

**PROGRAMA RAMON Y CAJAL
CONVOCATORIA 2007**

Nombre: Robbe NA, David

Referencia: RYC-2007-01899

Area: Fisiología y Farmacología

Número de orden: 1 **Correo electrónico:** robbe@andromeda.rutgers.edu

Título:

Entendiendo los efectos paradójicos de los receptores cannabinoides sobre la epilepsia

Resumen de la Memoria:

Los compuestos psicoactivos del cannabis y sus análogos químicos (exocannabinoides) y los endocannabinoides (cannabinoides sintetizados por el cerebro) afectan la fisiología cerebral mediante la activación de un receptor acoplado a proteína G (CB1-R), expresado masivamente en el cerebro. Tanto el cannabis, inyectado o consumido sistémicamente, como la liberación de endocannabinoides durante actividad neuronal intensa, presenta propiedades premededoras, a la vez que polémicas, propiedades anti-epilépticas. El objetivo de este proyecto es aclarar esta controversia en cuanto a 1) la función de los endocannabinoides durante la actividad epiléptica y 2) las propiedades anti- vs. pro-epilépticas de los exocannabinoides. Recientemente hemos encontrado que en ratas con libertad de movimiento, los cannabinoides disminuyen la amplitud de las oscilaciones en el hipocampo (incluyendo la actividad de ondas de alta frecuencia, 100-200 Hz, un patrón casi epiléptico) mediante la alteración de la coordinación temporal de los potenciales de acción en la red neuronal. Curiosamente, esta disminución de la sincronía en el hipocampo está acompañada de un aumento en la incidencia y la potencia de los spindles tálamo-corticales de alto voltaje o high-voltage spindles (HVS), un modelo experimental de ataques epilépticos por ausencia generalizada. Hipotetizamos, por tanto, que la activación de CB1-R por exo- o endocannabinoides será anti-epiléptica en el hipocampo y proepiléptica en la red tálamo-cortical. Esta hipótesis podría explicar la controversia actual en la literatura al respecto de este tema. Para evaluar esta hipótesis, examinaremos los efectos de los cannabinoides en la actividad de la red neuronal del hipocampo en ratas con epilepsia crónica inducida localmente en esta zona del cerebro. Paralelamente, investigaremos el mecanismo a través del cual los cannabinoides aumentan los HVS. Dado que existe evidencia de que los núcleos eferentes de los ganglios basales controlan la manifestación de los HVS y expresan CB1-R en altos niveles, se prestará especial atención a estas estructuras. Por último, examinaremos si los endocannabinoides controlan la incidencia de los episodios epilépticos en modelos selectivos de epilepsia (en el hipocampo y la red tálamo-cortical). Este proyecto podría tener un gran impacto en el desarrollo de nuevos compuestos anti-epilépticos y daría nuevas luces en el mecanismo (a nivel de la red neuronal y molecular) de la epilepsia. Técnicamente, este proyecto combina inyecciones farmacológicas locales y sistémicas, análisis del comportamiento y registros electrofisiológicos (potencial local de campo y multi-unidad) y análisis matemático (espacio de frecuencias). Estos métodos no son costosos, de manera que el proyecto es técnicamente realizable. Idealmente se contará con la colaboración del Pr. Rafael Maldonado y de la Dr. María Victoria Sanchez-Vives, investigadores internacionalmente reconocidos por su trabajo en cannabinoides y oscilaciones tálamo-corticales respectivamente. Por último, hay muy pocos científicos en España investigando neurofisiología a nivel de red. A este respecto, mis cualificaciones pueden ser de interés.

Resumen del Curriculum Vitae:

Después de haber terminado mi bachillerato con énfasis en matemáticas, recibí educación superior en biología en la universidad Louis Pasteur en Strasburgo, Francia (1995-96). En 1999 me gradué de *École Normale Supérieure* de París en Biología celular y fisiología, con una especialización en Neurociencia de la Universidad de Montpellier. En esta última, trabajé durante un año en el laboratorio del Pr. Joel Bockaert. Aprendí a realizar registros electrofisiológicos con la técnica de patch-clamp en cultivos celulares, transfección neuronal y microscopía de fluorescencia. Obtuve el primer puesto del programa de Neurociencia de la Universidad de Montpellier y me otorgaron una beca para empezar una tesis de doctorado en Neurociencia. Hice mi tesis en el mismo laboratorio, pero en el equipo del Dr. Olivier Manzoni, investigando la relación entre la plasticidad sináptica y el abuso de drogas, (Montpellier CNRS) ya que estaba más interesado por la neurociencia de sistemas que por la molecular. El primer objetivo fue examinar las formas y mecanismos de plasticidad en la transmisión glutamatérgica entre la corteza prefrontal y el núcleo accumbens, una vía potencialmente interesante en relación con la adicción. (Robbe et al., 2001; Robbe et al., 2002c; Robbe et al., 2002a). El segundo objetivo fue examinar cómo estas formas de plasticidad sináptica se ven afectadas en animales inyectados con drogas adictivas. (Robbe et al., 2002b). (Mato et al., 2005; Mato et al., 2004). Obtuve dos becas post-doctorales (EMBO y Human Frontier Science Program) y comencé mi post-doctorado en el 2003 en la Universidad de Rutgers (Newark, USA) en el laboratorio de Gyorgy Buzsáki, reconocido internacionalmente como un líder en la fisiología de redes neuronales. Allí aprendí a usar matrices de electrodos de silicio y tetrodos, que son herramientas avanzadas que permiten registrar hasta 100 neuronas simultáneamente en roedores durante el comportamiento. También aprendí cómo analizar la información compleja que se adquiere con estos registros. Examiné el efecto de cannabinoides en la actividad neuronal en el hipocampo, ya que es conocido que esta droga afecta la memoria episódica. (Robbe et al., 2006). Después de esta publicación he conseguido resultados preliminares sobre (1) el efecto de los cannabinoides sobre la actividad de las place cells y (2) sobre el efecto potenciador de los cannabinoides en las oscilaciones tálamo-corticales. Este último resultado es muy interesante ya que muestra que la misma droga puede tener efectos contrarios en actividades oscilatorias generadas por redes neuronales distintas. Por último, estoy colaborando en un proyecto sobre la estructura temporal de la actividad neuronal en animales con libertad de movimiento (Geisler et al., 2007). El estudio (Robbe et al., 2006), publicado en *Nature Neuroscience*, confirma mi impresión de que examinar los efectos de drogas en la actividad neuronal, si se hace correctamente, puede ser una manera muy efectiva de estudiar la función cerebral. El programa Ramón y Cajal me ayudaría a examinar más a fondo estos efectos opuestos de los cannabinoides en las oscilaciones en redes neuronales.

**PROGRAMA RAMON Y CAJAL
CONVOCATORIA 2007**

Nombre: Pineda Torra, Inés

Referencia: RYC-2007-00119

Area: Fisiología y Farmacología

Número de orden: 2 **Correo electrónico:** ipinedatorra@yahoo.com

Título:

DETERMINANTES MOLECULARES DE LA MODULACIÓN SELECTIVA DE LA EXPRESIÓN GÉNICA MEDIADA POR LA FOSFORILACIÓN DE LXR ALFA Y SU RELEVANCIA FISIOLÓGICA

Resumen de la Memoria:

Los Liver X receptors (LXRs) alfa y beta son receptores nucleares que actúan como sensores metabólicos del colesterol celular. Los ligandos de LXR disminuyen la progresión de la aterosclerosis y mejoran la sensibilidad a insulina en modelos animales. Por ello, los LXRs están actualmente considerados como prometedoras dianas para el desarrollo de fármacos contra enfermedades metabólicas como la aterosclerosis y la diabetes. Así mismo, los ligandos de LXR inhiben la proliferación celular y retrasan la progresión de cáncer de próstata, una enfermedad que se ha visto relacionada con un metabolismo defectuoso del colesterol y con el síndrome metabólico. Tradicionalmente, la búsqueda de ligandos de LXR desprovistos de sus acciones hipertriglicéridémicas se ha basado en la interacción con el receptor. Mis estudios anteriores revelan que la defosforilación de LXR alfa en la serina 198 (S198) amplía la gama de genes regulados por LXR alfa y resulta en la inducción selectiva de determinados genes. Es decir, la expresión de ciertos genes está determinada por el estado de fosforilación de LXR alfa más que por la activación por sus ligandos. Dilucidar los mecanismos moleculares que explican la regulación de genes diana de LXR alfa de manera fosfo-dependiente es clave para el entendimiento de los distintos modos de funcionamiento de estos receptores. Estos mecanismos podrían ser explotados para el desarrollo de terapias contra enfermedades metabólicas y oncológicas. Mi primer objetivo será determinar las bases moleculares de la regulación de genes por LXR alfa de manera fosfo-dependiente mediante la identificación de secuencias de respuesta en los promotores de esos genes. Así mismo, se realizará un análisis de χ ChIP on chip χ para identificar secuencias reguladoras en regiones más distantes. También se analizarán los cambios producidos en la estructura de la cromatina en esas regiones debidos a la fosforilación del receptor. Mi segundo objetivo será identificar y caracterizar complejos proteicos dependientes de la fosforilación de LXR alfa mediante un análisis proteómico. Finalmente, para comprender la función biológica de la fosforilación de LXR alfa, se generarán ratones homocigotos de la mutación S198A y se cruzarán con diversos modelos animales de enfermedades metabólicas y oncológicas.

