



<b>Parte A. DATOS PERSONALES</b>		<b>Fecha del CVA</b>	22-01-2020
Nombre y apellidos	Ricardo Caballero Collado		
Núm. identificación del investigador	Researcher ID	K-3573-2014	
	Código Orcid	0000-0002-6424-9687	

**A.1. Situación profesional actual**

Organismo	Universidad Complutense de Madrid
Dpto./Centro	Dpto. de Farmacología / Facultad de Medicina
Dirección	Plaza de Ramón y Cajal s/n 28040-Madrid
Categoría profesional	Catedrático de Universidad
Espec. cód. UNESCO	320802, 320808, 320903
Palabras clave	Electrofisiología celular cardiaca. Farmacología cardiovascular. Canales iónicos cardiacos, Fibrilación auricular. Canalopatías.

**A.2. Formación académica (título, institución, fecha)**

Licenciatura/Grado/Doctorado	Universidad
Licenciatura en Farmacia	Universidad Complutense de Madrid
Doctorado en Farmacia	Universidad Complutense de Madrid

**A.3. Indicadores generales de calidad de la producción científica (véanse instrucciones)**

**Número de sexenios:** 3

**Tesis doctorales dirigidas en los últimos 10 años:** 10 tesis dirigidas, 6 de las cuales con Premio Extraordinario.

**Citas totales (Scopus):** 2371

**Índice h (Scopus):** 28

**Parte B. RESUMEN LIBRE DEL CURRÍCULUM (máximo 3500 caracteres, incluyendo espacios en blanco)**

Durante más de 20 años, mi actividad científica se ha desarrollado en las áreas de "Farmacología Cardiovascular" y de "Electrofisiología Cardíaca Celular" y se ha centrado en el estudio de la regulación y modulación de los canales iónicos cardíacos humanos. En los últimos 10 años nos centramos en 3 líneas de investigación: 1) Una destinada a identificar los mecanismos moleculares implicados en el remodelado eléctrico producido por la fibrilación auricular (SN autónomo, microRNAs o factores de transcripción). Dentro de esta línea fui IP de 2 Proyectos: uno financiado por el Plan Nacional de I+D+i (SAF2011-30112) y otro por el CNIC (CNIC-08-2009) que dieron lugar a **varios artículos científicos experimentales** que incluyen los siguientes: Chinchilla et al. *Circ Cardiovasc Genet.* 2011; Barana et al. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014; Houria et al. *Heart Rhythm*; 2015; Cañón et al. *J Mol Cell Cardiol*; 2016, Pérez-Hernández et al. *Cardiovasc Res* 2016 (mereció un comentario editorial)). 2) Fui Co-IP junto a la Dra. Delpón de un Proyecto financiado por el Plan Nacional de I+D+i (SAF2014-58769P), cuyo objetivo principal era el análisis de la biología y regulación de los canales iónicos cardíacos Nav1.5 y Kir2.x, así como de las consecuencias de su interacción mutua y con proteínas de anclaje. Los resultados dieron lugar a varios artículos publicados en revistas científicas internacionales que incluyen el publicado en *Cardiovascular Research* (Matamoros et al. 2016) que mereció un comentario editorial por su novedad y relevancia, en *Frontiers in Physiology* (Utrilla et al. 2017), en *Circulation Research* (Ponce-Balbuena et al. 2018) y en *J Clin Invest Insight* (Pérez-Hernández et al. 2018). 3) Dentro de la línea centrada en el estudio funcional de canalopatías, hemos fundado el Consorcio ÍTACA coordinado por nuestro grupo y que involucra a los Servicios de Cardiología de 7 Hospitales de la C. de Madrid. Tanto la 1ª como la 2ª edición de este Proyecto han sido o están siendo financiadas por la Comunidad de Madrid (S2010/BMD-2374, S2017/BMD-3738). La investigación en esta línea ha fructificado en un artículo publicado en *PNAS USA (2017)* en el que hemos identificado una mutación en el factor de transcripción Tbx20 en una familia española con Síndrome de QT largo congénito y otro artículo recientemente publicado en la Revista Española de Cardiología (F. Impacto: 5.2; Nieto-Marín et al. 2019). Además, dentro de esta línea fui IP de 2 Proyectos destacando el titulado "Sulfonylureas to treat Cantú syndrome" financiado por la Unión Europea y en el que participaban 6 grupos (2 de Holanda, 1 de Reino Unido, 1 de Austria, 1 de EEUU y nuestro grupo). En estos momentos soy Co-IP del Proyecto "Papel de los factores de transcripción específicos en el control de la actividad eléctrica cardíaca" que ha sido



