and on **cellular cardiac electrophysiology**

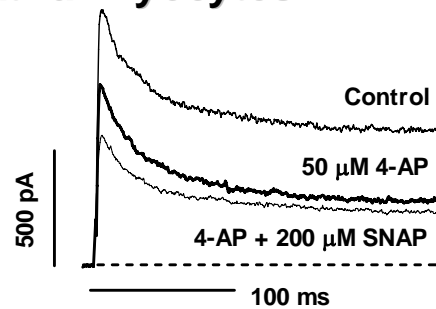
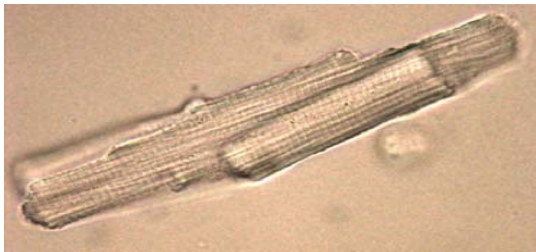
Molecular Biology



Action potentials in cardiac muscles



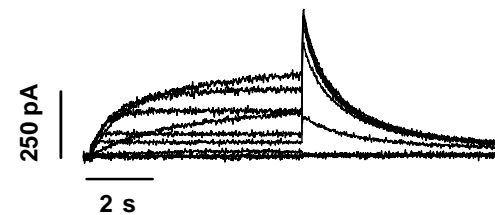
Ionic currents in human atrial myocytes



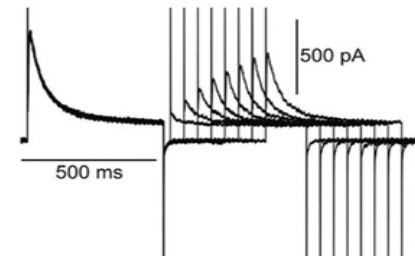
Human cloned channels transfected in cell lines



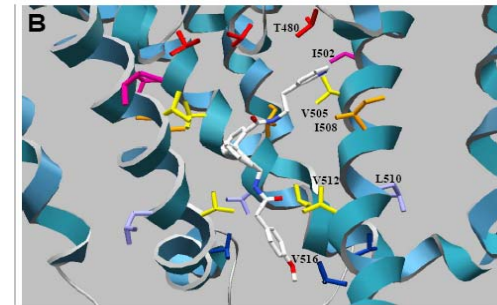
Macroscopic currents



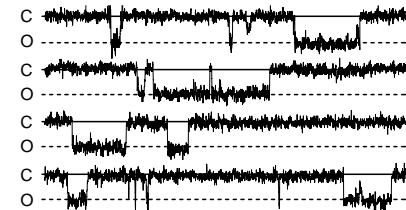
Kv4.3+R99H KCNE3



Ion channel molecular modeling



Single channel

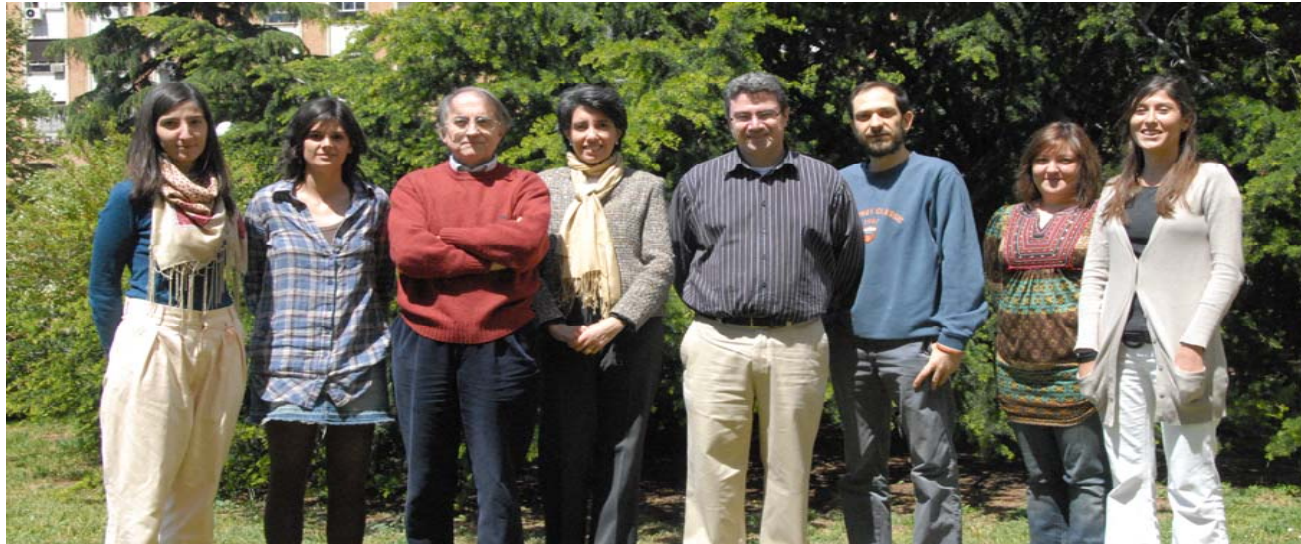


Site-directed mutant channels

Contribution of HERACLES to our Group

**HIRED WITH
HERACLES
FUNDS:**

**A. Ferret
I. Amorós
A. Barana**



**Ariadna
Ferret**

**Irene
Amorós**

**Juan
Tamargo**

**Eva
Delpón**

**Ricardo
Caballero**

**Ricardo
Gómez**

**Lourdes
Osuna**

**Adriana
Barana**

**GROUP:
UCM**

**INSTITUTO DE CC. DE LA SALUD
TALAVERA DE LA REINA**

**Evaluation of several
cardiovascular risk markers in
hypertensive and non-
hypertensive patients**

**HOSPITAL CLÍNICO SAN CARLOS
MADRID**

**Human atrial samples for
electrophysiological and proteomic
analysis coming from patients with and
without atrial fibrillation.
Access to the atrial tissue bank and the
mass spectrometry facilities.**

Servei Cardiologia.
Hospital Clínic Universitari. València -2008-
Research into ischemic heart disease and heart failure



Contribution of Heracles to our Group:

1. Possibility of hiring collaborators
2. Possibility of interaction with other groups in multicenter multidisciplinary projects
3. Access to techniques not available in our center

Implementation of the clinical risk score described by our group on patients with chest pain in other hospitals

American Journal of Emergency Medicine (2009) 27, 43–48



ELSEVIER

The
American Journal of
Emergency Medicine

www.elsevier.com/locate/ajem

Original Contribution

Limitations of risk score models in patients with acute chest pain ☆,☆☆

Alex F. Manini MD^{a,*}, Nina Dannemann BS^b, David F. Brown MD^c,
Javed Butler MD, MPH^b, Fabian Bamberg MD^b, John T. Nagurney MD, MPH^c,
John H. Nichols BA^b, Udo Hoffmann MD, MPH^b
on behalf of the Rule-Out Myocardial Infarction using Coronary Artery Tomography
(ROMICAT) Study Investigators

^aHarvard Affiliated Emergency Medicine Residency, Boston, MA, USA

^bCardiac MR PET CT Program, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

^cDepartment of Emergency Medicine at Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

Received 1 December 2007; revised 13 January 2008; accepted 14 January 2008

Abstract

Objectives: Cardiac multidetector computed tomography (CMCT) has potential to be used as a screening test for patients with acute chest pain, but several tools are already used to risk-stratify this population. Risk models exist that stratify need for intensive care (Goldman), short-term prognosis (Thrombolysis in Myocardial Infarction, TIMI), and 1-year events (Sanchis). We applied these cardiovascular risk models to candidates for CMCT and assessed sensitivity for prediction of in-hospital acute coronary syndrome (ACS). We hypothesized that none of the models would achieve a sensitivity of 90% or greater, thereby justifying use of CMCT in patients with acute chest pain.

