



MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACIÓN

**SUBPROGRAMA RAMON Y CAJAL
CONVOCATORIA 2008**

Nombre: DE LA FUENTE GARCIA, MIGUEL ANGEL

Referencia: RYC-2008-03285

Area: Biomedicina

Número de orden: 1 **Correo electrónico:** miguel.fuente@childrens.harvard.edu

Título:

ESTUDIO DE LA FUNCION DEL MICRORNA MIR-699 EN EL SISTEMA INMUNE

Resumen de la Memoria:

MicroRNAs y Sistema Inmune. Los MicroRNAs son un tipo de RNAs no codificantes de aproximadamente 22 nucleótidos que pueden regular la expresión génica post-transcripcionalmente afectando la degradación o la translación de los RNAs que son sus dianas. La importancia de los microRNAs en el sistema immune ha sido bien demostrada tanto en desarrollo en la respuesta immune adaptativa e innata. Mi proyecto principal durante el último año ha sido el diseño de modelos murinos knock-in para el estudio de una enfermedad autosómica recesiva llamada hipoplasia cartilaginosa y del pelo (cartilage-hair hypoplasia, CHH) que se caracteriza por enanismo y se asocia frecuentemente con inmunodeficiencia, aislada de células B o T, o combinada de células T y B, y a veces neutropenia y/o anemia. El defecto genético subyacente consiste en mutaciones del componente RNA que forma parte de la ribonucleoproteína RNAase RMRP. En el año 2006 se describió un nuevo microRNA en ratón que se llama mir-699. Nos sorprendió comprobar que la secuencia de su precursor está íntegramente contenida en el gen murino RMRP cuyo homólogo humano está mutado en paciente con CHH y por lo tanto es previsible que si la expresión de RMRP disminuye, también lo haga la del mir-699. Mi hipótesis es que la disminución de este microRNA podría explicar en parte la fisiopatología de la enfermedad y quizá la inmunodeficiencia asociada. Propongo estudiar en detalle la función de este microRNA cuya existencia he confirmado en ratón y en humano mediante Northern blot utilizando una sonda específica. 1) Estudio detallado de expresión de mir-699 por PCR cuantitativa en diferentes estirpes de leucocitos murinos y humanos y en líneas celulares de controles normales o de pacientes con CHH con diferentes mutaciones en RMRP. 2) Identificación de los RNAs diana del mir-699. Desde hace solo unos años, investigadores en el campo de microRNAs se han centrado en identificar y catalogar la larga lista de microRNAs y su expresión utilizando clonaje, bioinformática y estudios de expresión génica y ahora el objetivo va a ser aclarar su función. Propongo utilizar un método bioquímico para la identificación de RNAs diana del mir-699 que combina la purificación de RISC (complejo silenciador inducido por RNA) con análisis por microarray de los RNAs unidos al complejo. En breve, el método consiste en la generación de tranfectantes estables en fibroblastos que expresen una proteína híbrida c-myc-Argonaute2. Se tranfectaran las células con mir-699 o un control y se inmunoprecipitará RISC con un anticuerpo anti-c-myc; los RNAs obtenidos se amplificarán y se hibridarán con Agilent Whole Mouse Genome 4 x 44K chips. Los genes candidatos se confirmarán utilizando reporteros de luciferasa que contengan la región 3' UTR (región no traducida) en células cotransfectadas con mir-699. Posteriormente estudiaré la interacción del mir-699 humano con los candidatos homólogos humanos. El método puede ser aplicado en la identificación de dianas de cualquier otro microRNA con función conocida en sistema immune.

Resumen del Curriculum Vitae:

DATOS PERSONALES: Apellidos: De la Fuente García. Nombre: Miguel Angel. DNI/Pasaporte: 12368513X. Nacionalidad: España. Dirección profesional: Children's Hospital Boston. Division of Immunology. Karp Building 9th Floor. One Blackfan Circle. Boston, MA 02115. USA. E-mail: miguel.fuente@childrens.harvard.edu. TITULOS: Licenciado en MEDICINA y CIRUGIA (Sobresaliente) por la Universidad de Valladolid (1988). Doctor en MEDICINA y CIRUGIA (Sobresaliente Cum Laude por unanimidad) por la Universidad de Barcelona (1999). Director de tesis: Dr. Pablo Engel Rocamora. Médico especialista en Inmunología (1996). EXPERIENCIA PROFESIONAL: Médico Interno Residente en el Servicio de Inmunología del Hospital Clínico de Barcelona; Jefe de Servicio: Jordi Vives (Ene 1991-Dic 1996). Doctorando en la Universidad de Barcelona; Departamento de Biología Celular y Anatomía Patológica; línea de investigación: Identificación y caracterización de nuevos receptores de membrana linfocitarios; IP: Pablo Engel Rocamora (Sep 1992-Feb 1999). Becario postdoctoral en la Universidad de Harvard; Division of Immunology; Children's Hospital; Boston, USA; IP: Dr. Raif Geha; línea de investigación: modelos murinos de inmunodeficiencia humana (Mar 1999-Jul 2005). Instructor en Medicina en la Universidad de Harvard. IP: Dr. Raif Geha (Jul 2005-actualidad). Científico contratado; Children's Hospital; Jefe de la División: Dr. Raif Geha (Ene 2006-actualidad). PUBLICACIONES MAS RELEVANTES (de 24): De la Fuente MA, Pizcueta P, Nadal M, Bosch J, Engel P. CD84 leukocyte antigen is a new member of the Ig superfamily. Blood. 1997;90(6):2398-405. De la Fuente MA, Nicolas JM, Freed JH, Palou E, Thomas AP, Vilella R, Vives J, Gaya A. CD148 is a membrane protein tyrosine phosphatase present in all hematopoietic lineages and is involved in signal transduction on lymphocytes. Blood. 1998;91(8):2800-9. De la Fuente MA, Tovar V, Villamor N, Zapater N, Pizcueta P, Campo E, Bosch J, Engel P. Molecular characterization and expression of a novel human leukocyte cell-surface marker homologous to mouse Ly-9. Blood. 2001;97(11):3513-20. Sasahara Y, Rachid R, Byrne MJ, de la Fuente MA, Abraham RT, Ramesh N, Geha RS. Mechanism of recruitment of WASP to the immunological synapse and of its activation following TCR ligation. Mol Cell. 2002;10(6):1269-81. Anton IM*, De la Fuente MA*, Sims TN, Freeman S, Ramesh N, Hartwig JH, Dustin ML, Geha RS. WIP deficiency reveals a differential role for WIP and the actin cytoskeleton in T and B cell activation. Immunity. 2002;16(2):193-204 * igual contribución. De la Fuente MA, Kumar L, Lu B, Geha RS. 3BP2 deficiency impairs the response of B cells, but not T cells, to antigen receptor ligation. Mol Cell Biol. 2006;26(14):5214-25. De la Fuente MA; Sasahara Y; Calamito M; Anton IM; Elkhali A; Gallego MD; Suresh K; Siminovitch K; Ochs HD; Anderson KC; Rosen FS; Geha RS; Ramesh N. WIP is a chaperone for Wiskott-Aldrich syndrome protein (WASP). Proc Natl Acad Sci U S A. 2007;104(3):926-31.



MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACIÓN

**SUBPROGRAMA RAMON Y CAJAL
CONVOCATORIA 2008**

Nombre: DIEZ JUAN, ANTONIO

Referencia: RYC-2008-02378

Area: Biomedicina

Número de orden: 2 **Correo electrónico:** adiez@cnic.es

Título:

Papel de las Anafilotoxinas en el remodelado cardiaco post-infarto

Resumen de la Memoria:

Durante el infarto de miocardio (IM), daño, reparación y regeneración interaccionan a diferentes niveles. Durante IM hay una fuerte activación local de la ruta del complemento. Recientemente se han descrito, los fragmentos del complemento C3a y C5a (anafilotoxinas) como moduladores positivos y negativos en la reparación tisular. Las anafilotoxinas regulan la respuesta inflamatoria, el metabolismo, la angiogénesis y la regeneración de órganos. Además de su actividad proinflamatoria, se han descrito recientemente actividades anti-inflamatorias como la supresión de la inducción de TNF- α , IL1- α y IL6 por LPS, o la inducción de la expresión de I κ B. En el metabolismo celular, C5L2 (receptor C3adesarg) regula síntesis de triglicéridos e induce CD36 y transportadores de glucosa. Las anafilotoxinas incrementan la angiogénesis mediante la inducción de VEGF. Son críticas para la proliferación del hepatocito y la regeneración hepática. C3a promueve la quimiotaxis y la retención de células madre hematopoyéticas. Además, el receptor de las anafilotoxinas C3aR regula positivamente la neurogénesis y el número de nuevas neuronas después de isquemia cerebral. Por tanto, la acción de las anafilotoxinas en los factores relacionados con la regeneración tisular como son la angiogénesis, la respuesta inmune, el anidamiento, proliferación y supervivencia de precursores multipotentes y la regulación metabólica, sugieren un nuevo papel muy relevante de las anafilotoxinas en la regeneración cardiaca. Para investigar esto generaremos y caracterizaremos tres líneas de ratones dobles transgénicos. A) para sobreexpresar específicamente las anafilotoxinas en cardiomiocitos adultos, utilizaremos el sistema Tet-off y el ratón que expresa el transactivador específicamente en cardiomiocitos [FVB.Cg-Tg(Myh6-TA)6Smbf/J] (Jackson mice). B) con el fin de reducir la expresión de los receptores específicos usaremos el sistema de iRNA activable por CRE-ER/tamoxifeno en combinación con las líneas de ratón: B1) [B6Cg-Tg(Myh6-cre/Esr1)1Jmk/J; Jackson mice]-cardiomiocitos y B2) [Sca-1-Cre-ER] -células multipotentes cardiacas (en colaboración con el Dr. Antonio Bernad (CNIC) y Dr. Isidro Sanchez (C.I.C)). Para expresión/represión local generaremos vectores adenovirales. Tras la inducción de infarto, crio-infarto y daño miocárdico farmacológico, se analizará el papel de las anafilotoxinas en angiogénesis, regeneración, cambio metabólico en el corazón, remodelado, función cardiaca y modulación de la respuesta inmune. También, analizaremos in vitro, el papel de las anafilotoxinas sobre las células multipotentes cardiacas en, proliferación, migración, supervivencia, diferenciación y transición epitelio mesenquima.