Resumen del Curriculum Vitae:

Después de la licenciatura trabajé en el Centro de Biomembranas y Enzimología de Lípidos de la Universidad de Utrecht (Países Bajos) con una beca ERASMUS de la Unión Europea durante un curso académico. Mis estudios tuvieron como resultado una publicación como segundo autor. Mi trabajo en regulación transcripcional de la expresión génica por receptores nucleares comenzó en el laboratorio del profesor Dr. Bart Staels en el Instituto Pasteur de Lille (Francia) como recipiente de una beca predoctoral Marie Curie de la Unión Europea. El objetivo principal de mis investigaciones fue determinar los mecanismos moleculares que controlan la expresión del receptor activado por proliferadores de peroxisomas PPAR alfa. Así mismo, en colaboración con diferentes grupos de genética humana en Francia y en el Reino Unido, investigué el papel de PPAR alfa en enfermedades metabólicas que conducen a la aterosclerosis. Mis estudios de la estructura del gen humano de PPAR alfa resultaron en la identificación de nuevos polimorfismos. También investigué la función de variantes naturales de PPAR alfa. Además, demostré que el receptor órfano Rev-erb alfa está regulado transcripcionalmente por el ritmo circadiano y por los glucocorticoides. Durante esta estancia contribuí así mismo a numerosos estudios cuya finalidad era la de descifrar el mecanismo molecular de las acciones hipolipidémicas y anti-inflamatorias de los fibratos. Algunos de estos estudios fueron publicados en revistas de alto impacto. En el laboratorio del Dr. Freedman en el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center en Nueva York (EEUU) tuve una breve estancia post-doctoral. Durante esta estancia inicié unos estudios con la finalidad de determinar el impacto del reclutamiento del complejo coactivador DRIP, identificado en el grupo del Dr. Freedman, en la actividad del receptor a los ácidos biliares, FXR. Estas investigaciones fueron posteriormente terminadas en mi laboratorio actual, del Dr. Garabedian en la New York University (NYU) School of Medicine (EEUU). En el laboratorio del Dr. Garabedian además inicié y desarrollé una nueva línea de investigación cuyo objetivo principal ha sido caracterizar el papel de la fosforilación en la actividad transcripcional del receptor activado por lípidos, LXR alfa, en macrófagos. Mi trabajo ha revelado que la fosforilación de LXR alfa en la serina 198 (S198) no solamente inhibe de manera selectiva la transcripción de ciertos genes diana sino que también amplía la gama de genes regulados por LXR alfa en macrófagos. Además, he caracterizado un novedoso mecanismo de regulación de LXR alfa por el receptor RXR, que heterodimeriza con LXR alfa, por el cual la activación de RXR reduce la fosforilación de LXR alfa lo que conduce a la inducción selectiva de la expresión de genes diana. Estas investigaciones proporcionan la primera evidencia de la fosforilación de LXR alfa en macrófagos cargados de colesterol, lo que sugiere que en estos macrófagos el estado de la fosforilación del receptor podría afectar selectivamente vías reguladas por LXR alfa. Por último, en colaboración con el profesor Dr. Fisher, director del Programa Cardiovascular en NYU, he estado activamente involucrada en descifrar los mecanismos moleculares que explican la regulación de la expresión génica del CCR7.

PROGRAMA RAMON Y CAJAL CONVOCATORIA 2007

Nombre: Falcon Perez, Juan Manuel

Referencia: RYC-2007-00228

Area: Fisiología y Farmacología

Número de orden: 3 **Correo electrónico:** jfalcon@cicbiogune.es

Título:

Caracterización bioquímica y funcional de los exosomas con objeto de identificar biomarcadores tempranos de enfermedades hepáticas.

Resumen de la Memoria:

Los exosomas son nanovesículas (40-90 nm de diámetro) que se originan y acumulan en el interior de los cuerpos multivesiculares del sistema endocítico de la célula y que posteriormente pueden ser secretados al medio extracelular. Es posible aislarlos a partir de plasma sanguíneo y de orina, por lo que recientemente han despertado un gran interés en la identificación de biomarcadores de enfermedades. Se ha detectado ARN del virus de la Hepatitis C en exosomas obtenidos a partir de muestras de sangre de pacientes con esta enfermedad. En otro estudio, exosomas aislados de pacientes con una sepsis severa muestran una mayor capacidad de generar radicales oxidativos que los aislados de individuos sanos posiblemente debido a una mayor presencia de NADPH oxidasa. Asimismo, se han aislado exosomas que contienen la denominada "prion protein scrapie" responsable de ciertas enfermedades neurodegenerativas infecciosas, indicando además que estas vesículas pueden ser un vehículo de transmisión de los priones. Un estudio reciente muestra que tras el ejercicio físico algunos tejidos liberan al torrente sanguíneo exosomas con un elevado contenido en la proteína "heat shock protein 72". Todos estos datos ponen de manifiesto que el contenido de los exosomas puede variar y depende de las condiciones fisiológicas en las que se encuentre el individuo. Mi línea principal de investigación será la caracterización bioquímica y funcional de los exosomas y de las proteínas relacionadas con ellos con el objetivo de detectar marcadores biológicos de enfermedades hepáticas. Dentro de esta línea se estudiará el proteoma de los exosomas liberados por células hepáticas (hepatocitos primarios, y líneas celulares hepáticas), se realizará un estudio comparativo entre exosomas preparados de diferentes muestras (orina, sangre, etc) obtenidas de ratones control y de ratones que se consideran modelo para el estudio de enfermedades hepáticas como los ratones knockout en el gen MAT1A. Desde un punto de vista funcional, se estudiará el papel de los exosomas en la comunicación intercelular y la maquinaria molecular implicada en la biogénesis y liberación de los mismos.

Resumen del Curriculum Vitae:

Juan Manuel Falcón Pérez Doctor en Ciencias Biológicas (UAM) PUBLICACIONES- Falcón-Perez JM and Dell Angelica EC. (2007) Experimental Cell Research. doi:10.1016/j.yexcr.2007.02.006- Falcón-Pérez JM, Romero-Calderon R, Brooks ES, Krantz DE and Dell Angelica EC. (2007) Traffic 8:154-168. - Di Pietro SM, Falcón-Peréz JM, Tenza D, Marks MS, Raposo G and Dell Angelica EC. (2006) Molecular Biology of the Cell 17:4027-4038. - Salazar G, Craige B, Styers ML, Newell KA, Doucette MM, Wainer BH, Falcón-Pérez JM, Dell'Angelica EC, Peden AA, Werner E, Faundez V. (2006) Molecular Biology of the Cell 17:4014-4026. - Falcón-Peréz JM, Nazarian R, Sabatti C, Dell Angelica EC. (2005) Journal of Cell Science 118: 5243-5255.- Eraso P, Martínez-Burgos, Falcón-Peréz JM, Portillo F, Mazón MJ. (2004).FEBS Lett. 577:322-326 - Willer T, Prados B, Falcón-Peréz JM, Renner-Muller I, Przemeczek GK, Lommel M, Coloma A, Valero MC, de Angelis MH, Tanner W, Wolf E, Strahl S, Cruces J. (2004). Proceeding of National Academic Science, U.S.A. 101: 14126-14131.- Di Pietro SM, Falcón-Peréz JM and Dell'Angelica EC (2004) Traffic 5:276-283.- *Nazarian R, *Falcón-Pérez JM and Dell'Angelica EC (2003). Proceeding National Academic Science U.S.A. 100: 8770-8775 . *equally contribution.- Falcón-Pérez JM, Starcevic M, Gautan R and Dell'Angelica EC (2002).The Journal of Biological Chemistry 277:28191-28199.- Falcón-Pérez JM and Dell'Angelica EC (2001). Pigment Cell Research 15: 82-86.- Falcón-Pérez JM, Martínez-Burgos M, Molano J, Mazón MJ and Eraso P (2001).The Journal of Bacteriology 183: 4761-4770.- Falcón-Pérez JM, Mazón MJ, Molano J and Eraso P (1999).Journal of Biological Chemistry 274: 23584-23590.ACTIVIDADES DE CARÁCTER CIENTÍFICO-> Posdoctoral. CICbioGUNE. Nov2005-Actual. Identificación y caracterización de biomarcadores de enfermedades hepáticas. -> Posdoctoral. UCLA. 2001-Oct2005. Caracterización bioquímica y fisiológica de los complejos BLOC-1, BLOC-2, BLOC-3 y AP-3 involucrados en Síndrome Hermansky-Pudlak. ->Posdoctoral. UAM-CSIC. 2000-2001. Implicación de la proteína O-manosiltransferasa 1 humana y murina en anomalías musculares congénicas.->Estudiante de doctorado.CSIC-UAM. 1995-1999. Estudio estructura-función de la proteína CFTR utilizando como modelo la proteína homóloga de levaduras Ycfl mediante mutagénesis dirigida y supresión intragénica.ESTANCIAS EN CENTROS INTERNACIONALES- Universidad de Emory. Atlanta (USA).- Universidad de Regensburg (Alemania). CURSOS DE ESPECIALIZACIÓN- Workshop on Phenotyping New Mouse Models for Heart, Lung, Blood, and Sleep Disorders". The Jackson Laboratory. Bar Harbor, ME, (U.S.A.)- EU Advanced Workshop on Biotechnology. "DNA Sequencing: Advanced approaches, Automated methods and analysis". E.M.B.L. (Alemania).ASISTENCIA A CONGRESOS (mas relevantes)- 2007. Charla en el Master en Biomedicina y Biología Molecular (Universidad País Vasco).- 2006. Hepatic and Adipose Tissue and Functions in the Metabolic Syndrome (HEPADIP). Bilbao.- 2006. Second HUPO Liver Proteome Workshop. Bilbao.- 2004. Congreso ASCB. Washington.- 2003. Congreso ASCB. San Francisco.- 2002. Reunión Anual de Jóvenes Investigadores. C.N.B. Madrid.- 2002. Congreso Anual ASCB. San Francisco.- 1999. Congreso Anual ASM. Vancouver.