Methods: We analyzed TIMI, Goldman, and Sanchis in 148 consecutive patients with chest pain, nondiagnostic electrocardiogram, and negative initial cardiac biomarkers who previously met inclusion and exclusion criteria for the Rule-Out Myocardial Infarction Using Coronary Artery Tomography Study. ACS was adjudicated, and risk scores were categorized based on established criteria. Risk score agreement was assessed with weighted κ statistics.

Results: Overall, 17 (11%) of 148 patients had ACS. For all risk models, sensitivity was poor (range, 35%–53%), and 95% confidence intervals did not cross above 77%. Agreement to risk-classify patients was poor to moderate (weighted κ range, 0.18–0.43). Patients categorized as “low risk” had nonzero rates of ACS using all 3 scoring models (range, 8%–9%).

Conclusions: Available risk scores had poor sensitivity to detect ACS in patients with acute chest pain. Because of the small number of patients in this data set, these findings require confirmation in larger studies.

© 2009 Elsevier Inc. All rights reserved.

Ginés Escolar, PhD, MD (PI)

- Servicio Hemoterapia Hemostasia.
- Haemostasis. Thrombosis.

Aleix Cases, PhD, MD (PI)

Servicio Nefrologia.
Uraemia. Endothelial Dysfunction.

Ana M. Galán, PhD (PI)

Servicio Hemoterapia Hemostasia.
Haemostasis. Serotonergic System.

Dolors Tàssies, PhD, MD (PI)

Servicio Hemoterapia Hemostasia.
Haemostasis. Molecular Genetics.

Maribel Díaz-Ricart, PhD (PI)

Servicio Hemoterapia Hemostasia.
Haemostasis. Endothelial Dysfunction.

Joan Carles Reverter, PhD, MD (PI)

Servicio Hemoterapia Hemostasia.
Haemostasis. Thrombosis.

**Irene López-Vilchez, PhD (contracted
by HERACLES, Post-Doc)**

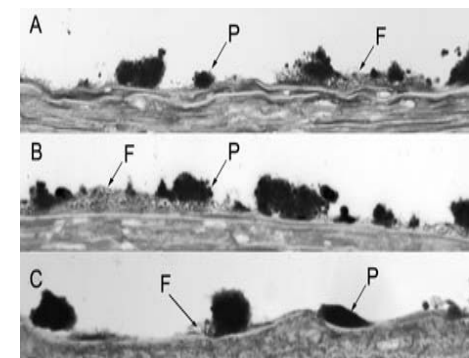
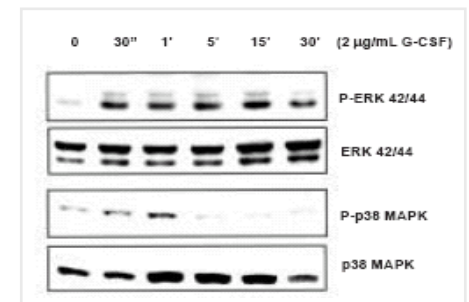
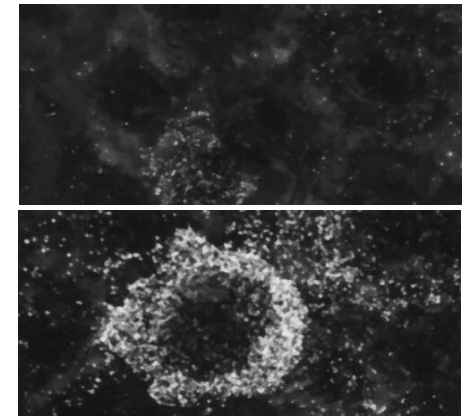
Servicio Hemoterapia Hemostasia.
Haemostasis. Serotonergic System.

CONTRIBUTIONS OF OUR GROUP TO HERACLES

- **Models of endothelial dysfunction**, analysis of **circulating endothelial cells** and corresponding progenitor in blood.
- Technological support with perfusion systems with human blood. Physiological useful approach to evaluate both inflammation and the **contribution of platelets to thrombotic processes**.
- Access to **patients with abnormalities in coagulation**.
- Understanding of the **hemostasis mechanisms and genetics**.

CONTRIBUTIONS OF HERACLES TO OUR GROUP

- Establishment of **close relationships with other groups** with clinical and epidemiological expertise in Cardiology.
- Enhanced presence in the research on atherothrombosis.
- **New areas of interest** on the involvement of serotonergic mechanisms in cardiovascular risk and endothelial dysfunction.
- Participation in scientific sessions on subjects of mutual interest.
- Preparation of **collaborative grants**.
- **Mutual feedback** that should result in further alliances.
- **Incorporation of a new member to our research group** (Post-Doc contracted by HERACLES), who would strengthen our scientific production.



GRANTS: Direct participation in two coordinated FIS grants from two HERACLES groups, **CARDIO-IDIBAPS** (coord: Magda Heras) and **LDFAO-GRIB** (coord: Jaume Roquer). Project entitled “*Células endoteliales circulantes y células progenitoras endoteliales en la enfermedad cardiovascular aguda. Correlación con la función endotelial y la evolución clínica*”.



JC Reverter, AM Galan, M Diaz-Ricart, I Lopez-Vilchez, A Cases, D Tassies, G Escolar.

SHARING KNOWLEDGE: We have shared our knowledge on the detection and analysis of circulating endothelial cells and endothelial progenitor cells in blood, with Susana Novella from the Group **FICUV** (coord: Carlos Hermenegildo).

PUBLICATIONS: Guasch E, Sionis A, Reverter JC, Andrea R, Loma-Osorio P, Freixa X, Heras M. Safety issues of adjunctive clopidogrel in patients discharged after percutaneous coronary intervention with stent placement and requiring oral anticoagulation. Int J Cardiol. 2009 [Epub ahead of print] **Collaboration with the Group CARDIO-IDIBAPS**

Fundació Investigació Josep Trueta (FIJT)

- 2003 & 2008-

PI J Sala

Associated Clinical Group

Contributions to HERACLES:

Large population databases

>12000 samples to the Biobank.

Clinical approach (Cardiology & family practice) for translational research

HERACLES contribution to FIJT:

Personnel stabilization.

Participation in multicenter multidisciplinary projects.

Mobility.



IMMUNOLOGY IMIM (NKRI-IMIM) -2008-

PI M López-Botet



IMIM-Hospital del Mar

University Pompeu Fabra (DCEXS)

IDIBAPS

Research lines and HERACLES collaborations (I)

Team I: Miguel López-Botet (IMIM-HMAR /UPF) and Ana Angulo (IDIBAPS)

- **Role of NK cell receptors in the immune response to human cytomegalovirus (HCMV) infection. Involvement in chronic inflammatory disorders (ML-B)**
- **Role of major immediate early components on CMV growth and pathogenesis (AA)**