Resumen del Curriculum Vitae:

Soy Licenciado en Biología por la Universidad de Valencia (1997). Durante estos casi 11 años de mi carrera investigadora me he dedicado al estudio de diversos procesos claves en la Biología Vasculr, explorando diferentes mecanismos biológicos como Ciclo Celular, Migración, Inflamación, Envejecimiento, Hipoxia, Señalización por Factores de Crecimiento, Apoptosis y Autofagia. En diferentes procesos vasculares como: Arteriosclerosis, Angiogénesis, Isquemia y Desarrollo, en modelos animales que incluyen Ratón, Conejo, Zebrafish y Xenopus. Doctorado: (01/11/99-2/4/2003), Instituto de Biomedicina de Valencia; Director: Dr. Vicente Andrés. Tesis doctoral titulada: "Papel de 27 en el control de la proliferación y migración de células vasculares: Implicaciones en fisiopatología vascular. Obtuve la máxima calificación (sobresaliente Cum laude) así como el Premio Extraordinario de Doctorado del curso académico 2002/2003. Publicaciones: 4 primer autor (Faseb J, Diez-Juan Circ Res, Diez-Juan Blood, Diez-Juan et al 2004; FEBS Lett, Cortes et al 2002;) 4 segundo autor (BMC Biol, Gonzalez et al 2004; Faseb J, Goukassian et al 2001; J Biol Chem Castro et al 2003, FEBS Lett, Pastor et al 1999), Otras: (Eur J Ophthalmol, Lopez-Sanchez et al 2003; Faseb J, Poch et al 2004), y 3 Artículos de revisión (Curr Vasc Pharmacol, Diez-Juan et al 2003; Nefrologia, Andres Front BiosciSanz-Gonzalez et al 2000). Realice 40 meses de estancia Post-doctoral en el grupo del Prof. Peter Carmeliet (1/10/2003 20/2/2007) Leuven trabajando en modelos animales en biología vascular. Publicaciones: 1 como primer autor: (Cancer Cell, Acker , Diez-juan et al 2005). Otras : Nat Genet, Aragones et al , 2008; Genetics, Taylor et al 2005) (Blood, Ny et al 2008, MCB , Bishop et al 2008, ATVB Li et al 2008). Premios: Spanish Society of Cardiology 2001 (Barcelona). Second Prize, Research Award "Ageing and Quality of Life" 2002 (Basic Research Category) Fundación Pfizer. Revisor de trabajos para Cancer Letters y Bioessays. Actualmente desde Junio 2007 trabajo como responsable de línea emergente en el Departamento de Cardiología Regenerativa del CNIC, (<http://www.cnic.es/index1.php?inc=2&sub=2&secc=investigacion&did=3&lab=28>)



MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACIÓN

**SUBPROGRAMA RAMON Y CAJAL
CONVOCATORIA 2008**

Nombre: RUIZ VELA, ANTONIO

Referencia: RYC-2008-02062

Area: Biomedicina

Número de orden: 3 **Correo electrónico:** antonio.ruizvela@gmail.com

Título:

Células Madre Leucémicas y MCL-1: Identificando cómo los efectores genéticos de MCL-1 se yuxtaponen con propiedades de células troncales.

Resumen de la Memoria:

Nuestro más reciente estudio con la onco-proteína MCL-1 (la reguladora negativa más influyente sobre las proteínas supresoras de tumores BAX y BAK) nos ha permitido descubrir una sorprendente yuxtaposición entre la supervivencia celular y la reprogramación de un número sustancial de oncogenes que están íntimamente relacionadas con cáncer de células madre, como por ejemplo; CBX-7, NOTCH-2, HESX-1, LMO-2, HOXA-4 y KLF-2 [1]. La trascendencia de estos hallazgos es realmente extraordinaria. Nuestros resultados indican que la supervivencia celular y las propiedades de auto-renovación de las células troncales, funciones que se consideraban independientes, parecen estar rigurosamente reguladas por una red intrincada de expresión de genes concertada por la acción de MCL-1 (Fig. II, página 4 de la memoria de investigación). Mi actividad intelectual y experimental fundamentalmente se centrará en descifrar, desde el punto de vista genético y molecular, cómo las relaciones moleculares entre BAX/MCL-1 y BAK/MCL-1 se coordinan para regular tres procesos celulares clave tales como; supervivencia, auto-renovación y reprogramación celular. Una segunda parte de mi investigación se desarrollará en la caracterización de la expresión génica controladas por las relaciones moleculares entre BAX/MCL-1 y BAK/MCL-1 en células madre leucémicas, ya que nuevas hipótesis de investigación atribuyen a las células troncales como el nicho celular donde se origina el cáncer. Sin embargo, es todavía cuestionable la existencia de células troncales cancerosas y las presuntas relaciones de estas células con las células troncales normales. Desde mi experiencia, intentaré contrastar la hipótesis de las células madre cancerosas fundamentalmente en el sistema hematopoyético, aislando presuntas células madre leucémicas de modelos de ratón y cuestionando si las células madre son el origen de las neoplasias. En concreto, investigaré las propiedades moleculares de las células troncales cancerosas en neoplasias encontradas en los ratones doble mutantes para BAX y BAK (Fig. I, página 3 de la memoria de investigación) y además en ratones transgénicos para MCL-1. Estos estudios pretenden finalmente determinar cómo la reprogramación dependiente de las relaciones moleculares entre BAX/MCL-1 y BAK/MCL-1 impactan de manera decisiva en la transformación oncogénica de las células troncales. La integración de todas estas líneas de investigación nos permitirá descubrir un número de genes efectores en células troncales regulados por BAX/MCL-1 y BAK/MCL-1 que pudieran ser implementados 1) para revertir las funciones celulares normales en enfermedades humanas y 2) en el diseño de dianas terapéuticas selectivas. Estos estudios además se complementarán con la investigación con nanopartículas cargadas con péptidos BH3 con el fin de erradicar células madre cancerosas. [1] Blood. 2008 111(3): 1665-76.

Resumen del Curriculum Vitae:

El solicitante es licenciado en Ciencias Biológicas en la especialidad de Biología Molecular y Genética con honores por la Universidad de Sevilla, obtuvo el título de Doctor en Bioquímica y Biología Molecular por la Universidad Autónoma de Madrid en el 2001 con Premio Extraordinario de Tesis Doctoral. Su formación pre-doctoral además incluye estancias internacionales en el laboratorio del Dr. Tak W. Mak (Toronto, Canada), Dr. Green (San Diego, USA) y Dr. A. Strasser (Melbourne, Australia). Su formación post-doctoral se realizó en el laboratorio del Dr. Stan Korsmeyer en el Dana-Farber Cancer Institute (Harvard Medical School, Boston) con una beca post-doctoral EMBO. Su investigación se centró en estudiar con profundidad los complejos mecanismos moleculares que regulan la ruta de supresión tumoral integrada por los genes BAX y BAK. Recientemente, se incorporó al programa de Patología Molecular del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO) donde desveló propiedades de reprogramación en la onco-proteína MCL-1 en procesos de linfomagénesis de células B humanas. La mayor contribución del Dr. Ruiz-Vela es en el campo de estudio de los miembros de la familia BCL-2 (como por ejemplo; MCL-1, BIM, BAX, BAK y A1) y las funciones que desempeñan como supresores de tumores o como oncogenes en neoplasias de células B y T. La suma de todas estas contribuciones científicas me han permitido generar un total de 15 artículos científicos que incluyen 4 publicaciones de alto impacto [EMBO J (1999), J. Exp. Med (2001), PNAS (2004) y J. Exp. Med (2005) de acuerdo a los criterios de las bases de datos de PubMed y iHOP]. Además de ser el autor intelectual de 9 artículos acreditado como autor responsable (corresponding author) más primer autor de dichos artículos; los cuales fueron publicados en revistas líderes en su categoría (de acuerdo a los criterios de SJR, ISI, Eigenfactor y GoPubMed), de los cuales 2 artículos se publicaron en revistas de alto impacto (de acuerdo a los criterios de GoPubMed y iHOP). Los artículos del Dr. Ruiz-Vela han sido citados > 340 veces por otros artículos de investigación según la base de datos de Scopus y > 15 veces por libros de texto según la base de datos de Amazon. Publicaciones Relevantes (Cinco Artículos Originales). #1 [Ruiz-Vela A, Aggarwal M, de la Cueva P, Treda C, Herreros B, Martín-Pérez D, Domínguez O, Piris MA. Lentiviral (HIV)-based RNA interference screen in human B-cell receptor regulatory networks reveals MCL1-induced oncogenic pathways. Blood. 111(3). 1665-76. 2008] #2 [Ruiz-Vela A, Piqueras R, Carvahó-Pinto C, Gómez L, Yaniz-Galende E, Moreno-Ortiz MC, Bernad A, Harshman K, Martínez-A C. ZAP-70 upregulation in transformed B cells after early pre-BI cell transplant into NOD/SCID mice. Oncogene. 24 (32). 5119-5124. 2005] #3 [Ruiz-Vela A, Opferman JT, Cheng EH, Korsmeyer SJ. Proapoptotic BAX and BAK control multiple initiator caspases. EMBO Rep. 6 (4). 379-385. 2005] #4 [Ruiz-Vela A, Serrano F, González MA, Abad JL, Bernad A, Maki M, Martínez-A C. Transplanted long-term cultured preB1 cells expressing calpastatin are resistant to B cell receptor-induced apoptosis. J. Exp. Med. 194 (3). 247-254. 2001] #5 [Ruiz-Vela A, González de Buitrago G, Martínez-A C. Implication of calpain in caspase activation during B cell clonal deletion. EMBO J. 18 (18). 4988-4998. 1999].



MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACIÓN

**SUBPROGRAMA RAMON Y CAJAL
CONVOCATORIA 2008**

Nombre: ARRASATE IRAGUI, MONTSERRAT

Referencia: RYC-2008-03254

Area: Biomedicina

Número de orden: 4 **Correo electrónico:** marrasate@gladstone.ucsf.edu

Título:

Mecanismos de especificidad neuronal en las enfermedades de Parkinson y Huntington.

