

MEMORIA CIENTÍFICA 2007



PRINCIPE FELIPE
CENTRO DE INVESTIGACION



PRINCIPE FELIPE
CENTRO DE INVESTIGACION

MEMORIA CIENTÍFICA - 2007

Presentación	4
Introducción	6
Gobierno y Administración	10
Patronato de la Fundación de la Comunidad Valenciana Centro de Investigación Príncipe Felipe	10
Consejo Científico Asesor Internacional en Medicina Regenerativa	11
Organigrama	12
Personal de Administración	13
Personal Científico	14
Recursos Humanos	16
1.- Programa de Ayudas	20
Programa de Ayudas Institucionales	20
Programa de Medicina Regenerativa	22
Programa de Descubrimiento de Nuevos Fármacos	25
Programa de Biomedicina	27
Servicios Tecnológicos	29
2.- Programas Docentes	30
Programa de Doctorado	32
Programa de Prácticas de Laboratorio para Estudiantes de Segundo Ciclo	35
Prácticas de Estudiantes de Formación Profesional	36
Cursos	37
Programa especializado en Instalaciones Radioactivas	40
Programas Lingüísticos	41
Biblioteca	41
3.- Reuniones Científicas y Seminarios	42
Reuniones Científicas	44
Seminarios	45
4.- Programas Científicos	48
Programa de Medicina Regenerativa	52
Programa de Descubrimiento de Nuevos Fármacos	86
Programa de Biomedicina	124
Servicios Tecnológicos	158
5.- Instituciones Científicas Colaboradoras	170
Colaboraciones científicas	172
6.- Publicaciones Científicas	178
7.- Otros	182
Donaciones	184
Premios y Distinciones	184
Patentes	185
Presencia en Medios de Comunicación	185
Dossier de Prensa	186

Presentación



Manuel Cervera Taulet *Conseller de Sanitat*

La constante evolución de la ciencia y la rápida aplicación de sus descubrimientos a los diferentes ámbitos de la sanidad han difundido una gran esperanza que ha calado en la sociedad. En el proceso investigador, los grandes resultados tienen su origen en pequeños descubrimientos que son los eslabones de avances que van surgiendo con el paso del tiempo gracias al esfuerzo científico.

La coincidencia de objetivos de la comunidad científica internacional en el fin último de mejorar las condiciones de salud de la población mundial facilita mucho el avance global. De ahí que cuando un gobierno, como el valenciano, impulsa una política investigadora concreta trata de acercar a las diferentes instancias que trabajan en nuestra Comunitat en líneas de investigación con objetivos comunes.

El caso del Centro de Investigación Príncipe Felipe es un buen ejemplo en este sentido. Los avances en biomedicina permiten albergar sólidas esperanzas en cuanto a resultados a corto y medio plazo.

Esta memoria que tiene en sus manos es el reflejo del trabajo diario de una producción científica en constante evolución. Los profesionales de la biomedicina y de la investigación en ciencias de la salud muestran en ella sus logros. Sus resultados se medirán por su capacidad de dar respuesta a las necesidades de los ciudadanos.

Introducción



Rubén Moreno Palanques *Director General*

El año 2007 ha sido para el Centro de Investigación Príncipe Felipe la primera etapa de su **consolidación** como institución de referencia en su actividad científica a nivel nacional e internacional. Dos años después de la inauguración de sus nuevas instalaciones, el CIPF ha alcanzado durante 2007 un buen nivel de rendimiento, y se ha enfrentado por primera vez al reto de mantener lo logrado con tanto esfuerzo.

Nuestro Centro ha crecido mucho en un período bastante corto de tiempo, y si ya no es fácil haber llegado hasta aquí, todavía es más difícil **sustentar esa posición a la vanguardia** en el ámbito científico. A ello ha contribuido el esfuerzo de los grupos de investigación que integran los 37 laboratorios en funcionamiento, así como el personal de los 10 servicios tecnológicos que apoyan el trabajo de los mismos. En este contexto hay que reconocer también que este centro joven ha necesitado un notable impulso de gestión administrativa para coordinar y organizar el cúmulo de trabajo motivado por un considerable crecimiento cuantitativo del personal científico, que en 2007 ha superado las 400 personas.

Respecto a la **creación de nuevas unidades** de investigación para el impulso de la actividad científica, en 2007 destaca el comienzo de la construcción en nuestro Centro de las que serán unas de las mayores salas blancas dedicadas a Medicina Regenerativa de Europa, con más de 300 metros cuadrados de superficie. En ellas, se procesarán las muestras celulares para llevar a cabo los primeros ensayos clínicos en terapia celular, tal y como exige la normativa vigente.

Entre las **actividades que han destacado** más en 2007 se encuentra la celebración del Congreso CAMDA, el encuentro más importante en el campo del análisis de microarrays y de la expresión de los genes, que por primera vez en su historia salió de EEUU para tener lugar en las instalaciones de nuestro Centro. Con la celebración de éste y otros encuentros de gran trascendencia, el CIPF se posiciona como centro de referencia reconocido por la comunidad científica internacional.

Pero no sólo fuera, sino también dentro de nuestra región, la labor del centro ha sido reconocida, como lo demuestran varios **premios y distinciones** recibidos durante 2007. Agradecemos públicamente a estas entidades la generosidad y la confianza que han depositado en nosotros, porque nos animan a seguir adelante con nuestro trabajo de investigación. Así, l' Associació Cultural Amics de la Real Acadèmia de Cultura Valenciana (RACV), hizo entrega el pasado mes de abril del premio "Ausias March Col·lectiu", concedido a nuestro centro "por su importante y vital labor de investigación en los campos de la Biomedicina, Medicina Regenerativa y Descubrimiento de Nuevos Fármacos, habiéndose convertido en un referente internacional dentro de su campo de actuación".

También la Confederación de Discapacitados Físicos y Orgánicos de la Comunidad Valenciana (COCEMFE-CV), otorgó en noviembre, con motivo del Día Internacional de las Personas con Discapacidad, un premio en reconocimiento a su trabajo en el estudio pionero con células madre, que valora la importancia de las investigaciones para el potencial traslado de los descubrimientos a la mejora de la calidad de vida de este colectivo.

Para el proceso de consolidación del Centro llevado a cabo durante 2007 ha sido muy valiosa la función consultiva y de asesoramiento de los cinco **Comités** que respaldan las decisiones del mismo: el Comité Científico Asesor, el Consejo

Científico Asesor Internacional en Medicina Regenerativa, el Comité Ético de Investigación Clínica, el Comité Ético de Experimentación Animal y el Comité de Investigación. Desde aquí agradecemos públicamente su significativa labor en la garantía y salvaguarda de la seguridad de todas las actividades relacionadas con la investigación, indispensable para que el CIPF siga afianzándose en el panorama científico.

Consciente de los beneficios de la **cooperación** entre entidades, el CIPF ha establecido múltiples colaboraciones, acuerdos y convenios entre distintas instituciones. Entre los 208 centros con los que se colabora, figuran 13 centros del CSIC, 32 universidades, y 22 hospitales españoles; así como más de 70 instituciones científicas extranjeras.

Esta forma de estrechar lazos entre las instituciones y aprovechar sinergias entre organismos que trabajan con objetivos comunes ha demostrado ser la más eficaz para fortalecer la cohesión y los resultados de la investigación. Por este motivo, el CIPF se ha adherido en 2007 a la Asociación de Empresas Biotecnológicas de la Comunidad Valenciana (BIOVAL) con el objetivo de promover la relación con diversas empresas e instituciones de la Comunidad Valenciana cuya actividad de investigación está vinculada a la biotecnología.

Por otra parte, el CIPF ha continuado en 2007 su **labor docente** reafirmando su calidad como lugar de formación. De esta forma, 61 estudiantes universitarios cualificados han tenido la oportunidad - a través del Programa de Doctorado- de desarrollar tesis doctorales de excelencia, punto de partida de su carrera científica. Además, el programa de Prácticas de Laboratorio para Estudiantes de Segundo Ciclo y de Estudiantes de Formación Profesional ha permitido que 41 alumnos coozcan su futuro trabajo científico relacionado con la Biología Celular y Molecular, y que adquieran la experiencia profesional necesaria para formar parte en el futuro de grupos de investigación y de servicios tecnológicos.

Asimismo, el CIPF ha seguido demostrando en 2007 la gran importancia que otorga al intercambio del conocimiento científico, con la celebración de 20 cursos y 8 reuniones científicas, la mayoría de carácter internacional; así como 36 seminarios científicos que se celebran semanalmente y que están dirigidos tanto a personal interno como a profesionales de otros centros de investigación biomédica y hospitales de la Comunidad Valenciana.

Dentro de esta intensa labor de formación se encuadran también los Programas Lingüísticos en varios idiomas, en los que han participado más de 80 alumnos, y cuya finalidad es favorecer la integración del personal que forma parte del Centro, procedente de más de 25 nacionalidades. Además, el Plan Anual de Formación en Prevención de Riesgos Laborales ha impartido 7 cursos dedicados a la actividad preventiva dentro de la promoción y mejora de las condiciones de trabajo; mientras el Programa Especializado en Instalaciones Radioactivas ha ofrecido formación a un total de 32 investigadores y personal de apoyo a la investigación.

La **financiación** del Centro depende fundamentalmente de la aportación realizada por la Generalitat Valenciana, a través de la Conselleria de Sanitat; aunque una parte importante de su presupuesto procede también de la participación de los grupos de investigación del Centro en las convocatorias para ayudas a proyectos, contratación de personal y adquisición de equipamiento. Así, en 2007 el CIPF ha participado en 173 proyectos financiados por entidades públicas y privadas,

cifra que supera los 154 del pasado año, y evidencia una extraordinaria tendencia al alza de su actividad, casi un 400% superior a los 44 proyectos conseguidos en el año 2003.

En cuanto al volumen de **producción científica**, uno de los principales indicadores de la actividad de un centro de investigación, el CIPF ha realizado un total de 185 publicaciones científicas, que en su inmensa mayoría son artículos publicados en revistas internacionales. Esta cifra es un excelente resultado que refleja un ascenso considerable respecto a las 172 publicaciones del año pasado, y un gran esfuerzo por parte del personal investigador. Durante 2007 continúa destacando en volumen de publicaciones el Programa de Medicina Regenerativa, con un 40% del total de las mismas.

El año 2007 ha sido también un año de importantes **avances científicos** para el CIPF. En este sentido, el Centro ha presentado novedades en la identificación y el estudio del comportamiento de las células madre del cerebro; y también otros logros en Medicina Regenerativa. Durante este año, el CIPF ha presentado al Instituto de Salud Carlos III, el primer proyecto basado en la técnica de Transferencia Nuclear, pionero en España y de gran trascendencia científica, dirigido por el Dr. Stojkovic, Subdirector del CIPF.

Por su parte, en el Programa de Descubrimiento de Nuevos Fármacos, el Centro ha proyectado internacionalmente la calidad de sus investigaciones con la publicación del "Filoma Humano", la elaboración del catálogo más completo y detallado que existe en todo el mundo del genoma humano conocido; y en el Programa de Biomedicina, destaca el descubrimiento de la novena variante de la enfermedad mitocondrial conocida como Síndrome de Mohr Tranebjaerg.

En cuanto a los servicios ofrecidos por el Centro, las herramientas bioinformáticas diseñadas por el CIPF han sido en 2007 las más utilizadas del mundo, alcanzando la cifra de 500 experimentos diarios analizados por parte de laboratorios de investigación de todo el planeta y con carácter gratuito.

Una frase célebre atribuida a Aristóteles, decía que la ciencia tiene amargas las raíces, pero muy dulces los frutos. Nuestro Centro puede mostrar hoy los resultados de su enorme esfuerzo, recolectados en sus tres áreas de trabajo. No cabe duda de que hemos recogido grandes frutos ya al principio del camino, y de que nuestro deseo es seguir haciéndolo en el futuro. Para ello, el CIPF cuenta con el apoyo del Gobierno Valenciano y de su Presidente, el Molt Honorable Sr. D. Francisco Camps; de la Conselleria de Sanitat y de su Conseller, el Honorable Sr. D. Manuel Cervera, presidente de nuestro Patronato. A todos ellos gracias por concedernos la enorme satisfacción y el privilegio de poder dedicar nuestro trabajo y esfuerzo a la investigación científica.

Gobierno y Administración

Patronato de la Fundación de la Comunidad Valenciana Centro de Investigación Príncipe Felipe

Presidente

Hble. Sr. D. Manuel Cervera Taulet
Conseller de Sanidad

Vicepresidente

Excmo. Sr. D. Santiago Grisolia García

Vocales

D. Luis Rosado Bretón
Dña. M^a Luisa Carrera Hueso
D. José Vicente Castell
D. Julio Cortijo Gimeno
D. Joaquín Farnós Gauchia
D. Eloy Jiménez Cantos
D. Manuel Llombart Bosch
D. José Mir Pallardó
D. Francisco Murcia García
D. Pablo Prada Alfaro
D. Antonio Pellicer Martínez
Dña. Pilar Viedma Gil de Vergara
D. Ángel Villanueva Pareja
D. Juan Viña Rives
D. Miguel Ángel Utrillas Jáuregui

Secretario

Dña. María José Feltre Sanmartín

Asesores Científicos



Dr. Xavier Estivill
Centre de Regulació Genòmica, Barcelona



Dr. Carlos López Otín
Universidad de Oviedo, Oviedo



Dr. Federico Mayor Menéndez
Centro de Biología Molecular "Severo Ochoa",
Universidad Autónoma de Madrid



Dr. Alberto Muñoz Terol
Instituto de investigaciones Biomédicas, Madrid



Dr. Francisco X. Real Arribas
Institut Municipal d'Investigació Mèdica; Universitat
Pompeu-Fabra; Barcelona



Dr. Eugenio Santos
Centro de Investigación del Cáncer, Universidad de
Salamanca-CSIC, Salamanca



Dr. Eduardo Soriano
Institut de Recerca Biomèdica de Barcelona/Parc
 Científic; Universitat de Barcelona; Barcelona

Consejo Científico Asesor Internacional en Medicina Regenerativa



Prof. Peter Andrews
Universidad de Sheffield
Reino Unido



Jane S. Lebkowski Ph. D
Geron Corporation
EEUU



José Cibelli
Michigan State University
EEUU



Roger A. Pedersen, Ph. D.
Profesor de Medicina Regenerativa
Universidad de Cambridge
Reino Unido



Susan Fisher
Departamento de Biología Celular y de Tejidos
Universidad de California San Francisco
EEUU



Olga Genbacev-Krtolica
Departamento de Biología Celular y de Tejidos
Universidad de California San Francisco
EEUU

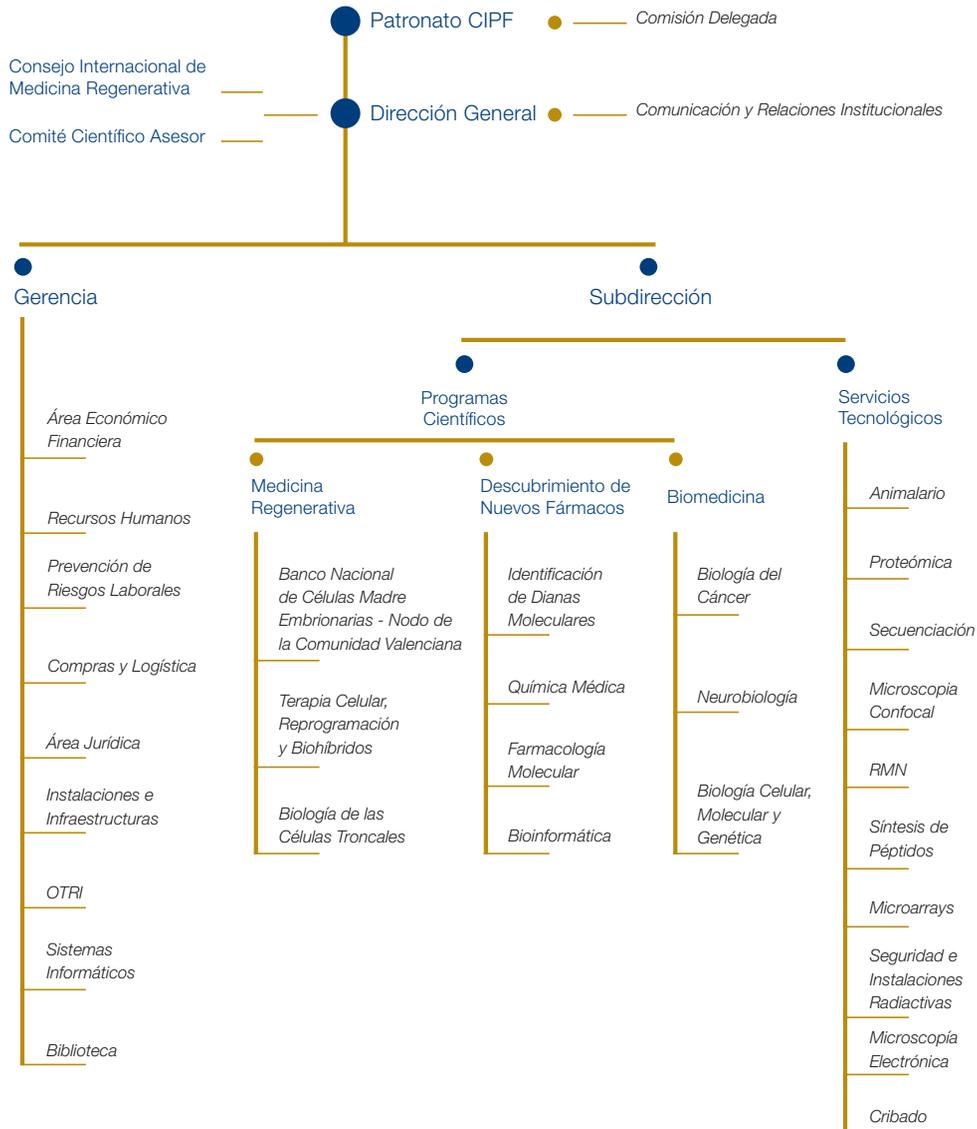


Outi Hovatta
Karolinska Institutet
Suecia



Joseph Itskovitz-Eldor, MD DSc
Director, Departamento de Obstetricia y
Ginecología
Centro Médico Ramban
Israel

Organigrama



Personal de Administración

Dirección General

Director General: Rubén Moreno Palanques
Adjunta a Dirección: Emma Todd

Gerencia

Gerente: María José Feltre Sanmartín
Adjunta a Gerencia: Ana Rodrigo Williamson
Rocío Algarra Montoya

Subdirección

Subdirector: Miodrag Stojkovic
Margaret Lynch

Área Económico-Financiera

Responsable: Begoña Núñez Navarro
M^a José Blanco Martínez
Isabel Lacreu Cuesta
María José Lázaro Suau
Amparo Espí Bibian
M^a Pilar Roca Tórtola
Moisés Rodríguez Talens
Julia Monchoí Garrigues
Mercedes Quiles Hervas

Recursos Humanos

Responsable: Ramón Lacomba Pérez

Prevención de Riesgos Laborales

Responsable: Javier Ramos Casamayor
Rubén Regaña Bastida

Compras y Logística

Responsable: Noelia Fliquete Escriba
Elisa Marco Roig
Olga Avellán Castillo
Sonia Sofia Perelló Pigazos
Alfredo Collado Peris

Área Jurídica

Responsable: José María Marco Pascual
Leticia Barreto

Instalaciones e Infraestructuras

Responsable: David Fernández Caballero
Roberto Sánchez Martín
Juan López Rodríguez
Alejandro Galán Bauset
Daniel Sauca Buj
Jesús José Raimundo Soriano

Juan Antonio Lucas Espi
Vicente Muñoz Viller
Josep Llorens Perales
Jorge Ovidio Granda Leiva
Alejandro Cabello Aparicio
Fernando Aucejo Gil

Oficina de Transferencia de Resultados de Investigación

Responsable: Jackie Sánchez-Molero Fernández
M^a Henar Armas Omedes
Leonor Puchades Carrasco
Ingrid Mendes
Sara Correia Carreira

Sistemas Informáticos

Responsable: Jhosland Maestre Ros
Verónica Muñoz Tena
José Vicente Viguer Benavent
Vicente Francés Martínez

Biblioteca

Ramona Sánchez Motilla
Rosario Moreno Catala

Gabinete de Prensa

Víctor Gómez Monterde

Recepción

Soledad Montoya Soto
Pilar Fortea Martín

Personal Científico

Programa de Medicina Regenerativa

Banco Nacional de Líneas Celulares - Nodo de la Comunidad Valenciana

Terapia Celular, Reprogramación y Biohíbridos

Laboratorio de Reprogramación Celular
Laboratorio de Neuroendocrinología Molecular
Laboratorio de Cardiorregeneración
Unidad de Neuroregeneración
Laboratorio de Biomateriales
Unidad de Regeneración Celular

Biología de las Células Troncales

Laboratorio de Morfología Celular
Laboratorio de Citómica
Laboratorio de Diferenciación de Células Troncales
Laboratorio de Regulación de Células Troncales

Programa de Descubrimiento de Nuevos Fármacos

Identificación de Dianas Moleculares

Laboratorio de Biología de Células Epiteliales
Laboratorio de Biología Sensorial
Laboratorio de Transporte de ARN
Laboratorio de Modelos Animales
Unidad de Hematología Molecular

Farmacología Molecular

Química Médica

Laboratorio de Péptidos y Proteínas
Laboratorio de Biología Estructural
Laboratorio de Moléculas Orgánicas
Laboratorio de Estructura y Simulación Molecular
Laboratorio de Polímeros Terapéuticos

Bioinformática y Genómica

Unidad de Genómica Funcional
Unidad de Farmacogenómica y Genómica Comparativa
Unidad de Genómica Estructural
Unidad de Infraestructura y Apoyo Informático

Programa de Biomedicina

Biología del Cáncer

Laboratorio de Biología Molecular del Cáncer
Laboratorio de Biología Celular y Molecular

Neurobiología

Laboratorio de Neurobiología
Laboratorio de Patología Celular
Laboratorio de Neurotransmisores
Laboratorio de Esclerosis Múltiple

Biología Celular, Molecular y Genética

Laboratorio de Patología Autoinmune
Laboratorio de Biología Celular
Laboratorio de Genética Molecular
Laboratorio de Organización Celular
Laboratorio de Reconocimiento Molecular

Servicios Tecnológicos

Animalario, Salud y Bienestar Animal

Proteómica

Secuenciación

RMN

Microscopía Confocal

Síntesis de Péptidos

Microarrays

RESPONSABLE

Carlos Simón Vallés

Miodrag Stojkovic
Deborah J. Burks
José A. Montero Argudo
Juan A. Barcia Albacar
Manuel Monleón Pradas
Manuel Álvarez Dolado

José M. García Verdugo
José Enrique O'Connor Blasco
José Luis Mullor Sanjosé
Isabel Fariñas Gómez

Marcel Vergés Aiguaviva
Rosa María Planells Cases
Susana Rodríguez-Navarro
Paloma Pérez Sánchez
Javier García-Conde Brú
José María Sánchez-Puelles

Enrique Pérez-Payá
Antonio Pineda Lucena
Santos Fustero Lardiés
José Gallego Sala
M^a Jesús Vicent Docón

Joaquín Dopazo Blázquez
Hernán Dopazo
Marc Martí Renom
Jordi Burguet Castell

Rafael Pulido Murillo
Jaime Font de Mora Sainz

Vicente Felipo Orts
Consuelo Guerri Sirera
Juan Arturo García Horsman
María Bursal Martí

Juan Saus Mas
Erwin Knecht Roberto
M^a Eugenia Armengod González
José Hernández Yago
Javier Cervera Miralles

Vicente Torrent Guinot
Manuel Sánchez del Pino
Sonia Prado López
Antonio Pineda Lucena
María Bursal Martí
Enrique Pérez Payá
David Blesa Jarque

Microscopía electrónica
Cribado
Seguridad e Instalaciones Radioactivas

José Hernández Yago
José María Sánchez-Puelles
Guillermo Baeza Oliete

Comité Ético de Investigación Clínica

Presidente
Secretaría
Vocales

Antonio Salvador Sanz
José María Marco Pascual
Enrique Pérez-Payá
Susana Rodríguez-Navarro
José María Sánchez-Puelles
Inmaculada Blasco
José María Marco Pascual
Esteban Morcillo Sánchez
José Magraner Gil
Luis Pallardó Mateu
Joaquín Ortega Serrano
Teresa Caballero Garzón
Cristina Buigues Gonzalez
M^a José Feltre Sanmartin

Comité Ético de Investigación Animal

Presidente
Secretaría
Vocales

José Ignacio Redondo García
José María Marco
Vicente Torrent Guinot
Carme Soler Canet
Javier Ramos Casamayor
M^a Henar Armas Omedes
David Montaner Gonzales
Juan Saus Mas
Manuel Lainez Andrés
Vicente Muriach Julián

Comité de Investigación

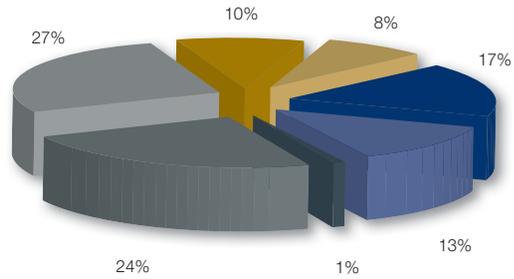
Presidente
Secretario
Vocales

Erwin Knecht Roberto
Antonio Pineda Lucena
Joaquín Dopazo Blázquez
Javier Cervera Miralles
José Manuel García Verdugo
Manuel Álvarez Dolado

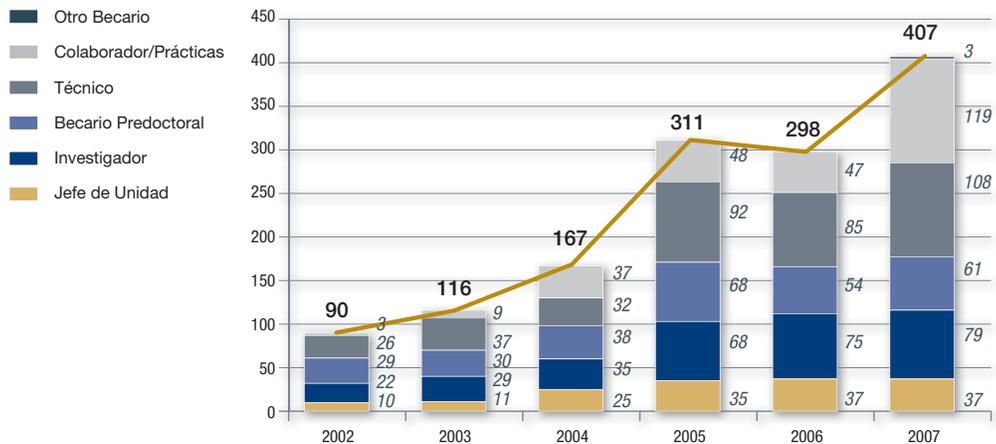
Recursos Humanos

Distribución del personal por categoría profesional

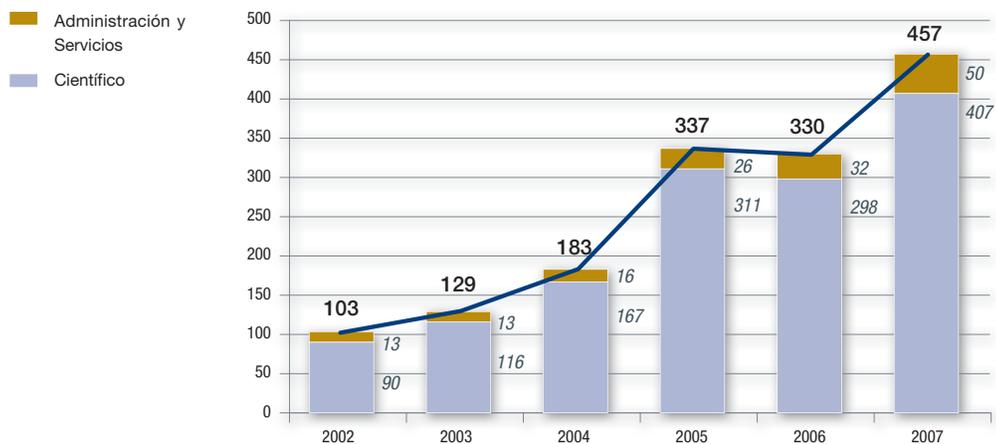
- 10% Administración y Servicios
- 8% Jefe de Unidad
- 17% Investigador
- 13% Becario Predoctoral
- 1% Otro Becario
- 24% Técnico
- 27% Colaborador / Prácticas



EVOLUCIÓN ANUAL DE PERSONAL CIENTÍFICO



EVOLUCIÓN DE PERSONAL







I · Programa de Ayudas



MEMORIA CIENTÍFICA - 2007

Programa de Ayudas

El Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF) se financia fundamentalmente de la aportación realizada por la Generalitat Valenciana, a través de la Conselleria de Sanidad. Pero otra parte importante de su presupuesto procede de la participación de los grupos de investigación del Centro en las convocatorias de concurrencia competitiva, para ayudas a proyectos, contratación de personal y adquisición de equipamiento. En la relación adjunta se especifican las ayudas asociadas en ejecución durante 2007, financiadas por entidades públicas y privadas.

Programa de Ayudas Institucionales

Proyectos

Título: **Programa de Medicina Regenerativa de la Comunidad Valenciana**

Coordinador: **Rubén Moreno**

Organismo financiador: **Conselleria de Sanidad, Generalidad Valenciana; e Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo**

Vigencia: 2005-2008

Organismo financiador: **Ministerio de Educación y Ciencia y Conselleria de Educación de la Generalitat Valenciana**

Vigencia: 2004-2009

Título: **Contrato Ramón y Cajal para el CIPF**

Investigador principal: **Susana Rodríguez Navarro**

Organismo financiador: **Ministerio de Educación y Ciencia y Conselleria de Educación de la Generalitat Valenciana**

Vigencia: 2004-2009

Contratos de personal

Título: **Contrato Ramón y Cajal para el CIPF**

Investigador principal: **Deborah Burks**

Organismo financiador: **Ministerio de Educación y Ciencia y Conselleria de Educación de la Generalitat Valenciana**

Vigencia: 2002-2007

Título: **Contrato Ramón y Cajal para el CIPF**

Investigador principal: **José Luis Mullor Sanjosé**

Organismo financiador: **Ministerio de Educación y Ciencia y Conselleria de Educación de la Generalitat Valenciana**

Vigencia: 2004-2009

Título: **Contrato Ramón y Cajal para el CIPF**

Investigador principal: **Ana Conesa**

Organismo financiador: **Ministerio de Educación y Ciencia**

Vigencia: 2003-2008

Título: **Contrato Ramón y Cajal para el CIPF**

Investigador principal: **Manuel Álvarez Dolado**

Organismo financiador: **Ministerio de Educación y Ciencia y Conselleria de Educación de la Generalitat Valenciana**

Vigencia: 2006-2011

Título: **Contrato Ramón y Cajal para el CIPF**

Investigador principal: **Rodrigo J. Carbajo Martínez**

Organismo financiador: **Ministerio de Educación y Ciencia y Conselleria de Educación de la Generalitat Valenciana**

Vigencia: 2004-2009

Título: **Contrato Ramón y Cajal para el CIPF**

Investigador principal: **María Jesús Vicent**

Organismo financiador: **Ministerio de Educación y Ciencia**

Vigencia: 2007-2011

Título: **Contrato Ramón y Cajal para el CIPF**

Investigador principal: **José Gallego Sala**

Organismo financiador: **Ministerio de Educación y Ciencia y Conselleria de Educación de la Generalitat Valenciana**

Vigencia: 2004-2009

Título: **Contrato Ramón y Cajal para el CIPF**

Investigador principal: **José Luis Aceña**

Organismo financiador: **Ministerio de Educación y Ciencia**

Vigencia: 2007-2011

Título: **Contrato Ramón y Cajal para el CIPF**

Investigador principal: **Ethelvina Queral**

Organismo financiador: **Ministerio de Educación y Ciencia**

Vigencia: 2007-2011

Título: **Contrato Ramón y Cajal para el CIPF**

Investigador principal: **Rosa María Planells Cases**

Organismo financiador: **Ministerio de Educación y Ciencia y Conselleria de Educación de la Generalitat Valenciana**

Vigencia: 2004-2009

Título: **Contrato Ramón y Cajal para el CIPF**

Investigador principal: **Pilar Sánchez Gómez**

Organismo financiador: **Ministerio de Educación y Ciencia, y Universidad de Valencia**

Vigencia: 2004-2009

Título: **Contrato Ramón y Cajal para el CIPF**

Investigador principal: **Juan Arturo García Horsman**

Organismo financiador: **Ministerio de Educación y Ciencia y Conselleria de Educación de la Generalitat Valenciana**

Vigencia: 2004-2009

Título: **Contrato Ramón y Cajal para el CIPF**

Investigador principal: **Helena Mira Aparicio**

Organismo financiador: **Ministerio de Educación y Ciencia, y Universidad de Valencia**

Vigencia: 2004-2009

Título: **Contrato Ramón y Cajal para el CIPF**

Investigador principal: **Marcel Vergés**

Programa de ayudas

Título: **Contrato FIS para el CIPF**
Investigador principal: **Rosa María Farrás Rivera**
Organismo financiador: **FIS, Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo, y CIPF**
Vigencia: 2004-2010

Título: **Contrato FIS para el CIPF**
Investigador principal: **Rosa María Guasch**
Organismo financiador: **FIS, Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo, y CIPF**
Vigencia: 2004-2010

Título: **Contrato FIS para el CIPF**
Investigador principal: **Ana Isabel Gil Tebar**
Organismo financiador: **FIS, Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo, y CIPF**
Vigencia: 2005-2008

Título: **Contrato FIS para el CIPF**
Investigador principal: **Marta Llansola**
Organismo financiador: **FIS, Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo, y CIPF**
Vigencia: 2004-2010

Título: **Contrato FIS para el CIPF**
Investigador principal: **Pilar Monfort Eroles**
Organismo financiador: **FIS, Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo, y CIPF**
Vigencia: 2006-2009

Título: **Contrato FIS para el CIPF**
Investigador principal: **Ruth Lucas Domínguez**
Organismo financiador: **FIS, Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo, y CIPF**
Vigencia: 2006-2009

Título: **Contrato FIS para el CIPF**
Investigador principal: **Antonio Gabaldón**
Organismo financiador: **FIS, Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo, y CIPF**
Vigencia: 2007-2010

Título: **Contrato FIS para el CIPF**
Investigador principal: **Regina Rodrigo**
Organismo financiador: **FIS, Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo, y CIPF**
Vigencia: 2007-2010

Título: **Contrato FIS para el CIPF**
Investigador principal: **Raquel Garijo**
Organismo financiador: **FIS, Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo, y CIPF**
Vigencia: 2006-2009

Título: **Contrato FIS para el CIPF**
Investigador principal: **Alberto Hernández Cano**
Organismo financiador: **FIS, Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo, y CIPF**
Vigencia: 2006-2009

Título: **Contrato FIS para el CIPF**
Investigador principal: **Martina Palomino Schätzlein**
Organismo financiador: **FIS, Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo, y CIPF**
Vigencia: 2007-2010

Título: **Contrato FIS para el CIPF**
Investigador principal: **Ana Diaz Cuevas**

Organismo financiador: **FIS, Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo, y CIPF**
Vigencia: 2007-2010

Título: **Contrato Juan de la Cierva para el CIPF**
Investigador principal: **Fernando Gil Ortiz**
Organismo financiador: **Ministerio de Educación y Ciencia**
Vigencia: 2005-2008

Título: **Contrato Juan de la Cierva para el CIPF**
Investigador principal: **Beatriz Álvarez Pérez**
Organismo financiador: **Ministerio de Educación y Ciencia**
Vigencia: 2005-2008

Título: **Contrato Juan de la Cierva para el CIPF**
Investigador principal: **Silvia Sanz González**
Organismo financiador: **Ministerio de Educación y Ciencia**
Vigencia: 2007-2010

Título: **Contrato de Técnico de Infraestructuras MEC para el CIPF**
Investigador principal: **Mario Soriano**
Organismo financiador: **Ministerio de Educación y Ciencia**
Vigencia: 2007

Título: **Contrato de Técnico de Infraestructuras MEC para el CIPF**
Investigador principal: **Virginia Rejas Villalba**
Organismo financiador: **Ministerio de Educación y Ciencia**
Vigencia: 2007

Título: **Contrato de Técnico de Infraestructuras MEC para el CIPF**
Investigador principal: **J. Juan Selles Martínez**
Organismo financiador: **Ministerio de Educación y Ciencia**
Vigencia: 2007

Título: **Contrato de Técnico de Infraestructuras MEC para el CIPF**
Investigador principal: **Esther Masia Sanchis**
Organismo financiador: **Ministerio de Educación y Ciencia**
Vigencia: 2007

Título: **Contrato de Técnico de Infraestructuras MEC para el CIPF**
Investigador principal: **Eva Lafuente Villareal**
Organismo financiador: **Ministerio de Educación y Ciencia**
Vigencia: 2007

Título: **Contrato de Técnico de Infraestructuras MEC para el CIPF**
Investigador principal: **José Carbonell Caballero**
Organismo financiador: **Ministerio de Educación y Ciencia**
Vigencia: 2007

Título: **Contrato de Técnico de Infraestructuras MEC para el CIPF**
Investigador principal: **Viviana Bisbal Velasco**
Organismo financiador: **Ministerio de Educación y Ciencia**
Vigencia: 2007

Título: **Contrato de Técnico de Infraestructuras MEC para el CIPF**
Investigador principal: **Eva Nerina Jiménez Navarro**
Organismo financiador: **Ministerio de Educación y Ciencia**
Vigencia: 2007

Título: **Contrato posdoctoral del Instituto de Salud Carlos III**
Coordinador: **Beatriz Jimenez**
Organismo financiador: **Instituto de Salud Carlos III**
Vigencia: 2007-2011

Título: **Personal posdoctoral en Biología Estructural**
Coordinador: **Rubén Moreno Palanques**
Organismo financiador: **Bruker**
Vigencia: 2005-2008
Beneficiario: **David Macintyre**

Título: **Contrato de colaborador de investigador CIPF-BANCAIXA**
Coordinador: **Rubén Moreno Palanques**
Organismo financiador: **CIPF-Bancaixa**
Vigencia: 2007
Número de subvenciones: 6
Beneficiarios: **Raquel Talens Visconti, Abelardo Solano Palacios, Ana Isabel Martínez Pérez-Romero, Ismail Moukadiri, María del Mar Orases Calatayud, Jaime Carcel Trullons**

Título: **Programa de Incentivación de la Incorporación e Intensificación de la Actividad Investigadora**
Coordinador: **Antonio Pineda Lucena**
Organismo financiador: **Ministerio de Educación y Ciencia, Generalitat Valenciana**
Vigencia: 2005-2007

Título: **Programa de Incentivación de la Incorporación e Intensificación de la Actividad Investigadora**
Coordinador: **Joaquín Dopazo**
Organismo financiador: **Ministerio de Educación y Ciencia, Generalitat Valenciana**
Vigencia: 2005-2007

Título: **Programa de Incentivación de la Incorporación e Intensificación de la Actividad Investigadora**
Coordinador: **Miodrag Stojkovic**
Organismo financiador: **Ministerio de Educación y Ciencia, Generalitat Valenciana**
Vigencia: 2007-2009

Título: **Programa de Incentivación de la Incorporación e Intensificación de la Actividad Investigadora**
Coordinador: **Manuel Sánchez del Pino**
Organismo financiador: **Ministerio de Educación y Ciencia, Generalitat Valenciana**
Vigencia: 2007-2009

Título: **Programa de Incentivación de la Incorporación e Intensificación de la Actividad Investigadora**
Coordinador: **Marc A. Martí Renom**
Organismo financiador: **Ministerio de Educación y Ciencia, Generalitat Valenciana**
Vigencia: 2007-2009

Título: **Técnicas computacionales basadas en contexto genómico para la identificación y asignación funcional de genes implicados en enfermedades**
Coordinador: **Juan Antonio Gabaldón**
Organismo financiador: **Instituto de Salud Carlos III**
Vigencia: 2007-2010

Ayudas de Infraestructura

Título: **Infraestructuras científicas para los centros nacionales de Salud: Resonancia Magnética Nuclear**
Investigador principal: **Antonio Pineda Lucena**
Organismo financiador: **IF07/363611. Instituto de Salud Carlos III**
Vigencia: 2007-2008

Título: **Microwave fixation system**
Investigador principal: **Vicente Felipo Orts**
Organismo financiador: **IF063634-2. Instituto de Salud Carlos III**
Vigencia: 2006-2007

Título: **Cluster**
Investigador principal: **Joaquín Dopazo Blazquez**
Organismo financiador: **IF063634-1. Instituto de Salud Carlos III**
Vigencia: 2006-2007

Título: **Cámara digital de barrido lento para microscopio electrónico**
Investigador principal: **Jose Hernández Yago**
Organismo financiador: **IF063634-3. Instituto de Salud Carlos III**
Vigencia: 2006-2007

Título: **Triple detector array with lals and UV**
Investigador principal: **María Jesús Vicent Docón**
Organismo financiador: **IF063634-4. Instituto de Salud Carlos III**
Vigencia: 2006-2007

Título: **Cámara EMCCd y Ph-Camlink, sistema incubación, platina y controles de T y CO2**
Investigador principal: **Rosa María Planells Cases**
Organismo financiador: **INFRA 07/080. Generalitat Valenciana**
Vigencia: 2007

Programa de Medicina Regenerativa

Título: **Uso de células mesenquimatosas y endoteliales para el tratamiento del infarto de miocardio: una estrategia de cardiomioplastia celular**
Investigador principal: **Pilar Sepúlveda Sanchis**
Organismo financiador: **FIS. PI04/2366. Instituto de Salud Carlos III**
Vigencia: 2005-2007

Título: **Bases moleculares de la neurodegeneración por fallos en la señalización de insulina y IGF-I: Caracterización de nuevos marcadores mediante el modelo IRS-2**
Investigador principal: **Deborah Burks**
Organismo financiador: **SAF 2005/06058. Ministerio de Educación y Ciencia**
Vigencia: 2005-2008