HCMV infection and immunity in atherosclerosis

N. Romo J. Marrugat, M. Fitó, J. Sala, R. Masiá (HERACLES)

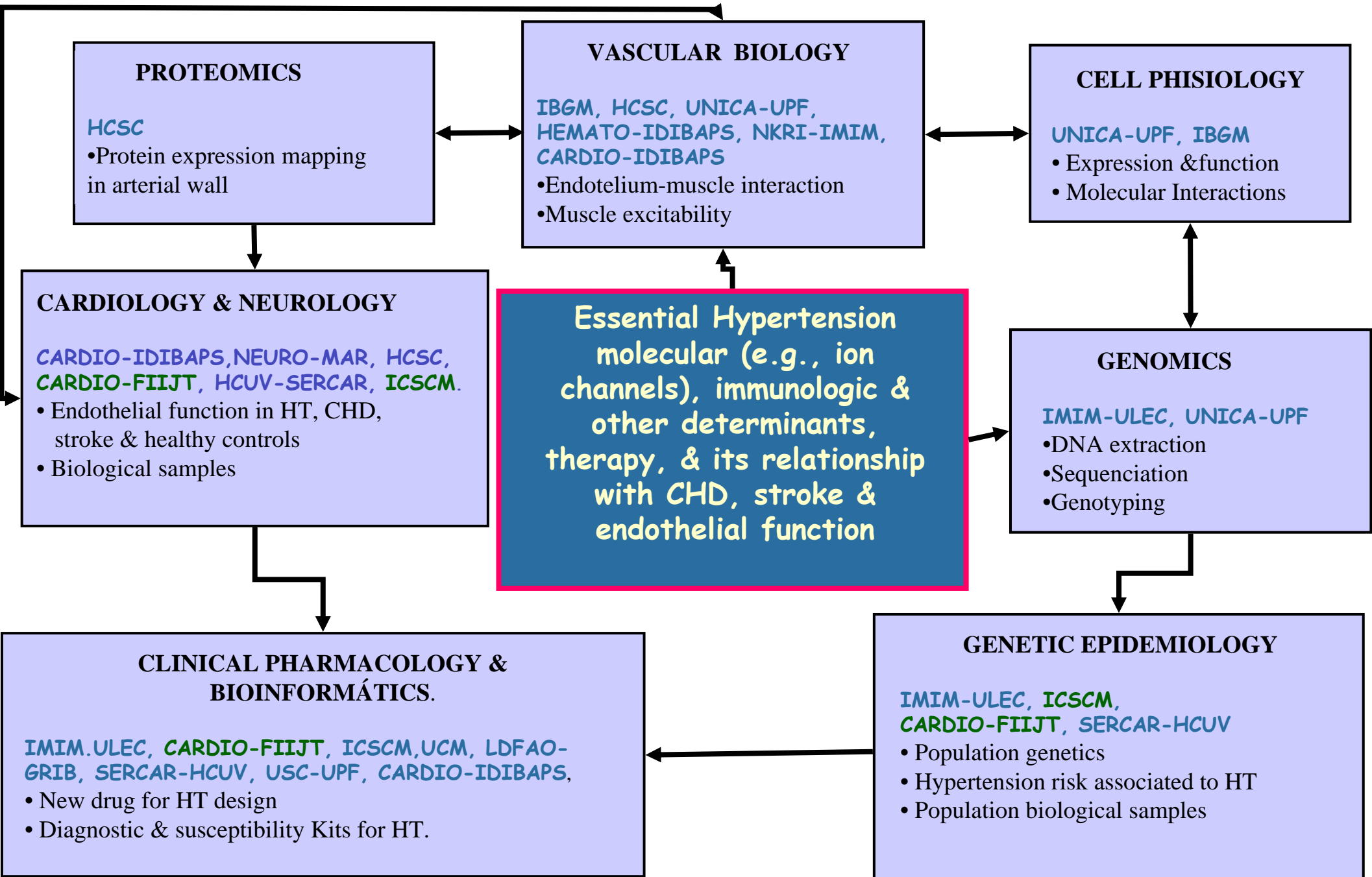
Research lines and HERACLES collaborations (II)

Team II : Cristina López-Rodríguez and José Aramburu, UPF

- Regulation of immune cell function by the transcription factor NFAT5 (CL-R)
- Signalling pathways involved in the activation of NFAT5 in leukocytes and other cell types (JA)

Role of NFAT proteins in inflammation-induced myocardial disease.

E. Roig, M Batlle, JL Pomar (HERACLES), JM Redondo (CNIC / RECAVA)



HT: hypertension , CHD: coronary heart disease, SMC Smooth muscle cell

Current research lines in HERACLES

Genetics, proteomics, molecular mechanisms, epidemiology, and clinical and treatment approaches to essential hypertension and cardiovascular diseases.

Inflammatory, cellular and molecular factors in vascular remodelling and new therapeutic options.

Physiopathology of endothelial dysfunction and clinical and therapeutic implications in arterial hypertension and cerebrovascular and coronary heart disease



HERACLES Organization

1- *Know-how and shared knowledge*

- Cell physiology
 - Molecular biology
 - Population proteomics and genetics
 - Translational Research (clinical, basic & epidemiology investigation, animal models and clinical pharmacology)
 - Epidemiology, prevention, and biostatistics.
 - Bioinformatics.
-

HERACLES Organization

■ **2- Platforms**

- Biobank (15000 participant DNA, serum & human artery samples) & shared data bases.
 - High throughput DNA Extraction & genotyping
 - Coordination of the HERACLES Network
 - **Technical secretariat:** biobank registry, sample transportation, minutes, administrative support
 - Web site www.redheracles.net
 - Training and mobility of investigators program.
-

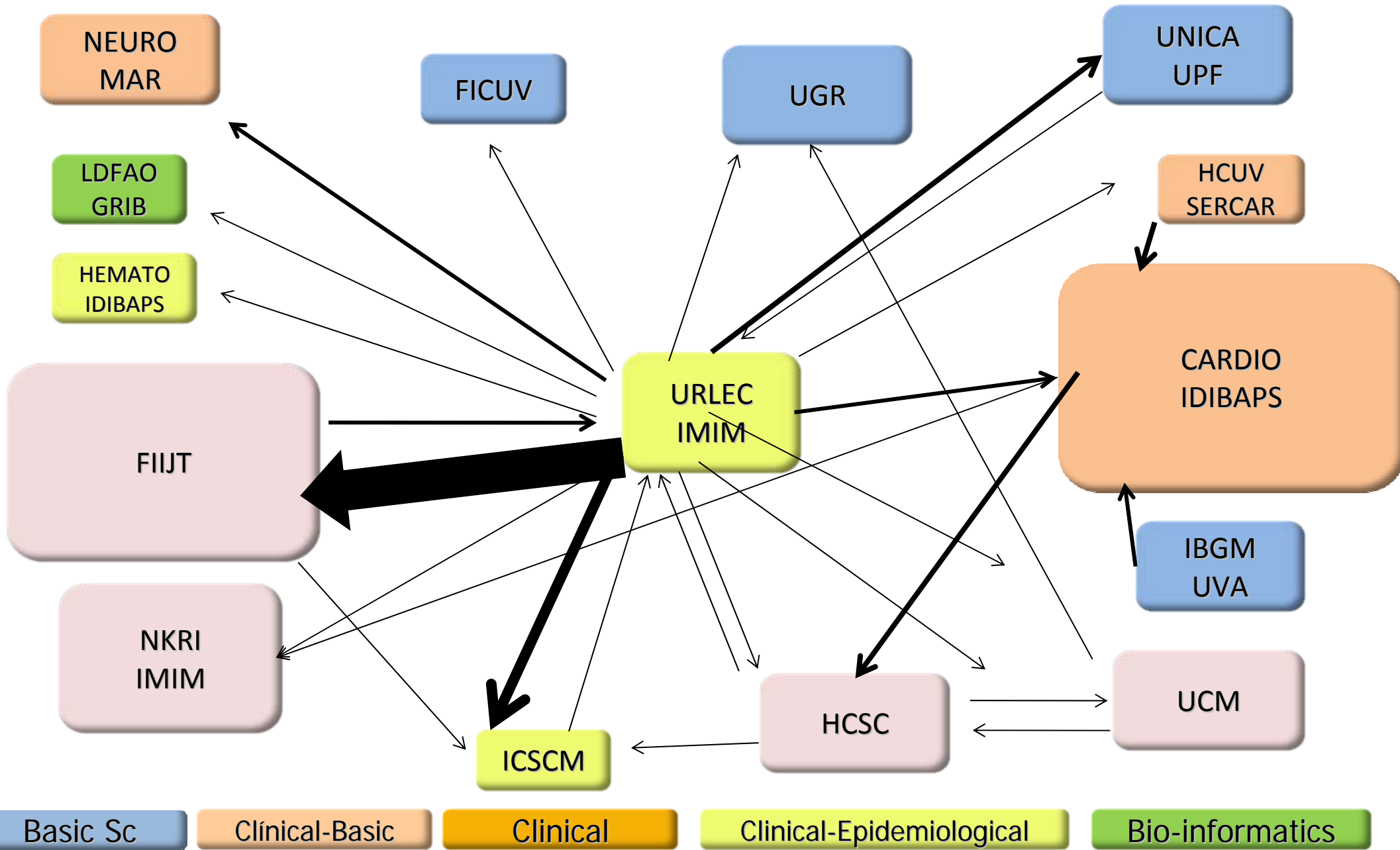
HERACLES achievements



Project-driven cardiovascular research Nnetwork of 8 Groups between 2003 and 2006. Enlarged up to 15 Groups so far. Since 2003:

- 76 original cooperative papers (out of a total of 607)
- HERACLES was scored with the highest qualification in the international evaluation in 2006

Original collaborative articles in HERACLES (76 papers)





Gain-of-function mutation in the KCNMB1 potassium channel subunit is associated with low prevalence of diastolic hypertension

José M. Fernández-Fernández,¹ Marta Tomás,² Esther Vázquez,¹ Patricio Orio,³ Ramón Latorre,³ Mariano Sentí,^{1,2} Jaume Marrugat,² and Miguel A. Valverde¹



commentaries

The β_1 subunit of the Ca^{2+} -sensitive K^+ channel protects against hypertension

Mark T. Nelson and Adrian D. Bonev

Department of Pharmacology, University of Vermont, Burlington, Vermont, USA.

Previous animal studies have demonstrated that the loss of the β_1 subunit of the large-conductance Ca^{2+} -activated K^+ (BK) channel leads to hypertension. A new study (see the related article beginning on page 1032) demonstrates that a gain in β_1 subunit function is associated with protection against diastolic hypertension in humans, underscoring the importance of the β_1 subunit and the BK channel in the regulation of vascular resistance.

shown to increase the apparent voltage- and Ca^{2+} -sensitivity of the pore-forming α subunit in heterologous expression systems (20–22). The importance of the β_1 subunit in arterial smooth muscle physiology is just emerging (6). Disruption of the gene encoding

● Cabe la posibilidad de identificar a aquellos pacientes más susceptibles de beneficiarse de un tratamiento selectivo, con menores efectos adversos

JOSÉ MARÍA FERNÁNDEZ-RÚA

MADRID. Una alteración genética asociada a un menor riesgo de padecer hipertensión arterial severa ha sido identificada por un equipo de científicos de la Universidad Pompeu Fabra, de Barcelona, dirigidos por Miguel Valverde. Este «escudo» genético está presente en el 20 por ciento de la población analizada: cuatro mil personas de la provincia de Gerona.

«Hemos identificado una característica genética que conlleva un cambio en la secuencia de una proteína. Este cambio favorece el estado de relajación arterial en las personas que presentan esta mutación frente a aquellas que no la tienen», según este investigador.

El hallazgo de que las personas con la tensión arterial más elevada tienen raramente esta característica genética, sugiere a este equipo científico que los portadores de la misma tienden a presentar cifras tensionales, especialmente la diastólica, más bajas y, por lo tanto, menos riesgo cardiovascular.

Estrategias farmacológicas

El resultado de este trabajo, en el que han participado también científicos chilenos y que aparecerá publicada el próximo día 2 en «The Journal Clinical Investigation», ha permitido al equipo de Miguel Valverde profundizar en los aspectos moleculares de la relación entre las dos proteínas (subunidades alfa y beta-1) que forman el canal «Maxi K» en el músculo vascular.

Por otra parte, este estudio presenta una doble vertiente. De un lado, dentro del marco de la investigación básica, se ha avanzado en el conocimiento de diferentes aspectos moleculares del funcionamiento de los canales de iones implicados en el control del tono vascular. De otro, la identificación de los genes con los canales de iones, de mutaciones en dichos genes y su repercusión sobre el control del tono vascular representa el primer paso hacia el desarrollo de nuevas estrategias tanto farmacológicas como de prevención de esta enfermedad. En opinión de Miguel Valverde, «cabe la posibilidad de identificar aquellos pacientes más susceptibles de beneficiarse de un tratamiento selectivo, con menores efectos adversos».

Aunque las causas de ciertas formas de hipertensión son conocidas —alteraciones en un único gen u otros trastornos orgánicos— en el 90 por ciento de los casos se desconocen por completo.

Les de cada 10 genètica que

L.C. / Barcelona aclarir, però, qu

quip d
: la U
Fabra
descob
la pol
la mut
la pr
ensió a
adors,
irahire
all, va
resta r
è-lules
s rebín
ubstàn
ontracc
paret
ra que
ueixen

ctor M
ue ha
investi

IC

el

S/DdeG

ac
ca

aclarir
tracta
soluta
perten
guen
la per
aques
segue
bits d
bles,
igualm
és qu
meny
scr-hc
és el
samer
persoi
ses to
tació g

Los investigadores, que han utilitzat com a mostra 4.000 persones de les comarques gironines, han començat a estudiar ara

La h
afect
de la
un d
de ri
laltia

Diariomedico.com > Especialidades > Cardiología

Ir a > ÁREA PROFESIONAL ÁREA CIENTÍFICA

MARTES
30 DE MARZO DEL 2004

el Periódico

38 Cosas de la vida SOCIEDAD

CIENCIA

Descubierta una mutación que reduce el riesgo de hipertensión

● La dolencia afecta al 30% de la población, pero sólo al 3% de los que portan la variante

● Los autores del hallazgo trabajan en un 'kit' de diagnóstico y en futuros fármacos

ANTONIO MADRIDEJOS
BARCELONA

Investigadores de la Universitat Pompeu Fabra (UPF) de Barcelona han descubierto una mutación genética, presente en el 20% de las personas analizadas, que reduce el riesgo de sufrir hipertensión porque favorece la regulación del tono vascular de las arterias. Aunque la hipertensión es una enfermedad multifactorial, vinculada a numerosos factores, nunca hasta ahora se había encontrado una mutación tan frecuente que estuviera vinculada de una forma tan directa con una menor predisposición: sólo el 3% de los portadores sufren hipertensión y, al mismo tiempo, sólo el 2% de los hipertensos son portadores.

El trabajo de campo se ha realizado con 4.000 personas de Girona, pero los investigadores creen que los resultados podrían ser extrapolables a otras zonas. La hipertensión, pato-

logía que sufre el 30% de la población adulta —12 millones en España, aunque la mitad de los afectados ni lo saben—, es uno de los primeros factores de riesgo cardiovascular.

La presión arterial está condicionada por dos factores principales: el gasto cardiaco (el bombeo de la sangre por el corazón) y la resistencia vascular (la contracción y dilatación de las arterias). La mutación descubierta por el equipo de la UPF se localiza concretamente en un gen que determina el intercambio de potasio y calcio del interior de las células de las paredes arteriales, en el llamado canal Maxi K, que es a su vez lo que determina que las arterias estén contraídas o dilatadas.

PATENTE REGISTRADA / Las células de quienes portan la mutación «inhiben la entrada de calcio y favorecen el estado de relajación arterial», explica Miguel Valverde, director del



De izquierda a derecha, Miguel Valverde, Marta Tomás, José Manuel Fernández, Jaume Marrugat y Mariano Sentí, ayer en la Pompeu Fabra.

estudio. El gen ya había sido identificado hace años, pero no la mutación. De hecho, se conocen muchos factores de riesgo para la hipertensión, como la sal, el tabaco y la obesidad, pero apenas procesos genéticos.