financiado por el Ministerio de Ciencia, Universidades e Innovación (SAF2017-88116P). He publicado 72 trabajos en revistas internacionales indexadas en el JCR. De ellos 56 son trabajos experimentales, 52 de ellos en revistas de Q1 (36% en D1) y con un factor de impacto (FI) medio de 6.5; algunos de los cuales han sido publicados en las mejores revistas de las áreas "Cardiac and Cardiovascular Systems": *J Am Coll Cardiol*, *Circulation*, *Circ Res*, *Cardiovasc Res*; "Multidisciplinary Sciences": *PNAS USA* o "Pharmacology & Pharmacy": *Br J Pharmacol*, *Biochem Pharmacol*, *Mol Pharmacol*; 7 son revisiones sobre resultados experimentales (FI medio de 6.6) en revistas como *Trends Pharmacol Sci* o *Pharmacol Ther* y 9 revisiones sobre Farmacología (FI medio de 2.94). En los últimos 10 años he publicado 26 trabajos experimentales con un FI medio de 6.95. He participado en 33 Proyectos de Investigación financiados en Convocatorias Nacionales Competitivas, siendo IP en 9 de ellos. He sido PONENTE en 22 Reuniones Científicas y he recibido 22 Premios y distinciones, incluyendo el PREMIO AL MEJOR INVESTIGADOR JOVEN de la Sociedad Española de Farmacología en 2005. Por último, mencionar que he sido nombrado colaborador de la Agencia Estatal de Investigación para el período 2018-2021.

## Parte C. MÉRITOS MÁS RELEVANTES (ordenados por tipología)

### C.1. Publicaciones (5-10 publicaciones más relevantes en los últimos 10 años)

1. Pérez-Hernández M, Matamoros M, Alfayate S, Nieto-Marín P, Utrilla RG, Tinaquero D, de Andrés R, Crespo T, Ponce-Balbuena D, Willis BC, Jiménez-Vazquez EN, Guerrero-Serna G, da Rocha AM, Campbell K, Herron TJ, Díez-Guerra FJ, Tamargo J, Jalife J, **Caballero R\***, Delpón E. Brugada syndrome trafficking-defective Nav1.5 channels can trap cardiac Kir2.1/2.2 channels. *JCI Insight*. 2018;3: 96291. \*Autor para correspondencia. (FI: 6.0. Posición en el área: 14/136. Q1).
2. **Caballero R**, Utrilla RG, Amorós I, Matamoros M, Pérez-Hernández M, Tinaquero D, Alfayate S, Nieto-Marín P, Guerrero-Serna G, Liu QH, Ramos-Mondragón R, Ponce-Balbuena D, Herron T, Campbell KF, Filgueiras-Rama D, Peinado R, López-Sendón JL, Jalife J, Delpón E, Tamargo J. Tbx20 controls the expression of the KCNH2 gene and of hERG channels. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017;114:E416-E425. (FI: 9.7. Posición en el área: 4/64. D1)
3. Matamoros M, Pérez-Hernández M, Guerrero-Serna G, Amorós I, Barana A, Núñez M, Ponce-Balbuena D, Sacristán S, Gómez R, Tamargo J, **Caballero R\***, Jalife J, Delpón E. Nav1.5 N-terminal domain binding to  $\alpha$ 1-syntrophin increases membrane density of human Kir2.1, Kir2.2 and Nav1.5 channels. *Cardiovasc Res*. 2016;110:279-90. Mereció un comentario editorial. \*Autor para correspondencia. (FI: 5.9. Posición en el área: 19/126. Q1)
4. Pérez-Hernández M, Matamoros M, Barana A, Amorós I, Gómez R, Núñez M, Sacristán S, Pinto Á, Fernández-Avilés F, Tamargo J, Delpón E, **Caballero R**. Pitx2c increases in atrial myocytes from chronic atrial fibrillation patients enhancing  $I_{Ks}$  and decreasing  $I_{Ca,L}$ . *Cardiovasc Res*. 2016;109:431-41. Mereció un comentario editorial. (FI: 5.9. Posición en el área: 19/126. Q1)
5. Barana A, Matamoros M, Dolz-Gaitón P, Pérez-Hernández M, Amorós I, Núñez M, Sacristán S, Pedraz A, Pinto A, Fernández-Avilés F, Tamargo J, Delpón E, **Caballero R**. Chronic Atrial Fibrillation Increases microRNA-21 in Human Atrial Myocytes Decreasing L-Type Calcium Current. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7:861-8. (FI: 5.4. Posición en el área: 22/126. Q1)
6. Gómez R<sup>#</sup>, **Caballero R<sup>#</sup>**, Barana A, Amorós I, de Palm SH, Matamoros M, Núñez M, Pérez-Hernández M, Iriepa I, Tamargo J, Delpón E. Structural basis of drugs that increase cardiac inward rectifier Kir2.1 currents. *Cardiovasc Res*. 2014;104:337-46. \*Autor para correspondencia. # Primera posición compartida. (FI: 5.9. Posición en el área: 19/126. Q1)
7. González de la Fuente M, Barana A, Gómez R, Amorós I, Dolz-Gaitón P, Sacristán S, Atienza F, Pita A, Pinto Á, Fernández-Avilés F, **Caballero R\***, Tamargo J, Delpón E. Chronic atrial fibrillation up-regulates  $\beta$ 1-Adrenoceptors affecting repolarizing currents and action potential duration. *Cardiovasc Res*. 2013;97:379-88. \*Autor para correspondencia. (FI: 5.9. Posición en el área: 19/126. Q1)
8. Amorós I, Jiménez-Jáimez J, Tercedor L, Barana A, Gómez R, de la Fuente MG, Dolz-Gaitón P, Alvarez M, Martínez-Espín E, Lorente JA, Melgares R, Tamargo J, Delpón E,



