

La Dra Marta Ruiz Ortega se licenció en Ciencias Químicas por la Universidad Complutense de Madrid en 1992 y se doctoró en Bioquímica y Biología Molecular en la UCM en 1996 con premio Extraordinario. Completó su formación posdoctoral en distintos centros internacionales, incluidos USA (Vanderbilt University, School of Medicine, Tennessee) y Alemania (Freie Universitat, CHARITE, Berlin).

La Dra Marta Ruiz Ortega lleva 20 años dirigiendo un grupo de investigación en biomedicina centrado en el estudio de patologías cardiovasculares y renales. Su experiencia investigadora viene avalada por 4 sexenios de investigación (último: 2015), publicaciones de alto impacto (mas de 150 en pubmed, con h-index 53 -fuente wok of science-), revisiones y editoriales invitadas. Desde 2007 es Profesor Contratado Doctor del departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid (UAM), tras un contrato postdoctoral del Programa Ramón y Cajal con evaluación I3 positiva, y fue acreditada a Catedrático por la ANECA en 2013.

Actualmente dirige el grupo de investigación (Biología Molecular y Celular en Patología Renal y Vascular) de la UAM, que en este momento está formado por dos contratados postdoctorales (Programa Sara Borrell, y Ayuda CAM), un técnico (de FP de anatomía patológica), cuatro becarios pre-doctorales (Licenciados en Ciencias Biológicas y Bioquímica) que están realizando sus tesis doctorales bajo su dirección, y ha recibido financiación continuada como investigador principal en los últimos 20 años (mas de 10 proyectos del plan nacional: PI17/000119; 2018-20), proyectos Europeos (IWG Impulsion project of the ERA-EDTA, Beca Bayer, Dialok del FP6, Marie Skłodowska-Curie Grant), y de redes (ISCI-RETIC REDINREN; 2012-17 y FIBROTEAM. S2010/BMD-2321; 2012-15, y NOVELREN-CM: B2017/BMD-3751, 2019-21). Actúa como experto y/o evaluador en comisiones de I+D internacionales (Honk-Kong, Irlanda, Francia), nacionales y regionales, y como revisor para varias revistas indexadas. Su actividad docente viene sustentada por 4 quinquenios docentes, participa en actividades docentes en la Facultad de Medicina UAM, en másteres y cursos de verano. Ha dirigido 14 tesis doctorales y en la actualidad está dirigiendo cuatro.

Principales líneas actuales de investigación:

1. El estudio del sistema renina angiotensina en la patología humana: implicación en diversas enfermedades (hipertensión, enfermedad renal crónica, patologías cardiovasculares y daño hepático y, mas recientemente, en malaria cerebral).
2. Estudio de mecanismos moleculares implicados en fibrosis tisular experimental y humana. Descripción de nuevos mediadores: el CTGF/CCN2 (connective tissue growth factor).
3. Papel de la ruta EGFR en enfermedades crónicas: Transactivación del EGFR como mecanismo clave en la inflamación / Descripción de CTGF/CCN2 como un nuevo ligando de EGFR
4. Estudio de la respuesta inmune Th17 en la enfermedad renal crónica, en el peritoneo dañado como consecuencia de la diálisis y en las complicaciones cardiovasculares de los enfermos renales.
5. Gremlin nueva diana terapéutica y biomarcador en la enfermedad renal crónica
6. Investigación de mecanismos epigenéticos en el daño renal.