Resumen de la Memoria:

Mi trabajo se centra en el estudio de mecanismos involucrados en la muerte neuronal en las enfermedades neurodegenerativas más importantes (enfermedad de Alzheimer (EA), enfermedad de Parkinson (EP) y enfermedad de Huntington (EH)). Entre un 10-15% de los casos de Parkinson son de origen genético. Recientemente se han descrito mutaciones autosómicas dominantes en el gen LRRK2 para formas de la EP. Pacientes con mutaciones en este gen desarrollan la enfermedad con un onset tardío, no poseen historia previa familiar y presentan una patología característica de EP esporádico. Por tanto, estudios en mecanismos neurodegenerativos relacionados con mutaciones en LRRK2 podrían tener implicaciones terapéuticas tanto para casos esporádicos como familiares. Al contrario que en la EP, la EH es autosómica dominante causada por una mutación en el gen IT15 que incrementa el número de poliglutaminas en la proteína mutante huntingtina (htt). Las dos principales marcas patológicas en la EP y EH son; agregación anormal de las proteínas afectadas y degeneración de poblaciones neuronales específicas. En estudios previos, mediante análisis de supervivencia longitudinal con un sistema de microscopía automatizado que nos permite seguir neuronas individuales durante largos periodos de tiempo y, monitorizando simultáneamente niveles de expresión y agregación de proteína mutante htt, encontramos que la agregación de proteína mutante htt mejoraba la supervivencia neuronal. En este proyecto propongo profundizar en los mecanismos moleculares involucrados en la especificidad de muerte neuronal observada tanto en la EP o la EH. En la EP y EH, pese a que las proteínas afectadas se expresan ubicuamente, solo determinadas subpoblaciones neuronales específicas son más susceptibles (neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra en la EP, y el estriado en la EH). Los resultados previos obtenidos sugieren que las diferencias de supervivencia entre distintas poblaciones neuronales expresando la misma proteína mutante podrían deberse a la capacidad de las mismas de procesar dichas proteínas de forma diferencial (p. e. formando agregados más eficientemente, y/o activando diferencialmente vías de degradación que afecten finalmente a la vida media de la proteína mutante). Para analizar dicha hipótesis de trabajo, propongo desarrollar un sistema de microscopía automatizada que me permita realizar análisis de supervivencia longitudinal en distintas subpoblaciones neuronales más o menos afectadas con la EP o EH (cultivos primarios de neuronas de hipocampo, corteza, estriado o dopaminérgicas mesencefálicas) expresando formas mutantes de las proteínas LRRK2 o htt. Monitorizaremos y analizaremos diferencias en niveles de expresión, agregación y vida media de las proteínas y/o actividad de vías degradatorias mediante proteínas fotoactivables y reporteros fluorescentes del proteosoma o autofagosoma. Finalmente analizaremos cuantitativamente cual de estos factores predice muerte o supervivencia neuronal en cada subpoblación neuronal.

Resumen del Curriculum Vitae:

Academic Formation and Scientific Experience 1994 B.Sc. degree (Biochemistry and Molecular Biology) University of Navarra (Spain) 2000 Ph.D. degree: Universidad Autonoma de Madrid CBM-CSIC. Thesis advisor: Dr. Jesus Avila 2001-present Postdoctoral Fellow/Research Scientist Gladstone Institute of Neurological Disease, University of California at San Francisco. Advisor: Dr. Steven Finkbeiner. Awards 2008 Marie Curie Reintegration Grant 2004-2007 Hillblom Postdoctoral Fellowship 2001-2003 Postdoctoral Fellowship from Fulbright Commission- Spanish Ministry of Education and Science 2001 Award from Pfizer Foundation 1995-2000 Pre-Doctoral Fellowships: 1) Local Government of Navarra (Spain), 2) Fellowship "Severo Ochoa" from Fundacion Ferrer Investigacion (Spain). 3) Community of Madrid Research articles 1. Arrasate M. and Finkbeiner S. (2005). Automated microscope system for determining factors that predict neuronal fate. PNAS, 102 (10) 3840-5. 2. Arrasate M., Mitra S., Schweitzer E., Segal M. and Finkbeiner S. (2004). Inclusion body formation reduces levels of mutant huntingtin and the risk of neuronal death. Nature, 431 (7010): 805-810. 3. Brooks E., Arrasate M., Cheung K., and Finkbeiner S. (2004) Using antibodies to analyze polyglutamine stretches. Methods in Molecular Biology. 277:103-128. 4. Hoenicka J., Arrasate M., de Yébenes JG., and Avila, J. (2002) A two-hybrid screening of human tau protein: interactions with Alu-derived domain. Neuroreport. 13(3); 343-349. 5. Pérez M., Arrasate M., Montejo E., Muñoz V. and Avila J. (2001) In vitro assembly of tau protein: mapping the regions involved in filament formation. Biochemistry, 40 (20); 5983-91. 6. Pérez M., Lim F., Arrasate M., Avila J. (2000) The FTDP-17 linked mutation R406W abolishes the interaction of phosphorylated Tau with microtubules. Journal of Neurochemistry. Vol. 74, n°6, 2583-2589. 7. Arrasate M., Pérez M., Avila J. (2000) Tau dephosphorylation at tau-1 site correlates with its association to cell membrane. Neurochemical Research. 25 (1); 43-50. 8. Arrasate M., Pérez M., Armas-Portela R., Avila J. Polymerization of tau peptides into fibrillar structures. (1999) The effect of FTDP-17 mutations. FEBS Letters 446; 199-202. 9. Pérez M., Valpuesta J.M., Montejo E., Quintana C., Arrasate M., Carrascosa J.L., Rábano A., Yébenes J. and Avila J. (1998) Ferritin is associated with the aberrant Tau Filaments present in progressive supranuclear palsy. American Journal of Pathology, 152 (6); 1531-1539. Publications that will be submitted in the next weeks: Arrasate* M., Miller* J., Brooks E., Peters-Libeu C., Legleiter J., Hatters D., Curtis J., Cheung K., Krishnan P., Mitra S., Widjaja K., Shaby B.A., Newhouse Y., Lotz G.P., Thulasiramin V., Saudou F., Muchowski P.J., Segal M., Weisgraber K., and Finkbeiner S. Identifying species of polyglutamine proteins in situ that best predict neurodegeneration. (* indicates co-authorship) Peters-Libeu C., Rutenber E., Newhouse Y., Krishnan P., Cheung K., Brooks E., Widjaja K., Tran T., Mitra S., Arrasate M., Miller J., Mosquera L.A., Taylor D., Weisgraber K., Finkbeiner S. Disease-associated polyglutamine stretches in monomeric huntingtin adopt a compact structure. Meetings and Congresses (from 3 previous years) 1. Arrasate M., Mitra S., Segal M. and Finkbeiner S. (2003).



MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACIÓN

**SUBPROGRAMA RAMON Y CAJAL
CONVOCATORIA 2008**

Nombre: BLAZQUEZ GAMEZ, PABLO MIGUEL

Referencia: RYC-2008-02988

Area: Biomedicina

Número de orden: 5 **Correo electrónico:** blazquez.pablo@gmail.com

Título:

El papel del cerebelo en el control motor y aprendizaje

Resumen de la Memoria:

El cerebelo desempeña un papel esencial en el control motor. Pacientes cerebelosos presentan deficiencias motoras tales como inestabilidad postural, pérdida de control motor fino y reducida capacidad de aprender tareas motoras. Ramón y Cajal (1911) describió con precisión la micro-organización del la corteza cerebelosa, descripción que sigue teniendo validez hoy en día. Sin embargo, aún desconocemos las transformaciones sensorimotoras llevadas a cabo por esta estructura. En este proyecto, propongo estudiar estas transformaciones sensorimotoras, específicamente, la respuesta de las células de Purkinje (única salida de la corteza del cerebelo) e interneuronas corticales durante ciertos comportamientos oculomotores (movimientos oculares) en el animal normal y adaptado (tras aprendizaje motor). Recientemente, estudiamos la respuesta de células de Purkinje (nódulo-úvula) durante estimulación vestibular, y predijimos que la corteza del cerebelo realiza una integración matemática de sus entradas de origen sensorial (Yakusheva et al. 2007). Datos más recientes de mi laboratorio, aún no publicados, donde registramos la actividad de células de Purkinje e interneuronas del flóculo del cerebelo, apoyan esta hipótesis. Propongo continuar con esta línea de investigación con la metodología utilizada por mi laboratorio en la actualidad, la cual combina registros extracelulares con minúsculas inyecciones de fármacos y métodos de computación (simulación del sistema por ordenador). También propongo estudiar aprendizaje motor, utilizando el reflejo vestibulo-ocular (RVO) como mi sistema modelo. De acuerdo con nuestros estudios de aprendizaje del RVO (Blázquez et al. 2003, 2006, Kuki et al 2004), proponemos que durante el aprendizaje a corto plazo (minutos u horas) las memorias motoras se guardan en la corteza del cerebelo, sin embargo, las memorias a largo plazo se almacenan de manera más distribuida entre el cerebelo y el tallo del encéfalo. Este proyecto está dirigido hacia el estudio de la función de la corteza del cerebelo durante comportamientos normales y tras el aprendizaje motor, con el objetivo de comprender los aspectos clínicos de la disfunción cerebelosa y la mejor estrategia para desarrollar tratamientos de rehabilitación tras trauma y enfermedad. Referencias Blázquez PM, Hirata Y, Highstein SM. "Chronic changes in inputs to dorsal Y neurons accompany VOR motor learning". J Neurophysiol. 2006, 95(3):1812-25 Blázquez PM, Hirata Y, Heiney S.A., Green A.M., Highstein S.M. "Cerebellar signatures of vestibulo-ocular reflex motor learning" J Neurosci 2003;23(30):9742-51 Y. Kuki, Y. Hirata, Blázquez PM, SA Heiney, SM Highstein. "Memory retention of the Vestibulo-ocular Reflex Motor Learning in Squirrel Monkeys". Neuroreport. 2004 Apr 12;15(6):1007-11 Yakusheva T, Shaikh AG, Green AM, Blázquez PM, Dickman JD, and Angelaki DE. "Purkinje cells in posterior vermis detect motion in an inertial reference frame". Neuron, 2007, 54(6): 973-85.