Título: **Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (REDIMET)**
Investigador principal: **Deborah J. Burks**
Organismo financiador: **RD06/0015/0032. Instituto de Salud Carlos III**
Vigencia: 2007

Título: **Integración de las vías de señalización de Shh y BMP durante el desarrollo embrionario del sistema embrionario central**

Programa de ayudas

Investigador principal: **José Luis Mullor Sanjosé**
Organismo financiador: **BFU2005/09186. Ministerio de Educación y Ciencia**
Vigencia: 2005-2008

Título: **Neuropoyesis, regulación de la auto-renovación en células madre neurales**
Investigador principal: **Isabel Fariñas Gómez**
Organismo financiador: **SAF 2005/06058. Ministerio de Educación y Ciencia.**
Vigencia: 2005-2008

Título: **Neuropoyesis, regulación de la auto-renovación en células madre neurales**
Investigador principal: **Isabel Fariñas Gómez**
Organismo financiador: **ACOMP/2007/069. Generalitat Valenciana, Ayudas Complementarias para Proyectos de I+D+i**
Vigencia: 2007

Título: **Regulación de la multipotencia de células madre neurales por señales propias de los nichos neurogénicos**
Investigador principal: **Isabel Fariñas Gómez**
Organismo financiador: **Fundación "la Caixa"**
Vigencia: 2006-2009

Título: **CIBER en "Enfermedades Neurodegenerativas"**
Investigador principal: **Isabel Fariñas Gómez**
Organismo financiador: **Ministerio de Sanidad y Consumo**
Vigencia: 2006-2010

Título: **Mecanismos intrínsecos de control de la población de células madre y progenitores neurales en el adulto, relación con la formación de tumores en el sistema nervioso central**
Investigador principal: **Pilar Sánchez Gómez**
Organismo financiador: **BUF 2005/08495. Ministerio de Educación y Ciencia**
Vigencia: 2005-2008

Título: **Identificación de factores que promueven la diferenciación neuronal y dopaminérgica de células madre neurales de adulto con posibles aplicaciones en la terapia celular de Parkinson**
Investigador principal: **Helena Mira Aparicio**
Organismo financiador: **FIS PI060754. Ministerio de Sanidad y Consumo**
Vigencia: 2007-2009

Título: **Red de Terapia Celular**
Investigador principal: **Isabel Fariñas Gómez**
Organismo financiador: **Ministerio de Sanidad y Consumo, Programa de Investigación Cooperativa**
Vigencia: 2006-2009

Título: **Ingeniería de superficies en materiales soporte para terapias regenerativas**
Investigador principal: **Manuel Salmerón Sánchez**
Organismo financiador: **MAT2006-08120. Ministerio de Educación y Ciencia**
Vigencia: 2006-2009

Título: **Nuevos biomateriales para la regeneración de tejidos dentales**
Investigador principal: **Gloria Gallego Ferrer**
Organismo financiador: **AE/07/050. Generalitat Valenciana**
Vigencia: 2007

Título: **Diseño de nuevos constructos poliméricos biodegradables para la regeneración osteocondral**
Investigador principal: **Gloria Gallego Ferrer**
Organismo financiador: **DPI2007-65601-C03-03. Ministerio de Educación y Ciencia**
Vigencia: 2007-2010

Título: **Nuevos substratos poliméricos bioreabsorbibles para la regeneración del cartílago articular**
Investigador principal: **José Luis Gómez Ribelles**
Organismo financiador: **MAT2007-66759-C03-01. Ministerio de Educación y Ciencia**
Vigencia: 2006-2007

Título: **Andamiajes para células neurales**
Investigador principal: **Manuel Monleón Pradas**
Organismo financiador: **MAT2006-13554-C02-01. Ministerio de Educación y Ciencia**
Vigencia: 2006-2007

Título: **Inmovilización de proteínas y polipéptidos sobre superficies de materiales soporte para terapias regenerativas**
Investigador principal: **Manuel Monleón Pradas**
Organismo Financiador: **20060280. UPV Vicerrectorado de Investigación y Desarrollo**
Vigencia: 2006-2007

Título: **A-Cute-Tox: Optimization and pre-validation of an in vitro test strategy for predicting acute human toxicity**
Coordinador: **Cecilia Clemenson**
Investigador principal: **José Enrique O'Connor Blasco**
Organismo Financiador: **LSHB-CT-2004-512051. Comisión Europea**
Vigencia: 2005-2009

Título: **Predictomics: Short-term in vitro assays for long-term toxicity. Specific Targeted Research Project**
Coordinador: **José Vicente Castell**
Investigador principal: **José Enrique O'Connor Blasco**
Organismo Financiador: **LSHB-CT-2004-504761. Comisión Europea**
Vigencia: 2005-2007

Título: **Cenit MELIUS: Mejora de la predicción traslacional de los ensayos de seguridad no clínica al hombre**
Investigador principal: **José Enrique O'Connor Blasco**
Organismo Financiador: **CENIT/20071013. Ministerio de Educación y Ciencia**
Vigencia: 2007-2010

Título: **Desarrollo de una plataforma citómica de ensayos miniaturizados de alto contenido para detección de citotoxicidad in vitro y predicción de toxicidad aguda humana de fármacos y xenobióticos**
Investigador principal: **José Enrique O'Connor Blasco**
Organismo Financiador: **BIO2007-65662. Ministerio de Educación y Ciencia**
Vigencia: 2007-2010

Título: **Heterogeneidad fenotípica y funcional del melanoma humano en relación a la metastasis: análisis citómico de receptores de quimiocinas y sus ligandos en subpoblaciones celulares y células madre tumoral**
Investigador principal: **José Enrique O'Connor Blasco**
Organismo Financiador: **PI07-0805. Instituto de Salud Carlos III del Ministerio de Sanidad y Consumo**
Vigencia: 2007-2010

Título: **Estudio del efecto de la neuromodulación sacra sobre marcadores urinarios de actividad de enfermedad y respuesta al tratamiento en enfermos con cistitis intersticial**
Investigador principal: **José Luis Ruiz Cerdá**
Organismo Financiador: **Fundación para la Investigación en Urología**
Vigencia: 2007

Título: **Evaluación in vivo e in vitro de materiales biocompatibles con el sistema nervioso central: supervivencia y diferenciación neuronal**
Investigador principal: **Juan Antonio Barcia Albacar**
Organismo Financiador: **MAT2006-13554-C02-02. Ministerio de Educación y Ciencia**
Vigencia: 2006-2007

Título: **Uso de biomateriales en la reconstrucción de la corteza cerebral. Evaluación funcional y aplicación en modelos animales con isquemia cerebral**
Investigador principal: **José Miguel Soria López**
Organismo Financiador: **FIS PI 05/0751. Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo**
Vigencia: 2006-2009

Título: **Uso de biomateriales en la reconstrucción de la corteza cerebral en rata: Aplicación en modelo de isquemia cerebral**
Investigador principal: **José Miguel Soria López**
Organismo Financiador: **Conselleria de Empresa Universidad y Ciencia, Generalitat Valenciana**
Vigencia: 2006-2008

Título: **Identificación y caracterización de la subpoblación de células troncales tumorales en los gliomas cerebrales humanos. Relación con las células troncales neurales**
Investigador principal: **Horacio Zimman Mansfeld**
Organismo Financiador: **Fundación Mutua Madrileña Automovilista**
Vigencia: 2007-2009

Título: **Estudio de la desregulación génica causada por aberraciones cromosómicas en procesos tumorales**
Investigador principal: **Manuel Álvarez Dolado**
Organismo Financiador: **BIO2005/1078. Ministerio de Educación y Ciencia**
Vigencia: 2005-2008

Título: **Fusión celular como mecanismo regenerativo de ataxias y enfermedades neurodegenerativas**
Investigador principal: **Manuel Álvarez Dolado**
Organismo Financiador: **FIS 04/2744. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo**
Vigencia: 2004-2007

Título: **Neuro-regeneración mediante Fusión Celular con Células Madre Adultas Hematopoyéticas**
Investigador principal: **Manuel Álvarez Dolado**
Organismo Financiador: **Fundación Mutua Madrileña Automovilista**
Vigencia: 2004-2007

Título: **Terapia Celular en Modelos Animales de Ataxia**
Investigador principal: **Manuel Álvarez Dolado**
Organismo Financiador: **Asociación "Ataxias en Movimiento" - Obra Social de la CAN**
Vigencia: 2007-2008

Título: **Terapia Celular con Células Madre Fetales GABAérgicas Derivadas de la Eminencia Ganglionar Media Para el Tratamiento de la Epilepsia**
Investigador principal: **Manuel Álvarez Dolado**
Organismo Financiador: **SAF2007-61880. Ministerio de Educación y Ciencia**
Vigencia: 2007-2008

Título: **Células hematopoyéticas como mecanismo regenerativo de ataxias mediante fusión celular**
Investigador principal: **José Manuel García Verdugo**
Organismo Financiador: **Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo**
Vigencia: 2005-2007

Título: **Aislamiento y caracterización de células madre de la medula espinal de mamíferos**
Investigador principal: **José Manuel García Verdugo**
Organismo Financiador: **Ministerio de Educación y Ciencia**
Vigencia: 2005-2008

Título: **Multipotent Adult Progenitor Cells to treat Stroke**
Coordinador: **Catherine Verfaillie**
Investigador principal: **José Manuel García Verdugo**
Organismo Financiador: **FP6- Life SciH. VI Proyecto Marco. Comisión Europea**
Vigencia: 2006-2009

Título: **Retics-Red de Terapia Celular**
Investigador principal: **José Manuel García Verdugo**
Organismo Financiador: **RD06/0010/0022. Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo**
Vigencia: 2007-2010

Título: **Development of Stem Cell Culture Conditions**
Investigador principal: **Carlos Simón**
Organismo Financiador: **SAF2007-29402-E. Acciones complementarias. Ministerio de Educación y Ciencia**
Vigencia: 2007-2008

Título: **Identificación, caracterización y aislamiento de células madre adultas en el endometrio humano, implicaciones en endometrio y cáncer endometrial**
Investigador principal: **Carlos Simón**
Organismo Financiador: **SAF2004-00204. Ministerio de Ciencia y Tecnología**
Vigencia: 2004-2007

Título: **Diferenciación de Células Madre Embrionarias para el estudio de la Enfermedad de Parkinson**
Investigador principal: **José Luis Zugaza y María del Mar Vivanco**
Organismo Financiador: **IE05-147. Consejería de Industria del País Vasco y Tecnología. Eortek 2005**
Vigencia: 2005-2008

Título: **Constructing a fate map of the human embryo**
Investigador principal: **Carlos Simón**
Organismo Financiador: **RC1-0011301. California Institute of Research Medicine (CIRM), USA**
Vigencia: 2007-2009

Programa de Descubrimiento de Nuevos Fármacos

Título: **Estudio de los procesos moleculares que intervienen en los nichos angiogénicos de las células troncales neurales murinas (mNSCs) adultas**

Investigador principal: José M^a Sánchez-Puelles
Organismo financiador: PI051973. Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo

Vigencia: 2005-2008

Título: **Desarrollo y validación de nuevos sistemas de ensayo para la identificación de candidatos a fármacos en una colección de productos naturales**

Investigador principal: José María Sánchez-Puelles y José Luis Mullor Sanjosé

Organismo financiador: CTQ-090100-2007-7. Ministerio de Educación y Ciencia

Vigencia: 2007-2009

Título: **Modulación de interacciones proteína-proteína relevantes en apoptosis y autoinmunidad**

Investigador principal: Enrique Pérez-Payá
Organismo financiador: Bio 2004-00998. Ministerio de Educación y Ciencia

Vigencia: 2004-2007

Título: **Biología química: aplicación e interacciones proteína-proteína**

Investigador principal: Enrique Pérez-Payá
Organismo financiador: Bio 2007-60066. Ministerio de Educación y Ciencia

Vigencia: 2007-2010

Título: **Caracterización estructural del enzima pro-metastático heparanasa y su isoforma renal fetal**

Investigador principal: Antonio Pineda Lucena
Organismo financiador: BFU2005/09141. Ministerio de Educación y Ciencia

Vigencia: 2005-2008

Título: **Caracterización estructural de heparanasa**

Investigador principal: Antonio Pineda Lucena
Organismo financiador: ACOMP07-004. Generalitat Valenciana

Vigencia: 2007

Título: **Structural and dynamical characterization of the prometastatic enzyme Heparanase for the designing of novel inhibitors**

Investigador principal: Beatriz Jiménez Garrido
Organismo financiador: ERG-CT-2006-44991. Unión Europea

Vigencia: 2007-2008

Título: **Producción y campaña de cribado por fragmentos mediante RMN de una diana farmacológica**

Investigador principal: Antonio Pineda Lucena
Organismo financiador: Laboratorios Salvat

Vigencia: 2007-2008

Título: **Diseño racional de fármacos contra la metástasis basado en la inhibición de heparanasa**

Investigador principal: Antonio Pineda Lucena
Organismo financiador: Fundación Mutua Madrileña

Vigencia: 2005-2008

Título: **Estudio estructural por RMN de heparanasa y sus implicaciones en el diseño de nuevos fármacos anti-metastáticos**

Investigador principal: Rodrigo J. Carbajo Martínez
Organismo financiador: Generalitat Valenciana

Vigencia: 2006-2007

Título: **Transporte Intracelular del Receptor TRPV1 en la etiología del dolor**

Investigador principal: Rosa María Planells Cases
Organismo financiador: SAF2004-05684. Ministerio de Educación y Ciencia

Vigencia: 2004-2007

Título: **Modulación del transporte subcelular del termoreceptor TRPV1 en inflamación neurogénica**

Investigador principal: Rosa María Planells Cases
Organismo financiador: SAF2007-63193. Ministerio de Educación y Ciencia

Vigencia: octubre 2007

Título: **Modelos animales para la disección molecular de los mecanismos de acción del receptor de glucocorticoides (GR) en la fisiopatología de la piel**

Investigador principal: Paloma Pérez Sánchez
Organismo financiador: SAF2005-00412. Ministerio de Educación y Ciencia

Vigencia: 2006-2008

Título: **Modelos animales para la disección molecular de los mecanismos de acción del receptor de glucocorticoides (GR) en la fisiopatología de la piel**

Investigador principal: Paloma Pérez Sánchez
Organismo financiador: ACOMP/2007/005. Ayuda complementaria. Generalitat Valenciana

Vigencia: 2007

Título: **Bases moleculares del síndrome humano Displasia Ectodérmica**

Investigador principal: Paloma Pérez Sánchez
Organismo financiador: Fundación Ramón Areces

Vigencia: 2007-2010

Título: **Exportación de RNAs mensajeros en Saccharomyces cerevisiae: caracterización de Sus1p**

Investigador principal: Susana Rodríguez Navarro
Organismo financiador: BFU 2005/06856/BM. Ministerio de Educación y Ciencia

Vigencia: 2005-2008

Título: **Exportación de RNAs mensajeros**

Investigador principal: Susana Rodríguez Navarro
Organismo financiador: ACOMP07/013. Ayuda complementaria. Generalitat Valenciana

Vigencia: 2007

Título: **Identificación de Dianas del Retrómero Implicadas en Activación y Proliferación Celular**

Investigador principal: Marcel Vergés Aiguaviva
Organismo Financiador: FIS PI 041113. Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo

Vigencia: 2005-2007

Título: **Alteraciones del tráfico endosomal e implicaciones en enfermedades y procesos de desarrollo**

Investigador principal: Marcel Vergés Aiguaviva

Organismo financiador: FIS PI07/0895. Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo
Vigencia: 2007-2010

Título: **Estructura e interacciones de motivos funcionales de ARN en HIV-1 y Tripanosoma cruzi.**
Investigador principal: José Gallego Sala
Organismo financiador: BFU2004-07274/BMC. Ministerio de Educación y Ciencia
Vigencia: 2004-2007

Título: **Reconocimiento específico de motivos funcionales de ARN: bloqueo de la interacción RRE-Rev del virus HIV-1 mediante ligandos orgánicos de bajo peso molecular**
Investigador principal: José Gallego Sala
Organismo financiador: SAF 2007-60243. Ministerio de Educación y Ciencia
Vigencia: 2007-2010

Título: **Diseño, síntesis y evaluación biológica de nuevos moduladores de interacciones proteína-proteína**
Investigador principal: Juan Francisco Sanz Cervera
Organismo financiador: CTQ2006-01317/BQU. Ministerio de Educación y Ciencia
Vigencia: 2006-2009

Título: **El flúor en las ciencias de la vida: Síntesis asimétrica y aplicaciones de compuestos nitrogenados fluorados**
Investigador principal: Santos Fustero Lardiés
Organismo financiador: CTQ2007-61462. Ministerio de Educación y Ciencia
Vigencia: 2007-2010

Título: **Nuevas dianas moleculares diagnósticas, pronósticas y terapéuticas en LLC-B estadio A: caracterización genómica, proteómica, y activación de apoptosis**
Investigador principal: Javier García-Conde Brú
Organismo financiador: FIS PI05/1001. Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo
Vigencia: 2006-2008

Título: **Funciones del factor de transcripción de AP-1 durante la división celular y su regulación**
Investigador principal: Rosa Farrás Rivera
Organismo financiador: FIS PI 05/2139. Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo
Vigencia: 2006-2008

Título: **Estudio de la desregulación génica causada por aberraciones cromosómicas en procesos tumorales. Aproximación bioinformática y genómica**
Investigador principal: Joaquín Dopazo Blázquez
Organismo financiador: BIO2005/1078. Ministerio de Educación y Ciencia
Vigencia: 2005-2008

Título: **INDIGO. Integrated highly sensitive fluorescence -based biosensor for diagnosis applications**
Investigador principal: Joaquín Dopazo Blázquez
Organismo financiador: Proyecto STREP. Unión Europea.
Vigencia: 2005-2008

Título: **EMERALD**
Investigador principal: Joaquín Dopazo Blázquez
Organismo financiador: Proyecto STREP. Unión Europea
Vigencia: 2006-2009

Título: **Development of the bioinformatics infrastructure, data mining and intelligent decision support systems for functional genomics and proteomics**
Investigador principal: Joaquín Dopazo Blázquez
Organismo financiador: NRC Canada-SEPOCT Spain
Vigencia: 2004-2007

Título: **Development of tools of new generation for gene expression data analysis and implementation in the improves GEPAS platform. INB**
Investigador principal: Joaquín Dopazo Blázquez
Organismo financiador: GENOMA
Vigencia: 2004-2007

Título: **CIBER en Enfermedades Raras**
Coordinador: Francesc Palau
Investigador principal: Joaquín Dopazo Blázquez
Organismo financiador: FIS, Instituto de Salud Carlos III
Vigencia: 2007-2010

Título: **New Therapeutic approaches for myotonic dystrophy: functional genomics in vivo drug discovery studies**
Investigador principal: Joaquín Dopazo Blázquez
Organismo financiador: GENOMA
Vigencia: 2007-2010

Título: **Fun Path**
Investigador principal: Juan Antonio Gabaldón
Organismo financiador: Gen2006-27784-E/PAT. Ministerio de Educación y Ciencia
Vigencia: 2007-2010

Título: **Modelado por homología de interacciones entre proteínas y pequeñas moléculas**
Investigador principal: Marc A. Martí Renom
Organismo financiador: BIO2007-66670. Ministerio de Educación y Ciencia
Vigencia: 2007-2010

Título: **Perspectivas bioinformáticas de la genómica comparativa, funcional y estructural**
Investigador principal: Hernan Dopazo
Organismo financiador: B/5134/06. Agencia Española de Cooperación Internacional, Ministerio de Asuntos Exteriores
Vigencia: 2007-2008

Título: **Comparative modeling of RNA of structures at atomic resolution**
Investigador principal: Marc A. Martí Renom
Organismo financiador: 039722. Comisión Europea
Vigencia: 2006-2008

Título: **Distribución de la Sección Natural Ancestral y Reciente en el Genoma Humano. Patrones Evolutivos e Implicaciones Biomédicas**
Investigador principal: Hernan Dopazo
Organismo financiador: BFU2006-15413-C02-02. Ministerio de Educación y Ciencia
Vigencia: 2006-2009

Título: **Clasificación del espacio estructural de RNA y su impacto en la predicción estructural por homología**
Investigador principal: Marc A. Martí Renom
Organismo financiador: GV07/65. Generalitat Valenciana
Vigencia: 2007

Programa de ayudas

Título: **Desarrollo de nanomedicina poliméricas moduladoras de apoptosis celular**
 Investigador principal: **María Jesús Vicent Docón**
 Organismo financiador: **GV2007/070. Generalitat Valenciana**
 Vigencia: 2007

Título: **Diseño racional, síntesis y evaluación de nanomedicinas poliméricas biodegradables moduladores de apoptosis celular**
 Investigador principal: **María Jesús Vicent Docón**
 Organismo financiador: **CTQ2007-60601. Ministerio de Educación y Ciencia**
 Vigencia: 2007-2010

Programa de Biomedicina

Título: **Mecanismos de control celular a través del supresor tumoral PTEN y PTPs duales específicas de MAP quinasas**
 Investigador principal: **Rafael Pulido Murillo**
 Organismo financiador: **SAF2006-08319. Ministerio de Educación y Ciencia**
 Vigencia: 2006-2009

Título: **Estudio de la función del supresor tumoral PTEN en el núcleo de células de glioblastoma y de la astrogliosis de ratones transgénicos**
 Investigador principal: **Ana Isabel Gil Tebar**
 Organismo financiador: **GV06/036. Generalitat Valenciana**
 Vigencia: 2006-2007

Título: **Estudio de la función del supresor tumoral PTEN en el núcleo de células de la astrogliosis de ratones transgénicos**
 Investigador principal: **Ana Isabel Gil Tebar**
 Organismo financiador: **Fundación Mútua Madrileña Automovilística**
 Vigencia: 2006-2009

Título: **Red de cáncer (RTICC)**
 Investigador principal: **Rafael Pulido Murillo**
 Organismo financiador: **RD06/0020/0049. Instituto de Salud Carlos III**
 Vigencia: 2007-2010

Título: **Análisis mutacional y funcional del supresor PTEN en síndromes tumorales hereditarios**
 Investigador principal: **Rafael Pulido Murillo**
 Organismo financiador: **Fundación Mútua Madrileña Automovilística**
 Vigencia: 2004-2007

Título: **Protein Tyrosine Phosphatases: Structure, Regulation and Biological Function (PTPNET)**
 Investigador principal: **Rafael Pulido Murillo**
 Organismo financiador: **035830-PTPNET. Comisión Europea**
 Vigencia: 2007-2011

Título: **Bases moleculares de las alteraciones neurológicas (cognitivas y motoras) en hiperamonemia y encefalopatía hepática. Implicaciones terapéuticas**
 Investigador principal: **Vicente Felipe Orts**
 Organismo financiador: **SAF2005-06089. Programa nacional de Biomedicina. Ministerio de Educación y Ciencia**
 Vigencia: 2005-2009

Título: **Assesing the toxicity and hazard of non-dioxin-like PCBs present in food, ATHON**
 Investigador principal: **Vicente Felipe Orts**
 Organismo financiador: **Comisión Europea**
 Vigencia: 2006-2010

Título: **Neural regeneration and plasticity (NEREPLAS)**
 Investigador principal: **Vicente Felipe Orts**
 Organismo financiador: **COST, Action B30. Comisión Europea**
 Vigencia: 2006-2010

Título: **Estudio de los mecanismos preventivos de anti-inflamatorios no esteroideos en la enfermedad de Alzheimer: papel de las Rho-GTPasas**
 Investigador principal: **Vicente Felipe Orts**
 Organismo financiador: **Fundació la Marató de TV3**
 Vigencia: 2006-2009

Título: **Ayuda Complementaria Proyecto Europeo: "ATHON"**
 Investigador principal: **Vicente Felipe Orts**
 Organismo financiador: **SAF2006-27512-E. Ministerio de Educación y Ciencia**
 Vigencia: 2006-2009

Título: **Efecto de la hiperamonemia y el fallo hepático crónicos sobre los ritmos circadianos**
 Investigador principal: **Vicente Felipe Orts**
 Organismo financiador: **A/4736/06. Agencia Española de Cooperación Internacional, Ministerio de Asuntos Exteriores**
 Vigencia: 2006-2007

Título: **Encéphalopathie hépatique et mécanismes moléculaires des alterations des rythmes circadiens**
 Investigador principal: **Vicente Felipe Orts**
 Organismo financiador: **A/6048/06. Agencia Española de Cooperación Internacional, Ministerio de Asuntos Exteriores**
 Vigencia: 2006-2007

Título: **Alteraciones de las vías de trasducción de señales asociadas a receptores metabotrópicos de glutamato en hiperamonemia y fallo hepático crónico**
 Investigador principal: **Marta Llansola**
 Organismo financiador: **DP082-07. Generalitat Valenciana**
 Vigencia: 2007

Título: **Efectos de los contaminantes de la cadena alimentaria sobre el desarrollo cerebral y sobre la función cognitiva y motora. Mecanismos moleculares y posibles marcadores periféricos**
 Investigador principal: **Vicente Felipe Orts**
 Organismo financiador: **Generalitat Valenciana**
 Vigencia: 2007-2008

Título: **Assesing the toxicity and hazard of non-dioxin-like PCBs present in food, ATHON**
 Investigador principal: **Vicente Felipe Orts**
 Organismo financiador: **ACOMP/2007/002. Ayudas Complementarias. Generalitat Valenciana**
 Vigencia: 2007

Título: **GTPasas conservadas evolutivamente: MnmE e Yjda, implicaciones en Biomedicina y Biotecnología**
 Investigador principal: **María Eugenia Armengod González**
 Organismo financiador: **BFU2004-05819. Ministerio de Educación y Ciencia**
 Vigencia: 2004-2007

Título: **Proteínas modificadoras de tRNA. Caracterización de la ruta de modificación controlada por las proteínas de las familias MnmE y GidA**

Investigador principal: **María Eugenia Armengod González**
Organismo financiador: **BFU2007-66509. Ministerio de Educación y Ciencia**
Vigencia: 2007-2010

Título: **Análisis proteómico y metabolómico de linfocitos irradiados como factor predictivo en el diagnóstico del cáncer de mama**

Investigador principal: **Andrés Cervantes**
Organismo financiador: **FIS PI04/1064. Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo**
Vigencia: 2004-2007

Título: **Determinación de los mecanismos fisiopatológicos implicados en la reconstrucción axonal en esclerosis múltiple**

Investigador principal: **María Burgal Martí**
Organismo financiador: **FIS PI052210. Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo**
Vigencia: 2006 -2008

Título: **Función de AIB1 en la prevención de apoptosis y regulación en el ciclo celular**

Investigador principal: **Jaime Font de Mora Saínz**
Organismo financiador: **SAF2006-12470. Ministerio de Educación y Ciencia**
Vigencia: 2006-2009

Título: **GPBP en la organización molecular y supramolecular del antígeno Goodpasture y en la patogenia de glomerulopatías autoinmunes**

Investigador principal: **Juan Saus Mas**
Organismo financiador: **SAF2006-12520-C02-01. Ministerio de Educación y Ciencia**
Vigencia: 2006-2009

Título: **Ayuda complementaria para el proyecto GPBP en la organización molecular y supramolecular del antígeno Goodpasture y en la patogenia de glomerulopatías autoinmunes**

Investigador principal: **Juan Saus Mas**
Organismo financiador: **ACOMP07/188. Ayudas Complementarias a Proyectos de Investigación Generalitat Valenciana**
Vigencia: 2007

Título: **Identificación de enfermedades mitocondriales asociadas a disfunciones en el proceso de transporte de proteínas a mitocondrias**

Investigador principal: **José Hernández Yago**
Organismo financiador: **FIS PI 052356. Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo**
Vigencia: 2006 -2008

Título: **Regulación de las diferentes vías de degradación intracelular de proteínas y caracterización de mecanismos lisosomales no macroautofágicos**

Investigador principal: **Erwin Knecht Roberto**
Organismo financiador: **BFU 2005/0087/BMC. Ministerio de Educación y Ciencia**
Vigencia: 2005 -2008

Título: **Regulación de las diferentes vías de degradación intracelular de proteínas y caracterización de mecanismos lisosomales no macroautofágicos**

Investigador principal: **Erwin Knecht Roberto**
Organismo financiador: **ACOMP 2007/187. Ayudas Complementarias a Proyectos de Investigación. Generalitat Valenciana**
Vigencia: 2007

Título: **Caracterización de proteínas de la membrana lisosomal que regulan la degradación intracelular de proteínas por lisosomas**

Investigador principal: **Erwin Knecht Roberto**
Organismo financiador: **GEN2003-20662-C07-04. Acción Estratégica sobre Genómica y Proteómica Ministerio de Educación y Ciencia**
Vigencia: 2004-2007

Título: **CIBER en Enfermedades Raras**

Coordinador: **Francesc Palau**
Investigador principal: **Erwin Knecht Roberto**
Organismo financiador: **Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo**
Vigencia: 2006-2010

Título: **Aproximación a la estructura y función, regulación y patología de gamma Glutamil Quinasa y Carbamil Fosfato Sintetasa 1**

Investigador principal: **Javier Cervera Miralles**
Organismo financiador: **BFU 2004-04472. Ministerio de Educación y Ciencia**
Vigencia: 2004-2007

Título: **Aproximación a la estructura y función, regulación y patología de gamma Glutamil Quinasa y Carbamil Fosfato Sintetasa 1**

Investigador principal: **Javier Cervera Miralles**
Organismo financiador: **ACOMP2007/143. Ayuda complementaria. Generalitat Valenciana**
Vigencia: 2007

Título: **Estructura función regulación y patología de pirrolina-5-carboxilato sintasa y carbamilfosfato sintetasa I humanas y de glutamato 5-fosfato reductasa de *Escherichia coli***

Investigador principal: **Javier Cervera Miralles**
Organismo financiador: **BFU2007-66781. Ministerio de Educación y Ciencia**
Vigencia: 2007-2010

Título: **Papel de los receptores IL-1RI y TLR4 en la neuroinflamación inducida por el consumo de alcohol y en los efectos inmunomoduladores del etanol**

Investigador principal: **Consuelo Guerri Sirera**
Organismo financiador: **SAF2006-02178. Ministerio Educación y Ciencia**
Vigencia: 2006-2009

Título: **Efectos del consumo de alcohol durante la adolescencia: Mecanismos de neurotoxicidad y consecuencias a corto y largo plazo**

Investigador principal: **Consuelo Guerri Sirera**
Organismo financiador: **Fundación Mutua Madrileña Automovilística**
Vigencia: 2006-2009

Título: **Consumo de alcohol y gestación: Vulneración de la embriogénesis y de las células troncales neurales a los efectos del etanol y su repercusión en el síndrome alcohólico fetal**

Investigador principal: **Consuelo Guerri Sirera**

Programa de ayudas

Organismo financiador: **Plan Nacional sobre drogas 2006/103. Ministerio de Sanidad y Consumo**
Vigencia: 2006-2009

Título: **Participación de la vía de señalización de RHOA y RHOE en la muerte de astrocitos por ANOIKIS inducida por la exposición al etanol**

Investigador principal: **Rosa Guasch Aguilar**
Organismo financiador: **FIS PI 051207. Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo**
Vigencia: 2005- 2008

Título: **Red de Trastornos Adictivos**
Investigador principal: **Consuelo Guerri Sirera**
Organismo financiador: **RD06/0001/0019. Ministerio de Educación y Ciencia**
Vigencia: 2007

Título: **Consumo de alcohol y adolescencia: Estudio Experimental. Consecuencias neuroquímicas y conductables del consumo de alcohol durante la adolescencia**
Investigador principal: **Consuelo Guerri Sirera**
Organismo financiador: **Conselleria de Sanidad, Generalitat Valenciana**
Vigencia: 2007-2008

Servicios Tecnológicos

Título: **Identificación de biomarcadores para la detección precoz del cáncer de vejiga mediante técnicas de proteómica**
Investigador principal: **Manuel Sánchez del Pino**
Organismo financiador: **DP08-07. Conselleria de Sanitat, Generalitat Valenciana**
Vigencia: 2007

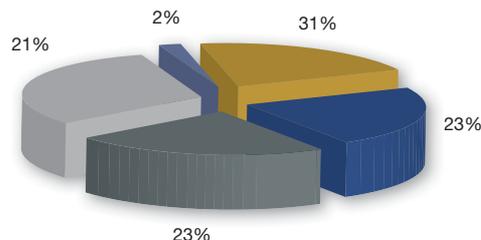
Título: **Estudio del mecanismo de acción de nuevos inhibidores de apoptosis y ciclo celular con potencial uso terapéutico mediante técnicas de proteómica**
Investigador principal: **Manuel Sánchez del Pino**
Organismo financiador: **FIS PI0601718. Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo**
Vigencia: 2006-2009

Título: **Proteored**
Investigador principal: **Manuel Sánchez del Pino**
Organismo financiador: **Genoma España**
Vigencia: 2005-2010

Proyectos de I+D

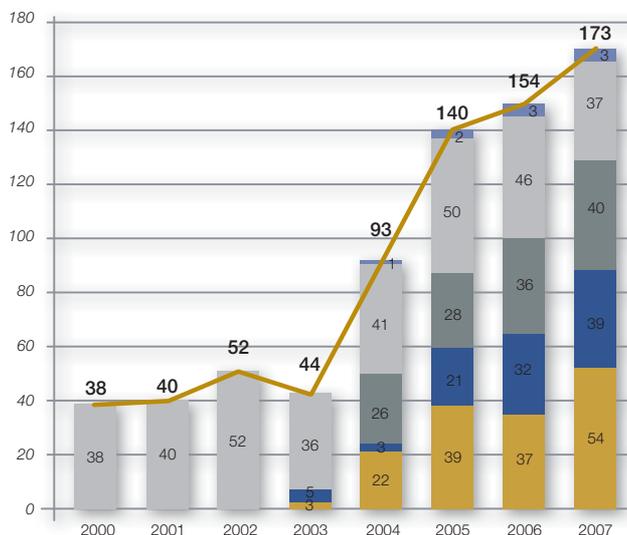
Distribución por Programas

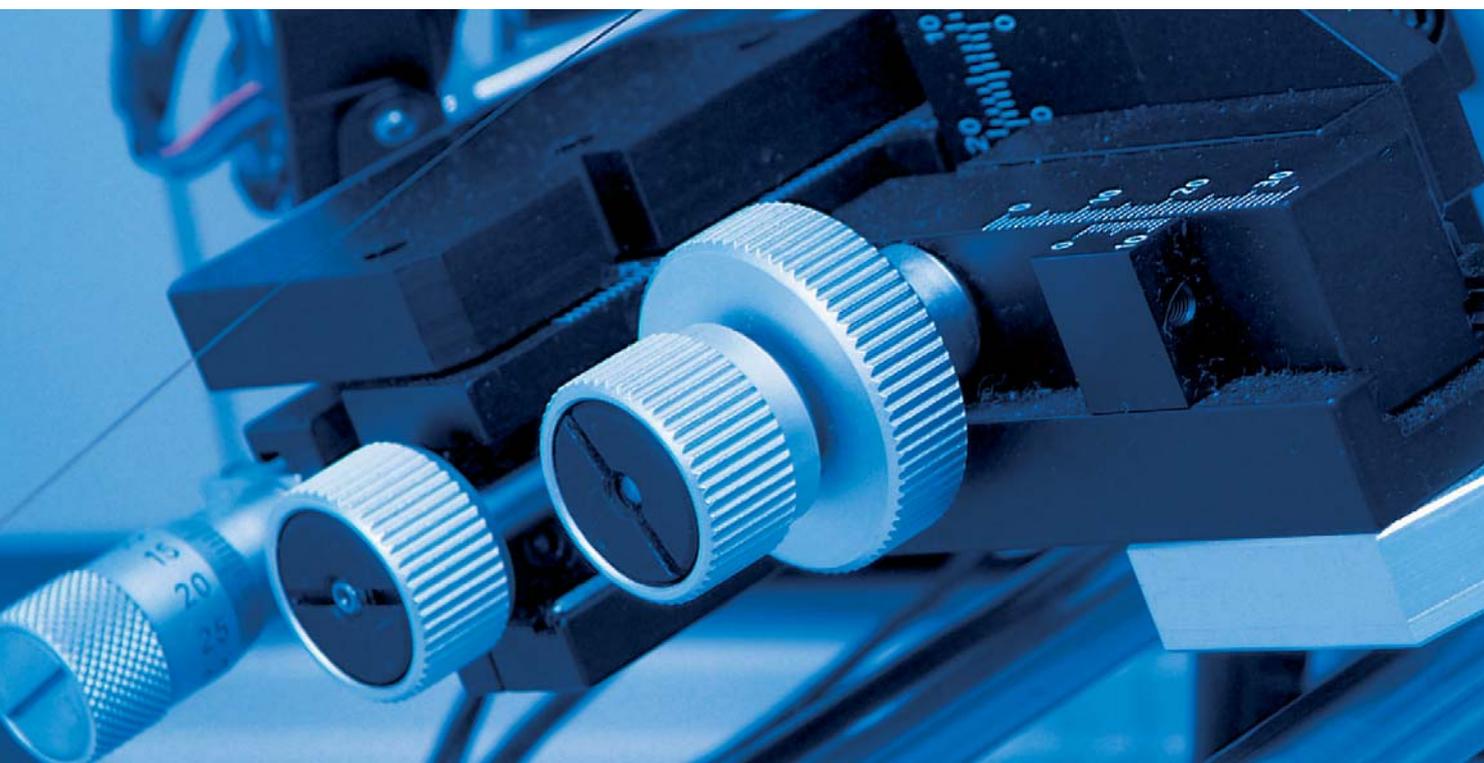
- 31% ■ Institucionales
- 23% ■ Medicina Regenerativa
- 23% ■ Descubrimiento de Nuevos Fármacos
- 21% ■ Biomedicina
- 2% ■ Servicios Tecnológicos



Evolución de los Proyectos de I+D desde 2000 hasta 2007

- Institucionales
- Medicina Regenerativa
- Descubrimiento de Nuevos Fármacos
- Biomedicina
- Servicios Tecnológicos







2 · Programas Docentes

El CIPF cuenta con un programa docente que incluye:

- Formación predoctoral
- Formación investigadora de licenciados y estudiantes que están finalizando sus estudios universitarios
- Prácticas para estudiantes de formación profesional y futuros técnicos
- Formación de gestores y administradores

Programa de Doctorado

El CIPF ofrece una gran oportunidad de desarrollar tesis doctorales de excelencia a estudiantes universitarios cualificados que quieran comenzar su carrera científica en *Medicina Regenerativa*, *Descubrimiento de Nuevos Fármacos* y en *Biomedicina*. Durante 2007 el número de licenciados que han formado parte del Programa de Doctorado ha sido 61, según puede observarse en la siguiente tabla. .