- Caballero R.** Functional effects of a missense mutation in HERG associated with type 2 long QT syndrome. Heart Rhythm. 2011;8:463-70. (FI: 4.9. Posición en el área: 26/126. Q1)
9. **Caballero R**, de la Fuente MG, Gómez R, Barana A, Amorós I, Dolz-Gaitón P, Osuna L, Almendral J, Atienza F, Fernández-Avilés F, Pita A, Rodríguez-Roda J, Pinto A, Tamargo J, Delpón E. In humans, chronic atrial fibrillation decreases the transient outward current and ultrarapid component of the delayed rectifier current differentially on each atria and increases the slow component of the delayed rectifier current in both. J Am Coll Cardiol. 2010;55:2346-54. (FI: 19.9. Posición en el área: 1/126. D1)
  10. **Caballero R**, Dolz-Gaitón P, Gómez R, Amorós I, Barana A, González de la Fuente M, Osuna L, Duarte J, López-Izquierdo A, Moraleda I, Gálvez E, Sánchez-Chapula JA, Tamargo J, Delpón E. Flecainide increases Kir2.1 currents by interacting with cysteine 311, decreasing the polyamine-induced rectification. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010;107:15631-6. (FI: 9.7. Posición en el área: 4/64. D1)
  11. Gómez R<sup>#</sup>, **Caballero R**<sup>\*#</sup>, Barana A, Amorós I, Calvo E, López JA, Klein H, Vaquero M, Osuna L, Atienza F, Almendral J, Pinto A, Tamargo J, Delpón E. Nitric oxide increases cardiac IK1 by nitrosylation of cysteine 76 of Kir2.1 channels. Circ Res. 2009;105:383-92. \*Autor para correspondencia. # Primera posición compartida. (FI: 14.0. Posición en el área: 5/126. D1)