Resumen del Curriculum Vitae:

Mi interés en los procesos implicados en el aprendizaje y la memoria comenzaron durante mis estudios de la Licenciatura de Biología (Beca de colaboración del Ministerio de Educación y Ciencia durante el último año de carrera, Universidad de Sevilla, Sevilla), donde estudiamos la respuesta del condicionamiento clásico del reflejo corneal en el gato. Estos estudios se extendieron al primer año de mi doctorado que realicé bajo la dirección del profesor José María Delgado García (Facultad de Biología, Universidad de Sevilla). Los restantes estudios llevados a cabo durante mi Tesis doctoral los realicé como parte de una colaboración entre el laboratorio del profesor José María Delgado y el profesor Stephen M. Highstein (Washington University Medical School, Saint Louis, MO, USA). Durante esos años describimos el circuito neuronal encargado de mandar señales vestibulares a las neuronas del grupo Y dorsal, elemento candidato de ser plástico en el reflejo vestibulo-ocular (RVO, reflejo de corta latencia que estabiliza la visión durante movimientos de cabeza). Una vez finalizados los estudios de mi tesis doctoral y con el objeto de ampliar mis conocimientos en control motor, me incorporé al laboratorio de la profesora Ann M Graybiel (Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, MA, USA) donde estudié el funcionamiento de los ganglios de la base. Durante estos años (1998-2001) descubrimos que las neuronas tónicamente activas situadas en el núcleo caudado y putamen no sólo responden durante estímulos que predicen refuerzos positivos sino que también responden durante estímulos asociados con refuerzo negativo y por primera vez las respuestas neuronales de los ganglios de la base se asociaron con la presencia de estímulos predictivos de refuerzo negativo, lo que cambió nuestra concepción del papel de los ganglios de la base en el aprendizaje y la memoria. Tras finalizar mi estancia posdoctoral me incorporé a Washington University como miembro facultativo ("Faculty member"), en calidad de "Research Instructor" (2001-2003) y más tarde como "Research Assistant Professor" (2003-presente). Durante estos años, he estudiado como la información vestibular es transformada en salida motora (movimiento ocular) en el animal normal y tras el aprendizaje motor en el RVO. Específicamente, estudié la actividad de varios tipos de neuronas (tallo del encéfalo y cerebelo), y caractericé las vías de información que sufren cambios plásticos tras el aprendizaje motor del RVO. Finalmente, en colaboración con Dr. Dora Angelaki estudiamos el proceso sensorimotor llevado a cabo por la corteza del cerebelo y encontramos pruebas inequívocas de una integración matemática en el circuito cortical. Actualmente, trabajo en dos líneas de investigación: i) Continuación de mis estudios previos sobre los mecanismos neuronales involucrados en el aprendizaje motor RVO. ii) Estudios del proceso sensorimotor en el cerebelo y tallo del encéfalo usando una técnica novedosa que combina el uso de métodos farmacológicos con el registro electrofisiológico extracelular en el animal despierto.



MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACIÓN

**SUBPROGRAMA RAMON Y CAJAL
CONVOCATORIA 2008**

Nombre: GRAUPERA GARCIA-MILA, MARIA

Referencia: RYC-2008-03096

Area: Biomedicina

Número de orden: 6 **Correo electrónico:** m.graupera@qmul.ac.uk

Título:

Función de la isoformas de la PI3K en los pericitos durante la angiogénesis

Resumen de la Memoria:

En línea principal de investigación nos proponemos determinar si las distintas isoformas de la PI3K desempeñan funciones diferentes en el reclutamiento de los pericitos en el proceso angiogénico y si la desregulación de su actividad contribuye al desarrollo y/o mantenimiento de la angiogénesis patológica. Para ello, inactivaremos las subunidades catalíticas de la clase IA de la PI3K específicamente en las células murales mediante el sistema Cre/loxP.

Resumen del Curriculum Vitae:

Educación 1993-1997 Licenciatura en Bioquímica por la Universidad of Barcelona, Barcelona. 1998-2003 Estudiante de doctorado en el Hospital Clínico de Barcelona. 07/03/2003 Presentación de la tesis doctoral. Supervisores: Dr Jaume Bosch and Joan-Carles Garcia-Pagan. 2003-Presente Estancia postdoctoral en el laboratorio del Profesor Bart Vanhaesebroeck en Londres. Publicaciones originales 1 M. Graupera, J.C. García-Pagán, E. Titos, J. Claria, A. Massaguer, J. Bosch, J. Rodés (2002) Gastroenterology 122:387-393. 2 M. Graupera, J.C. García-Pagán, J.G. Abralde, C. Peralta, M. Bragulat, H. Corominola, J. Bosch, J. Rodés (2003) Hepatology 37(1):172-181. 3 L. Bellis, E. Moitinho, J.G. Abralde, M. Graupera, J.C. García-Pagán, J. Rodes, J. Bosch (2003) Gut 52(1):130-3. 4 A. Perelló, J. Inserte, L. Agulló, M. Ruiz-Meana, M. Graupera, J. Bosch, D. Garcia-Dorado (2003) Hepatology 38(3):589-98. 5 M. Graupera, J.C. García-Pagán, M. Parés, J.G. Abralde, J. Roselló, J. Bosch, J. Rodés (2003) J Hepatol. Oct; 39(4):515-21. 6 M. Graupera, S. March, P. Engel, J. Rodes, J. Bosch and J.C. Garcia-Pagan (2005) AJP-Gastrointestinal and Liver Physiology 288:763-770. 7 P.R. Cutillas, A. Khwaja, M. Graupera, W. Pearce, S. Gharbi, M. Waterfield, B. Vanhaesebroeck (2006) PNAS 103(24):8959-64. 8 S. March, M. Graupera, M.R. Sarrias, F. Lozano, P. Pizcueta, J. Bosch, P. Engel (2007) Am J Pathol. 170(1):176-87. 9 J.G. Abralde, A. Rodríguez-Vilarrupla, M. Graupera, C. Zafra, H. Garcia-Caldero, J.C. Garcia-Pagan, J Bosch (2007) J Hepatol. 46(6):1040-6. 10 A. Rodríguez-Vilarrupla, M. Graupera, V. Matei, R. Bataller, J.G. Abralde, J. Bosch, J.C. Garcia-Pagan (2008) Liver International 28(4):566-73. 11 M. Graupera, J. Guillermet-Guibert, L.C. Foukas, L. Phng, R.J. Cain, A. Salpekar, W. Pearce, S. Meek, J. Millan, P.R. Cutillas, A.J.H. Smith, A. J. Ridley, C. Ruhrberg, H. Gerhardt, B. Vanhaesebroeck (2008) Accepted in Nature. "Angiogenesis selectively requires the p110alpha isoform of PI3-kinase to control endothelial cell migration."



MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACIÓN

**SUBPROGRAMA RAMON Y CAJAL
CONVOCATORIA 2008**

Nombre: SUAREZ DELGADO, YAJAIRA

Referencia: RYC-2008-03314

Area: Biomedicina

Número de orden: 7 **Correo electrónico:** yajaira.suarez@yale.edu

Título:

microRNAs como reguladores de la biología vascular y como dianas terapéuticas.

Resumen de la Memoria:

Los MicroRNAs (miRNAs) son pequeños (22nt) RNAs no codificantes que regulan la expresión génica mediante inhibición de la traducción o en algunas circunstancias induciendo la degradación de sus mRNAs dianas o incluso induciendo su traducción. Los miRNAs han emergido como importantes reguladores de la expresión de genes involucrados en el control de múltiples vías y procesos fisiológicos y, en lugar de funcionar como reguladores drásticos de la expresión, funcionan como finos moduladores de los fenotipos celulares. Muchos de los miRNAs muestran llamativos perfiles de expresión específicos de tejido sugiriendo patrones de funciones tipo celular/órgano específicas. En el sistema vascular, recientemente he mostrado que la disminución in vitro de los niveles de miRNAs, mediante el silenciamiento de Dicer en células endoteliales, afecta la expresión de importantes proteínas implicadas en la regulación del proceso angiogénico. Hipotetizo, que los miRNAs endoteliales funcionan como reguladores de funciones endoteliales clave y, que la expresión de determinados miRNAs endoteliales está controlada por citoquinas como el VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular) y el TNF (factor de necrosis tumoral), las cuales controlan las respuestas angiogénicas e inflamatorias, respectivamente. Para estudiar esta hipótesis, propongo: 1. Investigar regulación de la expresión de miRNAs por citoquinas en células endoteliales. Este objetivo incluye, la validación de los mismos, probar la especificidad celular, la identificación de las principales dianas, así como el análisis de la sobreexpresión y el silenciamiento de estos miRNAs inducidos por citoquinas sobre las funciones de la célula endotelial. 2. Determinar el papel in vivo de los miRNAs regulados por citoquinas en la biología de la célula endotelial. Para ello emplearé dos modelos animales que tienen inactivada Dicer de manera específica e inducible en el endotelio y, que ya he generado. Este trabajo facilitará la comprensión de la importancia de los miRNAs en la biología de la célula endotelial y vislumbrará mecanismos reguladores desconocidos así como potenciales dianas terapéuticas.

Resumen del Curriculum Vitae:

Me licencié Ciencias Biológicas (especialidad Bioquímica y Biología Molecular) por la Universidad Autónoma de Madrid en el Junio de 1995. En enero de 1996 me incorporé al Departamento de Bioquímica-Investigación (Hospital Ramón y Cajal), donde realicé mi Tesis Doctoral bajo la dirección del Prof. Miguel Ángel Lasunción y del Dr. Diego Gómez-Coronado, para cuya realización recibí una beca FPI del Ministerio de Educación y Cultura (1997-2000). Mis trabajos se centraron en el estudio del papel del receptor LDL en la regulación de la homeostasis intracelular de colesterol y su relación con la proliferación y el ciclo celular (metabolismo lipídico y aterosclerosis). Se originaron 17 publicaciones (5 son capítulos de libro y 12 artículos). Destaco como más relevantes: Suárez Y et al. Cardiovascular Research (2004), Fernández C et al. Biochem J (2002), Suárez Y et al. Eur J Biochem (2002), Martínez-Botas J et al. FASEB J (1999) y Suárez Y et al. Metabolism (1999). En el período de junio de 2001 a marzo de 2002, continué en el mismo laboratorio. Dos artículos se publicaron en esta etapa: Suárez Y et al. Mol Cell Neurosci (2005) y Suárez Y et al. BBA-Molecular and Cell Biology of Lipids (2005). En marzo de 2002, me incorporé al laboratorio del Prof. Alberto Muñoz en el Instituto de Investigaciones Biomédicas como Investigador Postdoctoral contratado por PharmaMar S.A. En esta etapa mis trabajos se centraron en el estudio del mecanismo de acción de fármacos antitumorales en el área de la investigación en cáncer. Se publicaron 7 artículos y una revisión. Entre ellos destaco: González-Santiago L et al. J Proteome Res (2007), Suárez Y et al. Mol Pharmacol (2006), Suárez Y et al. Cell Death Differ (2006), Cuadrado A et al. Oncogene (2004), Suárez Y et al. Mol Cancer Ther (2003). En Septiembre de 2005 me incorporé a la Escuela de Medicina de la Universidad de Yale, para iniciar un segundo Postdoctoral. Recibí para ello una beca postdoctoral CNIC P3+3 programme 2005 de la Fundación Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III (2005-2008) para el desarrollo de carreras en biomedicina. Mis mentores en esta etapa son los Prof. Jordan S Pober (mentor primario) y William C Sessa (mentor secundario) en los departamentos de Immunobiología y Farmacología, respectivamente. En esta etapa, estoy centrado mis esfuerzos de formación y conocimiento en dos áreas de la biología vascular. Por un lado, en el estudio del papel de progenitores endoteliales circulantes (EPCs) en procesos como la neovascularización, la angiogénesis y como inductores de una respuesta inmune (rechazo inmune), para el empleo de estas células para transplantes y en medicina regenerativa. Por otro, en el estudio del papel de los miRNAs sobre la biología vascular, mi principal foco de interés en la actualidad. Estos estudios han originado 3 publicaciones, Suárez Y et al. Circulation Research (2007), Suárez Y et al. J Immunol (2007) y Shepherd BR et al. FASEB J (2006). Además, en esta etapa he tenido la oportunidad de participar en otros proyectos de investigación relacionados con la angiogénesis y la aterosclerosis. Schleicher M et al. J Cell Biol (2008) y Fernández-Hernando C et al. Cell Metab (2007). En resumen, en esta última etapa en la Escuela de Medicina de la Universidad de Yale se han publicado 5 artículos.