Los investigadores que se encuentran desarrollando el Programa de Doctorado del CIPF, así como su fuente de financiación y universidad a la cual están adscritos, se detallan a continuación:

Nombre	Entidad Financiadora	Laboratorio/Unidad	Universidad
Ana Armiñan de Benito	MR	Cardiorregeneración	<i>Universitat de Valencia</i>
M ^o Carmen Bartual Olmos	MR	Cardiorregeneración	<i>Universitat de Valencia</i>
Ivan Zipancic	CIPF	Regeneración Celular	<i>Universitat de Valencia</i>
Marina Piquer Gil	CIPF	Regeneración Celular	<i>Universitat de Valencia</i>
Eva Alloza Anguiano	MEC	Bioinformática	<i>Universitat de Valencia</i>
Leonardo Arbiza Brustin	MEC	Bioinformática	<i>Universidad Autónoma de Madrid</i>
Lucía Conde Lagoa	Genoma España	Bioinformática	<i>Universidad Autónoma de Madrid</i>
Blanca Piedrahita Baudín	GV	Neurobiología	<i>Universitat de Valencia</i>
Nisrin El Mlili	CIPF	Neurobiología	<i>Universitat de Valencia</i>
Ana Agusti Feliu	MEC	Neurobiología	<i>Universitat de Valencia</i>
Jordi Boix	CIPF	Neurobiología	<i>Universitat de Valencia</i>
Jofre Tenorio Laranga	CIPF	Neurotransmisores	<i>Universitat de Valencia</i>
Roberto Gozalbo Rovira	MEC	Reconocimiento Molecular	<i>Universitat de Valencia</i>
Eva Donet Díaz	MEC	Modelos Animales	<i>Universitat de Valencia</i>
Pilar Bayo Zaera	CIPF	Modelos Animales	<i>Universitat de Valencia</i>

Nombre	Entidad Financiadora	Laboratorio/Unidad	Universidad
Pilar Bosch Roig	MEC	Modelos Animales	<i>Universitat de Valencia</i>
Ernesto López Pascual	CIPF	Patología Autoinmune	<i>Universitat de Valencia</i>
Amador García Sancho	CIPF	Moléculas Orgánicas	<i>Universitat de Valencia</i>
Vanessa Rodrigo Argente	CIPF	Moléculas Orgánicas	<i>Universitat de Valencia</i>
Sara Fernández Lizarbe	CIPF	Patología Celular	<i>Universitat de Valencia</i>
Blanca Peris Navarro	CIPF	Patología Celular	<i>Universitat de Valencia</i>
Silvia Alfonso Loeches	MEC	Patología Celular	<i>Universitat de Valencia</i>
Carlos Romá-Mateo	MEC	Biología Molecular del Cáncer	<i>Universitat de Valencia</i>
Natalia Soledad Sotelo	CIPF	Biología Molecular del Cáncer	<i>Universitat de Valencia</i>
Judit Jimenez Sainz	MSC	Biología Molecular del Cáncer	<i>Universitat de Valencia</i>
Silvia Prado Martín	MEC	Genética Molecular	<i>Universitat de Valencia</i>
Rafael Ruiz Partida	CIPF	Genética Molecular	<i>Universitat de Valencia</i>
Yasmina Cuartero Aguado	CIPF	Biología de Células Epiteliales	<i>Universitat de Valencia</i>
David Dufour Rausell	CIPF	Estructura y Simulación Molecular	<i>Universitat de Valencia</i>
María Jesús García Belda	CIPF	Neuroendocrinología Molecular	<i>Universitat de Valencia</i>
Juan Antonio Martín Aldana	MEC	Neuroendocrinología Molecular	<i>Universitat de Valencia</i>
Vanesa Senyoret Molina	CIPF	Biología Celular y Molecular	<i>Universitat de Valencia</i>
Macarena Ferrero Gimeno	GV	Biología Celular y Molecular	<i>Universitat de Valencia</i>
Ana Virginia Sánchez Sánchez	MR	Diferenciación de Células Troncales	<i>Universitat de Valencia</i>
Lina Sofia Elisabeth Odqvist	CIPF	Diferenciación de Células Troncales	<i>Universitat de Valencia</i>
Laura Mondragón Martínez	MEC	Polímeros Terapéuticos y Péptidos y Proteínas	<i>Universitat de Valencia</i>
Vanessa Giménez Navarro	CIPF	Polímeros Terapéuticos	<i>Universitat de Valencia</i>
Laura Chirivella Clemente	MR	Regulación de Células Troncales	<i>Universitat de Valencia</i>
Zoraida Andreu Martínez	MR	Regulación de Células Troncales	<i>Universitat de Valencia</i>
Natividad Pozo de la Rosa	MR	Regulación de Células Troncales	<i>Universitat de Valencia</i>
Pau Pascual-García	CIPF	Transporte de RNA	<i>Universitat de Valencia</i>
Bernardo Cuenca Bono	MEC	Transporte de RNA	<i>Universidad Politécnica de Valencia</i>
Vicente Hernández Rabaza	MR	Neurorregeneración	<i>Universitat de Valencia</i>
Sergio Lainez Vicente	CIPF	Biología Sensorial	<i>Universitat de Valencia</i>
Nuria Martí Gutierrez	MR	Reprogramación Celular	<i>Universitat de Valencia</i>
Mohammad Ronaghi	CIPF	Reprogramación Celular	<i>Universitat de Valencia</i>
Cristina Martínez Ramos	MR	Neurorregeneración	<i>Universitat de Valencia</i>
Silvia Mosulen Machuca	MEC	Biología Estructural	<i>Universitat de Valencia</i>
Guillermo Badenes Belmonte	CIPF	Biología Estructural	<i>Universitat de Valencia</i>
Lucía Sanz Salvador	Proyecto	Biología Sensorial	<i>Universitat de Valencia</i>
Ghita Ghislat	CIPF	Biología Celular	<i>Universidad Politécnica de Valencia</i>
José Manuel Vidal Donet	MEC	Biología Celular	<i>Universitat de Valencia</i>
Sandra Vidueira Fernández	MR	Neurorregeneración	<i>Universitat de Valencia</i>
Eduardo Beltrán Ureña	CIPF	Esclerosis Múltiple	<i>Universitat de Valencia</i>
Laura Domínguez Escribá	CIPF	Morfología Celular	<i>Universitat de Valencia</i>
Vivian Capilla González	CIPF	Morfología Celular	<i>Universitat de Valencia</i>

Nombre	Entidad Financiadora	Laboratorio/Unidad	Universidad
Miriam Romaguera Ros	MSC	Morfología Celular	<i>Universitat de Valencia</i>
Carles Marco Llorca	CIPF	Organización Celular	<i>Universitat de Valencia</i>
Alfonso Benítez Páez	CIPF	Genética Molecular	<i>Universidad Autónoma de Madrid</i>
Jorge Bueno Planta	GV	Moléculas Orgánicas	<i>Universitat de Valencia</i>
Natalia Soledad Mateu Sanchis	CIPF	Moléculas Orgánicas	<i>Universitat de Valencia</i>

GV = *Generalitat Valenciana*

CIPF = *Centro de Investigación Príncipe Felipe*

MR = *Programa de Medicina Regenerativa*

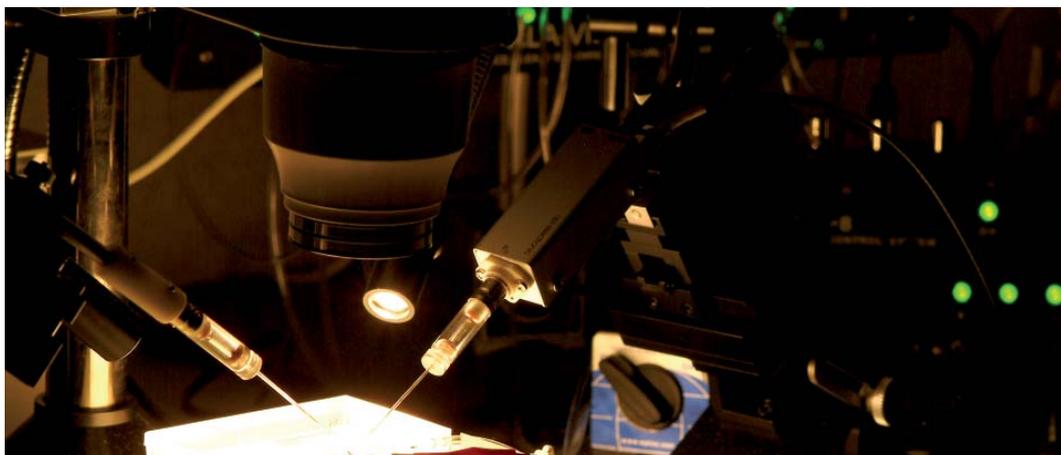
MEC = *Ministerio de Educación y Ciencia*

Proyecto = *Contrato financiado con recursos de un proyecto*

MSC = *Ministerio de Sanidad y Consumo*

Las tesis doctorales defendidas por investigadores del CIPF en 2007 han sido las siguientes:

Nombre	Fecha	Universidad	Título
Ana María Blanco	Mayo 2007	<i>Universitat de Valencia</i>	El etanol induce daño inflamatorio en hígado y cerebro: Papel de la vía de señalización asociada a los receptores IL-1RI/TLR4
Blanca Piedrafita Baudín	Diciembre 2007	<i>Universitat de Valencia</i>	Efectos de la exposición prenatal a contaminantes presentes en los alimentos (PCBs y metilmercurio) sobre la capacidad de aprendizaje en ratas. Papel de las alteraciones en la función de la vía glutamato-óxido nítrico-GMP cíclico en el cerebelo
Lucía Conde Lagoa	Octubre 2007	<i>Universidad Autónoma de Madrid</i>	Desarrollo y aplicación de métodos bioinformáticos para el análisis de polimorfismos genéticos
Pablo Marín García	2007	<i>Universitat de Valencia</i>	Polimorfismos genéticos del sistema Renina Angiotensina y su relación con la Hipercolesterolemia arterial



Programa de Prácticas de Laboratorio para Estudiantes de Segundo Ciclo

El Programa de Prácticas de Laboratorio ha permitido que en 2007, 41 estudiantes hayan podido conocer en mayor profundidad el trabajo científico que se lleva a cabo en el CIPF. Este hecho, motivado por la firma de convenios entre el CIPF y entidades académicas, representa un 358% más con relación al año anterior.

Nombre	Laboatorio/Unidad	Universidad
Cristóbal Aguilar Gallardo	Líneas Celulares	<i>Universitat de Valencia</i>
M ^a Eva Beltran Valls	Líneas Celulares	<i>Universitat de Valencia</i>
Norma Casal Moros	Líneas Celulares	<i>Universitat de Valencia</i>
Damian Castello Salom	Líneas Celulares	<i>Universitat de Valencia</i>
María Diez Alonso	Líneas Celulares	<i>Universitat de Valencia</i>
Laura Escrich Albelda	Líneas Celulares	<i>Universitat de Valencia</i>
Barbara Freijomil Díaz	Líneas Celulares	<i>Universitat de Valencia</i>
Sandra Garcia Herrero	Líneas Celulares	<i>Universitat de Valencia</i>
Virginia García-Laez	Líneas Celulares	<i>Universitat de Valencia</i>
Naiara González Espeja	Líneas Celulares	<i>Universitat de Valencia</i>
Javier Herreros Cuesta	Líneas Celulares	<i>Universitat de Valencia</i>
Juan Pablo Jiménez Ibañez	Líneas Celulares	<i>Universitat de Valencia</i>
Mireia Julia Perez	Líneas Celulares	<i>Universitat de Valencia</i>
Aymara Mas Perucho	Líneas Celulares	<i>Universitat de Valencia</i>
Laura Peinado Adiego	Líneas Celulares	<i>Universitat de Valencia</i>
Carmen Polo Ruiz	Líneas Celulares	<i>Universitat de Valencia</i>
Mariona Quera Roldanan	Líneas Celulares	<i>Universitat de Valencia</i>
María Redon Abad	Líneas Celulares	<i>Universitat de Valencia</i>
M ^a Isabel Rey Daluz	Líneas Celulares	<i>Universitat de Valencia</i>
María Sánchez Toledo	Líneas Celulares	<i>Universitat de Valencia</i>
Alida Taberner Cortes	Líneas Celulares	<i>Universitat de Valencia</i>
Carlotta Zonza Papoff	Líneas Celulares	<i>Universitat de Valencia</i>
Almudena González García	Diferenciación Células Troncales	<i>Universitat de Valencia</i>
Irene Nebot Ruiz	Diferenciación Células Troncales	<i>Universitat de Valencia</i>
M ^a Dolores Paredes	Diferenciación Células Troncales	<i>Universitat de Valencia</i>
Trinidad Puig Hervas	Diferenciación Células Troncales	<i>Universitat de Valencia</i>
Miguel Sánchez Sánchez	Diferenciación Células Troncales	<i>Universitat de Valencia</i>
Diego Santos García	Diferenciación Células Troncales	<i>Universitat de Valencia</i>
Eduardo Tormo Martín	Diferenciación Células Troncales	<i>Universitat de Valencia</i>
Verónica Valero Esquitino	Diferenciación Células Troncales	<i>Universitat de Valencia</i>
Mercedes Arenas Azorin	Citómica	<i>Universitat de Valencia</i>
Susana Arnau Domínguez	Citómica	<i>Universitat de Valencia</i>
Teresa Cruces Vergara	Citómica	<i>Universitat de Valencia</i>
María Muñoz Priego	Citómica	<i>Universitat de Valencia</i>

Nombre	Laboatorio/Unidad	Universidad
Laura Muñoz Tirado	Citómica	<i>Universitat de Valencia</i>
Ana Peiro Morell	Citómica	<i>Universitat de Valencia</i>
José Enrique Selfa Escorihuela	Citómica	<i>Universitat de Valencia</i>
María Alfaro Blasco	Moléculas Organicas	<i>Universitat de Valencia</i>
Rebeca Gutierrez Tejado	Biología Estructural	<i>Universitat de Valencia</i>
Aranza Ripio Lillo	Biología Estructural	<i>Universitat de Valencia</i>
Daniel Saiz Sánchez	Regeneración Celular	<i>Universitat de Valencia</i>

Prácticas de Estudiantes de Formación Profesional

Durante el 2007 cuatro estudiantes de Ciclo Superior de Formación Profesional de Institutos de Enseñanza Secundaria, han realizado la Formación en Centro de Trabajo (FCT), en las instalaciones del CIPF.

Nombre	Laboatorio/Unidad	Instituto de Enseñanza Secundaria
Josefa Carrión Navarro	Morfología Celular	<i>IFPS Ciudad del Aprendiz</i>
Marina Monclus Muñoz	Biología Estructural	<i>IFPS Ciudad del Aprendiz</i>
Estela Jordan Bacete	Patología Autoinmune	<i>IFPS Ciudad del Aprendiz</i>

Formación de gestores y administradores

El CIPF ofrece asimismo la oportunidad de adquirir su formación a personal relacionado con la administración y gestión.

Nombre	Laboatorio/Unidad	Instituto de Enseñanza Secundaria
Mercedes Quiles Hervas	Administración	<i>Universitat de Valencia</i>
Moisés Rodríguez Talens	Administración	<i>Universitat de Valencia</i>
Rocío Algarra Montoya	Gerencia	<i>IFPS Ciudad del Aprendiz</i>

Además, la Oficina de Transferencia de Resultados de Investigación del centro ha acogido una becaria (Sara Correia Carreira) para realizar prácticas profesionales mediante el programa Leonardo da Vinci.

Cursos

Título: Computational Biology Workshop

Fechas: 13 - 24 de Enero 2007

Directores: Joaquín Dopazo, Hernán Dopazo

Ponentes: Joaquín Dopazo, Hernán Dopazo, Leonardo Arbiza

Nº de Participantes: 50

Título: Redes poliméricas

Fechas: 13 - 25 de Enero 2007

Breve Descripción: Curso de doctorado interuniversitario, Universidad Politécnica de Valencia.

Director: José Luis Gómez Ribelles

Ponentes: Manuel Salmerón Sánchez, José Luis Gómez Ribelles, Julio Suay Antón

Nº de Participantes: 10

Horas lectivas: 50

Título: Polímeros de interés biológico

Fechas: 10 - 12 de Febrero 2007

Breve Descripción: Curso de doctorado interuniversitario, Universidad Politécnica de Valencia.

Director: José Luis Gómez Ribelles

Ponentes: Gloria Gallego Ferrer

Nº de Participantes: 7

Horas lectivas: 15

Título: Course on Microarray Data Analysis

Fechas: 18 - 21 de Febrero 2007

Breve Descripción: Curso teórico-práctico de análisis de datos de microarrays

Director: Joaquín Dopazo

Ponentes: Joaquín Dopazo, Fátima Al-Shahrou, David Montaner

Nº de Participantes: 30

Horas lectivas: 24

Título: Curso de Doctorado Proliferación Celular y Apoptosis

Fechas: 19 - 23 de Febrero 2007

Breve Descripción: Avances en el análisis de los mecanismos y consecuencias biológicas de la proliferación y muerte celular

Directores: José Enrique O'Connor, Robert C. Callaghan

Ponentes: José Enrique O'Connor, Robert Callaghan, José Antonio López Guerrero, Alberto Alvarez Barrientos, Beatriz Albella, Vicente Andrés, Jordi Pétriz, Carlos Palacio, Pilar León, Rafael Sirera

Nº de Participantes: 18

Horas lectivas: 30

Título: Curso de Doctorado Mecanismos de Regulación en el Sistema Inmunitario

Fechas: 26 de Febrero -2 de Marzo 2007

Breve Descripción: Avances en el análisis de los mecanismos y consecuencias biológicas de la regulación inmunitaria normal y patológica

Director: José Enrique O'Connor

Ponentes: José Enrique O'Connor, Alberto Alvarez Barrientos, Beatriz Albella, Carlos Palacio, Pilar León, Ron Kooijman, Elizabeth Hooghe-Peters, Robert Hooghe, Rafael Sirera, María Luisa Gil

Nº de Participantes: 18

Horas lectivas: 30

Título: A Primer on Molecular Evolution and Phylogenetics

Fechas: 5 - 7 de Marzo 2007

Breve Descripción: Curso teórico-práctico de filogenia y evolución

Director: Hernán Dopazo

Ponentes: Hernán Dopazo, Leonardo Arbiza

Nº de Participantes: 30

Horas lectivas: 24



Título: III - International Course on Microarray Data Analysis

Fechas: 12 -16 de Marzo 2007

Breve Descripción: Curso teórico-práctico de análisis de datos de microarrays

Director: Joaquín Dopazo

Ponentes: Fátima Al-Shahrour, Lucía Conde, Joaquín Dopazo, Jaime Huerta, David Montaner, Pablo Mínguez, Ignacio Medina, Susana Vegas-Azcárate, Joaquín Tárraga, Kasper Daniel Hansen

Nº de Participantes: 30

Horas lectivas: 40

Título: Perspectivas Bioinformáticas de la Genómica Comparativa, Funcional y Estructural

Fechas: 26 -31 de Marzo 2007

Breve Descripción: A través de sesiones teóricas y ejemplos prácticos los estudiantes adquirirán la experiencia necesaria para abordar preguntas científicas utilizando datos de expresión génica y poder resolverlas. Una atención especial se pondrá en diversos aspectos (muchas veces dejados de lado) como la puesta a prueba de múltiples hipótesis (multiple testing) y la anotación funcional.

Director: Hernán Dopazo

Ponentes: Hernán Dopazo, Joaquín Dopazo, David Montaner

Nº de Participantes: 30

Horas lectivas: 20

Título: VI - BioSapiens European School in Bioinformatics

Fechas: 26 de Abril – 2 de Mayo 2007

Breve Descripción: The objective of the BioSapiens is to provide a large scale, concerted effort to annotate genome data by laboratories distributed around Europe, using both informatics tools and input from experimentalists.

Director: Marc A. Martí Renom

Título: Quantitative analysis of molecular and cellular mechanisms at the synapse, Neural mechanisms of learning and memory

Fechas: 2 - 4 de Mayo 2007

Breve Descripción: Cursos Magistrales de la Cátedra Santiago Grisolia

Director: Vicente Felipo

Ponentes: Dr. Erwin Neher, Dr. Richard G.M. Morris

Nº de Participantes: 195

Horas lectivas: 6

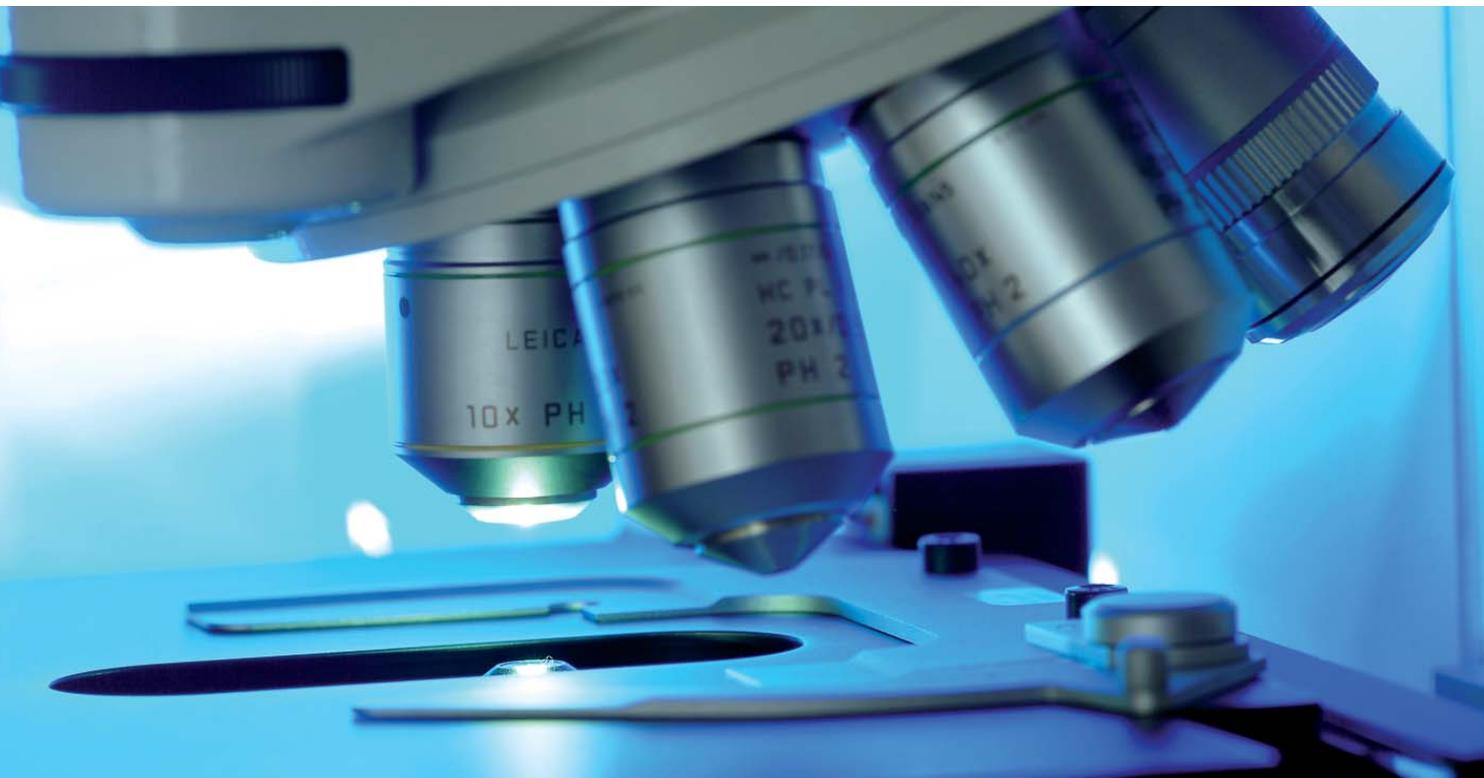
Título: Curso Básico sobre la Utilización y Análisis de Microarrays

Fechas: 22 - 25 de Mayo 2007

Breve Descripción: Curso básico sobre utilización y análisis de microarrays

Directores: José Antonio Horcajadas y Carlos Simón

Horas lectivas: 32



Programas Docentes

Título: Second Course on Molecular Evolution, Phylogenetics and Phylogenomics*Fechas:* 21 - 25 de Mayo 2007*Breve Descripción:* Curso teórico-práctico de filogenia y evolución*Directores:* Hernán Dopazo, Toni Gabaldón*Ponentes:* Fátima Al-Shahrour Jaime Huerta Leonardo Arbiza Toni Gabaldón Hernán Dopazo*Nº de Participantes:* 30*Horas lectivas:* 40**Título: EANS Research Course 2007***Fechas:* 17 - 21 de Junio 2007*Breve descripción:* Curso de introducción a la investigación en Neurocirugía, de la Asociación Europea de Sociedades de Neurocirugía*Directores:* A. Gonçalves-Ferreira y J.A. Barcia*Nº de participantes:* 80*Horas lectivas:* 12**Título: Curso de Doctorado Citómica***Fechas:* 18 - 22 de Junio 2007*Breve Descripción:* Avances en las metodologías de análisis celular*Directores:* José Enrique O'Connor, Alberto Alvarez Barrientos*Ponentes:* José Enrique O'Connor, Alberto Alvarez Barrientos, Jordi Pétriz, Jaume Comas, José Carlos Segovia, Pilar León, María José Gómez-Lechón*Nº de Participantes:* 18*Horas lectivas:* 40**Título: Practical Course on Phosphoproteomics***Fechas:* 19 - 22 Junio 2007*Breve Descripción:* Curso práctico de caracterización de proteínas fosforiladas mediante técnicas de proteómica. Cubre distintas técnicas de purificación, detección y cuantificación de proteínas y péptidos fosforilados.*Directores:* Manuel Sánchez del Pino y Luz Valero*Ponentes:* Winfried Girg (QIAGEN), Christian Feckler (QIAGEN), Martin R. Larsen (University of Southern Denmark, Odense, Denmark), Bernd Bodenmiller (Institute for Molecular Systems Biology, Swiss Federal Institute of Technology, Zurich, Switzerland), Volker Kruff (Applied Biosystems), Phil Jackson (Applied Biosystems), Manuel Sanchez del Pino (CIPF), Luz Valero (CIPF) y Laura Cantero (CIPF)*Nº de Participantes:* 13*Horas lectivas:* 30**Título: Practical Microarray Data Analysis***Fechas:* 25 - 27 de Junio 2007*Breve Descripción:* Curso práctico de análisis de datos de microarrays*Director:* Joaquín Dopazo*Ponentes:* Joaquín Dopazo, Fátima Al-Shahrour, David Montaner*Nº de Participantes:* 30*Horas lectivas:* 24**Título: Curso de Doctorado Análisis****Citómico de la Señalización Celular***Fechas:* 25 - 29 de Junio 2007*Breve Descripción:* Avances en el análisis de la señalización intercelular e intracelular*Directores:* José Enrique O'Connor, Alberto Alvarez Barrientos*Ponentes:* José Enrique O'Connor, Alberto Alvarez Barrientos, Amparo Mir, Ron Kooijman, Elizabeth Hooghe-Peters, Robert Hooghe, Beatriz Albella, María Luisa Gil, José María Sánchez Puelles, José Luis Mullor*Nº de Participantes:* 23*Horas lectivas:* 30**Título: Course on Microarray Data Analysis***Fechas:* 24 - 26 de Septiembre 2007*Breve Descripción:* Curso teórico-práctico de análisis de datos de microarrays*Director:* Joaquín Dopazo*Ponentes:* Joaquín Dopazo, Fátima Al-Shahrour, David Montaner*Nº de Participantes:* 30*Horas lectivas:* 24**Título: Course on Microarray Data Analysis***Fechas:* 1 - 3 de Octubre 2007*Breve Descripción:* Curso teórico-práctico de análisis de datos de microarrays*Director:* Joaquín Dopazo*Ponentes:* Joaquín Dopazo, Fátima Al-Shahrour, David Montaner*Nº de Participantes:* 30*Horas lectivas:* 24

Programa especializado en Instalaciones Radioactivas

El Centro ha realizado un gran esfuerzo en formación de sus investigadores y personal de apoyo a la investigación, impartándose en el CIPF diversos cursos de Supervisores y Operadores de Instalaciones Radiactivas. En concreto, durante el 2007 se han formado:

- **3 Supervisores** en el campo de aplicación de Laboratorios con Fuentes no Encapsuladas
- **13 Operadores** en el campo de aplicación de Laboratorios con Fuentes no Encapsuladas
- **1 Supervisor** en el campo de aplicación de Control de Procesos, técnicas analíticas y otras actividades de bajo riesgo
- **2 Operadores** en el campo de aplicación de Control de Procesos, técnicas analíticas y otras actividades bajo riesgo
- **2 Operadores** de Instalaciones de Radiodiagnóstico General
- **11** como Personal Profesionalmente expuesto a radiaciones ionizantes

Así mismo, el CIPF a través del Servicio de Protección Radiológica ha impartido cursos de Protección Radiológica Básica para personal en formación al que han asistido un total de 20 personas.

Programas en Prevención de Riesgos Laborales

El Centro de Investigación Príncipe Felipe, concede un interés prioritario y considera como uno de los principios básicos de su gestión, la promoción de la mejora continua de las condiciones de trabajo de todo el personal del Centro, y del personal externo que desarrolle algún tipo de actividad en el mismo, como medio para proteger la integridad y salud de las personas, las instalaciones y el medio ambiente.

Siguiendo esta política, el Departamento de Prevención del CIPF, tiene como finalidad principal el impulsar la integración de la actividad preventiva en todas las actividades que se realicen en el Centro, mediante la elaboración y el desarrollo de los diferentes procedimientos que constituyen su Sistema de Gestión de Prevención de Riesgos Laborales. Esto supone desarrollar, entre otras, las siguientes actividades: diseñar y aplicar el plan de prevención de riesgos laborales, evaluar los factores de riesgo que puedan afectar a la seguridad y salud, determinar las prioridades en la adopción de acciones correctoras, informar y formar al personal, elaborar e implantar los planes de emergencia, elaborar la programación y memoria anual, así como la normativa interna necesaria, o el realizar cualquier otra actividad que fomente entre el personal del CIPF el desarrollo de una cultura preventiva.

Dentro del Plan Anual de Formación en Prevención de Riesgos Laborales correspondiente al año 2007, se impartieron los siguientes cursos:

- Seguridad en laboratorios.
- Gestión de residuos peligrosos.
- Riesgos ergonómicos para trabajos con Pantallas de Visualización de Datos.
- Primeros auxilios.
- Seguridad contra incendios y actuación en emergencias.
- Riesgos específicos en las instalaciones del CIPF.
- Formación para el personal de mantenimiento en: manejo de carretillas elevadoras, trabajos en altura, trabajos eléctricos en baja tensión, y trabajos en espacios confinados.

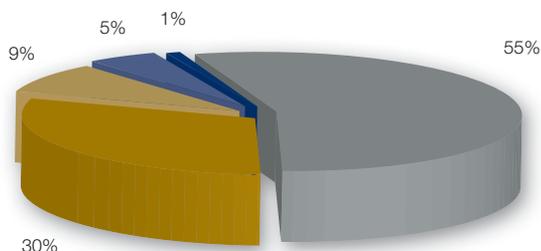
Programas Lingüísticos

Actualmente el CIPF mantiene colaboraciones científicas con instituciones tanto nacionales como extranjeras en todo el mundo y cuenta en su plantilla con científicos de más de 25 nacionalidades distintas. Estas condiciones confieren al CIPF un marcado carácter internacional.

Para facilitar la comunicación entre las instituciones y favorecer la integración del personal que forma parte del Centro, el CIPF dispone de un programa lingüístico en varios idiomas, en el que están inscritos 80 alumnos.

Personal del CIPF

55%	■ Europa
30%	■ América
9%	■ Asia
5%	■ África
1%	■ Oceanía



Biblioteca

La Biblioteca del CIPF tiene como objetivo satisfacer las necesidades de los investigadores de la comunidad científica en áreas muy especializadas de la investigación biomédica. Para ello, facilita el acceso a la información científica más relevante contenida en las publicaciones y documentos de los fondos propios o de otras bibliotecas nacionales e internacionales, por medio del préstamo interbibliotecario.

Durante el año 2007, el CIPF ha estado suscrito a 138 títulos, entre revistas y publicaciones periódicas, y también a las siguientes plataformas electrónicas:

- *Wiley Interscience*, con acceso a aproximadamente 525 títulos.
- *Springer*, con acceso a alrededor de 210 títulos.
- *Science Direct*, con acceso a más de 1700 títulos.

Además, el CIPF ha contado en 2007 con las herramientas de búsqueda y evaluación de acceso online que se citan a continuación:

- *Faculty of 1000*, suscrita por el CIPF.
- *Isi Web of Knowledge*, acceso gratuito facilitado por la FECYT y el MEC.







3 · Reuniones Científicas y Seminarios



MEMORIA CIENTÍFICA - 2007

Reuniones Científicas

Título: Gestión e Integración de información genómica, funcional, proteómica, y de variabilidad (SNPs) en I+D de medicamentos

Fechas: 01 Marzo 2007

Breve Descripción: El workshop pretende mostrar una visión general de la biocomputación y la gestión del conocimiento en la investigación farmacéutica, facilitando el diálogo entre los proveedores de tecnología y sus potenciales usuarios.

Director: Joaquín Dopazo

Ponentes: Miguel Angel Piris, Francesc Calafell, Rubén Artero Allepuz, Emilio Barberá-Gillem, Anna González-Neira, Federico Pallardó Calatayud, Bernardo Celda Muñoz, M^a Carmen Álvarez Abril, Ana Martínez Hortigüela, Carmen Herrero Molina, José Francisco García Bustos, Joan Albert Vericat, Santiago Rodríguez de Córdoba

Nº de participantes: 50

Título: Second Meeting of the Intracellular Proteolysis Network: Recipe / Inproteolysis

Fechas: 07- 09 Marzo 2007

Breve Descripción: Ruta Ubiquitina-Proteasoma y regulación de ciclo celular, transcripción, sistema inmune y nervioso.

Directores: Rosa Farràs (CIPF) y Manuel Rodríguez (CiC-Biogune)

Ponentes: Marc Piechaczyk, Macarena Ferrero, May Morris, Laetitia Linares, Roland Hjerpe, Bernat Crosas, Amanda Denuc, Johanna Scheper, Christine Blattner, Robert Weill, Citlali Gradilla, Edurne Berra, etc

Nº de participantes: 50

Título: XII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Neurociencia

Fechas: 5 -9 Septiembre 2007

Breve Descripción: La Sociedad Española de Neurociencia (SENC) es una sociedad científica sin ánimo de lucro. Desde 1998 la SENC forma parte, como miembro fundador, de la Federación Europea de Sociedades de Neurociencia (FENS). La SENC celebró en Valencia su XII Congreso Nacional durante los días 5 al 9 de Septiembre, con una gran participación de más de 700 investigadores que debatieron durante 4 días los temas más interesantes en el campo de la neurobiología actual.

Directores: Jose Manuel Garcia Verdugo

Nº de participantes: 740

Título: International Symposium on Hyperammonemia and Hepatic Encephalopathy

Fechas: 09-11 Septiembre 2007

Breve Descripción: En este simposio se han reunido los máximos expertos internacionales en investigación sobre Encefalopatía

Hepática para discutir los últimos avances sobre los mecanismos que conducen a las alteraciones neurológicas en la enfermedad, su diagnóstico en fases tempranas de encefalopatía hepática mínima, las implicaciones en la vida diaria de los pacientes y las nuevas aproximaciones terapéuticas propuestas recientemente.

Director: Vicente Felipo

Ponentes: 29 ponentes procedentes de Alemania (4), Austria (1), Canadá (3), EE.UU. (3), España (9), Holanda (1), India (1), Israel (1), Italia (2), Reino Unido (3) y Polonia (1).

Nº de participantes: 164

Título: 2nd Summit of the International Gynaecological Research Society on Reproductive Medicine

Fechas: 8 - 10 Noviembre 2007

Breve Descripción: The topic of the second SGI Summit is in the field of Reproductive Medicine and is entitled "From Embryo and Endometrium to Implantation: The Translational Research". This is a very important area of clinical and basic research with relevant translational impact.

Director: Carlos Simón

Ponentes: T. Fujimori , Francisco Domínguez, Lorraine E. Young, Siladitya Bhattacharya, Hilary O.D. Critchley, Linda C. Giudice, Ashley Moffet, Peter A.W. Rogers, Charles J. Lockwood, Carlos Simon, Aydin Arici, Hugh S. Taylor, Robert N. Taylor, Asgerally T. Falseabas, Sudhansu K. Dey, Olga Genbacev-Krtolica, Paul Bischof, Lesley Regan, Susan J. Fisher, Kristina Gemzell-Danielson, Antonio Pellicer, Thomas D'Hooghe

Nº de participantes: 300

Título: Realidades de la Aplicación Clínica de la Reparación de Tejidos mediante la utilización de Células Madre

Fechas: 15 - 16 de Noviembre 2007

Breve Descripción: Con este Simposio queremos ofrecer una visión lo más amplia posible del panorama actual de la medicina con terapia Celular.

Directores: Jose Manuel Garcia Verdugo y Felipe Prosper

Ponentes: Dr. Francisco Blanco, Dr. Jose Becerra, Dr. Francisco Fernandez Aviles, Dr. Felipe Prosper, Dra. Marta Torrabadella, Dra. Marcela del Rio, Dr. Damian Garcia Olmo, Dr. Salvador Martinez, Dr. Jose Lopez Barneo, Dr. Jesús Vaquero y Dr. Juan Bueren

Nº de Participantes: 85

Horas lectivas: 20

Título: VI Reunión de Ácidos Nucleicos y Nucleótidos

Fechas: 22 - 23 Noviembre 2007

Breve Descripción: La VI RANN se celebró en el CIPF y contó con participantes nacionales y del extranjero. Durante la misma se discutieron los últimos avances en el campo de la estructura,

dinámica, función y reconocimiento de ácidos nucleicos desde diversos puntos de vista: biología, biofísica, química, bioinformática y química computacional.

Directores: José Gallego y Susana Rodríguez-Navarro

Ponentes: 34

Nº de participantes: 66

***Título:* CAMDA 2007, The 7th International Conference for the Critical Assessment of Microarray Data Analysis**

Fechas: 13 - 14 Diciembre 2007

Breve Descripción: CAMDA 2007 offers researchers from computer science, statistics, molecular biology, and other areas an opportunity to benefit from the critical evaluation of various techniques in microarray data analyses.

Directores: Joaquín Dopazo, Fátima Al-Shahrour, Ana Conesa, David Montaner

Ponentes: Benjamín Blencowe, Sandrine Dudoit, Toni Whistler, Pihur Vasyi, Susmita Datta, Somnath Datta, Madhu Bhattacharjee, Catherine Botting, Mikko Sillanpää, Jim Fuite, Suzanne D Vernon, Gordon Broderick, John Quackenbush, Dana Farber, Wei Pan

Nº de participantes: 100

Seminarios

El programa de seminarios científicos está constituido por una conferencia semanal en la que participan científicos tanto nacionales como extranjeros. Los seminarios están dirigidos tanto a los grupos de investigación internos, como a los centros de investigación biomédica y hospitales de la Comunidad Valenciana. Estos seminarios tienen lugar en el Salón de Actos del Centro de Investigación Príncipe Felipe.