**PROGRAMA RAMON Y CAJAL
CONVOCATORIA 2007**

Nombre: LÓPEZ PÉREZ, MIGUEL ANTONIO

Referencia: RYC-2007-00211

Area: Fisiología y Farmacología

Número de orden: 4 **Correo electrónico:** miguellp@usc.es

Título:

Un nuevo mecanismo fisiológico de regulación de la ingesta: modulación de la ácido graso sintetasa en el hipotálamo

Resumen de la Memoria:

La ácido graso sintetasa, Fatty acid synthase (FAS), cataliza la condensación de acetil-CoA y malonil-CoA para sintetizar ácidos grasos de cadena larga. Datos recientes han sugerido que FAS en el hipotálamo puede regular la ingesta de alimentos a través de la modulación de los niveles de malonil-CoA y sus efectos sobre la oxidación de ácidos grasos. La regulación de la expresión y actividad de FAS en tejidos periféricos (tejido adiposo e hígado) ha sido estudiada en gran profundidad. Ha sido demostrado que FAS está regulado en dichos tejidos por diversas hormonas y señales metabólicas como la glucosa. A pesar de toda esta evidencia, no se disponen de datos sobre la regulación de FAS en el hipotálamo. Nuestro grupo de investigación ha demostrado recientemente que:- Los niveles de mRNA de FAS y malonil-CoA están regulados por el estado nutricional en el hipotálamo- Los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (Selective Estrogenic Receptor Modulators, SERMs) ejercen sus acciones anoréxicas a través de la inhibición de FAS, específicamente en el núcleo ventromedial del hipotálamo (VMN) Adicionalmente, disponemos de datos preliminares que demuestran que FAS está regulado por estrógenos y hormonas tiroideas en el hipotálamo de rata. Concretamente, la administración de estradiol disminuye la expresión de FAS en el VMN. Al contrario, las hormonas tiroideas incrementan la expresión hipotalámica de FAS. Basándose en estos resultados, el solicitante plantea las siguientes hipótesis: 1) Las acciones de los estrógenos y las hormonas tiroideas sobre la ingesta pueden estar mediadas por la modulación de FAS en el hipotálamo 2) La regulación núcleo-específica de FAS por estrógenos y hormonas tiroideas en el hipotálamo, a través de la modulación de los niveles de malonil-CoA, puede provocar cambios en la ingesta. En esta línea de investigación, el solicitante propone el estudio de la regulación por estrógenos y hormonas tiroideas de FAS, de los niveles de malonil-CoA y otros metabolitos lipídicos en el hipotálamo. Para llevar a cabo este proyecto llevaremos a cabo un moderno y potente abordaje experimental basado en la utilización de metodologías de alto rendimiento para el fenotipado metabólico, como análisis de lipidómica y micro disección por láser de núcleos hipotalámicos discretos.

Resumen del Curriculum Vitae:

- Licenciado en Ciencias Biológicas (especialidad Biología Fundamental) por la Universidad de Santiago de Compostela (10/06/1996). - Doctor en Ciencias Biológicas por la Universidad de Santiago de Compostela (10/06/2002). Premio Extraordinario de Doctorado. - Estancia postdoctoral en University of Cambridge (40 meses: desde 1/11/2002 hasta 28/2/2006). - Actualmente Investigador del Programa Isidro Parga Pondal por el período 2007-2008, en el Grupo de Investigaciones Biomédicas del Departamento de Fisiología de la Facultad de Medicina de la USC. - Líneas de investigación centradas en el metabolismo hipotalámico de los ácidos grasos y su implicación en la regulación de la ingesta/obesidad, así como en el efecto de la programación neonatal en los dichos mecanismos hipotalámicos. Otra línea menor está centrada en el estudio de las interacciones de distintos sistemas de neuropéptidos hipotalámicos (fundamentalmente orexinas, neuropéptido S y melanocortinas) en la regulación de la ingesta. - Financiación: IP en dos proyectos financiados por la Xunta de Galicia y el Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS). Además, el solicitante es miembro del CIBER de Obesidad y Nutrición del Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS) Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). - A nivel técnico, la experiencia del solicitante abarca técnicas clásicas de Neuroendocrinología y Endocrinología, técnicas de Histología, técnicas de Biología Molecular, técnicas de Bioquímica transcriptómica, ratones manipulados genéticamente, técnicas de lipidómica, metabolómica y el análisis bioinformático asociado a dichas plataformas. - 29 artículos en revistas de investigación (15 de ellos como primer autor y dos como corresponding author). Dichos artículos han sido publicados en las revistas de mayor índice de impacto en los campos de la Endocrinología, Obesidad y Metabolismo y Neurociencia. - 4 capítulos de libros. - Más de 40 comunicaciones a Congresos de ámbito nacional e internacional y ha sido ponente invitado en dos ocasiones. - Premio Extraordinario de Doctorado de la Universidad de Santiago de Compostela. - Premio de Investigación de la Academia Médico-Quirúrgica/Consellería de Sanidad. - Premio Investigación Básica en Obesidad de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN). - Revisor habitual de las siguientes revistas internacionales: European Journal of Endocrinology, Life Sciences, Neuropeptides, Obesity, Peptides, Pflugers Archive-European Journal of Physiology. Asesor de los editores académicos de PLoS Biology. - Evaluador habitual de proyectos para el FIS y la Netherlands Organization for Scientific Research (NWO, Holanda). - El solicitante ha dirigido un Diploma de Estudios Avanzados (DEA, calificación sobresaliente) y dos Tesinas. - El solicitante imparte clases de Endocrinología y Metabolismo en la Universidad de Santiago de Compostela.

**PROGRAMA RAMON Y CAJAL
CONVOCATORIA 2007**

Nombre: Gallego Muñoz, Mónica

Referencia: RYC-2007-00471

Area: Fisiología y Farmacología

Número de orden: 5 **Correo electrónico:** mongallego@yahoo.es

Título:

Regulación de corrientes de potasio cardíacas

Resumen de la Memoria:

Mi principal línea de investigación ha sido la regulación de corrientes de potasio cardíacas, especialmente la corriente transitoria de salida de potasio (I_{to}) que repolariza la fase 1 del potencial de acción cardíaco. Para estudiar su regulación elegimos un sistema fisiológico: el miocito ventricular aislado de rata adulta. Nos interesaba especialmente la regulación de la I_{to} por el sistema nervioso simpático. Por ello, exploramos la vía de señalización intracelular por la cual el receptor alfa1-adrenérgico regula la I_{to} e identificamos una vía atípica en el miocardio. Asimismo, estudiamos la regulación simpática de esta corriente en la diabetes, en concreto, la posibilidad de que la neuropatía diabética autónoma causara la reducción de la I_{to} en el corazón diabético. Por último, comparamos la regulación de la I_{to} por CaMKII en un sistema fisiológico (corriente nativa en miocitos ventriculares) y en un sistema de expresión heteróloga (canales clonados en células de mamífero). Con el fin de conocer mejor los mecanismos mediante los cuales las vías de señalización regulan los canales, decidí realizar mi postdoctorado en un laboratorio que trabajara en señalización intracelular. Quería aprender tanto el enfoque científico como las técnicas que se emplean habitualmente para abordar estos estudios. La regulación del ritmo circadiano me sirvió de escenario, de contexto en el que aprender señalización intracelular. Nos centramos en la regulación de la degradación de PER2, una de las proteínas reguladoras del reloj que debe ser degradada al final de un ciclo de 24 horas para que el siguiente ciclo pueda comenzar. También exploramos dos mutaciones en la caseína quinasa I que producen ritmos circadianos cortos. Una de ellas produce ritmos de tan solo 20 horas, mientras que la otra causa el llamado *¿síndrome de fase de sueño avanzado familiar¿*, un trastorno genético del sueño que impide a las personas que lo sufren llevar horarios normales, compatibles con la vida cotidiana.