Nombre: ALONSO ROLDAN, MARTA

Referencia: RYC-2008-02656

Area: Biomedicina

Número de orden: 8 Correo electrónico: pumorister@gmail.com

Título:

Adenovirus Oncolíticos para el Tratamiento de Tumores Cerebrales y Eliminación de Células Madre Tumorales

Resumen de la Memoria:

Los gliomas malignos se caracterizan por su crecimiento infiltrativo que causa una disfunción neurológica progresiva y casi siempre la muerte. Glioblastoma multiforme es la forma mas común y agresiva de los gliomas y generalmente recurre a pesar de la cirugía, radioterapia y quimioterapia. En la actualidad no hay ningún tratamiento que sea efectivo y la media de supervivencia de estos pacientes es aproximadamente un año. Recientemente, se ha caracterizado una población de células madre tumorales que son CD133 positivas y que parece podrían ser las responsables de la iniciación de estos tumores cerebrales tanto en adultos como en niños y que parece ser que son las responsables de la resistencia de estos tumores tanto a quimioterapia como a radioterapia y por lo tanto responsable de la fatal recurrencia después de cirugía. Es importante destacar que a diferencia de las líneas establecidas de glioma la células madre de tumores cerebrales derivadas de tumores primarios tienen muchas similitudes con las células madre neurales y además recapitulan el genotipo, la expresión de genes y la biología in vivo de los tumores cerebrales. Estos datos sugieren que la células madre tumorales pueden constituir un modelo mas fiable y realista para estudiar estas malignidades. Una de las estrategias para diseñar tratamientos nuevos y efectivos contra los defectos moleculares de estos tumores consiste en implementar adenovirus oncolíticos. Nuestro grupo describió previamente el efecto anti-tumoral de un virus, Delta24, que era capaz de replicarse selectivamente en células con la vía de señalización del RB mutada. Nuestra hipótesis de trabajo es un adenovirus diseñado específicamente para eliminar la población de células madre tumorales constituiría un gran avance en el pronóstico y calidad de vida de los pacientes con tumores cerebrales. Para conseguir este objetivo desarrollaremos y caracterizaremos un adenovirus oncolítico, basado en la plataforma Delta-24, que utilizará como Diana la población de células madre tumorales CD133 positivas (Delta-24-CSI). Como el porcentaje de células madre tumorales variara en los diferentes tumores desde 90% in meduloblastomas hasta menos de 50% en gliomas esta estrategia tendrá mas posibilidades de ser exitosa a nivel clínico y de reducir las posibilidades de las células tumorales de recurrir si se combina con quimioterapia. Así pues evaluaremos el efecto citotóxico de Delta-24-CSI en combinación con temozolomida in vitro e in vivo.

Resumen del Curriculum Vitae:

Realicé mis estudios de Biología en la Universidad de Navarra donde además tuve la oportunidad de ser alumna interna en el Departamento de Citología y Anatomía Patológica. Los estudios de doctorado los lleve acabo en el Departamento de Ciencias de la Salud de la Universidad Publica de Navarra bajo la supervisión del Doctor Marco Migliaccio. Mis estudios se centraron en la búsqueda del mecanismo de acción de unos nuevos compuestos con actividad antitumoral. Este trabajo originó una patente internacional y los resultados fueron publicados en el British Journal of Cancer (2001) y en Oncogene (2003). Durante este tiempo realicé una estancia de 1 año de duración en el laboratorio del Dr. Manuel García-Sanz en el Departamento de Citología (Facultad de Medicina) en la Universidad del País Vasco (Leioa, Vizcaya) donde realicé algunos de los experimentos claves del proyecto. Al finalizar mis estudios de doctorado realicé una estancia posdoctoral de tres meses en el laboratorio del Dr. Reuben Lotan (Vicepresidente de Investigación) en el Dpt. Of Thoracic-Head and Neck in UT MD Anderson Cancer Center donde profundicé en los mecanismos de producción de radicales libres del oxígeno como terapia para tumores. Durante esta estancia conocí al Dr. Fueyo y decidí volver para realizar estudios posdoctorales en su laboratorio (Dpt. of Neuro-Oncology). El Dr. Fueyo es un líder en el área de adenovirus oncolíticos que utilizan dianas moleculares reguladoras del ciclo celular para el tratamiento de tumores cerebrales y tanto el laboratorio como el tema eran altamente atractivos. Mi trabajo ha estado orientado principalmente a la construcción y caracterización de adenovirus modificados genéticamente para el tratamiento de tumores cerebrales y más específicamente de los gliomas. Durante estos años he publicado más de 20 artículos de los cuales soy primera autora en 7 de ellos, en revistas prestigiosas como por ejemplo Journal of the National Cancer Institute, Cancer Research, Oncogene, Clinical Cancer Research, Neoplasia, Faseb Journal Molecular Therapy entre otros. Además he participado en varias revisiones para revistas como Cell Cycle o Cancer Letters y en tres capítulos de libros. He presentado datos en mi institución y en conferencias nacionales e internacionales y además he obtenido varios premios de investigación incluyendo uno de los más prestigiosos fellowships en tumores cerebrales en USA. Quizás de una significancia más práctica es que parte de mi trabajo ha llevado a la realización de estudios clínicos en pacientes de cáncer y ha generado patentes internacionales. Recientemente recibí una promoción y soy Junior Faculty en el Dept. de Neuro-Oncology en UT MD Anderson Cancer Center.



MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACIÓN

**SUBPROGRAMA RAMON Y CAJAL
CONVOCATORIA 2008**

Nombre: FERNANDEZ HERNANDO, CARLOS

Referencia: RYC-2008-03315

Area: Biomedicina

Número de orden: 9 **Correo electrónico:** carlos.fernandez@yale.edu

Título:

PAPEL DE LA PROTEÍNA KINASA AKT1 EN EL DESARROLLO DE LA ATROSCLEROSIS

Resumen de la Memoria:

La serin/treonin kinasa Akt es una enzima multifuncional implicada en la regulación de múltiples procesos celulares como el control del metabolismo celular y la regulación de la expresión génica. En el sistema cardiovascular, Akt1 juega un papel fundamental regulando la hipertrofia cardíaca, la angiogénesis y la apoptosis. Recientemente, he caracterizado el papel de esta proteína durante el desarrollo de la aterosclerosis en un modelo murino para esta enfermedad. La ausencia de la misma causó un incremento en aterosclerosis e interesadamente lesiones en las arterias coronarias. Este fenómeno fue asociado a un incremento en la apoptosis celular en las zonas propensas al desarrollo de la placa, aumento en la inflamación vascular y a una disminución en la fosforilación de eNOS. En base a estos resultados previos, mi hipótesis es que Akt1 es una enzima importante en el desarrollo de la aterosclerosis y que el control de su actividad podría modular el desarrollo de dicha enfermedad. Para analizar más en detalle el papel de esta enzima propongo los siguientes objetivos: 1. Determinar el mecanismo por el cual la pérdida de Akt1 incrementa el desarrollo de aterosclerosis. Para ello exploraré el papel de esta enzima en monocito/macrófago y en las células endotelial y muscular lisa. Este objetivo también incluirá la identificación de los sustratos importantes que median el papel atero-protector de Akt1. 2. Determinar el papel de Akt1 in vivo en el desarrollo de la aterosclerosis. Para ello he generado un ratón knockout condicional que no expresa Akt1 en el endotelio en ausencia de ApoE. Finalmente, llevaré a cabo experimentos de trasplante de médula ósea para determinar el papel de los monocitos/macrófagos en nuestro modelo. El trabajo aquí propuesto desvelará la importancia de Akt1 durante el desarrollo de la aterosclerosis y posiblemente abra las puertas a nuevas dianas terapéuticas para tratar esta enfermedad.

Resumen del Curriculum Vitae:

Me licencié en Ciencias Químicas (Especialidad: Bioquímica y Biología Molecular) en la Universidad Autónoma de Madrid en 1998. En el año 1999 empecé mi tesis doctoral en el Hospital Ramón y Cajal (Madrid) bajo la dirección del Profesor Miguel Angel Lasunción. Inicialmente estudié el efecto de los fitosteroles sobre la biosíntesis de colesterol, así como el papel que desempeña el colesterol en la regulación de la proliferación y ciclo celular. Los resultados derivados de este trabajo fueron publicados en diversas revistas: 1- Martínez-Botas J et al. BBA. Mol. Cell. Lipid. 2001; 1532: 185-194. 2- Suárez Y et al. Eur. J. Biochem; 2002; 269: 1671-1771. 3- Fernández C et al. Biochem. J. 2002; 366:109-119. 4- Fernández C. Clin. Invest. Arterios. 2003; 5: 175-183. 5- Fernández C et al. Exp. Cell. Res. 2004; 300: 109-120. 6- Fernández C et al. J. Lipid. Res. 2005; 46(5): 920-9. 7- Suárez Y et al. BBA. Mol. Cell. Lipid. 2005; 1734: 203-213. 8- Sánchez-Martín Carolina C et al. Cancer Research. 2007; 67(7): 3379-3386. Interesado por la regulación del metabolismo intracelular del colesterol, estudié también durante mi etapa pre-doctoral el efecto del tamoxifeno, una droga de conocidos efectos cardioprotectores, así como de los derivados polifenólicos de la uva en la homeostasis del colesterol. Los resultados de ambos proyectos fueron publicados en sendas revistas internacionales: 1- Fernández C et al. Cardiovasc. Res. 2004; 64: 346-355. 2- Dávalos A et al. J. Nutr. 2006; 136: 1766-1773. Defendí mi tesis doctoral en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid en Junio del año 2003. Interesado en profundizar mis conocimientos en el área de la biología vascular, empecé mi etapa post-doctoral en el laboratorio del profesor William Sessa, en la Escuela de Medicina de la Universidad de Yale (USA), con la ayuda de la beca post-doctoral del Ministerio de Educación y Ciencia. Inicialmente, estudié el papel de una nueva familia de enzimas implicadas en la palmitoilación de proteínas, en la activación y localización de eNOS. Publiqué los resultados un año después (Fernández-Hernando C et al. J. Cell. Biol. 2006; 174(3): 369-377), siendo este uno de los trabajos pioneros que muestran la especificidad de sustrato de esta nueva familia de enzimas. Al mismo tiempo, empecé a desarrollar independientemente varios proyectos relacionados con el estudio de la arteriosclerosis. Inicialmente, estudié el papel de la vía de señalización PI3K/Akt en el desarrollo de esta enfermedad. Los resultados de este proyecto han sido publicados recientemente en la revista Cell. Metab (Fernández-Hernando C et al. Cell. Metab. 2007; 6: 446-457). Al mismo tiempo colaboré con el grupo del Dr. Wu para determinar el papel de la fosfolipase C β 3 en el desarrollo de la arteriosclerosis (Wang Z et al. J. Clin. Invest. 2008; 118: 195-204). Durante mi etapa post-doctoral también participé en otros proyectos científicos siempre ligados al estudio de la biología vascular (1- Schleicher M et al. J. Cell. Biol. 2008; 101-12. 2- Bernatchez PN et al. J. Biol. Chem. 2007; 282(42): 30745-30753. 3- Suárez Y et al. Circ. Res. 2007; 100(8): 1164-1173). En diciembre de 2007 obtuve mi primer "Faculty Appointment" como "Associate Research Scientist" en Departamento de Farmacología de la Universidad de Yale.



MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACIÓN

**SUBPROGRAMA RAMON Y CAJAL
CONVOCATORIA 2008**

Nombre: MARTIN VENTURA, JOSE LUIS

Referencia: RYC-2008-02928

Area: Biomedicina

Número de orden: 10 **Correo electrónico:** jlmartin@fjd.es

Título:

PAPEL DE LOS HEAT SHOCK PROTEINS EN ATEROSCLEROSIS

Resumen de la Memoria:

La enfermedad cardiovascular es la primera causa de muerte en la sociedad occidental. Aunque en los últimos años se ha profundizado en los mecanismos que subyacen a esta patología, todavía quedan muchos aspectos sin aclarar. Para ello, nuestro abordaje a esta enfermedad compleja se hará desde dos aproximaciones distintas. En la aproximación tradicional, se analizarán proteínas de interés en la enfermedad cardiovascular debido a que participan en procesos fisiopatológicos claves como proliferación, inflamación o apoptosis. En este sentido, la línea principal será el estudio de las Heat Shock Proteins (HSP) en las enfermedades cardiovasculares. Recientemente hemos descrito que los niveles de la HSP27 y HSP70 circulantes estaban significativamente disminuidos en un grupo de pacientes con aterosclerosis respecto a sujetos sanos. Asimismo, hemos demostrado que la disminución de los niveles de HSP27 en células de músculo liso vascular provoca su muerte por apoptosis. Con estos antecedentes, pretendemos profundizar en el posible papel terapéutico de las HSP en el control de la inflamación, proliferación o estrés oxidativo durante las enfermedades cardiovasculares. Para ello, analizaremos el resultado de la inhibición o la sobreexpresión de las HSP mediante el tratamiento con drogas, la generación de ratones doble ko o la inyección de adenovirus en diversos modelos experimentales (aterosclerosis, diabetes, etc), así como en células vasculares. Por otro lado, mediante aproximaciones proteómicas pretendemos identificar nuevas dianas diagnósticas o terapéuticas en la enfermedad cardiovascular. Queremos seguir aplicando nuevas técnicas proteómicas tanto a células en cultivo, como a sobrenadantes de arterias en cultivo o a plasmas de pacientes. La aplicación de estas aproximaciones en la búsqueda de un conjunto de biomarcadores puede aportar una información de interés tanto en la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos como en la identificación de sujetos con un mayor riesgo de sufrir un evento cardiovascular.

Resumen del Curriculum Vitae:

Licenciatura en Bioquímica por la Universidad Complutense de Madrid (Junio 98). Beca del Fondo de Investigaciones Sanitarias (2000-2004). Doctorado por la Universidad Autónoma de Madrid con la tesis titulada "Papel del factor nuclear-kB y del ligando de Fas en la aterosclerosis experimental y humana" (Diciembre de 2003). Estancia postdoctoral en la Unidad 698 del Inserm (Paris, Francia) desde enero 2004-diciembre 2005. Contrato postdoctoral de perfeccionamiento del Fondo de Investigaciones Sanitarias (2006-). 2ª Estancia postdoctoral en la Unidad 698 del Inserm (Paris, Francia) desde enero 2007-diciembre 2007. Publicaciones más relevantes: 1er autor: Atherosclerosis 2008 (in press). Expert Rev Proteomics. 2007;4:249-60. Front Biosci. 2007;12:3656-67. Eur J Pharmacol. 2007;562:119-29. Atherosclerosis. 2007; 194:334-41. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2006; 26:1337-43. Kidney International 2006; 69: 1237-44. J Am Soc Nephrol. 2006;17(12 Suppl 3):S189-93. Stroke. 2005;36:1796-800. Circulation. 2004;110:2216-9. J Am Coll Cardiol. 2004;43:1188-94. Stroke. 2004;35:458-63. Stroke 2003;34:1783-92. autor: Am Heart J. 2007;153:881-8. Front Biosci. 2007;12:3648-55. Expert Opin Ther Targets. 2007;11:273-8. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2007;27:916-22. Methods Mol Biol. 2007;357:141-50. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2007;27:168-74. Cardiovasc Res. 2006;72:18-29. Stroke. 2006;37:2044-53. Atherosclerosis. 2006;187:139-49. J Proteome Res. 2005;4:1181-91. Atherosclerosis. 2002;160:49-58. 3er autor: Thromb Haemost 2006; 4: 664-70. Drugs Today (Barc). 2005;41:171-7. Nephrol Dial Transplant. 2004;19:2696-9. Proteomics 2003;3:973-8. Circulation. 2003;108:1506-13. PROYECTOS: Estudio del papel biológico de nuevos marcadores de aterosclerosis identificados mediante análisis proteómico. Fundación Ramon Areces (2007-2009). Estudio proteómico de las placas ateromatosas humanas. Identificación de biomarcadores diagnósticos y terapéuticos de riesgo cardiovascular. Ministerio de Educación y Tecnología. SAF 2004/0610 (2004-2007). Regulación del sistema Fas/ligando de Fas en la patogénia de la inflamación y formación de la lesión ateromatosa. Ministerio de Ciencia y Tecnología. SAF 2001/0717 (2001-2004). Hiperlipidemia y activación de células mononucleares como factores de riesgo cardiovascular. Estudio de factores de transcripción y genes implicados en el proceso ateromatoso. Fundación Ramon Areces (2000-2003). Proyectos coordinados (actualidad): red Cardiovascular RECAVA (FIS) red PROTEOMARKERS (CAM) proyecto europeo (VII programa Marco). También he participado en diversos cursos de doctorado del departamento de Medicina de la Universidad Autónoma. Actualmente, quiero destacar que estoy codirigiendo la tesis de un becario a mi cargo, así como la de dos clínicos.



MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACIÓN

**SUBPROGRAMA RAMON Y CAJAL
CONVOCATORIA 2008**

Nombre: POZAS PULIDO, ESTER

Referencia: RYC-2008-02545

Area: Biomedicina

Número de orden: 11 **Correo electrónico:** EPPFAT@IIBB.CSIC.ES

Título:

Neurogenesis y capacidad regenerativa del tejido nervioso en condiciones fisiológicas y patológicas

Resumen de la Memoria:

La línea principal que propongo deriva de mi experiencia y interés por los mecanismos que gobiernan la generación de tejido nervioso "de novo". Mi propuesta se basa en descubrir las bases moleculares y celulares que dirigen los procesos de generación y diferenciación de neuronas in situ en situaciones normales y patológicas tanto en modelos animales como en humanos. El propósito es encontrar las señales capaces de inducir y modificar la neurogénesis endógena para poder comprender mejor este proceso y desarrollar en un futuro avances en terapias celulares en animales y en humanos con ellas. Mediante un abordaje multidisciplinar, con ensayos in vitro e in vivo, el uso de animales modificados genéticamente, células madre neurales (NSC) y muestras humanas se pretende investigar: 1.- Las bases de la neurogénesis endógena en el adulto: generación, diferenciación migración y establecimiento. Significado fisiológico en el individuo sano, lesionado o enfermo en modelos murinos y muestras humanas. 2.- La implicación de los procesos inflamatorios post-lesión en la modulación de la neurogénesis. Implicación de las células gliales en dicho fenómeno. 3.- La regulación de la neurogénesis endógena por los factores neurotróficos y las quimiocinas. Creo que los fenómenos de neurogénesis endógena pueden tener una importante relevancia en el tratamiento futuro de enfermedades neurológicas mediante terapias celulares reparadoras; asimismo va a ser crítico descifrar la implicación de los componentes inflamatorios asociados a estas enfermedades para el desarrollo de dichas terapias con éxito. Ante esto la línea propuesta aquí tiene como propósito abrir nuevas perspectivas para el tratamiento de enfermedades neurológicas de alta incidencia para nuestra comunidad las cuales ocasionan una gran carga social y económica.