Durante el 2007 se celebraron los siguientes seminarios:

Enero

Dra. Marta Llansola

Laboratorio de Neurobiología
Centro de Investigación Príncipe Felipe
Alternaciones en transducción de señales asociadas a receptores metabotrópicos de glutamato en hiperamonemia crónica y encefalopatía hepática
12/01/2007

Dr. Jorge L. Arias

Laboratorio de Psicología
Facultad de Psicología, Universidad de Oviedo
Orientación espacial y desarrollo postnatal de estructuras límbicas en cerebro de rata
19/01/2007

Dr. José Ramón Murguía Ibáñez

Instituto de Biología Molecular y Celular de Plantas
Universidad Politécnica de Valencia
Identificando dianas moleculares y mecanismos de acción de fármacos de acción de fármacos con la levadura *S. cerevisiae*
26/01/2007

Febrero

Dra. Rosa M. Guasch

Laboratorio de Patología Celular
Centro de Investigación Príncipe Felipe
RhoE regula la proliferación y supervivencia de las células de glioblastoma U 87
02/02/2007

Dr. Jesús Ángel Prieto Ruiz

Laboratorio de Organización Celular
Centro de Investigación Príncipe Felipe
Regulación de la expresión génica de la subunidad de transporte

mitocondrial Tim23: Caracterización de la región promotora
09/02/2007

Josep Villanueva

Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
New York, USA
The Origin of tumor-specific serum peptidome patterns
13/02/2007

Dr. Lisardo Boscá

Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols
CSIC, Madrid
Inflamación, arteriogénesis y patología cardiovascular
16/02/2007

Dra. Isabel Pérez Arellano

Laboratorio de Reconocimiento Molecular
Centro de Investigación Príncipe Felipe
Analizando glutamato 5-quinasa: diferentes dominios, diferentes funciones. Aproximaciones clínicas.
23/02/2007

Marzo

Dr. Jorge Martín Pérez

Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols
CSIC, Madrid
Importancia de las quinasa Src en la señalización celular y en cáncer de mama
02/03/2007

Dr. Francisco E. Olucha

Departamento de Anatomía y Embriología Humana
Fac. de Medicina y Odontología, Universitat de Valencia
Papel del núcleo incertus tegmental en la modulación del estrés sobre procesos de aprendizaje
09/03/2007

Dr. Jesús Jiménez-Barbero

Centro de Investigaciones Biológicas
CSIC, Madrid
Interacciones Carbohidrato-Proteína. Una visión 3D utilizando
RMN
15/03/2007

Dr. Jaime Font de Mora

Laboratorio de Biología Molecular y Celular
Centro de Investigación Príncipe Felipe
Nuevas bases moleculares de la oncogenicidad inducida por
AIB1
23/03/2007

Dr. Robert Luxenhofer

Technische Universität München, Alemania
Poly(2-oxazoline): A versatile polymer for biomedical applications
28/03/2007

Dr. David Craik

Institute for Molecular Bioscience
University of Queensland, Australia
The discovery and applications of the cyclotides: ultra stable
peptides with applications in drug design
30/03/2007

Abril

Dr. Manuel Álvarez Dolado

Laboratorio de Regeneración Celular
Centro de Investigación Príncipe Felipe
Posibles terapias celulares para el tratamiento de ataxias y
epilepsia
13/04/2007

Dra. Beatriz Jiménez

Laboratorio de Biología Estructural

Centro de Investigación Príncipe Felipe
Alternativas basadas en RMN para el estudio de sistemas
biológicos
20/04/2007

Dr. Emilio Geijo

Departamento de Fisiología
Fac. de Medicina, Instituto de Neurociencias de Alicante
Universidad Miguel Hernández, Alicante
Alternaciones morfológicas y electrofisiológicas de la corteza
cerebral del ratón mutante del gen implicado en el origen de la
Lisencefalia (el gen Lis1)
27/04/2007

Mayo

Dr. Edward Turos

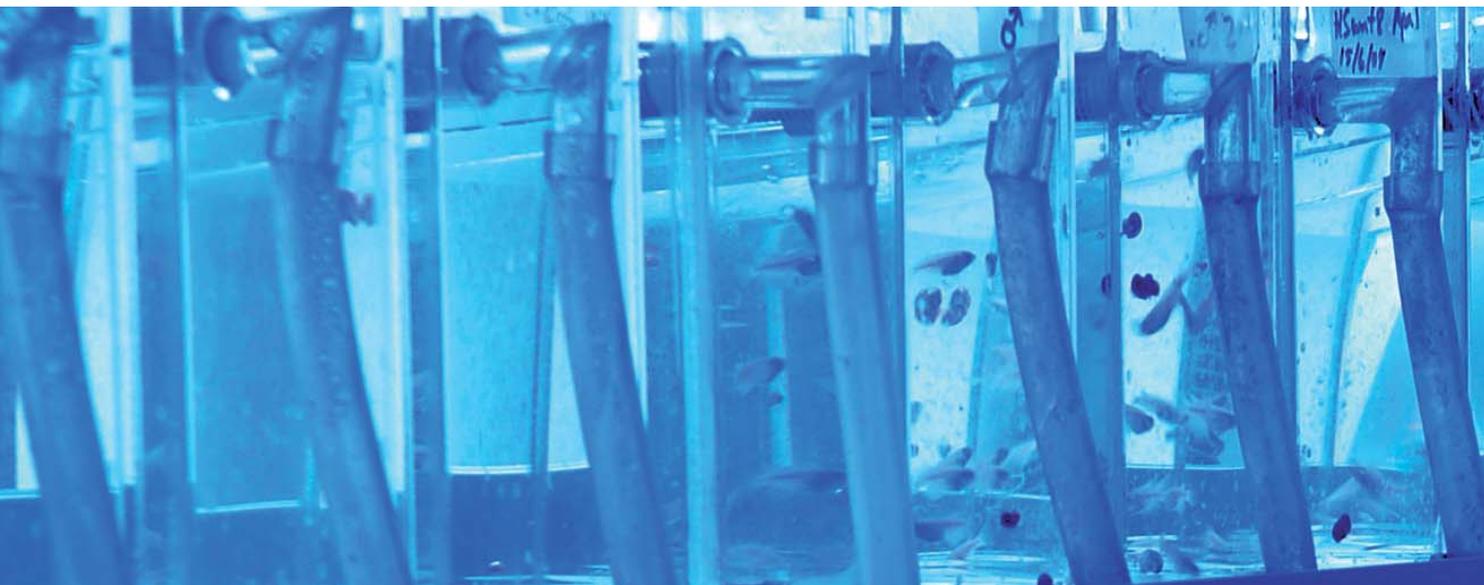
Professor of Chemistry
University of South Florida, Westley Chapel, Florida, USA
Nanobiotics: Novel polyacrylate nanoparticle antibiotics for MRSA
infections
04/05/2007

Dr. José Luis Mullor

Laboratorio de Diferenciación de Células Troncales
Centro de Investigación Príncipe Felipe
Estudio de la diferenciación de las células troncales utilizando
embriones vertebrados no mamíferos
18/05/2007

Dr. Óscar Millet

Centro de Investigación Cooperativa en Biociencias
CIC Biogune, Bilbao
Towards a better knowledge of protein stability in the cell
environment. The role of protein surface
25/05/2007



Junio

Dr. Ángel Núñez

Departamento de Anatomía, Histología y Neurociencia
Fac. de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid
Modulación de la transferencia de la información táctil en los núcleos de la columna dorsal
01/06/2007

Dr. José Gallego

Laboratorio de Estructura y Simulación Molecular
Centro de Investigación Príncipe Felipe
Estructura y dinámica de motivos funcionales de ARN
08/06/2007

Pau Pascual García

mRNA Transport Lab
Centro de Investigación Príncipe Felipe
Sus1, connection beginning and late transcription processes
15/06/2007

Ana M. Blanco

Laboratorio de Patología Celular
Centro de Investigación Príncipe Felipe
Papel de los receptores TLR4/IL-1RI en el daño inflamatorio inducido por el etanol en hígado y cerebro
22/06/2007

Dr. Mario Piccioli

Magnetic Resonance Centre (CERM)
Department of Chemistry, University of Florence
NMR structures of metalloproteins: new (and old) approaches
29/06/2007

Julio

Dr. Antonio Gabaldón

Departamento de Bioinformática
Centro de Investigación Príncipe Felipe
Using genome context analysis to predict protein function and discover new disease genes
13/07/2007

Septiembre

Dr. Verónica Palma

Universidad de Chile
Role of Sonic Hedgehog (Shh)- Gli signalling in neural stem and progenitor cell division in vertebrate brain development
07/09/2007

Dr. Walid A. Houry

Department of Biochemistry
University of Toronto
Navigating the Hsp90 molecular chaperone network
14/09/2007

Dr. Marc A. Martí Renom

Departamento de Bioinformática
Centro de Investigación Príncipe Felipe
Comparative docking on protein structure models of ten tropical disease genomes
28/09/2007

Octubre

Dr. Ethel Queralt

Laboratorio de transporte de ARN
Centro de Investigación Príncipe Felipe
Mitosis regulation by Separase and PP2A phosphatase: an example of specificity in phosphatases.
19/10/2007

Dr. John T. Welch

Department of Chemistry
University of Albany
New approaches to understanding dialysis related amyloidosis: the genetic cassette strategy for the synthesis of inhibitors of beta-2-microglobulin fibrillation
26/10/2007

Noviembre

Dr. Marta Bruix

Instituto de Química Física Rocasolano
CSIC, Madrid
Estructura y Estabilidad de proteínas por RMN
09/11/2007

Dr. Gema Medina-Gómez

Department of Clinical Biochemistry
Addenbrooke's Hospital, UK
Adipose tissue expandability and lipotoxicity
15/11/2007

Dr. José Luís Neira

Instituto de Biología Molecular y Celular
Universidad Miguel Hernández, Alicante
Interfering with the quaternary arrangement of the capsid protein of HIV-1
16/11/2007

Dr. Inmaculada Cobos

Departamento de Biología Celular
Universidad de Barcelona
Control al desarrollo de las interneuronas GABAérgicas corticales por los genes Dix: implicaciones en epilepsia
30/11/2007

Diciembre

Prof. Gerald B. Hammond

Department of Chemistry
University of Louisville, Kentucky, USA
Retos y oportunidades en la investigación etnoquímica en el siglo XXI. La experiencia peruana
21/12/2007





4 · Programas Científicos



MEMORIA CIENTÍFICA - 2007

Programas Científicos

El CIPF destina sus recursos a investigación básica y aplicada bajo un enfoque integrado, favoreciendo la interacción de los tres programas fundamentales sobre los que se sienta su actividad científica:

- 1_Programa de Medicina Regenerativa
- 2_Programa de Descubrimiento de Nuevos Fármacos
- 3_Programa de Biomedicina

El **Programa de Medicina Regenerativa** está orientado fundamentalmente a la investigación de la biología celular y molecular de las células troncales; la reprogramación celular; la ingeniería de tejidos y la terapia celular. Se incluyen en este programa los siguientes laboratorios:

- Banco Nacional de Líneas Célulares - Nodo de la Comunidad Valenciana
- Reprogramación Celular
- Neuroendocrinología Molecular
- Cardiorregeneración
- Neuroregeneración
- Biomateriales
- Regeneración Celular
- Citómica
- Diferenciación de Células Troncales
- Regulación de Células Troncales
- Morfología Celular

El **Programa de Descubrimiento de Nuevos Fármacos** está dirigido fundamentalmente a la identificación y validación de nuevas dianas moleculares en patología humana, y al diseño de compuestos con posible actividad farmacológica. Para el desarrollo de este programa, se está incorporando la experiencia y medios técnicos necesarios de los laboratorios que se citan seguidamente:

- Biología de Células Epiteliales
- Biología Sensorial
- Transporte de ARN
- Modelos Animales
- Hematología Molecular
- Farmacología Molecular
- Péptidos y Proteínas
- Biología Estructural
- Moléculas Orgánicas
- Estructura y Simulación Molecular
- Polímeros Terapéuticos
- Bioinformática y Genómica

El programa de **Biomedicina**, que actualmente aglutina a once grupos de investigación, centra principalmente su trabajo en el estudio de las bases moleculares de algunas enfermedades humanas tales como: enfermedades autoinmunes, alcoholismo y síndrome alcohólico fetal, hiperamonemia y encefalopatía hepática, cáncer, enfermedades mitocondriales, degeneración neuronal o esclerosis múltiple. Los grupos que forman parte de este programa son:

- Laboratorio de Biología Molecular del Cáncer
- Laboratorio de Biología Celular y Molecular
- Laboratorio de Neurotransmisores
- Laboratorio de Neurobiología
- Laboratorio de Patología Celular
- Laboratorio de Esclerosis Múltiple
- Laboratorio de Patología Autoinmune
- Laboratorio de Biología Celular
- Laboratorio de Genética Molecular
- Laboratorio de Organización Celular
- Laboratorio de Reconocimiento Molecular

Programas Científicos

Programa de Medicina Regenerativa

Investigadores

Amparo Galán Albiñana
Anabel Marqués Marí
Diana María Valbuena Perilla

Técnicos Superiores

Eva Sánchez Chiva
M^a Eugenia Póo Llanillo

Técnicos de Apoyo

Eva Gómez Sánchez
Verónica Ruiz Nieto
Silvia Sánchez-Luengo Murcia

Colaboradores

Masa Aleckovic
Yin Lau Lee
Marcia Riboldi
Irene Cervelló Alcaraz
Francisco Delgado Rosas
Raúl Gómez
José Vicente Medrano Plaza
Ismael Navarro Sonia Herraiz
José Teruel López

Colaboraciones científicas

José María Mato
(CIC BioGUNE, País Vasco)
Susan Fisher, Olga Genbacev
(Departamento de Biología Celular, Universidad de California San Francisco)
Peter Andrews/Harry Moore
(Sheffield University UK)
Marc Pechanski, Cecile Martinat
(INSERM Paris)
Anis Feki, Marisa Jaconi
(Geneva University Hospital, Suiza)
Heli Skottman
(University of Tampere, Finlandia)
Outi Hovatta
(Karolinska Institutet, Suecia)

DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD INVESTIGADORA

El principal objetivo del Banco de Líneas Celulares consiste en la derivación de líneas de células madre de origen embrionario (hESC) como soporte fundamental para su posterior aplicación en medicina regenerativa. Las hESCs se caracterizan por ser capaces de autoperpetuarse indiferenciadas de forma ilimitada in vitro, y bajo condiciones adecuadas, de presentar el potencial de diferenciarse a cualquier tipo celular de las tres capas germinales, ectodermo, mesodermo y endodermo. En este sentido, nuestro grupo está trabajando principalmente, en la derivación de nuevas líneas celulares de grado terapéutico obtenidas a partir de preembriones criopreservados, en la derivación de líneas desde preembriones con alteraciones monogénicas específicas, y en la creación de líneas celulares manteniendo la viabilidad embrionaria. A nivel de investigación básica estamos trabajando en la polaridad celular como mecanismo para mantener la indiferenciación celular y en un método propio de criopreservación de células madre embrionarias humanas en ausencia de sustancias animales para su futura utilización en medicina regenerativa.





Responsable

Carlos Simón Vallés

(csimon@cipf.es)

Banco Nacional de Líneas Celulares

Nodo de la Comunidad Valenciana

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Derivación de líneas de células madre de origen embrionario humanas de grado terapéutico.

Este trabajo se realiza sobre un soporte celular de origen humano, fibroblastos humanos, evitando el uso de componentes animales, facilitando su posterior uso en ensayos clínicos. La derivación de nuevas líneas celulares a partir de preembriones criopreservados de larga duración debe realizarse en condiciones GMP necesarias para su aplicación terapéutica. Además, todas las líneas celulares deben presentar elevada actividad telomerasa y un perfil inmunohistoquímico y molecular característico. Cada línea celular es única y necesaria para el desarrollo de terapias regenerativas.

Tras realizar la derivación y caracterización de las líneas VAL3, VAL4 y VAL5, recientemente se ha llevado a cabo su depósito en el Banco Nacional de Líneas Celulares. En este momento ya están registradas y pueden ser solicitadas por grupos de investigación para desarrollar sus trabajos.

http://www.isciii.es/htdocs/terapia/terapia_lineas.jsp

Derivación de líneas celulares a partir de blastocistos con alteraciones monogénicas específicas.

Se está llevando a cabo la derivación de líneas celulares a partir de blastocistos con alteraciones monogénicas específicas causantes de enfermedades hereditarias humanas, cedidos para esta investigación por las pacientes que acceden al programa de Diagnóstico Genético Preimplantatorio del IVI para posteriormente, tratar de reemplazar el gen mutado por un gen funcional, rescatando, total o parcialmente, el fenotipo debido a la mutación.

Derivación de nuevas líneas de células madre embrionarias humanas sin destrucción del preembrión.

Hemos solicitado permiso a la Comisión de Seguimiento y Control de la Donación y Utilización de Células y Tejidos Humanos para trabajar en la derivación de nuevas líneas desde la blastómera obtenida de un preembrión de 2-3 días de forma que se consiga mantener la viabilidad embrionaria a la vez que obtenemos la línea celular.

Utilización de sistemas de señalización fluorescentes.

Buscamos sistemas de señalización fluorescentes (EGFP, CFP etc.) que permitan el marcaje de las líneas celulares in vivo e in vitro, mediante la transfección de vectores.

Estudio de soportes para el crecimiento y propagación de hESCs en estado indiferenciado.

Esta línea de investigación incluye el estudio de biomateriales como soporte alternativo para la derivación de nuevas líneas en ausencia de componentes de origen animal.

PUBLICACIONES 2007

1. Krtolica A., Genbacev O., Escobedo C., Zdravkovic T., Nordstrom A., Valbuena D., Nath A., Simón C., Mostov K., Fisher S.J., **Disruption of apical-basal polarity of Human Embryonic Stem Cells enhances hemoendothelial differentiation.** Stem Cells. 2007; 25(9): 2215-2223.
2. Cervelló I., Martínez-Conejero J.A., Horcajadas J.A., Pellicer A., Simón C., **Identification, characterization and co-localization of label-retaining cell population in mouse endometrium with typical undifferentiated markers.** Hum Reprod. 2007; 22(1): 45-51.
3. Horcajadas J.A., Pellicer A., Simón C., **Wide genomic analysis of human endometrial receptivity. New times, new opportunities.** Human Reprod Update. 2007; 13(1): 77-86.
4. García-Velasco J.A., Coelingh Bennink H.J.T., Epifanio R., Escudero E., Pellicer A., Simón C., **High dose recombinant LH add-back strategy using high dose GnRH antagonist is an innovative protocol compared to Standard GnRH antagonist.** Reprod Biomed Online. 2007; 15(3): 280-287.
5. Cervero A., Domínguez F., Horcajadas J.A., Quiñonero A., Pellicer A., Simón C., **Embryonic adhesion is not affected by endometrial leptin receptor gene silencing.** Fertil Steril. 2007; 88: 1086-1092.
6. Horcajadas J.A., Diaz-Gimeno P., Pellicer A., Simón C., **Uterine receptivity and the ramifications of ovarian stimulation on endometrial function.** Semin Reprod Med. 2007; 25(6): 454-460.
7. Sánchez M., Alamá P., Gadea B., Soares S.R., Simón C., Pellicer A., **Fresh human orthotopic ovarian cortex transplantation: Long-term results.** Hum Reprod. 2007; 22(3): 786-791.
8. Martínez S., Garrido N., Coperías J.L., Pardo F., Desco J., García-Velasco, Simón C., Pellicer A., **Serum Interleukin (IL)-6 levels are elevated in women with minimal-mild endometriosis.** Hum Reprod. 2007; 22 (3): 836-842.
9. Soares S.R., Simón C., Remohí J., Pellicer A., **Cigarette smoking affects uterine receptiveness.** Hum Reprod. 2007; 22(2): 543-547.
10. Garrido N., Melo M.A.B., Simón C., Remohí J., Pellicer A., Meseguer M., **Ovarian stimulation length, number of follicles higher than 17 mm and estradiol on the day of human chorionic gonadotropin administration are risk factors for multiple pregnancy in intrauterine insemination.** Reprod. Med. Biol. 2007; 6: 19-26.
11. Alvarez C., Martí-Bonmati L., Novella-Maestre E., Sanz R., Gómez R., Fernández-Sánchez M., Simón C., Pellicer A., **Dopamine agonist cabergoline reduces hemoconcentration and ascites in hyperstimulated women undergoing assisted reproduction.** J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92(8): 2931-2937.
12. Martínez-Conejero J.A., Simón C., Pellicer A., Horcajadas J.A., **Is ovarian stimulation detrimental to the endometrium?** Reprod Biomed Online. 2007; 15(1): 45-50.
13. Rubio C., Rodrigo L., Mercader A., Mateu E., Buendía P., Pehlivan T., Vitoria T., De los santos M.J., Simón C., Remohí J., Pellicer A., **Impact of chromosomal abnormalities on preimplantation embryo development.** Prenat Diagn. 2007; 27(8): 748-756.
14. Alvarez C., Alonso-Muriel I., García G., Crespo J., Bellver J., Simón C., Pellicer A., **Implantation is apparently unaffected by the dopamine agonist Cabergoline when administered to prevent ovarian hyperstimulation syndrome in women undergoing assisted reproduction treatment: a pilot study.** Hum Reprod. 2007; 22(12): 3210-3214.
15. Sánchez-Luengo S., Simón C., **Tratamiento con células madre.** Anales de Pediatría Continuada. 2007; 5(3): 172-175.
16. Simón C., Pellicer A., **Stem cells in human reproduction, basic science and therapeutic potential.** Informa Healthcare. 2007.
17. Romeu M., Simón C., Pellicer A., **Adult stem cells in the human ovary: hope or fiction? Stem cells in human reproduction, basic science and therapeutic potential.** Informa healthcare. 2007; 45-52.
18. Galán A., Pellicer A., Simón C., **Human embryonic stem cell culture in feeder-free, xeno-free conditions. Stem cells in human reproduction, basic science and therapeutic potential.** Informa healthcare. 2007; 169-181.
19. Cervelló I., Simón C., **Adult stem cells in the uterus. Advances in fertility studies and reproductive medicine.** Besins healthcare. 2007; 161-166.
20. Domínguez F., Simón C., **La Implantación. Obstetricia y Medicina Materno-Fetal.** Médica Panamericana. 2007; 161-165.
21. Galán A., Simón C., **Modelo de investigación básica con células madre embrionarias. Investigación biomédica en España: aspectos bioéticos, jurídicos y científicos.** COMARES. 2007: 113-150.
22. Marqués-Marí A.I., Simón C., **Diferenciación de ovocitos a partir de células madre. Cuadernos de Medicina Reproductiva. Vol. 13; Nº 3.** Adalia Farma. 2007; 83-90.
23. Bonilla-Musoles F., Raga F., Bonilla F. Jr., Simón C., **De los Santos M.J., Fecundación y anidación. Obstetricia, Reproducción y Ginecología Básicas.** Médica Panamericana. 2007; 701-734.
24. Labarta E., Bosch E., Simón C., Pellicer A., Remohí J., **Anovulación (I). Obstetricia, Reproducción y Ginecología Básicas.** Médica Panamericana. 2007; 789-799.
25. Bosch E., Labarta E., Simón C., Pellicer A., Remohí J., **Anovulación (II). Obstetricia, Reproducción y Ginecología Básicas.** Médica Panamericana. 2007; 801-808.



Responsable

Miodrag Stojkovic
(mstojkovic@cipf.es)

Reprogramación Celular

DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD INVESTIGADORA

El interés científico del laboratorio de Reprogramación Celular se centra en cuatro áreas distintas con un objetivo común: la terapia celular. De un lado, la obtención de células madre específicas de paciente haciendo uso de dos técnicas distintas, la transferencia nuclear y la reprogramación directa. Por otro lado, el desarrollo de protocolos de diferenciación dirigida para la obtención de células con características neurales, cardiomiocitos funcionales y adipocitos, empleando para ello tanto hESC como progenitores neurales procedentes de tejido adulto (en el caso de la diferenciación neural). Como una tercera área de interés, nuestro grupo está interesado en el diseño y optimización de procedimientos de cultivo de hESC en condiciones "animal-free", que sin duda alguna van a ser necesarios para futuras aplicaciones terapéuticas. Por último, nuestro interés se extiende además al potencial uso de las células madre adultas en terapia celular. Así pues, la cuarta área de interés se centra en identificar y propagar ex vivo las células madre de la sangre periférica. Estas células madre hematopoyéticas (HSC), al igual que la mayoría de células madre adultas, poseen la capacidad de auto-renovarse y diferenciarse hacia diferentes linajes celulares; de modo que se presentan como una fuente importante de células madre para la terapia de determinados trastornos malignos, genéticos y autoinmunes. En esta línea, y para favorecer la actividad ex vivo de las HSC, así como para prolongar su viabilidad; estamos interesados en discernir el papel de algunos factores implicados en la interacción entre dichas células y su nicho in vivo.

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Transferencia Nuclear.

Nuestro objetivo se centra en la obtención de células madre específicas de paciente mediante el uso de dos técnicas distintas, la transferencia nuclear de células somáticas (SCNT) y la reprogramación directa (RD). Las células madre específicas de paciente obtenidas por transferencia nuclear (NTESCs) y por RD (iPS) ofrecen la gran ventaja de eliminar los tratamientos inmunosupresores a los que se vería sometido el paciente tras el trasplante de células no isogénicas. Además, ambos tipos de células ofrecen un gran abanico de posibilidades para el estudio de enfermedades humanas in vitro, el ensayo toxicológico de fármacos o el estudio del efecto de las proteínas mitocondriales de origen ovocitario sobre las NTESCs. Además, tanto la SCNT como la RD permitirían estudiar los mecanismos moleculares implicados en la reprogramación celular de núcleos diferenciados (concretamente las modificaciones epigenéticas), así como sus consecuencias sobre el potencial de las NTESCs y las iPS.

Diferenciación de hESC a precursores neurales.

La diferenciación neural de hESC tiene importantes implicaciones terapéuticas, incluyendo la obtención de oligodendrocitos y neuronas motoras para trasplantes en el tratamiento de lesiones medulares. Durante la lesión de la médula espinal se genera daño neuronal y glial que desencadena una disfunción neurológica.

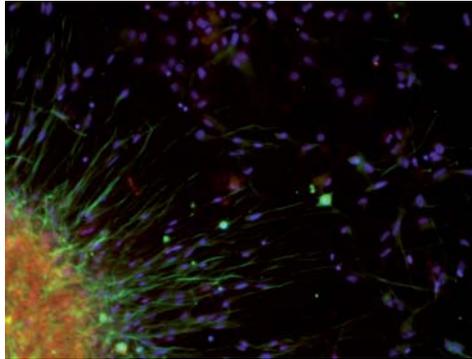
Como consecuencia de la pérdida masiva de oligodendrocitos algunos axones pierden su vaina de mielina y este proceso es solo el inicio de la devastación tisular que ocurre en la médula espinal lesionada. La diferenciación de hESC hacia precursores neurales, especialmente progenitores de los oligodendrocitos (OPC), puede ser una técnica prometedora que determine la eficacia del uso de las hESC para promover la remielinización y recuperación funcional de la médula dañada. Este proyecto se basa en el trasplante celular de OPC y de neuronas motoras derivadas de hESC como estrategia para la recuperación funcional de las ratas con lesión medular.

Diferenciación de hESC a precursores cardíacos.

La isquemia cardíaca es la principal causa de muerte en los países industrializados. Actualmente, el tratamiento óptimo ante un cuadro de fallo cardíaco es el trasplante de corazón, pero la demanda de órganos excede a su disponibilidad, por lo que se hace necesaria la puesta a punto de nuevas tecnologías que permitan reemplazar los tejidos dañados. El propósito de nuestro proyecto es diseñar protocolos de diferenciación dirigida que permitan mejorar el porcentaje de precursores cardíacos obtenidos, evitando el uso de reactivos de origen animal. Además, pretendemos analizar la funcionalidad de las células obtenidas mediante pruebas in vitro y ensayos funcionales. Estos ensayos sin duda permitirán además, revelar nueva información a cerca de posibles estrategias moleculares para aumentar el número y la calidad de las células obtenidas, antes de abordar la fase de trasplantes in vivo utilizando modelos animales o protocolos de terapia clínica de enfermedades cardíacas.

Optimización de procedimientos de cultivo en condiciones de cultivo animal free.

La puesta a punto de sistemas y reactivos que permitan mantener y diferenciar células madre evitando el uso de reactivos animales es crucial antes de plantear cualquier ensayo clínico. El objetivo de esta línea de investigación, es desarrollar procedimientos que permitan obtener células susceptibles de ser empleadas en ensayos clínicos o en ingeniería de tejidos.



Progenitores neurales derivados de células madre embrionarias humanas.

PUBLICACIONES 2007

- Ahmad, S.; Armstrong, L.; Stojkovic, M.; Dimmick, I.; Hyslop, L.A.; Stojkovic, P.; Strachan, T.; Figueiredo, F.C.; Lako, M., *Differentiation of human embryonic stem cells into corneal epithelial like cells by in vitro replication of the corneal epithelial stem cell niche*. Stem Cells. 2007; 25:1145-1155.
- Allegrucci, C.; Wu, Y.C.; Denning, C.N.; Priddle, H.; Mummery, C.L.; Van Oostwaard, D.; Andrews, P.W.; Stojkovic, M.; Smith, N.; Parkin, T.; Yu, L.; Brena, M.R.; Plass, C.; Young, L.E., *Extensive epigenetic variation in DNA methylation between and within human embryonic stem cell lines*. Hum Mol Genet. 2007; 16:1253-1268.
- Cervera, R.P.; Stojkovic, M., *Human embryonic stem cell derivation and nuclear transfer: Impact on regenerative therapeutics and drug discovery*. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2007; 82:310-315.
- Adewumi, O.; Aflatoonian, B.; Ahrlund-Richter, L.; Amit, M.; Andrews, P.W.; Beighton, G.; Bello P.A.; Benvenisty, N.; Berry, L.S.; Bevan, S.; Blum, B.; Brooking, J.; Chen, K.G.; Choo, A.B.H.; Churchill, G.A.; Corbel, M.; Damjanov, I.; Draper, J.S.; Dvorak, P.; Emanuelsson, K.; Fleck, R.A.; Ford, A.; Gertow, K.; Gertsenstein, M.; Gokhale, P.J.; Hamilton, R.S.; Hampl, A.; Healy, L.E.; Hovatta, O.; Hyllner, J.; Imreh, M.P.; Itskovitz-Eldor, J.; Jackson, J.; Jonson, J.L.; Jones, M.; Kee, K.; King, B.L.; Knowles, B.B.; Lako, M.; Lebrin, F.; Mallon, B.S.; Manning, D.; Maysnar, Y.; McKay, R.D.G.; Michalska, A.E.; Mikkola, M.; Mileikovsky, M.; Minger, S.L.; Moore, H.D.; Mummery, C.L.; Nagy, A.; Nakatsuji, N.; O'Brien, C.M.; Oh, S.K.W.; Olsson, C.; Otonkoski, T.; Park, K.-Y.; Passier, R.; Patel, H.; Patel, M.; Pedersen, R.; Pera, M.F.; Piekarczyk, M.S.; Reijo-Pera, R.A.; Reubinoff, B.E.; Robins, A.J.; Rossant, J.; Rugg-Gunn, P.; Schulz, T.C.; Semb, H.; Sherrer, E.C.; Siemen, H.; Stacey, G.N.; Stojkovic, M.; Suemori, H.; Szatkiewicz, J.; Turetsky, T.; Tuuri, T.; van den Brink, S.; Vintersten, S.; Vuoristo, S.; Ward, D.; Weaver, T.A.; Young, L.A.; Zhang, W., *The international stem cell initiative. Characteristics of human embryonic stem cell lines: results from the International Stem Cell Initiative*. Nature Biotechnol. 2007; 25:803-816.
- Choudhary, M.; Stojkovic, P.; Hyslop, L.; Anyfantis, G.; Zhang, X.; Herbert, M.; Murdoch, A.P.; Stojkovic, M.; Lako, M., *Putative role of hyaluronan and its related genes, HAS2 and RHAMM in human early preimplantation embryogenesis and embryonic stem cell characterization*. Stem Cells. 2007; 12: 3045-3057.



Investigadores:

Slaven Erceg
Rita P. Cervera Juanes
Petra Stojkovic
M^a Carmen Escobedo Lucea
Chen Xiong
Zorica Kojic-Becker
Mireia García Roselló
Vanessa Blanca Benito

Predoctorales:

Nuria Martí Gutiérrez
Mohammad Ronaghi
Sonia Prado López

Técnicos Superiores:

María Amparo Pérez

Técnicos de Apoyo:

Darío Melguizo Sanchís
María Lloret Pérez
Juan Ramón Ureña Peralta

Colaboraciones científicas:

Majlinda Lako
(University of Newcastle upon Tyne, Reino Unido)
Wendy Dean
(Babraham Institute, Cambridge, Reino Unido)
Lorraine Young
(University of Nottingham, Reino Unido)
Celia Andreu Agulló
(Universidad de Valenciana)

Investigadores:

Silvia Sanz González

Ana Sánchez-Pérez

Predoctorales:

María Jesús García Belda

Juan Antonio Martín Aldana

Técnicos Superiores:

Carlos Acosta Umanzor

María Felicidad Cano Jaimez

Técnicos de Apoyo:

Lorena Menes Corrales

Colaboraciones científicas:

Morris White

(Children's Hospital, Harvard, EEUU)

Jens Bruning

(Mouse Genetics Institute, Köln, Alemania)

Anne Weber

(INSERM, Paris, Francia)

Hannah Moyer

(EMBO, Heidelberg, Alemania)

Vicente Andrés

(Instituto de Biomedicina de Valencia, CSIC)

Ramón Gomis

(IDIBAPS, Barcelona)

Eduardo Martín/Valentín Ceña

(Universidad de Castilla y La Mancha)

Jose Luis Trejo/Ignacio Torres

(CSIC: Instituto Cajal, Madrid)

Angela Valverde

(CSIC: Instituto de Biomédicas "Alberto Sols")

Jose Carretero

(Universidad de Salamanca)

Enrique Blázquez

(Universidad Complutense, Madrid)

Julio Moratino

(Universidad de Salamanca)





Responsable
Deborah Burks
(dburks@cipf.es)

Neuroendocrinología Molecular

DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD INVESTIGADORA

Nuestro grupo estudia el papel de las vías de señalización de insulina/IGF-I en la regulación de varios sistemas fisiológicos con el objetivo global de comprender cómo los defectos en la transducción de la señal pueden provocar enfermedades en el ser humano tales como la diabetes y Alzheimer's. En concreto, nuestra investigación está centrada en las proteínas IRS, sustratos principales intracelulares del receptor de insulina. Por ratones deficientes en Irs-2 sabemos que las señales de IRS-2 son esenciales para el desarrollo y la proliferación de las células beta pancreáticas, así como para la regulación de la energía metabólica en los sustratos clásicos de insulina tisulares, consecuentemente los ratones deficientes en IRS-2 presentan un fenotipo diabético. Inversamente, la sobreexpresión de IRS-2 rescata la diabetes a varios modelos de ratones al incrementar la masa de células beta y su protección frente a la apoptosis. Además, durante los últimos años, nuestro laboratorio ha contribuido de manera importante a la idea de que las rutas de señales de IRS-2 son críticas para el correcto funcionamiento y desarrollo cerebral. En particular, hemos demostrado que i) la deficiencia en IRS-2 impide la proliferación neuronal revelando un nuevo papel específico para IRS-2 en la neurogénesis; ii) en los cerebros de los ratones adultos deficientes en IRS-2 hemos observado que la proteína tau asociada a los microtúbulos está hiperfosforilada, un indicador de la enfermedad de Alzheimer. Como la diabetes es un factor de riesgo para desarrollar la enfermedad de Alzheimer, la insulina puede desarrollar cierto papel en desencadenar esta alteración en neurodegeneración. En conclusión, nuestras principales líneas de investigación reflejan las siguientes cuestiones básicas: 1) cómo las señales IRS-2 regulan la progresión del ciclo celular y previenen la apoptosis en las células beta, 2) cómo la deficiencia en IRS-2 contribuye a la neurodegeneración. Por tanto, los ratones deficientes en IRS-2 resultan ser un modelo animal único para evaluar la conexión molecular entre diabetes y disfunción neuronal.

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Análisis de la vía de señalización insulina/IRS-2 como un link molecular entre metabolismo diabético y neurodegeneración.

Existe una correlación entre defectos en la insulina y/o en el receptor de insulina (IR) del cerebro y las enfermedades neurodegenerativas; las personas con diabetes sufren un mayor riesgo de aparición de la enfermedad de Alzheimer (EA) y otras formas de neurodegeneración que pacientes normales. En contraste con el papel en los tejidos periféricos, la insulina y el IR en el cerebro no parecen regular el metabolismo de la glucosa en las neuronas sino más bien contribuir al desarrollo y la supervivencia neuronal a través de la activación de cascadas de señalización cruciales. Además, la insulina puede modular la actividad sináptica implicada en la formación de la memoria, aunque se desconocen los mecanismos moleculares subyacentes a dicha plasticidad sináptica. Se ha estimado que el impacto sanitario y socio-económico de la diabetes (DM) y EA aumentará drásticamente en las próximas décadas debido al envejecimiento progresivo de nues-

tras sociedades y a la prevalencia de hábitos de vida perjudiciales (por ej., dietas hipercalóricas y escasez de ejercicio físico). Siguiendo nuestra línea de investigación de los últimos 8 años, en este proyecto pretendemos elucidar los mecanismos moleculares por los cuales la diabetes y otros desarreglos metabólicos predisponen al desarrollo de enfermedades neurodegenerativas. Nuestra hipótesis de trabajo se basa en que la proteína sustrato para el receptor de insulina 2 (IRS2) representaría un enlace común entre la patología de la diabetes y ciertas manifestaciones de neurodegeneración.

El papel de IRS-2 en la regulación del ciclo-celular de las células beta.

Dado que la proliferación de las células beta representa un mecanismo fundamental para la compensación de dichas células, es importante definir con precisión las señales que gobiernan la maquinaria de su ciclo celular en el páncreas endocrino. Recientemente, hemos observado que las señales IRS-2 son esenciales para una correcta regulación y/o expresión de ciertas proteínas de ciclo celular en células beta, entre las que se incluye p27KIP y cdk4. Nuestros estudios sugieren que la replicación de las células beta en contraste con otros sistemas celulares como las neuronas, tienen un requerimiento absoluto por la vía que incluye las señales de IRS-2, ciclina D y que regulan cdk4 y p27 y consecuentemente desarrollan estrategias las cuales fomenten la función de IRS-2 para estimular la regeneración endógena de las células beta.

Obtención de células productoras de insulina a partir de células troncales embrionarias humanas.

La pérdida de la función de las células β pancreáticas es el elemento común en la fisiopatología de la diabetes mellitus de tipo 1 y la de tipo 2. Desde hace décadas, se han identificado dos estrategias regenerativas destinadas al tratamiento de la diabetes: 1) estimular la proliferación y/o supervivencia de las células beta endógenas o 2) reemplazar la población de células beta dañadas por células exógenas productoras de insulina mediante trasplante. Aunque el trasplante de islotes ha sido aplicado ya en un número limitado de pacientes diabéticos de tipo 1, el mayor inconveniente es la dificultad de obtener un número suficiente de islotes a través de donantes. Las células troncales embrionarias humanas (hESC) poseen virtualmente una replicación ilimitada y se pueden diferenciar a muchos, si no todos, los tipos celulares. Se han publicado en los últimos años resultados sobre la generación de células productoras de insulina a partir de células troncales embrionarias de ratón y más recientemente a partir de células troncales embrionarias humanas. Pero estos métodos tienen varias limitaciones, incluyendo el bajo grado de eficiencia de diferenciación, poco contenido de insulina y la falta de evidencias de que las células productoras de insulina procedan del endodermo. La hipótesis del trabajo de este proyecto es que una estrategia mejor se encuentra en el desarrollo de un protocolo que simula el desarrollo normal del páncreas. Nuestro objetivo fundamental es dirigir, vía la aplicación de factores definidos, hESC a través de estados progresivos para obtener finalmente células productoras de insulina que se asemejen a las células beta humanas maduras. IRS-2 es una molécula clave en el desarrollo, proliferación y supervivencia de las células beta en ratones. Este estudio probará si la sobreexpresión de IRS-2 en hESC puede facilitar la diferenciación de progenitores de origen embrionario a células beta para su utilización en trasplantes. Estos estudios nos proporcionarán una información clínicamente relevante acerca de estrategias moleculares o genéticas para incrementar la disponibilidad y calidad de las células humanas productoras de insulina, lo cual constituye un estudio fundamental para la obtención de medicamentos para aplicar en diabéticos tipo 1 así como tipo 2.

PUBLICACIONES 2007

1. González-Navarro, H.; Vila-Caballer, M.; Pastor, M.F.; White, M.F.; Burks, D.J.; Andres, V., *Plasma insulin levels predict the development of atherosclerosis when IRS-2 deficiency is combined with severe hypercholesterolemia*. Front Biosci. 2007; 12: 2291-8.
2. González-Navarro, H.; Burks, D.J.; Andres, V., *Murine models to investigate the influence of diabetic metabolism on the development of atherosclerosis and restenosis*. Front Biosci. 2007; 12:4439-55.



Cardiorregeneración

Responsable:

José Anastasio Montero Argudo
(jmontero@cipf.es)

DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD INVESTIGADORA

La insuficiencia cardíaca (IC) constituye uno de los principales problemas sanitarios. El músculo cardíaco, a diferencia del esquelético, carece de la capacidad de regeneración tras el daño isquémico. Las modalidades terapéuticas actuales para el tratamiento del fallo por IC son limitadas y van desde la asistencia mecánica al trasplante de corazón. Por ello, el desarrollar estrategias terapéuticas alternativas al trasplante constituye un importante reto.

La regeneración funcional se ha abordado por dos vías:

- 1- Estimulación de la proliferación de los progenitores cardíacos residentes y/o circulantes.
- 2- Implante de células autólogas o alogénicas tales como mioblastos o células troncales adultas.

Nuestro grupo se encuentra centrado en el análisis de la capacidad de las células mesenquimatosas y de las células precursoras hematopoyéticas para reparar el miocardio infartado. El disponer de un modelo de infarto en rata atímica, un protocolo de microscopía electrónica puesto a punto en colaboración con el Dr. J.M. García-Verdugo, así como de un ecógrafo Doppler de alta resolución, nos permite no solo el comparar la capacidad de integración y transdiferenciación de las células humanas trasplantadas, sino de realizar un seguimiento in vivo de la recuperación funcional de los animales sometidos a las distintas terapias. Estos estudios están dirigidos a obtener información sobre la capacidad de reparación de algunos tipos de células troncales humanas adultas que podría ser de interés en el desarrollo de protocolos de uso clínico.

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Estudio del papel de las células troncales adultas y de los precursores endoteliales en el tratamiento del infarto de miocardio.

El objetivo principal de esta línea de investigación es el uso de células mesenquimatosas (MSC) y de precursores endoteliales (CPE) contenidos en la médula ósea humana (MO), con el fin de utilizarlas en una estrategia de cardiomioplastia celular. Se pretende establecer un protocolo en el que se defina el tipo/s celulares más idóneos y la dosis celular adecuada.

En esta anualidad hemos logrado:

1. Demostrar la eficacia de los trasplantes de células mesenquimatosas de distinto origen en la regeneración cardíaca y publicar los resultados en la revista Stem Cells (Fig.1).
2. Realizar un estudio comparado de la eficacia de los precursores hematopoyéticos CD34+ y las células mesenquimales, con el objeto de determinar cuales son más eficaces.

Análisis de factores o moléculas capaces de inhibir la apoptosis de cardiomiocitos cultivados en bajas concentraciones de oxígeno.

La puesta a punto en nuestro laboratorio de cultivos primarios de cardiomiocitos neonatales de rata ha permitido establecer un modelo ex vivo con este tipo celular. Así, para estudiar el fenómeno de muerte celular inducida por hipoxia, los cardiomiocitos son cultivados en hipoxia y se estudia la capacidad de diversos tratamientos de reducir la apoptosis y aumentar la viabilidad de los cardiomiocitos del cultivo. En concreto estamos realizando por un lado tratamientos con mezclas de moléculas derivadas de las células troncales adultas con las que trabajamos y por otro, en colaboración con los laboratorios de Péptidos y Proteínas y Polímeros Terapéuticos, con inhibidores poliméricos capaces de bloquear la ruta apoptótica mediada por Apaf, con resultados prometedores. Parte de estos resultados se han publicado este año en la revista Journal of Medicinal Chemistry. Además, en colaboración con el laboratorio de Farmacología Molecular pensamos estudiar la influencia de factor inducible por hipoxia (HIF-1 α) en la supervivencia celular de las células troncales adultas en condiciones de bajas concentraciones de oxígeno.

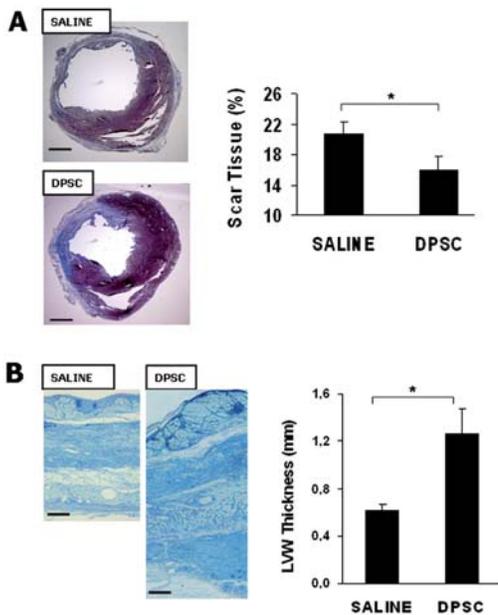


Fig. 1. Efecto del trasplante de células mesenquimales derivadas de la pulpa dentaria (DPSC) en el tamaño del infarto. (A): Sección de corazón representativa de una rata infartada y trasplantada con una solución salina o con DPSC. El área fibrótica del ventrículo izquierdo se calculó mediante la tinción de las secciones de tejido con el reactivo de Masson. (B): Secciones de semifino y cuantificación del grosor de la pared ventricular. Los animales se eutanasiaron 4 semanas post-trasplante. Los valores se expresan en medias \pm SEM y corresponden a $n=9$ para el grupo control y $n=8$ para el grupo trasplantado con DPSC. * $P<0.05$.



Investigadores:

Pilar Sepúlveda Sanchis

Predoctorales:

Ana Armiñan de Benito
M^a Carmen Bartual Olmos

Técnicos Superiores:

Elisa Lledó Feijó

Técnicos de Apoyo:

Carolina Gandía Ventura

Colaboraciones científicas:

Rafael Payá Serrano

(Consorcio Hospital Gral U. Valencia)

Jorge Sánchez

(Hospital Lluís Alcanyis de Xàtiva)

Antoni Bayés-Genis

(Hospital Sant Pau de Barcelona)

Cesar Trigueros

(Fundación Inbiomed, San Sebastián)

Vicente Mirabet Lis

(Centro de Transfusión de la Comunidad Valenciana)

PUBLICACIONES 2007

1. Sepúlveda, P., Encabo, A., Carbonell, F., Miñana, M.D., ***Bcl-2 expression is mainly regulated by JAK/STAT3 pathway in human CD34+ hematopoietic stem cells.*** Cell Death Differ. 2007; Feb14 (2):378-80
2. Sepúlveda, P., Martínez-León, J., García Verdugo, J.M., ***Neoangiogenesis with endothelial precursors for the treatment of ischemia.*** Transplantation Proceedings. 2007; Sep 39(7):2089-94.