Resumen del Curriculum Vitae:

- Licenciada en Ciencias Biológicas por la Universidad del País Vasco (UPV/EHU) en Junio 1995.- Tesis Doctoral: Diciembre 2002, Universidad del País Vasco (UPV/EHU).- Premio Extraordinario de Doctorado en el área de Salud, UPV/EHU Estancias en Centros Extranjeros Diciembre 2002
¿ Actualidad: Estancia en el Laboratorio de David M. Virshup, Huntsman Cancer Institute, Universidad de Utah, USA. Publicaciones Científicas En Los Últimos Años- Gallego M. and Virshup D.M. Post-translational modifications regulate the ticking of the circadian clock. (2007) Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 8(2):139-148. - Gallego M., Eide E.J., Woolf M.F., Virshup D.M. and Forger D. B. An opposite role for tau in circadian rhythms revealed by mathematical modeling. (2006) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 103(28):10618-23. - Gallego M., Kang H. and Virshup D.M. Protein phosphatase 1 regulates the stability of the circadian protein PER2. (2006) Biochem. J. 399(1):169-175. - Colinas O., Gallego M., Setien R., López-López J.R., Pérez-García M.T. and Casis O. Differential modulation of Kv4.2 and Kv4.3 channels by calmodulin-dependent protein kinase II in rat cardiac myocytes. (2006) Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 291(4):H1978-87. - Ferrer T., Gallego M., Madrigal-Quiñones R., Torres-Jácome J., Navarro-Polanco R., Casis O. and Sánchez-Chapula J.A. DITPA restores the repolarizing potassium currents I_{tof} and I_{ss} in cardiac ventricular myocytes of diabetic rats (2006) Life Sci. 24;79(9):883-9. - Gallego M. and Virshup D. Protein serine/threonine phosphatases: life, death and sleeping. (2005) Curr. Opin. Cell Biol. 17(2):197-202. - Gallego M., Setien R., Puebla L., Boyano-Adanez M.D., Arilla E. and Casis O. α 1-Adrenoceptors stimulate a G α s protein and reduce the transient outward K⁺ current via a cAMP/PKA-mediated pathway in the rat heart. (2005) Am. J. Physiol. Cell Physiol. 288:C577-C585. - Gallego M., Setién R., Izquierdo M.J., Casis O. and Casis E. Diabetes-induced biochemical changes in central and peripheral catecholaminergic systems. (2003) Physiological Research 52(6):735-41. - Gallego M., Casis O. and Sánchez-Chapula J.A. Imipramine, mianserine and maprotiline block delayed rectifier potassium current in ventricular myocytes. (2002) Pharmacological Research 45:141-146. - Gallego M., Espiña L. and Casis O. Blood pressure responsiveness to sympathetic agonists in anaesthetised diabetic rats. (2002) J. Physiol. Biochem 58:87-94.- Gallego M. and Casis O. Regulation of cardiac transient outward potassium current by norepinephrine in normal and diabetic rats. (2001) Diabetes/Metabolism Research and Reviews 17:304¿309. - Gallego M., Espiña L., Vegas L., Echevarría E., Iriarte M.M. and O. Casis. Spironolactone and captopril attenuates isoproterenol-induced cardiac remodelling in rats. (2001) Pharmacological Research 44:311¿315. Participación en Proyectos de Investigación recientes- Diciembre 2002- Actualidad: Casein kinase I y la regulación del ritmo circadiano. Universidad de Utah. Responsable: Dr. David M. Virshup.- Diciembre 2001 a Diciembre 2004: Subvención general a grupos de investigación. Universidad del País Vasco. (UPV/EHU) Responsable: Dr. Oscar Casis Sáenz.- Noviembre 2000 a Noviembre 2001: Mecanismos intracelulares de regulación de la corriente transitoria de salida de potasio por la noradrenalina. UPV/EHU. Responsable: Dr. Oscar Casis Sáenz.- Octubre 1999 a Octubre 2000: Identificación de los factor

**PROGRAMA RAMON Y CAJAL
CONVOCATORIA 2007**

Nombre: Trepat Guixer, Xavier

Referencia: RYC-2007-00793

Area: Fisiología y Farmacología

Número de orden: 6 **Correo electrónico:** xtrepat@hsph.harvard.edu

Título:

Mecanismos de ruptura de la barrera epitelial alveolar por sobredistensión

Resumen de la Memoria:

La lesión pulmonar inducida por el ventilador (LPIV) es un grave efecto secundario de la ventilación mecánica en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda. La LPIV se caracteriza por daños estructurales en la barrera alveolo-capilar, edema pulmonar e infiltración de células y moléculas inflamatorias en el alveolo. No se conocen cuales son los mecanismos que determinan la aparición de las fisuras paracelulares que aumentan la permeabilidad de la monocapa epitelial alveolar en la LPIV. La línea de investigación que aquí se propone plantea la hipótesis de que la pérdida de la integridad de la monocapa epitelial alveolar es debida a la alteración del equilibrio dinámico de fuerzas viscoelásticas, de fuerzas de contracción y de fuerzas de adhesión celulares durante la sobredistensión de las unidades alveolares ventiladas. Para examinar esta hipótesis, se propone el desarrollo de un sistema experimental que permita cuantificar la micromecánica y la integridad estructural de monocapas celulares en cultivo sometidas a deformaciones cíclicas características de la ventilación mecánica. Utilizando este sistema experimental, se estudiarán los cambios inducidos por deformaciones cíclicas de amplitud y frecuencia variables en la micromecánica y en la integridad estructural de monocapas epiteliales alveolares. Asimismo, se analizará el papel de los componentes estructurales del citoesqueleto en el mantenimiento/ruptura de la monocapa epitelial durante los estímulos de deformación. Se examinará el efecto del estímulo inflamatorio, de la hipoxia/hiperoxia y de la hipocapnia en la micromecánica y en la integridad estructural de la monocapa epitelial alveolar sometida a deformaciones cíclicas. Los estudios se desarrollarán en un modelo celular epitelial alveolar (línea humana A549 y cultivo primario de rata) utilizando tecnologías innovadoras desarrolladas por el investigador solicitante a lo largo de su trayectoria investigadora (Trepat et al, Nature, en prensa). Los resultados se interpretarán mediante modelos teóricos publicados por el investigador solicitante durante su etapa posdoctoral.

Resumen del Curriculum Vitae:

FORMACIÓN ACADÉMICALicenciado en Física, Univ. de Barcelona, 08-02-2000Licenciado en Ingeniería Superior Electrónica, Univ. de Barcelona, 20-11-2002Doctor por la Univ. de Barcelona, Universidad de Barcelona, 14-06-2004**Premio extraordinario de doctorado por la Facultad de Medicina de la Univ. de BarcelonaACTIVIDADES ANTERIORES DE CARÁCTER CIENTÍFICOBecario predoctoral, Universidad de Barcelona, Facultad de Medicina: 01-07-2000 hasta 04-07-2004Investigador posdoctoral, Harvard University, School of Public Health, de 07-09-2004 hasta la actualidadIDIOMASHablados, leídos y escritos correctamente: Español, Catalán, Inglés y FrancésPROYECTOSSAF1999-0001, (2000-2002), MCyTSAF2002-03616, (2003-2005), MCyTRO1 HL65960, NIH (USA)ESTANCIAS EN CENTROS INTERNACIONALESDalhousie University (Halifax, Canadá, 2002)Harvard University (Boston, USA, 2004-2007)PUBLICACIONES PRINCIPALESFarré, R, JM Montserrat, J Rigau, X Trepat, P Pinto, D Navajas. Response of automatic continuous positive airway pressure devices to different sleep breathing patterns: a bench study. Am J Resp Crit Care Med. 166:469-473 (2002)Trepat, X, M Grabulosa, L Buscemi, F Rico, B Fabry, JJ Fredberg, R Farré. Oscillatory magnetic tweezers based on ferromagnetic beads and simple coaxial coils. Rev Sci Instrum. 74:4012-4020 (2003) Alcaraz, J, L Buscemi, M Grabulosa, X Trepat, B Fabry, R Farré, D Navajas. Microrheology of human lung epithelial cells measured by atomic force microscopy. Biophys J. 84:2071-2079 (2003) Rigau, J, R Farré, X Trepat, D Shusterman, D Navajas. Oscillometric assessment of airway obstruction in a mechanical model of vocal cord dysfunction. J Biomech. 37:37-43 (2004) Trepat, X, M. Grabulosa, F Puig, GN Maksym, D Navajas, R Farré. Viscoelasticity of human alveolar epithelial cells subjected to stretch. Am J Physiol Lung Cell Molec Physiol. 297:L1025-L1034 (2004) Trepat, X, M Grabulosa, L Buscemi, F Rico, R Farré, D Navajas. Thrombin and histamine induce stiffening of alveolar epithelial cells. J Appl Physiol 98:1567-74 (2005) Trepat X, F Puig, N Gavara, JJ Fredberg, R Farré D. Navajas. Effect of stretch on the structural integrity and micromechanics of human alveolar epithelial cell monolayers exposed to thrombin. Am. J. Physiol. Lung Cell Molec. Physiol. 290:L1104-10 (2006)An SS, B Fabry, X Trepat, N Wang, JJ Fredberg. Do Biophysical Properties of the Airway Smooth Muscle in Culture Predict Airway Hyperresponsiveness? Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 35(1):55-64, (2006)Deng L, X Trepat, JP Butler, E Millet, KG Morgan, DA Weitz, and JJ Fredberg. Fast and Slow Dynamics of the Cytoskeleton. Nat. Mat. 5(8):636-40 (2006)Bursac P, B Fabry, X Trepat, G Lenormand, JP Butler, N Wang, JJ Fredberg, SS An. Cytoskeleton Dynamics: Fluctuations Within the Network. Biochem Biophys Res Commun. 6:355(2):324-30. Trepat X, L Deng, SS An, DJ Tschumperlin, D Navajas, WT Gerthoffer, JP Butler, JJ Fredberg. Universal Physical Responses to Stretch in the Living Cell. Nature (en prensa) CONGRESOSParticipación en 17 congresos incluyendo los encuentros anuales de American Thoracic Soc. (2001, 2002, 2005, 2006), Biophysical Soc. (2003, 2006, 2007) y FASEB (2003).

**PROGRAMA RAMON Y CAJAL
CONVOCATORIA 2007**

Nombre: Luque Huertas, Raul Miguel

Referencia: RYC-2007-00186

Area: Fisiología y Farmacología

Número de orden: 7 **Correo electrónico:** luque@uic.edu

Título:

RECEPTORES Y MECANISMOS MOLECULARES IMPLICADOS EN LAS ACCIONES SELECTIVAS DE LA CORTISTATINA COMO POTENCIAL AGENTE ANTIINFLAMATORIO, NEUROENDOCRINO Y TUMORAL

Resumen de la Memoria:

La cortistatina es un neuropéptido estructural y funcionalmente similar a la somatostatina, que se une con elevada afinidad a los receptores de ésta (SSTR1-5) y ejerce idénticos efectos endocrinos, aunque deprime específicamente ciertas neuronas corticales. Datos recientes indican que la cortistatina se expresa notablemente en diversos tumores (neuroendocrinos, mama) y en células del sistema inmune (monocitos, macrófagos) y ejerce efectos antiinflamatorios muy potentes y terapéuticamente relevantes, que no son reproducibles por somatostatina. Sin embargo, aún se desconocen las bases celulares y moleculares de estos efectos selectivos de la cortistatina sobre sus células diana. El solicitante y su grupo receptor han descubierto unos nuevos receptores SSTR truncados (humanos y porcinos) que responden selectivamente a cortistatina (sst5C) o a somatostatina (sst5B) y se expresan, junto con éstas, en diversos tejidos normales y tumorales humanos. Estos hallazgos y nuestra experiencia previa en esta área, nos han permitido establecer una colaboración entre tres equipos complementarios (con M. Delgado y L. de Lecea) para esclarecer las funciones y mecanismos de acción de la cortistatina en condiciones normales y patológicas. Concretamente, el objetivo del presente proyecto será identificar y caracterizar los receptores y mecanismos moleculares por los que la cortistatina ejerce sus efectos selectivos sobre células clave del proceso inflamatorio, así como en células tumorales y en neuronas corticales. Para ello emplearemos una aproximación multidisciplinar en la que aplicaremos diversas técnicas (real-time-FRET, real-time-PCR, etc.) y modelos (tejidos humanos y animales, ratones knockout, líneas celulares) al objeto de determinar: 1) las claves moleculares de la activación selectiva por cortistatina del SSTR5C y de su interacción con otros receptores activados por cortistatina (GHS-R y MrgX2); 2) los efectos y mecanismos de acción de cortistatina sobre células diana selectivas (ej. implicadas en inflamación como macrófagos y linfocitos) y tumores endocrinos (ej. adenomas hipofisarios); y 3) la expresión y relevancia fisiopatológica de cortistatina, somatostatina, ghrelina y sus receptores, especialmente SSTR5B/C, en éstas células diana selectivas y otros tejidos diana de cortistatina, especialmente aquellos relacionados con la respuesta inflamatoria (ej. timo, bazo, etc.). El conjunto de los resultados obtenidos servirá para potenciar la investigación biomédica en diversas áreas, ya que puede aportar información relevante para el desarrollo y aplicación de nuevos marcadores farmacológicos y dianas terapéuticas para el diagnóstico y el tratamiento de diversas patologías asociadas con el sistema inmune (inflamación) y tumores endocrinos.

Resumen del Curriculum Vitae:

Títulos: Licenciatura en Ciencias (Biológicas), Univ. de Córdoba, 1997 / Doctor en Ciencias (beca predoctoral FPU del M^o Ciencia y Tecnología), Sobresaliente Cum Laude / Suficiencia investigadora, Univ. de Córdoba (2001). Estancias: Postdoctoral Research Associate, Dpto de Medicina de la Universidad de Illinois de Chicago (30 meses), Tema: Control neuroendocrino de hormonas hipofisarias: regulación metabólica de GH a través de señales hipotalámicas e hipofisarias (Ayuda concedida por la Secretaría General de Universidades e Investigación de la Junta de Andalucía) / Research Assistant Professor, Dpto. de Medicina de la Universidad de Illinois de Chicago (Enero 2006-Actualidad), Tema: Relación entre el eje hipotálamo-hipofisario-GH y metabolismo. Comunicaciones a congresos: 33 internacionales (13 de primer firmante y 3 de último) y 10 nacionales. Publicaciones: un total de 7 capítulos de libro, 21 artículos aceptados (3 revisiones y 18 artículos originales), y 3 sometidos. Principales publicaciones: Subrayar que de estos artículos, aparezco en 11 como primer firmante y en 3 como responsable de la investigación; caben destacar: En 2004: Luque RM et al., Homologous and heterologous regulation of pituitary receptors for ghrelin and GHRH. *Endocrinology*. Luque RM et al., Homologous and heterologous in vitro regulation of pig pituitary SST receptor subtypes mRNA. *J Mol Endocrinol*. En 2005: Luque RM et al., Differential contribution of nitric oxide and cGMP to the stimulatory effects of GHRH and low-concentration SST on GH release from somatotrophs. *J Neuroendocrinol*. En 2006: Luque RM et al, Impact of obesity on the GH axis: evidence for a direct inhibitory effect of hyperinsulinemia on pituitary function. *Endocrinology*. Luque RM et al., Identification of the individual SST receptor subtypes mediating the divergent, stimulatory/inhibitory actions of SST on GH secretion from somatotropes. *Endocrinology*. Luque RM et al., Cortistatin and SST similarly cause a dose-dependent, dual stimulatory and inhibitory effect on GH secretion in somatotropes. *J Mol Endocrinol*. Luque RM et al., Evidence that endogenous SST inhibits ACTH and ghrelin expression by independent pathways *Am J Physiol Endocrinol Metab*. Luque RM et al., Examination of the direct effects of metabolic factors on somatotrope function in a non-human primate model, Papio anubis. *J Mol Endocrinol*. En 2007: Luque RM et al., Severity of the catabolic condition differentially modulates hypothalamic expression of growth hormone-releasing hormone in the fasted mouse: potential role of NPY and CRF. *Endocrinology*. Luque RM et al., Effects of leptin replacement on hypothalamic-pituitary GH axis function and circulating ghrelin levels in ob/ob mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. Luque RM et al., Reporter expression, induced by a GH promoter-driven Cre recombinase (rGHP-Cre) transgene, questions the developmental relationship between somatotropes and lactotropes in the adult mouse pituitary gland. *Endocrinology*. Kineman RD, Gahete MD, Luque RM Identification of a mouse ghrelin gene transcript that contains Intron 2 and is regulated in the pituitary and hypothalamus in response to metabolic stress. *J Mol Endocrinol*. Kineman RD, Luque RM Ghrelin dramatically stimulates GH release through intracellular signaling pathways that are both distinct and common to GHRH, in primary pituitary cell cultures from a non-human primate, *Endocrinology* (Sometido), etc.