Trayectoria en investigación

La principal línea de investigación de la Dra Ruiz-Ortega se ha centrado en el estudio del **sistema renina angiotensina en la patología renal y vascular** (Varios proyectos de la Dra Ruiz-Ortega como IP: CAM08.4/0017/2000; SAF2005-03378; FIS PI020513). Una de las aportaciones más relevantes a nivel científico ha sido la descripción de una nueva función de la Angiotensina II, por la cual este péptido vasoactivo participaría en el reclutamiento de células inflamatorias, relevante en aterosclerosis (Circulation 1997;95:1532-1541; citas=391) y en la patología renal (J. Immunol 1998;161:430-438; citas=254). Estos resultados contribuyeron ampliar el conocimiento de las señales intracelulares de actuación de la Angiotensina II, demostrando, in vivo e in vitro, un nuevo mecanismo de acción molecular: la activación del factor de transcripción NF-kB vía receptores AT1 y AT2 (estudios publicados en Circ.Res.86:1266-1272,2000; citas=221, Am.J.Pathol 158:1743-1756,2001; citas=113, Nephrol.Dial. Transplant.16:1-7,2001; Kidney Int 64:S33-S38, 2003, y presentados en Reuniones Internacionales, como comunicaciones orales, premio a la mejor comunicación del Congreso Nacional de Cardiología 2000 y de la EDTA-ERA Amsterdam 1996). La relevancia de estos resultados ha sido destaca por un Editorial dedicado por Sadoshima (Cytokine actions of

angiotensin II. *Circ.Res.* 86:1187-1189,2000), y por F.C. Luft (Angiotensin II, the AT2 receptor and nuclear factor-KB activation, *Kidney Int* 61:2272-2273,2002). Estas investigaciones han recibido varios premios (Premio Internacional de Portugal BIAL 2001), destacado el **premio Aula Médica a la trayectoria de Investigador Joven en Nefrología** (2005). La relevancia internacional en este tema se demuestra por revisiones en revistas de alto prestigio en el ámbito de nefrología e hipertensión (*Nephrol.Dial.Transplant.* 15:561-565,2000; *Current.Opin.Nephrol.Hypertens.* 10:321-329,2001, *Curr.Med.Chem.* 2:379-394,2003; *Curr.Opin.Nephrol.Hypertens.* 15:159-66,2006) y que la Dra Ruiz-Ortega fue Editor de un número especial sobre Angiotensina II en la revista *Antioxidant and Redox Signaling* 2005;7:1258-1260. Dentro de esta línea de investigación también ha estudiado los efectos biológicos de los fragmentos de degradación de la Angiotensina, AngIII y AngIV (*Kidney Int.* 54:S41-S45,1998; *Kidney Int.* 57:2285-98,2000; *J.Am.Soc.Nephrol.* 13:1162-1171,2002; *Circ.Res.* 96:965-973,2005). Además, en un estudio realizado en colaboración con el Dr. Thomas Walther (proyecto de Cooperación España-Alemania: HA2004-0006) se describió que la Angiotensina-(1-7) vía su receptor Mas regula la respuesta inflamatoria renal (*PLoS One.*2009;4(4):e5406). En colaboración con los Drs. Rodríguez-Puyol de la UAH se ha demostrado la importancia de proteínas quinasas como ILK en la respuesta inflamatoria inducida por Angiotensina II (*Clin Sci.* 2014;127(1):19-31; editorial dedicado: Integrin-linked kinase: a new member of the kinases involved in hypertensive end-organ damage? Obama T, Eguchi S. *Clin Sci.* 2014;127(1):15-7). Mas recientemente en colaboración con el NY ha demostrado que la importancia de la Angiotensina II en la malaria cerebral (*J.Clin.Invest.* 2016;126:4016-4029). Actualmente investiga los mecanismos implicados en el daño renal (proyecto PI17/000119). Estos estudios han sido presentados en congresos nacionales e internacionales (travel grant ERA-ETDA 2015, Dra. Alique), y la Dra Ruiz Ortega ha sido invitada en diversos Meetings de las Gordon Research Conferences y, recientemente a una conferencia en el American Heart Congress Orlando 2015.