Resumen del Curriculum Vitae:

Soy licenciada y doctorada en Bioquímica por la Universidad de Barcelona. Desde mi tesis doctoral he estado interesada por los procesos que gobiernan el desarrollo y maduración del Sistema Nervioso Central. En mi tesis doctoral (lab. Dr. Isidro Ferrer, Hospital de Bellvitge, Universidad de Barcelona) estudié la morfología, patrones de expresión, y detección de nuevos marcadores en la muerte neuronal durante el desarrollo, en modelos experimentales de neurodegeneración en roedores y en muestras neuropatológicas humanas. Posteriormente en mi etapa postdoctoral entré en más detalle en los mecanismos moleculares y celulares, y la señalización intracelular que dirigen el desarrollo del cerebro mediante el uso de cultivos neuronales de diferente complejidad, ensayos bioquímicos y modelos animales de pérdida y ganancia de función. Mi primera estancia postdoctoral se realizó en el laboratorio del Dr. E. Soriano (Universidad de Barcelona) donde investigué los mecanismos que dirigen el desarrollo de conexiones en el hipocampo. Posteriormente me incorporé a uno de los centros europeos de referencia en Neurociencias y en la Biología del Desarrollo (Center of Excellence in Developmental Cell Biology- Karolinska Institute, Estocolmo-Suécia). Mi primera etapa en el Karolinska Institute se desarrolló en el laboratorio del Dr. C.F. Ibáñez analizando la implicación de la señalización in vivo de factores neurotróficos. Pudimos desvelar por primera vez una función fisiológica para GDNF en el desarrollo del cerebro anterior y propusimos un mecanismo de señalización nuevo para GDNF en independencia de los receptores descritos anteriormente. Posteriormente trabajé en el laboratorio del Dr. P. Ernfors donde generamos ratones mutantes condicionales para Ret (receptor de GDNF). Con estos ratones condicionales hemos descrito la implicación de Ret en el desarrollo y reparación del CNS postnatal, algo que hasta el momento estaba sin resolver. En este laboratorio además realicé otros trabajos con células madre embrionarias y neurales en los cuales proponemos un nuevo mecanismo para la regulación de la proliferación de las células madre. Hace algo más de un año y gracias a la consecución de un contrato I3P me incorporé al Instituto de Investigaciones Biomédicas de Barcelona (CSIC-IDIBAPS) donde estoy iniciando una nueva línea de investigación dentro del Departamento de Isquemia Cerebral y Neurodegeneración. Mis investigaciones están centradas en los fenómenos de neurogenesis de novo y regeneración del sistema nervioso central después de lesión o enfermedad. Resultado de mi carrera profesional y gracias a las diferentes características de los laboratorios donde he trabajado son la adquisición de un bagaje experimental e intelectual amplio, y gran número de colaboraciones con centros e investigadores de reconocido prestigio. A esto se añade: 27 artículos publicados en revista internacionales de gran impacto (Nature, Neuron, Journal of Neuroscience, Development, Cerebral Cortex, Neuroscience, etc), llevando incluso la correspondencia en varios de ellos. He participado en más de 12 proyectos de investigación, dos como IP, y en más de 15 congresos nacionales e internacionales y simposios. También he sido evaluador de artículos y proyectos a nivel internacional y he realizado tareas docentes varias.



MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACIÓN

SUBPROGRAMA RAMON Y CAJAL CONVOCATORIA 2008

Nombre: RAMIREZ DE MOLINA, ANA ISABEL

Referencia: RYC-2008-03734

Area: Biomedicina

Número de orden: 12 **Correo electrónico:** aramirez@cnb.csic.es

Título:

Estudio de las alteraciones del metabolismo lipídico en cáncer y su aplicación en la personalización del diagnóstico y tratamiento de la enfermedad.

Resumen de la Memoria:

Un gran número de evidencias demuestran la relevancia de alteraciones en el metabolismo lipídico en tumores humanos. Varios de los metabolitos generados en rutas metabólicas, tales como fosfocolina (PCho), ácido fosfatídico y lisofosfatídico (PA y LPA), diacilglicerol (DAG), ceramidas o esfingosina-1-fosfato (S1P), son potentes moduladores de la proliferación, diferenciación, supervivencia o muerte celular en diversos sistemas celulares. Diversos grupos han descrito alteraciones en algunas de las enzimas relacionadas con el metabolismo lipídico en cáncer con gran relevancia clínica, como es el caso de la fosfolipasa D (PLD), la Colina Quinasa (ChoK), o la citidil-transferasa (CTT), que ha sido utilizada recientemente como diana antitumoral en cáncer epitelial. También la aparición del fenómeno de resistencia a quimioterapia se ha relacionado con la regulación de enzimas del metabolismo lipídico tales como la ceramidasa. Sin embargo, todos estos estudios se han llevado a cabo de forma individual, y nunca se ha realizado un estudio conjunto de la alteración del metabolismo lipídico interrelacionando estas enzimas entre sí, con el fin de establecer una huella metabólica que pudiera predecir el comportamiento del tumor y la respuesta de los pacientes al tratamiento antitumoral. En este proyecto se propone, en primer lugar, el estudio de las alteraciones que tienen lugar en el metabolismo lipídico en tumores humanos de forma global, con el fin de determinar una huella metabólica que permita predecir el comportamiento del tumor y, por tanto, la evolución de la enfermedad. Como segundo objetivo se propone la identificación de los mecanismos moleculares por los que se producen estas alteraciones y su implicación en la respuesta al tratamiento. Numerosas evidencias señalan al metabolismo lipídico como un factor importante en la resistencia al tratamiento con agentes quimioterápicos. El establecimiento de una huella metabólica característica de cada tumor podría ser, por tanto, de gran utilidad a la hora de identificar pacientes susceptibles de un tratamiento diferencial, o de respuesta al mismo, lo que podría conducir a un tratamiento más individualizado y eficaz de los pacientes con cáncer. Finalmente, como tercer objetivo se propone la identificación de las terapias más efectivas en cada tipo de tumor según su huella metabólica. Para desarrollar este objetivo, se realizará el análisis de la actividad antiproliferativa *in vitro* y antitumoral *in vivo* de distintas combinaciones terapéuticas según el mecanismo de acción de los distintos fármacos antitumorales y las características metabólicas de cada tumor. Paralelamente, la generación de ratones modificados genéticamente permitiría establecer un modelo animal en el que modular los niveles de expresión de enzimas del metabolismo lipídico para su aplicación en diversos aspectos del desarrollo y la progresión tumoral.

Resumen del Curriculum Vitae:

Tras licenciarme en CC. Químicas (Bioquímica) por la UCM en 1998, comencé la Tesis Doctoral en el Instituto de Investigaciones Biomédicas (CSIC) bajo la dirección del profesor Juan Carlos Lacal. En este periodo trabajé en la señalización intracelular mediada por oncogenes ras y su relación con el metabolismo lipídico, gracias al cual publicamos 6 artículos (5 como primera autora), y fui premio extraordinario de doctorado por la UAM en el 2002. Estuve 3 años como postdoctoral en la Unidad de Oncología Traslacional CSIC-UAM-Hospital La Paz. Identifiqué a la enzima lipídica ChoK como oncogén, analicé su relación con metástasis, e identifiqué los mecanismos por los que regula la progresión tumoral siguiendo una aproximación genómica. En este contexto realicé una estancia postdoctoral con el Dr. Jesús García Foncillas en la Clínica Universitaria de Navarra, de la que publicamos un artículo. Como investigación aplicada en Oncología Traslacional, por un lado participé en el establecimiento de un sistema de screening y análisis de inhibidores de ChoK como estrategia antitumoral, contexto en el que realicé una estancia postdoctoral en el Hospital Royal Marsden de Londres con el profesor Paul Workman, director del centro de terapias antitumorales del Cancer Research UK, fruto de la cual publicamos un artículo. También trabajé en el establecimiento de sistemas que permitieran la determinación de marcadores tumorales, y realicé dos estancias postdoctorales en el laboratorio del profesor Carlos Cordón-Cardó, entonces director de la División de Patología Molecular del Memorial Sloan Kettering Cancer Center de Nueva York, fruto de las cuales tenemos un artículo en evaluación. Además de los 3 artículos derivados de estas estancias, en estos 3 años he publicado otros 7 trabajos, 2 de ellos en Cancer Research (primera autora), uno de los cuales fue destacado en la portada de la revista. Además, en estos años generamos varias patentes que sirvieron como base para la creación y consolidación de una empresa spin-off del CSIC centrada en el desarrollo de nuevos marcadores tumorales y terapias en cáncer. Desde enero de 2006 me he incorporado a TCD Pharma como Subdirectora de Investigación, en la que coordino un equipo de trabajo de 8 personas. En este periodo he dirigido dos Tesis Doctorales, enviado otros 7 artículos y publicado 4, uno de ellos en Lancet Oncology del que soy primera autora, y que ha sido objeto de una editorial en la misma revista. A modo de resumen, en el ámbito del metabolismo lipídico y oncogenes de la superfamilia de ras, he desarrollado con éxito proyectos que abarcan aspectos muy diversos del proceso tumorigénico tanto en mecanística molecular como en investigación aplicada. Como resultado de este trabajo, en los últimos 7 años he publicado 19 artículos en revistas de prestigio internacional en su campo, 10 de ellas como primera autora, y tenemos actualmente otros 7 artículos en evaluación. Soy coinventora de 4 patentes en distintas fases de explotación por una empresa biotecnológica, he impartido diversos cursos de formación, realizado 25 comunicaciones a congresos, obtenido un proyecto como IP de la Fundación Mutua Madrileña, y dirigido dos Tesis Doctorales, una que se defenderá en los próximos meses, y otra calificada como sobresaliente *cum laude*.



MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACIÓN

**SUBPROGRAMA RAMON Y CAJAL
CONVOCATORIA 2008**

Nombre: KNAFO , DINA SHIRA

Referencia: RYC-2008-02190

Area: Biomedicina

Número de orden: 13 **Correo electrónico:** shira.knafo@gmail.com

Título:

The structural basis of cognitive impairment in Alzheimer's disease models

Resumen de la Memoria:

El objetivo de la línea de investigación propuesta es identificar los cambios que se producen en las redes sinápticas de los ratones que se han utilizado como modelo de la enfermedad de Alzheimer (AD). Aunque la enfermedad de Alzheimer ha sido objeto de estudio en múltiples ocasiones, aún no se ha determinado con claridad las bases estructurales del deterioro cognitivo que se observa en esta dolencia. Durante mi trabajo postdoctoral con un contrato "Juan De La Cierva", he comenzado una nueva línea de investigación en la que se han realizado inyecciones intracelulares y análisis morfológico de las neuronas y de las espinas dendríticas en la amígdala, la neocorteza y el hipocampo de ratones transgénicos APP/PS1 (12-14 meses), los cuales presentan una sobreexpresión en todo el cerebro del péptido beta-amiloide. Este estudio se ha complementado con pruebas de comportamiento pertinentes para determinar el estado cognitivo de los ratones analizados y con registros electrofisiológicos in vivo para examinar la transmisión sináptica basal y la plasticidad sináptica de estos ratones. Como continuación de este estudio, se analizarán ratones triple transgénicos (3xTg-AD) como modelo de la enfermedad de Alzheimer. Estos ratones poseen placas y ovillos neurofibrilares ("tangles"). Para ello, se realizarán inyecciones intracelulares de las neuronas de las regiones citadas anteriormente. Después, se llevarán a cabo tinciones con anticuerpos contra el péptido beta-amiloide, para visualizar las placas, y contra los receptores de glutamato. Se hará una comparación entre las neuronas con ovillos neurofibrilares y sin ellos, en cuanto a la estructura dendrítica, la densidad de espinas en las dendritas y la morfología de dichas espinas. También se determinará la expresión de los receptores de glutamato en la cabeza de las espinas dendríticas, y se compararán los resultados de diferentes grupos y distintas edades. También analizaré la posible correlación entre el estado cognitivo (medido con diferentes pruebas para evaluar las capacidades de aprendizaje y memoria espacial; utilizando el laberinto acuático de Morris (Morris water maze), o la memoria emocional, utilizando el condicionamiento del miedo al tono y al contexto (cued and contextual fear conditioning), la morfología de las espinas y la expresión de los receptores de glutamato en la cabeza de las espinas. De esta forma, sería posible determinar, por primera vez, si los ovillos neurofibrilares afectan a la conectividad sináptica de las neuronas que los poseen. El mismo análisis podrá llevarse también a cabo en humanos, si conseguimos reunir suficiente número de muestras de tejido humano fresco de pacientes con enfermedad de Alzheimer y de pacientes control. Los resultados del proyecto propuesto podrán aclarar el papel de los ovillos neurofibrilares y de los cambios estructurales de las espinas dendríticas en la demencia provocada por mutaciones que causan la enfermedad de Alzheimer.