El trabajo, que se publica este mes en *The Journal of Clinical Investigation*, ha sido dirigido por el profesor Valverde en colaboración con científicos del Instituto de Investiga-

ción Médica de Barcelona (IMIM) y el Centro de Estudios Científicos de Valdivia, en Chile. Los investigadores, que han patentado el descubrimiento, trabajan ahora en una doble vía: en un kit de diagnóstico rápido, que aseguran sería muy sencillo e inmediato, y en un posible tratamiento personalizado mediante fármacos, para lo cual están abiertos a la colaboración con empresas. =

Jaume Marrugat, del IMIM de Barcelona.
FOTO: Rafa M. Marín



Una mutación genética reduce el riesgo de padecer hipertensión

ONA.— Un 20% de la población española tiene menos riesgo de padecer hipertensión arterial debido a una mutación que favorece la regulación vascular de las arterias, descubrimientos que hoy no públicos un grupo de investigadores catalanes.

Investigadores, dirigidos por el Miguel Valverde, de la Universidad Pompeu Fabra, han hallado una mutación genética que reduce el riesgo de padecer hipertensión debido a un proceso de intercambio de potasio y calcio del interior de las células de las paredes arteriales, que favorece que los vasos estén más relajados o dilatados, y por tanto, reducen el riesgo de padecer hipertensión en la presión sanguínea.

Como se ha visto, de las personas que sufren esta alteración genética sólo el 3% presentan hipertensión, un dato que revela la importancia de este hallazgo, y más si se tiene en cuenta que actualmente el riesgo de padecer hipertensión en la población adulta es elevado.

Además, se está estudiando el efecto de que, al parecer, la prevalencia de la mutación es superior en las mujeres, aunque la incidencia de hipertensión es similar en ambos sexos, una cuestión que podrá estar relacionada con los efectos de la mutación.

La hipertensión arterial está condicionada por el gasto cardiaco, que es el flujo de la sangre por el corazón, y la resistencia vascular, que es la oposición de las arterias a la dilatación de las arterias. La mayoría de los casos de hipertensión el origen está en una resistencia debida al diámetro de los vasos sanguíneos.

Los estudios que se han presentado en datos de 4.000 personas que participan en el estudio REGICOR de Girona, de las

cuales se han analizado las moléculas de la pared de los vasos sanguíneos, y especialmente un canal de potasio que es el que regula y facilita su tono y su flexibilidad.

Girona. El estudio se basa en las personas que forman parte del REGICOR de Girona y se han analizado



ELSEVIER

International Journal of Cardiology xx (2008) xxx–xxx

International Journal of
Cardiology

www.elsevier.com/locate/ijcard

Letter to the Editor

Novel mutation (H402R) in the S1 domain of KCNH2-encoded gene associated with long QT syndrome in a Spanish family

José J. Zamorano-León^a, Sergio Alonso-Orgaz^a, Javier Moreno^b, Rafael Cinza^b,
 María J. García-Torrent^b, Nicasio Pérez-Castellano^b, Julián Pérez-Villacastín^b,
 Carlos Macaya^{a,b}, Antonio J. López-Farré^{a,*}

^a Cardiovascular Research, Units of the Cardiology Department, Cardiovascular Institute, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, Spain

^b Arrhythmia, Units of the Cardiology Department, Cardiovascular Institute, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, Spain

Received 30 June 2008; accepted 29 November 2008

Abstract

Long-QT syndrome is a congenital cardiac disease resulting in ventricular arrhythmias and sudden death. Genetic mutations in two protein ion-channel genes, KCNQ1 and KCNH2. The mutations position in these genes provides additional information about the evaluation of the risk-stratification. In a Spanish family in whom previous repetitive syncope episodes, sudden death and pathological prolongation of the QT interval were documented, a novel heterozygous mutation in the KCNH2 gene (A1218>G) was identified. This mutation loading to amino acid substitution H420R in the S1 transmembrane domain of KCNH2. The new A1218>G mutation in the KCNH2 gene detected in this Spanish family causes arrhythmia manifestation in the carriers.

© 2008 Published by Elsevier Ireland Ltd.

Keywords: KCNQ1; KCNH2; Long QT syndrome; Arrhythmia; Mutation

1. Introduction

LQTS is characterized by prolonged ventricular repolarisation leading to a prolongation of the QT interval and a variable clinical course with arrhythmia-related syncope and sudden death [1].

Mutations in the potassium-channel coding genes KCNQ1 and KCNH2, are responsible of the most frequent forms of the long QT syndrome termed as forms 1 and 2 respectively and both genes explain the 60–70% of the diagnosed cases [2].

Asymptomatic patients and gene defect carriers with normal or borderline QTc, values are not uncommon in LQTS families. Therefore, it is probably of clinical importance to detect both

the genetic defect and the carriers within a family. The present study reports a Spanish family in which initially one member was clinically diagnosed with LQTS, and showed a novel missense mutation (H402R) in the S1 domain of the KCNH2-encoded gene.

2. Materials and methods

2.1. Clinical evaluation

The study family comprised 4 members in two-generations (Fig. 1A). The proband (patient Ia) was a 42-year-old woman diagnosed with LQTS in the Arrhythmia Unit of Hospital Clínico San Carlos, Madrid, Spain. The relatives (IIa, IIb and IIc) were subjected to clinical examination including 12-lead electrocardiography (ECG) where QT intervals were measured. Long QT-affected individuals were defined according to Priori et al., as QTc>440 ms for males and >460 ms for females [3].

* Corresponding author. Cardiovascular Research Unit, Cardiology Department, Cardiovascular Institute, Hospital Clínico San Carlos, C/ Profesor Martín Lagos s/n. Madrid 28040, Spain. Tel.: +34 913303000x7747; fax: +34 913303692.

E-mail address: learinv.hcsc@salud.madrid.org (A.J. López-Farré).



PROTECCIÓN DE DATOS
CONDICIONES GENERALES DE USO



Número 1994 | 20 Febrero 2008 | Actualizado diariamente a las 20 hs. | Declarado de interés científico por la OMC

TITULARES POR E-MAIL
SUMARIO
ACTUALIDAD
ÚLTIMA HORA
NOTICIAS
OMC Y SOC. CIENTÍFICAS
DOCUMENTOS E INFORMES
MEDICINA Y DERECHO
FISCAL Y TRIBUTARIO
DEBATES Y ENCUESTAS
TUBUNA ABIERTA, ANÁLISIS Y EL RINCÓN DEL LECTOR

OMC Y SOCIEDADES CIENTÍFICAS

SOCIEDADES

La genómica y la proteómica ofrecerán nuevas posibilidades ante la hipertensión arterial esencial o de origen desconocido, que supone el 90 por ciento de los casos

Abordar desde un ámbito multidisciplinar los mecanismos por los que se produce esta alteración constituye una de las finalidades de la Red Cardiovascular HERACLES, puesta en marcha en 2002 y que recientemente ha recibido de nuevo financiación hasta 2010, tal como se informa desde la SEC

EL MEDICO
Artrosis

BUSQUEDAS
ARCHIVO EL MEDICO
INTERNET

nature
genetics

Nat Genet 2009, 41(3): 334-341

Genome-wide association of early-onset myocardial infarction with single nucleotide polymorphisms and copy number variants

in Genetics Consortium*

Genome-wide association study testing single nucleotide polymorphisms (SNPs) and copy number variants with early-onset myocardial infarction in 5 controls. We carried out replication in 10 independent samples with an effective sample size of nine loci reached genome-wide significance (21q22 near *PHACTR1* and 2q33 in *PHACTR1*, 6p24 in *PHACTR1* and 2q33 in *PHACTR1*, 10q11 near *CXCL12*, 1q41 in *PHACTR1* and 1p32 near *PCSK9*). We tested for copy number variants (CNVs) but did not find any significant associations with early-onset myocardial infarction.