### C.2. Proyectos (5-7 Proyectos en los últimos 10 años).

1. Título: "Papel de los factores de transcripción específicos cardiacos en el control de la actividad eléctrica cardiaca". Entidad financiadora: Ministerio de Ciencia, Universidades e Innovación (SAF2017-88116P). Convocatoria Plan Nacional de I+D. Excelencia. IPs: E. Delpón y **R. Caballero**. Duración: 2018-2020.
2. Título: Investigación Traslacional de Arritmias Cardiacas hereditarias (ITACA-II). Entidad financiadora: CAM (B2017/BMD-3738). IP: E. Delpón. Duración: 2018-2021. Tipo de participación: Investigador.
3. Título: "Mecanismos y determinantes moleculares responsables de la modulación recíproca positiva de canales cardiacos humanos Nav1.5 y Kir2.x". Entidad financiadora: MINECO (SAF2014-58769P). Convocatoria Plan Nacional de I+D. Excelencia. IPs: E. Delpón y **R. Caballero**. Duración: 2015-2018.
4. Título: "Sulfonylureas to treat Cantú syndrome". Entidad financiadora: Unión Europea. E-Rare Joint Transnational Call for Proposals 2014 "Development of Innovative Therapeutic Approaches for Rare Diseases". IP: **R. Caballero**. Duración: 2015-2017.
5. Título: CENTRO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA EN RED en el área de enfermedades cardiovasculares (CIBERCV). Entidad financiadora: Instituto de Salud Carlos III. (CB16/11/00303). IP: Juan Tamargo. Duración: Enero 2017-.
6. Título: Investigación Traslacional de Arritmias cardiacas secundarias a Canalopatías (ITACA). Entidad financiadora: CAM (S2010/BMD-2374). IP: J. Tamargo. Duración: 2012-2016. Tipo de participación: Investigador.
7. Título: Regulación de los canales de potasio humanos que determinan la repolarización auricular por MicroRNAs. Entidad financiadora: CICYT (SAF2011-30112). Convocatoria Plan Nacional de I+D. IP: **R. Caballero**. Duración: 2012-2014.
8. Título: Modulation of the cardiac electrical activity by Pitx2 in wild-type and genetically modified mouse models. Entidad financiadora: Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC-08-2009). Convocatoria de Proyectos de Investigación Traslacional. IP: **R. Caballero**. Duración: 2010-2015.
9. Título: Modulación de la actividad eléctrica cardiaca por el factor de transcripción Pitx2. Entidad financiadora: CCG08-UCM/BIO-4195. IP: **R. Caballero**. Duración: 2009.

### C.3. Contratos, méritos tecnológicos o de transferencia

1. Título: "Determinantes moleculares del bloqueo de los canales que generan la corriente con rectificación interna IK1 auricular humana". Años: 2011-2014. Investigador Principal: Juan Tamargo/Eva Delpón. Entidad Financiadora: Astra Zéneca Pharmaceutical Spain.
2. Título: "Efectos de la dronedarona sobre la corriente de potasio con rectificación interna IK1." Años: 2012-2014. Investigador Principal: Juan Tamargo/Eva Delpón. Entidad



Financiadora: Sanofi Aventis.

#### C.4. Patentes

#### C.5, C.6, C.7...

#### C.5. Participación en Tareas de Evaluación.

- Colaborador de la Agencia Estatal de Investigación (Período 2018-2021).
- Revisor de trabajos para revistas internacionales: Cardiovascular Research, Journal of Physiology, British Journal of Pharmacology, Circulation Arrhythmia & Electrophysiology, Journal of Molecular and Cellular Cardiology, Cellular and Molecular Life Sciences, etc.
- Revisor de Proyectos para la Agencia Nacional de Evaluación y Prospectiva y para el Fondo de Investigaciones Sanitarias.
- Revisor de Proyectos para Marsden Fund Council (Australia) y para la “Agence Nationale de la Recherche (Francia).

#### C.6. Premios obtenidos (últimos 10 años).

- La comunicación titulada “The p.P888L SAP97 polymorphism shortens the cardiac action potential duration and the QT interval” recibió el Premio a la mejor comunicación oral del Congreso de la Sociedad Española de Farmacología 2017.
- Premio de Investigación Fundación BBVA 2015.
- Premio Almira 2014 al mejor proyecto en el área de Farmacología. “Implicaciones arritmogénicas de las mutaciones de las proteínas del canalosoma del canal de sodio”.
- Premio GENDIAG al mejor trabajo publicado por miembros de la RED HERACLES durante el año 2009.
- Beca de la Sociedad Española de Cardiología para Investigación Básica y Clínica en Cardiología. 2008, 2010, 2017

#### C.7. Acreditaciones y Habilitaciones:

- **Acreditado** por la Agencia Nacional de Evaluación de la Calidad y Acreditación para concurrir a Concursos de Acceso al cuerpo de Catedráticos de Universidad (2015).
- **Habilitado** para concurrir a Concursos de Acceso al cuerpo de Profesores Titulares de Universidad (2007).

#### C.8. Estancias en Centros Extranjeros (últimos 10 años):

- 2016 (3 meses): Centro de Investigación en Arritmias. Universidad de Michigan. Ann Arbor. EEUU. Director: Prof. José Jalife. Para la realización de la estancia obtuve una Beca del Ministerio de Educación (PRX15-00461) que fue gestionada por la Comisión Fulbright al ser una de las 30 solicitudes con mejor puntuación.

