



Nombre: **SANCHO MADRID, DAVID**

Referencia: RYC-2009-04235

Area: Biomedicina

Correo electrónico: david.sancho-madrid@cancer.org.uk

**Título:**

Contribución de las células dendríticas CD8a+ y la quinasa Syk al desarrollo de respuestas adaptativas durante procesos patológicos que generan necrosis in vivo.

**Resumen de la Memoria:**

En situaciones de inflamación crónica se produce la acumulación patológica de restos necróticos. Los antígenos presentes dentro de las células necróticas pueden provocar una respuesta inmune específica. Se argumenta que la necrosis podría explicar la respuesta inmune adaptativa en situaciones aparentemente libres de infección, como inflamación crónica, autoinmunidad, trasplante alogénico, o rechazo de tumores espontáneo o inducido con terapia. En ratón, el grupo de células dendríticas (DCs) CD8a+ fagocita restos de células muertas, y activa células T CD8+ y células T CD4 Th1 contra los antígenos asociados a las células. Hemos mostrado recientemente que las DCs CD8a+ usan CLEC9A para reconocer una señal preformada que se expresa en células necróticas y transmite una señal via Syk que desencadena una respuesta inmune adaptativa. Mi interés es analizar la contribución de las DCs CD8a+, la vía de señalización Syk, y el receptor CLEC9A en el desarrollo de respuestas adaptativas en las patologías mencionadas en las que se halla acumulación de células muertas. La capacidad superior de las DCs para regular la inmunidad adaptativa sugiere que dirigir antígeno in vivo a las DCs puede tener potencial clínico. Una aproximación práctica consisten en la administración de antígenos acoplados a anticuerpos dirigidos a receptores de membrana en DCs. Junto con un adyuvante adecuado, los conjugados pueden inducir respuestas Th1 o CTL, útiles para inmunoterapia del cáncer o para estimular inmunidad celular a infecciones. Por el contrario, en la ausencia de adyuvante o con coestimulos alternativos, la vacunación mediada por anticuerpos en DCs puede inducir tolerancia antígeno-específica, útil para limitar reacciones autoinmunes o respuestas a trasplantes o alérgenos. La vacunación dirigida a diferentes grupos de DCs, combinada con distintos adyuvantes, se examinará en su capacidad para inducir inmunidad frente a antígenos en tumores o tolerancia contra antígenos expresados en inflamación crónica, enfermedad autoinmune o alergia.

**Resumen del Curriculum Vitae:**

Licenciado en Biología por la Universidad de Murcia, premio extraordinario (1995) y Primer Premio Nacional de Biología (1995). Especialista en Inmunología via B.I.R. (1996-2000) en el Servicio de Inmunología, Hospital de La Princesa. Mentor: Dr. Francisco Sánchez-Madrid. Beca ¿Severo Ochoa¿, Fundación Ferrer (2000-2001). Beca B.E.F.I. Instituto de Salud Carlos III (2001-2004). Doctorado por la Universidad Autónoma de Madrid (2003), premio extraordinario, premio PINP del departamento de Biología Molecular del CBMSO y premio Ramón Areces de la Real Academia de Doctores. Proyectos como primer autor: (1) Activación de células T en contacto con endotelio en condiciones de inflamación (1999) Blood 93, 886-896. (2) Comportamiento modular de los dominios de lectinas tipo C (2000) J Immunol 165, 3868-3875. (3) Análisis del ratón deficiente en CD69 en modelos de inflamación crónica, artritis inducida por colágeno (2003) J Clin Invest 112, 872-882. (4) Modulación de la respuesta inmune con anticuerpos anti-CD69 (2006) J Leukoc Biol 80, 1233-1241. (5) Relocalización de la quinasa Pyk2 al área de interacción célula NK-diana (2000) J Cell Biol 149, 1249-1262. (6) Redistribución de quinasas durante la interacción célula T-APC (2002) J Immunol 169, 292-300. (7) La quinasa Fyn es responsable de la redistribución del MTOC durante la interacción inmune. (2006) J Immunol 176, 4201-4207. Estancia postdoctoral en el laboratorio de Immunobiology, London Research Institute, Cancer Research UK, London. Mentor: Dr. Caetano Reis e Sousa. EMBO long term fellowship (2004-2006) y Marie Curie Intra-European Fellowship (2006-2008). Extensión de contrato con Cancer Research UK (2008-2009). Proyectos como primer autor: (8) Estudio del receptor CLEC9A: distribución selectiva en células dendríticas (DC) y uso para liberación direccional de antígeno a DC para inducir respuesta T citotóxica de repertorio endógeno y capaz de eliminar tumores pre-establecidos. (2008) J Clin Invest 118, 2098-2110. (9) Función del receptor CLEC9A. Su ligando se expresa en células necróticas. Generación del ratón deficiente en CLEC9A que permite concluir que CLEC9A media la detección de antígenos asociados a necrosis por células dendríticas para generar una respuesta inmune adaptativa. (2009). Nature. (In press). Patentes como primer autor en el uso de CD69 (Madrid) y en el uso de CLEC9A (London) para modulación inmune. Otra patente como colaborador. Un total de 39 publicaciones en revistas internacionales (de estas, 9 artículos como primer autor -ver arriba- y 2 revisiones). Participación en 13 congresos internacionales como primer autor (una como invited speaker, dos con presentación oral, diez con póster) y participación en seis congresos nacionales con presentación oral.



MINISTERIO  
DE CIENCIA  
E INNOVACIÓN

**SUBPROGRAMA RAMON Y CAJAL  
CONVOCATORIA 2009**

**Nombre:** MARTIN SUBERO, JOSE IGNACIO

**Referencia:** RYC-2009-04156

**Area:** Biomedicina

**Correo electrónico:** jimartin@idibell.org

**Título:**

Caracterización genómica y epigenómica de las neoplasias hematológicas

**Resumen de la Memoria:**

Las neoplasias hematológicas (NHs) representan un grupo heterogéneo de leucemias y linfomas con características clínicas, patológicas y genéticas diferenciales. Durante las últimas décadas, la caracterización de las alteraciones genéticas asociadas a los distintos tipos de NHs ha llevado, por un lado, a una mejor clasificación, diagnóstico, estimación del pronóstico y tratamiento en estas enfermedades, y por otro lado, a una mejor comprensión de los mecanismos de carcinogénesis. La teoría actual de carcinogénesis de las leucemias y los linfomas asume que dichas neoplasias se originan a partir de una alteración cromosómica primaria que tiene lugar en determinados momentos de la ontogénesis de las células de la línea mieloide y linfoide. Por lo tanto, se considera que las NHs son una enfermedad genética. Sin embargo, también se ha descubierto que las NHs contienen alteraciones epigenéticas que afectan a la metilación del ADN y las modificaciones de las histonas. Además, se ha observado que algunas alteraciones epigenéticas ocurren en estadios iniciales del cáncer y recientemente hemos descubierto que la hipermetilación del ADN en las NHs afecta genes asociados a células madre. Según estos descubrimientos, es posible que las NHs se originen a partir de células pluripotenciales precursoras que han adquirido una metilación aberrante del ADN. Así, las NHs también se consideran una enfermedad epigenética. Aunque esta claro que las NHs están asociadas a alteraciones genéticas y epigenéticas, no se conoce bien como estas alteraciones colaboran en los procesos iniciales de carcinogénesis. Tampoco está claro el tipo de células que adquieren dichas alteraciones genéticas y epigenéticas, y que proliferan clonalmente para dar lugar a una leucemia o un linfoma, aunque se cree que dichas células tienen características de célula madre. En base a este breve resumen, los objetivos globales de esta línea principal de investigación son: a) Caracterizar detalladamente las neoplasias hematológicas a nivel genético y epigenético mediante técnicas innovadoras de microarrays y secuenciación. b) Estudiar como las alteraciones genéticas y epigenéticas colaboran en los procesos de leucemo- y linfomagénesis. c) Investigar el origen de las neoplasias hematológicas.

**Resumen del Curriculum Vitae:**

José Ignacio Martín-Subero se licenció en Bioquímica en la Universidad de Navarra el año 1997, y recibió su Doctorado en la misma Universidad el año 2001 (condecorado con el Premio Extraordinario de Doctorado y el Certificado de Doctor Europeo). Su proyecto de tesis fue codirigido desde la Universidad de Navarra y la Christian-Albrechts University de Kiel (Alemania) y tuvo como título *¿Development of the multicolor FISH technique: applications to the diagnosis and research of malignant lymphomas¿*. Tras acabar su tesis Doctoral, el Dr. Martín-Subero se incorporó como investigador postdoctoral al laboratorio del Prof. Siebert en el Institute of Human Genetics de la Christian-Albrechts University de Kiel, universidad en la cual el solicitante comenzó su actividad como investigador asociado en el año 2006. En la actualidad, el Dr. Martín-Subero trabaja como investigador en el Programa de Epigenética y Biología del Cáncer dirigido por el Dr. Manel Esteller en el Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona). Durante toda su carrera científica, el Dr. Martín-Subero ha trabajado continuamente en el campo de las neoplasias hematológicas (NHs), en el que ha publicado 63 artículos (16 como primer autor) hasta la fecha. Durante esos años, además de estudiar los linfomas y las leucemias, otra de sus ocupaciones fue la de optimizar las técnicas de microarrays genómicos de alta resolución para la detección de ganancias y pérdidas de material cromosómico. Posteriormente, el Dr. Martín-Subero fue el encargado de la unidad de microarrays del Institute of Human Genetics de Kiel y estuvo implicado no sólo en la utilización de microarrays para la caracterización de los tumores hematológicos sino también para detectar microdelecciones y microduplicaciones en el servicio de diagnóstico genético postnatal de dicha institución. Hasta la fecha, el solicitante ha publicado 14 artículos originales que utilizan técnicas de microarrays. En el año 2005, el Dr. Martín-Subero comenzó a estudiar las modificaciones epigenéticas en las NHs. Desde entonces, su interés principal ha sido el estudio de las alteraciones epigenéticas en las NHs, y para ello estableció un nuevo laboratorio de epigenética en el Institute of Human Genetics de Kiel. El solicitante tiene experiencia en estudios a nivel genómico de metilación del ADN y modificaciones de histonas mediante el uso de varias plataformas genómicas. Sus trabajos recientes en epigenética han dado lugar a ocho publicaciones. La trayectoria científica del Dr. Martín-Subero resumida en cifras (hasta el 09.02.2009):- Artículos originales publicados o en prensa: 68 (16 como primer autor)- Revisiones: 12 (5 como primer autor)- Factor de impacto acumulado: 459.6- Factor de impacto medio: 6.2- Capítulos de libros: 3- Posters y comunicaciones orales en congresos: 123- Proyectos de investigación como investigador principal financiados desde el año 2006: 4



MINISTERIO  
DE CIENCIA  
E INNOVACIÓN

**SUBPROGRAMA RAMON Y CAJAL  
CONVOCATORIA 2009**

**Nombre:** GONZÁLEZ GÁLVEZ, BEATRIZ

**Referencia:** RYC-2009-04669

**Area:** Biomedicina

**Correo electrónico:** bggalvez@hotmail.com

**Título:**

Homing de Células Madre. Complicaciones Vasculares de la Obesidad

**Resumen de la Memoria:**

Mis principales líneas de investigación seguidas hasta el momento y en las cuales podría desarrollar distintos proyectos son: 1. Terapia de células madre. Tanto el aislamiento y caracterización de células precursoras de diversos orígenes como su uso en terapias celulares en modelos de distintas enfermedades en ratones. Hasta la fecha los principales tejidos que he estudiado son músculo esquelético, corazón, hueso, piel, tejido adiposo y neural, tanto en la obtención de células precursoras como en el desarrollo de modelos in vivo de las distintas enfermedades. Mis cuatro años de experiencia postdoctoral en un centro de Stem Cell Research en Italia me ha permitido ampliar y profundizar mis conocimientos. 2. Obesidad y complicaciones cardiovasculares. He adquirido igualmente experiencia en el campo de las enfermedades metabólicas, centrándome en el estudio de los mecanismos de la obesidad. Actualmente, disponemos de tecnologías de screening para fármacos y compuestos que puedan ayudar a evitar el desarrollo y avance de esta enfermedad así como todas sus complicaciones secundarias. Especialmente, me interesan las complicaciones vasculares. 3. Migración y angiogénesis. Mis primeros estudios en el ámbito científico así como el desarrollo de mi tesis doctoral me proporcionaron grandes conocimientos en este campo. Actualmente, siempre intento inter-relacionar las distintas disciplinas, y estudio las propiedades migratorias tanto de las nuevas líneas celulares que obtengo como su papel en las distintas enfermedades con las que me voy topando en mi camino científico. Mis futuras líneas de investigación tendría las siguientes características: Durante los últimos años, las células madre se han convertido en el centro de todos los estudios de medicina regenerativa. Se han puesto a punto en laboratorios de todo el mundo terapias de células madre para el tratamiento de diferentes enfermedades degenerativas, entre ellas las enfermedades cardiovasculares. Las células madre han demostrado ser beneficiosas de dos modos: tanto directamente, diferenciándose en la células especializada del tejido a reparar y regenerando éste, como indirectamente, estimulando la secreción de factores de crecimiento, aumentando el reclutamiento de células y moléculas beneficiosas. Pero queda un punto muy importante todavía por resolver y es el mejorar el reclutamiento de las células madre a las áreas de tejido dañado y así aumentar sus beneficios. El estudio de este punto será de gran valor al mejorar los sistemas ya puestos a punto y generar nuevas tecnologías. Su estudio se tratará de modo independiente para cada enfermedad que siga una terapia de células madre. Mi experiencia en migración y homing así como en células madre podría facilitar la puesta a punto del proyecto. Por otro lado, estudiaría también los efectos negativos que puedan ejercer las células madre durante las diversas enfermedades, bien sea directa como indirectamente. En ambos proyectos, me centraré en primer lugar en el área cardiovascular, al ser una de las mayores complicaciones de la ya pandémica obesidad en nuestra sociedad actual.

**Resumen del Curriculum Vitae:**

La Doctora Beatriz G. Gálvez inició su trayectoria profesional en la investigación en el año 1998 cuando todavía no había acabado su carrera de Bioquímica y Biología Molecular. Obtuvo una beca de colaboración de la CAM para iniciarse en la investigación en el laboratorio de Luis Carrasco, en el CBM (UAM) ayudando en el proyecto de caracterización de una proteasa del virus HIV. Acabada la carrera, comenzó su tesis doctoral en el laboratorio del doctor Francisco Sánchez-Madrid en el hospital de la Princesa, bajo la supervisión directa de la Dra. Alicia G. Arroyo. En este periodo de casi cinco años (1999-2004), realizó trabajos pioneros sobre el papel de la metaloproteasa MT1-MMP en la migración y angiogénesis de células endoteliales humanas, dando lugar a cuatro publicaciones como primer autor (JBC, JCB, MBC y JBC). Además, generaron anticuerpos monoclonales contra MT1-MMP con actividad funcional que fueron comercializados más adelante por una empresa. La Dra. Gálvez se doctoró Cum Laude en Ciencias el 15 de junio del 2004 por la UAM en Madrid. Posteriormente, en el curso de su postdoctorado durante otros casi cuatro años (2004-2008) en el laboratorio de Stem Cells Research Center del Dr. Giulio Cossu en Milán, su trabajo ha sido clave en el desarrollo de nuevas terapias celulares, basadas en la utilización de precursores mesenquimales, en enfermedades musculares y cardíacas. Durante este periodo, la Dra. Gálvez en primer lugar estudio las propiedades migratorias tanto in vitro como in vivo de la línea precursora mesenquimal, mesoangioblastos, que en aquel momento era la principal línea del laboratorio del Dr. Cossu. Al mismo tiempo, la Dra. Gálvez obtuvo nuevas líneas de células precursoras mesenquimales de muestras cardíacas procedentes de sujetos adultos, tanto de ratones, perros, cerdos y humanos. Estas células demostraron tener un alto potencial en diferenciar a cardiomiocitos y de regenerar parcialmente el tejido cardíaco durante problemas cardíacos. Este trabajo dió lugar a dos publicaciones como primer autor y a más de seis publicaciones como colaborador (JCB y Cell death diff; Nature, Nat Cell Biol, JCB, Stem Cells...). Además, el método de aislamiento así como su uso fueron patentados por la Fundación San Raffaele y finalmente licenciados a una empresa. A continuación, en abril del 2008, la Dra. Gálvez se incorporó en la empresa biotecnológica Projech, como directora de proyecto. Sus principales áreas de investigación fueron la obesidad y sus complicaciones y además gracias a su experiencia en células madre comenzó un proyecto en paralelo centrado en la obtención de una nueva línea precursora mesenquimal. Así tras un año, la Dra. Gálvez observo un curioso fenómeno en los ratones obesos ob-/ob- (un modelo genético de obesidad mórbida en el que el gen que codifica la hormona leptina está ausente); presentaban una rara ausencia de células madre de músculo y pulmón. La Dra. Gálvez estudio el mecanismo descubriendo un nuevo fenómeno que llamamos adipotaxis y que fué publicado por ella como primer autor recientemente en el PlosOne. Además, la tecnología desarrollada, útil como método de screening fue patentada para su posterior uso. Además, durante su periodo de trabajo en Projech la Dra. Gálvez ha llevado en paralelo otro proyecto consistente en el aislamiento de un linaje de células pluripotenciales del miometrio del ratón. Este linaje stem ha dado lugar a otra patente.



MINISTERIO  
DE CIENCIA  
E INNOVACIÓN

**SUBPROGRAMA RAMON Y CAJAL  
CONVOCATORIA 2009**

**Nombre:** FUENTEALBA , PABLO

**Referencia:** RYC-2009-04719

**Area:** Biomedicina

**Correo electrónico:** pablo.fuentealba@unige.ch

**Título:**

Principles of Organization of Neural Circuits in the Hippocampus

**Resumen de la Memoria:**

Activity in the cerebral cortex is structured by the distributed, concerted action of neuronal ensembles which enable cognitive functions and behavioural performance (Buzsaki and Draguhn, 2004). The intrinsic dynamics and overall output of those circuits is generated, tightly regulated and temporally tuned by multiple neuronal populations in the form of synchronized activity (Freund and Buzsaki, 1996), which characterization is essential for the understanding of network computations and pathological states such as epilepsy or Alzheimer's disease (Cacucci et al., 2008). The hippocampus is one such cortical domain, critical for spatial navigation and memory formation, and a model for the study of synaptic plasticity and network oscillations (Buzsaki and Draguhn, 2004; Moser et al., 2008). I propose in this project to study the organization of neural circuits in the hippocampus and establish the contribution of identified cell classes to network processing and behavioural performance (Brecht et al., 2004), being the core working hypothesis that neuronal diversity has evolved as a system to provide spatiotemporal specificity of neuronal activity (Somogyi and Klausberger, 2005). The fundamental aim of the project is the identification of organizational and computational principles of neural circuit operation in the hippocampus. To achieve this it is proposed to record and manipulate the activity of specific neuronal populations and correlate it to network oscillations, brain states and behavioural performance. Objectives: - Define functional correlations between neuronal membrane potential dynamics, network dynamics and brain states (intracellular recordings during behavioural performance in the CA1 field (Crochet and Petersen, 2006). - Identify basic principles of cooperative activity and functional connectivity in local neural circuits (double intracellular recordings under anaesthesia in the CA3 field (Poulet and Petersen, 2008). - Establish causal relationships between network operations and behavioural performance (optogenetic control of specific neuronal populations in the CA fields during behavioural performance (Adamantidis et al., 2007).

**Resumen del Curriculum Vitae:**

Name: Pablo Fuentealba Working Address: Département de Neurosciences Fondamentales, CMU, Université de Genève 1 rue Michel Servet, CH-1211 Genève 4 Tel: +41-22-379-5445 Fax: +41-22-379-5402 Email: Pablo.Fuentealba@unige.ch EDUCATION and EMPLOYMENT- November 2008-present: Postdoctoral position as Assistant de Recherche at the CMU, Université de Genève, Geneva, Switzerland.- February 2005-August 2008: Postdoctoral position as an Investigator Scientist at the MRC Anatomical Neuropharmacology Unit, Oxford, UK.- January 2001-November 2004: Ph.D. studies and thesis in the Program of Neurobiology at Laval University; Quebec, Canada. Thesis title: Synaptic and Intrinsic Properties of Thalamic Reticular Neurons. - January 2001-November 2004: Ph.D. thesis work for the Program of Cellular and Molecular Biology at Laval University; Quebec, Canada. Thesis title: Plasticity in Thalamocortical Networks during Sleep. - March 1999-December 2000: Ph.D. studies in the Program of Cellular and Molecular Biology at the University of Chile; Santiago, Chile.- September 1999: graduation as a Bachelor in Biological Sciences with a first class degree and awarded with the 'best student of the generation' prize at the Catholic University of Chile; Santiago, Chile.- March 1995-December 1998: Study of Biological Sciences at the Catholic University of Chile; Santiago, Chile. PUBLICATIONS- Fuentealba P, Tomioka R, Dalezios Y, Márton LF, Studer M, Rockland K, Klausberger T, Somogyi P. Rhythmically active enkephalin-expressing GABAergic cells in the CA1 area of the hippocampus project to the subiculum and preferentially innervate interneurons. J Neurosci 28(40):10017-22, 2008.- Fuentealba P, Begum R, Jinno S, Márton LF, Csicsvari J, Thomson A, Somogyi P, Klausberger T. Ivy cells: a novel population of nitric oxide-producing, slow-spiking GABAergic neurons in hippocampal network activity. Neuron 57(6):917-29, 2008.- Tukker J, Fuentealba P, Hartwich K, Somogyi P, Klausberger T. Cell type-specific tuning of hippocampal interneuron firing during gamma oscillations in vivo. J Neurosci 27(31):8184-9, 2007.- Jinno S, Klausberger T, Marton LF, Dalezios Y, Roberts JD, Fuentealba P, Bushong EA, Henze D, Buzsaki G, Somogyi P. Neuronal diversity in GABAergic long-range projections from the hippocampus. J Neurosci 27(33):8790-804, 2007.- Crochet S, Fuentealba P, Cissé Y, Timofeev I and Steriade M. Synaptic Plasticity in Local Cortical Network In Vivo and Its Modulation by the Level of Neuronal Activity. Cereb Cortex 16(5):618-31, 2006.- Klausberger T, Marton LF, O'Neill J, Huck JH, Dalezios Y, Fuentealba P, Suen WY, Papp E, Kanenko T, Watanabe M, Csicsvari J, Somogyi P. Complementary roles of cholecystokinin- and parvalbumin-expressing GABAergic neurons in hippocampal network oscillations. J Neurosci 25(42):9782-93, 2005.- Fuentealba P, Timofeev I and Steriade M. Thalamic oscillations modulate membrane properties of cat thalamic reticular neurons. Thalamus & Related Systems 3(1):53-62, 2005.- Fuentealba P and Steriade M. The reticular nucleus revisited: intrinsic and network properties of a thalamic pacemaker (Review). Prog Neurobiol 75(2):125-41, 2005.- Fuentealba P, Timofeev I and Steriade M. Prolonged hyperpolarizing potentials preceding spindles in thalamic reticular neurons. Proceedings of the National Academy of Science USA 101(26):9816-9821, 2004.