Structural variation, may account for some of the genetic risk for early-onset myocardial infarction not integrated assessed by SNP-based methods, including hybrid methods¹¹ to simulate each sample.

O.J.D.: 7800
E.G.M.: 58000

Halladas las nueve claves del infarto precoz

Un estudio con 25.000 voluntarios y participación española halla las mutaciones genéticas que comparten las personas con predisposición a sufrir un ataque cardíaco

M. Poveda

MADRID.- Al menos nueve genes -tres de ellos desconocidos hasta ahora- aumentan el riesgo de sufrir un infarto de miocardio precoz: el que se padece antes de los 50 años en los hombres y de los

El análisis más exhaustivo de estas zonas del genoma alteradas en la gente con susceptibilidad al infarto permitirá identificar los mecanismos causales de esta enfermedad que hasta ahora se desconocían y que podrán llevar a desarrollar nuevos medicamentos

Los hallazgos servirán para desarrollar nuevos fármacos y métodos diagnósticos

control de los niveles de colesterol en sangre -los genes LDLR y PCSK9- y un tercero está relacionado con los mecanismos de inflamación -el gen CXCL12- factores que influyen en el desarrollo de las placas de ateroma en las arterias.

Metges gironins troben nous gens que incrementen el risc d'infart

► L'estudi s'ha realitzat a milers de ciutadans, set-cents dels quals eren gironins
► El descobriment obre les portes a la prevenció i al tractament d'aquesta malaltia

Una investigació internacional realitzada a milers de ciutadans, entre ells set-cents gironins, ha descobert que existeixen un grup de característiques genètiques que augmenten el risc de patir un infart agut de miocardi. El treball s'ha

duït a terme per investigadors nord-americans i europeus, on han participat experts de l'Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM) de l'Hospital del Mar i també de l'hospital Josep Trueta de la ciutat de Girona. ►►

Weather as a Trigger of Stroke

Daily Meteorological Factors and Incidence of Stroke Subtypes

J. Jimenez-Conde^{a,b} A. Ois^a M. Gomis^a A. Rodriguez-Campello^a
E. Cuadrado-Godia^{a,b} I. Subirana^b J. Roquer^{a,b}

^aUnit of Neurovascular Research, Neurology Department, Institut Municipal d'Investigació Mèdica, Hospital del Mar, Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, ^bUnitat de Recerca de Lípids i Epidemiologia Cardiovascular, Institut Municipal d'Investigació Mèdica, Hospital del Mar, Barcelona, Spain

EL ICTUS Y LA PRESIÓN ATMOSFÉRICA

Los cambios en la presión atmosférica pueden ser el detonante de un ictus, según un estudio del hospital del Mar de Barcelona sobre la relación de los fenómenos atmosféricos con esta patología, ocasionada por una alteración de la circulación

Los cambios en la presión atmosférica pueden ser el detonante de un ictus

EFE BARCELONA. Los cambios en la presión atmosférica pueden ser el detonante de un ictus, según un estudio del hospital del Mar de Barcelona sobre la relación de los fenómenos atmosféricos con esta patología, ocasionada por una alteración de la circulación de la sangre en el cerebro. El estudio, publicado en la revista Cerebrovascular Diseases, se puso en marcha al observar que los ictus no se reparten de forma homogénea en el tiempo, y que en algunos días concretos las urgencias aumentan de manera significativa, según ha hecho público el centro.

Jordi Jiménez-Conde, se estudió si había alguna relación entre los ictus y los fenómenos atmosféricos, y para ello se estudió a 1.286 pacientes con ictus atendidos en el hospital, entre 2001 y 2003 en el hospital, a los que se dividió en dos grupos: los que sufrieron una hemorragia intracerebral y los que padecieron un ictus isquémico. Este segundo grupo, según el tamaño del área del infarto y la localización del vaso afectado, se dividió a su vez en infartos lacunares, que son de tamaño pequeño en forma de laguna y que afectan a arterias pequeñas de las partes profundas del tejido cerebral, y los no lacunares, que no reúnen estas características.

re en el cerebro. El publicado en la revista Cerebrovascular Diseases, se puso en marcha al observar que los ictus no se reparten de forma homogénea en el tiempo, y que en algunos días concretos las urgencias aumentan de manera significativa, según ha hecho público el centro. En el trabajo, coordinado por Jordi Jiménez-Conde, se estudió si había alguna relación entre los ictus y los fenómenos atmosféricos, y para ello se estudió a 1.286 pacientes con ictus atendidos en el hospital, entre 2001 y 2003 en el hospital, a los que se dividió en dos grupos: los que sufrieron una hemorragia intracerebral y los que padecieron un ictus isquémico. Este segundo grupo, según el tamaño del área del infarto y la localización del vaso afectado, se dividió a su vez en infartos lacunares, que son de tamaño pequeño en forma de laguna y que afectan a arterias pequeñas de las partes profundas del tejido cerebral, y los no lacunares, que no reúnen estas características.

SALUT

El canvi de temps dispara els vessaments cerebrals

J.E. BARCELONA

Un estudi portat a terme per metges del servei de neurologia de l'Hospital del Mar de Barcelona ha descobert que el nombre de vessaments cerebrals (ictus) és més alt quan es produeixen variacions importants en la pressió atmosfèrica.

Després d'estudiar els 1.286 pacients atesos per ictus a l'Hospital del Mar entre els anys 2001 i 2003, i comparar aquests casos amb les dades meteorològiques facilitades per l'Observatori Fabra, els experts han observat que "els ictus isquèmics no lacunars (obstrucció de la circulació de la sang en una zona rela-

tivament gran) tenen una relació amb les caigudes de la pressió atmosfèrica, mentre que els ictus hemorràgics tenen associació amb els augmentos d'aquesta variable meteorològica". En tot cas, el doctor Jordi Jiménez-Conde indica que "no té tant a veure en si aquell dia la pressió atmosfèrica és alta o baixa, sinó

NEUROLOGÍA SU SUBIDA SE ASOCIA A MÁS ICTUS HEMORRÁGICOS Y SU BAJADA A NO LACUNARES

La presión atmosférica actúa como factor gatillo del ictus

El descenso de la presión atmosférica actúa como un factor gatillo de los ictus no lacunares en sujetos con riesgo de sufrirlos, mientras que el aumento de esta variable meteorológica se ha asociado con más casos de ictus hemorrágicos, según un estudio en Cerebrovascular Diseases.

Patricia Morán Barcelona Las variaciones de la presión atmosférica actúan como factor gatillo del ictus, según un estudio que ha relacionado distintas variables atmosféricas (temperatura, humedad y presión atmosférica) con la incidencia de los accidentes cerebrovasculares (ACV) y sus distintos subtipos.

Esta investigación se publica en el último número de la revista Cerebrovascular Diseases y es obra de un equipo del Instituto Municipal de Investigación Médica (IMIM) y del Hospital del Mar de Barcelona.

El estudio, de diseño transversal analítico, se ha realizado a partir de una muestra de 1.286 ictus consecutivos atendidos durante tres años (de 2001 a 2003) del área de influencia del Hospital del Mar. Los ictus se han subdividido, según la clasificación etiológica de Hart (Type of ORG 1072 in Acute Stroke Treatment), en hemorrágicos e isquémicos; dentro de estos últimos, en lacunares y no lacunares.