Investigadores:

José Miguel Soria López

Predoctorales:

Cristina Martínez Ramos
Vicente Hernández Rabaza
Sandra Vidueira Fernández

Técnicos de Apoyo:

María Peris Sánchez
Ulises Alfonso Gómez Pinedo

Colaboradores:

Olga Bahamonde Ponce
Veronique Benavent Corai
María Carmen Félez Alquezar

Colaboraciones científicas:

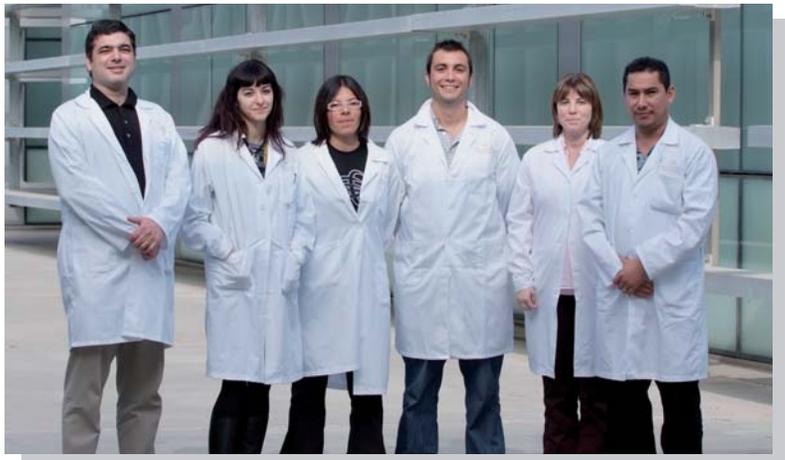
Juan José Canales Conejero
(UVEG-Fundación Hospital General)

G. Raisman y Y. Li
(Spinal Repair Unit, Institute of Neurology, University College London, UK)

J. Ramírez, A. Canales
(Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco, A.C. Centro público CONACYT, Guadalajara, México)

A. Feria Velasco
(Unidad de Morfología de Alta Resolución. CUCBA. Universidad de Guadalajara, Guadalajara, México)

J. Matias-Guiu
(Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España)





Responsable:

Juan A. Barcia
(jbarcia@cipf.es)

Neurorregeneración

DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD INVESTIGADORA

Somos un grupo multidisciplinar que estudia las posibles aplicaciones clínicas de las células troncales neurales. En colaboración con otros laboratorios del centro (Morfología Celular y Biomateriales) y del Hospital General Universitario de Valencia (JM Soria), estamos desarrollando métodos para facilitar el implante y la supervivencia de precursores neurales, facilitar su diferenciación y promover su crecimiento axonal empleando biomateriales como soporte. Nuestro interés fundamental es el tratamiento quirúrgico de enfermedades neurodegenerativas y las producidas por daño cerebral (traumático, vascular o tumoral), y la búsqueda de alternativas de tratamiento a las enfermedades neurológicas farmacorresistentes (como la epilepsia). Por ello, estamos trabajando en el uso de biomateriales para promover la reconstrucción cerebral en modelos de ictus, el uso de biomateriales como soporte para el crecimiento axonal en modelos de Parkinson, y el uso de las células neurales como vectores para el aporte de neurotransmisores.

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Biomateriales y reconstrucción cortical: aplicación en Isquemia.

El principal objetivo de esta línea, es la selección de biomateriales con potencial utilidad como soporte para la regeneración del Sistema Nervioso Central (SNC), permitiendo una adecuada supervivencia y diferenciación neural. Para seleccionar biomateriales óptimos para ser implantados, combinamos estudios tanto "in vitro" como "in vivo" y estudiamos en profundidad diferentes procesos fundamentales como la supervivencia y diferenciación neural y la capacidad funcional de progenitores neurales. Los resultados obtenidos podrían ser aplicados en modelos animales de Isquemia Cerebral u otros tipos de daño cerebral, permitirían un mayor conocimiento de la utilización de biomateriales en el SNC y serían la base para futuras estrategias de regeneración y reconstrucción clínicamente efectivas. Esta línea se realiza en colaboración con el Hospital General Universitario de Valencia, con el laboratorio de Biomateriales y con el laboratorio de Biología Sensorial.

Reconstrucción de la vía nigroestriatal en modelos de enfermedad de Parkinson.

Uno de los posibles motivos del fracaso de los ensayos clínicos de implante de células dopaminérgicas en pacientes parkinsonianos es que las células implantadas en el estriado, a pesar de que sobreviven, liberan dopamina de manera independiente del control de la sustancia negra, provocando disquinesias. Esta línea pretende reconstruir la proyección de las células dopaminérgicas hasta el estriado mediante injertos que hagan de puente mediante ambas estructuras y faciliten la regeneración axonal. Actualmente hemos demostrado la regeneración de axones de las células dopaminérgicas de la sustancia negra hacia el estriado usando injertos de nervios periféricos y de biomateriales como puentes, en colaboración con la unidad de Biomateriales.

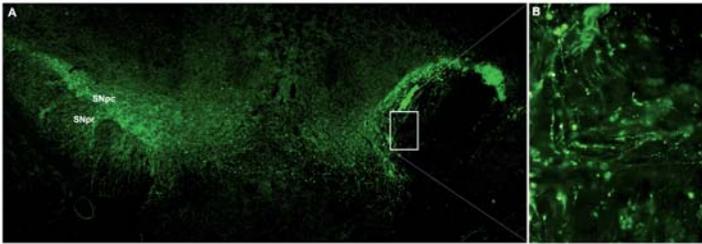
Uso de células gabaérgicas en modelos animales de epilepsia.

Esta línea se basa en el efecto de la infusión continua intra-amigdalal de GABA en el modelo de kindling amigdalal en la rata (Barcia et al, 2004), en el que hemos demostrado que el foco epileptógeno incrementa el umbral epiléptico sin afectar los componentes generalizados del modelo de epilepsia de kindling amigdalal. Hemos inyectado intracerebralmente células procedentes de la eminencia ganglionar media (MGE), precursoras embrionarias de las células gabaérgicas del adulto, en la amígdala de ratas kindlizadas, para evaluar su efecto sobre el foco epileptógeno. Los resultados sugieren que a medida que maduran estas células se produce un control progresivo sobre la actividad epileptógena.

Efecto sobre la modulación de la neurogénesis en el aprendizaje y la epilepsia.

La neurogénesis en el hipocampo está influida por distintos factores, de manera positiva entre otros por el ejercicio, los antidepresivos, los antioxidantes, y de manera negativa por algunos agentes tóxicos, tales como las drogas adictivas, o por la privación social. Tal regulación podría tener un efecto importante sobre el aprendizaje.

En colaboración con el Instituto Cavanilles-UVEG y el laboratorio de Morfología Celular hemos demostrado el efecto negativo de las drogas de abuso cocaína y éxtasis sobre la neurogénesis en el hipocampo, y el efecto de un inhibidor de la proliferación celular, la colchicina, en el aprendizaje contextual. Actualmente estamos estudiando la posibilidad de implantar células neurales para revertir dichas alteraciones.



Inmuno tinción frente a tirosina hidroxilasa (TH).

A. La línea de puntos delimita el nervio.

B. Magnificación en la que se observa la presencia de fibras TH-inmunoreactivas en el interior del nervio ciático.

(SNpc) Sustancia Negra pars compacta, (SNpr) Sustancia Negra pars reticular.

PUBLICACIONES 2007

1. Soria, J.M.; Martínez Ramos, C.; Bahamonde, O.; García Cruz, D.M.; Salmeron Sanchez, M.; García Esparza, M.A.; Casas, C.; Guzman, M.; Navarro, X.; Gomez Ribelles, J.L.; García Verdugo, J.M.; Monleon Pradas, M.; Barcia, J.A., ***Influence of the substrate's hydrophilicity on the in vitro Schwann cells viability.*** J Biomed Mater Res A. 2007; 83(2):463-70.



Biomateriales

DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD INVESTIGADORA

Desarrollo de materiales para asistir la regeneración tisular y el estudio de su interacción con las células. Se trata principalmente de materiales con estructura porosa ordenada en las escalas nano y micrométrica (scaffolds), con matrices poliméricas funcionalizadas para la interacción biológica (nanocompuestos híbridos bioactivos y superficies con injerto de péptidos de adhesión). Se produce y modifica los materiales, se mide y caracteriza sus propiedades, y se estudia en cultivo celular la interacción biológica.

Responsable:

Manuel Monleón Pradas
(mmonleon@cipf.es)

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Soportes macroporosos para ingeniería tisular.

Se investiga procedimientos para producir estructuras porosas micrométricas con características de tamaño e interconectividad determinadas en matrices poliméricas de diferente naturaleza (estables, biodegradables; amorfas, semicristalinas; bioactivas). Se trata de poder modular las propiedades mecánicas de la estructura ("scaffold") resultante conjuntamente con sus propiedades morfológicas y fisicoquímicas, de las que depende la interacción del material con la célula.

Materiales para la regeneración y reparación de estructuras del sistema nervioso central.

Se investiga qué materiales y qué estructuras podrían asistir la regeneración de lesiones del tejido cerebral en el córtex y en el tracto nigroestriatal. Se trata de identificar materiales que permitan el cocultivo de células gliales y neuronales, con estructuras porosas tubulares y reticulares para guiar el crecimiento axonal.

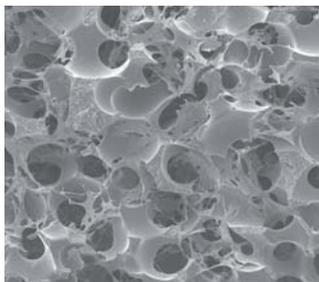


Fig. 1.

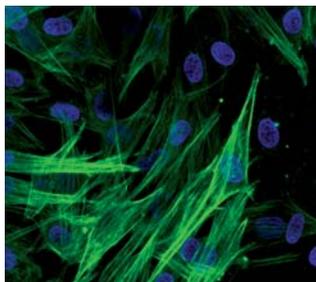


Fig. 2.

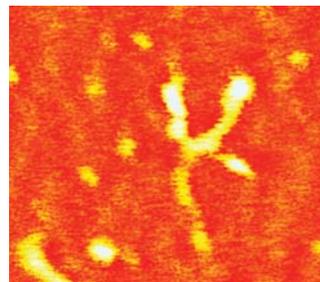


Fig. 3.

Fig. 1. Soporte macroporoso de policaprolactona, PCL, invadido de condrocitos humanos tras 28 días de cultivo.

Fig. 2. Condrocitos humanos sobre un sustrato de ácido poliláctico, PLA. Núcleos en azul, fibras de actina en verde.

Fig. 3. Microscopía de fuerza atómica de la molécula de laminina adsorbida sobre un sustrato de P(EA-co-HEA) 30/70. El tamaño de la imagen es de 200x200 nm.

Materiales para el encapsulamiento de células productoras de insulina.

La terapia celular para el tratamiento de la diabetes está basada en el suministro de células productoras de insulina. Se investiga materiales en los que estas células sean viables y que permitan mantenerlas localizadas en el organismo receptor y mantenerlas aisladas inmunológicamente, permitiendo el paso a través del material de nutrientes, glucosa e insulina.

Materiales sustrato para la expansión y diferenciación controlada de células troncales embrionarias.

Se desarrolla materiales sobre los que expandir células troncales de manera eficiente, que permitan reemplazar los lechos actualmente empleados para poder aumentar el control sobre todos los factores que intervienen en el cultivo.

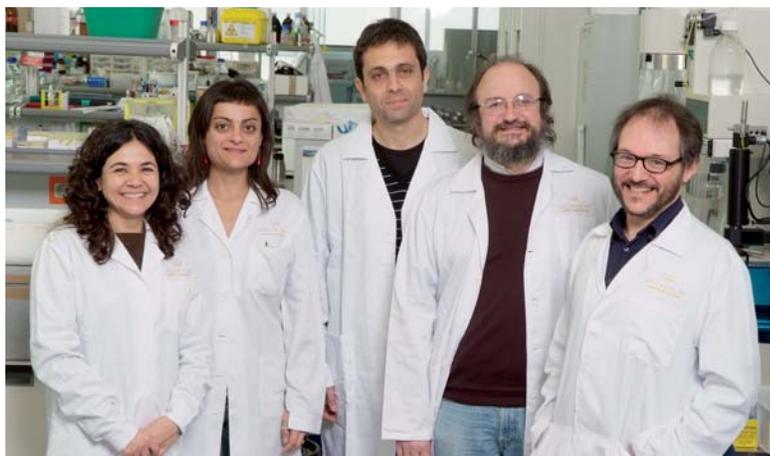
Ingeniería de superficies en materiales soporte para terapias regenerativas.

Se estudia cómo influyen las características fisicoquímicas (composición y estructura de fases) de la superficie de distintos sustratos poliméricos empleados en terapias regenerativas sobre la adsorción o el injerto covalente de las proteínas de adherencia laminina y fibronectina o de su motivo de adherencia RGD, y cómo la superficie recubierta se comporta luego en un cultivo celular. Todo ello con vistas a modular la interacción material-célula y mejorar la respuesta biológica del material.

PUBLICACIONES 2007

1. Serrano-Aroca, A.; Monleón-Pradas, M.; Gómez-Ribelles, J.L., **Plasma induced polymerisation of hydrophilic coatings onto macroporous hydrophobic scaffolds**. *Polymer*. 2007; 48:2071-2078.
2. Gómez-Tejedor, J.A.; Rodríguez-Hernández, J.C.; Gómez-Ribelles, J.L.; Monleón-Pradas, M., **Dynamic mechanical relaxation of poly(2-hydroxyethyl acrylate)-silica nanocomposites obtained by the sol-gel method**. *J Macromol Sci Part B: Phys*. 2007; 46:1-12.
3. Brígido-Diego, R.; Salmerón-Sánchez, M.; Gómez-Ribelles, J.L.; Monleón-Pradas, M., **Effect of gamma-irradiation on the structure of poly(ethyl acrylate-co-hydroxyethyl methacrylate) copolymer networks for biomedical applications**. *J Mater Sci: Mater in Medicine*. 2007; 18:693-698.
4. Rodríguez-Hernández, J.C.; Salmerón-Sánchez, M.; Soria, J.M.; Gómez-Ribelles, J.L.; Monleón-Pradas, M., **Substrate chemistry-dependent conformations of single laminin molecules on polymer surfaces are revealed by the phase signal of atomic force microscopy**. *Biophysical Journal*. 2007; 93:202-207.
5. Vidaurre, A.; Castilla-Cortázar, I.; Gómez-Ribelles, J.L., **Polymeric scaffolds with a double pore structure**. *J Non-Cryst Solids*. 2007; 353:1095-1100.
6. Viciosa, M.T.; Rouzé, R.; Dionisio, M.; Gómez-Ribelles, J.L., **Dielectric and mechanical relaxation processes in methyl acrylate / triethyleneglycol dimethacrylate copolymer networks**. *Eur Polym J*. 2007; 43:1516-1529.
7. Sabater i Serra, R.; Escobar-Ivirico, J.L.; Meseguer-Dueñas, J.M.; Andrio Balado, A.; Gómez-Ribelles, J.L.; Salmerón-Sánchez, M., **Dielectric relaxation spectrum of poly(epsilon-caprolactone) networks hydrophilized by copolymerization with 2-hydroxyethyl acrylate**. *Eur Phys J E*. 2007; 22:293-302.
8. Soria, J.M.; Martínez Ramos, C.; Bahamonde, O.; García Cruz, D.M.; Salmerón Sánchez, M.; García Esparza, M.A.; Casas, C.; Guzmán, M.; Navarro, X.; Gómez Ribelles, J.L.; García Verdugo, J.M.; Monleón Pradas, M.; Barcia, J.A., **Influence of the substrate's hydrophilicity on the in vitro Schwann cells viability**. *J Biomed Mater Res A*. 2007; 83A:463-470.
9. Costa Martínez, E.; Escobar Ivirico, J.L.; Muñoz Criado, I.; Gómez Ribelles, J.L.; Monleón Pradas, M.; Salmerón Sánchez, M., **Effect of poly(L-lactide) surface topography on the morphology of in vitro cultured human articular chondrocytes**. *J Mater Sci: Mater in Medicine*. 2007; 18:1627-1632.
10. Escobar Ivirico, J.L.; Costa Martínez, E.; Salmerón Sánchez, M.; Muñoz Criado, I.; Gómez Ribelles, J.L.; Monleón Pradas, M., **Structure and properties of methacrylate-encapped caprolactone networks with modulated water uptake for biomedical applications**. *J Biomed Mater Res: Part B: Appl Biomater*. 2007; 83:266-275.
11. Rodríguez Hernández, J.C.; Salmerón Sánchez, M.; Gómez Ribelles, J.L.; Monleón Pradas, M., **Polymer-silica nanocomposites prepared by sol-gel technique. Nanoindentation and tapping mode AFM studies**. *Eur Polym J*. 2007; 43:2775-2783.
12. Gallego Ferrer, G.; Salmerón Sánchez, M.; Gómez Ribelles, J.L.; Romero Colomer, F.J.; Monleón Pradas, M., **Nanodomains in a hydrophilic-hydrophobic IPN based of poly(2-hydroxyethyl acrylate) and poly(ethyl acrylate)**. *Eur Polym J*. 2007; 43:3136-3145.
13. Serrano Aroca, A.; Monleón Pradas, M.; Gómez Ribelles, J.L., **Macroporous poly(methyl methacrylate) produced by phase separation during polymerisation in solution**. *Colloid & Polym Sci*. 2007; 285:753-760.
14. Más Estellés, J.; Krakovsky, I.; Rodríguez Hernández, J.C.; Piotrowska, A.M.; Monleón Pradas, M., **Mechanical properties of porous crosslinked poly(ethyl-acrylate) for tissue engineering**. *J.Mater. Sci*. 2007; 42:8629-8635.
15. Campillo-Fernández, A.J.; Pastor, S.; Abad-Collado, M.; Bataille, L.; Gómez Ribelles, J.L.; Meseguer Dueñas, J.M.; Monleón Pradas, M.; Artola, A.; Alió, J.L.; Ruíz Moreno, J.M., **Future design of a new keratoprosthesis. Physical and biological analysis of polymeric substrates for epithelial cell growth**. *Biomacromolecules*. 2007; 8:2429-2436.
16. Serrano Aroca, A.; Gómez Ribelles, J.L.; Monleón Pradas, M.; Vidaurre Garayo, A.; Suay Antón, J., **Characterisation of macroporous poly(methyl methacrylate) coated with**

- plasma-polymerised poly(2-hydroxyethyl acrylate)*. Eur Polym J. 2007; 43:4557-4564.
17. Théneau, C.; Salmerón Sánchez, M.; Rodríguez Hernández, J.C.; Monleón Pradas, M.; Saiter, J.M.; Gómez Ribelles, J.L., *The kinetics of the structural relaxation process in PHEMA-silica nanocomposites based on an equation for the configurational entropy*. Eur Phys J E – Soft Matter. 2007; 24:69-77.
18. Gallego Ferrer, G.; Escobar-Ivirico, J.L.; Novella-Maestre, E.; Ruiz-Sauri, A.; Monleón Pradas, M.; Carda, C., *In vivo response of methacrylate-endcapped caprolactone scaffolds*. Regen Med. 2007; 2:616.
19. Brígido Diego, R.; Gómez Ribelles, J.L.; Salmerón Sánchez, M., *Pore collapse during the fabrication process of rubber-like polymer scaffolds*. J Appl Polym Sci. 2007; 104:1475-1481.
20. Brígido Diego, R.; Más Estellés, J.; Sanz, J.A.; García-Aznar, J.M.; Salmerón Sánchez, M., *Polymer scaffolds with interconnected spherical pores and controlled architecture for tissue engineering. Fabrication, mechanical properties and finite element modeling*. J Biomed Mater Res Part B: Applied Biomaterials. 2007; 81B:448-455.
21. Salmerón Sánchez, M.; Mathot, V.B.F.; Van den Poel, G.; Gómez Ribelles, J.L., *Effect of the cooling rate on the nucleation kinetics of poly(L-lactic acid) and its influence on morphology*. Macromolecules. 2007; 40:7989-97.
22. Gómez Tejedor, J.A.; Rodríguez Acosta, T.; Gómez Ribelles, J.L.; Polizos, G.; Pissis, P., *Poly(ethyl methacrylate – co – hydroxyethyl acrylate) random copolymers: dielectric and dynamic-mechanical characterisation*. J. Non-Cryst. Solids. 2007; 353:276-285.



Investigadores:

Gloria Gallego Ferrer
José Luis Gómez Ribelles
Manuel Salmerón Sánchez
Julio José Suay Antón

Técnicos de Apoyo:

Roberto García Gómez

Colaboradores:

Amparo Baiget Orts
Patricia Rico Tortosa
Angel Serrano Aroca

Colaboraciones científicas:

George Altankov
(Instituto de Bioingeniería de Cataluña)

P. Pissis

(National Technical University of Athens,
Grecia)

J. Mano

(Department of Polymer Engineering 3B's
Research Group: Biomaterials, Biodegradable
and Biomimetics. University of
Minho, Portugal)

M. Ilavsky, L. Hanykova, I. Krakovsky
(Institute of Macromolecular Chemistry,
Academia de Ciencias Checa, Praga, CZ)

L. Forner Navarro

(Facultat de Medicina y Odontología, Dep.
Patología Dental, Universidad de Valencia)

C. Carda Batalla

(Facultat de Medicina y Odontología, Dep.
Anatomía Patológica, Universidad de
Valencia)

J. Alió Sanz

(Instituto Oftalmológico de Alicante)

J.C. Monllau Garcia, M. Nàcher Garcia,
J. Ballester Soleda

(Instituto Municipal de Investigaciones
Médicas y Hospital del Mar, Unidad de
COT, Barcelona)

M. Ivanković y H. Ivanković

(Faculty of Chemical Engineering and
Technology, University of Zagreb, Croatia)

V. Mathot

(Laboratory for Macromolecular Structural
Chemistry, Division of Molecular and
Nanomaterials, Department of Chemistry,
Katholieke Universiteit Leuven, Belgium)

Fernando Hernández Sánchez

(Centro de Investigación Científica de
Yucatán)

Investigadores:

Beatriz Álvarez Pérez

Predoctorales:

Marina Piquer Gil

Ivan Zipanic

Técnicos de Apoyo:

Lourdes Osuna Almagro

Colaboradores:

María Elisa Calcagnotto

Laura Gutierrez Pauls

Eva Lara Muñoz

Daniel Saiz Sánchez

Colaboraciones científicas:

Arturo Álvarez-Buylla

*(Universidad de California en San Francisco,
UCSF, EEUU)*

John Rubenstein

*(Universidad de California en San Francisco,
UCSF, EEUU)*

Luiz Eugenio de Mello/ M^a Elisa Calcagnotto

(Universidad Federal de Sao Paulo)

José Ramón Alonso

*(Universidad de Salamanca/ Instituto de Neuro-
ciencias de Castilla y León)*





Responsable:

Manuel Álvarez Dolado
(mdolado@cipf.es)

Regeneración Celular

DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD INVESTIGADORA

Nuestro laboratorio estudia distintas células madre (CM), tanto adultas como fetales, para su posible aplicación en Medicina Regenerativa. Estudiamos los mecanismos que emplean para regenerar tejido dañado y desarrollamos estrategias de trasplante que puedan ser útiles en el tratamiento de varias patologías. La Ataxia es una enfermedad denominada rara, al afectar a un reducido número de personas, pero no por ello menos importante. Los enfermos se caracterizan por la locomoción, habla y a largo plazo problemas cardíacos y la muerte. Estamos desarrollando un tratamiento mediante trasplante de CM adultas derivadas de la MO que, a través de un mecanismo de fusión celular de reciente descubrimiento, podría revertir las mutaciones que causan algunos tipos de ataxia. Por contra, el accidente cerebro-vascular o Ictus es una de las enfermedades más frecuentes en las sociedades modernas. En los últimos años, se ha empezado a usar células de la MO en el tratamiento del Ictus. En el laboratorio estudiamos los posibles mecanismo por los que estas células median la mejora del Ictus. La tercera patología que nos interesa es la Epilepsia. Actualmente, existen tratamientos farmacológicos con una eficacia aceptable, pero en muchos casos se desarrollan fármaco-resistencias, por lo que se muestran inútiles. La terapia celular, mediante el uso de precursores neuronales fetales, podría ser una alternativa terapéutica para los pacientes fármaco-resistentes.

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Fusión Celular como Mecanismo Neuroregenerativo Contra la Ataxia.

Nuestro grupo descubrió (Nature (2003) 425:968-73) que las células derivadas de la médula ósea (MO) son capaces de fusionarse con células del hígado, corazón y neuronas. Este mecanismo de fusión se ha mostrado capaz de corregir un defecto genético y rescatar un hígado en degeneración. Nosotros tratamos de mostrar lo mismo en el caso del cerebro en degeneración. Por ello, gracias a la colaboración con el grupo del Dr. J.R. Alonso de la U. de Salamanca estamos realizando trasplantes de MO en un modelo de ratón con ataxia, el PCD (Purkinje Cell Degeneration). Los trasplantes de MO efectuados hasta la fecha alargan el tiempo de supervivencia de estos ratones atáxicos y logran una mejoría parcial de su sintomatología motora, evaluada mediante footprinting, campo abierto y rotorod. A nivel histológico, se ha observado una reducción del proceso degenerativo del bulbo olfatorio, correlacionado con la presencia de células poliploides que sugieren eventos de fusión celular. Los datos sugieren que las células que sobreviven han sufrido eventos de fusión celular y han podido revertir su mutación.

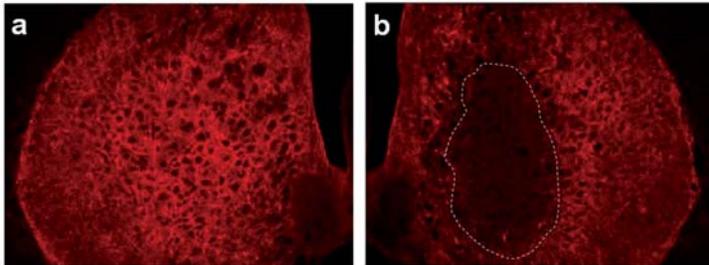
Papel de la Fusión Celular en la Regeneración del Ictus tras un Trasplante de MO.

Observaciones previas del grupo indicaban la presencia de células fusionadas en la vasculatura cerebral. Ello sugería que la fusión celular jugaba un papel en los procesos angiogénicos post-isquémicos. Para estudiar en detalle este proceso, realizamos una serie de trasplantes de MO usando el sistema cre/lox de

detección de fusión celular (Nature (2003) 425:968-73). Posteriormente, inducimos una isquemia cerebral focal y pasamos a cuantificar los eventos de fusión celular mediante tinciones de X-Gal a diferentes tiempos tras el accidente cerebro-vascular. Una semana después del ictus observamos un incremento en el número de eventos de fusión celular de un 60% en zonas periféricas al daño causado por la isquemia. Las células positivas para X-Gal, es decir fusionadas, se encontraban asociadas a vasos sanguíneos lo que sugería que podían ser endotelio, pericitos o macrófagos perivasculares. Actualmente estamos caracterizando estas células.

Trasplante de Precusores Neuronales Fetales de la MGE para el Tratamiento de la Epilepsia.

La Eminencia Ganglionar Media (MGE) es la principal fuente de interneuronas GABAérgicas de la corteza cerebral y el hipocampo. Recientemente, hemos demostrado que el trasplante de estos precusores neuronales permite modificar de forma local y específica la actividad inhibitoria cortical (J. Neurosci. 26(28):7380-89). Ello les hace ideales para su uso en terapia celular contra la epilepsia, ya que podrían corregir las alteraciones del sistema GABAérgico, una de sus principales causas. En el último año hemos puesto a punto los modelos animales de epilepsia de Kainato y Pilocarpina, en colaboración con los Drs. L.E. de Mello y M.E. Calcagnotto de la UNIFESP de Brasil. Además, hemos puesto a punto un modelo más novedoso mediante ablación específica de interneuronas positivas para el receptor de sustancia-P, mediante administración intracraneal de un neurotóxico, la saporina, conjugado a la sustancia-P. Como se observa en la figura 1, se produce una eliminación controlada de interneuronas que conllevan una hiperactividad cortical. En estos modelos animales estamos realizando trasplantes de precusores de la MGE para demostrar su potencial terapéutico. En colaboración con la Dra. M.E. Calcagnotto estamos evaluando la recuperación electrofisiológica de los animales tras el trasplante, con resultados muy esperanzadores.



Inmunohistoquímica contra el Receptor de Sustancia P (NK-1) 30 días después de la inyección de SSP-Sap. a) microfotografía del estriado en el hemisferio control, contralateral a la inyección de SSP-Sap y b) en el hemisferio ipsilateral a la inyección. Observar la zona de ablación marcada por la línea intermitente.

PUBLICACIONES 2007

1. Alvarez-Dolado, M., *Cell Fusion: biological perspectives and potential for regenerative medicine*. Front. Biosci. 2007; 12(1): 1-12.
2. Long, J.E.; Garel, S.; Alvarez-Dolado, M.; Yoshikawa, K.; Osumi, N.; Alvarez-Buylla, A.; Rubenstein, J.L., *Dlx-dependent and -independent regulation of olfactory bulb interneuron differentiation*. J Neurosci. 2007; 27(12):3230-43.



Morfología Celular

Responsable:

José Manuel García Verdugo

(jgarcia@cipf.es)

DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD INVESTIGADORA

El grupo tiene centrado sus trabajos en las descripciones morfológicas de las células madre adultas, desde su indiferenciación hasta su diferenciación en los diferentes tipos celulares. Estos cambios pueden ser interpretados por las estructuras que presentan en cada momento en su citoplasma, que son analizadas por microscopía electrónica y combinando con inmunocitoquímica. Estas pueden estudiarse tanto in vitro como en su nicho biológico natural y son las respuestas a factores y moléculas, tanto producidas in vivo como añadidas in vitro. Por un lado estamos interesados en localizar y definir nuevas fuentes de células madre adultas, tanto de ratones como en primates y humanos. En este sentido estamos interesados en las células de la grasa y de la medula espinal, así como de la medula ósea. Por otro lado queremos emplear estas células en modelos de Ictus en ratas y ver en que se transforman y sus efectos en la enfermedad. Para el seguimiento de las células estamos poniendo a punto herramientas como el marcaje con hierro, que además nos permite una identificación por resonancia y con virus, para su identificación histológica. El empleo de animales transgénicos también está resultando de gran utilidad. Por último queremos ver los efectos de algunas drogas sobre las células madre del cerebro.

La larga experiencia del grupo en la identificación de algunas células madre, nos permite tener numerosas colaboraciones.

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Estudio comparado de las células madre del cerebro en vertebrados.

A partir del descubrimiento de las células madre y su capacidad de regeneración del SNC adulto, cobra especial interés el estudio morfológico e inmunohistoquímico de estas células en los diferentes grupos. Estudios empleando microscopía electrónica, técnica ampliamente desarrollada en nuestro grupo, nos han permitido realizar reconstrucciones tridimensionales y por tanto, establecer la organización precisa de la SVZ en ratones, reptiles, anfibios, monos y humanos. Estos estudios comparados son fundamentales, ya que ayudan a entender el desarrollo evolutivo y ver elementos comunes. Queremos identificar células madre en la medula espinal y en la porción subcallosa.

Células madre de la medula ósea. Trasplante de células madre al cerebro adulto de ratas en un modelo de Ictus.

La médula ósea se compone de un conjunto de poblaciones celulares con características bien diferenciadas. En ella se encuentran las células madre hematopoyéticas que dan origen a todos los tipos de células que constituyen la sangre. También se encuentran las células estromales, una población diversa compuesta por fibroblastos, células de músculo liso, células endoteliales y lo que se conoce como células madre mesenquimales. Nuestro grupo se encarga de obtener diferentes poblaciones celulares de la medula ósea y del estu-

dio del comportamiento de los clones obtenidos de células madre adultas, tras su trasplante a diferentes áreas cerebrales. Estas células las estamos estudiando en diversos modelos de Ictus. Estudiamos también la capacidad de fusionarse de estas células, que como se ha demostrado en la bibliografía, es una herramienta potencial para el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas.

Efectos de algunas drogas como el alcohol, cocaína o el éxtasis sobre la neurogenesis adulta de mamíferos.

En animales experimentales, la administración aguda y crónica de drogas adictivas, como la cocaína, el alcohol o los opiáceos, produce cambios en algunas conductas motoras y alteraciones en la actividad cerebral, incluyendo modificaciones específicas en vías de señalización intracelular y alteraciones en el ciclo celular sobre las células madre del hipocampo. La adicción a determinadas drogas puede conceptualizarse como un proceso de aprendizaje que implica un tránsito desde su uso casual o esporádico hasta su uso recurrente y compulsivo. Nos proponemos determinar si la progresión de cambios producidos sobre el comportamiento por la administración de cocaína, alcohol y la combinación de drogas está relacionada con la activación de estructuras anatómicas diferenciadas.

Búsqueda de moléculas que puedan modular los procesos de proliferación de precursores neurales y/o de neurogénesis in vitro. Validación en modelos in vivo mediante trasplante.

Estudios in vitro e in vivo han demostrado la capacidad de proliferación y de diferenciación de las células residentes en la Zona Subventricular de los ventrículos laterales (SVZ). A partir de porciones de dicha zona se pueden obtener neuroesferas, con capacidad de diferenciarse en células gliales y neuronas. Se conocen pocos factores implicados en la movilización y diferenciación de las células madre hacia neuronas, pero ya han sido descritos algunos como el EGF, las Efrinas o el Noggin. Con algunas moléculas implicadas en la regulación del ciclo celular, como la P-53, hemos visto que también influyen la dinámica de proliferación y diferenciación de estas células. Los estudios in vitro son interesantes, puesto que son una buena herramienta para amplificar el número de células y conocer los factores implicados en la proliferación y posterior diferenciación de las células madre del SNC adulto.

PUBLICACIONES 2007

1. Del Arco, A.; Segovia, G.; Canales, J.J.; Garrido, P.; de Blas, M.; Garcia-Verdugo, J.M.; Mora, F., **Environmental enrichment reduces the function of D1 dopamine receptors in the prefrontal cortex of the rat.** J Neural Transm. 2007; 114(1):43-48.
2. Aranguren, X.L.; Luttun, A.; Clavel, C.; Moreno, C.; Abizanda, G.; Barajas, M.A.; Pelacho, B.; Uriz, M.; Arana, M.; Echavarrí, A.; Soriano, M.; Andreu, E.J.; Merino, J.; Garcia-Verdugo, J.M.; Verfaillie, C.M.; Prosper, F., **In vitro and in vivo arterial differentiation of human multipotent adult progenitor cells.** Blood. 2007; 109 (6):2634-42.
3. Quiñónez-Hinojosa, A.; Sanai, N.; Gonzalez-Perez, O.; Garcia-Verdugo, J.M., **The human brain subventricular zone: stem cells in this niche and its organization.** Neurosurg Clin N Am. 2007; 18 (1):15-20.
4. Soria, J.M.; Martínez Ramos, C.; Bahamonde, O.; García Cruz, D.M.; Salieron Sanchez, M.; García Esparza, M.A.; Casas, C.; Guzman, M.; Navarro, X.; Gomez Ribelles, J.L.; Garcia-Verdugo, J.M.; Monelon Pradas, M.; Barcia, J.A., **Influence of the substrate's hydrophilicity on the in Vitro Schwann cells viability.** J Biomed Mater Res A. 2007; Nov 83(2):463-70.
5. Garcia-Verdugo JM., **Identification of stem cells in the adult human brain.** Rev Neurol. 2007; 44(S03):S11.
6. Galan, L.; Vela, A.; Guerrero, A.; Barcia, J.; Garcia-Verdugo, J.; Matias-Guiu, J., **Experimental models of amyotrophic lateral sclerosis.** Neurologia. 2007; Jul-Aug; 22(6):381-8.
7. Chaichana, K.L.; Capilla-Gonzalez, V.; Gonzalez-Perez, O.; Pradilla, G.; Han, J.; Olivi, A.; Brem, H.; Garcia-Verdugo, J.M.; Quinones-Hinojosa, A., **Preservation of glial cytoarchitecture from ex vivo human tumor and non-tumor cerebral cortical explants: A human model to study neurological diseases.** J Neurosci Methods. 2007; Aug 30; 164(2):261-70.
8. Sepulveda, P.; Martínez-Leon, J.; Garcia-Verdugo, J.M., **Neovascularization with endothelial precursors for the treatment of ischemia.** Transplant Proc. 2007; Sep 39(7):2089-94.
9. Sanai, N.; Berger, M.S.; Garcia-Verdugo, J.M.; Alvarez-Buylla, A., **Comment on "Human neuroblasts migrate to the olfactory bulb via a lateral ventricular extension".** Science. 2007; Oct 19; 318(5849):393.
10. Rui Galvao, A.; Alvarez-Buylla and García-Verdugo, JM, **Adult neural stem cells; prospects for brain repair. in CELL THERAPY.** Editores: García-Olmo, D.; García-Verdugo, J.M.; Alemany, J. and Gutiérrez-Fuentes, J.A. MacGraw Hill. 2007.



Investigadores:

Angel Ayuso Sacido
M^a Salomé Sirerol Piquer
Juan José Canales Conejero
Sara García Gil-Perotin
Susana González Granero

Predoctorales:

Miriam Romaguera Ros
Vivian Capilla González
Laura Domínguez Escrivà

Técnicos de Apoyo:

Irene Mar Borredá Gascó
Mauro Llop Míguel
Carmen Bellver Estellés

Colaboradores:

Clara Alfaro Cervero
Consuelo Borrás Blasco
Josefa Carrión Navarro
Arantxa Cebrian Silla
Ulises Alfonso Gómez
María de los Ángeles Hueso Gil
Melissa Lezameta Morgan
María Teresa Martínez Donet
Noelia Martínez Molina
Jorge Oliver de la Cruz
Arantxa Perez García
María Peris Celda
Carmen Rodríguez Sunico

Colaboraciones científicas:

Patricia Casaccia-Bonnelly
(Department of Neuroscience and Cell Biology, R. Wood Johnson Medical School, Piscataway)

Arturo Alvarez-Buylla
(Universidad de California, San Francisco)

Gabriel Erasquin
(Washington University School of Medicine)

Kazunobu Sawamoto
(Universidad de Kyoto)

Carlos Lois
(Massachusetts Institute of Technology, Boston)

Florian Merckle
(Universidad de California, San Francisco)

Stefano Pluchino
(San Raffaele Scientific Institute, Milan)

Sheila Harroch
(Institut Pasteur, Paris)

Alfredo Quiñones
(Johns Hopkins University, Baltimore)

Eric Shapino
(National Institutes of Health Bethesda, MD 20892)

Ana Luisa Pina
(Alemania)

Juan Antonio Barcia
(Hospital Clínico de Madrid)

Felipe Prosper
(Universidad de Navarra)

Rosario Luquin
(Universidad de Navarra)

Enrique Font
(Universidad de Valencia)

Ana Guadaño
(Instituto de Biomedicina de Madrid)

Luis Franco
(Universidad de Valencia)

Agustín González
(Universidad Complutense de Madrid)

Xavier Navarro y Enrique Verdú
(Universidad Autónoma de Barcelona)

Javier García Sancho
(Universidad de Valladolid)

Jose López Barneo
(Hospital Universitario "Virgen del Rocío")

Marcela del Río Nechaevsky
(CIEMAT Madrid)

Damián García Olmo
(Hospital Universitario "La Paz" de Madrid)

José Miguel Soria
(Hospital General de Valencia)

Pilar Sepúlveda
(Hospital La Fe de Valencia)

Fernando de Castro
(Universidad de Salamanca)

Daniel García Ovejero
(Hospital Nacional de Paraplégicos, Toledo)

Investigadores:

Robert Carles Callaghan Pitlik
Cristina boda Risueño
Magdalena Martínez Losa
Guadalupe Herrera Martín

Técnicos Superiores:

Alicia Martínez Romero
Laura Díaz Vico

Técnicos de Apoyo:

Carmen Navarro Rey
Domingo Gil Casanova

Colaboradores:

María Soledad Álvarez
Alberto Álvarez Barrientos
Sandra Ballester García
Ángela Carvalho Gomes
Karolina Dabrowska
Ana Flores Raga
Sandra Cristina Norte Pinto
Marta Parra Orenga
Grzegorz Stasiłoj

Colaboraciones científicas:

María Luisa Gil
(Dpto. Microbiología y Ecología, Universidad de Valencia)

Irene Cervelló
(Instituto Universitario Valenciano de Infertilidad)

María Dolores Borrachina
(Universidad de Valencia)

José Vicente Castell Ripoll, María José Gómez-Lechón,
(Laboratorio de Hepatología Experimental (Centro de Investigación, Hospital Universitario La Fe, Valencia)

Ron Kooijman, Sabrina Devos, Robert Hooghe, Elizabeth Hoogh-Peters,
(Dpt. Pharmacology, Free University, Brussels)

Grzegorz Stasiłoj *(Medical University, Poland)*





Citómica

Responsable:

José Enrique O'Connor Blasco
(eoconnor@cipf.es)

DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD INVESTIGADORA

El Laboratorio de Citómica ha venido desarrollando una continua labor de investigación básica y clínica, desarrollo de técnicas de análisis y tareas de formación y divulgación en citometría de flujo, separación celular y, más recientemente, análisis de alto contenido por bioimagen. La actividad de investigación en las áreas básica y clínica se ha desarrollado a través de líneas de investigación propias y colaboraciones frecuentes con otros grupos de la Universidad de Valencia, hospitales y centros de investigación de la Comunidad Valenciana y otros centros nacionales y europeos.

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Aplicación de la citómica a la caracterización funcional y la purificación de células madre.

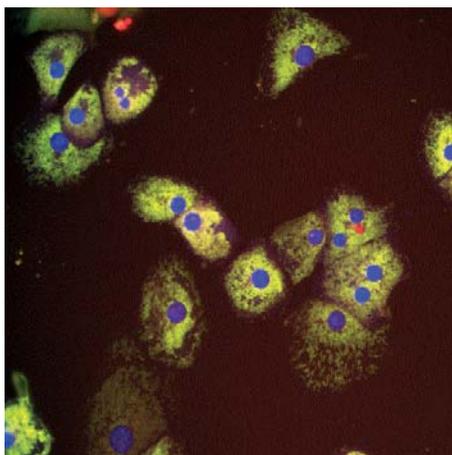
La citometría de flujo y las técnicas citómicas de análisis cuantitativo basado en la imagen empiezan a ser aplicadas con éxito en el área de la investigación básica de las células madre. La capacidad multiparamétrica de la citometría de flujo es muy adecuada para la identificación, caracterización funcional y la purificación de poblaciones de células progenitoras en diferentes contextos. Nuestro laboratorio desarrolla ensayos celulares basados en la citometría de flujo y el análisis cuantitativo de imagen por fluorescencia para aportar nuevos marcadores funcionales y fenotípicos que identifiquen a las células madre, caractericen sus funciones diferenciales y permitan purificarlas en condiciones de viabilidad y esterilidad para su posterior seguimiento en cultivo in vitro o su incorporación a animales de experimentación.