MINISTERIO  
DE CIENCIA  
E INNOVACIÓN

## SUBPROGRAMA RAMON Y CAJAL CONVOCATORIA 2009

**Nombre:** GONZALEZ REY, ELENA

**Referencia:** RYC-2009-04353

**Area:** Biomedicina

**Correo electrónico:** elenag@ipb.csic.es

**Título:**

Nuevas estrategias terapéuticas en autoinmunidad y enfermedades infecciosas

### Resumen de la Memoria:

El sistema inmune debe defender al organismo de agentes extraños y mantener la tolerancia frente a lo propio evitando una respuesta inmune descontrolada que origine autoinmunidad y degeneración. Mi línea de investigación comprende la búsqueda de factores y células implicados en el mantenimiento del equilibrio inmunológico, y capaces de restablecer la tolerancia cuando el sistema inmune está alterado. Entre estos factores, hemos caracterizado por primera vez la función inmunomoduladora de varios mediadores endógenos, tradicionalmente considerados neuropéptidos (NPs), producidos bajo condiciones de inflamación/autoinmunidad por células inmunes, y que, uniéndose a receptores específicos, activan la vía inmunosupresora cAMP/PKA. Así, demostramos el efecto terapéutico de varios NPs en modelos experimentales de sepsis, artritis reumatoide y enfermedad de Crohn, a través de la regulación de las respuestas inflamatoria y Th1 autorreactiva. Además, describimos que estos NPs eran capaces de inducir tolerancia a través de la generación de células T reguladoras y dendríticas tolerogénicas, y propusimos el uso de estas células como aproximación terapéutica personalizada en autoinmunidad y trasplantes alogénicos. En este sentido, además del estudio con NPs, hemos desarrollado nuevas estrategias de tolerancia basadas en el uso de células madre derivadas de tejido adiposo (ASCs), demostrando sus capacidades inmunomoduladoras in vivo e in vitro en diferentes modelos experimentales. Hemos encontrado que, lejos de producir una inmunosupresión generalizada, los NPs muestran propiedades antimicrobianas. Como otros péptidos antimicrobianos, ciertos NPs son catiónicos y anfipáticos, de aparición filogenética temprana y abundantes en barreras mucosas y epiteliales. Esta estructura favorece su interacción con membranas bacterianas y de parásitos, cargadas negativamente, afectando su integridad y alterando compartimentos intracelulares. Esto es especialmente importante a la hora de buscar drogas antiparasitarias con nuevas formas de acción, ya que los tratamientos actuales son anticuados, ineficientes, tóxicos y generan resistencia. Interesantemente, hemos visto que estos NPs son producidos por el huésped de forma natural en respuesta a la infección. Con estos antecedentes, mi investigación futura comprenderá dos objetivos principales: (1) Utilización de NPs y ASCs en enfermedades con un componente inmunopatológico y neurodegenerativo como la esclerosis múltiple. Utilizando los modelos animales correspondientes, propongo investigar el efecto terapéutico del tratamiento con NPs y ASCs, en la respuesta inmune y autorreactiva asociada a esta enfermedad, potencial restauración de tolerancia, mecanismos moleculares, y posibilidad de regeneración (tratamiento con ASCs). Asimismo, investigaré el papel de los NPs producidos endógenamente, y sus receptores, usando ratones deficientes en NPs, o sus receptores. (2) Utilización de NPs en enfermedades parasitarias, en las que existe un débil equilibrio entre parasitemia y respuesta inmune descontrolada. Propongo investigar el efecto de estos péptidos en enfermedades que destacan por su importancia clínica y económica: como la leishmaniasis, causada por *Leishmania* spp. Evaluar la citotoxicidad de los NPs frente a los parásitos. Caracterizar el mecanismo de muerte implicado. Estudiar el efecto terapéutico de los NPs en modelos experimentales. Mejorar la vehiculización y liberación de los péptidos: generación nanoparticulas

### Resumen del Curriculum Vitae:

I. TITULACIÓN 2003-Doctora en Ciencias Biológicas, Universidad de Granada.1997-Licenciatura en Ciencias Biológicas, Universidad de Granada. II. ACTIVIDAD CIENTÍFICA 2006-actualidad Universidad de Sevilla, Investigadora postdoctoral Fondo de Investigación Sanitaria. Departamento de Bioquímica Médica y Biología Molecular. 2007-2008 Investigador Postdoctoral, Dept. Microbiology and Immunology Temple University, Philadelphia. 2005 Investigador postdoctoral, Dept. Biological Sciences Rutgers University. 2004-2006 Investigador Postdoctoral Inst.Parasitología y Biomedicina, Dept. Biología Celular e Inmunología. 1998-2003 Estudiante de doctorado, Dept. Biología Molecular y Bioquímica, IPBLN, CSIC.Ganadora de 8 becas y contratos competitivos [1.Estudiante: Iniciación a la Investigación. Univ.Granada (1996); 2.Estudiante: Introducción a al Investigación. CSIC (1997); 3.PhD: Beca de Formación de profesorado Universitario. MEC (1998-2002); 2. Contrato postdoctoral. Junta de Andalucía (2004). 3. Contrato postdoctoral. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (2005-2006). 4. Contrato postdoctoral FIS (2006-actualidad). 5. Postdoctoral en el extranjero. Junta de Andalucía (2005). 6. Postdoctoral en el extranjero. Programa José Castillejo. MEC (2007-2008)].III.FINANCIACIÓN COMO INVESTIGADORA PRINCIPAL: 2007-MEC,CO-INVESTIGADORA: 2006-NIH, 2004-Fundación Areces, 2004-NIH. IV. PARTICIPACIÓN EN PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN: 8, PETRI-MEC, Grupos de excelencia Junta Andalucía, FIS. V.COLABORACIÓN EMPRESAS: Palau Pharma, Cellerix SL. VI.PATENTES 2006-200600193, 2006-200600656, 2008-200800451. VII. CONGRESOS. 16 congresos internacionales, 1 invitada, 7 comunicaciones orales, 7 posters. VIII. TESIS EN MARCHA. 2008-L. Moreira, 2004-A. Chorny. IX. PUBLICACIONES MÁS RELEVANTES. 1.Gonzalez-Rey,Gut.2009 2.Gonzalez-Rey, Gastroenterology.2009 3.Gonzalez-Rey, Ann Rheum Dis.2009 4.Delgado, Cell Death Differ.2009,16:406 5.Chorny, J Immunol.2008,180:8369 7.Delgado, Glia.2008,56:1091 8.Delgado, Arthritis Rheum.2008,58:1010 9.Delgado, Arthritis Rheum.2008,58:1026 6.Gonzalez-Rey, Brain Behav Immun.2008,22:35 7.Gonzalez-Rey, Mol Cell Endocrinol.2008,286:135 8.Gonzalez-Rey, Ann Rheum Dis.2007,66:iii70 9.Benabdellah, Mol Microbiol.2007,65:1559 10.Gonzalez-Rey, PlosOne.2007,2:e1017 11.Gonzalez-Rey, Ann Rheum Dis.2007,66:582 12.Gonzalez-Rey, Nat Rev Immunol.2007,7:52 13.Gonzalez-Rey, Arthritis Rheum.2007,56:531 14.Gonzalez-Rey, Am J Pathol.2007,170:263 15.Gonzalez-Rey, Trends Mol Med.2007,13:241 16.Gonzalez-Rey, Curr Pharm Des.2007,13:1113 17.Gonzalez-Rey, Trends Pharmacol Sci.2007,28:482 18.Gonzalez-Rey, Gastroenterology.2006,131:1799 19.Gonzalez-Rey, Ann NY Acad Sci.2006,1070:303 20.Chorny, Blood.2006,107:3787 21.Gonzalez-Rey, Blood.2006,107:3632 22.Gonzalez-Rey, Am J Pathol.2006,168:1921 23.Gonzalez-Rey, Am J Pathol.2006,168:1179 24.Gonzalez-Rey, Gastroenterology.2006,130:1707 25.Gonzalez-Rey, Gut.2006,55:824 26.Gonzalez-Rey, PNAS.2006,103:4228 27.Gonzalez-Rey, J Exp Med.2006,203:563 28.Gonzalez-Rey, Arthritis Rheum.2006,54:864 29.Delgado, J Leukoc Biol.2005,78:1327 30.Delgado, J Immunol.2005,175:7311 31.Chorny, PNAS.2005,102:13562 32.Gonzalez-Rey, Expert Opin Ther Targets.2005,9:923 33.Gonzalez-Rey, Curr Opin Investig Drugs.2005,6:1116 34.Delgado, FASEB J.2004,18:1453 35.Barbosa-Pereira, EMBO rep.2002,3:88 36.Rueda, Tissue Antigens.2002,60:1 37.Manning-Cela, Infect Immun.2001,69:3916. TOTAL:59 artículos, 23-primer autor, 11-corresponding author, 4 artículos enviado



MINISTERIO  
DE CIENCIA  
E INNOVACIÓN

**SUBPROGRAMA RAMON Y CAJAL  
CONVOCATORIA 2009**

**Nombre:** SMITS, VERONIQUE A.J.

**Referencia:** RYC-2009-05104

**Area:** Biomedicina

**Correo electrónico:** vsmits@ull.es

**Título:**

Regulación del complejo de respuesta a daño en el DNA Rad9/Rad1/Hus1 por ubiquitinación y/o modificación por SUMO

**Resumen de la Memoria:**

El objetivo de mi investigación es entender mejor el complejo proceso del mantenimiento de la estabilidad genómica en células de mamífero, estudiando los mecanismos de la vía de señalización ATR-Chk1 incluida dentro de la regulación del checkpoint en respuesta a daño en el DNA. Para proteger de la amenaza del daño en el DNA causada por factores ambientales o procesos intracelulares, las células eucariotas han desarrollado mecanismos de reparación y de "checkpoint" en respuesta a daño en el DNA, que ayudan al mantenimiento del genoma intacto. Fallos en el checkpoint pueden resultar en la acumulación de mutaciones y de aberraciones cromosómicas, que, en células de mamífero, pueden contribuir a la tumorigénesis. Definir los detalles mecanísticos de la regulación del checkpoint en respuesta a daño en el DNA, es, por tanto, esencial para entender la carcinogénesis. El disparo de la respuesta celular a daño en el DNA provoca la relocalización de muchas proteínas de checkpoint a sitios de daño y la activación de las quinasas reguladoras ATM y ATR, que subsecuentemente fosforilan a un número de proteínas implicadas en varios aspectos de la respuesta a daño en el DNA. Aunque está bien establecido que el complejo Rad9/Rad1/Hus1 facilita la fosforilación por ATR de varios sustratos que controlan la parada de ciclo celular inducida por estrés genotóxico, todavía se desconoce cómo se regula este complejo. Mis resultados preliminares sugieren que Hus1 en mamíferos es regulada por ubiquitinación. Propongo investigar la regulación del complejo Rad9/Rad1/Hus1 en mamíferos estudiando la modificación por ubiquitina y/o SUMO en más detalle. Para ello caracterizaré las modificaciones postranscripcionales que sufre Hus1, Rad9 y Rad1 por ubiquitina y SUMO, en respuesta a estrés y las enzimas implicadas en este proceso serán identificadas. Para determinar las implicaciones funcionales de la ubiquitinación de Hus1, investigaré los diferentes aspectos de la respuesta a daño en el DNA en células que expresan un mutante de Hus1 que no puede ser ubiquitinado. Además, estoy estudiando los eventos tempranos que ocurren después del daño en el DNA en células vivas, mediante la determinación de la dinámica nuclear de proteínas de checkpoint de la vía ATR-Chk1 usando técnicas de video-microscopía y fotoblanqueo. También, nuevas proteínas de checkpoint en la vía ATR-Chk1 serán identificadas mediante técnicas de proteómica. Finalmente, propongo estudiar la expresión y niveles de activación de proteínas de la vía ATR-Chk1 en tumores humanos, información que será potencialmente beneficiosa para la optimización de la diagnosis de cánceres y la aplicación y efecto de la terapia antitumoral.

**Resumen del Curriculum Vitae:**

Acabé mis estudios de Biología Médica en 1996 en la Universidad de Utrecht (Países Bajos), y realicé mi tesis doctoral en el grupo del Prof. René H. Medema (Departamento de Hematología, University Medical Center, Utrecht, Países Bajos). Durante este periodo estudié la regulación del ciclo celular en la transición G2/M y presenté mi tesis en diciembre del 2000 (Tutores: Prof. René Bernards y Prof. Anton Hagenbeek). La investigación realizada durante ese periodo resultó en 7 publicaciones, de las que 5 son como primer autor: Medema et al (1998) *Oncogene* 16: 431-441; Smits et al (1999) *FEBS Lett* 457: 23-27; Smits et al (2000) *J Biol Chem* 275: 19375-19381; Smits et al (2000) *J Biol Chem* 275: 30638-30643; Smits et al (2000) *Nature Cell Biol* 2: 672-676; Smits and Medema (2001) *Biochim Biophys Acta* 1519: 1-12; Van Vugt et al (2001) *J Biol Chem* 275: 41656-41660. Después de 3 meses en el mismo grupo (entonces en el Departamento de Biología Molecular, Netherlands Cancer Institute, Amsterdam, Países Bajos), en abril de 2001 comencé mi post-doc en el grupo del Prof. Steve P. Jackson (Wellcome/CR UK Institute, Universidad de Cambridge, Reino Unido). La investigación en este periodo fue financiada por 3 años con una beca de la Dutch Cancer Society (2.5 años en el extranjero seguidos de 6 meses en un laboratorio de los Países Bajos) y se centró en el estudio de los mecanismos de regulación de la proteína quinasa Chk1, de función esencial en el checkpoint de daño en el DNA. Como resultado de ello, publiqué un artículo en el cual fui la primera firmante y  $\zeta$ co-corresponding author $\zeta$  (Smits et al (2006) *Curr Biol* 16: 150-159) y además de una revisión como único autor (Smits (2006) *Cell Cycle* 5: 1039-1043). En julio de 2004 me uní al laboratorio del Prof. Roland Kanaar (Departamento de Genética, Erasmus MC, Rotterdam, Países Bajos) como investigadora independiente. Así, durante los últimos 6 meses de mi beca postdoctoral escribí dos proyectos de investigación como investigadora principal que fueron financiados (Association of International Cancer Research and Dutch Cancer Society) para empezar mi propio grupo de investigación. Junto con un estudiante de doctorado y un técnico de laboratorio, investigamos la ruta de señalización de  $\zeta$ checkpoint $\zeta$  en respuesta a daño en el DNA centrándonos en el estudio del comportamiento dinámico de estas proteínas en células vivas. Parte de este trabajo se realizó en colaboración con un grupo de la Universidad de Oxford que ha resultado en una publicación en la que soy co-corresponding author (Medhurst et al (2008) *J Cell Sci* 121: 3933-3940). Otra parte del trabajo ha resultado en un nuevo manuscrito (Warmerdam et al. mandado a publicar). Además durante los últimos años he establecido colaboraciones con otros grupos, que han resultado en otras dos nuevas publicaciones (Mamely et al (2006) *Curr Biol* 16: 1950-1955; Semple et al (2007) *Cell Death Differ* 14: 1433-1442). Recientemente, por razones personales, me he mudado a España (Unidad de Investigación, Hospital de Universitario de Canarias, Tenerife), donde estoy estableciendo mi grupo de investigación y continuo mis estudios en la regulación del "checkpoint" en presencia de daño en el DNA. Aunque estoy en España, continuo con la dirección a mi estudiante de doctorado, que decidió quedarse en Rotterdam y que planea finalizar su doctorado a finales del 2009.



MINISTERIO  
DE CIENCIA  
E INNOVACIÓN

**SUBPROGRAMA RAMON Y CAJAL  
CONVOCATORIA 2009**

**Nombre:** CALZADO CANALE, MARCO ANTONIO

**Referencia:** RYC-2009-04485

**Area:** Biomedicina

**Correo electrónico:** calzadocanale@gmail.com

**Título:**

Regulación de proteínas quinasas involucradas en el estrés oncogénico.

**Resumen de la Memoria:**

El objetivo de la línea de investigación propuesta es el estudio de la regulación de las proteínas quinasas involucradas en la respuesta a estrés oncogénico, y deriva de mi experiencia en el estudio de las modificaciones post-transcripcionales que sufren algunas de estas quinasas. El control de la integridad del genoma es un proceso altamente regulado por diversos sistemas celulares, responsables de determinar la supervivencia o la muerte celular en respuesta a este tipo de estrés. Varios estudios han revelado el papel crucial que juegan ciertas proteínas quinasas por su capacidad de fosforilar a la proteína supresora de tumores p53. Esta proteína parece ser la responsable de ajustar la respuesta celular a la naturaleza del daño al ADN, y aunque los mecanismos de control no están aun del todo claros, este papel parece estar mediado por su fosforilación en diferentes residuos. Recientemente, he caracterizado el papel que juega la proteína quinasa HIPK2 en estos procesos en respuesta a hipoxia, y como se produce una regulación mediada por ubiquitinación (Calzado, M.A., Nat Cell Biol 11, 85-91). En base a estos resultados previos, he desarrollado mi línea de investigación en el estudio de la regulación del grupo de quinasas capaces de fosforilar a p53 en Ser46 en respuesta a estrés oncogénico, debido al relevante papel que juegan en el desarrollo y/o progresión tumoral. Estudios preliminares aun no publicados realizados en nuestro grupo indican por primera vez que DYRK2, una de estas quinasas, podría ser sustrato de ubiquitinación de Siah-2, pudiendo este proceso de regulación ser muy relevantes en el desarrollo de tumores sólidos. Por lo tanto, los objetivos generales de esta línea de investigación son: (i) Estudiar y caracterizar los mecanismos de regulación de las quinasas involucradas en la respuesta a estrés oncogénico. (ii) Identificar los patrones de modificación post-transcripcionales de dichas quinasas que puedan controlar dicha actividad.

**Resumen del Curriculum Vitae:**

Obtuve el título de licenciatura en Bioquímica en 1997 (Facultad de Ciencias, Universidad de Córdoba). Posteriormente me incorpore al departamento de Inmunología bajo la dirección del Prof. Eduardo Muñoz, donde presenté mi tesina de licenciatura en 1999 y que dio origen a un trabajo de investigación (Calzado MA et al, Clin. Exp. Immunol, 2000) además de otros de dos trabajos en colaboración (Macho A, Calzado MA, et al Oncogene, 1999)(Macho A, Calzado MA, et al, Cell Death Differ 1999). Posteriormente realicé mi tesis doctoral en el mismo grupo obteniendo el grado de doctor en Bioquímica en el año 2003, continuando durante 9 meses más contratado como postdoctoral. Los trabajos realizados dieron lugar a 8 publicaciones en revistas de prestigio, 2 como primer autor, entre las que destacan (Macho A., Lucena C, Calzado MA, et al Chem Biol 2000) (Calzado MA, et al Mol Pharmacol 2003) (Sancho R, Macho A, Vega L, Calzado MA, et al J. Immunol. 2004) (Calzado MA et al, J Virol. 2004) (Sancho R, Márquez N, Calzado MA, et al J Biol Chem 2004). Durante este periodo pre y postdoctoral me formé en el campo de la regulación de la transcripción génica, especialmente en la relacionada con el control de la transcripción del HIV, como en la ruta de NF- $\kappa$ B. Colaboré en varios proyectos de investigación tanto nacionales como internacionales. Posteriormente y en el marco de colaboraciones establecidas durante el desarrollo de un proyecto de la Comunidad Europea durante mi predoctoral, obtuve una beca postdoctoral para trabajar en el grupo del Dr. Prof. M. Lienhard Schmitz (Chemistry and Biochemistry Depart. University of Bern, Switzerland), donde inicié el estudio de las modificaciones post-traduccionales de la quinasa HIPK2, involucrada en la regulación génica implicada en la diferenciación y la apoptosis. Paralelamente desarrolle otra línea de investigación para la búsqueda de inhibidores de la ruta de NF- $\kappa$ B de origen natural, enmarcado en un proyecto de la comunidad europea. En abril del 2006 me traslade al Biochemistry Department de la University of Giessen en Alemania debido a cambio de laboratorio del grupo receptor. Mi trabajo realizado durante los 38 meses de estancia postdoctoral me han permitido publicar hasta ahora 7 artículos en revistas de conocido prestigio en el área (Calzado MA, et al. Biochim Biophys Acta, 2005)(Rosic A, Möller A, Calzado MA, et al. Mol Cell. 2006)(Calzado MA, et al. Cell Cycle. 2007)(Calzado MA, Curr Med Chem. 2007) (de la Vega L. et al. J Mol Biol 2007), entre los que destacaría (Calzado MA et al. Nat Cell Biol. 2009). En Junio del 2007 obtuve un contrato como Personal Investigador en el Departamento de Inmunología de la Universidad de Córdoba, donde me encuentro trabajando actualmente. Mi línea actual de investigación está centrada en el estudio de la regulación de las proteínas quinasas involucradas en la respuesta a estrés oncogénico y tengo pendiente de publicación varios artículos. Al mismo tiempo, he colaborado en las líneas en marcha en el departamento receptor lo que me ha reportado la publicación de otros 5 artículos. (Márquez N et al., Biochem Pharmacol 2008)(Sánchez-Duffhues G et al., Biochem Pharmacol 2008) (Bedoya LM et al., Biochem Pharmacol 2009)(Navarrete CM et al., J Neurochem) (Sánchez-Duffhues G et al., Biochem Pharmacol 2009). Mi formación ha sido completada con la participación en una amplia red de grupos Europeos debido a mi participación en dos proyectos financiados por la EU.



Nombre: **CORTES LEDESMA, FELIPE**

Referencia: RYC-2009-03928

Area: **Biomedicina**

Correo electrónico: **fc55@sussex.ac.uk**

**Título:**

Reparación de roturas de cadena simple en el ADN y neurodegeneración

**Resumen de la Memoria:**

Las roturas de cadena simple (single-strand breaks, SSBs) son el tipo de lesión en el ADN más frecuente. Pueden producirse directamente por la acción de radicales libres como las especies reactivas de oxígeno, o indirectamente en forma de intermediarios de la reparación por escisión de bases. Además, las SSBs pueden surgir de modo endógeno debido a actividad abortiva de la topoisomerasa I. Las enfermedades neurodegenerativas hereditarias Ataxia espinocerebelar con neuropatía axonal-1 (SCAN1) y Ataxia con apraxia oculomotora-1 (AOA1) están asociadas con mutaciones en los componentes de la reparación de SSBs TDP1 y aprataxina (APTX), respectivamente. Estas enfermedades se caracterizan casi exclusivamente por síntomas neurológicos relacionados con una degeneración del cerebelo sin otros síntomas extraneurológicos, lo cual refleja probablemente la disponibilidad de rutas de reparación alternativas en tejidos con capacidad proliferativa. Esta nueva visión sugiere que las células neuronales, debido a su naturaleza no proliferante, pueden ser particularmente propensas a la acumulación progresiva de SSBs sin reparar. Por lo tanto, un conocimiento en profundidad de la reparación de SSBs es vital si queremos entender por completo el origen de los desórdenes neurodegenerativos. Este proyecto se basa en cuatro líneas de investigación, todas enmarcadas dentro del estudio de la reparación de SSBs y su relación con neurodegeneración: 1. Reparación de SSBs mediadas por Topo I y neurodegeneración. He identificado recientemente TTRAP como una nueva actividad en células humanas implicada, como TDP1, en la reparación de SSBs causadas por la Topo I. Me propongo caracterizar en mayor profundidad esta ruta y determinar si, como la de TDP1, está también relacionada con neurodegeneración. 2. Identificación de nuevos genes de reparación de SSBs. Dado el éxito obtenido en la identificación de TTRAP me propongo realizar escrutinios similares para identificar nuevas funciones humanas relacionadas con la reparación de SSBs. 3. Nuevos desórdenes neurodegenerativos asociados con defectos en reparación de SSBs. Enfermedades neurodegenerativas sin caracterizar, en especial ataxias, podrían, como SCAN1 y AOA1, estar relacionadas con defectos en reparación de SSBs. Me gustaría establecer colaboraciones con hospitales con objeto de obtener células de pacientes y analizar su capacidad de reparación de SSBs. 4. Reparación de SSBs en células madre. Los mecanismos mediante los cuales las células madre se enfrentan al daño en el ADN difieren de los de las células diferenciadas. Comprender esas diferencias es por lo tanto de crucial importancia si se quiere aplicar la terapia celular al tratamiento de estos desórdenes neurodegenerativos. Cabe señalar que, en el caso de tener éxito esta solicitud, podría obtener una Marie Curie Reintegration Grant de la UE, lo que me permitiría contar con financiación para al menos iniciar las líneas de investigación propuestas.

**Resumen del Curriculum Vitae:**

FORMACION ACADEMICA: Licenciado en BIOLOGIA (Premio Extraordinario de Licenciatura) por la Universidad de Sevilla (2000). Doctor en BIOLOGIA MOLECULAR y CELULAR (Sobresaliente cum laude por unanimidad) por la Universidad de Sevilla (2006). Director de tesis: Prof. Andrés Aguilera López (Catedrático de Genética) EXPERIENCIA INVESTIGADORA: Alumno interno en el Departamento de Genética de la Universidad de Sevilla (Sept 1998-Ago 2000). Tesis doctoral en el Departamento de Genética de la Universidad de Sevilla (Sept 2000-Jul 2006). Investigador postdoctoral en el Centro Andaluz de Biología Molecular y Medicina Regenerativa (CABIMER) (Ago 2006-Ene 2007). Investigador postdoctoral en el Genome Damage and Stability Centre (Universidad de Sussex, UK), perteneciente al Medical Research Council (MRC) (desde Ene 2007) PUBLICACIONES MAS RELEVANTES: González-Barrera S, Cortés-Ledesma F, Wellinger R E y Aguilera A (2003). Equal sister-chromatid exchange is a major mechanism of double-strand break repair in yeast. *Molecular Cell* 11:1661-1671. Prado F, Cortés-Ledesma F, y Aguilera A (2004). The absence of the yeast chromatin assembly factor Asf1 increases genomic instability and sister-chromatid exchange. *EMBO Reports* 5:497-502. Cortés-Ledesma F, Malagón F y Aguilera A (2004). A novel yeast mutation, rad52-L89F, causes a specific defect in Rad51-independent recombination that correlates with a reduced ability of Rad52-L89F to interact with Rad59. *Genetics* 168:553-557. Cortés-Ledesma F y Aguilera A (2006). Double-strand breaks arising by replication through a nick are repaired by cohesin-dependent sister-chromatid exchange. *EMBO Reports* 7:919-926. De Piccoli G\*, Cortés-Ledesma F\*, Ira G\* et al. (2006). Smc5-Smc6 mediate DNA double-strand break repair by promoting sister-chromatid recombination. *Nature Cell Biology* 8:1032-1034. (\*Primera autoría compartida) Cortés-Ledesma F, Prado F y Aguilera A (2007). Sister-chromatid recombination. In: *Molecular Genetics of Recombination. Topics in Current Genetics*. Aguilera, A. and Rothstein, R. (eds.). Springer-Verlag, Berlin Heidelberg. Cortés-Ledesma F, De Piccoli G, Haber, J E, Aragón L y Aguilera A (2006). SMC proteins, new players in the maintenance of genomic stability. *Cell Cycle* 6:914-918. Cortés-Ledesma F, Tous C y Aguilera A (2007). Different genetic requirements for repair of replication-born double-strand breaks by sister-chromatid recombination and break-induced replication. *Nucleic Acids Research* 35:6560-6570. Rulten S L\*, Cortés-Ledesma F\*, Guo L, Iles N J y Caldecott K W (2008). APLF (C2orf13) is a novel component of poly(ADP ribose) signaling in mammalian cells. *Molecular and Cellular Biology* 28:4620-4628. (\*Primera autoría compartida) Huertas P, Cortés-Ledesma F, Sartori A, Aguilera A y Jackson S P (2008). CDK targets Sae2 to control DNA-end resection and homologous recombination. *Nature* 455:689-692. Cortés-Ledesma F\*, El-Khamisy S F, Zuma M C, Osborn K y Caldecott K W\*. A novel pathway for the removal of topoisomerase-mediated DNA damage in human cells. Manuscrito en preparación. (\*Autor para correspondencia compartido) BECAS CONCEDIDAS Beca de Colaboración del Ministerio de Educación y Ciencia. Beca predoctoral de la Fundación Cámara Beca predoctoral FPU del Ministerio de Educación, Cultura y Deporte Beca BEFI-FIS del Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad EMBO long-term Fellowship Marie Curie Intra-European Fellowship





MINISTERIO  
DE CIENCIA  
E INNOVACIÓN

**SUBPROGRAMA RAMON Y CAJAL  
CONVOCATORIA 2009**

**Nombre:** ALONSO ROLDAN, MARTA

**Referencia:** RYC-2009-05571

**Area:** Biomedicina

**Correo electrónico:** mmalonso@mdanderson.org

**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 más 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 ser que son 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 las células madre tumorales pueden constituir un modelo más 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 constituirá 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 variará en los diferentes tumores desde 90% en meduloblastomas hasta menos de 50% en gliomas esta estrategia tendrá más 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 a cabo en el Departamento de Ciencias de la Salud de la Universidad Pública 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 o Molecular Therapy entre otros. Además he participado en varias revisiones para revistas como Cell Cycle o Cancer Letters y en cuatro 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 importancia 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. En la actualidad soy Junior Faculty en el Dept. de Neuro-Oncology en UT MD Anderson Cancer Center.