Una línea de investigación ya finalizada se centró en el estudio de los efectos celulares de los inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA reductasa (o estatinas) en varias patologías. Los principales resultados fueron: En el área cardiovascular, la demostración de que las estatinas inhiben varios sistemas de señalización intracelular activados por Angiotensina II (quinasas RhoA/Rho, y procesos redox) implicados en la regulación de CTGF en CMLV in vitro e in vivo en aorta, y en vasos de resistencia (*Hypertension* 2007;50(2):377-83; *Hypertension* 2009;54(1):142-9; Proyectos: FIS 01/3130; FIS PI020822; SAF2005-03378), y en hígado se describió que la atorvastatina atenúa las acciones patogénicas de Angiotensina II (*Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*; 2009;296(2):G147-56). En patología renal, observamos que en células tubulares los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, aunque disminuyen la activación de varias proteínas quinasas inducidas por Angiotensina II solo disminuyen de forma parcial la fibrosis causada este factor (*Pharm Res.* 2008;25(10):2447-61; Proyectos SAF2005-03378; Dialok del 7 programa marco de la UE; LSHB-CT-2007-036644). Hemos demostrado que estatinas aumentan la ruta del TGF- β /Smad, regulando los niveles de ligandos, receptores, proteínas de la vía (Smad) y respuestas celulares en CMLV, incluyendo apoptosis y acumulación de matriz extracelular. Estos resultados demuestran que la vía TGF- β /Smad es esencial para las acciones de las estatinas en CMLV (*PLoS ONE.* 2008;3(12):e3959). La relevancia de estos resultados ha sido confirmada en el modelo de aterosclerosis experimental en ratones deficientes en apolipoproteína E por otros autores. En esta línea se ha observado que las estatinas inhiben la activación de Smad y síntesis de proteínas de matriz inducida por Angiotensina II en CMLV in vitro y en aorta de rata (*PLoS One.* 2010;30;5(11):e14145; Proyecto Novartis. Sociedad Española de Cardiología).

La Dra Ruiz-Ortega lleva mas de 10 años investigando los **mecanismos moleculares implicados en la fibrosis**. Los resultados más importantes en este campo ha sido la descripción de un nuevo mediador, el CTGF/CCN2 (connective tissue growth factor) en la fibrosis renal y vascular causada por péptidos vasoactivos como Angiotensina II y endotelina (*Circulation.* 2003;108:1499-1509; *Am.J.Pathol.* 2003;613:1937-1947; *Circ Res.* 2005;97:125-134; proyectos previos: SAF2005-03378; FISS PI020822). Una relevante contribución a este campo ha sido demostrar que la Angiotensina II regula directamente la ruta de señalización de las Smad, el principal mecanismo de actuación del TGF- β (*Circulation* 2005;111:2509-2517; *Kidney Int.*74:585-95,2008; Editoriales dedicados: *Circ Res.* 2006;98:988-9, *Kidney Int.* 2008;74,551-553, revisiones invitadas: *Cardiovasc Res.*74:196-206,2007). También ha publicado resultados negativos, como el hecho de que Angiotensina II contribuye a la fibrosis

renal de forma independiente de la activación de la ruta Notch (PLoS One. 2012;7(7):e40490) y que en pacientes hipertensos esta vía no está activada en el riñón (estudio translacional, Nefrología. 2014;34(3):369-376), poniendo en evidencia algunos estudios que sugieren que componentes de la vía Notch podrían ser usados como biomarcadores de progresión de daño renal y remarcando que son necesarios más estudios antes de proponer el bloqueo de Notch como estrategia terapéutica en patologías renales.