Desarrollo de ensayos funcionales por citometría de flujo para la caracterización de células humanas, animales y procarióticas.

La citometría de flujo ha alcanzado un gran desarrollo en su aplicación al diagnóstico hematológico e inmunológico, fundamentalmente a través de ensayos de identificación de marcadores proteicos expresados en la membrana celular. Sin embargo, la aplicación de esta tecnología al estudio de aspectos funcionales celulares, pese a su evidente relevancia, está mucho menos extendida. El Laboratorio de Citómica viene desarrollando nuevos métodos citométricos aplicables a la caracterización de las funciones celulares en leucocitos y plaquetas de humanos, líneas celulares humanas y animales, así como en cepas de *Escherichia coli* modificadas en genes de la defensa antioxidante. Los métodos desarrollados se orientan a estudios básicos y clínicos en el contexto de las respuestas de activación celular, estrés oxidativo y análisis de la lesión y muerte celular.

Desarrollo de ensayos citómicos in vitro para la predicción de toxicidad aguda y crónica humana.

La nueva legislación de la Unión Europea respecto a la protección del consumidor y la prevención de riesgo tóxico de productos químicos, demanda a corto y medio plazo el ensayo exhaustivo de la toxicidad de miles de moléculas nuevas o existentes. Por razones éticas y económicas, este enorme esfuerzo se debe realizar en condiciones que reduzcan, reemplacen o refinan el uso de animales de laboratorio. Por ello, se requiere con urgencia el desarrollo y la validación de métodos in vitro, alternativos al animal entero en la experimentación toxicológica. El Laboratorio de Citómica participa activamente en esta búsqueda de métodos alternativos, a través del desarrollo y aplicación de métodos in vitro, basados en la citometría de flujo que sean rápidos, sencillos, robustos y permitan predecir la toxicidad aguda o crónica de productos químicos sobre humanos. Los estudios de esta línea de investigación son patrocinados por contratos de investigación del VI Programa Marco de la Comunidad Europea.



Análisis del potencial de membrana mitocondrial en un cultivo primario de hepatocitos de rata. La imagen, obtenida con un InCell Analyzer 1000, muestra la distribución de las mitocondrias y la intensidad relativa de su potencial de membrana en un cultivo primario de hepatocitos de rata.

Las células han sido teñidas con la sonda mitocondrial fluorescente Mito-Tracker Green y con el colorante azul de contraste nuclear DAPI.

Los gránulos de color verde-amarillo en el citoplasma son las mitocondrias, cuya actividad se refleja en la intensidad de la fluorescencia emitida. Se observa una gran heterogeneidad en la distribución intracelular de mitocondrias y en la intensidad de su potencial de membrana.

PUBLICACIONES 2007

1. Gómez-Lechón, M.J.; Donato, M.T.; Martínez-Romero, A.; Jiménez, N.; Castell, J.V.; O'Connor, J.E., **A human hepatocellular in vitro model to investigate steatosis.** Chem.-Biol. Interact. 2007; 165:106–116.
2. Herrera, G.; Diaz, L.; Martínez-Romero, A.; Gomes, A.; Villamón, E.; Callaghan, R.C.; O'Connor, J.E., **Cytomics: A multiparametric, dynamic approach to cell research.** Toxicol. In Vitro. 2007; 21:176-182.
3. Panzera, F.; Ferrandis, I.; Ramsey, J.; Salazar-Schettino, P.M.; Cabrera, M.; Monroy, C.; Bagues, M.D.; Mas-Coma, S.; O'Connor, J.E.; Angulo, V.M.; Jaramillo, N.; Pérez, R., **Genome size determination in Chagas disease transmitting bugs (Hemiptera-Triatominae) by flow cytometry.** Am. J. Trop. Med. Hyg. 2007; 76:516–521.
4. Martínez-Losa, M.; Cortijo, J.; Juan, G.; O'Connor, J.E.; Sanz, M.J.; Santangelo, F.; Morcillo, E.J., **Inhibitory effects of N acetylcysteine on functional responses of human eosinophils in vitro.** Clin. Exp. Allergol. 2007; 37: 714-22.
5. Soriano, M.E.; Martínez-Romero, A.; Herrera, G.; O'Connor, J.E.; Knecht, E.; Armengod, M.E., **Efficient selection of silenced primary cells by flow cytometry.** Cytometry A. 2007; 71:599-604.



Diferenciación de Células Troncales

DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD INVESTIGADORA

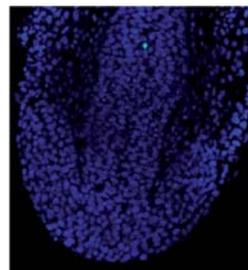
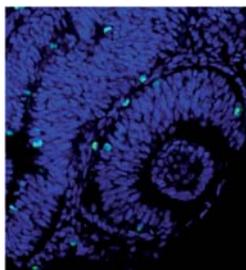
El embrión es el origen de las células troncales embrionarias (CTE) y un excelente lugar para estudiar la biología de las CTE y entender los mecanismos moleculares que utilizan para mantener su pluripotencialidad y diferenciarse. Utilizando embriones de peces y anfibios como modelos, nuestro grupo se centra en entender cómo se comunican las células troncales y cómo esta comunicación regula su proliferación y diferenciación.

Desde el estadio embrionario de una célula, una afinada orquesta compuesta por distintas moléculas señaladoras se encarga de dirigir los distintos pasos del desarrollo de un individuo, con distintas señales actuando simultáneamente, consecutivamente y, por supuesto, repitiendo sus notas en distintos momentos. Nosotros nos centramos en el estudio de la vía de señalización de SHH y su interacción con otras vías, como WNT y BMP.

Para ello, utilizamos dos modelos animales vertebrados, los peces medaka y las ranas *Xenopus tropicalis*. Las ventajas de usar estos animales son principalmente: 1) desarrollo embrionario ex utero, por tanto, fácilmente observable; 2) embriones transparentes, lo que facilita la caracterización de fenotipos y la utilización de la proteína fluorescente GFP como marcador; 3) obtención de grandes números de embriones de manera sencilla; 4) son fácilmente manipulables genéticamente, tanto la expresión génica como la generación de líneas transgénicas; 5) su mantenimiento es más económico que el de otros vertebrados.

Responsable:

José Luis Mullor SanJosé
(jmullor@cipf.es)



Inhibición de la proliferación en la retina del ojo en desarrollo de medaka utilizando drogas inhibitorias de la vía de señalización de Wnt. En la imagen izquierda, en un embrión control se detectan los núcleos con DAPI (azul) y las células en proliferación con pH3 (verde). En la imagen derecha, un embrión con la vía de Wnt inhibida farmacológicamente se aprecia un retraso en el desarrollo y una inhibición de la proliferación.

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Líneas celulares troncales embrionarias del pez medaka.

La utilización de líneas de CTE de organismos modelo proporciona vías de experimentación inaccesibles para las líneas humanas, por ejemplo, el trasplante de las células diferenciadas en adultos. Actualmente, hemos establecido la primera línea de CTE de medaka y estamos realizando los últimos pasos de su caracterización. Estamos en proceso de establecer la segunda línea con una expresión de GFP constitutiva y hemos empezado los experimentos de diferenciación de las líneas usando drogas que actúen sobre las vías de señalización de SHH, WNT y BMP.

Papel de Nanog en el desarrollo embrionario.

Uno de los factores de transcripción principales para el mantenimiento de la característica troncal (stemness) de las CTE es Nanog. Utilizando las características arriba mencionadas de nuestros organismos modelo, hemos clonado la zona reguladora de Nanog controlando la expresión de GFP y en un vector diseñado para la generación de animales transgénicos. Estos animales nos permitirán estudiar in vivo la regulación de la expresión de Nanog en distintos momentos del desarrollo. Además, podremos purificar mediante FACS las poblaciones de células adultas que expresen Nanog y puedan tener carácter troncal.

Además, para estudiar la regulación de la función de Nanog en el embrión estamos realizando ensayos de inmunoprecipitación para caracterizar los cofactores que regulan su actividad o que son regulados por Nanog.

Regulación de la diferenciación y proliferación de los progenitores neurales por la interacción de las vías de señalización de SHH y WNT.

Tras la formación del tubo neural, el ojo es la estructura neural que primero se forma con una arquitectura y composición celular bien caracterizadas. Sin embargo, las moléculas que regulan la diferenciación y proliferación del ojo no están bien caracterizadas. Para ello estamos utilizando tanto embriones de rana como de peces y manipulando la función de SHH y WNT mediante aproximaciones tanto génicas como farmacológicas. Utilizamos embriones normales para el estudio de la proliferación (pH3, BrdU) y de la diferenciación (GFAP, Tuj1, vsx2, PCNA, rx1, opsin), también usamos embriones transgénicos para Ath5-GFP para estudiar la diferenciación y proliferación de los precursores de las Células Ganglionares de la Retina.

Modelos embrionarios de enfermedades y toxicidad.

En colaboración con otros laboratorios, desarrollamos a partir de nuestros modelos plataformas para ensayos de moléculas tanto para la búsqueda de nuevos fármacos como para la predicción de la toxicidad de los compuestos.

Actualmente, estamos analizando la toxicidad celular y sistémica de distintos compuestos en colaboración con los laboratorios de Citómica y Farmacología Molecular. Por otra parte, tenemos colaboraciones en curso para el descubrimiento de nuevos fármacos utilizando como plataforma el embrión de medaka y ensayos derivados de nuestra investigación con distintas empresas biotecnológicas españolas.



Investigadores:

Ester Camp Navarro

Predoctorales:

Ana Virginia Sánchez Sánchez

Lina Odqvist

Técnicos de Apoyo:

Aránzazu Leal Tassias

Colaboradores:

Rosario Fernández Domínguez

Almudena González García

Irene Nebot Ruiz

María Dolores Paredes Carreras

Trinidad Puig Hervas

Miguel Sanchez Sánchez

Diego Santos García

Marina Sanz Biendicho

Eduardo Tormo Martín

Verónica Valero Esquitino

Colaboraciones científicas:

Antonio García-España

(Hospital Universitario Juan XXIII)

Jochen Wittbrodt (EMBL, Alemania)

Verónica Palma

(Universidad de Chile)

Daniel Ramón

(Biópolis, Valencia)

Jesús Ángel de la Fuente

(Biomar, León)

Investigadores:

Helena Mira Aparicio
Pilar Sánchez Gómez

Predoctorales:

Laura Chirivella Clemente
Zoraida Andréu Martínez
Natividad Pozo de la Rosa

Técnicos Superiores:

María Paz Rubio Rodríguez

Colaboradores:

Isabel Reillo Cuesta

Colaboraciones científicas:

Celia Andreu Agulló
(Universidad de Valencia)

Marçal Vilar
(Universidad de Valencia)

Fred Gage
(Salk Institute, San Diego, CA, EE.UU)
*Rudolf Grosschedl (Institute of Immunobiology,
Friburgo, Alemania)*

María Blasco
(CNIO, Madrid)

María Lourdes Arbonés
(Centre de Regulació Genòmica (CRG), Barcelona)
Jordi Alberch, Joseph M. Canals
(Universitat de Barcelona, Barcelona)





Regulación de Células Troncales

Responsable:

Isabel Fariñas Gómez

(ifarinas@cipf.es)

DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD INVESTIGADORA

La existencia de células madre neurales (Neural Stem Cells, NSCs) en el sistema nervioso central de mamíferos adultos ha abierto nuevas vías para el desarrollo de terapias de reemplazo celular, basadas en el uso de NSCs expandidas ex vivo, o reclutadas de las poblaciones endógenas, para recuperar la pérdida neuronal en procesos neurodegenerativos. En este sentido, los esfuerzos más recientes en el campo se han centrado en tratar de comprender los mecanismos que dirigen la diferenciación de las NSCs a los distintos fenotipos neurales. En nuestro grupo pensamos que el estudio de las señales y los mecanismos que controlan la diferenciación terminal de las NSCs debe acompañarse de un análisis cuidadoso del proceso de expansión, especialmente si aspiramos a entender como mantienen estas células su multipotencialidad y estabilidad genética (in y/o ex vivo). Con este objetivo en mente, nuestro grupo está centrado principalmente en la caracterización de los mecanismos celulares y moleculares que regulan la proliferación y la auto-renovación de las NSCs. Nos interesa conocer como responden estas células al daño al DNA y como mantienen su potencial neurogénico durante su fase de crecimiento. Hemos elegido el modelo de ratón por la gran flexibilidad de los sistemas celulares in vitro y por la existencia y disponibilidad de numerosos fondos genéticos.

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Caracterización de señales derivadas de nicho y rutas de señalización intracelular implicadas en el control del mantenimiento de la multipotencia en NSCs.

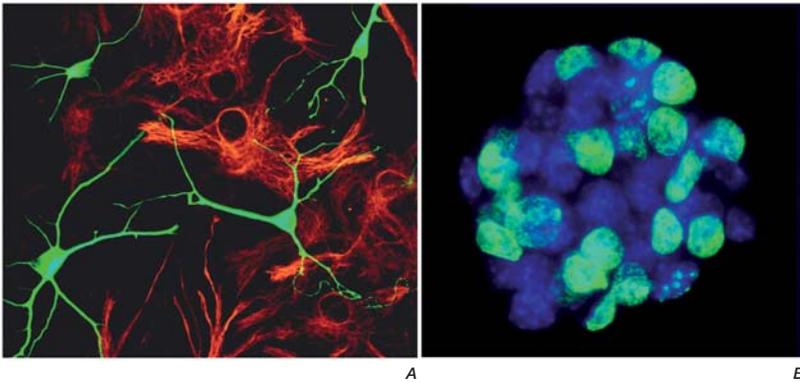
Las NSCs persisten en determinadas zonas del cerebro adulto, entre ellas la mejor caracterizada es la zona subventricular (SVZ). En ella existen una serie de factores que controlan la diferenciación neuronal a partir de las células madre y también diversas señales capaces de mantener las NSCs en un estado indiferenciado y multipotencial. Estos últimos son probablemente los peor caracterizados y, sin embargo, resulta esencial conocer su identidad si se plantea cualquier estrategia de expansión de NSCs in vitro o in vivo.

Caracterización de señales derivadas de nicho y rutas de señalización intracelular implicadas en la neurogénesis en NSCs.

En terapia celular para enfermedades del sistema nervioso es necesaria la producción de un número elevado de neuronas de un tipo concreto. Sin embargo, cuando se realiza una diferenciación masiva de NSCs, la mayoría de la progenie diferenciada son astrocitos y sólo una minoría tiene fenotipo neuronal. Nuestro planteamiento para este objetivo es tratar de identificar señales que potencien el fenotipo neurogénico de las NSCs frente al glial, de tal manera que a la hora de obtener poblaciones neuronales concretas (GABAérgicas, colinérgicas, dopaminérgicas,...) se parta de una situación favorable. Para iniciar nuestro trabajo sobre la identificación exhaustiva de moléculas de nicho hemos decidido comenzar por las que puedan derivar de los astrocitos ya que su fácil cultivo nos permite obtener una fuente abundante de estas células para aproximaciones genómicas e, incluso, proteómicas.

Comprensión de los procesos de expansión descontrolada de NSCs y de su relación con la formación de tumores

La respuesta final de los distintos tipos celulares del nicho neurogénico depende de la sincronización de las distintas señales intracelulares de respuesta a factores externos y de los mecanismos moleculares de control del ciclo celular. Por otro lado se puede plantear la hipótesis de que alteraciones en esos mecanismos de control (especialmente pérdidas totales o parciales de función) pueden generar cambios en la homeostasis del pool de progenitores y NSCs y que un excesivo crecimiento y/o migración de los mismos puede desembocar en el crecimiento de tumores en el sistema nervioso central. Nuestra caracterización de las funciones esenciales de las CKI p21 y p27 en el proceso de expansión de las poblaciones más quiescentes de NSCs de la SVZ, así como de las rápidas, indica que el ciclo celular de las poblaciones que componen el cultivo está regulado de forma similar a como lo está en las poblaciones de progenitores hematopoyéticos.



Detección inmunofluorescente de astrocitos (rojo) y neuronas (verde) diferenciados *in vitro* a partir de células madre neurales multipotentes. B.- Detección inmunofluorescente del marcador de proliferación.

PUBLICACIONES 2007

1. Ferrón, S. R.; Andreu-Agulló, C.; Sánchez, P.; Mira, H.; Marqués-Torrejón M. A.; Fariñas, I., *Ex vivo and in vivo assays to detect effects of exogenously added factors in the behaviour of adult neural stem cells*. Nature Protocols. 2007; 2:849-859.
2. Clement, V.; Sanchez, P.; de Tribolet, N.; Radovanovic, I.; Ruiz I Altaba, A., *Hedgehog-Gli1 signalling regulates human glioma growth, cancer stem cell self-renewal, and tumorigenicity*. Curr. Biol. 2007; 17:1-8, 2007.



Programas Científicos

Programa de Descubrimiento de Nuevos Fármacos

Predoctorales:

Yasmina Cuartero Aguado

Técnicos de Apoyo:

Maravillas Mellado López

Colaboradores:

Manuel Alvarez-Dolado

(Centro de Investigación Príncipe Felipe)

Vicente Andrés

(Instituto de Biomedicina de Valencia)

Anja Capell

(Ludwig-Maximilians-Universität Muenchen, Munich)

Frank Gebhardt

(Silence Therapeutics AG, Berlin)

Steen H. Hansen

(Children's Hospital, Boston, MA)

Erwin Knecht

(Centro de Investigación Príncipe Felipe)

Keith E. Mostov

(University of California San Francisco, CA)





Responsable:

Marcel Vergés Aiguaviva
(mverges@cipf.es)

Biología de Células Epiteliales

DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD INVESTIGADORA

Muchas enfermedades humanas, incluidas enfermedades neurodegenerativas, pueden surgir por alteraciones en tráfico intracelular, tanto en las señales de *sorting* de determinadas proteínas como en la maquinaria que las transporta a sus correspondientes destinos. Por lo tanto, el estudio de función y disfunción endosomal puede resultar muy útil para entender patologías y servir como punto de partida para el desarrollo de nuevos fármacos para tratar enfermedades. En nuestro laboratorio estudiamos los procesos de *sorting* y tráfico intracelular de proteínas en células polarizadas. En concreto, enfocamos nuestra investigación en determinar los mecanismos moleculares en la función de *sorting* endosomal mediante *retromer*. *Retromer* es un complejo multimérico proteico conservado evolutivamente que media el reciclaje de endosomas-a-Golgi de receptores de hidrolasas lisosomales (Fig. 1). Un dímero de dos *sorting nexins* – típicamente, SNX1 y/o SNX2 – cooperan con *retromer* para deformar la membrana y así asegurar el proceso de *sorting*. De numerosas líneas de investigación en varios organismos modelo se desprende que *retromer* participa en *sorting* de diversas proteínas, a menudo vinculadas a procesos de desarrollo y cuyo *targeting* se halla alterado en enfermedades. Un nivel adicional de complejidad que abordamos es la implicación de *retromer* en transporte polarizado de proteínas, proceso que afecta el funcionamiento celular a varios niveles, esto es, tráfico endosomal y secreción de moléculas en células epiteliales, control de crecimiento, establecimiento de patrones de desarrollo, así como adhesión y migración celular.

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Identificación y estudio de proteínas asociadas a *retromer*.

Previa depleción de *retromer* por antisense en células polarizadas *Madin-Darby Canine Kidney (MDCK)*, hemos determinado por electroforesis diferencial en geles bidimensionales (2D-DIGE) alteraciones en niveles de proteínas en lisados celulares. Varias proteínas fueron identificadas mediante espectrometría de masa y su posible interacción con *retromer* y papel en la función de *sorting* mediado por *retromer* está siendo analizado en células MDCK.

Alteraciones del tráfico endosomal regulado por *retromer* con implicación en enfermedades y procesos de desarrollo.

Nuestro principal sistema modelo de estudio son células MDCK transfectadas de manera estable con proteínas implicadas en enfermedades o con relevancia en procesos de desarrollo. Estudiamos primero la posible interacción de éstas con *retromer*. Seguidamente, alteramos niveles y función de *retromer* mediante depleción por *antisense* o por sobreexpresión de subunidades claves del complejo. El objetivo es determinar el papel de *retromer* en *sorting* y transporte intracelular de dichas proteínas, con la consecuente implicación en su *targeting* polarizado a la superficie celular, secreción o actividad. Asimismo, la función de *retromer* también es reducida farmacológicamente.

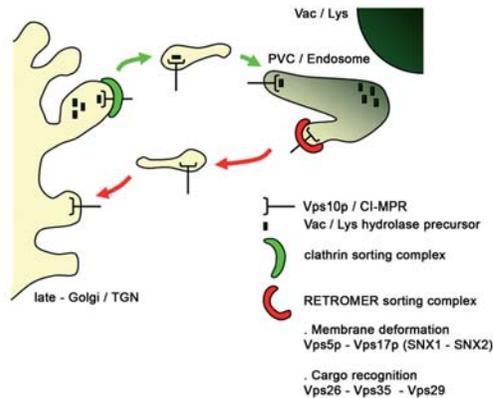


Fig. 1. Sorting mediado por retromer de receptores de hidrolasas en levadura / células de mamífero – En un proceso mediado por clatrina, los precusores de hidrolasas son transportados desde el late-Golgi / trans-Golgi network (TGN) hasta el sistema endosomal (en verde). En levadura, Vps10p es uno de los principales receptores, mientras que en células de mamífero se hacen cargo receptores de la manosa-6-fosfato (MPRs). En el compartimento prevacuolar (PVC) / endosoma, los precusores se disocian de sus receptores y siguen su destino a la vacuola (Vac) / lisosoma (Lys), donde son escindidos dando lugar a sus formas activas. Los receptores vacíos son reciclados al Golgi para su reutilización (en rojo), siendo sometidos a nuevos ciclos de transporte de hidrolasas. En levadura, retromer, formado por las sorting nexins (SNXs) Vps5p – Vps17p y por el subcomplejo Vps26p – Vps35p – Vps29p, recupera Vps10p de endosoma-a-Golgi. Ensamblaje y función de retromer se hallan conservados evolutivamente y, de manera similar, se halla implicado en reciclaje del MPR catión-independiente (CI-MPR).

PUBLICACIONES 2007

1. Verges, M., Sebastian, I., and Mostov, K. E., **Phosphoinositide 3-kinase regulates the role of retromer in transcytosis of the polymeric immunoglobulin receptor.** Exp. Cell Res. 2007; 313, 707-718.
2. Verges, M. **Retromer and sorting nexins in development.** Front. Biosci. 2007; 12, 3825-3851.



Responsable:

Rosa María Planells Cases
(rplanells@cipf.es)

Biología Sensorial

DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD INVESTIGADORA

Patologías como el cáncer, la diabetes, lesiones por quemaduras, dolores postoperatorios, entre otros, van acompañadas por estados dolorosos para los que se carece de buen tratamiento. En procesos de tipo inflamatorio, se origina una excesiva excitabilidad de neuronas sensoriales periféricas (o nociceptores) que, en último término, desencadenará dolor espontáneo o hiperalgesia.

El receptor de capsaicina, efector de estímulos térmicos y químicos, ha resultado clave en nuestro conocimiento actual sobre la hiperalgesia térmica en la etiología del dolor inflamatorio. Nuestro grupo está interesado en descubrir vías de regulación transduccional implicadas en hiperalgesia y dolor inflamatorio. Para ello, y mediante estrategias de genómica funcional, estamos evaluando la existencia de interacciones proteína-proteína que conforman complejos macromoleculares funcionalmente esenciales en estado fisiológico y patológico.

Asimismo, mientras que las bases moleculares y celulares de la transducción nociceptiva térmica se comienzan a delinear, todavía se desconoce en gran medida la identidad molecular de los receptores nociceptores mecano-sensoriales, aunque se supone que sean estructuralmente homólogos a los descritos en levadura, en nematodo, o tejido no neuronal. En este sentido, nuestro grupo se propone la identificación de estas proteínas mediante una estrategia de expresión-clonación.

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Clonación de nuevos mecano-receptores mediante estrategia de expresión clonación.

La identidad de proteínas/receptores implicados en transducción de señales mecánicas en neuronas sensoriales se desconoce todavía. Nosotros hemos iniciado el cribado de una genoteca de neuronas de ganglio raquídeo mediante estrategia de expresión-clonación. El ensayo de las 50 colecciones en que se ha dividido inicialmente la genoteca, se realiza por registros de calcio intracelular en respuesta a estímulos osmóticos. Las colecciones positivas se dividen y ensayan iterativamente hasta la obtención de un único producto génico. Aquellos clones más relevantes biológicamente se caracterizarán fisiológicamente y ensayarán como futuras dianas.

Estudio de la regulación de termo-receptor TRPV1.

La sensibilización de los nociceptores en hiperalgesia térmica se produce, a nivel del receptor de capsaicina, debido a que: i) aumenta la actividad intrínseca del receptor y ii) aumenta el número de receptores funcionales insertados en la membrana plasmática. Nuestra hipótesis plantea que la sensibilización inflamatoria de nociceptores es un proceso de plasticidad neuronal en el que interviene una compleja maquinaria de señales intracelulares que modulan la estabilidad del receptor TRPV1 en la membrana plasmática. Nuestro objetivo es determinar el papel que el tráfico intracelular y la estabilidad en la membrana juegan en condiciones fisiológicas, y la regulación dinámica por sensibilización inflamatoria.

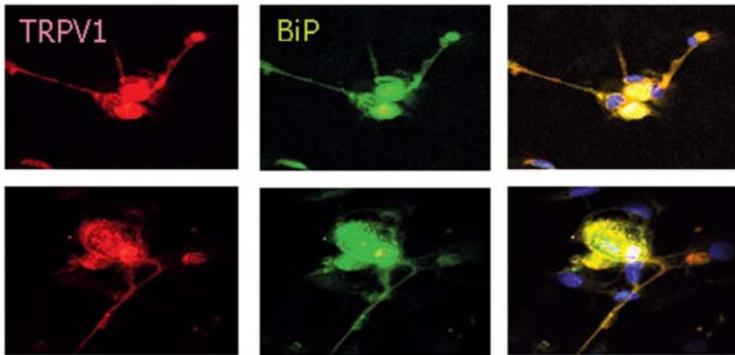


Fig.1. TRPV1 colocaliza con BiP, un marcador específico de retículo endoplasmático.



Predoctorales:

Sergio Laínez Vicente
Lucía Sanz Salvador

Técnicos de Apoyo:

Imelda Ontoria Oviedo

Colaboradores:

María Grazia Ciardo

Colaboraciones científicas:

Antonio Ferrer Montiel
(Universidad Miguel Hernández, Elche)

Àngel Messeguer
(Institut d'Investigacions Químiques i Ambientals de
Barcelona)

Miodrag Stojkovic
(Centro de Investigación Príncipe Felipe)

José Miguel Soria
(Hospital General de Valencia)

DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD INVESTIGADORA

El tema central de nuestro grupo de investigación es entender como los RNAs mensajeros son producidos y exportados del núcleo al citoplasma. La producción de un RNA funcional requiere un complejo procesamiento del transcrito primario. En la célula eucariota este procesamiento incluye la adición de la caperuza en el extremo 5' (*capping*), la eliminación de intrones (*splicing*) y el corte y poliadenilación del extremo 3'. Además, los procesos de transcripción y traducción ocurren en compartimentos separados, lo que obliga a la exportación de la partícula ribonucleoproteica a través de estructuras especializadas de la envoltura nuclear conocidas como los complejos del poro nuclear. Estudios realizados en la última década demuestran, sin lugar a duda, la existencia de un acoplamiento físico y funcional entre las maquinarias responsables de las distintas etapas. Por ello, el nuevo reto que plantea el estudio de la expresión génica es conocer los mecanismos que a nivel molecular permiten la transición entre sus etapas. El objetivo de nuestro grupo es entender como estas maquinarias se acoplan para realizar las distintas funciones necesarias para obtener un mRNA maduro y competente para ser traducido. Para ello utilizamos como organismo modelo la levadura *S. cerevisiae*, debido a las grandes ventajas genéticas que ofrece. Nuestro trabajo ha identificado nuevas proteínas que podrían desempeñar funciones acopladoras, actuando en distintos momentos desde

Investigadores:

Ethelvina Queralt-Badía

Predoctorales:

Pau Pascual García

Bernardo Cuenca Bono

Técnicos de Apoyo:

Ana Llopis Moreno

Colaboradores:

Kalliopi Gkouskou

Despina Alexandrakí

Colaboraciones científicas:

Sergi Puig

(UV, España)

Ed Hurt

(BZH, Alemania)

Francisco Estruch

(UV, España)





Transporte de ARN

el inicio de la transcripción hasta la exportación de las mRNPs al citoplasma. Entre ellas cabe destacar Sus1p. Establecer con detalle su función contribuirá a entender cómo se producen las transiciones entre las diferentes etapas que constituyen el proceso de expresión génica.

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Papel de la proteína Sus1p en regulación epigenética y en la biogénesis de mRNA.

El punto de partida de nuestro trabajo ha sido la identificación del factor de exportación y transcripción Sus1p. Sus1p es una proteína altamente conservada en la evolución que es necesaria para la correcta transcripción y exportación de determinados mRNAs de la célula. Sus1 interacciona físicamente con el complejo de exportación asociado al poro nuclear Sac3-Thp1-Cdc31 (**SuMEx**) y con el activador transcripcional SAGA (**SuMTr**). Hemos demostrado que Sus1 tiene un papel importante en **regulación epigenética** ya que forma parte del módulo de SAGA responsable de la deubiquitinación de la histona H2B formado por Ubp8 y Sgf11 (*MBC 2006*). Además, hemos demostrado que Sus1-Sac3-Thp1 funcionalmente acoplan la expresión dependiente de SAGA y la exportación de mRNAs en la parte interna del poro nuclear (*Nature 2006*).

Proponemos que Sus1 tiene un papel global en la biogénesis del mRNA, de modo que participaría en procesos relacionados con la producción, maduración y exportación de determinados mRNAs al citoplasma. Actualmente, tras identificar la función en epigenética de Sus1p, intentamos describir la función de Sus1p en la producción del propio mRNA (Fig 1).

Identificación de nuevos genes de las rutas de transcripción acoplada a exportación de mRNAs.

En nuestro grupo hemos identificado nuevas proteínas que interaccionan físicamente o genéticamente con Sus1p. Mediante análisis genéticos hemos identificado una nueva "open reading frame" de función totalmente desconocida y que datos preliminares apuestan por un papel en protección y adaptación celular. Además, nuevas interacciones genéticas desvelan un posible papel de Sus1p en procesos de maduración y biogénesis del transcrito. Actualmente estamos confirmando estas observaciones y analizando su relevancia en los procesos en los que interviene Sus1.

Análisis de la relevancia funcional de los intrones de SUS1.

SUS1 es un gen de pequeño tamaño, que a diferencia de la mayoría de genes de levadura contiene intrones. De hecho, está formado por 2 intrones (solo 5 genes en *S.cerevisiae* poseen 2 intrones). Esta peculiaridad nos ha llevado a estudiar la relevancia funcional de la presencia de los mismos. Datos preliminares del grupo apuntan que los intrones de Sus1 juegan un papel muy importante en su función. Su estudio, además de permitirnos avanzar en el mejor conocimiento de la función de Sus1p, nos permitirá avanzar en el conocimiento de los mecanismos moleculares de regulación de la expresión génica en eucariotas.

Responsable:

Susana Rodríguez-Navarro
(srodriguez@cipf.es)

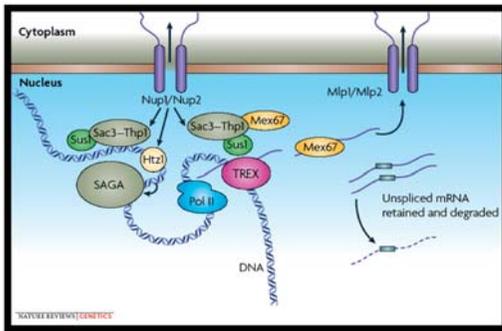


Fig 1. Sus1 es necesario para el reclutamiento de los determinados genes al poro nuclear.

Estudio del gen homólogo de Sus1 en humanos.

Sus1 es una proteína conservada en la evolución. En este último año se han publicado trabajos sobre su homólogo en *D. melanogaster* que claramente demuestran que la función de Sus1 está conservada. En el laboratorio hemos demostrado que Sus1 de humanos puede complementar el mutante nulo en levadura. Nuestra hipótesis de trabajo propone que la función de Sus1 está conservada en la evolución y que debido a su interacción con proteínas implicadas en ataxias, hSus1 podría tener un papel importante en el desarrollo de este tipo de enfermedades. Además, se ha demostrado proteínas que interactúan con Sus1p están relacionadas con la **conectividad neuronal del sistema visual en *Drosophila***. Datos preliminares de expresión de Sus1 en tejidos de ratón apuntan a un posible incremento de niveles de su mRNA en tejido nervioso, lo cual estaría en concordancia con nuestra hipótesis de su función en SNC.

Los datos de los que disponemos en levadura demuestran una interacción tanto genética como física entre Sus1 y Sgf11. Es muy probable que esta interacción se dé en células humanas y sea por tanto muy interesante el análisis del papel de Sus1 y Sgf11 en ataxia u otras enfermedades neurodegenerativas.

Puesta a punto de rastreos en levadura para identificar moduladores químicos que afecten el transporte núcleo-citoplasma como método para el desarrollo de nuevas terapias.

Estamos poniendo a punto, rastreos en mutantes de genes implicados en transporte núcleo-citoplasma con las quimiotecas disponibles en el CIPF, con el fin de identificar dianas y compuestos interesantes para nuestros estudios. Algunos de los ejemplos de los cribados que nos interesan son los siguientes:

- Interacciones proteína-proteína- Screening de doble híbrido (con proteínas tanto humanas como de levadura).
- Funcionalidad de genes.- los métodos de caracterización fenotípica de mutantes en levadura están mucho mas avanzados y son fácilmente adaptables para la búsqueda y/o pérdida de funcionalidad.
- Búsqueda de Supresores.
- Cribado de librerías para selección de inhibidores; el 70 % del genoma de levadura está conservado en humanos y este sistema se utiliza para la búsqueda masiva de inhibidores que posteriormente son testados en su homólogo de humanos.

PUBLICACIONES 2007

1. Juanes MA, Queralt E, Bano MC, Igual JC, **Rot1 plays an antagonistic role to Clb2 in actin cytoskeleton dynamics throughout the cell cycle.** J. Cell Sci. 2007; 120:2390-401.
2. Toth A, Queralt E, Uhlmann F, Novak B, **Mitotic exit in two dimension.** J. Theor. Biol. 2007; 248:560-73.



Modelos Animales

Responsable:

Paloma Pérez Sánchez
(pperez@cipf.es)

DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD INVESTIGADORA

Los glucocorticoides (GCs) son los compuestos más utilizados en el tratamiento de numerosas patologías inflamatorias agudas y crónicas, y están indicados en el tratamiento de diversas neoplasias. Las acciones biológicas de los GCs se ejercen a través del receptor de glucocorticoides (GR), una proteína que actúa como un factor de transcripción dependiente de ligando, regulando la transcripción génica mediante mecanismos dependientes (transactivación) e independientes (transrepresión) de su unión al DNA. El potencial terapéutico de los GCs reside en la función de transrepresión de GR, mediada a través de la interferencia con distintas vías de transducción de señales, mientras que los efectos secundarios asociados a tratamientos prolongados con GCs, se deben a la función de transactivación de GR. Recientemente, hemos demostrado que GR ejerce un potente efecto anti-proliferativo, anti-inflamatorio y anti-tumoral en la epidermis, a través de la interferencia funcional con IKK/NF-kappaB y PI3K/AKT. Además, la sobreexpresión de GR en las células basales de los epitelios estratificados (transgénicos K5-GR) produce malformaciones congénitas que recapitulan el cuadro clínico de pacientes con el síndrome Displasia Ectodérmica (DE), donde uno o más derivados ectodérmicos se encuentran afectados. Nuestros objetivos son diseccionar las vías de señalización implicadas en las acciones terapéuticas de GR durante la inflamación y carcinogénesis cutáneas y analizar la función de GR, MAPK/AP-1 y IKK/NF-kappaB en la fisiopatología de epitelios y en el síndrome DE mediante modelos animales.

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Análisis de los mecanismos moleculares que subyacen la acción de las hormonas glucocorticoides en inflamación y carcinogénesis epiteliales mediante modelos animales de ganancia y pérdida de función.

Nuestro trabajo está encaminado a diseccionar las interacciones múltiples y complejas entre GR y las vías de señalización IKK/NF-kappaB, MAPK/AP-1 y PI3K/AKT, evaluar cómo se integran estas vías en respuesta a los GCs y diversos estímulos pro-inflamatorios e identificar las dianas génicas reguladas diferencialmente por la función de transactivación/transrepresión de GR, utilizando diversos modelos transgénicos modificados genéticamente. Estos estudios contribuirán a identificar las alteraciones en la señalización que correlacionan con una supresión funcional de GR, sirviendo como modelo del fenómeno de resistencia a GCs en patologías cutáneas con inflamación crónica.

Modelos animales transgénicos para el estudio de dismorfogénesis epiteliales. Bases moleculares del síndrome humano Displasia Ectodérmica (DE).

Con objeto de evaluar las consecuencias fisiopatológicas de la inactivación funcional de GR en epitelios, analizaremos la epidermis de ratones GRnull y de ratones "knock-out" específicos de tejido, K14-cre-ER-T2/GRflox, en los cuales la ablación específica de GR se inducirá en epitelios bien durante la edad adulta o el desarrollo embrionario. Esta aproximación nos permitirá discriminar la contribución funcional de GR en epitelio y mesénquima, y caracterizar la posible disfunción IKK/NF-kappaB en este proceso. La identificación de las vías de señalización implicadas en el síndrome DE mediante modelos animales de la enfermedad, puede contribuir a la posible diagnóstico precoz de la enfermedad y tratamiento de las lesiones epiteliales características de esta patología.

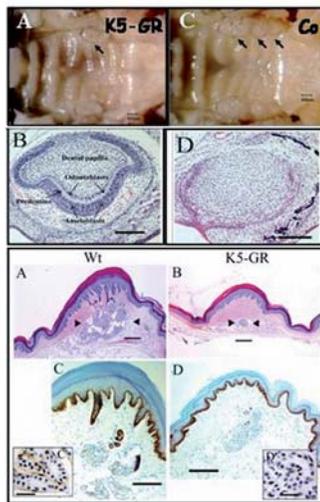
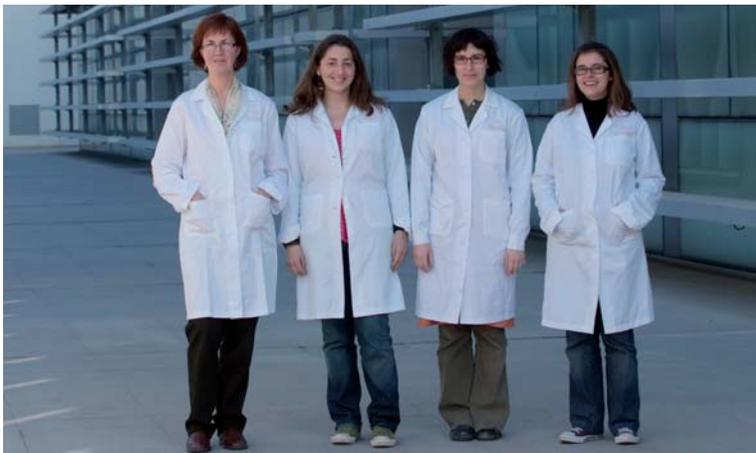


Fig. 1. Bases moleculares de la dismorfogénesis epitelial: Papel de GR y NF- κ B

PUBLICACIONES 2007

1. Leis, H, Ana Sanchis and P. Pérez, *Deletion of the N-terminus of IKK γ induces apoptosis in keratinocytes and impairs the AKT/PEN signaling pathway*. Exp. Cell Res. 2007; 313, 742- 752.
2. Donet E, Pilar Bayo, Ezequiel Calvo, Fernand Labrie, Paloma Pérez, *Identification of novel glucocorticoid receptor-regulated genes involved in epidermal homeostasis and hair follicle differentiation*. Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology. 2007. doi:10.1016/j.jsbmb.2007.05.033.