Nombre: SCOTT BARRIO, STEVE RICHARD

Referencia: RYC-2009-03979

Area: Biomedicina

Correo electrónico: ricardoskot@gmail.com

**Título:**

Liberación analógica de neurotransmisor y anticipación vascular a la respuesta neuronal en el cerebro de mamíferos

**Resumen de la Memoria:**

Recientemente se ha descubierto una nueva forma de regulación de la transmisión sináptica en el cerebro de mamíferos: la codificación híbrida analógica-binaria. La liberación de neurotransmisor por potenciales de acción (codificación binaria) aumenta al solaparse éstos con señales subumbrales (analógicas; EPSPs) originadas en las dendritas y transmitidas pasivamente hasta alcanzar terminales sinápticos alejados (Shu et al, 2006; Alle y Geiger, 2006, Ruiz et al, 2003, Awatramani et al, 2005, Scott et al 2006, Scott et al 2008). Los invertebrados poseen axones más cortos, de modo que la amplitud de las señales subumbrales, al llegar a los terminales, es suficiente para producir la entrada de calcio. Así pues, la neurotransmisión es fundamentalmente analógica. Se desconoce si esta transmisión analógica directa, ocurre en mamíferos. El conocimiento de su existencia supondría un paso conceptual acerca del procesamiento de la información en el cerebro. En neuronas granulares hipocámpales, breves despolarizaciones subumbrales activan canales de  $Ca^{2+}$  que producen prominentes aumentos de  $Ca^{2+}$  en el segmento inicial del axón, con una constante de longitud de 27 micras desde el soma, insuficiente para cubrir la distancia que separa el soma y los primeros botones sinápticos en estas células (Scott et al 2008). Sin embargo, en muchos otros tipos de neuronas de mamíferos los axones surgen de las propias dendritas y disponen de botones sinápticos muy próximos al nacimiento del axón. En estas neuronas las fluctuaciones de voltaje en las dendritas ocurrirían tan cerca de estas sinapsis que podrían activar canales de calcio y producir liberación de neurotransmisor. (Conviene señalar que los EPSPs presentan una duración de decenas de ms, mucho más larga que los potenciales de acción. Además, los canales de  $Ca^{2+}$  y las vesículas sinápticas se encuentran colocalizados). Mi interés es investigar mediante microscopía de dos fotones y registros en pares de células en rodajas de cerebro si un posible incremento subumbral de  $Ca^{2+}$  en los axones de estas neuronas es suficiente para producir una liberación de neurotransmisor que conlleve actividad postsináptica, y cual sería el papel de este tipo de transmisión. Anticipación vascular a la respuesta neuronal: Recientemente, se ha descrito un fenómeno sorprendente: en el cerebro de mono, la anticipación a una tarea visual en ausencia de estímulo produce incrementos del flujo sanguíneo similares a los inducidos por estímulos visuales, pero sin aumento de la actividad neuronal (aumento que sí se da al presentarse un estímulo; Sirofin y Das 2009). Sería interesante investigar si las neuronas asociadas a capilares sanguíneos en rodajas (Cauli et al 2004) controlan la vasodilatación mediante actividad subumbral, tanto directa como combinada con potenciales de acción correspondientes a la actividad basal del circuito. Esto supondría un posible mecanismo para la anticipación vascular en actividades visuales. El acoplamiento neurovascular se altera en condiciones patológicas como la hipertensión, el Alzheimer, y la isquemia (Girouard & Iadecola, 2006). Los registros electrofisiológicos y de imagen de neuronas asociadas a capilares son condiciones idóneas para estudiar estas patologías

**Resumen del Curriculum Vitae:**

Estudié Biología en la Universidad Autónoma de Madrid (1995). Inicié mi trayectoria en Neurociencia el último año de carrera con el Dr Ferrús en el Instituto Cajal de Madrid investigando la expresión génica de canales de  $K^{+}$  en *Drosophila*. Después realicé una tesina sobre la compartimentación del glutamato en glía y neuronas mediante espectroscopía RMN (Cruz et al, 1998, J Neurochem) en el Instituto de Investigaciones Biomédicas de Madrid, con el Dr Cerdán. Me doctoré en la Facultad de Medicina de la UAM (2001), con el Dr Artalejo. Estudiamos la fisiología de los canales de BK de las células cromafines en ausencia de  $Ca^{2+}$ . También investigamos la contribución a la secreción de los diferentes tipos de canales de  $Ca^{2+}$  (Ulate et al, 2000, Pflugers Arch). En el laboratorio del Dr Anant Parekh de la Universidad de Oxford investigamos la importancia de la hidrólisis de ATP para la activación de la corriente de  $Ca^{2+}$  operada por vaciado de depósitos (Scott et al 1998, Pflugers Arch). POSDOCS 2001-2008 En mis dos posdocs en el Institute of Neurology (University College London), y en estrecha colaboración con la Universidad de Oxford (MRC, Neuropharmacology Unit), he publicado 4 Journal of Neuroscience de primer autor, dos de ellos como corresponding author, un Neuron y dos revisiones (además, otros 6 trabajos, 3 de ellos como corresponding author, se encuentran en distintas fases de evaluación y escritura). He presentado 11 comunicaciones en congresos internacionales y 4 charlas invitadas. Con el Prof Kullmann (Marie Curie RTN), estudié el papel de los receptores GABA-A en las fibras musgosas del hipocampo (Ruiz et al 2003, Neuron). Para ello utilicé técnicas electrofisiológicas y microscopía de dos fotones para el registro de señales de  $Ca^{2+}$  presináptico en sinapsis alejadas ~100  $\mu$ m del soma. Con el Prof Rusakov (Wellcome Trust), optimicé esta técnica y pude realizar los primeros registros de imagen de  $Ca^{2+}$  presináptico a más de 1 mm de distancia del soma. Describimos la dinámica del  $Ca^{2+}$  en los terminales de la fibra musgosa en CA3 (Scott y Rusakov, 2006, J Neurosci; Scott y Rusakov PNAS, 2008, comentario; revisión en Scott, 2007, J. Anat). Llevé a cabo registros pareados soma-axón, simultáneamente con imagen de  $Ca^{2+}$  presináptico. Con esta técnica pionera describimos las propiedades electrofisiológicas de la fibra musgosa y el papel del  $Ca^{2+}$  en la codificación analógica-binaria (Scott et al, J. Neurosci, 2008). Además, la técnica nos permitió estudiar la iniciación y la propagación del potencial de acción (2 artículos recién enviados a J Neurosci y Nature Neurosci). Obtuve un grant del Medical Research Council (junto a D. Rusakov, £500K) y puse a punto la técnica de 2-photon uncaging, por primera vez en terminales individuales, y estudiamos la especificidad de diana de los receptores de kainato y los depósitos de  $Ca^{2+}$  presinápticos (Scott et al, J. Neurosci, 2008b). Investigamos la corriente de GABA-A tónica en las fibras musgosas del hipocampo (Ruiz et al, reenviado a Neuron). Con el Dr Capogna, de la Universidad de Oxford, estudiamos la modulación por receptores GABA-B de las sinapsis las células neurogliales (co-primer autor, Price et al, J. Neurosci, 2008, Editor's Choice en Science, 2008; y Elfant et al, enviado a J. Neurosci). He evaluado dos grants (£560K) para la Wellcome Trust de dos laboratorios de primera línea en el Reino Unido.



MINISTERIO  
DE CIENCIA  
E INNOVACIÓN

**SUBPROGRAMA RAMON Y CAJAL  
CONVOCATORIA 2009**

**Nombre:** MONK, DAVID

**Referencia:** RYC-2009-04548

**Area:** Biomedicina

**Correo electrónico:** mmanyos@iconcologia.net

**Título:**

Genome-wide epigenetic analysis of imprinted loci: The involvement of aberrant DNA-methylation and chromatin in imprinting syndromes and cancer

**Resumen de la Memoria:**

Understanding the molecular causes for epigenetically abnormal assisted reproductive technologies (ART) babies will eventually lead to prevention or therapy for the resulting imprinting syndromes or IUGR. Imprinted genes have been shown to play an important role in fetal growth both in mouse and man. Many of these genes are imprinted in the placenta and their roles appear to be linked to successful nutrient transfer, which is vital for normal fetal growth. I hypothesise that an embryo's exposure to cell culture, however brief, may lead to aberrant epigenetic profiles, either globally, or limited to specific regions associated with appropriate control of imprinted gene expression. This application builds on my past experience defining the epigenetic profiles of imprinted genes in humans, specifically describing the aberrant DNA-methylation and histone modifications (both acetylation and methylations of histones H3 and H4) in obstetric complications such as intrauterine growth restriction (IUGR), prematurity and pre-eclampsia. I now wish to initiate studies utilising state-of-the-art Illumina custom DNA-methylation arrays and ChIP-seq to address whether the increased rates of IUGR after in vitro fertilisation (IVF), intracytoplasmic sperm injection (ICSI), and ovarian hyperstimulation involve aberrant epigenetic profiles (both DNA-methylation and histone modifications) at imprinted genes. By utilising these genome-wide techniques, I will determine the profiles for all genes of interest within individual samples (I am currently collecting placenta and blood from babies), identifying groups of genes that are epigenetically abnormal, and delineating the aberrant epigenetic pathways involved. In addition, through established European collaborations with IVF centres, I will also assess the genome-wide DNA-methylation profiles of sperm from infertile men, to ascertain if the erasure and re-establishment of genomic imprints are correctly accomplished in these patients. Recently, abnormal expression of imprinted genes has been suggested to be the most abundant and precocious alteration in cancer. Using similar genome-wide strategies to those described for the IVF samples, I will determine the role of aberrant imprinted gene expression in childhood cancers, focusing predominantly neuroblastoma, for which published data suggests has a higher incidence after ART, and on cytogenetically well characterised leukemias, involving the key oncogenic fusion proteins.

**Resumen del Curriculum Vitae:**

El interés de mi investigación, se basa en entender los mecanismos que regulan la impronta genómica. Realicé mi doctorado en Imperial College London, bajo la supervisión del profesor G Moore y del profesor M Preece. Estudiando la región 7p12, un intervalo candidato par el crecimiento desordenado en el síndrome Silver-Russell (SRS). El mapeo de reorganizaciones cromosomales, se realizó con la técnica FISH en esta región candidata y con la utilización de muestras humanas para identificar los transcritos imprintados en este dominio. Recibí el premio de excelencia por la Sociedad Británica de Endocrinología Pediátrica y Diabetes, por el trabajo que llevé a cabo durante mis estudios de doctorado. 1ª posición de investigación post-doctoral, en la MRC, me llevó a desarrollar mi interés en la impronta y a utilizar como modelo el ratón para identificar los dominios diferenciales metilados, que pudieran representar las regiones de control de impronta para los novedosos genes imprintados. Este trabajo, está principalmente enfocado en el cromosoma 11 del ratón, el cual es ortólogo al cromosoma humano 7p12. Fui ganando experiencia en el manejo de ratones en MRC Harwell, con la supervisión del profesor Dr Peters y Dr Beechy y en el análisis de metilación con el Dr. Gavin Kelsey, en el Babraham Institute, Cambridge. Como resultado de esta posición post-doc., publiqué un trabajo sobre la metilación y el perfil de metilación del gen GRB10. 2ª posición post-doctoral, fue en el Instituto de Reproducción y de Biología del Desarrollo en el Imperial College London, con en profesor Gudrun Moore, donde evalué el papel de metilación del DNA y las modificaciones de histonas en la impronta específica de placenta humana. Los estudios iniciales, estaban basados en el gene IGF2, especialmente caracterizando el transcrito humano P0. Basándonos en el trabajo de nuestros colaboradores, Dr. Wolf Reik y Dr. Miguel Constancia, que demostraron que la isoforma IGF2 placenta específica generada por el promotor P0, es crítica para la correcta función de la placenta y del crecimiento normal de ratón en el útero. Mi trabajo sugiere que la impronta en la placenta de ratón y humanos puede ser evolutivamente diferentes. Este trabajo permitió descubrir un transcrito específico de músculo esquelético INS-IGF. A continuación, fui premiado por Obstetrics and Gynaecology Trust (Hammersmith Hospital) y Wellcome Trust Value in people (VIP), para continuar evaluando el estatus de la impronta, para todos los genes conocidos en ratón específicos de placenta, para luego poder hacer una comparación en humanos. En 2004-2005, recibí una beca EMBO para poder aprender la técnica ChIP con el Dr. Robert Fiel en el CNRS, Montpellier. Colectivamente, este trabajo demuestra que hay una deficiencia generalizada en la conservación de la impronta placenta-específica entre ratón y humano, y esta diferencia es debida a la deficiencia de histonas represivas. Este trabajo sugiere, que la regulación de impronta del crecimiento fetal, ha evolucionado en mamíferos euterinos con grandes camadas, pero no es necesario en humanos, ya que los embarazos suelen ser singulares. En septiembre del 2007, fui premiado con un empleo como lector en el Institute of Child Health, University College London, donde mi trabajo se enfocaba en el asesoramiento detallado de los mecanismos de impronta Peg10 y GRB10. En Junio del 2008, me traslade al PEBC-IDIBELL, Barcelona para ser Investigador Principal Júnior, como jefe de grupo.



MINISTERIO  
DE CIENCIA  
E INNOVACIÓN

## SUBPROGRAMA RAMON Y CAJAL CONVOCATORIA 2009

**Nombre:** DE LA ROCHA VAZQUEZ, JAIME

**Referencia:** RYC-2009-04829

**Area:** Biomedicina

**Correo electrónico:** jaime.delarocha@rutgers.edu

**Título:**

La dinámica de los circuitos corticales y su impacto en la codificación de la información sensorial.

**Resumen de la Memoria:**

Cómo se representa la información sensorial en la actividad neuronal, aparentemente aleatoria, de los circuitos de la corteza? Recientes mediciones de la actividad de poblaciones de neuronas corticales realizadas mediante técnicas de registros múltiples y de imagen, revelan la complejidad de la dinámica de los circuitos neuronales, cuya actividad espontánea muestra comportamientos altamente no lineales (e.g. oscilaciones, actividad tónica, sincronía, etc.) La respuesta de neuronas sensoriales en la corteza está fuertemente afectada por la dinámica interna de la red, normalmente asociada a un estado del cerebro en particular: sueño REM, sueño no-REM, alerta, etc. Mi investigación estudia la representación de información en poblaciones de neuronas corticales y los mecanismos biofísicos fundamentales al nivel de red que mayor impacto tienen en dicha representación. Recientemente hemos desarrollado un modelo computacional de red recurrentemente conectada cuyo resultado fundamental es que, pese a la alta densidad de conexiones recurrentes (probabilidad de conexión  $\sim 0.2-0.4$ ) y a que por tanto pares de neuronas comparten una fracción grande de sus inputs, la red puede auto-organizarse dinámicamente en un equilibrio en el que las descargas son esencialmente independientes, lo que llamamos un estado dinámicamente asincrónico (de la Rocha et al, 2008). La estabilidad de este estado se basa en un balance instante a instante entre la actividad de la sub-población excitatoria y la inhibitoria. Nuestra hipótesis es que dicho estado asincrónico representa el estado ACTIVADO de la corteza asociado con estados de alerta y procesamiento de información en el que no se observan oscilaciones lentas (UP/DOWN), lo que tendría implicaciones fundamentales en el código neuronal. Usando registros multi-unidad y registros intracelulares en la corteza auditiva de ratas anestesiadas, testaremos si la actividad espontánea del estado ACTIVADO posee una estructura de correlaciones como la predicha por el modelo. Compararemos esta estructura con la obtenida en el estado INACTIVADO (con transiciones UP/DOWN). Registraremos la respuesta de la población a estímulos auditivos simples los cuales suponen una perturbación del estado de equilibrio asincrónico de la red. Dicha perturbación puede provocar correlaciones transitorias entre las respuestas de pares de neuronas. Examinaremos una nueva hipótesis afirmando que, dada la relación instantánea entre la frecuencia de descarga y la correlación descubierta recientemente en pares de neuronas in vitro (de la Rocha et al, 2007), ambos estadísticos pueden contener información sobre los estímulos (Shea-Brown et al, 2008). Un área tan interdisciplinaria como el estudio del cerebro requiere cada vez más una aproximación que combine experimentos y técnicas computacionales. El hecho de que en España existan muy pocos laboratorios que combinen estas técnicas hace que mi propuesta pueda ser de gran interés para la comunidad de neurociencia en nuestro país. J. de la Rocha\*, A. Renart\*, L. Hollender, N. Parga, A. Reyes and K. SfN 2008 Abstracts. J. de la Rocha\*, B. Doiron\*, E. Shea-Brown, K. Josic and A. Reyes. Nature, 448, 802-806, 2007 (\* equal contribution). E. Shea-Brown, K. Josic, J. de la Rocha and B. Doiron. Phys. Rev. Lett., 100, 108102, 2008.

**Resumen del Curriculum Vitae:**

Licenciado en Físicas en la Univ. Autónoma de Madrid (1992-97). Realicé el Doctorado en el Dto. de Física Teórica, cuyo programa de doctorado obtuvo la Mención de Calidad del MEC en 2003. Comencé a trabajar en el Laboratorio de Neurociencia Computacional dirigido por el profesor Néstor Parga. Obtuve mi primera beca doctoral en septiembre de 1999 (ayuda pre-doctoral de la UAM) y en febrero de 2000 obtuve una plaza de Profesor Ayudante que ocupe durante cuatro años y medio (dos años como Ayudante No Doctor y un año medio como Ayudante Doctor). Durante este tiempo impartí clases en diversas áreas de física y terminé una segunda licenciatura en Matemáticas (UAM, 1995-99) Durante mi tesis estudié de la transmisión de información entre neuronas a través de sinápsis estocásticas con plasticidad sináptica de corto duración (short-term synaptic plasticity). Este parte del estudio dio lugar a varias presentaciones en congresos internacionales y a dos publicaciones. Además investigué el papel de la sincronía de los PA entre neuronas corticales (lo que llamamos correlaciones entre neuronas) y su papel en la codificación y el procesamiento de información en el cerebro, y publicamos este resultado en la revista J. Neuroscience (de la Rocha & Parga, 2005). En el transcurso de mi doctorado participé en algunas colaboraciones donde estudiamos modelos de redes de neuronas capaces de almacenar patrones de memoria (4) y el efecto de la sincronía entre PA pre-sinápticos en la respuesta de modelos de neurona sencillos, trabajo que fue publicado en Physical Review Letters (Moreno et al, 2002). Conseguí una beca posdoctoral del MEC (Nov. 04 - Oct. 06) para trabajar en el Center for Neural Science (CNS) de la Universidad de Nueva York donde trabajé con el profesor Alexander D. Reyes en cuyo laboratorio se estudian la dinámica de los circuitos corticales mediante electrofisiología in vitro. El trabajo en el laboratorio combina registros whole cell simultáneos en múltiples neuronas con técnicas de simulación de corrientes sinápticas estocásticas y análisis de la dinámica de la red. Al terminar mi beca del MEC fui contratado como investigador posdoctoral hasta el mes de Octubre de 2008 sumando un total de cuatro años de estancia posdoctoral. Durante este tiempo trabajé en varios proyectos que combinaban experimentos in vitro y modelización teórica dando lugar a tres publicaciones, dos de ellas como primer autor en Nature (de la Rocha, Doiron et al 2007) y J. Neuroscience (de la Rocha et al 2008). Para abordar algunas de las predicciones de mi trabajo en rodajas corticales comencé a trabajar en el laboratorio del Prof. K. Harris en el Center for Molecular and Behavioral Neuroscience (Rutgers University, Oct. 2008). En este laboratorio se combinan registros multi-unidad en animales anestesiados, animales despiertos inmovilizados (head-fixed) y en movimiento (freely moving) con riguroso análisis multi-dimensional de señales (análisis espectral del LFP, spike clustering). Además se realizan registros whole-cell y juxta-cell en animales anestesiados. Actualmente trabajo en un proyecto sobre la caracterización de la actividad espontánea en los circuitos corticales durante el estado ACTIVADO. Combinamos un aproximación teórica con la adquisición y análisis de registros de poblaciones corticales ( $\sim 100$  neuronas).



MINISTERIO  
DE CIENCIA  
E INNOVACIÓN

**SUBPROGRAMA RAMON Y CAJAL  
CONVOCATORIA 2009**

**Nombre:** SORIANO ZARAGOZA, FRANCESC XAVIER

**Referencia:** RYC-2009-05407

**Area:** Biomedicina

**Correo electrónico:** f.x.soriano@ed.ac.uk

**Título:**

Regulación de los sistemas antioxidantes en neuronas por PGC-1alpha

**Resumen de la Memoria:**

El estrés oxidativo se produce cuando se altera el equilibrio entre la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y la capacidad de la célula para neutralizarlo mediante sus defensas antioxidantes. Las neuronas son especialmente susceptibles al estrés oxidativo debido a su elevada producción de ROS y los niveles relativamente bajos de ciertas enzimas antioxidantes, especialmente la catalasa. El daño oxidativo se acumula durante el envejecimiento y está implicado en la patogénesis de diversas enfermedades neurodegenerativas incluyendo las enfermedades de Alzheimer, Parkinson y Huntington entre otras, así como en accidentes cerebrovasculares. PGC-1alpha es un coactivador transcripcional inducible por diversos estímulos. Un aspecto importante de PGC-1alpha es su gran versatilidad y capacidad de interactuar con diversos factores de transcripción de modo que es capaz de activar distintos programas transcripcionales en diversos tipos celulares como la gluconeogénesis en el hígado, transporte de glucosa en músculo esquelético o termogénesis adaptativa en tejido adiposo marrón, entre otros. Recientemente se ha demostrado su papel como regulador de la respuesta antioxidante en distintos tipos celulares incluyendo las neuronas. En el sistema nervioso central protege contra diversos modelos de neurodegeneración. PGC-1alpha, es objeto de modificaciones postraduccionales que por una parte extienden su vida media y por otra parte lo activan al modificar su interacción con su represor p160MBP. La principal línea que propongo es investigar como se regula PGC-1alpha en la neurona tanto a nivel transcripcional como postraducciona y como esto repercute en la resistencia de las neuronas al estrés oxidativo. PGC-1alpha es un regulador clave de la biogénesis y metabolismo mitocondrial. Propongo estudiar como la activación mitocondrial inducida por PGC-1alpha influye en los procesos de muerte neuronal. La descripción detallada de los mecanismos de degradación de PGC-1alpha y de interacción con su represor permitirá el desarrollo de estrategias que lo activen y extiendan su vida media lo cual se espera que tenga efectos positivos en la supervivencia neuronal.