En los últimos años el grupo de la Dra Ruiz-Ortega se ha centrado en el estudio del papel de CTGF/CNN2 en la patología renal y vascular investigando los mecanismos moleculares implicados. Así, ha demostrado que además de actuar como un mediador profibrótico CTGF promueve la inflamación renal aguda activando la ruta de señalización del factor NF-kappa (JASN. 20:1513-26, 2009), que dio lugar a una patente (WO2005120231-A1, con Fibrogen, CA, USA). Continuando con esta línea ha descrito que CTGF induce una respuesta inflamatoria crónica en riñón mediada por la activación de la respuesta inmune Th17 (Lab Invest. 93:812-24, 2013), demostrando que CTGF es un nuevo inductor de la diferenciación de linfocitos T CD4 a células Th17 con una capacidad similar a lo observado por IL16. También ha demostrado que el bloqueo de la citoquina efectora IL17 disminuye el daño renal experimental (Lab Invest. 93:812-24, 2013) y la fibrosis peritoneal (Kidney Int. 86:303-15, 2014. PLoS One. 3:9(10):e108477,2014). Estos estudios recibieron la beca de la ERA-EDTA a uno de los mejores 10 abstracts presentados por investigadores jóvenes (Raquel Rodrigues) del 49th ERA-EDTA Congress (Paris, France, 2012). Además, recientemente ha descrito que CTGF es un nuevo ligando del receptor EGFR (J Mol Cell Biol. 5:323-35,2013) y que CTGF a través de este receptor induce una respuesta proinflamatoria vascular al activar la ruta EGFR/Nox1/NF-kB (Antioxid Redox Signal. 22:29-47, 2015).

El estudio de la ruta EGFR y su potencial modulación farmacológica es una línea muy relevante de la Dra Ruiz-Ortega. Inicialmente observó que la transactivación del EGFR conduce a la activación de la vía ERK, y este mecanismo es clave en los procesos fibróticos (J Am Soc Nephrol. 2010;21(2):237-48). Recientemente ha descrito dos importantes hallazgos: CTGF/CNN2 es un nuevo ligando de EGFR (comentado anteriormente; J Mol Cell Biol. 2013;5:323-35) y que la transactivación del EGFR regula el daño renal inducido por TWEAK, proceso mediado por ADAM-17 (J Pathol. 2013;231:480-494; Curr Opin Nephrol Hypertens. 2014;23(1):93-100), estos últimos estudios realizados en colaboración con el Dr. Eguchi (Temple University School of Medicine, Philadelphia, USA). Este trabajo ha recibido en 2014 el premio Íñigo Álvarez de Toledo de la Fundación Renal FRIAT.

Respecto a nuevos mediadores implicados en fibrosis, llevamos varios años colaborando con el Dr. S Mezzano de la Universidad Austral de Chile, evaluando la hipótesis de que el gen de desarrollo Gremlin pueda ser un mediador y biomarcador de daño renal. Los primeros estudios mostraron que Gremlin está muy expresado en pacientes con enfermedades renales progresivas en áreas túbulo intersticiales asociado a fibrosis y se colocaliza con TGF- β (Transplant Proc; 2008;40:734-9; Nephrol Dial Transplant 2007;22:1882-1890; proyectos colaboración internacional: A/9571/07; Fondecyt1120480). Posteriormente, hemos demostrado que en células tubuloepiteliales en cultivo **Gremlin induce transdiferenciación a miofibroblastos y aumenta la producción de matriz extracelular en fibroblastos** lo que sugiere que puede contribuir a la fibrosis renal (Nephron Exp Nephrol. 2013;122:62-74), y ha descrito que la activación de la vía TGF- β /Smad participa en la fibrosis inducida por Gremlin (*Biomed Res Int.* 802841,2014). El grupo del Dr. Mezzano ha desarrollado un ratón transgénico que sobreexpresa Gremlin específicamente en la célula tubular y que muestra mayor susceptibilidad al daño renal causado por la administración de ácido fólico y asociado a diabetes inducida por estreptozotocina (PLoS One. 2014;9(7):e101879; Am J Physiol Renal Physiol. 2015 ;309(6):F559-68). Nuestro siguiente objetivo es determinar si Gremlin puede ser un biomarcador de daño renal (estudios en marcha proyecto; Fondecyt 1120480 y PI14/0041).

Indicadores generales de calidad de la producción científica

ResearcherID; D-3584-2012

Total Pub. Q1: 165 // Total Pub. Q1 (últimos 10 años) 83

Total Citas: 10.892 (sin citas propias 9805) Citas medias /años: 389

[h Index: 53](#) (Enero 2020; JCR)

Sexenios: 4 (último: 2015).