Predoctorales:

Eva Donet Díaz
Pilar Bayo Zaera
Pilar Bosch Roig

Técnicos de Apoyo:

Ana Sanchís Gandía

Colaboraciones científicas:

Fernand Labrie & Ezequiel Calvo
*(Oncology and Molecular Endocrinology Research
Center, Laval University Medical Center (CHUL)
and Laval University, Quebec, Canada)*

Günther Schütz
*(Division of the Molecular Biology of the Cell I,
Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg,
Germany)*

Investigadores:

Rosa Farràs Rivera

Cristina Reinoso Martín

Eloisa Jantus Lewintre

Técnicos de Apoyo:

Sandra Gallach García

Colaboradores:

Elena de Tomás Mateo

(Universidad de Valencia)

Colaboraciones científicas:

Marc Piechaczyk

(Institut de Génétique Moléculaire de Montpellier, Francia)

Veronique Baldin

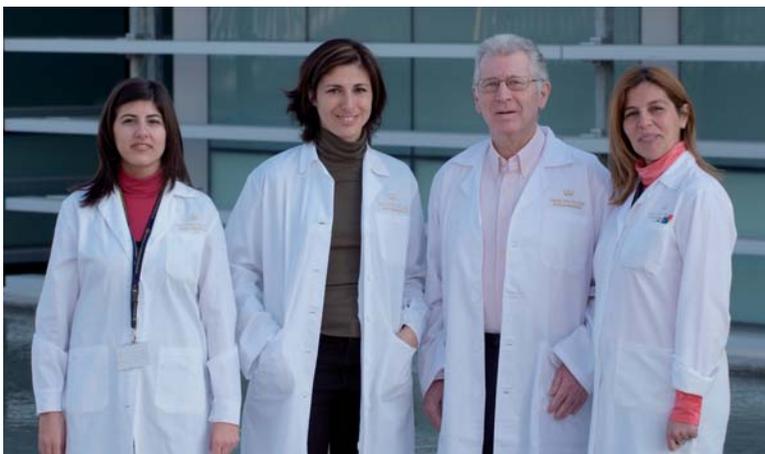
(Centre de Recherche en Biochimie Macromoléculaire (CRBM-CNRS), Montpellier Francia)

Manuel Rodríguez

(CiC-Biogune, Bilbao)

José Ramón Mayans Ferrer

(Servicio de Hematología, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia)





Responsable:

Javier García-Conde Bru
(jgarciaconde@cipf.es)

Hematología Molecular

DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD INVESTIGADORA

El interés del laboratorio se centra en dos aspectos:

1. Estudio de la leucemia linfática crónica B (LLC-B). La LLC-B es una enfermedad heterogénea, con una incidencia global de 3/100000 habitantes y considerada como no curable. Desde el punto de vista molecular contempla formas mutadas y no mutadas en el gen de IgVH, con pronóstico clínico diferente. Nuestro interés estriba en profundizar en la heterogeneidad de la LLC-B mediante estudio de factores pronóstico y su relación con análisis de proteómica, metabonomía y genómica celular. Resultados obtenidos hasta ahora muestran diferencias en expresión de genes y vías de señalización entre las formas mutadas y no mutadas. Con estos estudios pretendemos identificar nuevos perfiles moleculares con posible implicación de dianas que puedan sugerir mejores y más específicos factores pronósticos y terapéuticos en la LLC-B.

2. Proteólisis mediada por el sistema Ubiquitina-Proteasoma y Ciclo Celular. Con esta línea de investigación pretendemos profundizar en los mecanismos básicos de iniciación y progresión de la tumorigénesis causada por alteraciones en el proceso de degradación de proteínas reguladoras de ciclo celular. Para ello pretendemos analizar cada paso de la degradación, incluyendo la modificación del sustrato que conlleva su ubiquitinación y los posteriores procesos de proteólisis. Los reguladores de la proliferación que estamos analizando son el factor de transcripción AP-1 y las ciclinas mitóticas.

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Estudio genómico y proteómico de la LLC-B.

1. Caracterizar los perfiles genómico, proteómico, metabonómico y apoptótico en estadios tempranos de la LLC.
2. Validar mediante técnicas específicas genes y proteínas que permitan discriminar entre grupos de pacientes con diferente pronóstico clínico.
3. Encontrar vías metabólicas con expresión diferencial en los diferentes subgrupos moleculares de LLC.
4. Búsqueda de nuevos marcadores de pronóstico/diagnóstico y dianas terapéuticas en estadios tempranos de la LLC-B

Proteólisis mediada por el sistema Ubiquitina-Proteasoma y Ciclo Celular.

Con esta línea de investigación se pretende:

1. Estudiar la regulación de la actividad transcripcional de AP-1 mediada por fosforilación y ubiquitinación durante la progresión del ciclo celular
2. Caracterizar los mecanismos de degradación mediada por la vía ubiquitina proteasoma del factor de transcripción y supresor tumoral JunB en G2/M
3. Identificar de nuevas dianas transcripcionales de AP-1 durante la progresión del ciclo celular.

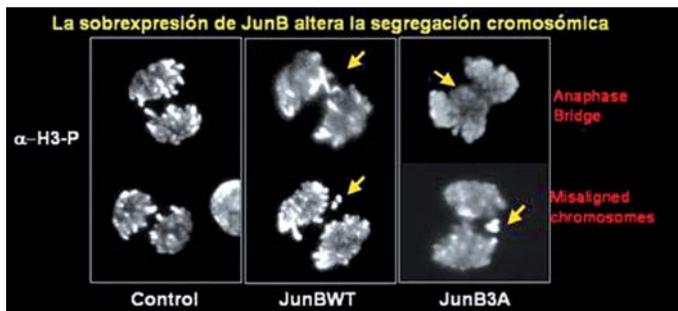


Fig. 1. Defectos mitóticos inducidos por JunB. Células UTA6 que expresan JunB salvaje (JunBWT), un mutante de JunB no fosforilable (JunB3A) y el vector vacío (control) fueron analizadas mediante inmunofluorescencia indirecta con anti Histona H3-pSer10. Las flechas indican las anomalías observadas en la anafase de las células que sobreexpresan JunB.

PUBLICACIONES 2007

1. Jantus Lewintre E., Reinoso Martín C., García Ballesteros, C., Farras Rivera R., Mayans Ferrer JR., García Conde J., **DUSP22, CD82, BCL7A, LPL and ZAP70 expression: potential prognosis marker in B-CLL.** Leuk Lymphoma. 2007; 48 (Suppl1): S72.
2. Reinoso Martín C., Jantus Lewintre E., García Ballesteros C., Mayans Ferrer JR., García Conde J., **Determinación de la expresión de ZAP70 mediante citometría de flujo y PCR cuantitativa (qPCR): correlación con el estado mutacional de IgV_H en LLC-B.** Haematologica (ed. esp). 2007; 92 (extra2):110.
3. García Ballesteros C., Amigo García V., Benet Campos C., Enguidanos Hernandezorena C., Somoza Goyanes R., Jantus Lewintre E., García Conde J., Mayans Ferrer JR., **Determinación de ZAP70 por RTqPCR en leucemia linfática crónica.** Haematologica (ed. esp). 2007; 92 (extra2):110.
4. Peggs KS, Sureda A, Qian W, Caballero D, Hunter A, Urbano-Ispizua A, Cavet J, Ribera JM, Parker A, Canales M, Mahendra P, Garcia-Conde J, Milligan D, Sanz G, Thomson K, Arranz R, Goldstone AH, Alvarez I, Linch DC, Sierra J, Mackinnon S; UK and Spanish Collaborative Groups. **Reduced-intensity conditioning for allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma: impact of alemtuzumab and donor lymphocyte infusions on long-term outcomes.** Br J Haematol. 2007; 139(1):70-80.



Responsable:

José María Sánchez-Puelles
(jmsp@cipf.es)

Farmacología Molecular

DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD INVESTIGADORA

El principal objetivo del proyecto del grupo de Farmacología Molecular es estudiar el papel regulador del Factor Inducible por Hipoxia (HIF) en el mantenimiento de la capacidad de autorenovación y diferenciación de las células troncales adultas. Para ello estamos estudiando los eventos moleculares que ocurren en condiciones de hipoxia y que influyen en que una célula troncal se diferencie a un tipo celular dañado o bien, que sufra transformaciones que conduzcan a estas células hacia un fenotipo maligno (oncogénesis). Finalmente, a través de la Unidad Científica de Cribado del Departamento de Farmacología Molecular, dispone de unos moduladores de la ruta de HIF que han sido protegidos por el CIPF y que actúan sobre los procesos de angiogénesis y de diferenciación celular.

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Estudio de los sistemas reparadores del ADN (Mismatch Repair, MMRs) en la célula troncal neural en Hipoxia.

Existen evidencias de que determinados tumores cerebrales, e.g., glioblastomas, meduloblastomas y astrocitomas, contienen células con capacidad de multipotencialidad similar a determinados progenitores neurales. HIF está implicado tanto en la proliferación y la expansión de la célula tumoral, con un papel preponderante en la inestabilidad genómica y, por lo tanto, en la oncogénesis. En este último aspecto, HIF se ha asociado con la bajada en la expresión de los genes reparadores (MMR) que intervienen para garantizar la fidelidad de la replicación del ADN, evitando la permanencia de mutaciones que están en el origen del fenotipo maligno. Este proyecto plantea estudiar el papel de HIF y de la hipoxia en la regulación de los genes MMR en la célula troncal neural.

Estudio del potencial regenerativo de células troncales endimarias en un modelo de lesión medular traumática.

Una lesión traumática de la médula espinal produce un daño neuronal y glial que crea una disfunción neurológica incapaz de regenerarse espontáneamente. La médula espinal en anfibios regenera gracias a las células endimarias del canal central medular. En mamíferos, estas células proliferan y diferencian tras una lesión, sugiriendo la existencia de una fuente endógena con poder regenerativo, aunque insuficiente para recuperar la función perdida. El estudio de los procesos celulares y moleculares que modulan la autorenovación y diferenciación de estas células madre adultas nos darían las claves para activar y potenciar su capacidad regenerativa. Para ello se estudiará el perfil genómico de células endimarias sometidas a lesión traumática en la médula espinal frente al de aquellas de animales adultos sin lesionar. La diferenciación dirigida a oligodendrocitos y células neurales y su trasplante en médulas lesionadas, nos permitirá estudiar el potencial regenerativo de estas células. Por otro lado la hipoxia es una variable que favorece la indiferenciación de las



Investigadores:

Rut Lucas Domínguez
Fco. Javier Rodríguez Jiménez
M^a Victoria Moreno Manzano

Técnicos de Apoyo:

Pablo Mateos Gregorio
Lydia Sifres Servá
Vanesa Pou Perez
Eva Escorihuela Alares
María Teresa Calvo Fernández

Colaboraciones científicas:

Jose Luis Mullor
(CIPF)
Enrique Perez Payá
(CIPF)

Vicente Felipo

(CIPF)

Enrique O'Connor

(CIPF)

Santos Fustero

(CIPF)

Jose Ramón Murguía

(IBMCP)

Antonio Fernández Melarde

(Instituto. BioMar)

Daniel Ramón

(Biópolis)

Alberto Muñoz

(IB-CSIC)

Ernesto García López

(CIB-CSIC)

PUBLICACIONES 2007

1. Alique, M.; Lucio-Cazaña, F.J.; Moreno, V.; Xu, Q.; Konta, T.; Nakayama, K.; Furuu, A.; Sepúlveda, J.C.; Kitamura, M., **Upregulation of Cyclooxygenases by Retinoic Acid in Rat Mesangial cells**. Pharmacology. 2007;79: 57–64.
2. Rodríguez-Jiménez, F.J.; Caldes, T.; Iniesta, P.; Vidart, J.A.; Lopez-García-Asenjo, J.; Benito, M., **Over expression of SPARC protein contrasts with its transcriptional silencing by aberrant hypermethylation of SPARC CpG-rich region in endometrial carcinoma**. Oncology Reports. 2007; 17 (6): 1301-1309.
3. Iniesta, P.; Morán, A.; De-Juan, C.; Gómez, A.; Hernando, F.; García-Aranda, C.; Frías, C.; Diaz-Lopez, A.; Rodríguez-Jiménez, F.J.; Balibrea, J.L.; Benito, M., **Biological and clinical significance of MMP-2, MMP-9, TIMP-1 and TIMP-2 in Non-Small cell lung cancer**. Oncology Report. 2007; 17(1): 217-23.

Investigadores:

Mar Orzáez Calatayud

Predctorales:

Laura Mondragón Martínez

Técnicos Superiores:

Eli Ana Sirvent Segura

Técnicos de Apoyo:

Ana Giménez Giner
Laura Cascales Bolaño
Alicia García Jareño
Inmaculada Micó Mateu
Susana Rubio Tirados

Colaboradores:

Amparo García López
Carles Más Moruno
Carmen Mulero Roig

Colaboraciones científicas:

Angel Messeguer
(IIQAB, CSIC, Barcelona)
Oriol Bachs
(Facultat de Medicina, Universitat Barcelona)
Fernando Albericio
(Parc Científic Barcelona)
Carmen Lagunas
(Laboratorios Salvat, SA)
Antonio Ferrer-Montiel
(UMH, Elx)
Cristina Carreño
(DiverDrugs, SL, Gava)
Jim Wells
(UCSF, San Francisco, USA)





Responsable:

Enrique Pérez Payá
(eperez@cipf.es)

Réptidos y Proteínas

DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD INVESTIGADORA

En nuestro laboratorio utilizamos una aproximación basada en biología química para la caracterización de interacciones proteína-proteína de relevancia en patologías y para el desarrollo de moléculas moduladoras. Nuestro objetivo es obtener agentes químicos que de forma selectiva modifiquen interacciones proteína-proteína y sean de utilidad para analizar las rutas de transducción de señal implicadas. En nuestro grupo hemos sido pioneros en la identificación de moléculas que, mediante la unión a Apaf-1, inhiben la actividad del apoptosoma, complejo clave en la vía intrínseca de la apoptosis celular. También se ha identificado un nuevo sitio de relevancia farmacológica en la superficie de la proteína ciclina A. Moléculas dirigidas a este sitio impiden la unión de cdk-2 a la ciclina deteniendo el ciclo celular en células tumorales e inhibiendo su proliferación. Por otra parte, también estamos analizando la posibilidad de identificar moléculas que puedan restaurar los procesos apoptóticos en células tumorales. La aproximación de biología química también se aplica al análisis del mecanismo de acción de GPBP. Esta proteína es de relevancia en procesos autoinmunes aunque el mecanismo molecular está por definir. Nuestras observaciones experimentales sugieren que GPBP induce, de forma transitoria, agregados macromoleculares con las proteínas con las que interacciona. Se ha identificado en la secuencia de GPBP una región con alta tendencia a la formación de agregados. La naturaleza y las propiedades físicas de estos agregados serán caracterizadas y su posible conexión con las observaciones patológicas analizadas.

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Moduladores de rutas apoptóticas.

La apoptosis (muerte celular programada) es un proceso celular implicado en el recambio celular y en el sistema inmune. Se han encontrado evidencias de apoptosis desregulada en enfermedades neurodegenerativas y cáncer. Una de las vías de activación de apoptosis implica a la mitocondria (vía intrínseca) que utiliza caspasa-9 como iniciadora. La formación del apoptosoma (complejo multiprotéico) es un evento clave en esta vía y está formado Apaf-1, citocromo c, y procaspasa-9. La función principal del apoptosoma es activar la caspasa-9.

Para identificar moléculas paliativas de los efectos de un exceso de apoptosis en, por ejemplo, algunas enfermedades neurodegenerativas, rechazo a trasplantes y procesos isquémicos, las investigaciones se han centrado en las caspasas efectoras. Sin embargo, las interacciones proteína-proteína que conducen a la activación de la ruta también son de interés farmacológico. En nuestro laboratorio se han identificado inhibidores de primera generación, que mediante su unión a Apaf-1, inhiben la actividad enzimática del apoptosoma y decrece el fenotipo apoptótico en modelos celulares de apoptosis. Estamos ahora caracterizando el sitio específico de unión de los inhibidores en Apaf-1 y estudiando las consecuencias a nivel celular de la inhibición selectiva del apoptosoma en distintas condiciones.

Moduladores de ciclo celular.

Los objetivos en la terapia del cáncer han cambiado en las dos últimas décadas. De la búsqueda de citotóxicos inespecíficos se ha pasado a proyectos de investigación en los que se trata de identificar moléculas orgánicas (SMO) (y anticuerpos) con dianas moleculares bien definidas. El número de SMO dirigido a controlar la desregulación del ciclo celular en células tumorales ha aumentado considerablemente en los últimos cinco años. Entre las dianas moleculares que mayor expectativa han levantado se encuentran los complejos formados entre las protein-quinasas dependientes de ciclina y las ciclinas. Estos complejos controlan la progresión del ciclo celular. Sin embargo muchas de las SMO propuestas son inhibidores competitivos de ATP y presentan problemas de selectividad. En nuestro grupo se ha identificado un hexapéptido (NCB1) que inhibe la actividad quinasa del complejo cdk-2 ciclina A, mediante su unión selectiva a la ciclina A. Se ha caracterizado cinéticamente como inhibidor no competitivo de ATP y nuestros resultados sugieren que el péptido se une a un nuevo sitio de relevancia farmacológica en la ciclina A. NBI induce apoptosis e inhibe la proliferación de células tumorales. En la actualidad, estamos llevando a cabo la caracterización del mecanismo molecular de inducción de apoptosis y la evaluación de los efectos a nivel celular de la inhibición selectiva de ciclina A. Además, el péptido NBI1 será utilizado como herramienta en ensayos de cribado para la identificación de SMO dirigidas al mismo sitio de unión.

Caracterización biofísica de la proteína GPBP.

GPBP es una enzima que cataliza la transferencia de fosfatos y la agregación supramolecular de proteínas sustrato (formación de estructuras cuaternarias). Resultados experimentales sugieren que cuando la homeostasis de GPBP se altera, se acoplan conformeros aberrantes que inducen una respuesta autoinmune o formas inestables precipitables que causan degeneración tisular. En este sentido, en un intento por establecer la relación entre actividad de GPBP y la aparición de depósitos proteináceos de naturaleza amiloide en el glomérulo renal, en colaboración con el laboratorio de Patología Autoinmune se está llevando a cabo la caracterización biofísica de GPBP obtenida de forma recombinante. Se ha identificado una secuencia de 9 aminoácidos en GPBP que puede participar en los procesos de agregación intra- o inter-molecular.

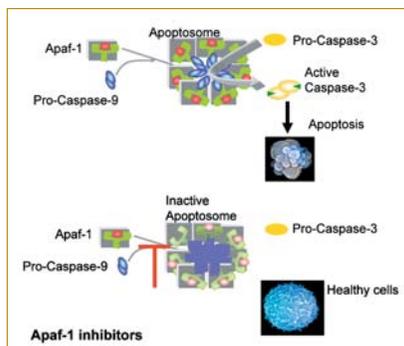


Fig. 1. Modulation of Cellular Apoptosis with Apaf-1 Inhibitors

PUBLICACIONES 2006

1. Orzáez, M., Mora, P., Mondragón, L., Pérez-Payá, E., Vicent, M.J., **Solid-phase chemistry: A useful tool to discover modulators of protein interactions.** International Journal of Peptide Research and Therapeutics. 2007; 13, 281-293.
2. Mas-Moruno, C., Cruz, L.J., Mora, P., Francesca, A., Messeguer, A., Pérez-Payá, E., Albericio, F., **Smallest Peptoids with Antiproliferative Activity on Human Neoplastic Cells.** J Med Chem. 2007; 50(10), 2443-2449.
3. Munoz A., Lopez-García, B., Pérez-Payá, E., Marcos, JF., **Antimicrobial properties of derivatives of the cationic tryptophan-rich hexapeptide PAF26.** Biochem Biophys Res Commun. 2007; 354(1), 172-7.
4. Vicent MJ, Pérez-Payá E, Orzaez M., **Discovery of inhibitors of protein-protein interactions from combinatorial libraries.** Curr Top Med Chem. 2007; 7(1), 83-95.
5. Orzáez, M., Mondragón, L., Malet, G., Marzo, I., Sanclimens, G., Messeguer, A., Pérez, Payá, E., Vicent, M.J., **Conjugation of a novel Apaf-1 inhibitor to peptide-based cell membrane transporters: Effective methods to improve inhibition of mitochondria mediated apoptosis.** Peptides. 2007; 28(5), 958-68.



Responsable:

Antonio Pineda-Lucena
(apineda@cipf.es)

Biología Estructural

DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD INVESTIGADORA

Desde sus inicios, la investigación del laboratorio se ha centrado en la caracterización estructural de proteínas de interés farmacéutico, la identificación de moduladores de la actividad biológica de dianas farmacológicas, y la determinación de perfiles metabonómicos por RMN. Desde el punto de vista técnico, nuestra herramienta principal es la espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear (RMN), la cual se emplea en combinación con otras técnicas biofísicas y bioquímicas (biología molecular y celular, química de proteínas, etc.), con el objetivo final de llevar a cabo la caracterización estructural de proteínas, complejos proteína-proteína y proteína-ligando, así como de metabolitos en disolución.

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Biología estructural de dianas proteicas involucradas en cáncer.

En nuestro grupo de investigación estamos particularmente interesados en dianas proteicas que jueguen un papel fundamental en invasión celular y metástasis. Este interés se basa en el hecho de que la mayoría de las muertes relacionadas con cáncer no se producen debido a tumores localizados, sino que en el 90% de los casos ocurren como consecuencia de procesos metastásicos. En este contexto, uno de nuestros proyectos es el de lograr una caracterización detallada de la heparanasa humana, un enzima clave en la regulación de la matriz extracelular, y quizás un potencial biomarcador de metástasis. Los niveles de expresión de heparanasa están correlacionados con el grado de malignidad del tumor debido a su participación en invasión celular, metástasis y angiogénesis. Creemos que la obtención de la estructura tridimensional de este enzima podría jugar un papel fundamental en el diseño racional de nuevos inhibidores de invasión celular y metástasis.

Debido a la particular naturaleza de heparanasa, es probable que no existan mecanismos in vivo de compensación capaces de vencer la inhibición del enzima. Por ello, predecimos que el bloqueo de la actividad de heparanasa podría ser un mecanismo muy eficiente para contener la invasión celular y la metástasis. Otros proyectos en los que trabajamos actualmente incluyen la caracterización estructural del dominio de hemopexina de MT1-MMP (Dra. Alicia García-Arroyo, CNIC), el complejo entre Hsp90 y su cofactor Tah1 (Dr. Walid Houry, Universidad de Toronto), y la validación de un inhibidor contra MMP2 (Dra. Beatriz de Pascual Teresa, CEU-Madrid).

Perfiles Metabonómicos mediante RMN

La espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear de alta resolución aplicada al protón (RMN-¹H) es una técnica no invasiva que presenta un gran número de ventajas a la hora de analizar sistemas biológicos. La RMN es capaz de detectar y caracterizar un gran número de componentes metabólicos simultáneamente,

incluso cuando sus identidades son desconocidas. Una de las aplicaciones más interesantes de la metabonomía mediante RMN es el estudio *in vivo* de células. Estos estudios pueden permitir caracterizar el mecanismo de acción de fármacos, y poner de manifiesto el efecto sobre la diana (*on-*) y sobre otras moléculas biológicas (*off-*) lo que puede dar pie a estudios de toxicidad. Nuestro laboratorio, que es el *Centro Nacional de Excelencia para Aplicaciones Clínicas* de Bruker, ha iniciado una colaboración con el Dr. Martial Piotto (Bruker BioSpin, Francia) y con el Dr. Manfred Spraul (Bruker Biospin, Alemania) para estudiar el perfil metabólico de células eucariotas *in vivo* en diferentes condiciones. La viabilidad del método se ha demostrado con la obtención de resultados preliminares y con la posibilidad, una vez que han sido optimizadas las condiciones experimentales, de mantener las células vivas dentro del espectrómetro durante un período de tiempo determinado. Bruker Biospin (España, Francia y Alemania) ha decidido colaborar de forma activa en este proyecto concediéndonos acceso a su propia base de datos que contiene varios centenares de metabolitos y que incluye también metainformación relativa a rutas de señalización celular.

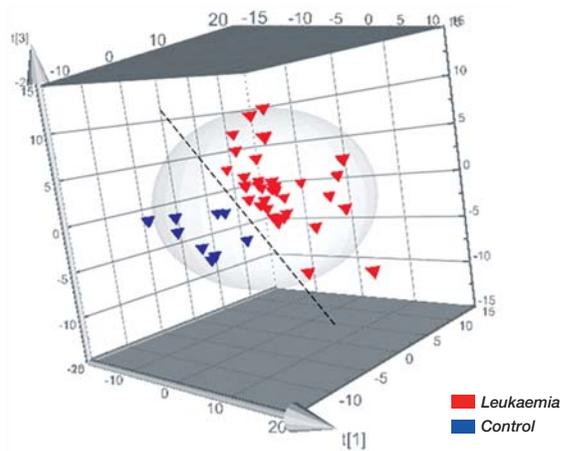
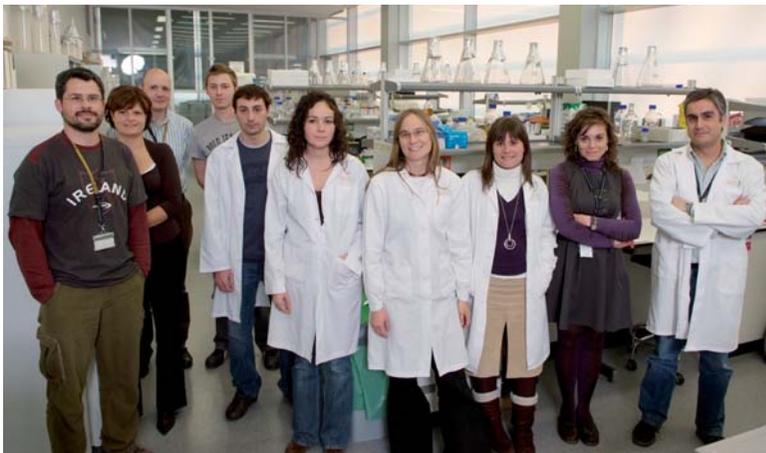


Fig. 1. Análisis PLS-DA de los perfiles metabólicos de suero obtenido de controles sanos (azul) y enfermos con leucemia linfática crónica (rojo). La separación de los dos grupos indica claramente que las técnicas de metabonomía por RMN pueden representar una estrategia interesante para el diagnóstico de esta enfermedad. Este trabajo forma parte de una colaboración con el Dr. J. García-Conde.



Investigadores:

Rodrigo J. Carbajo Martínez
Anne-Kathrin Schott
Beatriz Jiménez Garrido
Rafael Gozalbes Botella
David MacIntyre

Pedctorales:

Silvia Mosulén Machuca
Guillermo Badenes Belmonte

Técnicos de Apoyo:

Leticia Ortí Pérez
Esperanza Bas Infante

Colaboradores:

Lazinger Elke
Rebeca Gutierrez Tejado

Marina Monclus Muñoz
Aranza Ripoll Lillo
Miriam Rodríguez Arzaba

Colaboradores científicas:

Luis M. Quirós
(IUOPA, Oviedo)
Margarita Salas
(CBM, CSIC, Madrid)
Alicia García Arroyo
(CNIC, Madrid)
Walid Houry
(Universidad de Toronto, Canadá)
Juan José Calvete
(IBV, CSIC, Valencia)

PUBLICACIONES 2007

1. Fustero, S., Fernández, B., Sanz-Cervera, J.F., Mosulén, S., Carbajo, R.J., Pineda-Lucena, A., Ramírez de Arellano, C., **Asymmetric synthesis of fluorinated amino macrolactones through ring-closing metathesis.** Journal of Organic Chemistry. 2007; 72: 8716-8723.
2. Jiménez, B., Mori, M., Battistoni, A., Sette, M., Piccioli, M., **NMR Assignment of Reduced Form of Copper, Zinc Superoxide Dismutase from Salmonella enterica.** Biomolecular NMR Assignments. 2007; 1: 65-67.
3. Madsen, G., MacIntyre, D.A., Mesiano, S., Smith, R., **Progesterone receptor or cytoskeletal protein?** Reproductive Sciences. 2007; 14: 217-222.
4. Bertini, I., Jiménez, B., Pierattelli, R., Wedd, A.G., Xiao, Z., **Protonless ^{13}C direct detection NMR: Characterization of the 37kDa trimeric protein CutA1.** Proteins. 2007; 70(4): 1196-1205.

DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD INVESTIGADORA

El objetivo que perseguimos en nuestro laboratorio consiste en el diseño y síntesis de nuevos compuestos con potencial actividad biológica. Para ello, trabajamos en el desarrollo de diferentes metodologías sintéticas, especialmente enfocadas a la preparación de compuestos organofluorados. Por otro lado, intentamos mejorar las propiedades biológicas y/o farmacológicas de moléculas bioactivas provenientes del cribado frente a distintas dianas terapéuticas, por medio de estudios de relación estructura-actividad (SAR). El trabajo de síntesis se complementa con diversas técnicas analíticas como HPLC y RMN, para llevar a cabo la purificación de los compuestos finales e intermedios de síntesis así como su elucidación estructural.

Investigadores:

Juan Francisco Sanz Cervera
José Luis Aceña Bonilla

Predoctorales:

Amador García Sancho
Vanessa Rodrigo Argente
Jorge Bueno Plantá
Natalia Mateu Sanchis

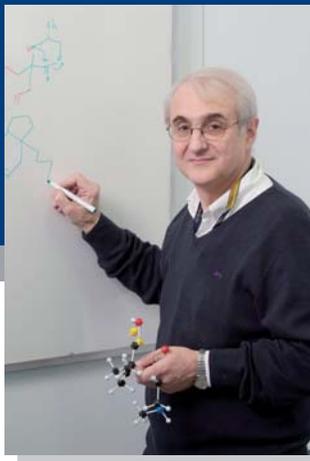
Técnicos Superiores:

Gema Chiva Tárrega
Julio Piera Balaguer

Colaboradores:

Laia Albert Mocholí
María Alfaro Blasco
Joaquín Javier Barjau Vallet
Raúl Blasco Yepes
Antonio Moran Ramallal
Francesca Olimpieri





Responsable:

Santos Fustero Lardiés
(sfustero@cipf.es)

Moléculas Orgánicas

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Síntesis de compuestos organofluorados con potencial actividad biológica.

La introducción de átomos de flúor en los compuestos orgánicos es una estrategia habitual en la Química Médica con el fin de mejorar las propiedades farmacológicas de compuestos bioactivos. De hecho, un buen número de fármacos presentes en el mercado contienen átomos de flúor en su estructura. Puesto que la fluoración selectiva de las moléculas orgánicas no es una tarea fácil, también se suelen utilizar rutas de síntesis que parten de compuestos sencillos ya fluorados. En la actualidad estamos intentando obtener, entre otras, nuevas familias de aminoácidos y aminoalcoholes fluorados, que podrán ser utilizados posteriormente como unidades elementales en la síntesis de peptidomiméticos.

Síntesis de nuevos peptidomiméticos.

La administración de péptidos y proteínas como fármacos presenta importantes desventajas, derivadas de la baja estabilidad metabólica de estos compuestos. Una aproximación a este problema se basa en la preparación de peptidomiméticos. Una de las líneas de investigación consiste en la preparación de nuevas clases de peptidomiméticos en forma ópticamente pura, intentando mimetizar la estructura secundaria del péptido original. Los estudios sintéticos se compaginan con cálculos teóricos computacionales que permiten predecir los compuestos que tienen mayor probabilidad de mimetizar un motivo estructural determinado. Los peptidomiméticos obtenidos se estudian a continuación por medio de técnicas como la RMN para llevar a cabo un análisis conformacional de los mismos.

Diseño y síntesis de moduladores de interacciones proteína-proteína.

El estudio de las interacciones proteína-proteína tiene una importancia creciente, aunque en teoría resulte más difícil encontrar compuestos de pequeño tamaño que actúen como activadores o inhibidores. Recientemente hemos empezado a preparar nuevas familias de compuestos con potencial actividad moduladora de interacciones proteína-proteína relacionadas con mecanismos apoptóticos. Los compuestos seleccionados tienen estructura heterocíclica (oxazoles, tiazoles, etc.) y su obtención se realiza por medio de rutas de síntesis que permiten acceder a una gran diversidad estructural. Además, se pueden adaptar a técnicas de síntesis en fase sólida o fluorosa, con el propósito de preparar quimiotecas de compuestos en un corto espacio de tiempo.

Aplicaciones de las técnicas de síntesis fluorosa en la Química Médica.

La química fluorosa se basa en el empleo de compuestos con un alto contenido en átomos de flúor que, al presentar unas características físicas especiales, permiten adaptar las técnicas de purificación habituales en síntesis orgánica de forma que se realicen de manera más sencilla y rápida que en un proceso convencional. Además, estas técnicas son susceptibles de ser automatizadas, lo que supone un ahorro de tiempo

considerable a la hora de preparar un elevado número de compuestos. En cierta forma, una síntesis fluorosa es similar en concepto a una síntesis en fase sólida, pero las reacciones tienen lugar en medio homogéneo, mejorando así la eficacia de los procesos químicos. En nuestro laboratorio estudiamos el comportamiento de nuevos reactivos fluorosos y su aplicación a la síntesis de compuestos de utilidad biológica. En particular, diseñamos grupos fluorosos capaces de unirse a las diferentes funcionalidades de una molécula orgánica (alcoholes, aminas, ácidos carboxílicos, etc.).

Estudios de relación estructura-actividad (SAR) de compuestos bioactivos.

El cribado de quimiotecas comerciales en diferentes ensayos de actividad biológica ha permitido la selección de compuestos activos (*hits*) frente a diversas dianas terapéuticas. En colaboración con varios grupos del CIPF tratamos de mejorar las actividades de los distintos *hits* por medio de estudios SAR, o bien intentamos optimizar sus propiedades farmacológicas (solubilidad, permeabilidad, estabilidad, etc.). Por ejemplo, hemos preparado derivados de compuestos desarrollados en el grupo de Farmacología Molecular y que han mostrado actividad inhibitoria del factor inducible de hipoxia (HIF), relacionado con diversos procesos patológicos (angiogénesis, oncogénesis, etc.).

Diseño, síntesis y evaluación biológica de inhibidores con esqueleto bi- o terfenílico de la interacción RRE-Rev del virus HIV1.

Otra de nuestras líneas de investigación se realiza en colaboración con el grupo de Estructura y Simulación Molecular del CIPF, y consiste en la preparación de nuevos inhibidores de la interacción RRE-Rev del virus HIV-1. Se han propuesto miméticos de α -hélice como posibles inhibidores de esta interacción, y estudios por *docking* han mostrado que estructuras de bifenilo o terfenilo convenientemente sustituidos pueden unirse a la secuencia de RNA del virus. En nuestro laboratorio realizamos en la actualidad la síntesis de los compuestos que han mostrado mejores valores de energías de enlace con vistas a su posterior evaluación biológica.

PUBLICACIONES 2007

1. Fustero, S.; Jiménez, D.; Sánchez-Roselló, M.; del Pozo, C., *Microwave-assisted tandem cross metathesis-intramolecular aza-Michael reaction: an easy entry to cyclic β -amino carbonyl derivatives*. J. Am. Chem. Soc. 2007; 129(21), 6700-6701.
2. Fustero, S.; Piera, J.; Sanz-Cervera, J. F.; Bello, P.; Mateu, N., *Synthesis of a new fluorinated oxazolidinone and its reactivity as a chiral auxiliary in aldol reactions*. J. Fluorine Chem. 2007; 128(6), 647-653.
3. Fustero, S.; Fernández, B.; Bello, P.; Del Pozo, C.; Arimitsu, S.; Hammond, G. B., *Intramolecular hydroamination of difluoropropargyl amides: regioselective synthesis of fluorinated β - and γ -lactams*. Org. Lett. 2007; 9(21), 4251-4253.
4. Fustero, S.; Flores, S.; Cuñat, A. C.; Jiménez, D.; del Pozo, C.; Bueno, J.; Sanz-Cervera, J. F., *Synthesis of fluorinated allylic amines: Reaction of 2-(trimethylsilyl)ethyl sulfones and sulfoxides with fluorinated imines*. J. Fluorine Chem. 2007; 128(10), 1248-1254.
5. Fustero, S.; Fernández, B.; Sanz-Cervera, J. F.; Mateu, N.; Mosulén, S.; Carbajo, R. J.; Pineda-Lucena, A.; Ramírez de Arellano, C., *Asymmetric synthesis of fluorinated amino macrolactones through ring-closing metathesis*. J. Org. Chem. 2007; 72(23), 8716-8723.
6. Fustero, S.; Chiva, G.; Piera, J.; Volonterio, A.; Zanda, M.; González, J.; Ramallal, A. M., *The role of fluorine in the stereoselective tandem aza-Michael addition to acrylamide acceptors: an experimental and theoretical mechanistic study*. Chem. Eur. J. 2007; 13(30), 8530-8542.
7. Fustero, S.; Jiménez, D.; Moscardó, J.; Catalán, S.; del Pozo, C., *Enantioselective organocatalytic intramolecular aza-Michael reaction: a concise synthesis of (+)-sedamine, (+)-allosedamine, and (+)-coniine*. Org. Lett. 2007; 9(25), 5283-5286.
8. Vidal, P.; Pedregal, C.; Díaz, N.; Broughton, H.; Aceña, J. L.; Jiménez, A.; Espinosa, J. F., *Assignment of absolute configuration on the basis of the conformational effects induced by chiral derivatizing agents: the 2-arylpyrrolidine case*. Org. Lett. 2007; 9(21), 4123-4126.
9. Piera, J.; Krumlinde, P.; Struebing, D.; Bäckvall, J.-E., *Gold-catalyzed cyclization of allene-substituted malonate esters: synthesis of β,γ -unsaturated δ -lactones*. Org. Lett. 2007; 9(11), 2235-2237.
10. Strubing, D.; Krumlinde, P.; Piera, J.; Bäckvall, J.-E., *Dynamic kinetic resolution of primary alcohols with an unfunctionalized stereogenic center in the β -position*. Adv. Synth. Catal. 2007; 349(10), 1577-1581.
11. Piera, J.; Persson, A.; Caldentey, X.; Bäckvall, J.-E., *Water as nucleophile in palladium-catalyzed oxidative carbohydroxylation of allene-substituted conjugated dienes*. J. Am. Chem. Soc. 2007; 129(46), 14120-14121.
12. Fustero, S.; Sanz-Cervera, J. F.; del Pozo, C.; Aceña, J. L., *Nitrogen-containing organofluorine compounds through metathesis reactions*. ACS Symposium Series. 2007; 949 (Current Fluoroorganic Chemistry), 54-68.



Estructura y Simulación Molecular

Responsable:

José Gallego Sala

(jgallego@cipf.es)

DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD INVESTIGADORA

Alrededor del 70% del genoma de mamíferos se transcribe, pero únicamente un 2% del mismo codifica proteínas. En los últimos años se han descrito numerosas funciones reguladoras para estas moléculas de ARN "no codificante". En numerosas ocasiones, estas funciones están ligadas a la capacidad de este biopolímero de formar estructuras tridimensionales complejas, similares a las formadas por proteínas. El ARN desempeña la mayor parte de estas funciones interaccionando con otras moléculas de ARN, proteínas o ligandos de bajo peso molecular. En el campo del reconocimiento del ARN, el ribosoma bacteriano es el sitio de unión de numerosos antibióticos utilizados en clínica desde hace décadas, y por tanto constituye una diana farmacológica clásica. Sin embargo, tanto en microorganismos patógenos como en células humanas existen numerosas estructuras de ARN que desempeñan funciones clave para el desarrollo de distintas enfermedades, y que representarán dianas de alto potencial terapéutico cuando el diseño de ligandos de ARN con un perfil farmacéutico adecuado sea posible.

La actividad de nuestro laboratorio se centra en: (I) el estudio de la estructura, dinámica e interacciones de moléculas de ARN biológicamente activas, y (II) el análisis de estas estructuras tridimensionales de ARN y la aplicación de métodos computacionales para identificar ligandos orgánicos que sirvan como puntos de partida para el desarrollo de nuevos fármacos. Para conseguir estos objetivos, utilizamos métodos biofísicos (principalmente Resonancia Magnética Nuclear -RMN-) y computacionales para estudiar estructuras e interacciones.

Como describimos a continuación, durante 2007 hemos estudiado los dominios I y II de la ribozima de cabeza de martillo del viroide CChMVd, determinando la estructura tridimensional del dominio I (Fig. 1), y avanzando en la detección de interacciones bucle-bucle en el contexto de la ribozima completa. Hemos progresado significativamente asimismo en el estudio de la dinámica lenta de complejos entre ADN y el anti-tumoral etflinafide, mediante la obtención de velocidades de intercambio de protones imino con el solvente y la inserción de bases modificadas. En el área del diseño de fármacos, estamos explorando nuevas herramientas de docking para la identificación de ligandos que interaccionan con ARN, y la síntesis de ligandos orgánicos destinados a bloquear la interacción entre el motivo de ARN RRE y la proteína Rev en el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (HIV-1) está actualmente en curso.

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Relaciones estructura-actividad en una ribozima de cabeza de martillo viroidal.

Las ribozimas de cabeza de martillo son enzimas de ARN que juegan un papel esencial en el ciclo de vida de viroides y otros microorganismos, y que convenientemente modificadas se emplean como genes terapéuticos antisentido destinados a inactivar específicamente la expresión de determinados genes. Recientemente se ha demostrado que interacciones terciarias bucle-bucle entre los dominios I y II de este tipo de ribozimas juegan un papel esencial en el plegamiento y la actividad catalítica de las mismas. Con el objetivo de estu-

diar la naturaleza y el impacto funcional de estas interacciones terciarias en disolución, y en colaboración con el grupo de Ricardo Flores (IBMCP-UPV), nuestro laboratorio está analizando la estructura y la actividad catalítica de la ribozima de cabeza de martillo del viroide CChMVd (hhcm) mediante una combinación de espectroscopía de RMN, mutagénesis, y experimentos *in vitro* e *in vivo*.

Bloqueo de la interacción RRE-Rev del virus HIV-1 mediante ligandos orgánicos de bajo peso molecular.

El motivo RRE es una estructura de ARN localizada en el genoma del virus HIV-1 y reconocida específicamente por una α -hélice de la proteína viral Rev. Esta interacción permite el transporte del ARN viral desde el núcleo hasta el citoplasma de la célula infectada, y es esencial para la replicación del virus. Mediante métodos computacionales, hemos identificado posibles miméticos orgánicos de α -hélice que reconocen específicamente el motivo RRE. La síntesis de estos α -miméticos está actualmente en curso en el laboratorio de Orgánicas Moléculas del CIPF. Paralelamente, estamos evaluando nuevas herramientas de *docking* para la identificación de ligandos que reconozcan estructuras de ARN, y comparando su rendimiento con el de otras herramientas ya contrastadas. El objetivo del proyecto es la identificación y posterior estudio por espectroscopía de RMN de ligandos orgánicos que puedan bloquear la interacción RRE-Rev, y servir como punto de partida para el desarrollo de nuevos compuestos con actividad anti-HIV-1.

Bases universales.