**Resumen del Curriculum Vitae:**

Licenciado en bioquímica por la Universitat Autònoma de Barcelona. Septiembre de 1997-junio de 1998 beca del Ministerio de Asuntos Exteriores de España para realizar estudios de postgrado en el departamento de Ciencias de la Vida y Química de la Universidad de Roskilde (Dinamarca). En el lab. del profesor J. Clausen estudié el papel de los retrovirus endógenos en el desarrollo de la esclerosis múltiple. En 1998, beca Zambon para realizar estudios de postgrado en el Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri en Milán (Italia) donde me integre en el laboratorio de las Enfermedades Neurodegenerativas dirigido por el Dr. Forloni. Durante los dos años que estuve en el laboratorio del Dr. Forloni me dediqué a estudiar el efecto del péptido beta-Amiloide sobre las células endoteliales. En los estudios llevados a cabo descubrí que el péptido beta-Amiloide produce un efecto vasoactivo sin producir muerte celular, posiblemente debido a la capacidad de las células endoteliales de internalizar al péptido beta-Amiloide y degradarlo. Estos resultados los publiqué como primer autor en la revista Neurochemistry Internacional. En 2001, beca de la U. de Barcelona para realizar el doctorado. En el 2002 renuncié a dicha beca al conseguir una de la Fundación Danone. Los estudios de doctorado los realicé en el laboratorio del Dr. Antonio Zorzano (título: Regulación transcripcional del gen de la mitofusina 2 en músculo esquelético). De los resultados obtenidos durante la tesis publiqué como primer autor un artículo en Diabetes. En este trabajo definí una nueva ruta reguladora de la función mitocondrial integrada por mitofusina 2 (Mfn2), el coactivador PGC-1alpha y el receptor nuclear ERRalpha. También colabore en dos estudios sobre la expresión y función de Mfn2 publicados en Journal of Biological Chemistry y Diabetes. En abril de 2005 me trasladé al laboratorio del Dr. Hardingham en la U. de Edimburgo para realizar mi postdoc. Allí he estudiado la dicotomía del receptor de NMDA el cual dependiendo de la intensidad y duración de su activación puede señalar hacia vías neurotóxicas o neuroprotectoras. En un primer estudio, caractericé los requerimientos subcelulares de calcio en la activación de JNK y p38 por dosis excitotóxicas de NMDA y se generaron estrategias para bloquear su activación específicamente sin afectar las señales neuroprotectoras del receptor de NMDA. Estos resultados se publicaron en las revistas Journal of Neuroscience y Channels. En un artículo como primer autor publicado en Journal of Neuroscience mostré bajas dosis de NMDA son neuroprotectoras porque estimulan los potenciales de acción. Posteriormente me dediqué a investigar los efectos neuroprotectivos de la actividad sináptica. El principal hallazgo fue que la actividad sináptica regula coordinadamente la expresión del sistema antioxidante de la Tioredoxina-Peroxiredoxina. Estos resultados se publicaron en Nature Neuroscience, siendo co-primer autor del trabajo. Del estudio de la regulación transcripcional del gen regenerador de la Peroxiredoxina, Srxn1, he publicado un artículo en Journal of Neurochemistry como primer autor



MINISTERIO  
DE CIENCIA  
E INNOVACIÓN

**SUBPROGRAMA RAMON Y CAJAL  
CONVOCATORIA 2009**

**Nombre:** MÉNDEZ FERRER, SIMÓN

**Referencia:** RYC-2009-04703

**Area:** Biomedicina

**Correo electrónico:** simon.mendez-ferrer@mssm.edu

**Título:**

Papel fisiológico de las células madre mesenquimales en el nicho hematopoyético y en la homeostasis ósea

**Resumen de la Memoria:**

Las células madre hematopoyéticas (HSC) habitan nichos específicos que regulan su supervivencia, proliferación y diferenciación. Sin embargo, los componentes celulares del nicho hematopoyético no están claramente definidos. Evidencias previas han sugerido que los osteoblastos promueven la quiescencia de HSC, mientras que otros estudios han identificado HSC localizadas preferentemente cerca de células endoteliales y/o perivasculares en los sinusoides de la médula ósea (MO). Nuestro grupo ha contribuido al estudio del nicho hematopoyético demostrando recientemente que tanto el tráfico fisiológico (Méndez-Ferrer, S. y col. *Nature* 2008) como la movilización forzada (Katayama, Y. y col. *Cell* 2006) de HSC hacia el torrente circulatorio están regulados por el sistema nervioso simpático (SNS). Recientemente hemos identificado la diana celular en MO que controla este proceso como una célula madre mesenquimal perivascular que expresa la proteína del filamento nestina. Utilizando un ratón transgénico que expresa la proteína verde fluorescente (GFP) bajo los elementos reguladores del promotor de la nestina, hemos demostrado que las células nestina+ están asociadas física y funcionalmente con las HSC. El 61% y el 92% de HSC, identificadas rigurosamente como células CD150+ CD48- Lin- están respectivamente en contacto directo o a menos de 5 diámetros celulares de las células nestina+, que a su vez están directamente inervadas por las fibras catecolaminérgicas, presentan elevados niveles de expresión (comparado con el resto de las células CD45-) de *Ahrb3* y las conexinas 43 y 45, sugiriendo que están acopladas electromecánicamente. Las células nestina+ expresan abundantemente genes críticos en el mantenimiento de HSC (*Cxcl12*, *kitl*, *angpt1*, *spp1*, *vcam1* y *il7*), la mayoría de los cuales se regulan a la baja durante la movilización inducida por G-CSF o por estimulación adrenérgica, selectivamente en la población nestina+. La eliminación selectiva de las células nestina+ rápidamente redujo el número de HSC en MO, sugiriendo que las células nestina+ son necesarias para el mantenimiento de las HSC en el nicho. Las células nestina+ contienen toda la capacidad mesenquimal o CFU-F de la MO, y se diferencian in vitro de forma robusta en osteoblastos, adipocitos y condrocitos. Hemos optimizado condiciones de cultivo que permiten testar la multipotencia y la capacidad de autorrenovación de las células nestina+, las cuales son células madre mesenquimales (MSC) porque tienen la capacidad exclusiva en MO de formar esferas clonales multipotentes que se autorrenuevan in vitro e in vivo. Implantadas subcutáneamente en osículos heterotópicos, esferas clonales nestina+ se expandieron más de 300 veces durante 2 meses, generaron numerosos osteoblastos (a diferencia de la fracción CD45- nestina-) y reconstituyeron la actividad hematopoyética en los osículos. Mientras que G-CSF inhibe la diferenciación osteoblástica de las MSC nestina+, el tratamiento con hormona paratiroidea duplicó esta población y favoreció su diferenciación osteoblástica. Estudios de linaje han demostrado la contribución de estas células a la formación fisiológica de hueso mediante su diferenciación en osteoblastos y condrocitos. Estos estudios permiten proponer un único nicho en MO formado por las dos células madre, hematopoyética y mesenquimal, y proporcionan las herramientas necesarias para estudiar el papel fisiológico de las MSCs. Estos conceptos se estudiarán en la propuesta.

**Resumen del Curriculum Vitae:**

Licenciatura en Biología, Universidad de Sevilla, 1998; Doctor en Biología, Universidad de Sevilla, 2004; desde 2004, investigador postdoctoral, New York Medical College y Mount Sinai School of Medicine (EE.UU.) Publicaciones: S. Méndez-Ferrer, D. Lucas, M. Battista y P.S. Frenette (2008). Haematopoietic stem cell egress is regulated by circadian oscillations. *Nature* 452:442-7. S. Méndez-Ferrer y P.S. Frenette (2007). Hematopoietic stem cell trafficking: regulated adhesion and attraction to bone marrow microenvironment. *Ann N Y Acad Sci* 1116:392-413. A. Mínguez-Castellanos, F. Escamilla-Sevilla, G.R. Hoton, J.J. Toledo-Aral, A. Ortega-Moreno, S. Méndez-Ferrer et al. (2007). Carotid Body Autotransplantation in Parkinson's Disease: A Phase I-II Clinical and 18F-Dopa PET Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78(8):825-31. S. Méndez-Ferrer, G.M. Ellison, D. Torella y B. Nadal-Ginard (2006). Resident progenitors and bone marrow stem cells in myocardial renewal and repair. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 3 Suppl 1:S83-9. D. Torella, G.M. Ellison, S. Méndez-Ferrer, B. Ibáñez y B. Nadal-Ginard (2006). Resident human cardiac stem/progenitor cells: their role in cardiac cellular homeostasis and potential for myocardial regeneration. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 3 Suppl 1:S8-13. B. Nadal-Ginard y S. Méndez-Ferrer (2006) Cardiac stem cells for myocardial regeneration. *Stem cell therapy and tissue engineering for cardiovascular repair: from basic research to clinical applications*. N. Dib, D. Taylor and E.B. Diethrich, editors. Springer. DOI 10.1007/0-387-30939-X:39-57. J. López-Barneo, S. Méndez-Ferrer y J.J. Toledo-Aral (2006). Trasplantes de tejido del cuerpo carotídeo en modelos de enfermedad de Parkinson. Trasplantes de órganos y células: dimensiones éticas regulatorias. Coordinado por J. Rodés. Fundación BBVA, editor. ISBN 84-95163-83-7:275-286. J. Villadiego, S. Méndez-Ferrer, T. Valdés, I. Silos-Santiago, I. Fariñas, J. López-Barneo y J.J. Toledo-Aral (2005). Selective GDNF production in adult dopaminergic carotid body cells in situ and after intrastriatal transplantation. *J Neurosci*, 25(16):4091-8. V. Arjona, A. Mínguez-Castellanos, R.J. Montoro, A. Ortega, F. Escamilla, J.J. Toledo-Aral, R. Pardal, S. Méndez-Ferrer et al (2003). Autotransplantation of human carotid body cell aggregates for treatment of Parkinson's disease. *Neurosurgery*, 53(2):321-30. J.J. Toledo-Aral\*, S. Méndez-Ferrer\*, R. Pardal, M. Echevarría y J. López-Barneo (\*Ambos autores contribuyeron por igual)(2003). Trophic restoration of the nigrostriatal dopaminergic pathway in long-term carotid body grafted parkinsonian rats. *J Neurosci*, 23(1):141-8. J.J. Toledo-Aral, S. Méndez-Ferrer, R. Pardal y J. López-Barneo (2002). Dopaminergic cells of the carotid body; physiological significance and possible therapeutic applications in Parkinson's disease. *Brain Res Bull*, 57(6):847-53. M. Echevarría, R. Ramírez-Lorca, C.S. Hernández, A. Gutierrez, S. Méndez-Ferrer et al (2001). Identification of a new water channel (Rp-MIP) in the malpighian tubules of the insect *Rhodnius prolixus*. *Pflügers Arch*. *Eur J Physiol*, 442(1):27-34. J.J. Toledo-Aral, S. Méndez-Ferrer, R. Pardal y J. López-Barneo (2000). Trasplantes de agregados celulares del cuerpo carotídeo en modelos animales de enfermedad de Parkinson. *Neurología*, 15S:80-85. Premios: Mejor comunicación en el congreso de la Sociedad Americana de Hematología (ASH) dos años consecutivos, 2007 y 2008. Proyecto: ASH Scholar Award. Patente.



**Nombre:** GONZALEZ FERNANDEZ, EVA

**Referencia:** RYC-2009-05511

**Area:** Biomedicina

**Correo electrónico:** evg2005@med.cornell.edu

**Título:**

Mecanismos reguladores de la especificidad funcional de la ruta PI3-kinasa/Akt. Implicaciones en la regulación del transporte de glucosa y la homeostasis vascular

**Resumen de la Memoria:**

Las hormonas y factores de crecimiento modulan el comportamiento celular mediante su interacción con receptores de membrana activando así de rutas de señalización que modulan repuestas celulares específicas. La kinasa Akt es una de las moléculas señalizadoras más versátiles, activada por la fosfatidilinositol(PI)-3 kinasa en repuesta a numerosos estímulos, Akt regula procesos celulares tan vitales y diversos como el crecimiento, proliferación, migración y metabolismo celular. Los mecanismos que regulan la especificación de la actividad de Akt en repuesta a estímulos son en gran parte desconocidos. Mi principal interés científico es entender a nivel molecular y celular como las señales derivadas de la ruta PI3K/Akt son decodificadas en respuestas celulares específicas y como su desregulación contribuye al desarrollo de enfermedades como la diabetes y el cáncer. Mis estudios han demostrado que la compartimentalización de la señalización por Akt en dominios celulares discretos facilita la regulación de ciertas funciones de Akt, así como la especificidad funcional de las isoformas Akt. Estos estudios han usado como sistema modelo la regulación por Akt de la óxido nítrico sintasa en células endoteliales y la regulación del transporte de glucosa en células de tejido adiposo. Basándome en estas observaciones propongo centrar mis estudios en la regulación espaciotemporal de la ruta PI3-kinasa/Akt y el papel de las isoformas PI3-kinasa y Akt en la regulación de la homeostasis de glucosa y vascular. Para abordar este estudio se hará uso de técnicas bioquímicas, RNAi, proteómica y técnicas de microscopía cuantitativa de fluorescencia con el fin de: 1) caracterizar los patrones de regulación de las isoformas de la PI3-kinasa y Akt por estímulos extracelulares 2) caracterizar los determinantes moleculares que dictan la especificidad funcional de las kinasas Akt e identificar sustratos de Akt implicados en el transporte de glucosa; 3) estudiar el papel de los dominios caveola en la regulación de la ruta PI3-kinasa/Akt en células endoteliales y adipocitos. El conocimiento detallado de los mecanismos de regulación de la ruta PI3-kinasa/Akt podría facilitar el desarrollo de terapias específicas para enfermedades basadas en alteraciones de la actividad de Akt como el cáncer y la diabetes de tipo 2.

**Resumen del Curriculum Vitae:**

Mi actividad investigadora comenzó con la obtención de mi licenciatura con grado en Ciencias Químicas por la Universidad Complutense de Madrid en 1996. A continuación desarrollé mi tesis doctoral en el mapeo epitópico del alérgeno del polen de olivo Ole e 1, bajo la dirección de las Dras Rosalía Rodríguez y Teresa Villalba (1997-2000), obteniendo el título de doctora en Bioquímica y Biología Molecular por la Universidad Complutense de Madrid (2001). Durante este periodo realicé una estancia corta en el laboratorio del Dr TP King en Rockefeller University (1998). Tras finalizar mi doctorado comencé mi formación postdoctoral en el laboratorio del Dr Thomas Michel en el Brigham and Women's Hospital (Harvard Medical School, Boston, 9-2001/3-2005) donde estudié los mecanismos de regulación de la óxido nítrico sintasa en el endotelio vascular. En la actualidad continúo mi formación postdoctoral en el grupo del Dr Timothy McGraw en Weill Medical College of Cornell University (New York) donde estoy trabajando en la caracterización de la ruta PI3-kinasa/Akt en la regulación de la homeostasis de glucosa en tejido adiposo. Mi formación investigadora ha estado financiada por las siguientes becas: Beca de colaboración del MEC (1996) Beca de Formación de Personal Investigador del M.E.C. (1997-2000). Beca Postdoctoral Fulbright-MEC (2001-2003). Beca postdoctoral de la American Heart Association (2006-2008). He recibido los premios de Colaboradora honorífica del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular (1996), Premio Extraordinario de Licenciatura (1997) y Premio Extraordinario de Doctorado (2002) de la Universidad Complutense de Madrid. Mi trabajo de investigación ha sido presentado en varios congresos internacionales incluyendo las sesiones científicas de la American Heart Association, el congreso de la Sociedad Americana de Biología Celular, y de la sociedad americana de Bioquímica y Biología Molecular, Keystone Symposia y FASEB meetings. Los siguientes artículos recogen parte de mi trabajo publicado: Huecas S, Villalba M, Gonzalez E et al, Eur J Biochem (1999) 261:539; Quiralte J, Gonzalez E, et al. Int Arch Allergy Immunol (2000) 122:101; Gonzalez E et al. Allergy (2000) 55:658-663; González et al. J Pept Res 55:18-23 (2000); Gonzalez E, et al. Clin Exp Allergy (2001) 31:313; Ledesma A, González E et al. Clin Exp Allergy (2002) 32, 1476-83; Gonzalez E et al. Mol. Immunol. (2002) 39, 93; Gonzalez E et al. J Biol Chem (2002) 277, 39554; Gonzalez E et al. J Biol Chem. (2004) 279, 40659; Gonzalez EM et al. Mol Immunol (2006) 43, 570; Gonzalez E, et al. J Biol Chem (2006) 281, 3210. Gonzalez E and McGraw TE, Mol Biol Cell (2006) 17, 4484.



MINISTERIO  
DE CIENCIA  
E INNOVACIÓN

**SUBPROGRAMA RAMON Y CAJAL  
CONVOCATORIA 2009**

**Nombre:** LATASA SADA, MARIA UJUE

**Referencia:** RYC-2009-04912

**Area:** Biomedicina

**Correo electrónico:** mulatasa@unav.es

**Título:**

La anfiregulina, una nueva diana terapéutica en la progresión de la lesión hepática: caracterización de su papel en la reacción inflamatoria

**Resumen de la Memoria:**

La inflamación acompaña a todas las patologías hepáticas humanas, incluyendo la enfermedad alcohólica y las infecciones virales. Observaciones recientes han identificado a la inflamación como una condición clave para el desarrollo de la fibrosis, degeneración tisular cuya progresión a la cirrosis acaba con la pérdida de la estructura y función del hígado. Hemos observado previamente que la anfiregulina (AR), un miembro de la familia del EGF, contribuye a la regeneración hepática tras una lesión aguda. Sin embargo, también hemos demostrado que su expresión crónica puede participar en la progresión de la lesión hepática. Observaciones preliminares nos indican que la AR puede implicarse en la respuesta inflamatoria del hígado, y participar en la activación de las células productoras de matriz extracelular (MEC), responsables de la fibrosis hepática. Objetivos globales de este proyecto son: 1. Investigar la contribución de la AR a la inflamación hepática. Se emplearán dos modelos: administración de LPS y dieta deficiente en metionina/colina, en ratones AR<sup>+/+</sup>, AR<sup>-/-</sup> y ratones transgénicos ARTg. In vitro se emplearán las células RAW 264.7 y macrófagos primarios (de médula ósea y Kupffer) obtenidos de ratones AR<sup>+/+</sup> y AR<sup>-/-</sup>, así como de ratones transgénicos. 2. Se generarán péptidos capaces de unir AR y se evaluará su potencial antifibrogénico.

**Resumen del Curriculum Vitae:**

Me licencié en Farmacia en la Universidad de Navarra en Junio 2007 y en Septiembre del mismo año inicié mi tesis doctoral en el departamento de Medicina Interna de la misma universidad bajo la dirección del Dr Matías Avila, para cuya realización recibí una beca de Fundación Renal Iñigo Alvarez de Toledo y una beca predoctoral de Formación de Personal Investigador (FPI) del Ministerio de Educación y Cultura. Mis trabajos se centraron principalmente en la identificación de nuevas funciones para la S-adenosilmetionina en el hígado: la regulación de la expresión génica y la proliferación celular. Como resultado se originaron 17 publicaciones (3 son capítulos de libro y 12 son artículos). Destaco como más relevantes: Avila et al FASEB J (2000), Latasa et al FASEB J (2000), Latasa et al FASEB J (2001), Garcia-Trevijano et al Gastroenterology (2002) y Martinez-Chantar et al Gastroenterology (2003). En este periodo realicé dos estancias en el extranjero: una en el 2001 de tres meses en la University of Wisconsin (Madison, USA) en el laboratorio del Dr. James Malter estudiando la estabilidad del mRNA de MAT1A en una línea de hepatoma y otra en el 2002 de un mes en la University of California al Berkeley (San Francisco, USA) en el laboratorio de la Dra. Hei Sook Sul realizando estudios de inmunoprecipitación de cromatina de MAT2A en la línea de hepatoma HepG2. En Septiembre de 2003, me incorporé al laboratorio de la Dra. Hélène Gilgenkrantz en el Institut Cochin en París, como Investigador Postdoctoral con un Contrato de L<sub>2</sub> Institut National de la Sante et de la Recherche Medicale (INSERM). Los estudios llevados a cabo versaban sobre la posible migración de células de la médula ósea al hígado dañado para su diferenciación a hepatocitos, así como el estudio de la función hepática del factor de la respuesta al suero en ratones transgénicos. Fruto de estos estudios se obtuvo una publicación (Latasa et al Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol (2007)). Ya en Enero de 2006 me reincorporé al equipo del Dr. Matías Avila en el Centro de Investigación Médica Aplicada con un Contrato Juan de la Cierva del Ministerio de Ciencia e Innovación para trabajar en la participación de la anfiregulina, ligando del receptor para el factor de crecimiento epidérmico, en el desarrollo de la fibrosis hepática, que ha dado como resultado un artículo Latasa et al Hepatology (2008) y he colaborado en proyectos paralelos que se llevan a cabo en el laboratorio como el estudio del gen 1 del tumor de Wilm, que codifica para un factor de transcripción implicado en el crecimiento y desarrollo celular, es expresado en hepatocarcinoma contribuyendo a la progresión del tumor y a la resistencia del mismo frente a quimioterápicos o el estudio del splicing alternativo de p73.





MINISTERIO  
DE CIENCIA  
E INNOVACIÓN

## SUBPROGRAMA RAMON Y CAJAL CONVOCATORIA 2009

**Nombre:** PION, MARJORIE

**Referencia:** RYC-2009-05486

**Area:** Biomedicina

**Correo electrónico:** marjorie.pion@salud.madrid.org

**Título:**

Terapia anti-HIV mediante el uso de dendrímeros asociados a miRNA derivados de miRNA de células humanas

**Resumen de la Memoria:**

La enfermedad de SIDA se ha convertido en la principal causa de muerte en África y la cuarta a nivel mundial. Se necesitan nuevas estrategias para evitar nuevas infecciones o el desarrollo de la enfermedad. Para desarrollar estas nuevas estrategias frente al HIV deben identificarse previamente los mecanismos de desregulación del sistema inmunitario durante la infección. Recientemente se ha descrito que la replicación viral estaría modulada por la expresión de micro RNAs (miRNAs) que tienen la capacidad de reprimir miles de proteínas celulares. Los miRNAs son pequeños RNA de cadena simple que han sido descritos en plantas, invertebrados y vertebrados. Existen evidencias de que los miRNAs actúan en el desarrollo celular (especialmente del sistema inmunitario), en los procesos de diferenciación, apoptosis y metabolismo. Además, se ha descrito que determinadas alteraciones en la expresión de miRNA están implicadas en cáncer e infecciones virales. La infección por HIV-1 generalmente conduce a una inhibición in vivo de un amplio rango de miRNAs, pero el impacto de estas alteraciones en la disfunción celular se desconoce. Mi objetivo es estudiar el efecto de la infección por HIV-1 en la desregulación de miRNAs y su efecto sobre la fisiología celular en pacientes infectados. Este estudio conduciría a una mejor comprensión de los mecanismos de malfuncionamiento celular asociados a la infección por HIV tales como la linfopenia de células T, la inflamación inmune crónica y la hiperactivación de células B. La hipótesis de trabajo es que la hiperactivación de las células inmunes y el agotamiento del sistema inmunitario durante la infección por HIV estarían en parte debidos a una disminución general de miRNAs. El primer objetivo sería detectar y cuantificar el patrón de expresión de miRNA en células dendríticas y linfocitos B y T de pacientes infectados por HIV con diferentes características (no progresores, respondedores a tratamiento, etc) en comparación con controles no infectados. Este patrón de miRNA nos ayudaría a detectar qué miRNA están reprimidos y cuáles serían esenciales para la respuesta celular frente a la infección por HIV. A continuación se probaría en ensayos in vitro la capacidad de modular la replicación del HIV de estos miRNA específicos con el objetivo de desarrollar nuevas estrategias para inhibir la replicación del HIV. Finalmente, el proyecto se asociaría a una nueva estrategia de vehicular miRNAs o inhibidores de miRNA mediante el uso de compuestos dendriméricos. El objetivo final sería por tanto restaurar la capacidad natural de las células de luchar contra la infección por HIV mediante una restauración artificial de la fisiología celular.

**Resumen del Curriculum Vitae:**

Mi carrera científica comienza en la Universidad de Aix-Marseille II, en el laboratorio del Dr. Ivan Hirsch para realizar mi doctorado (4 años). En mis trabajos, detectamos la presencia de provirus HIV altamente delecionados en pacientes HIV y en Macacos reshus infectados por el SIV. Nuestros trabajos demostraron que estas formas de HIV defectuosas, son únicas, no se asemejan entre ellas y sobre todo, no pueden replicar (Pion et al. Virol. 2003; Pion et al. Virol. 2001). Durante este periodo también colaboré en otros proyectos del laboratorio (Gondois-Rey et al., AIDS, 2001; Gondois-Rey et al., AIDS, 2002; Gondois-Rey et al., J. Virol., 2006 and Chenine AL et al., Virol., 2002). Durante el último año de mi Tesis Doctoral, desarrollé un proyecto sobre la metilación de DNA del promotor HIV. La metilación de DNA es un mecanismo epigenético implicado en el control de la expresión génica (Pion et al., J. Virol., 2003). Con el fin de completar mi formación en el campo del HIV y la inmunidad innata, decidí realizar mi primer periodo post-doctoral en el laboratorio del Profesor Vincent Piguet (Ginebra, Suiza). El Prof. Piguet pretendía desarrollar un modelo de células dendríticas infectadas por HIV para investigar las primeras etapas de la infección por HIV, y me incorporé en su grupo con el fin de desarrollar la sección virológica en su laboratorio. Tras 4 años como investigador post-doctoral, el Prof. Piguet me concedió el puesto de Profesor asistente. Durante mi estancia en Ginebra, tuve la oportunidad de desarrollar mi propio proyecto de investigación, para estudiar la baja eficacia del HIV y otros lentivectores derivados del HIV para infectar células dendríticas (DC). Los resultados de mi proyecto demostraron que las células dendríticas presentan varios factores de restricción frente a la infección por HIV-1, apoyando la existencia de una barrera natural a la infección por HIV (Pion M et al. J.Exp.Med. 2006; Pion M et al. J.Invest.Dermatology 2007; Pion M et al. J.Virol. 2007). Se investigó también la formación de la sinapsis infecciosa entre las células dendríticas y las células T CD4+ (Arrighi JF et al. J.Virol. 2004; Arrighi JF et al. J.Exp.Med. 2004; Garcia E et al. Traffic 2006). Establecimos una colaboración con el laboratorio del Prof. Yvette Van Kooyk en la que se demostró la implicación de Langerin en la inmunidad innata como barrera natural en la transmisión del HIV (de Witte L et al. Nat.Med. 2007). Tras este periodo de 5 años en Ginebra, me planteé el desafío de comenzar a realizar investigación de carácter más clínico. En Enero 2007 me incorporé al laboratorio del Profesor Francis Drobniowski con el fin de instalar un laboratorio de investigación para el estudio de la co-infección HIV- Mycobacterium tuberculosis (MTB) en la National Mycobacterium Reference Unit (MRU) de Londres: el principal laboratorio de diagnóstico de MTB en la Agencia de Protección de la Salud. Mis principales responsabilidades fueron: 1) Establecer un laboratorio virológico en el interior de la MRU y 2) desarrollar proyectos sobre HIV-1 y adaptarlos a la investigación sobre MTB. Después de la experiencia en el Reino Unido, decidí continuar con la investigación biomédica principalmente en HIV-1. Me uní al laboratorio de la Dra. MA Muñoz-Fernández en 2008, como científico sénior con la tarea de desarrollar nuevas líneas de investigación.



MINISTERIO  
DE CIENCIA  
E INNOVACIÓN

**SUBPROGRAMA RAMON Y CAJAL  
CONVOCATORIA 2009**

**Nombre:** OEVELEN , CHRIS VAN

**Referencia:** RYC-2009-04504

**Area:** Biomedicina

**Correo electrónico:** mmanyos@iconcologia.net

**Título:**

Perfiles epigenéticos de células tumorales durante las diferentes fases de malignidad.