Resumen del Curriculum Vitae:

Comencé mi Diplomatura en Biología en la Universidad Hebrea de Jerusalén (Israel) en 1992 y obtuve mi graduación en el área de la Neurociencia en 1995. Al año siguiente empecé la carrera de Medicina en la Universidad Ben-Gurion del Negev (Israel). En el año 2000, entré en el programa MD/PhD, que permitía realizar un doctorado en Biología a los estudiantes de Medicina. Obtuve los dos títulos de Doctora en Medicina (MD) y Doctora en Neurociencias (PhD) en 2004, y fui profesora de neuroanatomía en la Facultad de Medicina de la Universidad Ben-Gurion del Negev (Israel). El título de mi Tesis doctoral fue "Morphological correlates of olfactory learning in the rat brain" ("Correlatos morfológicos del aprendizaje olfativo en el cerebro de rata"), siendo mi director de Tesis el Profesor Edi Barkai. Los resultados de la misma se han publicado en seis artículos, de los cuales soy el primer autor. Llegué a España en 2004 y comencé una estancia post-doctoral en la UNED. Durante el año que pasé en dicha Universidad, empecé a investigar el efecto de un péptido sintético que mimetiza a la molécula de adhesión celular NCAM, llamado FGL (del inglés FG loop), sobre los procesos cognitivos y la plasticidad en circuitos sinápticos. En 2005 comencé a trabajar en el Instituto Cajal del C.S.I.C. con un contrato del programa "Juan de la Cierva" prosiguiendo con el estudio del FGL. En estos últimos años hemos observado que la inyección subcutánea de FGL potencia la capacidad de aprendizaje espacial. Más aún, el efecto nootrópico del FGL está acompañado de un aumento de la arborización dendrítica y de la densidad de espinas, en el stratum oriens del área CA1 del hipocampo. Recientemente, he enviado un artículo describiendo los efectos nootrópicos y los cambios morfológicos inducidos por el FGL para su publicación en la revista "Cerebral Cortex", figurando como primer autor, así como autor para la correspondencia. En 2006, nuestro laboratorio inició una nueva línea de investigación. Comencé a estudiar los cambios en la microanatomía del cerebro de pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA) y de cerebros de ratones que representan un modelo de dicha enfermedad. Buscando las bases del deterioro cognitivo que se observa en la enfermedad de Alzheimer, utilizamos ratones que portan mutaciones en los genes de la proteína precursora del amiloide y de la presenilina 1 (APP/PS1), que están implicados en las formas familiares de la enfermedad de Alzheimer. He enviado 2 artículos con estos resultados para sus publicaciones en las revistas Journal of Neuroscience, y Neurobiology of aging, figurando como primer autor y autor para la correspondencia. Recientemente he contribuido en el estudio morfológico de las neuronas granulares del giro dentado de ratones transgénicos para el gen DREAM y el artículo esta siendo evaluado en la revista Nature Neuroscience. Además de mi labor investigadora, he colaborado como "referee" en las siguientes revistas internacionales: Journal of Neuroscience, European Journal of Neuroscience, FEBS Letters, and Brain Research. He impartido conferencias en cursos de doctorado en la Universidad de Copenhague y de un curso de especialista universitario en la UNED. Actualmente, soy la directora de una tesis que se realiza en el Instituto Cajal cuyo objetivo es profundizar en los cambios neuroanatómicos que se producen en la enfermedad de Alzheimer.



MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACIÓN

**SUBPROGRAMA RAMON Y CAJAL
CONVOCATORIA 2008**

Nombre: DOBAÑO LAZARO, CARLOTA

Referencia: RYC-2008-02631

Area: Biomedicina

Número de orden: 14 **Correo electrónico:** cdobano@clinic.ub.es

Título:

Caracterización de la inmunidad frente a la malaria adquirida naturalmente o inducida experimentalmente en la infancia

Resumen de la Memoria:

Mi línea de investigación principal es el estudio del desarrollo de la inmunidad contra la malaria adquirida naturalmente en los primeros años de vida. Específicamente, estudio la importancia que tiene la edad a la cual el niño está expuesto a las primeras infecciones por *Plasmodium falciparum*, así como la influencia que tiene la intensidad y duración de dichas exposiciones, en el subsiguiente desarrollo de inmunidad clínica en los niños. Para una mejor comprensión de esta cuestión también es necesario examinar los efectos que la malaria durante el embarazo y la exposición del feto a antígenos del parásito pueda tener en la posterior adquisición de inmunidad clínica en el niño. El objetivo general de esta línea de investigación es por tanto caracterizar los mecanismos inmunes, dianas antigénicas, células y mediadores inmunológicos determinantes en la adquisición de inmunidad protectora; este conocimiento es fundamental para el desarrollo, evaluación e implementación racional de vacunas y otras medidas de control contra la malaria. Asimismo, el estudio de marcadores inmunológicos de protección también nos puede permitir identificar marcadores inmuno-patológicos de susceptibilidad frente a la malaria clínica, lo cual es útil para la mejora del diagnóstico, la prognosis, y el desarrollo de nuevas terapias adyuvantes. Estrechamente vinculada a lo anterior, mi otra línea de investigación es el estudio de los mecanismos de la inmunidad inducida experimentalmente mediante vacunas de malaria. Me interesa en especial caracterizar los factores involucrados en la inducción de memoria inmune y en la persistencia de la protección contra la malaria. Por tanto, un segundo objetivo es describir los mecanismos, dianas antigénicas, células y mediadores inmunológicos responsables de la inmunidad protectora y perdurable inducida por dichas vacunas para ayudar en el desarrollo, mejora e implementación racional y ágil de nuevas vacunas contra la malaria. Para abordar estos propósitos, estudio tanto las respuestas humorales como las celulares, tratando de desarrollar ensayos miniaturizados, multiplex y de alto desempeño que permitan llevar a cabo estos trabajos con múltiples muestras pediátricas. Ensayos clínicos aleatorizados controlados por placebo, como los realizados en el Centro de Investigaçao em Saude da Manhiça, Mozambique, ofrecen una oportunidad única para investigar marcadores inmunes de protección y susceptibilidad frente a la malaria. Finalmente, también estoy interesada en evaluar el impacto que nuevas medidas de control de la malaria, usadas individualmente o integradas, pueda tener en el desarrollo de la inmunidad natural.

Resumen del Curriculum Vitae:

Educación 1987-1992: Licenciatura en Farmacia, Universitat de Barcelona 1993-1994: Master of Sciences "Applied Molecular Biology of Infectious Diseases", University of London, Gran Bretaña 1994-1999: PhD "Strain-specific immune responses to *Plasmodium falciparum* merozoite proteins", University of Edinburgh, Escocia Experiencia profesional Desde 2003: Investigador en el Centro de Salud Internacional, Hospital Clinic de Barcelona, y en el Centro de Investigaçao em Saude da Manhiça, Mozambique. 1999 – 2002: Postdoctorado, Malaria Program, Naval Medical Research Center, MD, Estados Unidos de América. 1996, 1997: Trabajo de campo de doctorado, Malaria Project and Wellcome Trust Centre, Blantyre, Malawi. 1995 – 1997: Profesora de prácticas de Inmunología, University of Edinburgh 1994: Tesis de Master, Departament of Parasitology, National Institute of Medical Research, Medical Research Council, Londres. 1992: Prácticas tuteladas de Farmacia en el Hospital del Mar, Barcelona. 1992 – 1993: Estudiante de postgrado, Departament de Parasitologia, Universitat de Barcelona. Publicaciones seleccionadas- Enosse S, Dobaño C, et al. RTS,S/AS02A Malaria Vaccine Does Not Induce Parasite CSP T Cell Epitope Selection and Reduces Multiplicity of Infection. *PLoS Clin Trials*. 2006 May;1(1):e5. - Dobaño C et al. Expression of merozoite surface protein markers by *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes in peripheral blood and tissues of children with fatal malaria. *Infect Immun*. 2007 Feb;75(2):643-52. - Dobaño C, et al. Mutating the anchor residues associated with MHC binding inhibits and deviates CD8+ T cell mediated protective immunity against malaria. *Mol Immunol*. 2007 Mar;44(9):2235-48. - Dobaño C, Doolan DL. Identification of minimal CD8+ and CD4+ T cell epitopes in the *Plasmodium yoelii* hepatocyte erythrocyte protein 17kDa. *Mol Immunol*. 2007 Apr;44(11):3037-48. - Dobaño C, et al. Enhancing the immunogenicity of malaria DNA vaccines by targeting antigen to MHC class I and class II antigen presentation pathways. *Immunol Lett*. 2007 Aug 15;111(2):92-102. - Dobaño C, et al. Enhancement of antibody and cellular immune responses to malaria DNA vaccines by in vivo electroporation. *Vaccine*. 2007 Sep 4;25(36):6635-45. - Brice GT, Dobaño C, et al. Extended immunization intervals enhance the immunogenicity and protective efficacy of plasmid DNA vaccines. *Microb Infect*. 2007. - Dobaño C, et al. Differential Antibody Responses to *Plasmodium falciparum* Merozoite Proteins in Malawian Children with Severe Malaria. *J Infect Dis*. 2008. - Regis DP, Dobaño C et al. Transcriptionally active PCR for antigen identification and vaccine development: in vitro genome-wide screening and in vivo immunogenicity. *Molec Biochem Parasitol*. 2008. Patentes- Dobaño C, et al. Methods and compositions for inducing immune responses and protective immunity by priming with alphavirus replicon vaccine. Provisional Patent Filed: November 14, 2002. NonProvisional Patent Filed: November 13, 2003. U.S. Application No. 10/706,088 and International Application No. PCT/US03/36115- Doolan DL, Brice GT, Dobaño C, et al. Methods and compositions for inducing immune responses and protective immunity by boosting with alphavirus replicon vaccine. Provisional Patent #60/518,872. Filed: November 12, 2003. Patent Pending (U.S. Patent Office)