PROGRAMA RAMON Y CAJAL CONVOCATORIA 2007

Nombre: Llano Cuadra, Elena

Referencia: RYC-2007-01465

Area: Fisiología y Farmacología

Número de orden: 8 **Correo electrónico:** ellano@usal.es

Título:

Análisis funcional in vivo del fenotipo secretor asociado a senescencia

Resumen de la Memoria:

Existe una sorprendente relación entre edad avanzada y cáncer. En los mamíferos la incidencia de desarrollar cáncer aumenta exponencialmente con la edad. Una de las principales causas de este aumento es la acumulación de mutaciones somáticas que se produce en las células a lo largo de la vida. Sin embargo, estas mutaciones no son las únicas responsables del desarrollo de un tumor. La tumorigénesis necesita además un microambiente permisivo en el que estas células portadoras de mutaciones potencialmente oncogénicas puedan progresar y desarrollar toda su malignidad. La senescencia constituye conjuntamente con la apoptosis uno de los mecanismos de supresión tumoral más importante. La apoptosis o muerte celular programada elimina las células potencialmente cancerosas, mientras que la senescencia celular previene su proliferación mediante un bloqueo irreversible del ciclo celular que las mantiene en un estado postmitótico estable. Las células senescentes adquieren, además de este, otros cambios fenotípicos que pueden comprometer la estructura y función del tejido en el que se encuentran. De esta forma, la respuesta senescente puede ser beneficiosa en la vida temprana de un organismo con el fin de prevenir el cáncer, pero a su vez perjudicial tanto por la acumulación de células senescentes que comprometen la renovación tisular contribuyendo así al envejecimiento como por la secreción de factores que alteran la homeostasis tisular (fenotipo secretor). El análisis in vivo de moléculas con potencialidad supresora de tumores de la ruta senescente ha constituido mi línea de investigación durante los últimos años de mi trayectoria profesional. En este sentido, dispongo de experiencia necesaria para plantear nuevos interrogantes conceptuales y afrontar distintas formas de darles respuestas mediante el empleo de aproximaciones metodológicas diversas tanto in vitro usando modelos celulares y moleculares como in vivo mediante la generación y uso de modelos murinos modificados genéticamente. Una aproximación al proceso de senescencia organismal desde la ruta secretora constituye a mi modo de ver una forma novedosa de abordar este problema. Dentro de este contexto existe una metaloproteasa de matriz extracelular, la MT1-MMP o MMP14, la cual constituye una de las firmas moleculares características de tumores dependientes de la activación de la ruta de Ras así como en el fenotipo secretor de células senescentes y progerías (síndrome de Hutchison Gilford). Esta proteasa parece estar estrechamente relacionada con un complejo entramado de procesos como son: senescencia; cáncer; envejecimiento e inestabilidad cromosómica, por lo que el estudio de su función in vivo puede resultar muy esclarecedor.

Resumen del Curriculum Vitae:

Llano Cuadra, Elena Fecha de nacimiento: 21/07/1973 España Lcda. Bioquímica por Universidad de Oviedo (1992-1997) Dra. Bioquímica por Universidad de Oviedo (Mayo 2002) PUBLICACIONES: Puente, X. S., Pendás, A. M., Llano, E., Velasco, G., and López-Otín, C. Molecular Cloning of a Novel Membrane-type Matrix Metalloproteinase from a Human Breast Carcinoma. *Cancer Research*, 56: 944(1996). Pendás AM, Balbín M., Llano E., Jiménez MG., and López-Otín C. Structural Analysis and Promoter Characterization of the Human Collagenase-3 Gene (MMP-13). *Genomics*, 40: 222 (1997). Pendás AM, Knäuper V, Puente XS, Llano E, Mattei MG., Apte S, Murphy G, and López-Otín C. Identification and Characterization of a Novel Human Matrix Metalloproteinase with Unique Structural Characteristics, Chromosomal Location, and Tissue Distribution. *Journal of Biological Chemistry* 272: 4281(1997). Ferrando, A. A., Pendás, AM., Llano, E., Velasco, G., Lindereau, R., and López-Otín, C. Gene Characterization, Promoter Analysis, And Chromosomal Localization of Human Bleomycin Hydrolase. *Journal of Biological Chemistry*, 272: 33298(1997). Llano E, Pendás AM, Knäuper, V, Sorsa T, Salo T, Salido E, Murphy G., and López-Otín C. Identification and Structural and Functional Characterization of Human Enamelysin (MMP-20). *Biochemistry*, 36: 15101(1997). Puente, X.S., Pendás, AM., Llano, E., and López-Otín, C. Localization of the Human Membrane Type 4-Matrix Metalloproteinase Gene (MMP-17) to Chromosome 12q24. *Genomics*, 54(3): 578(1998). Llano E, Pendás AM, Freije JP, Nakano A, Knäuper V, Murphy G., and López-Otín. Identification and Characterization of Human MT5-MMP, A New Membrane-bound Activator of Progelatinase A Overexpressed in Brain Tumors. *Cancer Research*, 59: 2570(1999). Stracke, JO, Fosang, AJ, Last, K, Mercuri, FA, Pendas, AM, Llano, E, Perris, R, Di Cesare, PP, Murphy, G., and Knauper, V. Matriz metaloproteinasas 19 and 20 cleave aggrecan and cartilage oligomeric protein (COMP). *FEBS Lett.*, 478: 52(2000). Wang T, Aoki T, Iwata K, Takata T, Uchida T, Knauper V, Llano E, Okada Y and Bartlett JD One-step sandwich enzyme immunoassay using monoclonal antibodies for detection of human enamelysin (MMP-20). *Eur J Oral Sci.* 108:530(2000). Llano, E., Pendas, AM., Aza-Blanc, P., Kornberg, TB., and Lopez-Otín, C. Dm1-MMP, a matrix metalloproteinase from drosophila with a potential role in extracellular matrix remodeling during neural development. *J. Biol. Chem.* 275:35978(2000). Llano E., Adam G., Pendas AM., Quesada V., Sanchez L.M., Santamaria I., Noselli S., and Lopez-Otín C. Structural and enzymatic characterization of Drosophila Dm2-MMP, a membrane-bound matrix metalloproteinase with tissue-specific expression. *J. Biol. Chem.* 277:23321(2002). Ahokas K, Lohi J, Illman SA, Llano E, Elomaa O, Impola U, Karjalainen-Lindsberg ML, Saarialho-Kere U Matrix metalloproteinase-21 is expressed epithelially during development and in cancer and is up-regulated by transforming growth factor-beta1 in keratinocytes. *Lab Invest.* 83:1887(2003). Pendas AM, Folgueras AR, Llano E, Caterina J, Frerard F, Rodriguez F, Astudillo A, Noel A, Birkedal-Hansen H, Lopez-Otín C. Diet-induced obesity and reduced skin cancer susceptibility in matrix metalloproteinase 19-deficient mice. *Mol Cell Biol.* 24:5304 2004. Nieto M, Barradas M, Criado LM, Flores JM, Serrano M, Llano E. Normal cellular senescence and cancer susceptibility in mice genetically deficient in Ras-induced senescence-1 (Ris1). *Oncogene.* 26:1673 (2007).

**PROGRAMA RAMON Y CAJAL
CONVOCATORIA 2007**

Nombre: Comalada Vila, Mònica

Referencia: RYC-2007-01098

Area: Fisiología y Farmacología

Número de orden: 9 **Correo electrónico:** mcomalada@hotmail.com

Título:

La atopía infantil como condicionante de las respuestas inmunitarias en el adulto.

Resumen de la Memoria:

La leche materna es el mejor alimento para los neonatos porque aporta todos los requerimientos nutricionales y juega un papel clave en la maduración y desarrollo de su sistema inmunitario (SI). Sin embargo, cuando la lactancia debe discontinuarse por diversos motivos, se sustituye por fórmulas infantiles a base de leche de vaca. Lamentablemente se ha asociado el uso de fórmulas infantiles con un mayor incremento de determinadas patologías, especialmente las producidas como consecuencia de la inmadurez intestinal del SI del recién nacido, y de especial relevancia la alergia o atopía a la proteína de la leche de vaca (APLV). La APLV afecta a un 2-6% de los niños menores de 2 años de edad. La importancia de esta patología no se debe a su elevada incidencia o a los síntomas, pudiendo llegar a la muerte por shock anafiláctico, sino porque suele ser el comienzo de la llamada *¿carrera atópica¿*, asociada a un incremento en la incidencia de otras enfermedades alérgicas, rinitis, asma o dermatitis atópica. Por ejemplo, se cree que la mayor incidencia a padecer asma en etapa adulta en niños que han sufrido APLV está relacionada con alteraciones en su SI y a una mayor permeabilidad intestinal producida durante el desarrollo de la APLV. Sin embargo, se desconoce si estas alteraciones suponen un mayor riesgo a padecer otras enfermedades de carácter inmunológico en la etapa adulta como es el caso de enfermedad inflamatoria intestinal. El primer objetivo de este proyecto es evaluar que enfermedades relacionadas con alteraciones inmunológicas en el adulto pueden estar condicionadas tanto a nivel de su incidencia como gravedad, con haber padecido APLV en el periodo infantil. Para ello se partirá de modelos animales de ratones a los que se inducirá justo después del destete un proceso de APLV. Los animales, una vez recuperados de la APLV, se les inducirá una segunda patología comparándola con aquella que curse en animales de la misma edad pero que no han sufrido APLV. Entre las patologías que se testarán destacan modelos animales de otras alergias (polen, ovalbúmina), asma, inflamación intestinal, dermatitis atópica, sepsis, artritis reumatoide. El segundo objetivo, consistirá en la búsqueda de aproximaciones nutricionales, farmacológicas o nutracéuticas que permitan reducir la mayor incidencia o gravedad de las diversas patologías. Para ello, los diversos tratamientos serán administrados con dos pautas; inicialmente con el propósito de inhibir o reducir la APLV y ver su efecto en las patologías inducidas posteriormente; y en un segundo protocolo, se administrará a los animales tras la inducción de la APLV comprobando si se puede revertir los efectos observados inicialmente en la incidencia o gravedad de las patologías secundarias testadas. Entre las aproximaciones terapéuticas que queremos testar destacaremos las nutricionales/nutracéuticas como el uso de flavonoides, probióticos, prebióticos y ácidos grasos poli-insaturados; mientras en las aproximaciones farmacológicas nos centraremos en el estudio de compuestos inmunosupresores de baja toxicidad y antagonistas de los receptores de histamina, entre otras. Los resultados obtenidos permitirán averiguar cómo la APLV en periodo infantil puede afectar a la salud e incidencia de enfermedades inmunitarias en una etapa más adulta, y a la vez, explorar posibles aproximaciones tanto nutricionales como farmacológicas para reducir el riesgo a sufrir dichas alteraciones en caso de haber padecido APLV.

Resumen del Curriculum Vitae:

FORMACIÓN ACADÉMICA: Licenciada en Biología. Universidad de Girona (1996) Máster en Inmunología. Universidad de Barcelona (1998) Doctora en Biología. Universidad de Barcelona (2002). Premio Extraordinario de Tesis Doctoral. Título Tesis: *¿Decisiones en los macrófagos: proliferar, activarse o morir¿* EXPERIENCIA PROFESIONAL: Nov 98 *¿* Dic 01: Becaria Pre-Doctoral. Universidad de Barcelona. Dic 01 *¿* Dic 02: Profesor Asociado (P-8, Tipo I, 180 horas). Área Inmunología, Licenciatura Biología. Universidad de Barcelona. Ene 03 *¿* Jun 03: Investigador Colaborador Post-doctoral. Instituto de Recerca en Biomedicina, Parque Científico de Barcelona. Jun 03 *¿* May 05: Becario Post-doctoral del MEC. Universidad de Granada.- Investigador invitado. Departamento de Fisiología, Facultad de Farmacia, Universidad de Barcelona, Ene 05 *¿* Feb 05- Profesor de prácticas de Farmacología 1 (3 créditos). Área Farmacología, Licenciatura Farmacia. Universidad de Granada. 2005-2006. Oct 05 *¿* Oct 06 : Investigador Invitado. Immunology-Cell Biology Department. Faculty of Medical Science, University of Groningen (Holanda). Marz 05 *¿* Actual: Contratado Investigador Programa *¿* Juan de la Cierva¿. Universidad de Granada.- Profesor de prácticas de Farmacología 1 (5 créditos). Área Farmacología, Licenciatura Farmacia. Universidad de Granada. 2006-2007.- Profesor del Programa de Doctorado *¿* Tratamiento y Seguimiento de Patologías Vasculares e Inflamatorias¿ (1.5 créditos). Universidad de Granada. 2006-2007. PROYECTOS FINANCIADOS: Participación en 6 proyectos financiados con un total aproximado de 395.000 €, de los cuales 5 financiados por el Ministerio de Educación y Ciencia. También, he participado en 6 contratos de Investigación con terceras empresas entre las que destacan Puleva Biotech, J Uriach & Co, y Laboratorios Cassen-Fleet con un total de unos 300.000 €. PUBLICACIONES: 31 publicaciones, de las cuales: 10 como primera autora (2 de coautora). 23 en el primer cuartil en áreas como Inmunología, Bioquímica y Biología Molecular, Hematología, Fisiología y Farmacología. El sumatorio total de índices de impacto es de 140.181, lo que supone una media de 4.52 por artículo. CONGRESOS: Participación en 27 congresos tanto nacionales como Internacionales, 5 de ellos como comunicación oral. En el congreso de *¿XV Jornadas d¿actualitzacions i avenços en Immunologia: Immunologia i Sistema Nerviós¿* realizado en Barcelona (2001) recibí premio a la mejor ponencia. OTROS MÉRITOS:- Certificado de Aptitud Pedagógica (CAP). Universidad de Girona (1997).- Curso de Formación para personal Investigador usuario de animales para experimentación. Universidad de Barcelona (2001).- Revisora de las revistas *Biochemical Pharmacology* y *ChemMedChem* (2006/2007).- Co-directora de 2 Tesis doctorales. Universidad de Granada.- Miembro Tribunal de 2 Tesis Doctorales.

**PROGRAMA RAMON Y CAJAL
CONVOCATORIA 2007**

Nombre: REDONDO LIBERAL, Pedro Cosme

Referencia: RYC-2007-00349

Area: Fisiología y Farmacología

Número de orden: 10 **Correo electrónico:** pcr@unex.es

Título:

"Estudio de los mecanismos de regulación de la familia de proteínas Inmunofilinas y su posible implicación en la homeostasis del calcio intracelular y la muerte celular por apoptosis".

Resumen de la Memoria:

La línea de investigación en la que desempeño mi labor científica es la "Señalización Intracelular", y dentro de la misma, la "Señalización Intracelular mediada por el ión Calcio" y como diversos factores exógenos o producidos por la propia célula, como las especies reactivas de oxígeno, afectan a la fisiología celular interfiriendo en los mecanismos que regulan los niveles de calcio. Los experimentos que realicé en plaquetas humanas y acinos pancreáticos de ratón, abarcan varios aspectos de la fisiología del calcio, aunque en particular, están enfocados al estudio de la "Entrada Capacitativa de Calcio" (ECC), que es el mecanismo principal de entrada de calcio en células no excitables y contribuye en gran medida al de las células excitables. Además, analizo la posible relación entre las alteraciones en la ECC y los procesos degenerativos o muerte celular por apoptosis, que pueden promover la aparición de enfermedades como la Diabetes Mellitus tipo 2. En la línea de investigación que planteo intentaría analizar el papel de la familia de proteínas inmunofilinas en los procesos comentados anteriormente.

Resumen del Curriculum Vitae:

(1999-2001) "alumno interno" en el Dpto. de Ciencias Morfológicas y Biología Celular de la Fctad. de Ciencias de la Universidad de Extremadura (UEX). Bajo la supervisión del Dr. I.S. Álvarez, estudié como los pesticidas afectan al desarrollo embrionario de las gallinas de guinea. Lo que me permitió asimilar los aspectos, teóricos y prácticos de la fisiología embrionaria y realizar cultivo de embriones. (2001) Licenciado en Biología, tras lo que ingresé como "alumno interno" en el Dpto. de Fisiología de la Fctad. de Veterinaria de la UEX, en el que bajo la supervisión de los Dres. J.A. Pariente Llanos y J.A. Rosado, he realizado mi Tesis Doctoral como Becario Predoctoral (FPI) del MEC (2002-2005). Durante mi Tesis Doctoral analicé como la movilización y la Entrada Capacitativa de Calcio (ECC) puede ser modificada por agentes oxidantes de manera fisiológica en individuos sanos. La defensa pública de mi Tesis Doctoral tuvo lugar el 21 de Enero de 2005, que fue puntuada con la calificación de Sobresaliente Cum Laude, "por unanimidad", lo que me permitió conseguir el "Premio Extraordinario de Doctorado" otorgado por la UEX, el 26 de Febrero de 2006. Para completar mi formación predoctoral y optar a la mención especial de Doctor Europeo, he realizado dos estancias predoctorales en el Department of Physiology, Development and Neuroscience de la Universidad de Cambridge (UK), en el grupo de investigación del Reader in Physiology Dr. Stewart O. Sage. Donde tuve la oportunidad de aprender las técnicas de Stopped-flow y Quench-flow. Simultáneamente, he participado en proyectos de investigación en pacientes afectados de Diabetes Mellitus tipo II (DMTII), en los cuales pudimos determinar, que estos pacientes presentan una disregulación de los sistemas de degradación de especies reactivas de oxígeno en sus plaquetas, una alteración en los niveles citosólicos de calcio y por consiguiente una hiperagregabilidad plaquetaria de la que puede derivar algunos síntomas de su cuadro clínico. Esto último, resultó ser el tema central de la Tesis de Licenciatura de D. I.J. Polo, al cuál dirigí en sus investigaciones con la ayuda del Dr. J. A. Rosado. He formado parte de otros proyectos en donde analizamos otros factores que regulan la movilización de calcio y la ECC, como son el citoesqueleto de actina, los fosfoinosítoles y el AA, proteínas SNARES y tirosinas cinasas, como la BTK ó pp60Src, etc. Colaboré experimentalmente, en el desarrollo de un modelo matemático que ayuda al estudio y entendimiento de la movilización del ión calcio, junto a los Dres. J.A. Rosado y G.M. Salido del Dpto. de Fisiología de la UEX y el Dr. Alfonsas Juskâ del Vilnius Gedimino Technikos Universitetas (Lituania). (2005-07) He disfrutado de un contrato Posdoctoral de la Junta de Extremadura (POS05A003) en el Department of Physiology, Development and Neuroscience de la Universidad de Cambridge (UK) en el que estoy analizando como el citoesqueleto de tubulina, las SERCAS y los TRPC regulan la ECC en plaquetas humanas. La divulgación de los resultados de mis investigaciones han sido llevada a cabo mediante publicaciones en revistas científicas de alto prestigio internacionales, como son Blood, JBC, Am. J. Physiol., J. Physiol., Hematologica, Biochem J, etc., y mediante la asistencia a los congresos internacionales que aparecen detallados en mi CV. Premio al "Joven Investigador de la SECCFF" (2005) y acreditado por la ANECA como Profesor Ayudante Doctor (Septiembre de 2006).