**Resumen de la Memoria:**

La progresión de tumores es un proceso que implica la ganancia o pérdida de expresión de genes críticos en el control del ciclo celular, apoptosis, replicación, angiogénesis, invasión del tejido y metástasis. El genoma de las células tumorales se caracteriza por mutaciones genéticas y alteraciones de los patrones epigenéticos, causando perfiles de transcripción aberrante e inestabilidad genómica. Las células cancerosas sufren una pérdida de metilación global del DNA, a la vez que los promotores de los genes supresores de tumores sufren una hipermetilación localizada. Los patrones de modificación de las histonas también están alterados, habiéndose detectado pérdidas de los niveles de acetilación y metilación de la histona H4. Además, el hecho de que la expresión de genes que codifican para enzimas modificadores de la cromatina también esté alterada en células tumorales refuerza la noción de la importancia de la epigenética en la biología del cáncer. En este proyecto, proponemos realizar estudios a escala genómica sobre la función de las modificaciones de las histonas en la progresión del tumor. Desarrollaremos análisis extensivos de localización genómica de la modificación de las histonas acoplados a inmunoprecipitación de la cromatina (ChIP) y microarrays (ChIP-on-chip), así como a ultrasecuenciación (ChIP sequence). Inicialmente estudiaremos las marcas de la cromatina asociadas a activación génica (tri-metilación de la lisina 4 de la histona H3) y a silenciamiento génico ( trimetilación de la lisina 9 de la histona H3 y trimetilación de la lisina 27 de la histona H3, así como de metilación del DNA) en diferentes líneas celulares de cáncer y tumores que representen diferentes estadios de progresión del mismo. La aproximación genómica de la localización de las diferentes marcas de histonas constituye una poderosa herramienta para identificar nuevos genes con patrones epigenéticos aberrantes, que podrían jugar un papel importante en el proceso de progresión del tumor. En segundo lugar, la obtención de los patrones epigenéticos proveerá información sobre los mecanismos de regulación génica de las células cancerosas, puesto que cada marca de cromatina está catalizada por complejos de modificación de la cromatina específicos y además, estas marcas están reconocidos por proteínas específicas con capacidad para mediar activación o silenciamiento génico. En tercer lugar, nuestra aproximación también permite el análisis del perfil epigenético de regiones de DNA no codificantes, como los RNA no codificantes y los DNA repetitivos, los cuales están implicados en la regulación de oncogenes y en inestabilidad cromosómica, respectivamente. En definitiva, nuestra investigación permitirá integrar estudios de cromatina y biología del cáncer a una escala genómica y en diferentes estados de progresión de los tumores, lo que contribuirá a un mejor entendimiento sobre un proceso tan relevante, como es la progresión de tumores

**Resumen del Curriculum Vitae:**

Mi interés en la investigación bioquímica se centra en el estudio de como las células ejercen el control de la regulación génica durante los cambios continuos de sus condiciones medioambientales. Desde mi punto de vista, la pregunta clave en esta área de investigación es conocer cómo las señales son transmitidas dentro de la célula para finalmente activar los programas de expresión génica. Durante los últimos 7 años he estado involucrado en cuatro proyectos de investigación sobre el estudio de la regulación de la expresión génica en diferentes laboratorios de Holanda, Suecia y Estados Unidos, como se aprecia en mi curriculum. Los resultados obtenidos se han publicado en siete publicaciones. En la actualidad me gustaría continuar estudiando el papel del control del ciclo celular y regulación génica en células humanas tumorales como un investigador independiente. Pre-licenciado- Research Institute of Toxicology, University of Utrecht, Utrecht, the Netherlands (1997-1998), laboratory of Professor Martin van den Berg.- Department of Cell and Molecular Biology, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden (1998-1999),laboratory of Professor Lorenz Poellinger.Post-licenciado- Department of Cell and Molecular Biology, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden (1999-2000),laboratory of Professor Lorenz Poellinger.Doctorado- Department of Physiological Chemistry, University Medical Center, Utrecht, the Netherlands(2001- 2005), laboratory of Professor Marc Timmers. Post-doctorado- Cancer Research Center, New York University Medical Center, New York, USA, (2006-current),laboratory of Professor Brian Dynlacht.En los últimos ocho años he estado trabajando en regulación de la transcripción en levadura y en células de mamíferos, como modelos celulares. Durante mi tesis doctoral, trabajé en el estudio de los genes de respuesta a estrés en levadura en el laboratorio del profesor Marc Timmers, en Utrecht, Holanda. Durante este período y mediante la combinación del potencial genético de la levadura, inmunoprecipitación de la cromatina (ChIP) y análisis de expresión génica, diseccionamos la interacción entre la vía de traducción de señales de respuesta a estrés, los complejos de modificación de la cromatina, las modificaciones de la cromatina y la expresión de varios genes de respuestas a estrés. Este trabajo dio como resultado tres publicaciones, una de segundo autor en EMBO Journal y dos de primer autor en Molecular and Cellular Biology y Journal of Biological Chemistry. Mi estancia post-doctoral se desarrolla en el laboratorio del profesor Brian Dynlacht, en Nueva York. En esta ocasión, el objetivo de mi investigación fue el estudio de cómo los factores E2F/retinoblastoma cooperan con las actividades de modificación de la cromatina para regular la represión permanente de genes de ciclo celular en células diferenciadas.En paralelo, también he trabajado con ratones transgénicos para estudiar el papel de Sin3 en el mantenimiento in vivo del músculo diferenciado. Las técnicas desarrolladas en este proyecto son el aislamiento de mioblastos primarios, ChIP sequence, análisis de expresión mediante la plataforma de affimetrix, microscopía electrónica e histoquímica. Los resultados que he obtenido están incluidos en un artículo en preparación, que resultará en la publicación en una revista científica de gran impacto.



MINISTERIO  
DE CIENCIA  
E INNOVACIÓN

**SUBPROGRAMA RAMON Y CAJAL  
CONVOCATORIA 2009**

**Nombre:** MALAGELADA GRAU, CRISTINA

**Referencia:** RYC-2009-05052

**Area:** Biomedicina

**Correo electrónico:** cm2273@columbia.edu

**Título:**

**PAPEL DE LA QUINASA MTOR Y DE SUS VÍAS DE SEÑALIZACIÓN EN NEURODEGENERACIÓN Y DESARROLLO DEL SISTEMA NERVIOSO**

**Resumen de la Memoria:**

mTOR es una serina treonina quinasa que coordina los procesos anabólicos y catabólicos de la célula en respuesta a eventos extracelulares, tales como los niveles de nutrientes, niveles energéticos o situaciones de estrés. mTOR y sus vías de señalización se han descrito principalmente en células en proliferación no neuronales y el papel que puede tener mTOR en células diferenciadas como las neuronas se conoce muy poco. Hay indicios que mTOR modula la supervivencia, la diferenciación y el desarrollo de las neuronas. También es una pieza clave para el crecimiento axonal, la arborización dendrítica y la sinaptogénesis. En el cerebro adulto, mTOR se ha visto implicado en procesos fisiológicos como la plasticidad sináptica, el aprendizaje o la memoria. Además, vista su importancia, la actividad mTOR puede verse alterada en procesos patológicos como la esclerosis tuberosa, isquemia cerebral, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, tumores cerebrales o displasia cortical. Mi línea principal de investigación será el estudio de mTOR y de uno de sus principales moduladores, la proteína RTP801 en los procesos de neurodegeneración y de desarrollo neuronal. La proteína RTP801, a través de mTOR, puede promover muerte o supervivencia según el contexto celular. En células proliferantes se asocia más a supervivencia. En cambio, en células diferenciadas como las neuronas, el estrés oxidativo, el  $\beta$ -amiloido o toxinas inhibitoras del metabolismo mitocondrial inducen altos niveles de RTP801, promoviendo procesos de muerte neuronal. Ésta proteína, vía mecanismos poco conocidos, activa el complejo TSC1/TSC2 con actividad GTP-asa, se produce una mayor hidrólisis de GTP a GDP, disminuyendo los niveles de GTP-Rheb, principal activador de la quinasa mTOR. Esto se traduce en una inhibición de la actividad quinasa de mTOR. Así se estudiará los mecanismos del RTP801 vía mTOR en los procesos de muerte neuronal asociados a Alzheimer, Parkinson, ALS, isquemia cerebral, usando modelos celulares, modelos animales y tejido postmortem humano afectado de dichas patologías. En el desarrollo embrionario del telencefalo de rata, encontramos que los progenitores neurales en la zona ventricular expresan altos niveles de RTP801, y que si lo genoanulamos con shRNAs afectamos estos progenitores neurales a nivel de proliferación, migración y diferenciación. La línea principal de investigación será llegar a comprender cómo el RTP801 puede llegar a tener esta capacidad dual sobre mTOR mediando procesos de muerte o supervivencia. Posteriormente se procederá a la búsqueda de moléculas para la modulación farmacológica de la actividad RTP801/mTOR en situaciones patológicas de neurodegeneración.

**Resumen del Curriculum Vitae:**

Obtuve la licenciatura de Bioquímica por la Universitat Autònoma de Barcelona en junio del 1998. En Septiembre, me incorporé al grupo de la Dra Josefa Sabrià y del Dr. Josep Rodríguez-Álvarez para iniciar mi tesis doctoral, en el departamento de Bioquímica de la facultad de Medicina de la misma universidad, con una beca de la Universidad Autònoma de Barcelona. Durante mi etapa predoctoral, estudié los mecanismos moleculares de la muerte neuronal, tanto necrótica como apoptótica, asociados a un modelo in vitro de isquemia cerebral en cultivos neuronales primarios. Me doctoré en Bioquímica en junio del 2003 obteniendo la nota de Excelente cum Laude. El trabajo quedó recogido en 6 artículos, 3 de los cuales figuro como primera autora (Malagelada et al., Eur. J. Neurosci. 2000; Malagelada et al., Stroke. 2004; Malagelada et al., Neurobiol Dis. 2005;) y el resto como co-autora (Xifro et al., Eur J Neurosci. 2005; Xifro et al., J Biol Chem. 2005; Miñano A. et al, J Neurochem. 2007). En Octubre de 2003, me incorporé en el laboratorio del Dr. Nikolaos Robakis en Mount Sinai School of Medicine de Nueva York, para estudiar el papel del glutamato en la regulación de la actividad gamma-secretasa/presenilina 1 en la enfermedad de Alzheimer. En Junio del 2004 empecé mi segunda estancia postdoctoral en el laboratorio del Dr. Lloyd A. Greene en la Columbia University de Nueva York. En el año 2006 conseguí una beca postdoctoral de la American Parkinson Disease Association (APDA) de 35.000 dólares. Durante estos 4 años y medio he estado trabajando en el gen DDIT4, cuya proteína recibe el nombre de RTP801 y su implicación proapoptótica en la enfermedad de Parkinson. Hemos podido diseccionar sus mecanismos de acción como proteína inductora de la muerte neuronal, tanto en modelos celulares como animales, encontrando su capacidad de inactivación de las quinasas mTOR y Akt, de manera secuencial. También observamos que las neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra en tejido postmortem humano de pacientes parkinsonianos mostraban una mayor tinción por RTP801 que los controles. Por otra parte, el RTP801 resultó una proteína clave para el desarrollo de las neuronas del telencefalo de rata, ya que su genoanulación con shRNA's anulaba la proliferación, migración y diferenciación a neuronas de las células progenitoras neurales. Estos trabajos han originado tres artículos aceptados de los cuales soy primera autora y autora correspondiente de dos ( Biswas et al., Neurochem Res., 2004; Malagelada et al., JNeurosci 2006.; Malagelada et al., JNeurosci., 2008), una revisión (Levi et al., Apoptosis 2009), un capítulo de libro (Malagelada C, Greene LA (2008) Parkinson's disease: molecular and therapeutic insights from experimental models (Nass R, Przedborski S, eds)), un artículo, también de primera autora y autora correspondiente, que actualmente está siendo revisado en Nature Neuroscience, un artículo fruto de una colaboración con el Dr. Ira Tabas (Timmins J et al., J Clin Invest 2009) que está en revisión y otro en preparación cuyo envío será en breve. Además en Junio de 2008 conseguí un faculty appointment en el departamento de Patología de la Columbia University como Associate Research Scientist.



MINISTERIO  
DE CIENCIA  
E INNOVACIÓN

**SUBPROGRAMA RAMON Y CAJAL  
CONVOCATORIA 2009**

**Nombre:** GARCÍA DE YÉBENES MENA, VIRGINIA

**Referencia:** RYC-2009-04503

**Area:** Biomedicina

**Correo electrónico:** vgarcia@cni.es

**Título:**

Estudio de la contribución funcional de microRNAs a la generación de fenómenos linfomagénicos asociados a las reacciones de centros germinales.

**Resumen de la Memoria:**

Los procesos linfomagénicos más frecuentes son los originados a partir de linfocitos B maduros, que representan el 70 por ciento del total de los linfomas diagnosticados en el mundo occidental. Presumiblemente esta predisposición a la transformación oncogénica de los linfocitos B está relacionada con el proceso de remodelación secundaria de los anticuerpos que tiene lugar en los centros germinales tras el reconocimiento antigénico. Esta remodelación ocurre a través de la introducción de mutaciones (hipermutación somática) o de un proceso de recombinación somática (cambio de isotipo) en las regiones variable y constante de los anticuerpos, respectivamente. Ambos procesos están iniciados por la Deaminasa Inducida por Activación (AID) mediante la deaminación de residuos de citosina en los loci de inmunoglobulinas. Se ha demostrado que AID está implicada en la generación de translocaciones myc/IgH en células de ratón tanto in vivo como in vitro, y que existen vías de supresión tumoral implicadas en la protección contra las mismas (revisado en de Yébenes VG et al. 2006). Recientemente se descubrió que los niveles de expresión de AID son regulados a nivel post-transcripcional por microRNAs en células B (de Yébenes VG et al. 2008; Dorsett Y et al. 2008, y Teng G et al. 2008). Con objeto de profundizar en la caracterización de la función de los microRNAs como elementos reguladores de las reacciones de centros germinales, el candidato al contrato Ramón y Cajal ha analizado el perfil de expresión de microRNAs asociado a este proceso de activación. Dicho análisis ha revelado que únicamente cuatro microRNAs incrementan sus niveles de expresión cuando las células B llevan a cabo los procesos de diversificación del repertorio de anticuerpos en el contexto de la respuesta inmune. El potencial tumorigénico de estos microRNAs ha sido analizado en ensayos in vitro y se ha descubierto que dos de estos microRNAs tienen capacidad transformante en líneas celulares. La línea de investigación del candidato al contrato propone abordar cuál es la función de estos microRNAs en las reacciones de centros germinales y si contribuyen a los procesos linfomagénicos de células B in vivo. Se propone generar modelos animales en los que se modifique (en modelos transgénicos y mediante tratamiento con inhibidores específicos) la expresión de estos microRNAs en células B con objeto de analizar in vivo cual es el efecto de la expresión de estos microRNAs en la eficiencia de la respuesta inmune tras el reconocimiento antigénico y en la frecuencia de aparición de linfomas B. Se ha demostrado previamente que el patrón de expresión de miRNAs tiene un potencial valor diagnóstico en la identificación y clasificación de tumores muy superior al de la expresión de RNA mensajero. Sin embargo, el patrón de expresión de miRNA en los linfomas B de células maduras y en células B de centros germinales no ha sido abordado de forma específica. En el presente proyecto hemos caracterizando dicho patrón de expresión y estamos analizando cual es la función de los miRNAs que incrementan su expresión durante los procesos que tienen lugar en las células B que diversifican el repertorio de sus anticuerpos en el contexto de una respuesta inmune. Estos procesos de diversificación suponen un riesgo para la integridad genómica de la célula porque conllevan la introducción de mutaciones y de cortes en el DNA celular. Los mecanismos de protección frente a este riesgo en las células B son toda

**Resumen del Curriculum Vitae:**

Datos personales: Virginia García de Yébenes Mena. DNI: 51416216S. Formación académica: Licenciatura en Ciencias Químicas, especialidad de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad Autónoma de Madrid junio 1995. Doctorado en Ciencias, Universidad Autónoma de Madrid diciembre 2002. Premio Extraordinario Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de Madrid 2002. Actividades científicas: Becario predoctoral y posdoctoral (10/1995-03/2003) en el CBMSO (CSIC-UAM). Responsable de la unidad de citometría de flujo del CBMSO (CSIC-UAM) (04/2003-04/2006). Investigador en el CNIO (ISIII) (04/2006-actualidad). Publicaciones: 1. Sernández, IV; de Yébenes, V.G; Dorsett, Y y Ramiro, A.R. PLoS ONE. 3: e3927. 2008. 2. de Yébenes, V.G; Belver, L; Pisano, DG; González, S; Villasante, A; Croce, C; He, L y Ramiro, A.R. J. Exp. Med. 205:2199. 2008. 3. Pérez-Durán, P; de Yébenes, VG y Ramiro, AR. Carcinogenesis. 28: 2427. 2007. 4. de Yébenes V.G. y Ramiro A.R. Trends Mol Med. 12:432. 2006.5. \*de Yébenes V.G., \*García-Peydró y Toribio M.L. J. Immunol. 177:3711. 2006.6. Hurtado C., G. Granja A., Bustos M.J., Nogal M.L., de Yébenes V.G, Salas M.L., Revilla Y. y Carrascosa, A.L. Virology. 326:160. 2004.7. \*de Yébenes V.G., \*García-Peydró M., y Toribio M.L.. Blood.102:2444. 2003.8. Carrasco Y.R., Navarro M.N., de Yébenes V.G., Ramiro R.R. y Toribio M.L. Semin. Immunol. 380:325.2002.9. de Yébenes V.G., Carrasco Y.R., Ramiro R.R. y Toribio M.L. Blood. 99:2948. 2002.10. de Yébenes V.G., García-Peydró M. y Toribio M.L. Inmunología. 21:121. 2002.11. Ramiro A.R., Navarro M.N., Carreira A., Carrasco Y., de Yébenes, V.G., Carrillo G., San Millán J.L., Rubin B. y Toribio M.L. J. Immunol. 167:5106. 2001.12. Carrasco, Y.R, Ramiro A.R., Trigueros, C., de Yébenes, V.G., García-Peydró, M. y Toribio. J. Exp. Med. 193:1045. 2001.13. Carrasco, Y.R, Trigueros, C., Ramiro A.R., de Yébenes, V.G., y Toribio. Blood. 94:3491. 1999.14. \*de Yébenes V.G., \*Ramiro A.R., Trigueros, C., Carrasco, Y.R. y Toribio, M.L. Hum. Gene. Ther. 9:1103-1109. 1998. 15. Trigueros, C., Ramiro A.R., Carrasco, Y.R, de Yébenes, V.G., Albar, J.P. y Toribio, M.L. J. Exp. Med. 188 (8):1404. 1998. (\*autores con igual contribución)



MINISTERIO  
DE CIENCIA  
E INNOVACIÓN

**SUBPROGRAMA RAMON Y CAJAL  
CONVOCATORIA 2009**

**Nombre:** ULLOA DARQUEA, FAUSTO

**Referencia:** RYC-2009-05510

**Area:** Biomedicina

**Correo electrónico:** ulloafausto@yahoo.co.uk

**Título:**

PAPEL DE PROTEÍNAS SNARE EN GUÍA AXONAL Y CÁNCER

**Resumen de la Memoria:**

Proteínas de la maquinaria celular involucrada en la migración de diversos tipos celulares y la guía de axones están también implicadas en la progresión tumoral. Recientes reportes indican que sintaxina1 (Sytx1) es requerida para la guía axonal y migración de neuronas dependientes de netrina-DCC. Sytx1 es miembro de la familia de proteínas SNARE, las cuales median la fusión de vesículas de membrana con sus compartimentos diana. Este hallazgo conecta de manera elegante el papel que tienen en guía axonal la señalización de receptores de membrana como DCC con el envío polarizado de nueva membrana hacia el cono de crecimiento del axón. Se pretende determinar el rol de Sytx1 y otras proteínas SNARE en: i) la guía axonal mediada por señales diferentes a netrina, ii) procesos de migración celular fisiológicos como la migración de neuronas o de la cresta neural y, iii) progresión tumoral. Para llevar a cabo estos estudios se combinarán análisis en animales transgénicos condicionales e inducibles para formas dominante negativas de SNAREs y en explantes apropiados de tejido nervioso. El rol de SNAREs en progresión tumoral será evaluado in vitro e in vivo por medio de modelos murinos xenógrafos a los que se les haya inyectado células tumorales deficientes de la función de proteínas SNARE. Además, se llevarán a cabo screenings para identificar fármacos inhibidores de la función SNARE, de baja toxicidad, a usarse en el tratamiento de neoplasias

**Resumen del Curriculum Vitae:**

Ulloa Darquea, Fausto Alexander  
CURRENT POSITION: Post-doc. Institute For Research in Biomedicine (IRB). Barcelona  
ACADEMIC BACKGROUND: Biology PhD. Universitat Autònoma de Barcelona. 2002  
STAYS IN INTERNATIONALLY RECOGNIZED CENTRES: 2002-2006  
Post-doctoral training: National Institute for Medical Research. MRC. London, UK.  
PUBLICATIONS: Huet G, Hennebicq Reig S, de Bolós C, Ulloa F, Lesuffleur T, Barbat A, Carrière V, Kim I, Real FX, Delannoy P, Zweibaum A. J. Cell Biol. 1998, 141:1311-1322. Fabre M, Martín M, Ulloa F, Real FX. Int. J. Cancer. 1999, 81:799-807. Ulloa F, Franci C, Real FX. J. Biol. Chem. 2000, 275:18785-18793. Ulloa F, Real FX. J. Histochem. Cytochem. 2001, 49:501-510. Ulloa F, Real FX. J Biol Chem. 2003, 278:12374-12383. Engel E, Serrano S, Marinoso ML, Lloreta J, Ulloa F, Nogues X, Diez-Perez A, Carbonell J. Calcif Tissue Int. 2003, 72:228-235. Stamatakis D, Ulloa F, Tsoni SV, Mynett A, Briscoe J. Genes Dev. 2005, 19:626-641. Cayuso J, Ulloa F, Cox B, Briscoe J, Marti E. Development. 2006, 133:517-528. Hosking CR, Ulloa F, Hogan C, Ferber E, Figueroa A, Gevaert K, Birchmeier W, Briscoe J, Fujita Y. Mol Biol Cell. 2007, 18:1918-1927. Ulloa F, Itasaki N, Briscoe J. Curr Biol. 2007, 17:545-550. Ulloa F, Briscoe J. Cell Cycle. 2007, 6:2640-2649. Dessaud E, Yang LL, Hill K, Cox B, Ulloa F, Ribeiro A, Mynett A, Novitsch BG, Briscoe J. Nature. 2007, 450:717-720.



MINISTERIO  
DE CIENCIA  
E INNOVACIÓN

**SUBPROGRAMA RAMON Y CAJAL  
CONVOCATORIA 2009**

**Nombre:** GASTAMINZA , PABLO

**Referencia:** RYC-2009-04594

**Area:** Biomedicina

**Correo electrónico:** gastamin@scripps.edu

**Título:**

ESTUDIO DE LAS BASES MOLECULARES DE LA PATOGENESIS DE LA INFECCION POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C.

**Resumen de la Memoria:**

El desarrollo de modelos de infección en cultivo celular para el virus de la hepatitis C (HCV) esta permitiendo estudiar aspectos de ciclo vital del virus inabordable en el pasado. No solo constituyen una herramienta esencial para el estudio de biología del virus en sí, sino también para el estudio del impacto que la infección por el virus de la hepatitis C tiene en la célula hospedadora a diversos niveles. Empleando este modelo en cultivo celular hemos podido demostrar una estrecha relación funcional entre HCV y la maquinaria biosintética de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). En dicho trabajo también se describe la existencia de un mecanismo celular de degradación que regula el numero de partículas dentro de la célula infectada. En esta memoria se esbozan las líneas de investigación derivadas de estos recientes hallazgos, en las que se propone determinar las características estructurales de las partículas infecciosas resultantes, en partículas su contenido tanto en lípidos como en proteínas celulares y como su composición afecta su morfología y su infectividad. Asimismo, se propone estudiar el impacto de la infección en el metabolismo de VLDL y de triglicéridos con el objeto de encontrar bases moleculares que permitan explicar las patologías relacionadas con el metabolismo de lípidos asociadas a la infección crónica por HCV. Asimismo y en relación con la regulación de la secreción de partículas virales por mecanismos semejantes a los que regulan la secreción de VLDL, se propone estudiar los procesos de degradación pre-secretoria que regulan la abundancia de precursores infecciosos intracelulares. Finalmente, se propone un análisis sistemático de colecciones de compuestos químicos mediante un sistema miniaturizado de evaluación de la infección desarrollado en nuestro laboratorio con el fin de identificar compuestos con actividad antiviral frente al virus de la hepatitis C.

**Resumen del Curriculum Vitae:**

Formación Académica: Obtuve la Licenciatura en Biología Celular y Fisiología por la Universidad de Burdeos II. Posteriormente obtuve la Licenciatura en Ciencias Biológicas por la Universidad de Navarra, tras lo cual me desplace al Centro Nacional de Biotecnología donde obtuve mi grado de Doctor en Biología Molecular defendiendo la Tesis Doctoral ¿ La subunidad PB2 de la polimerasa del virus de la gripe se requiere para la replicación del genoma viral¿ obteniendo la calificación cum laude por unanimidad. Perfil Profesional: Soy un especialista en virología y patogénesis viral. Mi formación tanto durante el periodo predoctoral como durante mis estancias postdoctorales se ha centrado en el estudio de virus con relevancia biomédica como la gripe y el virus de la hepatitis C. Durante mi formación como Doctor en el CNB, adquirí conocimientos tanto de procedimientos generales en Biología Molecular y Celular así como conocimientos específicos en virología y genética reversa de virus, empleando el virus de la gripe como modelo. Durante mi estancia postdoctoral tanto en el Mount Sinai School of Medicine como en el Scripps Research Institute he consolidado y complementado estos conocimientos en virología con conocimientos en el estudio de la e interacción virus huésped y en patogénesis viral . Publicaciones: Mi perfil como virólogo se ve reafirmado en 10 publicaciones en las revistas especializadas en este área, entre las cuales cabe destacar las obtenidas tras desarrollar un nuevo sistema de cultivo celular para el virus de la hepatitis C, un trabajo que ha sido citado en mas de 400 ocasiones desde su publicación en 2005. De conseguir un contrato Ramón y Cajal, mi intención es implementar este novedoso sistema de cultivo celular para HCV en España y continuar con el estudio de las bases moleculares de la infección por este importante patógeno humano.