### PARTE D. Méritos Docentes más relevantes:

#### D.1. Quinquenios docentes: 2

**D.2. Resultados de la evaluación docente (Docentia). TODAS LAS EVALUACIONES QUE HE SOLICITADO HAN SIDO SUPERADAS** (2014/15-Excelente; 2015/16-Muy positiva; 2017/18-Excelente). En el curso 2016/17, el número de encuestas fue insuficiente.

#### D.3. Asignaturas impartidas en las diferentes titulaciones. Curso 2019/20

-Farmacología I. Grado de Medicina. 3º curso. Clases teóricas y prácticas.

-Farmacología. Grado de Podología. 2º curso. Clases teóricas y prácticas.

-Metodología Básica en Investigación Biomédica. Máster de Investigación Traslacional. Clases Teóricas.

-Bases conceptuales de Fisiología, Bioquímica y Farmacología. Clases Teóricas. Coordinador de la asignatura.

-Bases Fisiopatológicas y Terapéuticas de Enfermedades Cardiovasculares y Metabólicas. Clases teóricas. Co-coordinador de la asignatura.

#### D.4. Tesis Doctorales Dirigidas:

1. Doctorando: Lucía Núñez Fernández. Título: "Efectos del óxido nítrico sobre los canales de potasio cardiacos hKv1.5 y Kv4.3". Fecha: 27/09/2007. Mención de **“Doctorado Europeo” y Premio Extraordinario de Doctorado.**
2. Doctorando: Luis Miguel Vaquero González. Título: "Efectos de la atorvastatina y la simvastatina sobre las corrientes iónicas que determinan la repolarización del potencial de acción auricular humano". Fecha: 1/04/2009. **Premio Extraordinario de Doctorado.**



3. Doctorando: Ricardo Gómez García. Título: "Regulación de los canales Kir2.1 y de la corriente cardiaca humana  $I_{K1}$  por el óxido nítrico". Fecha: 16/04/2010. **Premio Extraordinario de Doctorado**
4. Doctorando: Irene Amorós García. Título: "Modulación de los canales Kv4.3 cardiacos humanos por endocannabinoides y ácidos grasos". Fecha: 21/03/2013.
5. Doctorando: Marta González de la Fuente. Título: "Comparación de las corrientes iónicas implicadas en la repolarización de las aurículas derecha e izquierda humanas en pacientes en ritmo sinusal y con fibrilación auricular". Fecha: 30/04/2013. **Premio Extraordinario de Doctorado de la Real Academia Nacional de Medicina**
6. Doctorando: Adriana Barana Muñoz. Título: "Papel de los endocannabinoides y ácidos grasos en la regulación de los canales auriculares humanos". Fecha: 10/04/2014.
7. Doctorando: Pablo Dolz Gaitón. Título: "Determinantes moleculares de la modulación farmacológica de los canales cardiacos humanos que generan la corriente  $I_{K1}$ ". Fecha: 17/10/2014.
8. Doctorando: Marcos Matamoros Campos. Título: "Determinantes moleculares de la interacción entre los canales cardiacos humanos Nav1.5 y Kir2.x". Fecha: 29/6/2017. **Mención de Doctorado Europeo. Premio Extraordinario.**
9. Doctorando: Marta Pérez-Hernández Durán. Título: "Repercusiones funcionales de la interacción entre mutantes del canal Nav1.5 responsables del Síndrome de Brugada y los canales Kir2.x". Fecha: 7/07/2017. **Premio Extraordinario.**
10. Doctorando: Raquel García Utrilla. Título: "El factor de transcripción Tbx20 regula selectivamente la expresión de los canales cardiacos hERG y la densidad de la IKr. Posible implicación del gen TBX20 en el Síndrome de QT largo". Fecha: 26-11-2019

**D.5. Tutorización en actividades docentes (TFM; TFG; Prácticas externas, prácticum.....)**

-Durante el curso 2019/20 soy director de un TFGM de una alumna del Grado de Medicina y de un TFG de una alumna del Grado de Biología.

**D.6. Otros méritos relacionados con la actividad docente:**

-Proyectos de innovación docente: En los últimos 10 años he participado en 3 Proyectos de Innovación Docente concedidos por la UCM.

-Cursos de formación docente. Introducción a la metodología Flipped Learning: algunas herramientas para su desarrollo. Mayo 2019.

-Elaboración de material docente: Soy autor de varios capítulos de libros de texto de Farmacología, Fisiología, etc.