**PROGRAMA RAMON Y CAJAL
CONVOCATORIA 2007**

Nombre: Muñoz Madrigal, José Luis

Referencia: RYC-2007-00248

Area: Fisiología y Farmacología

Número de orden: 11 **Correo electrónico:** jlmadriral@med.ucm.es

Título:

Estudio procesos neurodegenerativos, implicación de NOS2 y protección por Noradrenalina

Resumen de la Memoria:

Durante su periodo predoctoral, el investigador solicitante comenzó analizando los distintos procesos implicados en el daño neuronal causado por la exposición a estrés. Utilizando metodología diversa (farmacológica, de biología molecular, de imagen), describió la inducción de NOS2 en cerebro (especialmente en neuronas) como uno de los principales responsables de la neurodegeneración asociada a estrés. Posteriormente se estudiaron los mecanismos conducentes a dicha inducción, observando la implicación de agentes como Glutamato, TACE, TNF α y NF κ B en este proceso. Se estudió también la implicación de NOS2 en procesos asociados a estrés como el aumento de permeabilidad de la barrera hematoencefálica o en lesión isquémica. Los últimos trabajos realizados en la etapa predoctoral permitieron comprobar la inducción de COX2 en cerebro por estrés, su relación con NOS2 en esta situación y la activación de PPAR γ . Posteriormente, y ya en su periodo postdoctoral fuera de España, su tarea se centró en el estudio de la inducción de NOS2 en neuronas y su implicación en otra patología neurodegenerativa como es la enfermedad de Alzheimer, demostrando cómo ciertos factores generados por microglía causan la expresión de NOS2 en neuronas y cómo Noradrenalina posee efectos neuroprotectores debidos en parte a la inhibición de NOS2 neuronal. En este periodo aprendió y se familiarizó con nuevas técnicas (cultivos celulares, RT-PCR, clonaje, transfección...). Dada la relevancia de Noradrenalina como agente neuroprotector en enfermedad de Alzheimer, continuó analizando sus efectos neuroprotectores y su capacidad inhibitoria de NOS2. Últimamente su línea de investigación está centrada en la capacidad de Noradrenalina de estimular la síntesis de la proteína 1 quimioatrayente de monocitos (MCP-1 o CCL2) y de los efectos protectores de esta quimioquina frente a la neurodegeneración característica de enfermedad de Alzheimer. En los últimos meses ha podido demostrar entre otras cosas cómo el aumento de los niveles de Noradrenalina en ratas estimula la liberación de MCP-1 o cómo el tratamiento de cultivos primarios de neuronas con MCP-1 protege frente a lesión por isquemia experimental.

Resumen del Curriculum Vitae:

Licenciado CC. Químicas en 1999 por la Universidad Complutense de Madrid (UCM). En Septiembre de 1999 empecé la tesis doctoral en el departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina de la UCM bajo la dirección de Juan Carlos Leza con el título *¿Mecanismos implicados en la neurodegeneración inducida por estrés en cerebro?*. El 14 de Marzo de 2003 defendí la tesis obteniendo la calificación de *¿Sobresaliente Cum Laude¿*. El 1 de Abril de 2003 inicié una estancia postdoctoral en el laboratorio dirigido por Douglas Feinstein en la Universidad de Illinois en Chicago (UIC) donde he trabajado en el estudio de procesos inflamatorios en cerebro, concretamente en la inducción de NOS2 en neuronas y la neuroprotección proporcionada por Noradrenalina y receptores PPAR. Esta estancia posdoctoral fue financiada por una beca Fullbright. Durante este tiempo he realizado estancias breves en el grupo de investigación de MJ LaDu (University of Chicago) y JP Bolaños (Universidad Salamanca). En Septiembre 2005 fui nombrado Assistant Profesor en la UIC. Desde Enero de 2007 trabajo en el Instituto de Farmacología y Toxicología del CSIC (Madrid) como investigador contratado I3P, mi investigación esta centrada en el análisis de mecanismos anti-inflamatorios regulados por noradrenalina en cerebro. Young investigator Award concedido por European Society for Neurochemistry (ESN) en 2007. Young Investigator Educational Enhancement Award Concedido por American Society of Neurochemistry (ASN) en 2004. Publicaciones: Madrigal JL, Olivenza R, Moro MA, Lizasoain I, Lorenzo P, Leza JC. *Neuropsychopharmacology*. 2001. Madrigal JL, Moro MA, Lizasoain I, Lorenzo P, Castrillo A, Boscá L, Leza JC. *J. Neurochemistry*. 2001. Madrigal JL, Hurtado O, Moro MA, Lizasoain I, Lorenzo P, Castrillo A, Boscá L, Leza JC. *Neuropsychopharmacology*. 2002. Cristóbal J, Madrigal JL, Lizasoain I, Lorenzo P, Leza JC and Moro MA. *Neuroreport*. 2002. Madrigal JL, Moro MA, Lizasoain I, Lorenzo P and Leza JC. *Brain Research*. 2002. Moro MA, Hurtado O, Cárdenas A, Romera C, Madrigal JL, Fernández-Tomé P, Leza JC, Lorenzo P, Lizasoain I. *Neurosignals*. 2003. Madrigal JL, Moro MA, Lizasoain I, Lorenzo P, Fernández AP, Rodrigo J and Leza JC. *Neuropsychopharmacol*. 2003. Madrigal JL, Cristobal J, Cárdenas A, Leza JC, Lizasoain I, Lorenzo P and Moro MA. *Brain Research*. 2003. Madrigal JL, García-Bueno B, Moro MA, Lizasoain I, Lorenzo P, Leza JC. *European Journal of neuroscience*. 2003. Madrigal JL, Caso J, Hurtado O, Lizasoain I, Moro MA, Lorenzo P, Leza JC. *Curr Neuropharmacol*. 2004. Colón A, Madrigal JL, Menchén L, Moro MA, Lizasoain I, Lorenzo P, Leza JC. *Digestive diseases and sciences*. 2004. Madrigal JL, García-Bueno B, Cárdenas A, Lizasoain I, Moro MA, Lorenzo P, Leza JC. *Current Medicinal Chemistry-CNS agents*. 2004. Munhoz C, Madrigal JL, Moro MA, Lizasoain I, Lorenzo P, Scavone C, Leza JC. *European Journal of Neuroscience*. 2004. Menchén L, Colón A, Madrigal JL, Beltrán L, Botella S, Lizasoain I, Leza JC, Moro MA, Menchén P, Lorenzo P. *Am J Gastroenterol*. 2004. García-Bueno B, Madrigal JL, Lizasoain I, Moro MA, Lorenzo P, Leza JC. *Psychopharmacol*. 2005. García-Bueno B, Madrigal JL, Lizasoain I, Moro MA, Lorenzo P, Leza JC. *Biol Psychiatry*. 2005. Madrigal JL, Feinstein DL, Dello Russo C. *J Neurosci Res*. 2005. Madrigal JL, Caso JR, Gomez B. *Current Drug Targets - CNS and Neurol. Disorders*. 2006. Kalinin S, Polak P, Madrigal JL, Gavriljuk V, Sharp A, Marien M, Colpaert F, Feinstein DL. *Antiox. Red. Sig.*