MINISTERIO  
DE CIENCIA  
E INNOVACIÓN

**SUBPROGRAMA RAMON Y CAJAL  
CONVOCATORIA 2009**

**Nombre:** RUIZ CAÑADA, CATALINA

**Referencia:** RYC-2009-04302

**Area:** Biomedicina

**Correo electrónico:** catalinacanas@yahoo.com

**Título:**

Role of posttranslational glycosylation in ER quality control.

**Resumen de la Memoria:**

Defects in protein folding and aggregation cause several human diseases, many related to proteins synthesized in the endoplasmic reticulum (ER) such as prion-related spongiform encephalopathy and cystic fibrosis. Oligosaccharides linked to asparagine residues of proteins in the ER contribute to protein folding, inhibit protein aggregation, and they serve as molecular tags for the ER quality control system. The oligosaccharyl transferase (OST) transfers the 14-sugar oligosaccharide to the asparagine residue in the sequence NXS/T of polypeptides in the lumen of ER. Cells coexpress two isoforms of OST STT3A and STT3B. I found that STT3A OST is involved in cotranslational glycosylation of polypeptides, as the nascent chain emerges to the ER lumen. STT3B OST has two functions: it serves as a backup to STT3A OST during cotranslational glycosylation. Another population of STT3B glycosylates proteins posttranslationally, in the order of 45 minutes after translocation. In which way this late glycosylation affects protein's fate? Rapid glucose (Glc) trimming after oligosaccharyl transfer serves as a signal for lectin-chaperones Calnexin/Calreticulin binding which assist proteins in folding. If the glycoprotein becomes unfolded, the oligosaccharide is further trimmed by mannosidases. The unfolded protein is targeted for retrotranslocation and degradation through ER associated degradation (ERAD). The ERAD complex contains lectins, and the presence of oligosaccharydes is essential for degradation. OST was found to be part of ERAD. I will study if this population of OST corresponds to the STT3B pool dedicated to posttranslational glycosylation. I will study if Co- and Posttranslational STT3B glycosylation are associated with different protein complexes in the ER. Sec61 translocon versus ERAD-related translocon. Post-translational glycosylation occurs in the sequon at the C-terminal tail of Factor VII (FVII). Lack of glycosylation at this sequon directs FVII for degradation. The Prion protein, contains also two sequons at the C-terminus tail that are most probably glycosylated post-translationally. I will use FVII and prion protein to study what is the role of posttranslational glycosylation on the interactions of these proteins with lectins and their folding. I will study if late glycosylation of prion protein is related to its folding state and if it has an effect on the formation of aggregates. STT3B OST is capable of transferring full assembled and intermediates of the oligosaccharyl. Which oligosaccharyl form is used by STT3B in vivo is important, since intermediates without Glc would not bind to Calnexin/Calreticulin but would bind to the lectins from the ERAD system. I will study for each substrate if posttranslational glycosylation directs them to the calnexin/calreticulin system or to the ERAD system. Of all the sequons present in the ER synthesized proteins, 40% of them are not used. One condition for posttranslational glycosylation to occur is that the protein has to be partially unfolded and the sequon exposed. I will study if unused sequons of substrates prone to unfolding are subject to post-translational glycosylation upon denaturation. This might constitute a mechanism to tag unfolded regions of the proteins and direct them to either the calnexin/calreticulin system or to degradation.

**Resumen del Curriculum Vitae:**

I got my degree in Biology in 1995 by the University of Murcia, Spain. From 1996 to 2000 I was a doctoral student in Neuroscience at the Institute of Neuroscience-CSIC University Miguel Hernandez. I got the PhD in December 2000 with the qualification of *sobresaliente* cum laudem. My research experience include a collaboration with the Dept of Genetics and Microbiology in the University of Murcia as an undergrad for 3 years, my doctorate for 5 years and two postdoc periods of 4 years each. During my first postdoctoral period, between 2001 and 2004, I worked in Dr. Vivan Budnik's laboratory in the Biology Dept, University of Massachusetts, Amherst, MA USA as a neurobiologist. In my second postdoc, 2004-2008, I worked in Dr Reid Gilmore's laboratory in the University of Massachusetts Medical School, Worcester, MA USA as a cell biologist and biochemist. I was awarded with three fellowships: one fellowship of collaboration from the Ministry of Education and Science, Spain 1994, another for my PhD research from the *Generalitat Valenciana*, 1996-1999 and last for my second postdoc from the Ministry of Education and Science 2005-2007. PUBLICATIONS: Ruiz-Canada, C., Koh, Y.H., Budnik, V. and Tejedor, F.J. 2002 *J. Neurochem.* 82(6):1490-501. Koh, Y. H., Ruiz-Canada, C., Gorczyca, M. and Budnik, V. 2002 *J. Neurosci* 22, 2496-504. Ruiz-Canada, C., Ashley, J., Moeckel-Cole, S., Drier, E. Yin, J. and Budnik, V. 2004 *Neuron*, 42:567-580. Ruiz-Canada, C. and Budnik, V. 2006. 1:29 in: *The Fly Neuromuscular Junction: Structure and Function*, International Review of Neurobiology, V 75 (Budnik, Ruiz-Canada, eds), San Diego, Elsevier Academic Press. Ruiz-Canada, C. and Budnik, V. 2006. 217-236 in: *The Fly Neuromuscular Junction: Structure and Function*, International Review of Neurobiology, V 75 (Budnik, Ruiz-Canada, eds), San Diego, Elsevier Academic Press. Ruiz-Canada, C., Kelleher, D. and Gilmore, R. 2009. *Cell*. 136: 272-83.



MINISTERIO  
DE CIENCIA  
E INNOVACIÓN

**SUBPROGRAMA RAMON Y CAJAL  
CONVOCATORIA 2009**

**Nombre:** GARCIA-ROVES GONZALEZ, PABLO M.

**Referencia:** RYC-2009-05158

**Area:** Biomedicina

**Correo electrónico:** pmroves@hotmail.com

**Título:**

Signaling pathways regulating energy metabolism in muscle cells. Implications for Type II Diabetes

**Resumen de la Memoria:**

Metabolic disorders in skeletal muscle can partly account for the manifestation of Type II diabetes. It is well known that skeletal muscle insulin resistance develops several years before the onset of Type II diabetes. Thus, the knowledge of the different signaling pathways regulating skeletal muscle metabolism is critical, in order to find potential targets for new drug development and treatment strategies that combat the growing incidence of metabolic diseases such as type II diabetes. Recently, mitochondrial dysfunction in skeletal muscle has been proposed as a main player in the pathogenesis of insulin resistance and type II diabetes. It is known that inappropriate energy supply will negatively influence cellular behavior and induce cell death by causing a decline in metabolism and a gradual cessation of cellular function. However, cells exhibit metabolic plasticity to adapt stress to survive. Muscle is preprogrammed and differentiated into specialized cell types during development. Each muscle cell type or fiber has a specialized metabolic signature. Our aim is to delineate the signaling pathways that regulate such adaptations. Specifically we will: 1. Create a metabolic signature in primary muscle cell cultures, from transgenic mice that present distinctive muscle phenotypes, through profiling biological endpoints including mitochondrial function and glucose/lipid metabolism. 2. Determine the role of the calcium-dependent phosphatase calcineurin in the metabolic signature of muscle cells during differentiation. We will validate the role of potential downstream transcriptional targets such as the peroxisome proliferator-activated receptors gamma co-activator 1 alpha (PGC-1 alpha) and the nuclear receptor peroxisome proliferator-activated receptors delta (PPAR delta) on muscle cell phenotype. 3. Determine the role of the AMPK signaling pathway in the metabolic flexibility of mature muscle cells. We will put special emphasis on the role of the AMPK gamma3 subunit. Animals that express a mutant form of the AMPK gamma3 regulatory subunit show a distinct muscle phenotype. 4. Assess potential cross-talk between calcium-dependent and energy sensitive signaling pathways to coordinated muscle cell adaptations. 5. Characterize the effects of metabolic substrates on the regulatory machinery to unravel mechanisms governing the metabolic plasticity of muscle cells. Therefore, elucidation of the different signaling pathways that activate transcriptional events responsible of such responses allows for detailed understanding of adaptive mechanism in muscle cells and will allow us to identify potential targets for the treatment of type II diabetes. Other research line that is getting my attention is  $\zeta$  Tumor metabolism. The signaling pathways that regulate cancer cell metabolism and the organelle mitochondria are of a great scientific interest and the main focus of my research. As stated in the scientific literature, efforts to integrate modern concepts of signal transduction with cellular metabolism are still in their infancy. The current challenge is to develop broad, systems-based approaches devoted to integrating information from different areas of investigation so that a more complete understanding of the metabolic phenotype of cancer cell will arise.

**Resumen del Curriculum Vitae:**

Current Position 2009- to date Senior Researcher. Department of Physiology and Pharmacology, Section of Integrative Physiology, Karolinska Institutet, Stockholm. Previous positions and stays abroad 2005- 2009 Department of Molecular Medicine and Surgery, Section of Integrative Physiology, Karolinska Institutet, Stockholm. 2001-2005 Washington University in St. Louis School of Medicine. Department of Internal Medicine, John O. Holloszy laboratory. Saint Louis MO, USA. 2000 Sports Nutritionist. Spanish Federation of canoeing. Spanish Olympic Team of kayak. SPAIN. 1999 PhD in Biology, University of Oviedo, Asturias, SPAIN. 1997-1998 PhD training at Loughborough University, Loughborough, UK. 1992 Bachelor of Science degree in Biology, University of Oviedo, Asturias, SPAIN. Prizes and Awards 2001-2003 Post-doctoral fellowship at Washington University School of Medicine in Saint Louis, Saint Louis Missouri, USA. Financial institution:  $\zeta$  Plan Regional I+D+I del Principado de Asturias, Spain  $\zeta$  2001-2002 American Diabetes Association mentor based fellowship at Washington University School of Medicine in Saint Louis, Saint Louis Missouri, USA. Financial institution: American Diabetes Association. 1997-1998 Fellowship at Loughborough University. Department of Physical Education, Sports Science and Recreation Management. Leonardo da Vinci fellowship from the European Commission program RUBYUNE 2/96. 1994 Gatorade fellowship at University of Oviedo, Asturias, SPAIN. Gatorade Student Research Award Program from Gatorade Sports Science Institute. Graduate students Co-supervisor Current 2007- Maria Holmsröm. Karolinska Institutet, Department of Molecular medicine and Surgery. Awarded 2005 Eduardo Iglesias Gutiérrez, PhD in Biology. University of Oviedo, Department of Functional Biology. Academic Committees Thesis committees Served on committee for Xiaofeng Zheng half time examination at Karolinska Institutet (June 11th 2008). Referee for Scientific journals Acta Physiologica American Journal Physiology- Endocrinology and Metabolism Diabetes Diabetologia European Journal of Sports Science Journal of Applied Physiology PLoS ONE Grant Evaluation Referee on project grant application for Banco de Santander-Universidad Complutense de Madrid 2007-08. Invited Lectures at International Scientific Meetings May 2007. Member of the Local Organizing Committee  $\zeta$  Xth International Symposium on Insulin Receptors and Insulin Action  $\zeta$  Stockholm, Sweden. April 2006. 7th Symposium Molecular and Physiological Aspects of Type II Diabetes and Obesity. Nobel Forum, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden. Seminar:  $\zeta$  Signaling pathways regulating muscle mitochondrial biogenesis  $\zeta$  Publications I have 19 original articles published in peer reviewed journals written in English. I have published 3 more papers in Spanish, two original works and one review article. I have also written a Chapter in a book that is at the moment in press. My work has been cited 226 times with an average of 20 citations per year and H index of 9. 17 of the 19 original papers in English have been published in journals that they are in the top 25% of their specific area of knowledge. Participation in research projects I have been granted as principal investigator in 12 competitive research projects applications. I have also being a co-applicant in other 12 competitive research projects applications.





MINISTERIO  
DE CIENCIA  
E INNOVACIÓN

**SUBPROGRAMA RAMON Y CAJAL  
CONVOCATORIA 2009**

**Nombre:** PEREZ GALAN, PATRICIA

**Referencia:** RYC-2009-05134

**Area:** Biomedicina

**Correo electrónico:** perezgalanp@nhlbi.nih.gov

**Título:**

Nuevas terapias en el tratamiento de neoplasias linfoides: La interacción entre las células tumorales y su microambiente como diana terapéutica

**Resumen de la Memoria:**

Mi principal línea de investigación está centrada en el diseño de nuevas terapias para el tratamiento de neoplasias de células B, junto con la caracterización molecular y celular de sus mecanismos de acción y resistencia. Las principales terapias dirigidas en las que me he centrado, incluyen la inhibición de proteínas antiapoptóticas (i.e familia de Bcl-2), la interferencia con vías alteradas (inhibidores de NF-kB y del proteasoma) o preferentemente necesarias para la célula tumoral (i.e análogos de nucleósidos). Todas estas terapias se diseñaron para ser eficaces contra la célula tumoral. Sin embargo, cada vez hay mas evidencias de que el microambiente tumoral es una fuente vital de señales de supervivencia y puede jugar un papel importante en la resistencia a tratamientos, enfermedad residual y recidivas. Por tanto, considerando mi formación científica, mi principal objetivo es ampliar mi investigación para encontrar nuevas terapias dirigidas contra la interacción entre la célula tumoral y su microambiente, en neoplasias de células B. La médula ósea (MO) y los ganglios linfáticos (GL) constituyen el mayor santuario de las células leucémicas y linfomatosas. Ambos están integrados por una mezcla dinámica de diferentes subpoblaciones celulares y citoquinas que condicionan el comportamiento de las células tumorales. Los objetivos concretos son: 1. Identificación de las vías de supervivencia existentes entre la célula tumoral y su microambiente. Líneas celulares y células primarias se co-cultivarán con los distintos tipos celulares presentes en la MO y GL, y se analizará el perfil de expresión génica en ambos tipos celulares (tumoral y microambiente). Además, se recuperará el medio de cultivo para analizar mediante ELISA la posible presencia de factores de crecimiento y citoquinas. 2. Validación in vitro de las vías identificadas como posibles dianas para el diseño de fármacos. Las vías de supervivencia identificadas se validarán de dos modos: 1) Silenciamiento de las moléculas clave identificadas. 2) Bloqueo mediante inhibidores específicos, bien comerciales, u obtenidos mediante acuerdo de transferencia de material (MTA), o basados en screening de librerías de compuestos en colaboración con expertos en síntesis orgánica. 3. Análisis in vivo de la eficacia de los tratamientos. Se realizará la validación in vivo de los resultados obtenidos in vitro en un modelo murino de xenotransplante, inoculando células de estas neoplasias en ratones Nu/Nu swiss, seguido del tratamiento con los compuestos candidatos. El objetivo final de este proyecto es su translación a la clínica, y se llevará a cabo mediante una estrecha colaboración con el correspondiente departamento de hematología así como difundiendo los resultados en los principales congresos internacionales del campo.

**Resumen del Curriculum Vitae:**

1. Licenciada en Ciencias Químicas (esp Organica) 1993-1998. Universidad de Zaragoza. Calificación media: sobresaliente. 2. Doctor en Bioquímica (1999-2003). Universidad de Zaragoza. Premio extraordinario de doctorado. Publicaciones- Gamen, S., Anel, A., Pérez-Galán, P., Lasierra, P., Johnson, D.E., Piñeiro, A. y Naval, J. *Experimental Cell Research*, 2000. 258: 223-235.- Pardo, J., Pérez-Galán P., Gamen, S., Marzo, I., Monleón, I., Kaspar, A.A., Susin, S.A., Kroemer, G., Krensky, A.M., Naval, J., and Anel, A. *Journal of Immunology* 2000. 167:1222-1229.- Marzo, I., Pérez-Galán P., Giraldo, P., Rubio-Félix, D., Anel, A., Naval, J. *Biochemical Journal*, 2001. 359: 537-546.- Pérez-Galán, P., Marzo, I., Giraldo, P., Rubio-Félix, D., Lasierra, P., Larrad, L., Anel, A., Naval, J. *Leukemia*, 2002. 16: 2106-2114.- Marzo I, Perez-Galan P, Giraldo P, Lopez-Royuela N, Gomez-Benito M, Larrad L, Lasierra P, Rubio-Felix D, Anel A, Naval J. *Leukemia*, 2004. 18:1599-1604. Estancias durante el doctorado- Institut Pasteur (Paris, France). Département d'Immunologie. Groupe d'Apoptose et Système Immunitaire. (09-11/2002)- Stanford University School of Medicine (California, USA). Transplantation Biology and Molecular Pharmacology Unit, Department of Immunology (06-09/2000) 3. Investigador Post-doctoral (Contrato BEFI 2003-2004; Contrato Juan de la cierva. 2004-2007). Hospital Clinic, Universidad de Barcelona. Publicaciones- Perez-Galan P, Roue G, Villamor N, Montserrat E, Campo E, Colomer D. *Blood*. 2006 Jan 1;107(1):257-64.- Salaverria I, Perez-Galan P, Colomer D, Campo E. *Haematologica*. 2006 Jan;91(1):11-6. - Roue G, Perez-Galan P, Lopez-Guerra M, Villamor N, Campo E, Colomer D. *J Immunol*. 2007 Feb 1;178(3):1923-30.- Perez-Galan P, Roue G, Villamor N, Campo E, Colomer D. *Blood*. 2007 May 15;109(10):4441-9- Villamor N., Roue G., Pérez-Galán P. and Colomer D. Ed. *Transworld Research Network*. 2007- Perez-Galan P, Roue G, Lopez-Guerra M, Nguyen M, Villamor N, Montserrat E, Shore GC, Campo E, Colomer D. *Leukemia* 2008 ( 22): 1712;1720- Roue G, Lopez-Guerra M, Milpied P, Perez-Galan P, Villamor N, Montserrat E, Campo E, Colomer D. *Clin Cancer Res* 2008 Nov 1;14(21):6907-15.- Lopez-Guerra M Roue G, Perez-Galan P, Alonso R, Villamor N, Montserrat E, Campo E, Colomer. *Clin Cancer Res*. in press , accepted 13/01/094. Postdoctoral research fellow. National Institutes of Health (NIH). Bethesda (12/2007-12/2009) Publicaciones- Wang Q, Mora-Jensen H, Weniger MA, Perez-Galan P, Wolford C, Hai T, Ron D, Chen W, Trenkle W, Wiestner A, Ye Y. *PNAS* 2009 Jan 22. Epub ahead print



MINISTERIO  
DE CIENCIA  
E INNOVACIÓN

**SUBPROGRAMA RAMON Y CAJAL  
CONVOCATORIA 2009**

**Nombre:** RIBASÉS HARO, MARTA

**Referencia:** RYC-2009-04858

**Area:** Biomedicina

**Correo electrónico:** marta.ribases@gmail.com

**Título:**

**FACTORES GENÉTICOS DE SUSCEPTIBILIDAD AL TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN CON HIPERACTIVIDAD (TDAH)**

**Resumen de la Memoria:**

El Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) es la alteración del comportamiento de inicio infantil más común, que afecta entre el 5-9% de niños y el 3-5% de adultos. Es un trastorno con una etiología compleja causado por la interacción de varios genes y factores ambientales. En la presente línea de investigación se plantea continuar con el trabajo iniciado por la candidata y que tiene como objetivo principal la identificación de SNPs (Single Nucleotide Polymorphisms) en genes candidatos impliados en el TDAH mediante estudios de asociación de tipo caso-control y familiar. Para ello se pretende: 1) Crear y mantener un banco de ADN de pacientes con TDAH, progenitores y individuos control caracterizados clínicamente en diferentes Hospitales colaboradores (Hospital Universitario Vall d'Hebron y Hospital Mutua de Terrassa) con el objetivo de obtener una muestra total de 500 pacientes adultos, 650 infantiles y 1000 progenitores (actualmente M.Ribasés dispone de 390 casos adultos, 425 infantiles, 800 progenitores y 1500 individuos control). 2) Seleccionar genes candidatos y variantes polimórficas tipo SNP: Los estudios de asociación incluirán genes que codifican proteínas del complejo SNARE (Soluble N-ethylmaleimide-sensitive Factor-Attachment protein Receptors), moléculas implicadas en las vías de neurotransmisión dopaminérgica y serotoninérgica y factores neurotróficos que las regulan, y genes asociados a TDAH e identificados por otros grupos de investigación, como el gen LPHN3. Además se pretende replicar los resultados obtenidos en el Genome Wide Association Study (GWAS) realizado con 938 tríos infantiles de TDAH y liderado por el Dr Faraone (SUNY Upstate Medical University). 3) Genotipar variantes polimórficas mediante el sistema SNPlex (Applied Biosystems) y el ensayo GoldenGate (Illumina). 4) Llevar a cabo estudios de asociación que incluyen la realización de un test de estratificación poblacional, estudios de tipo caso-control y familiar, estudio de endofenotipos, análisis de fenómenos epistáticos y análisis de interacciones genético-ambientales. 5) Replicar los resultados obtenidos en una segunda muestra de 2600 individuos de tres centros miembros del grupo europeo IMPACT (International Multicenter Persistent ADHD Collaboration), al que M.Ribasés pertenece: 1300 pacientes con TDAH (400 pacientes de la Universidad de Bergen (Noruega), 700 de la Universidad de Würzburg (Alemania) y 200 de la Universidad de Nijmegen (Holanda)) y 1300 individuos control. 6) Secuenciar los genes o regiones genómicas consistentemente asociadas al TDAH en 100 pacientes con TDAH mediante nuevas tecnologías de secuenciación (Genome Analyzer 1G y Genome sequencer-FLX) con el fin de identificar todas las variantes genéticas directamente implicadas en el trastorno. 7) Determinar las consecuencias funcionales de las variantes polimórficas identificadas: Una vez identificadas variantes genéticas potencialmente funcionales asociadas al TDAH, se llevarán a cabo estudios a nivel transcripcional (si se trata de variantes en el promotor) o a nivel de proteína (si afectan la región codificante del gen) para reforzar la relación causa-efecto entre el polimorfismo y la patología.

**Resumen del Curriculum Vitae:**

La Dra. Ribasés presenta una amplia experiencia en el campo de la psiquiatría genética y ha desarrollado su actividad desde el año 1998 en diversos centros de investigación. M. Ribasés finalizó la Licenciatura en Ciencias Biológicas en la Facultad de Genética Molecular de la King's College University of London tras la concesión de una Beca Erasmus (1998-1999). Durante su estancia en el extranjero realizó el Biology BSc Project en el Department of Haematological Medicine at King's College Hospital y el Institute of Liver Studies of King's College Hospital. Entre los años 2000-2004 la Dra. Ribasés realizó su tesis doctoral "Factores genéticos de susceptibilidad en los Trastornos de la Conducta Alimentaria" bajo la dirección del Dr. X.Estivill y la Dra. M.Gratacós en el Centro de Genética Médica y Molecular del Institut de Recerca Oncològica y el Grupo de Genes y Enfermedades del Centro de Regulación Genómica (CRG) de Barcelona. Una vez finalizada su tesis doctoral, M.Ribasés realizó una estancia postdoctoral (2005-2006) en el Grupo de Neurogenética de Departamento de Genética de la Universidad de Barcelona, dirigido por el Dr. Bru Cormand, con el objetivo de determinar factores genéticos implicados en diferentes trastornos psiquiátricos y neurológicos. Finalmente, en 2007 la Dra. Ribasés se incorporó al Laboratorio de Psiquiatría Genética del Servicio de Psiquiatría del Hospital Universitario Vall d'Hebron de Barcelona, dirigido por el Dr. Miquel Casas, bajo la concesión de un contrato postdoctoral Juan de la Cierva. Durante este periodo, M. Ribasés ha iniciado distintas líneas de investigación orientadas al estudio de los factores genéticos de susceptibilidad implicados en el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad y los fenómenos de adicción a diferentes drogas de abuso. PUBLICACIONES: 23 artículos (IF: 120.45; h-index: 8) Primera autoría (8 artículos; IF: 59.22)-Exploration of 19 serotonergic candidate genes in adults and children with ADHD identifies association for 5HT2A, DDC. Mol Psychiatry, 2009. IF: 10.9-Association study of 10 genes encoding neurotrophic factors and their receptors in adult and child attention-deficit/hyperactivity disorder. Biol Psychiatry, 2008 IF: 8.46-Contribution of the serotonergic system to anxious and depressive traits that may be partially responsible for the phenotypical variability of bulimia nervosa. J Psychiatr Res, 2008. IF: 3.71-A homozygous tyrosine hydroxylase gene promoter mutation in a patient with dopa-responsive encephalopathy: clinical, biochemical and genetic analysis. Mol Genet Metab. 2007. IF: 2.55-Contribution of NTRK2 to the genetic susceptibility to anorexia nervosa, harm avoidance and minimum body mass index. Mol Psychiatry, 2005. IF: 10.9-Association of BDNF with restricting anorexia nervosa and minimum body mass index: a family-based association study of eight European populations. Eur J Hum Genet. 2005. IF:4.00-Association of BDNF with anorexia, bulimia and age of onset of weight loss in six European populations. Hum Mol Genet. 2004. IF:7.8-Met66 in the BDNF precursor is associated with anorexia nervosa restrictive type. Mol Psychiatry. 2003 IF:10.9.Además, M.Ribasés ha participado en otros 15 artículos con IF total de 61.23, que incluyen Hum Mol Genet (IF:7.8), Hypertension (IF:7.19) y Mol Psychiatry (IF:10.9). Además, la candidata ha contribuido en otros 6 artículos en actual fase de revisión.



MINISTERIO  
DE CIENCIA  
E INNOVACIÓN

## SUBPROGRAMA RAMON Y CAJAL CONVOCATORIA 2009

**Nombre:** VILAHUR GARCIA, GEMMA

**Referencia:** RYC-2009-05495

**Area:** Biomedicina

**Correo electrónico:** gvilahur@csic-iccc.org

**Título:**

Patología molecular en isquemia/reperfusión coronaria y dianas de intervención para la reparación miocárdica.