Asimismo, se han tomado distintas variables meteorológicas registradas por el Observatorio Fabra, de Bar-



Delante, Ana Rodríguez, Jordi Jiménez Conde y Eva García-Ramallal; detrás, Elisa Cuadrado, Jaime Roquer y José Enrique Martínez Rodríguez, del Servicio de Neurología del Hospital del Mar.

principal es que se la halla una ligera asociación entre la presión atmosférica y el global de ictus. Y al analizarlo con cierto detalle, se ha comprobado el aumento de la presión

atmosférica se comprobó que esta variable desparece. Lo que sucede es que al bajar la presión atmosférica descienden las temperatura y la temperatura.

del IMIM Hospital del Mar no ha observado que las otras variables meteorológicas estudiadas -la humedad y la temperatura- influyen

LA RIOJA

ESTUDIO

Los cambios en la presión atmosférica pueden ser el detonante de un ictus

Los cambios en la presión atmosférica pueden ser el detonante de un ictus, según un estudio del hospital del Mar de Barcelona sobre la relación de los fenómenos atmosféricos con esta patología, ocasionada por una alteración de la circulación de la sangre en el cerebro. El estudio, publicado en la revista Cerebrovascular Disea-

ses, se puso en marcha al observar que los ictus no se reparten de forma homogénea en el tiempo, y que en algunos días concretos las urgencias aumentan de manera significativa, según ha hecho público el centro. En el trabajo se estudió a 1.286 pacientes con ictus atendidos entre 2001 y 2003 en el hospital. /EFE

LA GACETA

■ SALUD

Los cambios en la presión atmosférica pueden ser el detonante de un ictus

EFE/BARCELONA

Los cambios en la presión atmosférica pueden ser el detonante de un ictus, según un estudio del hospital del Mar de Barcelona sobre la relación de los fenómenos atmosféricos con esta patología, ocasionada por una alteración de la circulación de la sangre en el cerebro. El estudio, publicado en la revista Cerebrovascular Diseases, se puso en marcha al observar que los ictus no se reparten de forma homogénea en el tiempo, y que en algunos días concretos las urgencias aumentan de manera significativa, según ha hecho público el centro. En el trabajo, coordinado por Jordi Jiménez-Conde, se estudió si había alguna relación entre los ictus y los fenómenos atmosféricos, y para ello se estudió a 1.286 pacientes con ictus atendidos entre 2001 y 2003 en el hospital.

HERACLES achievements



■ Patents:

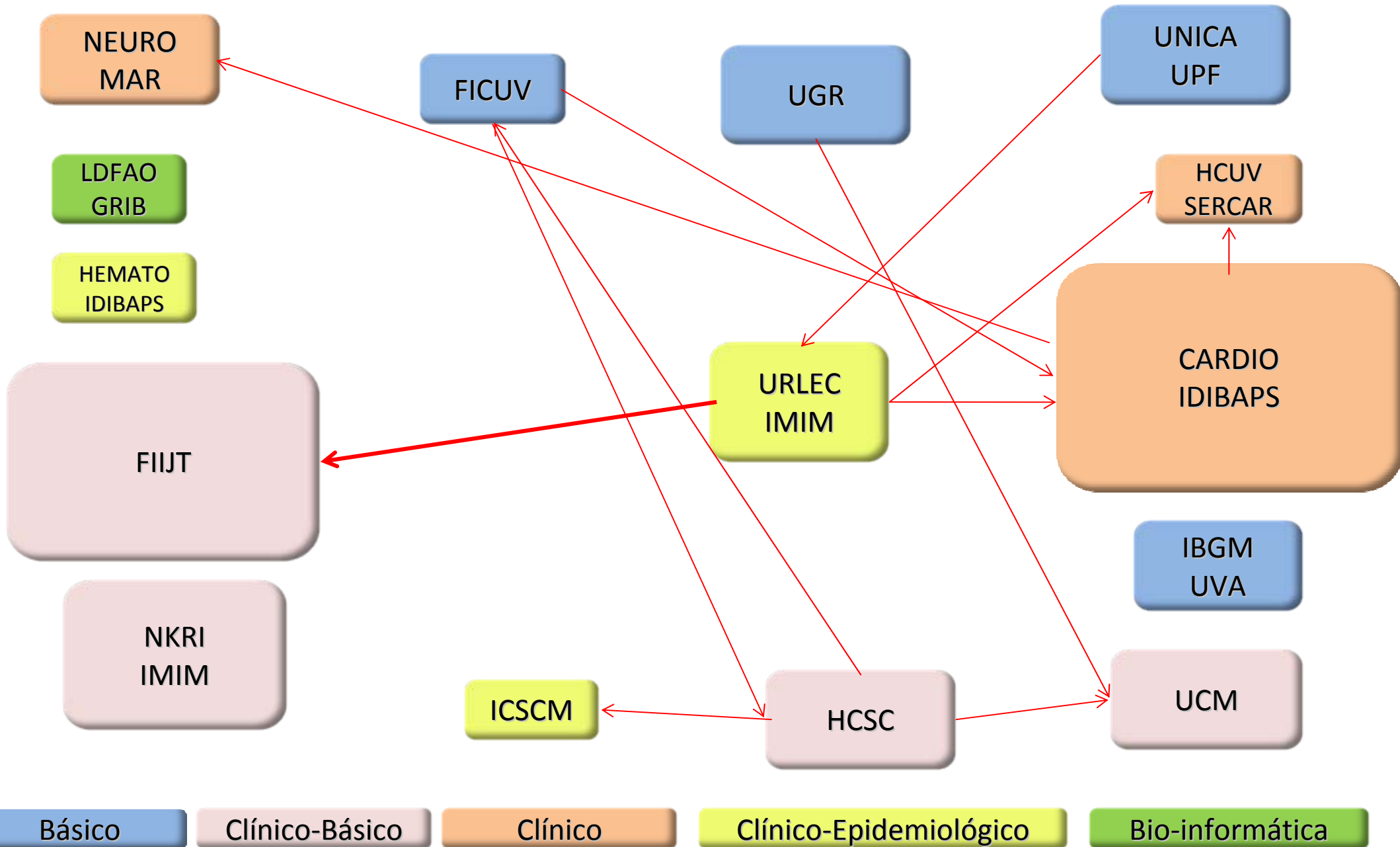
- ❑ “Método y kit para la detección del riesgo de padecer hipertensión” (29 marzo 2004). N° de registro: P200400883; Solicitud Internacional: P200400883
- ❑ Second patent presented in October 2008 (n° 08105518.8)

HERACLES achievements

A faint, light-colored statue of Heracles is visible in the background, showing the figure in a dynamic, athletic pose, possibly wrestling or fighting a lion. The statue is positioned on the left side of the slide, behind the text.

- 70 arterial samples or cell cultures for the **biobank**
- Maintenance of a specific DNA biobank (>**15.000 muestras**)
- Contracts for R-D with private sector
- **92 projects funded in competitive calls: 14** are ongoing or completed collaborative projects

HERACLES. Colaboraciones en PROYECTOS



HERACLES achievements



- 7 investigators awarded with mobility and training funds
- 4 new Groups incorporated in 2008
- The most powerful high throughput DNA extraction platform operative by the end of 2009
- 11 courses/conferences/workshops/symposia promoted or sponsored

HERACLES achievements a permanent call for mobility and

CONVOCATORIA DE AYUDAS DE FORMACIÓN Y MOVILIDAD RED HERACLES

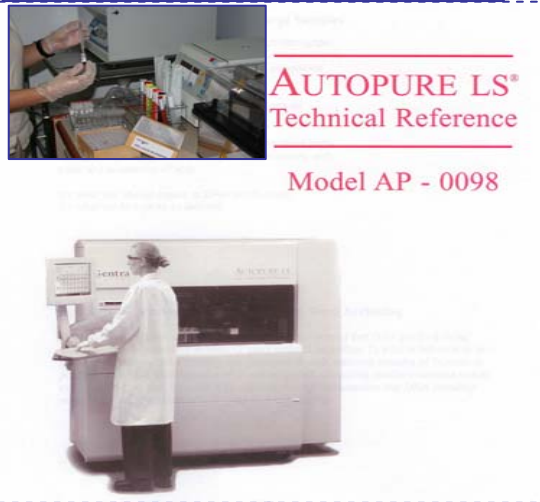
AYUDAS PARA ESTANCIAS EN CENTROS DE LA RED DE INVESTIGADORES 2007

Antecedentes: Las bases de la convocatoria de redes 2006 (BOE núm 19 junio 2006, RESOLUCIÓN de 13 de junio de 2006,) preven que el centro coordinador de las redes disponga de fondos para movilidad y formación para los miembros de la red. Para lleva a cabo esta misión el centro coordinador de la Red HERACLES convoca las presentes ayudas.