**Resumen de la Memoria:**

La oclusión brusca de una arteria coronaria (isquemia miocárdica) y, paradójicamente, la revascularización del vaso desencadenan daño miocárdico (daño por isquemia/reperfusión) y posterior muerte celular, factor clave en el pronóstico de enfermedad cardiovascular. Sin embargo, los mecanismos moleculares que subyacen estos procesos, no son suficientemente conocidos. Asimismo, son necesarias estrategias capaces de evitar la muerte celular (terapias farmacológicas) o reparar el daño cardíaco (terapia con células madre). Mis trabajos previos han demostrado que el tiempo de isquemia per se, induce respuesta inflamatoria sistémica y mayor reactividad plaquetaria (Vilahur et al. J Thromb Haemost, 2008). Igualmente, he encontrado que la reperfusión desencadena una respuesta inflamatoria aguda de inmunidad innata (mediada por NF-kB/Toll-Like Receptor-4) que, junto con la liberación, por parte de los miocardiocitos dañados, de mediadores de la inflamación (citoquinas, quemoquinas), favorece el reclutamiento de células inflamatorias al lugar de la lesión. He determinado las vías pro- y anti-apoptóticas desencadenadas por la reperfusión y los mecanismos implicados en el posterior remodelado cardíaco mediante la activación de la vía Akt/PKB-mTOR-P70S6k (ambos artículos en revisión). Estos hallazgos, son el punto de partida para profundizar en los mecanismos que propongo investigar mediante el contrato Ramón y Cajal. Los objetivos a desarrollar son: 1) analizar las vías de señalización implicadas en la muerte celular y posterior remodelado cardíaco, a fin de identificar los genes y nuevas proteínas (estudios proteómicos) claves para mejorar/detener/regresar el proceso de muerte celular; 2) evaluar la capacidad de distintas aproximaciones terapéuticas para recuperar/ reparar el corazón dañado; y 3) evaluar la capacidad de reparación asociada al uso de células madre. En estudios previos, hemos demostrado las propiedades cardioprotectoras asociadas a los beta-bloqueantes (Ibañez, Vilahur et al. Circulation, 2007) y a la inhibición de la HMG-CoA reductasa (Vilahur et al. Atherosclerosis, 2009) y pretendemos evaluar a nivel celular, molecular y funcional (técnicas de imagen, campo en el que tengo experiencia), el potencial cardioprotector asociado a la administración de distintos tratamientos (específicamente donadores de óxido nítrico, antioxidantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina) y diferentes pautas farmacológicas (durante isquemia o tras reperfusión). Así mismo, en el tercer objetivo, donde evaluaremos la posibilidad de reparar el miocardio dañado mediante la implantación de células madre mesenquimales adultas derivadas de tejido adiposo (ADSC) en su estadio pluripotencial o inducidas a diferenciarse a célula endotelial, ya hemos caracterizado genotípica y fenotípicamente las ADSC. Estudios preliminares nos han indicado su cinética de crecimiento, tanto en condiciones de hipoxia como normoxia, su capacidad de diferenciación y hemos conseguido transfectarlas la proteína verde fluorescente para su posterior detección in vivo. Estos estudios se realizarán en el modelo porcino (mayor similitud a humanos) con utilización de modelos inferiores (rata/ratón) en fases preliminares preparatorias para el desarrollo de intervenciones. Este proyecto, permitirá descubrir dianas para protección contra daño miocárdico y establecer pautas de tratamiento en la revascularización de arterias ocluidas para su abordaje translacional en humanos.

**Resumen del Curriculum Vitae:**

Gemma Vilahur García (30/08/1975, Barcelona). Licenciada en Veterinaria 1999, Universidad Autónoma de Barcelona (UAB). Doctora en Farmacología 2004 por la UAB (Sobresaliente Cum Laude por unanimidad). Tesis doctoral realizada en el Centro de Investigación y Desarrollo (CID-CSIC) bajo la dirección de la Prof. L.Badimon con una beca de formación en investigación (BEFI) del MEC. Durante este período realicé estudios preclínicos para evaluar los mecanismos de acción y las vías de activación asociadas a nuevos fármacos antiplaquetares y su eficacia. Los resultados de mi etapa pre-doctoral dieron lugar a ocho publicaciones originales (cuatro primer autor), tres revisiones, un capítulo de libro, doce contribuciones a congresos nacionales e internacionales y asistí a seis cursos de formación científica en el área Cardiovascular. Por dos de los trabajos, en los que figuro como primer autor, publicados en las prestigiosas revistas Circulation (FI:12,75) y Cardiovascular Research (FI:6,13) me concedieron dos premios Young Investigator Award - European Society of Cardiology (Berlín 2002, Viena 2003). Posteriormente, me trasladé al departamento del Prof. V.Fuster bajo la dirección del Prof. JJ.Badimon en el Mount Sinai School of Medicine (Nueva York) con una ayuda del MEC. Los estudios realizados en este periodo se basaron en 1) sistemas de análisis de imagen no invasivos (resonancia magnética de alta resolución, tomografía computerizada, micro-TC, angioscopia y ecografía); 2) modelos animales de aterosclerosis, menopausia e infarto agudo de miocardio; 3) realización de ensayos clínicos. Estos conocimientos multidisciplinares me han sido (y son) necesarios en mi trayectoria científica. Como resultado de mi estancia post-doctoral he sido autor/co-autor de siete publicaciones originales (dos de ellos con FI: 12.75 y 11,0 siendo éste último ganador del Primer Premio en el Congreso Nacional de Cardiología, Madrid 2007), seis revisiones y un capítulo de libro. A mi retorno de Estados Unidos con un Contrato Juan de la Cierva (MEC 2006), que finaliza en Junio 2009, he continuado una estrecha colaboración científica con el Mount Sinai en aspectos moleculares, celulares y funcionales asociados a la patología del infarto agudo de miocardio (durante la isquemia/reperfusión y el posterior remodelado cardíaco). También he evaluado la eficacia asociada a nuevas aproximaciones cardioprotectoras y reparación cardíaca mediante terapia celular. Soy investigadora principal en un estudio sobre los efectos cardioprotectores asociados al tratamiento con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa por el que he obtenido el Primer premio, de entre 10.000 abstracts, del Young Investigator Award in Thrombosis Congreso European Society of Cardiology (Munich 2008). Estos estudios han dado lugar, por el momento, a tres publicaciones, de las que soy primer autor en dos de ellas, y otros tres artículos (dos como primer autor) en proceso de revisión. Desde mi etapa de tesis doctoral, he investigado en diversos aspectos de las Enfermedades Cardiovasculares participando en veinte proyectos públicos, privados y proyectos en red (CIBERobn y la Red de Terapia Celular). En docencia, participo en la difusión del conocimiento científico a través de aportaciones en foros y ponencias dirigidas a investigadores y a público en general. Soy revisor en revistas internacionales, miembro de tres tribunales de tesis y participo en congresos y seminarios (detallados en CV).



MINISTERIO  
DE CIENCIA  
E INNOVACIÓN

**SUBPROGRAMA RAMON Y CAJAL  
CONVOCATORIA 2009**

**Nombre:** DE LA IGLESIA ZARAGOZA, NURIA

**Referencia:** RYC-2009-05275

**Area:** Biomedicina

**Correo electrónico:** nudelai@yahoo.es

**Título:**

Factores de mantenimiento y diferenciación de células madre neurales como actores principales en la patogénesis de los gliomas

**Resumen de la Memoria:**

Caracterización funcional de proteínas de Células Madre Neuronales identificadas mediante proteómica a gran escala en el self-renewal, diferenciación y transformación de Células Madre Neuronales. La reciente identificación de las llamadas células madre de glioma, una pequeña población de células tumorales que presentan características típicas de células madre neuronales normales y que son responsables de la iniciación del tumor, sugiere que las proteínas involucradas tanto en el mantenimiento de células madre neuronales (CMN) como en su diferenciación pueden contribuir a la patogénesis de los gliomas. Sin embargo, este campo apenas ha sido explorado. Durante mis estudios postdoctorales, he descubierto el papel como supresor tumoral de STAT3, un factor de transcripción involucrado en la diferenciación de CMN. Por tanto, la identificación de nuevos factores de CMN que tengan un papel en la gliomagénesis nos proporcionará nuevas claves sobre la complicada biología de estos tumores tan devastadores. Para identificar nuevos candidatos que juegan un papel importante en la biología de las CMN, he llevado a cabo la cuantificación a gran escala del proteoma completo de CMN durante el proceso de diferenciación a astrocitos mediante SILAC (Stable Isotope Labeling with Amino acids in Cell culture). En breve, proteínas en la célula intacta son marcadas con isótopos estables pesados suministrados como aminoácidos en cultivo. Las células marcadas y no marcadas son mantenidas en diferentes condiciones de cultivo. Seguidamente, se lleva a cabo la cuantificación relativa mediante espectrometría de masas de los proteomas en los diferentes estados celulares. A. Papel de los factores identificados por SILAC en la diferenciación y self-renewal de CMN. El análisis por SILAC de las CMN en diferenciación me ha proporcionado una larga lista de moléculas candidatas a estar involucradas en la diferenciación y/o self-renewal de CMN. Ésto me va a permitir realizar un screen de RNA interferente a media escala que será más rápido, menos costoso y más eficiente que un screen a escala genómica. Como ensayo de diferenciación astrocítica usaré un ensayo GFAP-luciferasa. En paralelo al screen de RNAi, también usaré una aproximación de análisis de candidatos para investigar el papel de los hits del SILAC más prometedores en la diferenciación y self-renewal de CMN. B. Papel de factores de CMN en la iniciación e invasión del glioma. En conjunción con los experimentos descritos en la sección A, propongo analizar el papel de las proteínas que regulan la diferenciación y/o self-renewal de CMN en la iniciación e invasión de gliomas in vivo usando experimentos de pérdida o ganancia de función. Induciré la sobreexpresión o el silenciamiento mediante RNAi de proteínas identificadas en el apartado A en astrocitos o CMN immortalizados o transformados. Las células serán entonces inyectadas subcutáneamente o intracranalmente en ratones inmunocomprometidos para poder determinar la formación de tumores in vivo y su invasividad. Los hallazgos derivados de estos estudios serán validados en muestras humanas de gliomas. A largo plazo, las proteínas más significativas serán estudiadas en un modelo in vivo de células madre de glioma. Estos estudios nos ayudarán a entender la singular biología de los gliomas y proporcionarán nuevas dianas terapéuticas para el tratamiento de estos tumores tan agresivos.

**Resumen del Curriculum Vitae:**

FORMACIÓN ACADÉMICA 1996-2001 Doctorado, Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad de Barcelona 1996  
Licenciatura en Farmacia, Universidad de Barcelona EXPERIENCIA INVESTIGADORA 2002-2008 Investigador postdoctoral, Harvard Medical School 2001-2002 Investigador postdoctoral, Universidad de Barcelona 1999: Estancia predoctoral, University of Newcastle upon Tyne 1996-2001 Investigador predoctoral, Universidad de Barcelona BECAS Y PREMIOS 2004-2005 Taplin Postdoctoral Fellowship, Department of Pathology, Harvard Medical School 2002-2004 Beca postdoctoral, Fundación Ramón Areces 2002 Beca FISS 2001 Beca Fundació Bosch i Gimpera 1997-2000 Beca predoctoral, Generalitat de Catalunya PUBLICACIONES de la Iglesia, N., Puram, S.V., Bonni, A. STAT3 regulation of glioblastoma pathogenesis. *Curr Mol Med* (2009). En prensa. de la Iglesia, N., Konopka, G., Nutt, C.L., Bromberg, J.F., Frank, D.A., Mischel, P.S., Louis, D.N., Bonni, A. *J Neurosci* 28, 5870-8 (2008). de la Iglesia, N., Konopka, G., Puram, S.V., Chan, J.A., Bachoo, R.M., You, M.J., Levy, D.E., DePinho, R.A., Bonni, A. *Genes Dev* 22, 449-62 (2008). Arden, C., Trainer, A., de la Iglesia, N., Scougall, K. T., Gloyn, A. L., Lange, A. J., Shaw, J. A., Matschinsky, F. M., Agius, L. *Diabetes* 56, 1773-82 (2007). Lehtinen, M.K., Yuan, Z., Boag, P.R., Yang, Y., Villén, J., Becker, E.B., DiBacco, S., de la Iglesia, N., Gygi, S., Blackwell, T.K., Bonni, A. *Cell* 125, 987-1001 (2006). Gaudilliere, B., Konishi\*, Y., de la Iglesia\*, N., Yao, G., Bonni, A. *Neuron* 41, 229-41 (2004). \*Estos autores han contribuido igualmente a esta publicación. Agius, L., Aiston, S., Mukhtar, M., de la Iglesia, N. (Matschinsky, F.M., Magnuson, M.A. (eds)). *Front Diabetes. Basel, Karger, 2004, vol 16, pp 208-221*. Guil, S., de la Iglesia, N., Fernandez-Larrea, J., Cifuentes, D., Ferrer, J.C., Guinovart, J.J., Bach-Elias, M. *Cancer Res* 63, 5178-87 (2003). Ferrer, J.C., Favre, C., Gomis, R.R., Fernandez-Novell, J.M., Garcia-Rocha, M., de la Iglesia, N., Cid, E., Guinovart, J.J. *FEBS Lett* 546, 127-32 (2003). Garcia-Rocha, M., Roca, A., de la Iglesia, N., Baba, O., Fernández-Novell, J.M., Ferrer, J.C., Guinovart, J.J. *Biochem J* 357, 17-24 (2001). De Atauri, P., Acerenza, L., Kholodenko, B.N., de la Iglesia, N., Guinovart, J.J., Agius, L., Cascante, M. *Biochem J* 355, 787-93 (2001). de la Iglesia, N., Mukhtar, M., Seoane, J., Guinovart, J.J., Agius, L. The role of the regulatory protein of glucokinase in the glucose sensory mechanism of the hepatocyte. *J Biol Chem* 275, 10597-603 (2000). de la Iglesia, N., Veiga-da-Cunha, M., Van Schaftingen, E., Guinovart, J.J., Ferrer, J.C. *FEBS Lett* 456, 332-38 (1999). EXPERIENCIA DOCENTE Mentor de los estudiantes Kate Walker (Undergrad, Harvard University) y Sid Puram (MD-PhD student, Harvard Medical School) 1998, 2000 Profesor de laboratorio de los cursos de "Iniciación a la Bioquímica y la Biología Molecular para alumnos de secundaria" y "Actualización en Bioquímica y Biología Molecular para profesores de secundaria", Universidad de Barcelona 1998-2000 Profesor de laboratorio, curso de Química General, Universidad de Barcelona CURSOS 1997 DNA sequencing and microinjection. FEBS-EMBL 1999 Formación de personal investigador en el uso de animales para la experimentación y otras finalidades científicas, Universitat Autònoma de Barcelona 2004 Stereotactic surgery in the rodent, Harvard Medical School



Nombre: **BARBA VERT, IGNASI**

Referencia: RYC-2009-04599

Area: Biomedicina

Correo electrónico: [ibarba@ir.vhebron.net](mailto:ibarba@ir.vhebron.net)

**Título:**

Análisis metabómico de la expresión diferencial de miRNA en la patología cardiovascular

**Resumen de la Memoria:**

La línea de investigación propuesta pretende desarrollar el análisis metabómico basado en la espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN) para detectar cambios en la expresión de microRNAs en la patología cardiovascular. Los microRNAs (miRNA) son pequeñas moléculas de RNA no codificantes capaces de regular la expresión génica a nivel post-translacional uniéndose al extremo 3' del mRNA y están implicados en algunas enfermedades cardiovasculares como la hipertrofia ventricular, la cardiomiopatía dilatada y el infarto de miocardio. La metabómica basada en la espectroscopía de RMN es una herramienta que permite obtener perfiles metabólicos de muestras de forma no invasiva y se ha demostrado que esta técnica se puede aplicar a estudios de genómica funcional así como herramienta diagnóstica. Los objetivos de la presente propuesta son: asignar un patrón metabólico específico para diferentes tipos y niveles de expresión de miRNA en modelos experimentales así como correlacionar el patrón metabólico y de expresión de miRNA en biopsias de pacientes con insuficiencia cardíaca. En una primera etapa del proyecto se trabajará con modelos experimentales de distintos tipos y niveles de expresión de miRNA. Se transfectarán células HL-1 con vectores lentivirales. Se reproducirán los patrones de expresión de miRNA de las patologías a estudiar, principalmente cardiomiopatía dilatada, mediante la sobre expresión o represión de los miRNA con RNA modificado con 2'-O-metilo. Las células transfectadas se inyectarán subcutáneamente en ratones *¿nude mice¿* para poder obtener *¿tejido¿* con diferentes niveles de expresión de miRNA. Se obtendrán espectros 1H RMN de los tejidos intactos mediante la técnica de HR-MAS como se ha descrito. Los espectros se analizarán mediante técnicas estadísticas de reconocimiento de patrones, de forma no supervisada y supervisada y se espera obtener un modelo que permita asociar el patrón metabólico observado con la expresión/inhibición de miRNAs específicos. En la segunda parte del proyecto se pretenden asociar modelos metabólicos de tejido de pacientes con la patología y niveles de expresión de miRNA. El tejido de apéndice miocárdico se obtendrá de pacientes que se someten a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea. La muestra obtenida (entre 50 y 500 mg) se dividirá en tres partes, una para RMN (25 mg) otra para microarrays (25 mg), el resto se guardará a -80°C por si es necesario realizar pruebas adicionales. Los espectros de RMN se obtendrán mediante la técnica de HRMAS y los chips para microarrays de miRNA se obtendrán de firmas comerciales. Los espectros se procesarán con herramientas de reconocimiento de patrones lo que permite aproximaciones libres de hipótesis, en las cuales los metabolitos responsables de las diferencias entre grupos se identifican posteriormente a la realización del análisis. En conclusión, se espera poder asociar la expresión diferencial de miRNA a un patrón metabólico obtenido a partir de espectros de 1H RMN así como asociar ambos patrones a la patología cardiovascular lo que sería un primer paso para la aplicación de la metabómica al diagnóstico y seguimiento de la patología cardiovascular in vivo a nivel clínico.

**Resumen del Curriculum Vitae:**

Me licencié en ciencias biológicas por la Universidad Autónoma de Barcelona en 1993. Posteriormente empecé mis estudios de doctorado en la misma universidad estudiando el origen celular y el significado biológico de un pico de lípidos que aparece en los espectros de tumores cerebrales humanos *¿in vivo¿* (Remy et al., Cancer Res, 57, 407, 1997; Barba et al., Cancer Res 59 1891 1999; Gasparovic et al., Anal Biochem 261m 64 1998; Barba et al., NMR in biomed 14 33 2001). También empecé a trabajar en el análisis mediante reconocimiento de patrones de espectros de tumores cerebrales humanos (Tate et al., NMR biomed 11 177 1998; Barba et al., J Neurosurg 94 55 2001). Durante mis estudios pre-doctorales realicé estancias en Grenoble, Londres y Albuquerque, New Mexico. A finales de 1999 obtengo el título de doctor en bioquímica y biología molecular por la Universidad Autónoma de Barcelona (Título: Espectroscopía 1H RMN de tumores cerebrales humanos. Origen e interpretación biológica de la señal de lípidos móviles en modelos animales, celular e in vivo; Director: Carles Arus) con el grado de Cum Laude. En enero del 2000 me integro en el grupo dirigido por el Prof. KM Brindle del departamento de bioquímica de la Universidad de Cambridge, UK, donde paso 3 años, el primero como investigador contratado y los dos siguientes como becario dentro del programa de la unión europea *¿Marie Curie¿*. Durante mi estancia en el laboratorio del Prof Brindle soy el responsable de un proyecto para estudiar la dinámica de proteínas in vivo; para ello, previamente hay que desarrollar metodologías que permitan detectar proteínas a las que se les ha añadido un marcaje de muy bajo peso molecular. Mediante RMN se estudia el comportamiento oligomérico de la Hexoquinasa en levadura (Barba I and Brindle KM ISMRM Meeting 2002). Así mismo desarrollamos un método de microscopía de fluorescencia multi-fotón que permite observar proteínas marcadas con átomos de oxígeno (Botchway et al Biochemi J. 390 787 2005). En Abril de 2003, me incorporo al Laboratorio de Cardiología Experimental del Hospital Valle de Hebrón en Barcelona como responsable de la plataforma de metabómica dentro de la red RECAVA financiada por el instituto de salud Carlos III. La creación de la plataforma empezó de cero, después de muchos esfuerzos la plataforma de metabómica está a pleno rendimiento y se están obteniendo los primeros frutos a nivel de publicaciones tanto dentro del área cardiovascular (Barba et al MAGMA 20 265, 2007, Barba et al Mag Res Med 60 27 2008) como en colaboración con investigadores de fuera de dicha área (Sanz et al., AHA Meeting 2007, Barba et al., J Cell Mol Med 12 1477 2008; Barba et al Liver Int 28 1141 2008). Durante todo este tiempo también se ha trabajado en el ámbito de la fisiopatología cardiovascular (Ruiz-Meana J Physiol 558 873 2004, Inserte et al Cardiovasc Res 70 364 2006, Inserte et al Cardiovasc Res 77 782 2008, Inserte et al, J Mol Cell Cardiol 46 160 2009, Inserte et al., Cardiovasc Res 81 116 2009, Barba et al Physiol J in press 2009). Mas recientemente se ha puesto en marcha el equipo para la adquisición de imágenes de RM de pequeños animales (Peñuelas et al Cancer Cell in press 2009)



MINISTERIO  
DE CIENCIA  
E INNOVACIÓN

**SUBPROGRAMA RAMON Y CAJAL  
CONVOCATORIA 2009**

**Nombre:** MARION ALONSO, ROSA MARIA

**Referencia:** RYC-2009-05080

**Area:** Biomedicina

**Correo electrónico:** rosa.marion@gmail.com

**Título:**

Reprogramación de telómeros en células madre pluripotenciales inducidas (iPS).

**Resumen de la Memoria:**

La investigación con células madre ha experimentado un enorme avance con el establecimiento de un método sencillo para la obtención de células madre pluripotenciales inducidas (iPS) a partir de células somáticas diferenciadas, proceso denominado *reprogramación celular*. Las células iPS representan una nueva fuente de células madre derivadas específicamente de cada paciente con un enorme potencial en el tratamiento de enfermedades humanas mediante terapias de trasplantes regenerativos sin los problemas técnicos y las controversias éticas asociadas a la forma tradicional de obtención de células madre. El éxito en la utilización de células iPS en terapias regenerativas requiere el mantenimiento de la estabilidad genómica y la supervivencia celular para asegurar el funcionamiento a largo plazo de las células derivadas de ellas. En este sentido, la integridad funcional de los telómeros de los cromosomas es una pieza clave para estos requerimientos. Sin embargo, hasta la fecha no se conocía el efecto que la reprogramación tiene sobre los telómeros. Este trabajo se centra en el estudio de la reprogramación de los telómeros de mamíferos durante la generación de células iPS. Los resultados obtenidos hasta el momento indican que durante la reprogramación los telómeros de las células iPS se *rejuvenecen*, alargándose a niveles similares a los de las células madre embrionarias (ES), tanto en células iPS derivadas de animales jóvenes como de viejos, y que este alargamiento se lleva a cabo por la enzima telomerasa. Además, hemos visto que la cromatina telomérica también se reprograma adecuadamente en células iPS, presentando las marcas epigenéticas propias de la cromatina telomérica de células madre embrionarias. Los resultados obtenidos en este trabajo anticipan que los pacientes con enfermedades derivadas de mutaciones en la telomerasa, como la disqueratosis congénita y algunos casos de anemia aplásica y fibrosis pulmonar se podrían beneficiar de estas terapias corrigiendo sus defectos en telomerasa con terapia génica. Las líneas de investigación que se proponen aquí van encaminadas a continuar profundizando en el conocimiento de la reprogramación de telómeros en las células iPS y los factores implicados en dicho proceso.

**Resumen del Curriculum Vitae:**

Rosa María Marión Alonso. E-mail: rosa.marion@gmail.com EDUCACION: Licenciada en Ciencias Biológicas en 1993 por la Universidad de Navarra, Premio Extraordinario Fin de Licenciatura. Obtención del grado de Doctor en Biología Molecular y Celular por la Universidad Autónoma de Madrid. Sobresaliente Cum Laude y Premio Extraordinario de Doctorado. EXPERIENCIA: 1994-1999 Tesis realizada en el laboratorio del Dr. Juan Ortín en el Centro Nacional de Biotecnología (CSIC). 1999-2001 Postdoctoral en el laboratorio del Dr. Juan Ortín en el Centro Nacional de Biotecnología (CSIC). 2001-2006 Postdoctoral en el laboratorio de la Dra. Erin K. O'Shea, en la Universidad de California San Francisco (EEUU). 2007-presente Investigadora en el laboratorio de la Dra. María A. Blasco, en el Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO). PUBLICACIONES: \*- Rosa María Marión, Thomas Zürcher, Susana de la Luna and Juan Ortín. Journal of General Virology 78, 2447-2451 (1997). \*- Rosa María Marión, Tomás Aragón, Ana Beloso, Amelia Nieto and Juan Ortín. Nucleic Acids Research 25, 4271-4277 (1997). \*- Rosa María Marión, Puri Fortes, Ana Beloso, Carlos Dotti and Juan Ortín. Molecular and Cellular Biology 19, 2212-2219 (1999). - Michael A. Kiebler, Indradeo Hemraj, Paul Verkade, Martin Köhrmann, Puri Fortes, Rosa María Marión, Juan Ortín and Carlos Dotti. The Journal of Neuroscience 19, 288-97 (1999). - Ana María Falcón, Puri Fortes, Rosa María Marión, Ana Beloso and Juan Ortín. Nucleic Acids Research 27, 2241-2247 (1999). - Christian Jehle, W. Ian Lipkin, Peter Staeheli, Rosa María Marión and Martin Schwemmler. Journal of General Virology 81, 1947-1954 (2000). - Thomas Zürcher, Rosa María Marión and Juan Ortín. Journal of Virology 74, 8781-8784 (2000). - Ana María Falcón, Rosa María Marión, Thomas Zürcher, Paulino Gomez, Agustin Portela, Amelia Nieto and Juan Ortín. Journal of Virology 78, 3880-8 (2004). \*- Rosa María Marión, Patricia Villace, and Juan Ortín. Nucleic Acids Research 32, 2411-20 (2004). \*- Rosa María Marión, Aviv Regev, Eran Segal, Yoseph Barash, Daphne Koller, Nir Friedman and Erin K. O'Shea. PNAS 101, 14315-14322 (2004). \*- Rosa María Marión, Katerina Strati, Han Li, Agueda Tejera, Stefan Schoeffner, Sagrario Ortega, Manuel Serrano and María A. Blasco. Cell Stem Cell 4, 141-154 (2009).



Nombre: ARAGON AMONARRIZ, TOMAS

Referencia: RYC-2009-04173

Area: Biomedicina

Correo electrónico: Tomas.Aragon@ucsf.edu

**Título:**

Mecanismo molecular de transporte del RNA mensajero de HAC1/XBP-1 a sitios de señalización de estrés del retículo endoplásmico

**Resumen de la Memoria:**

En células eucarióticas, la mayoría de las proteínas de membrana o secretadas son plegadas en el interior o lumen del retículo endoplásmico (RE); deficiencias en su plegamiento causan el estrés del RE y activan un mecanismo de señalización intracelular, conocido como unfolded protein response (UPR). Este mecanismo ajusta el tamaño y la capacidad plegadora del RE a la demanda celular y es esencial para combatir la sobrecarga de la maquinaria plegadora del RE, observada en diferentes patologías. El proceso central de la UPR, descubierto en la levadura *Saccharomyces cerevisiae* es una reacción no convencional de splicing en respuesta al estrés del RE. La proteína transmembrana del RE Ire1 detecta la presencia de proteínas malplegadas en el interior del RE, lo cual induce su oligomerización y la activación de la actividad endonucleasa en el extremo citosólico de la proteína. Ire1 cataliza entonces la excisión del intrón de un mRNA específico que codifica el factor de transcripción HAC1; los exones resultantes son ligados por la RNA ligasa del tRNA, Trl1. Esta reacción de splicing elimina el bloqueo traduccional del mRNA de HAC1, impuesto por su intron en cis, y permite la traducción de proteína Hac1 y el establecimiento de una respuesta transcripcional al estrés. Tras estudiar el mecanismo que facilita el encuentro entre Ire1 y sustrato el mRNA de HAC1, he descubierto que en respuesta al estrés de RE, Ire1 ensambla factorías de splicing en la superficie del RE que son capaces de reclutar el mRNA de HAC1 a través de un elemento conservado en su región 3' no codificante, denominado 3' UTR BE. Este mecanismo de reclutamiento es esencial para la activación de la UPR y la supervivencia de la célula estresada y representa además un nuevo paradigma en la regulación de la expresión génica. En células de mamífero, la UPR determina la homeostasis secretoria en condiciones fisiológicas. Sin embargo, cuando el estrés del RE es demasiado severo o crónico, este pathway de señalización causa la muerte celular por apoptosis. Esta decisión afecta particularmente a células cuya demanda secretoria es particularmente alta (células beta pancreáticas, hepatocitos) o en enfermedades neurodegenerativas, donde existe una carga de malplegamiento proteico sostenida en el tiempo (enfermedades de Parkinson, Alzheimer). En esta memoria propongo: 1) profundizar en el mecanismo de reclutamiento del mRNA de HAC1 a las factorías de splicing, e identificar los factores responsables de dicho transporte y su ensamblaje en respuesta al estrés del RE. Para ello utilizaré screenings genéticos y/o purificación bioquímica de los factores asociados al 3' UTR BE ó a Ire1. 2) Evaluar la conservación de los principios que controlan el ensamblaje de factorías de splicing y el reclutamiento de RNA en células de mamífero. Para ello utilizaré reporteros para la visualización del mRNA de XBP-1 (el homólogo humano de HAC1) y la proteína Ire1, así como las técnicas moleculares para analizar el splicing de XBP-1 en células de mamífero. 3) Explorar la implicación de la UPR en modelos celulares de la enfermedad de Parkinson y en patologías hepáticas utilizando indicadores fluorescentes de la UPR.

**Resumen del Curriculum Vitae:**

Obtuve mi licenciatura en Ciencias Biológicas (especialidad Bioquímica) por la Universidad de Navarra en 1994. Tras una breve estancia en el laboratorio del Dr. Enrique Mendez Corman, estudiando las bases moleculares de la enfermedad celiaca, me incorporé al laboratorio de la Dra. Amelia Nieto Martín, en el Departamento de Biología Molecular y Celular del Centro Nacional de Biotecnología (CNB-CSIC) donde investigué el mecanismo por el que una proteína del virus de la gripe, NS1, estimula la traducción de los RNAs mensajeros del virus, pero no de los mRNAs de la célula hospedadora. A partir de estas investigaciones descubrí el ensamblaje de la proteína NS1 en complejos de iniciación traduccional a través de su interacción directa con dos factores celulares, eIF4G1 y PABP. Dichas interacciones promueven el reclutamiento selectivo de ribosomas a los mRNAs virales. Interesado por la regulación traduccional, comencé mi formación postdoctoral en el laboratorio del Dr. Alan Sachs, en la Universidad de California Berkeley, donde estudié el proteoma asociado a los ribosomas eucarióticos. Tras esta breve etapa, me incorporé en el laboratorio del Dr. Peter Walter- Investigador del Howard Hughes Medical Institute y coautor del libro "Molecular Biology of the Cell"- en la Universidad de California San Francisco, para estudiar las bases moleculares de la unfolded protein response (UPR), una vía de señalización intracelular que controla la calidad del plegamiento de proteínas en el retículo endoplásmico (RE). El resultado principal de mis investigaciones provee el primer ejemplo en el que un mRNA es transportado para participar directamente (y no a través de su traducción localizada) en procesos de señalización intracelular. La calidad y originalidad de este trabajo demuestran el alto nivel de la investigación desarrollada y la capacidad para llevarla a cabo.



MINISTERIO  
DE CIENCIA  
E INNOVACIÓN

## SUBPROGRAMA RAMON Y CAJAL CONVOCATORIA 2009

**Nombre:** VALOR, LUIS MIGUEL

**Referencia:** RYC-2009-04258

**Area:** Biomedicina

**Correo electrónico:** lmv@umh.es

**Título:**

Genómica funcional de procesos neurodegenerativos y reparativos

**Resumen de la Memoria:**

La plasticidad sináptica permite a las neuronas amoldar su respuesta frente a diversos estímulos, lo que tiene profundas repercusiones en la transmisión nerviosa. Los cambios que permiten dicha modulación a largo plazo implican cambios de expresión génica y de la actividad de sus elementos reguladores. Se sabe que los mismos elementos que participan en plasticidad sináptica pueden verse afectados en diversos procesos neurodegenerativos y trastornos mentales. Sin embargo, no se conoce con detalle los mecanismos involucrados en la programación de la expresión génica en tales procesos patológicos y que podrían estar directamente relacionados con su etiología. Dada la enorme complejidad de estos fenómenos en plasticidad sináptica y citotoxicidad neuronal, se hace cada vez más evidente que una condición anómala en el sistema nervioso es difícilmente explicable en base a un único producto génico y/o único mecanismo celular. Se propone por tanto el uso sistemático y combinado de aproximaciones globales y estudios de gen único para identificar los cambios a nivel de todo el transcriptoma neuronal y establecer la relación funcional de factores de transcripción y del remodelado de la cromatina con sus genes diana, con el fin de determinar las redes transcripcionales implicadas. De acuerdo con esto, en una primera fase se propone identificar de manera sistemática y estandarizada los cambios de expresión génica en modelos animales y celulares para enfermedades neurodegenerativas en las que se han demostrado alteraciones a nivel transcripcional, para en una segunda fase correlacionar estos cambios con alteraciones en la actividad de factores de transcripción y de proteínas modificadoras de histonas. En una tercera fase, se plantea analizar el efecto de diferentes estrategias paliativas sobre la regulación de la expresión génica y del remodelado de la cromatina y determinar así los mecanismos de paliamiento. Para las aproximaciones globales utilizaremos principalmente micromatrices (microarrays) de oligonucleótidos y ensayos sistemáticos de PCR cuantitativa, ya sean para la caracterización de perfiles de expresión o para identificación de regiones genómicas de unión a factores de transcripción e histonas modificadas, sin descartar otras tecnologías de última generación para la cartografía de sitios de unión a lo largo de todo el genoma (ChIP-seq). Para los estudios de gen único se pretende la complementación de técnicas clásicas en los estudios transcripcionales (actividad luciferasa, ensayos de retraso, etc.) entre otras propias del campo de la Neurociencia (electrofisiología, morfología, comportamiento, etc). La integración de los datos generados resultaría en la confección de redes transcripcionales neuronales en procesos patológicos y paliativos, que servirían de modelos clasificatorios y predictivos, útiles en la identificación de interacciones novedales y en el correcto diseño de ensayos clínicos.

**Resumen del Curriculum Vitae:**

Mi Tesis doctoral en el equipo del Dr. Manuel Criado (Instituto de Neurociencias de Alicante, INA) se centró en la regulación transcripcional de los receptores nicotínicos de acetilcolina, mediante la caracterización de los promotores de las subunidades del receptor del sistema nervioso periférico y del receptor sensorial, llegando a liderar finalmente los estudios de transcripción. En esta etapa adquirí conocimientos y técnicas aplicadas a la transcripción en el sistema nervioso. También participé en otros aspectos de estos receptores, como el papel del lazo citoplásmico intracelular en la regulación de la expresión en membrana plasmática y su modulación farmacológica. Como resultado, he contribuido en doce artículos científicos y dos capítulos de libro, tres de ellos como primer autor y tres publicados en la revista Journal of Biological Chemistry (JBC). Mi participación ha sido objeto de 26 comunicaciones en congresos nacionales e internacionales, como la 3ª edición del FENS Forum y los Simposios Internacionales de la Célula Cromafín (ISCCB). Tras el periodo predoctoral, me uní al equipo del Prof. Seth Grant en el Instituto Sanger (Cambridge, Reino Unido) para hacerme cargo del análisis de transcriptomas dentro del consorcio internacional Genes to Cognition y en el que aprendí la necesidad de las aproximaciones globales para abordar el estudio de los procesos de plasticidad sináptica y sus trastornos patológicos. Me familiaricé con el tratamiento de micromatrices de ADN (Affymetrix) y posteriores análisis estadísticos, bioinformáticos y funcionales de los datos obtenidos, entre otras técnicas. Caracterizamos los cursos temporales de expresión génica y de actividad neuronal en cultivos neuronales durante sinaptogénesis, cuyo estudio publiqué de primer autor en PNAS y que presenté en diversos congresos internacionales (SfN 2005, FENS 2006, reuniones CSHL/Hinxton), habiéndome seleccionado para su exposición oral en MCCS 2005 (Washington, DC). En otros dos trabajos de primer autor se analiza mediante micromatrices de expresión el efecto de secuencias genómicas asociadas al gen que se muta en la generación de knockouts (PLOS ONE) y el código de inducción génica para genes de respuesta temprana, asociado a vías de señalización intracelulares, en respuesta a protocolos químicos de LTP y LTD (JBC). Como prueba adicional de mis conocimientos en el campo de las aproximaciones globales, tengo publicada una revisión de técnicas para el estudio de la transcripción a gran escala aplicado a la Neurociencia (Behav. Genetics). Me he incorporado al grupo del Dr. Ángel Barco en el INA con el fin de aplicar mi experiencia, tanto en los estudios globales como de gen único, al estudio de enfermedades neurológicas como la enfermedad de Huntington (HD) y el síndrome de Rubinstein-Taybi (RTS), que tienen un mayor potencial de aplicabilidad clínica. Me encuentro analizando la relación entre los cambios en el remodelado de la cromatina (acetilación de histonas) y de expresión génica en múltiples modelos animales y celulares. Se me concedió en el 2008 una ayuda para desarrollar como Investigador Principal un proyecto precompetitivo de la Generalitat Valenciana, centrándome en el meta-análisis de datos de micromatrices de modelos de HD. Además, de manera general colaboro con miembros del grupo del Dr. Barco como asesor de los análisis genómicos, cuyos resultados ya aparecen en un artículo publicado en Cerebral Cortex y en un manuscrito en preparación.





MINISTERIO  
DE CIENCIA  
E INNOVACIÓN

**SUBPROGRAMA RAMON Y CAJAL  
CONVOCATORIA 2009**

**Nombre:** LASTRES BECKER, ISABEL

**Referencia:** RYC-2009-04488

**Area:** Biomedicina

**Correo electrónico:** ilbecker@iib.uam.es

**Título:**

Papel de la regulación del sistema redox por Nrf2 en enfermedades neurodegenerativas que afectan al movimiento

**Resumen de la Memoria:**

Desde el inicio de mi Tesis Doctoral me centrado en el estudio de las enfermedades neurodegenerativas que afectan al movimiento, tales como la enfermedad de Parkinson (EP), la enfermedad de Huntington y las ataxias espinocerebelares. Actualmente, mis intereses convergen con los del Dr. Antonio Cuadrado en el estudio de la EP. Concretamente, en la EP la mayoría de los casos es de origen idiopático y con menor frecuencia por causas genéticas. Tanto en el Parkinson idiopático como en el genético existe un aumento del estrés oxidativo, que puede ser causa y/o consecuencia de la neurodegeneración. Es interesante destacar que recientemente se ha propuesto que el Parkinson idiopático surge como consecuencia de defectos en los mecanismos de detoxificación de xenobióticos y la interacción con toxinas medioambientales, como pesticidas y otros agroquímicos. Por este motivo, en el laboratorio del Dr. Antonio Cuadrado se está estudiando la posible asociación entre defectos en reacciones de detoxificación, denominados de fase II, que incluyen hemo oxigenasa-1 (HO-1), enzimas del metabolismo del glutatión y varios tipos de transferasas. Se ha observado que la capacidad de detoxificación por reacciones de fase II disminuye con la edad, que es el principal factor de riesgo de la EP. La principal regulación de los genes de fase II en respuesta a estrés oxidativo se realiza por secuencias reguladoras, localizadas en sus regiones 5'; promotoras, denominadas Elementos de Respuesta Antioxidante, ARE (Antioxidant Response Element). Los AREs están estrechamente regulados por el factor de transcripción sensible a redox denominado Nrf2 (NF-E2-related factor 2). Múltiples estudios han demostrado que la activación de Nrf2 lleva a una respuesta adaptativa y protectora frente a estrés oxidativo. Por ello me he propuesto investigar la relevancia de la regulación del sistema de activación del factor de transcripción Nrf2 en la EP. Para ello estoy utilizando ratones deficientes en Nrf2 tratados de forma aguda o subaguda con la toxina MPTP para la generación del cuadro de la EP.

**Resumen del Curriculum Vitae:**

Datos Académicos Licenciada por la Universidad Complutense, Madrid-España, en CC. Químicas. Junio 1997 Realizada la Tesis de Grado en Justus-Liebig University, Giessen-Alemania: Recognition and characterization of cardio-glycoside-transport-protein using polyclonal antibodies. Agosto 1997- Septiembre 1998. Tesis Doctoral con mención Europea en el Departamento de Bioquímica y Biología Molecular en la Facultad de Medicina, Universidad Complutense, titulada: Implicación del Sistema Cannabinoide Endógeno en las Enfermedades Neurodegenerativas Extrapiramidales Beca de la Universidad Complutense desde Abril 1999 hasta Marzo 2003. Estudiante postdoctoral en el Instituto de Investigaciones Biomedicas (Alberto Sols) en Madrid desde Mayo 2003 hasta Octubre 2004 bajo la supervisión de Dr. Mario Vallejo. Postdoctoral en J.W. Goethe University, Frankfurt/Main, Alemania, en la Sección de Neurogenética Molecular, bajo la supervisión de Prof. Georg Auburger, (Noviembre 2004 hasta Agosto 2005), miembro del proyecto europeo EUROSCA. Beca postdoctoral Alexander von Humboldt grant en Frankfurt/Main, Alemania (Septiembre 2005 hasta Agosto 2006) Plaza postdoctoral como Group Leader en J.W. Goethe University, Frankfurt/Main, Alemania, en la Sección de Neurogenética Molecular, bajo la supervisión de Prof. Georg Auburger, (Septiembre 2006 hasta Agosto 2008), miembro del proyecto europeo EUROSCA. Investigador contratado por el CIBERNED en el laboratorio del Dr. Antonio Cuadrado Pastor en el Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols desde el 1 de Septiembre del 2008. Estancias en Centros Extranjeros Desde 15 Julio hasta 30 Septiembre 1996, en Institut für Biochemie und Endokrinologie de Justus-Liebig University, Giessen, Alemania. Desde Agosto 1997 hasta Septiembre 1998, en Institut für Biochemie und Endokrinologie de Justus-Liebig University, Giessen, Alemania. Desde 1 Julio hasta 30 Septiembre 2001, en CEA-CNRS, Orsay Cedex, Paris, Francia. Desde 30 Abril hasta 2 Junio 2002, en the Neurology Unit from the Veterinary Faculty, in the Cambridge University, Reino Unido. Desde November 2004 hasta Agosto 2008, en the Molecular Neurogenetics Section, in the J.W. Goethe University, Frankfurt am Main, Alemania. 1 semana Agosto 2007, en MRC Laboratory of Molecular Biology, in the Cambridge University, Reino Unido. Idiomas Alemán: excelente tanto escrito como oral Inglés: nivel First Español: excelente tanto escrito como oral Otros méritos Asistente estudiantil desde 1-10-1997 hasta 31-12-1997 en the Veterinary Faculty from Justus-Liebig University, Giessen, Alemania. Colaboración en la docencia práctica de la asignatura Neuroquímica durante 2000-2001. 1 crédito. Colaboración en la docencia práctica de las asignaturas Bases neuroquímicas de la función cerebral y Neuroquímica durante 2001-2002. 3 créditos. Premios Scientific Achievement Award for the oral presentation. 12th International Cannabinoid Research Society, Symposium on the Cannabinoids 10-14 Julio del 2002, Pacific Grove, CA, USA Premio de la Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides (SEIC) a la mejor publicación sobre cannabinoides del año 2003 Premio Juan Abelló Pascual II 2003 por la Tesis Doctoral IBRO travel award (2004) for the FENS-meeting Premio Extraordinario de Tesis por la Universidad Complutense de Madrid



MINISTERIO  
DE CIENCIA  
E INNOVACIÓN

**SUBPROGRAMA RAMON Y CAJAL  
CONVOCATORIA 2009**

**Nombre:** NAVARRO LOPEZ, JUAN DE DIOS

**Referencia:** RYC-2009-03827

**Area:** Biomedicina

**Correo electrónico:** j.navarro@usal.es

**Título:**

**FUNCIÓN DE LOS CANALES DE POTASIO Kv7 EN EL CONTROL DE LA EXCITABILIDAD NEURONAL EN UN SISTEMA SENSORIAL**

**Resumen de la Memoria:**

El tinnitus o acúfeno es un importante problema clínico (ya que en la mayoría de los casos crónicos causa pérdida auditiva) entre una población envejecida en crecimiento y joven expuesta a altos niveles de ruido. Se define el acúfeno como la percepción de un sonido sin que exista fuente sonora externa que lo origine. Debido a que es un trastorno frecuentemente asociado con la afectación de los sistemas periféricos auditivo y somatosensorial, probablemente es causado por un desequilibrio entre las vías inhibitorias y excitatorias del cerebro medio, la corteza auditiva y el troncoencéfalo (donde actividad neural de los estímulos somatosensoriales y auditivos interactúan). Este desequilibrio causa una hiperexcitabilidad que a menudo lleva a la percepción de sonidos fantasma. Nuestra hipótesis se fundamenta en que el fenómeno tiene un origen central y no coclear, basándonos en dos hechos: 1) la semejanza, con un circuito cerebelar, de la circuitería de control y las propiedades de las células del núcleo coclear y el colículo inferior en el troncoencéfalo auditivo (Oertel et al., 2004). En el cerebelo, el aprendizaje motor de los movimientos finos se organiza de forma semejante. Dado que el cerebelo es responsable de coordinar movimientos motores finos (= eualización de frecuencias) y las lesiones cerebelares producen ataxias, el tinnitus quizás podría ser renombrado como ¿ataxia auditiva¿ en lugar de ¿sonidos fantasma¿; 2) mutaciones del canal de potasio Kv7.4 conducen a un tipo de sordera autosómica recesiva, DFNA2 (Kubisch et al., 1999). Este canal se expresa en toda la vía auditiva (Kharkovets et al., 2000, 2006) y hemos demostrado que puede regular la excitabilidad de las neuronas del colículo inferior (Navarro-López et al., 2008). Esto parece indicar que los canales Kv7 son críticos para la audición en mamíferos. Por lo tanto, el propósito del proyecto será analizar la relación existente entre los canales de potasio de la familia Kv7 y los mecanismos por los que se induce el tinnitus que dependen de la circuitería neuronal específica y/o propiedades de membrana. Para afrontar estos objetivos y como continuación de mi investigación posdoctoral, aplicaremos la siguiente metodología: 1) usando registros electrofisiológicos con la técnica de patch-clamp en rebanadas de cerebro de animales adultos, llevaremos a cabo los estudios de conectividad del colículo inferior con aquellas vías que participan en el procesamiento de información acústica y estudiaremos, desde un punto de vista farmacológico y molecular (PCR de célula única) los efectos de fármacos antiepilépticos que actúan selectivamente sobre los canales de potasio Kv7.2) usando registros de patch-clamp in vivo investigaremos la neurofisiología y la respuesta de las células en el colículo inferior intacto frente a condiciones donde el tinnitus haya sido inducido (como pérdida auditiva inducida por ruido agudo, ablación coclear unilateral o bilateral; tratamiento con ácido salicílico, etc) y lo compararemos con los resultados en presencia moduladores de los canales de potasio. Confiamos en que nuestros resultados aportarán pruebas moleculares y electrofisiológicas que permitan la exploración de tratamientos farmacológicos (por ejemplo ¿abridores¿ de canales de potasio) que retrasen la evolución del deterioro auditivo.

**Resumen del Curriculum Vitae:**

LICENCIADO EN FARMACIA (ESPECIALIDAD SANITARIA) POR LA UNIV DE GRANADA (1998, UGR). TRAS SER ALUMNO INTERNO EN DPTOS. DE QUIMICA ORGANICA (96-98) Y TECNOLOGIA FARMACEUTICA (96-00) DE LA UGR, OBTUVE UNA BECA FPI DEL MINISTERIO DE EDUCACION Y CIENCIA (2000-04) CON EL DR. JOSE M. DELGADO-GARCIA, UNIV PABLO DE OLAVIDE, SEVILLA (UPO). REALICE ESTANCIAS PREDOCTORALES (21 MESES) FINANCIADAS EN CONVOCATORIAS COMPETITIVAS DEL MEC CON EL DR YAJEYA, UNIV DE SALAMANCA (USAL), ASI COMO CON EL DR ESCUDERO, UNIV DE SEVILLA (6 MESES). LOS RESULTADOS RELACIONADOS CON MI TESIS DOCTORAL, PREMIO EXTRAORDINARIO DE DOCTORADO EN EL AREA DE FISILOGIA (07/04), SE PUBLICARON EN 6 ARTICULOS DE ALTO IMPACTO. EN 2004 FUI CONTRATADO COMO AYUDANTE EN EL AREA DE HISTOLOGIA, DPTO. DE CIENCIAS MEDICAS, UNIV CASTILLA¿LA MANCHA, DONDE COLABORE EL DESARROLLO DEL PROYECTO DE INNOVACION DOCENTE ACORDE CON EL ESPACIO EUROPEO DE EDUCACION SUPERIOR (EEES) QUE LA FACULTAD DE MEDICINA DE ALBACETE IMPLANTO EN 1998 Y PUBLIQUE UN ARTICULO. EN 2005 COMENCE UNA ESTANCIA POSTDOC EN EL DPTO DE FISILOGIA, UNIV COLLEGE LONDON (UCL) CONTRATADO POR LA WELLCOME TRUST. POCO DESPUES OBTUVE UN CONTRATO INTRAEUROPEAN MARIE CURIE DE LA UNION EUROPEA PARA INICIAR UNA NUEVA LINEA DE INVESTIGACION EN EL UCL-EAR INSTITUTE. LOS RESULTADOS SE HAN PUBLICADO EN UN ARTICULO DEL QUE SOY 1ER AUTOR Y AUTOR PARA LA CORRESPONDENCIA. ACTUALMENTE ME ENCUENTRO ADSCRITO AL INSTITUTO NEUROCIENCIAS DE CASTILLA Y LEON (USAL) CON UN CONTRATO POSTDOCTORAL DE PERFECCIONAMIENTO DEL INSTITUTO DE SALUD CARLOS III, Y CONTINUO COLABORANDO CON EL UCL. SOY INVESTIGADOR PRINCIPAL DE DOS PROYECTOS Y CODIRIJO UNA TESIS DOCTORAL. ADEMÁS SOY RESPONSABLE DE LOS ESTUDIOS ELECTROFISIOLÓGICOS EN VARIAS LINEAS DE INVESTIGACION RELACIONADA CON TRANSPLANTES DE TEJIDO EMBRIONARIO EN HUESPEDES ADULTOS, TRANSMISIÓN INHIBITORIA EN EL INTEGRADOR OCULOMOTOR O EFECTOS TOXICOS DEL PEPTIDO BETA AMILOIDE EN LA AMIGDALA O EL HIPOCAMPO. HE PARTICIPADO EN MAS DE 15 PROYECTOS NACIONALES E INTERNACIONALES, SIENDO IP EN 4 DE ELLOS. MI INVESTIGACION PRE Y POSTDOCTORAL HA SIDO PRESENTADA EN MAS DE 40 CONGRESOS NACIONALES E INTERNACIONALES, ASI COMO EN PONENCIAS INVITADAS, OBTENIENDO NUMEROSAS AYUDAS DE ASISTENCIA. HE REALIZADO MÁS DE 20 CURSOS DE ESPECIALIZACION