Plazo de presentación: convocatoria abierta durante todo el año 2007.

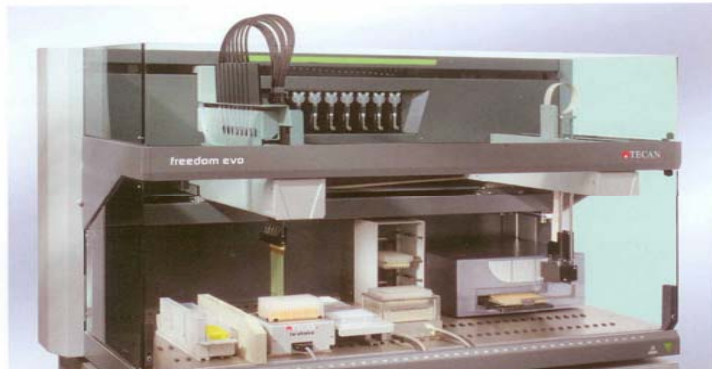
Objeto: Favorecer la adquisición e intercambio de conocimientos y técnicas de laboratorio u otros, el contacto, la preparación de proyectos y de publicaciones y el intercambio científico entre grupos de investigación mediante la financiación de estancias de investigadores en centros de la Red Heracles, y excepcionalmente en otros centros, y para la participación en cursos.

Core Platform for DNA extraction



2008: 2 technicians

2008 Quality control Nanodrop & picogreen



Freedom EVO 150 – A core element in managing liquid handling and robotics tasks in busy, small routine laboratories or medium to high throughput research and diagnostic laboratories. The larger footprint significantly increases the interface area of devices enabling a broad range of complete process automation solutions in, for example, analytics, molecular biology, pharmaceutical discovery and validation, forensics, analytical chemistry and food quality assurance.



2008: Robot Tecan: sample distribution and replication of plaques.
Normalization of samples

REGISTRO DE MUESTRAS BIOLÓGICAS Y MOVIMIENTOS. RED HERACLES 2007-2010

Número de centro y acrónimo: 0000 ULEC/IMIM (j.marrugat); 0001 ICSCM (a. segura); 0002 UNICA-UPF (m.valverde); 0005 FICUV (c.hermenegildo);
 0006 UGR (jm duarte); 0008 HCP-IDIBAPS (m.heras); 0009 GRIB (m.pastor); 0010 HCSC (a.lópez-farre); 0013 IBGM-UVA (jr lopez);
 0014 UCM (j.tamargo); 0015 NEURO-MAR (j.roquer); 1001 HCUV-SERCAR (j.sanchis);
 1003 HEMATO-IDIBAPS (g.escolar); 1004 FIJIT (j.sala); 1005 NKRI (jm.lópez-botet);

* . Muestra primaria: la que por primera vez se envía a un centro receptor desde el centro que la genera.

. Muestra secundaria: fragmento o extracto de una muestra primaria que se envía desde un centro receptor a otro centro receptor.

	primaria o secundaria ±	NUMERO n centro/ n muestra	FECHA ENVIO	HORA ENVIO	TIPO DE MUESTRA	ACRONIMO CENTRO ORIGEN	ACRONIMO CENTRO DESTINO	FECHA RECEPCION	RECEPCION	OBSERVACIONES
1	1	0005/0001	27/2/07	ok	Ext. Celular	0005 FICUV (c.hermenegildo)	0010 HCSC (a.lópez-farre)	28/2/07	Ok	
2	1	0008/0002	13/4/07	14:00	Uterina	0008 HCP-IDIBAPS (m.heras)	0013 IBGM-UVA (jr lopez)	14/4/07	Ok	
3	1	0008/0003	4/5/07	14:00	Uterina	0008 HCP-IDIBAPS (m.heras)	0013 IBGM-UVA (jr lopez)	5/5/07	Ok	
4	1	0000/0004	15/5/07	16:00	Renal	0000 ULEC/IMIM (j.marrugat)	0013 IBGM-UVA (jr lopez)	16/5/07	Ok	Tumor renal
5	1	0015/0005	21/5/07	14:00	Carotida	0015 NEURO-MAR (j.roquer)	0013 IBGM-UVA (jr lopez)	22/5/07	Ok	
6	1	0005/0006	21/5/07	ok	Ext celular	0005 FICUV (c.hermenegildo);	0010 HCSC (a.lópez-farre)	22/5/07	Ok	Estenosis Carotidea
7	1	0000/0007	22/05/07	16:00	Aorta	0000 ULEC/IMIM (j.marrugat)	0013 IBGM-UVA (jr lopez)	23/5/07	Ok	Donante órganos (avc)
8	1	0000/0008	22/05/07	16:00	Renal	0000 ULEC/IMIM (j.marrugat)	0013 IBGM-UVA (jr lopez)	23/5/07	Ok	Enfermedad poliquística del adulto (EPQA)

A Sample of Scientific meetings and courses promoted by HERACLES 2007-2009

- **Beyond Frontiers: Atherosclerosis and Air Pollution**, International Conference & Workshop, Barcelona, 24 y 25 de Abril de 2008, PRBB de Barcelona
- **I Simposio de Prevención en el Fútbol**, Nuevos retos en el avance del conocimiento científico de la medicina en el fútbol. Madrid, 24 y 25 de Abril de 2008, Hospital Clínico San Carlos
- **X Simposio Internacional Actualización en el Tratamiento Antitrombótico**, ¿Qué hemos aprendido en los últimos 10 años? Barcelona, 9 de Mayo de 2008. Hotel Fira Palace
- **30 Aniversario del proyecto REGICOR 1978-2008**. Jornada Científica Internacional. Girona, 30 de Mayo de 2008. Centre Cultural La Mercè.
- **Reunión Científica HERACLES**. Madrid, 26 y 27 de Junio de 2008. Hospital Clínico San Carlos
- **CURSO: Las Dimensiones de las Enfermedades Cardiovasculares en España**. De la etiopatogenia a la prevención. Barcelona, 15,16 y 17 de septiembre de 2008, PRBB
- **CURSO: Enfermedades cardiovasculares: de los mecanismos moleculares a la prevención**. Universidad de Talca, Chile, 25 y 26 de septiembre, 2008)

Some challenges for HERACLES to face

- Improve the web site and translate it into English.
 - To keep on deepening mutual trust.
 - To further exploit the advantages of collaborating under multidisciplinary approach.
 - Persist in applying to competitive calls for research projects
 - To focus on Europe and US to search new partners and calls for projects.
-

Some challenges for HERACLES to face

- To work out the relationships with the private sector (R+D+I):
 - Look for industry interested in R+D+I to promote collaborative projects (PETRI, CEDETI, CIDEM...)
 - To patent selectively
 - To organize Spin-offs whenever possible
 - Bench-to-bed translation of research results
 - Bed-to-bench feedback for important issues to be solved
-

The HERACLES teams

www.redheracles.net

Founding HERACLES
Barcelona, IMIM 2003



Continuing/enlarging HERACLES
Valladolid, IBGM 2007



Further enlargement HERACLES
Madrid, HCSC-UM 2008