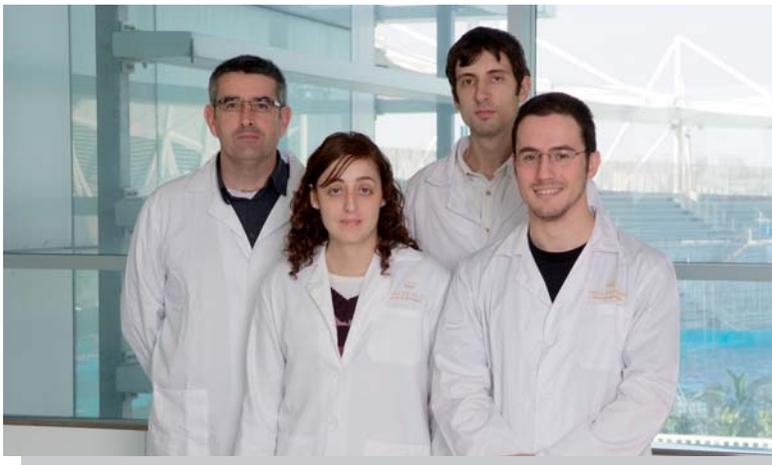
En forma de nucleótidos, estos compuestos pueden aparearse con cualquier base natural de ADN o ARN, por lo que poseen aplicaciones biotecnológicas. En colaboración con David Loakes (LMB, Reino Unido), este laboratorio ha estudiado mediante RMN la estructura y dinámica de varias secuencias de ADN conteniendo las bases universales 5-nitroindol (NI) y 5-nitroindol-3-carboxamida (NIC), y determinado la estructura tridimensional de uno de los sistemas (Gallego & Loakes, 2007). Hemos demostrado que estos compuestos actúan como bases universales porque en lugar de aparearse con la base complementaria mediante enlaces de hidrógeno, intercalan entre ésta y un par de bases adyacente. Este fenómeno da lugar a una mezcla dinámica de dos posibles configuraciones de apilamiento cuando el nitroindol se inserta dentro de la doble hélice de ADN. NI y NIC son las únicas bases universales capaces de ser replicadas por polimerasas de ADN, lo que permitirá aumentar significativamente las aplicaciones de este tipo de compuestos.

Dinámica en el régimen de milisegundos de complejos entre ADN bicatenario y el fármaco antitumoral elinafide.

En comparación con los constantes avances en el campo estructural, disponemos de mucha menos información acerca de la dinámica de ácidos nucleicos y proteínas. La dinámica "lenta" (en la escala de milisegundos) es una de las menos estudiadas, y sin embargo desempeña un papel primordial en procesos de interacción y catálisis enzimática. La bisnaftalimida antitumoral elinafide bis-intercala en ADN de doble hélice desde el surco mayor. Mediante estudios de RMN, previamente caracterizamos un proceso de rotación de 180 grados de los anillos del fármaco en la escala de tiempo de milisegundos. En la actualidad tratamos de comprender el mecanismo de la rotación de los anillos del elinafide estudiando los movimientos de los anillos del fármaco y los nucleótidos del ADN en distintos complejos mediante experimentos de intercambio de protones imino con el solvente, la inserción de bases modificadas en el ADN, y el empleo de análogos químicos del elinafide. El objetivo del proyecto es comprobar si los movimientos de los anillos del fármaco están correlacionados con los movimientos de los nucleótidos de ADN, y determinar qué efectos tienen estas fluctuaciones en la interacción del ADN con ligandos orgánicos y proteínas.



Figura 1. (a) Estructura secundaria de la ribozima de cabeza de martillo del viroide CChMVd; (b) superposición de estructuras determinadas por RMN del dominio I; (c) vista de una de las estructuras en disolución del dominio I.



Predoctorales:

David Dufour Rausell

Técnicos Superiores:

Luis González Bulnes

Técnicos de Apoyo:

Lorena Pérez Gaspar

Colaboraciones científicas:

David Loakes

(MRC LMB Cambridge, Reino Unido)

Ricardo Flores

(IBMCP-UPV, Valencia)

Luis Enjuanes

(Centro Nacional de Biotecnología, Madrid)

Juan Sanz y Santos Fustero

(CIPF, Valencia)

Beatriz de Pascual-Teresa

(Universidad de San Pablo-CEU, Madrid)

PUBLICACIONES 2007

1. Gallego, J.; Loakes, D., **Solution structure and dynamics of DNA duplexes containing the universal base analogues 5-nitroindole and 5-nitroindole-3-carboxamide**. *Nucleic Acids Research*. 2007; 35: 2904-2912.
2. Pérez-Arellano, I.; Gallego, J. & Cervera, J., **The PUA domain: a structural and functional overview**. *FEBS Journal*. 2007; 274: 4972-4984.

Predoctorales:

Laura Mondragón Martínez
Vanessa Giménez Navarro

Técnicos Superiores:

Lucile Dieudonné

Técnicos de Apoyo:

M^a Helena Ferrandis Jimenez

Colaboradores:

Fabiana Canal
Inmaculada Conejos Sánchez
Sam Deacon
Purificación Ruiz Carretero
María Sanchis Amat
Concepción Vilanova Gallen

Colaboraciones científicas:

Ruth Duncan
(CPT, Cardiff, UK)

Francesca Greco
(Univ. Reading, UK)

Alison Paul y Peter C. Griffiths
(School of Chemistry, Cardiff, UK)

Simó Schwarz Jr.
(Hospital Vall d'Hebrón, Barcelona)

Fernando Albericio
(Parc Científic de Barcelona, Barcelona)

M^a Amparo Baiget y Manuel Monleón
(Biomateriales UPV-CiPP)

Francesco Veronese y GianFranco Pasut
(Univ. Padova, Italia)

Ronit Satchi-Fainaro
(Tel Aviv Univ)

Robert Kiss
(ULB, Bélgica)

DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD INVESTIGADORA

Los Polímeros Terapéuticos pueden ser considerados como las primeras nanomedicinas poliméricas. Este término describe una familia de compuestos y tecnologías de transporte de fármacos basada en polímeros hidrosolubles y una unión covalente con el agente bioactivo. Estos polímeros pueden actuar tanto de forma bioactiva como formando parte funcional inerte de un complejo multicomponente. Su potencial terapéutico ha sido ya clínicamente demostrado.

En este contexto, nuestra actividad investigadora se centra en el desarrollo de conjugados poliméricos de segunda generación, nuevas nanomedicinas con aplicación tanto en terapia anticancerígena como en medicina regenerativa. El desarrollo de nuevos portadores poliméricos biodegradables, la utilización de terapia de combinación o el diseño de conjugados dirigidos a nuevas dianas moleculares son algunas de las aproximaciones que sigue el laboratorio de Polímeros Terapéuticos para conseguir nanofármacos más específicos y efectivos considerados de segunda generación, siempre teniendo en cuenta la experiencia descrita con los primeros nanoconjugados en clínica.

Nuestros sistemas poliméricos se basan principalmente en el ácido-L-glutámico y están diseñados para permitir el estudio de la influencia de su estructura tridimensional en la internalización celular de agentes bioactivos para así explorar un mayor rango de aplicaciones terapéuticas. Por último cabe mencionar la propiedad de multivalencia que poseen los polímeros, ésta nos permite la conjugación de varios compuestos activos en el mismo esqueleto polimérico. De este modo, es posible el desarrollo de terapia de combi-





Polímeros Terapéuticos

nación e incluso de sistemas de transporte más específicos cuando se incorporan residuos dirigentes (anticuerpos, péptidos, etc.) en el esqueleto polimérico lo que aumenta marcadamente el valor terapéutico de estas nanoconstrucciones híbridas.

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Portadores poliméricos con estructura tridimensional definida, hidrosolubles, biodegradables y biocompatibles basados en ácido-L-glutámico.

El desarrollo de mejores portadores poliméricos es clave para conseguir fármacos macromoleculares de segunda generación con valor terapéutico añadido. Existe la necesidad de desarrollar portadores biodegradables de elevado peso molecular para aumentar la especificidad pasiva mediada por el efecto EPR ("enhanced permeability and retention effect") y por tanto disminuir la toxicidad sistémica. Por otro lado, se requieren estructuras poliméricas más definidas con menor heterogeneidad, mayor capacidad de carga y una mayor posibilidad de multivalencia. Los polímeros hiperramificados combinan las características de una nano-geometría quasi-monodispersa con una alta densidad de grupos funcionales en su superficie, siendo atractivas opciones para la inmovilización de agentes bioactivos. Por estos motivos, estamos desarrollando nuevos portadores poliméricos hiperramificados basados en el ácido-L-glutámico para su posterior utilización en sistemas de transporte intracelular específico de fármacos.

Responsable:

María Jesús Vicent Docón
(mjvicent@cipf.es)

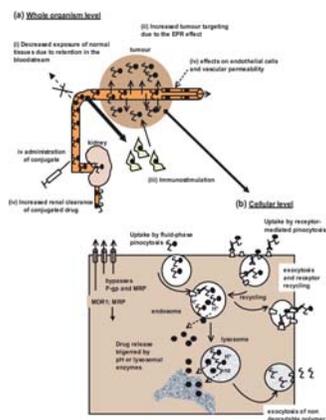


Fig.1. Representación esquemática del mecanismo de acción de los conjugados polímero-fármaco tanto a: (a) nivel sistémico como a (b) nivel celular, con especial atención al transporte lisosomotrópico.

Nanomedicinas poliméricas inhibidores de apoptosis celular.

La apoptosis es un mecanismo clave de señalización celular esencial para el correcto funcionamiento de diferentes sistemas biológicos. Pero una apoptosis desregulada está implicada en patologías humanas tales como, enfermedades neurodegenerativas, procesos isquémicos y cáncer.

En este contexto, y en colaboración con los grupos de Péptidos y Proteínas y Cardiórregeneración del CIPF y del Prof. Messeguer, hemos desarrollado la primera familia de nanomedicinas poliméricas antiapoptóticas, conjugados del ácido poli-L-glutámico (PGA) y una nueva clase de peptoides inhibidores del apoptosoma (complejo multiproteico que activa la apoptosis). La conjugación del peptido a PGA aumenta su actividad anti-apoptótica a la vez que disminuye su citotoxicidad en varios modelos celulares y culti-

vos primarios de cardiomiocitos. Cabe destacar que, la utilización de diferentes enlaces polímero-fármaco nos permite la modulación de la cinética de liberación del fármaco y por tanto su aplicación en diferentes patologías. En el laboratorio se está optimizando la estructura química de esta nanomedicina para llegar a conseguir un candidato en preclínica.

Polímeros terapéuticos diseñados como terapia de combinación para el tratamiento de tumores hormono-dependientes.

En colaboración con la Prof. R Duncan y la Dra. F. Greco, se está trabajando en el desarrollo de terapia de combinación polimérica para el tratamiento de cáncer de mama. Hemos obtenido un conjugado que transporta una combinación de terapia endocrina (inhibidor de aromatasas, AGM) y quimioterapia (Dox) para el tratamiento de cáncer de mama. Este conjugado de combinación muestra un aumento muy marcado de citotoxicidad frente a modelos celulares de cáncer de mama cuando se compara con los conjugados individuales por separado o una mezcla simple de ambos; uno de ellos es PK1, un conjugado en fase clínica II con demostrada actividad en pacientes con tumores de mama quimioresistentes. En la actualidad estamos realizando estudios mecanísticos para entender esta sinergia únicamente observable cuando los dos fármacos se hallan covalentemente unidos a la misma matriz polimérica. Esta aproximación nos ofrece una nueva oportunidad para el tratamiento de cáncer de mama metastático quimioresistente.

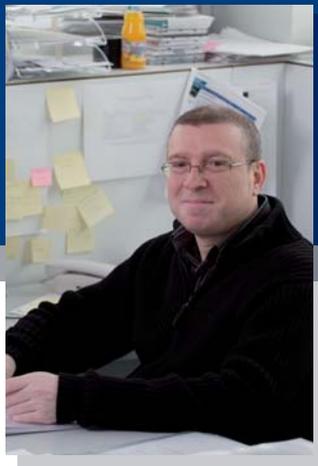
Desarrollo de nuevas metodologías para la caracterización biofísica exhaustiva de conjugados poliméricos.

Los requisitos, cada vez más estrictos, impuestos por las agencias reguladoras de medicamento sugieren la necesidad de nuevos métodos para la caracterización estructural de muestras complejas como los conjugados poliméricos. Tanto la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) como la utilización de técnicas de dispersión de neutrones ('Small Angle Neutron Scattering' (SANS)) pueden ser consideradas herramientas útiles para determinar tanto la estructura como la conformación en solución de estas estructuras macromoleculares.

En este contexto y en colaboración con la Dra. A. Paul de la universidad de Cardiff se ha llevado a cabo un estudio comparativo de la conformación de varios conjugados de doxorubicina, actualmente en fase clínica, y la influencia de esta conformación con la toxicidad observada. Por otro lado, y en colaboración con el laboratorio de Biología Estructural se han utilizado técnicas de RMN para la caracterización exhaustiva de conjugados polímero-proteína (conjugados dextrina-tripsina y sistema cJun/mPEG-FosWc) y polímero-fármaco (conjugados poli-L-glutámico-peptóide). Se han obtenido datos como carga de fármaco/proteína en el polímero, enlace covalente, heterogeneidad y pureza de la muestra, tamaño molecular, estado de agregación e incluso posibles interacciones proteína-proteína mediante experimentos de una o dos dimensiones, homo-o hetero-nucleares y de difusión.

PUBLICACIONES 2007

1. Paul A., Vicent M.J., Duncan R., ***Probing the Solution Conformation of HPMA-Doxorubicin Conjugates with Small-angle Neutron Scattering.*** Biomacromolecules. 2007; 8(5): 1573-1579.
2. Orzáez, M.; Mondragón, L.; Malet, G.; Sanclimens, G.; Marzo, I.; Messeguer, A.; Pérez-Payá, E.; Vicent, M.J., ***Conjugation of a Novel Apaf-1 Inhibitor to Cell-Membrane Transporters. Effective Methods to Improve Inhibition of Mitochondria-Mediated Apoptosis.*** Peptides. 2007; 28: 958-968.
3. Vicent M.J., ***Polymer-Drug Conjugates as Modulators of Cellular Apoptosis.*** The AAPS Journal. 2007; 9(2): E200-E207.
4. Vicent M. J., Pérez-Payá E., Orzáez M., ***Discovery of Inhibitors of Protein-Protein Interactions from Combinatorial Libraries.*** Curr. Topics Med. Chem. 2007; 7, 83-95.
5. Orzáez M., Mora P., Mondragón L., Pérez-Payá E., Vicent M. J., ***Solid-Phase Chemistry: A Useful Tool to Discover Modulators of Protein Interactions.*** Int. J. Pept. Res. Ther. 2007; 13 (1-2): 281-293.
6. Greco F., Vicent M.J., Gee S., Jones A.T., Gee J., Nicholson R.I., Duncan R., ***The Mechanism of Enhanced Cytotoxicity of HPMA Copolymer-DOX-AGM in Breast Cancer Cells.*** J. Control. Release. 2007; 117: 28-39.
7. Vicent M.J. ***Polymer-drug conjugates as anticancer agents: Use as single agents and combination therapy.*** In: 2007 AACR Annual Meeting Education Book. 2007; pp. 56-72.



Bioinformática

Responsable:

Joaquín Dopazo Blázquez
(jdopazo@cipf.es)

DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD INVESTIGADORA

El departamento se ha estructurado en tres unidades verticales, más una unidad tecnológica horizontal, de forma que se puede realizar una investigación puntera en bioinformática especialmente orientada al descubrimiento de fármacos desde una aproximación de biología de sistemas. Se pretende responder de forma integral a las preguntas: a) qué proteínas son dianas prometedoras (grupo de genómica comparativa), b) cuál es el efecto a nivel molecular que producen sus alteraciones (grupo de genómica funcional) y c) cuáles son los mecanismos últimos que provocan estos efectos (grupo de genómica estructural). Estas tres unidades trabajan de forma coordinada en proyectos biomédicos con la idea de que los resultados de su investigación conjunta sean de mayor solidez al contemplar diferentes perspectivas. La carga computacional que esto requiere es facilitada por el grupo de infraestructura y apoyo informático.

A este departamento de bioinformática está adscrito el nodo de Genómica Funcional del Instituto Nacional de Bioinformática (INB) y el nodo de Bioinformática del CIBER-ER

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Genómica funcional.

La actividad principal del departamento ha sido, históricamente, la genómica funcional, entendida como el uso de datos de técnicas de alto rendimiento (principalmente microarrays, pero también SNPs, datos de interacción entre proteínas, datos metabólicos, etc.) para tratar de profundizar en el conocimiento del funcionamiento de la célula y del organismo. Dado el tipo de datos altamente masivos con los que se trabaja en la unidad y la complejidad de los rasgos estudiados, la actividad de la unidad de genómica funcional tiene una componente científico-médica y otra de carácter más tecnológico. El objetivo final de gran parte del trabajo desarrollado consiste en encontrar una explicación molecular a fenómenos macroscópicos fisiológicos (principalmente enfermedades, y en particular el cáncer) e inferir formas de intervenir en dichos fenómenos. Esto implicaría el objetivo último y ambicioso de sugerir estrategias para la curación de dichas enfermedades desde planteamientos puramente *in silico*.

Un interesante subproducto del trabajo de la unidad son las herramientas bioinformáticas que se desarrollan como parte de la investigación y que finalmente se ponen a disposición de la comunidad científica en forma de servidores de web. Entre ellas cabe citar los paquetes de programas GEPAS, Babelomics, SIDE y PupaSuite.

Genómica Comparativa.

La unidad desarrolla 3 líneas de investigación. a) El estudio evolutivo y funcional de los genes asociados a enfermedades humanas y de respuesta variable a fármacos. b) El estudio de las presiones selectivas asociadas a SNPs codificantes del genoma humano con el propósito de predecir la patogenicidad de dichos

mutantes (predicciones integradas en la herramienta PupaSuite), y c) El desarrollo de herramientas bioinformáticas para el análisis comparativo y funcional de secuencias biológicas, como el paquete Phylemon. (<http://phylemon.bioinfo.cipf.es>).

Genómica estructural.

La Unidad de Genómica Estructural usa las leyes de física y los principios evolutivos para predecir computacionalmente la función y la estructura de proteínas, RNA y sus complejos. Además ponemos énfasis en la predicción de la afinidad de proteínas y RNA a pequeñas moléculas o fármacos. Nuestro objetivo inmediato es desarrollar métodos de predicción y aplicarlos al estudio estructural de moléculas con claro interés terapéutico. Entre los proyectos ya iniciados se encuentra el banco de datos DBAli (<http://www.dbali.org>). DBAli y sus herramientas son usados semanalmente más de 500 veces por ~80 usuarios únicos y, durante el año pasado, fue accedido desde más de 80 países del mundo.

Desarrollo de algoritmos y análisis de datos.

Una de las principales políticas del departamento consiste en que todo el software que se desarrolle para un proyecto de investigación determinado, y que además tenga un interés general, sea convertido en una herramienta Web de uso público. Esto nos ha permitido disponer de un gran repertorio de desarrollos bioinformáticos como el GEPAS, programas de análisis de SNPs (PupaSNP), de anotación (Blast2GO) e interpretación funcional (Babelomics), de diseño de siRNAs (SIDE), de análisis filogenético (Phylemon), y recientemente hemos incluido dos bases de datos con sus herramientas de uso: DBAli, que contiene alineamientos estructurales de proteínas y Phylo-meDB, que contiene árboles filogenéticos de todas las proteínas de diversos genomas.

Interpretación funcional de experimentos y anotación de secuencias.

Nuestro grupo ha sido uno de los primeros en desarrollar y utilizar métodos para la interpretación funcional de experimentos. Programas como el FatiGO, para encontrar procesos biológicos y funciones significativamente sobre-representadas en grupos de genes, están entre las aplicaciones más usadas y citadas. FatiGO junto con el paquete de programas Babelomics tiene más de 400 citas bibliográficas, y está entre los 4 más usados del mundo. También se ha trabajado en otras metodologías y otros algoritmos de interpretación funcional.

La suite de análisis Babelomics (<http://babelomics.bioinfo.cipf.es>) reúne todas las aplicaciones desarrolladas por la unidad de genómica funcional en este campo.

Además recientemente se ha incluido una aplicación para la anotación funcional automática de secuencias no anotadas: Blas2GO (<http://bioinfo.cipf.es/blast2go/>).

Uno de los grandes desarrollos del grupo es el GEPAS.

GEPAS (Gene Expression Pattern Analysis Suite), <http://gepas.bioinfo.cipf.es>, el paquete de programas sobre web para analizar datos de microarrays más completo que existe en la actualidad. GEPAS tiene en la actualidad una tasa de uso del orden de 500 experimentos analizados por día por parte de usuarios de USA (20%), UK (10%) Alemania (10%) Francia (10%), España (6%), Holanda (5%), etc., lo que la convierte en un standard de facto. GEPAS es el paquete de programas sobre web más usado en su área. El uso internacional de las herramientas se puede ver en:

http://bioinfo.cipf.es/access_map/map.html.

Estudio de polimorfismos humanos (principalmente los SNPs, o polimorfismos de un único nucleótido).

Nuestro grupo ha estado en permanente contacto con grupos experimentales y participa activamente en el CeGen (Centro Nacional de Genotipado) para el cual ha desarrollado diversas herramientas bioinformáticas para optimizar la elección de SNPs en experimentos de genotipado a gran escala.

Uno de nuestros principales intereses en este campo es el estudio del efecto fenotípico (y patológico) de un SNP tanto en zonas codificantes como en regiones regulatorias.



Investigadores:

Hernán J. Dopazo
Marc Martí Renom
Fátima Al-Shahrouh
David Montaner
Ana Conesa Cegarra
Antonio Gabaldón
Emidio Capriotti
Joaquín Tárraga Jimenez
Francisco García García
Ignacio Medina Castelló
Pablo Mínguez Paniagua
Rafael Jiménez Domenech
Stefan Goetz

Predoctorales:

Eva Alloza Anguiano
Leonardo Arbiza Brustin
Lucía Conde Lagoa

Técnicos Superiores:

Pablo Escobar López
José Carbonell Caballero

Técnicos de apoyo:

Roser Busquets Domingo
Pello Ziarsoalo
Adriana Cucchi
Jaime Huerta Cepa

Marina Marcet Houben
François Serra

Colaboradores:

Damien Buatois
María Cipriano
Marta Diestro Tamarit
Giulia Gentile
Louisa Isleib
Nicolas Jose Lavagnino
Giuseppe Marceddu
Daniela Marconi
Ahmadinejad Nahal Giti
Paola Pala
Aida Santaolalla Rebvenga
Mehmet Ulas
Juan Manuel Vaquerizas Erdocia

Colaboraciones científicas:

Juan Cruz Cigudosa (CNIO, Madrid)
Mercedes Robledo (CNIO, Madrid)
Miguel Angel Piris (CNIO, Madrid)
Carlos Simón (IVI, Valencia)
José Miguel Martínez Zapater (CNB, Madrid)
Antonio Granell (IBMCP, Valencia)
Manuel Palacín (IRB, Barcelona)
Antonio Vidal-Puig (Univ. Cambridge, UK)
A. L. Toribio (Sanger Center, UK)
Cayetano González (CRG, Barcelona)

Peter Ghazal y Tom Freeman (Division of Pathway Medicine, University of Edinburgh, UK)

Niccola Illing (Department of Molecular and Cell Biology, University of Cape Town, South Africa)

Joost Schymkowitz (VIB Switch Laboratory, Vrije Universiteit Brussel)

Mathias Wilmanns (EMBL-Hamburg)

F. Melo (Pontificia Universidad de Chile, Santiago de Chile)

B. Oliva (Universitat Pompeu Fabra, Barcelona)

S. Krilis (St. George Hospital, University of New South Wales, Sydney)

B. Rost (Columbia University, New York)

A. Valencia (CNIO, Madrid)

Arcadi Navarro (Unitat de Biologia Evolutiva, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona)

David Posada (Evolución Molecular y Bioinformática, Universidad de Vigo)

Montserrat Gomendio (Grupo de Ecología Reproductiva y Evolución, Museo Nacional de Ciencias Naturales, CSIC)

Eduardo Roldán (Department of Veterinary Basic Sciences, The Royal Veterinary College, London)

Esteban Hasson (Grupo de Investigación en Biología Evolutiva, Facultad de Ciencias, Universidad de Buenos Aires)

PUBLICACIONES 2007

1. Gabaldón T, Peretó J, Montero F, Gil R, Latorre A and Moya A., **Structural analysis of a hypothetical minimal metabolism**. Phil Trans R Soc B. 2007; 362:1751-1762.
2. Ruiz-Llorente, S., Montero-Conde, C., Milne, R. L., Martín-Moya, C., Cebrián, A., Letón, R., Cascón, A., Mercadillo, F., Landa, I., Borrego, S., Pérez de Nanclares, G., Álvarez-Escolá, C., Díaz-Pérez, J. A., Carracedo, A., Urioste, M., González-Neira, A., Benítez, J., Santisteban, P., Dopazo, J., Ponder, B. A., Robledo, M. and the MTC Clinical Group, **Association study of 69 genes in the ret pathway identifies low penetrance loci in sporadic medullary thyroid carcinoma**. Cancer Research. 2007; 67(19):9561-7.
3. Minguez, P., Al-Shahrour, F., Montaner, D., Dopazo, J., **Functional profiling of microarray experiments using text-mining derived bioentities**. Bioinformatics. 2007; 23(22):3098-3099.
4. Nueda, M.J., Conesa, A., Westerhuis, J.A., Hoefsloot, H.C., Smilde, A.K., Talón, M., Ferrer, A., **Discovering gene expression patterns in Time Course Microarray Experiments by ANOVA-SCA**. Bioinformatics. 2007; 23(14):1792-1800.
5. Marti-Renom, M.A. Rossi, A. Al-Shahrour, F. Davis, F. Pieper, U. Dopazo, J. Sali, A., **The AnnoLite and AnnoLyze programs for comparative annotation of protein structures**. BMC Bioinformatics. 2007; 8 (Suppl 4) S4.
6. Tárraga J, Medina I, Arbiza L, Huerta J, Gabaldón T, Dopazo J, Dopazo H., **Phylemon: a suite of web tools for molecular evolution, phylogenetics and phylogenomics**. Nucl Acids Res. 2007; 35(Web Server issue):W38-42.
7. Marti-Renom, M.A., Pieper, U., Madhusudhan, M.S., Rossi, A., Eswar, N., Davis, F.P., Al-Shahrour, F., Dopazo, J., and Sali, A., **DBAli tools: mining the protein structural space**. Nucl Acids Res. 2007; 35:W393-397.
8. Al-Shahrour, F., Minguez, P., Tárraga, J., Medina, I., Alloza, E., Montaner, D., Dopazo, J., **FatiGO+: a functional profiling tool for genomic data. Integration of functional annotation, regulatory motifs and interaction data with microarray experiments**. Nucl Acids Res. 2007; 35(Web Server issue):W91-96.
9. Conde, L., Montaner D., Burguet-Castell, J., Tárraga, J., Medina, I., Al-Shahrour, F., Dopazo, J., **ISACGH: a web-based environment for the analysis of Array CGH and gene expression which includes functional profiling**. Nucl Acids Res. 2007; 35(Web Server issue):W81-85.
10. Rico, D., Vaquerizas, J.M., Dopazo, H., Bosca, L., **Identification of conserved domains in the promoter regions of nitric oxide synthase 2: implications for the species-specific transcription and evolutionary differences**. BMC Genomics. 2007; 8:271.
11. Hernandez P, Huerta-Cepas J, Montaner D., Al-Shahrour F, Valls J., Gomez L., Capella G., Dopazo J., Pujana M.A., **Evidence for systems-level molecular mechanisms of tumorigenesis**. BMC Genomics. 2007; 8:185.
12. J. Huerta-Cepas, H. Dopazo, J. Dopazo, T. Gabaldón, **The Human Phylome**. Genome Biology. 2007; 8:R109.
13. Medina I, Montaner D, Tarraga J, Dopazo J., **Prophet, a web-based tool for class prediction using microarray data**. Bioinformatics. 2007; 23(3):390-1.
14. Conde, L., Montaner, D., Burguet-Castell, J., Tárraga, J., Al-Shahrour, F., Dopazo, J., **Functional profiling and gene expression analysis of chromosomal copy number alterations**. Bioinformatics. 2007; 1(10): 432-435.
15. Al-Shahrour F, Arbiza L, Dopazo H, Huerta J, Minguez P, Montaner D, Dopazo J, **From genes to functional classes in the study of biological systems BMC**. Bioinformatics. 2007; 8:114.
16. Schluter A, Fourcade S, Domenech-Estevéz E, Gabaldon T, Huerta-Cepas J, Berthommier G, Ripp R, Wanders RJ, Poch O, Pujol A., **PeroxisomeDB: a database for the peroxisomal proteome, functional genomics and disease**. Nucl Acids Res. 2007; 35:D815-22.
17. Gabaldón, T., Huynen, M.A., **Reconstruction of ancestral proteomes in Ancestral Sequence Reconstruction**. Oxford University Press, Oxford Ed. D. Liberles. 2007.
18. Dopazo, J., **Clustering - Class discovery in the post-genomic era in Fundamentals of data mining in genomics and proteomics**. Springer-Verlag, New York Eds. W. Dubitzky, M. Granzow and D.P. Berrar. 2007.
19. Dopazo, J., Al-Shahrour, F., **Functional annotation of microarray experiments. In Microarray Technology Through Applications**. Taylor & Francis, New York Ed. F. Falciani. 2007.
20. Robledo, M. González-Neira, A., Dopazo, J. **Use of single nucleotide polymorphism arrays: Design, tools and applications. In Microarray Technology Through Applications**. Taylor & Francis, New York Ed. F. Falciani. 2007.
21. Conesa A, Forment J, Gadea J, van Dijk J., **Microarray Technology in Agricultural Research. In Microarray Technology Through Applications**. Taylor & Francis, New York Ed. F. Falciani. 2007.



Programas Científicos

Programa de Biomedicina

Investigadores:

Ana Isabel Gil Tébar
Rocío Cejudo Marín
Céline Tárrega Moularde
Arnaud Berthier
Caroline Nunes-Xavier

Predoctorales:

Carlos Romá-Mateo
Natalia Soledad Sotelo
Judit Jiménez Sainz

Técnicos Superiores:

Isabel Roglá Benedito

Técnicos de Apoyo:

Rosario Soriano Sabater

Colaboradores:

Amparo Andrés Pons
Encarna Pucheta Martínez
Pablo Ríos Muñoz





Biología Molecular del Cáncer

DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD INVESTIGADORA

La investigación desarrollada en el laboratorio de Biología Molecular del Cáncer está dirigida al estudio, desde el punto de vista molecular, de la regulación del crecimiento, la diferenciación y la transformación celular por medio de proteínas quinasas y fosfatasa, y su posible participación en la generación de tumores.

Responsable:

Rafael Pulido Murillo
(rpulido@cipf.es)

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Participación de la fosfatasa supresora de tumores, PTEN, en la regulación del crecimiento celular.

PTEN es una molécula supresora de tumores con actividad enzimática lípido- y proteína-fosfatasa. Un elevado número de tumores presentan anomalías en el gen PTEN, por lo que es uno de los supresores tumorales de mayor relevancia clínica. La actividad biológica de PTEN se manifiesta mediante la desfosforilación de fosfolípidos señalizadores, que se encargan de activar la vía de proliferación y supervivencia PI3K/Akt. La acumulación de PTEN en el núcleo de las células puede ser importante en tumorigenesis. Nuestro laboratorio está estudiando la función de PTEN nuclear y su asociación con proteínas reguladoras. Asimismo, estamos realizando un análisis mutacional-funcional de PTEN utilizando organismos sencillos, como la levadura. También estamos estudiando las propiedades funcionales de PINK1, una quinasa de proteínas asociada funcionalmente a PTEN. Nuestros estudios ayudarán a entender cómo se regula la expresión y la función de PTEN en condiciones normales y patológicas.

Regulación de las rutas de señalización de las MAP quinasas mediante proteínas fosfatasa de tirosinas.

Las rutas de señalización intracelular de las MAP quinasas son importantes para la correcta regulación del crecimiento celular. Alteraciones de las proteínas que integran estas rutas pueden conferir a las células un fenotipo transformado. La transmisión de las señales en dichas rutas se ejecuta, principalmente, mediante la fosforilación secuencial de sus componentes, hasta llegar a las moléculas efectoras, las MAP quinasas. En nuestro laboratorio, estamos investigando la participación de proteínas fosfatasa de MAP quinasas en la regulación de la función biológica de las MAP quinasas. Estamos realizando un estudio comparativo de la biosíntesis, expresión y función de tres familias de fosfatasa de MAP quinasas (PTP-SL, MKPs y DUSPs), que servirá para dilucidar el posible papel de estas proteínas en cáncer. Asimismo, hemos identificado una nueva familia de fosfatasa presente en plantas y hongos, que presenta similitudes estructurales y funcionales con las DUSP de mamíferos.

Estudio de la función nuclear del supresor tumoral PTEN en la astrogliia y la glándula mamaria de ratones transgénicos.

El supresor tumoral PTEN desempeña un papel relevante en la etiología, el desarrollo y la agresividad de tumores de mama y glioblastomas, en los cuales la incidencia de mutación o de falta de expresión de esta proteína es muy alta. Aunque conocemos los determinantes moleculares implicados en la acumulación nuclear de PTEN, el conocimiento de su función fisiológica en el núcleo, y de la regulación de dicha función, es muy limitado. De hecho, alteraciones en la localización núcleo/citoplasma pueden ser la causa de patologías asociadas al desarrollo de tumores. Nuestro laboratorio está estudiando los mecanismos reguladores y las consecuencias funcionales de la localización nuclear de PTEN en la diferenciación y maduración de la astrogliia y la glándula mamaria de ratones transgénicos que sobreexpresan mutantes de PTEN que se localizan en el núcleo.

PUBLICACIONES 2007

1. Romá-Mateo, C., Ríos, P., Tabernero, L., Attwook, T.K., Pulido, R., ***A novel phosphatase family, structurally related to dual-specificity phosphatases, that displays unique amino acid sequence and substrate specificity.*** J. Mol. Biol. 2007; 374, 899-909.
2. Andrés-Pons, A., Rodríguez-Escudero, I., Gil, A., Blanco, A., Vega, A., Molina, M., Pulido, R., Cid, V.J., ***In vivo functional analysis of the counterbalance of hyperactive PI3K p110 catalytic oncoproteins by the tumor suppressor PTEN.*** Cancer Res. 2007; 67, 9731-9739.
3. Nordle, A.K., Ríos, P., Gaulton, A., Pulido, R., Attwook, T.K., Tabernero, L., ***Functional assignment of MAPK phosphatase domains.*** Proteins. 2007; 69, 19-31.
4. Dilaver, G., van den Vorstenbosch, R., Tárrega, C., Ríos, P., Pulido, R., van Aerde, K., Franssen, J., Hendriks, W., ***Proteolytic processing of the receptor-type protein tyrosine phosphatase PTPBR7.*** FEBS J. 2007; 274, 96-108.
5. Gil, A., Andrés-Pons, A., Pulido, R., ***Nuclear PTEN: a tale of many tails.*** Cell Death Differ. 2007; 14, 395-399.



Biología Celular y Molecular

Responsable:

Jaime Font de Mora Saínz
(jfont@cipf.es)

DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD INVESTIGADORA

El objetivo fundamental de nuestra investigación consiste en estudiar los mecanismos moleculares que regulan el comportamiento oncogénico de AIB1 y encontrar nuevas dianas terapéuticas que resulten más eficaces en el tratamiento contra el cáncer. Sabemos que AIB1 es un coactivador de la transcripción que está sobreexpresado en un alto porcentaje de tumores, aunque desconocemos muchos de los mecanismos que llevan a esa sobreexpresión. El estudio con ratones transgénicos nos ha revelado que la sobreexpresión de AIB1 en la mama es capaz de producir hiperplasia ductal y tumores de distintas características. Estos resultados sugieren que la sobreexpresión de AIB1 se produce en estadios tempranos del desarrollo del tumor. Hemos encontrado que AIB1 se degrada en el núcleo por la ruta ubiquitina-proteasoma. El mayor o menor contenido nuclear de AIB1 en la célula cancerosa depende de otras alteraciones concomitantes que regulan su transporte. Recientemente hemos encontrado que la ruta de señalización PI3K/Akt, frecuentemente activada en cánceres, está directamente implicada en la estabilización de AIB1. Interesantemente, AIB1 regula la transcripción de IGF-I y ciclina D1, constituyendo uno de los mecanismos aceptados que explican la mayor proliferación y prevención de apoptosis descritos en las células que sobreexpresan AIB1. Sin embargo, nuestros resultados revelan que IGF-I no es necesario para la proliferación mediada por AIB1. Asimismo, hemos encontrado un gen pro-apoptótico, DRO1, que está reprimido por AIB1 y que también regula negativamente la proliferación celular.

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Análisis de la expresión, localización subcelular y mecanismos de degradación de AIB1 con el ciclo celular.

Aunque la compartimentalización subcelular de AIB1 parece estar íntimamente ligada a proliferación anormal, los mecanismos moleculares que regulan su distribución subcelular no están bien definidos. Empleando estas diferencias como modelo experimental, nuestros resultados revelan que alteraciones en la ruta de señalización de Akt y en el transporte nuclear determinan la estabilidad de AIB1. AIB1 se degrada en el núcleo por el proteasoma de manera dependiente de ubiquitina. Sin embargo, este proceso no requiere la fosforilación por GSK3, sugiriendo un mecanismo alternativo que regula el reciclaje de AIB1. Hemos encontrado una región en el extremo c-terminal que es requerida para la ubiquitinación y para el reconocimiento de la ubiquitina ligasa. Basándonos en diferencias en la señalización de Akt y en la distribución subcelular de AIB1, nuestros resultados sugieren que la desregulación del transporte nuclear y la degradación proteasomal pueden regular el potencial oncogénico de AIB1.

Estudio de la prevención de apoptosis mediada por AIB1.

Con objeto de identificar genes implicados en la prevención de apoptosis promovida por AIB1, hemos clonado y caracterizado a DRO1, un gen fuertemente reprimido por AIB1. La represión de DRO1 coincide

en líneas celulares que expresan altos niveles de AIB1. Por contra, el silenciamiento de AIB1 con siRNA aumenta la expresión de DRO1. DRO1 es un gen proapoptótico de localización citoplasmática indefinida pero que se recluta en la mitocondria bajo la acción de una señal de apoptosis. De alguna forma DRO1 interviene en la liberación de citocromo c y activación del apoptosoma ya que inhibidores específicos de Apaf son capaces de inhibir el estímulo apoptótico de DRO1. Adicionalmente DRO1 es capaz de interactuar en el sistema híbrido de levaduras con PLZF, un factor de transcripción inhibidor del ciclo celular y asociado a leucemia promielocítica aguda. Nuestra hipótesis de trabajo es que DRO1 puede también desempeñar un papel en ciclo celular a través de PLZF.

Estudio de IGF-I en la proliferación y prevención de apoptosis promovidas por AIB1.

IGF-I es un factor de crecimiento clave para el desarrollo y proliferación celular. Existen evidencias que apoyan al papel de AIB1 como regulador de la síntesis de IGF-I. Sin embargo, disponemos de fuertes evidencias que sugieren que IGF-I no es esencial para la proliferación y prevención de apoptosis inducida por AIB1. Hemos seleccionado el receptor IGF-IR específicamente en la mama del ratón. Los animales muestran un menor desarrollo de la mama. Sorprendentemente, los resultados nos revelan que la sobreexpresión de AIB1 es capaz de rescatar el fenotipo en los animales KO, lo que demuestra que el aumento de IGF-I en los ratones transgénicos no es el causante de la hiperplasia y formación de tumores en el epitelio mamario. Cultivos primarios de células epiteliales de mamas IGF-IR -/- proliferan más si sobreexpresan AIB1. Actualmente estamos evaluando si se trata de alteraciones intracelulares desencadenadas por AIB1 o si se trata de la expresión de algún otro factor secretado al medio.

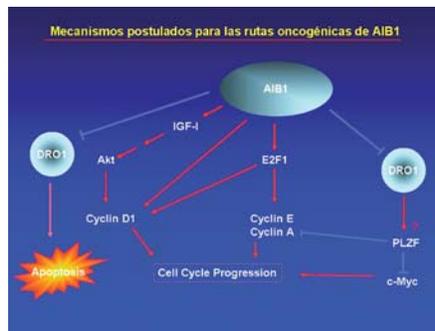
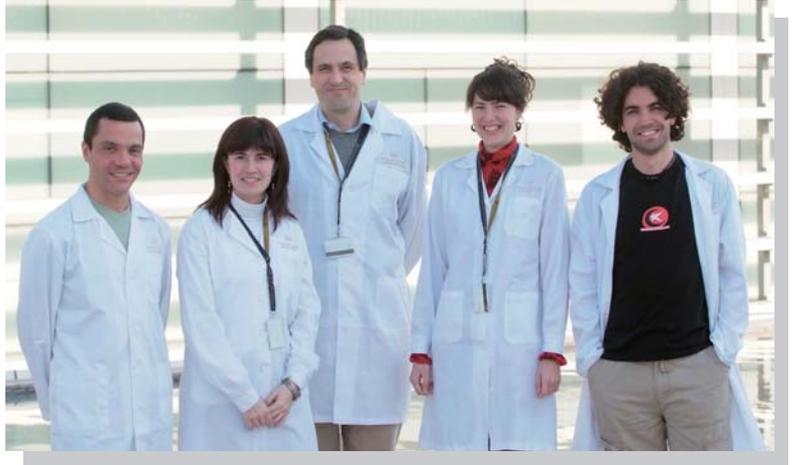


Fig. 1. Modelo esquemático de rutas de actuación de AIB1. AIB1 regula ciclo celular y previene apoptosis mediante diversos mecanismos moleculares: 1.- coactivando a E2F1; 2.- Favoreciendo la síntesis de IGF-I el cual actúa a nivel auto y paracrina activando la ruta de PI3K/Akt; 3.- AIB1 también forma parte de los complejos transcripcionalmente activos en el promotor de ciclina D1, facilitando su transcripción. La ruta de Akt podría también estar implicada en la prevención de apoptosis observada en células que sobreexpresan AIB1. Sin embargo, nuestros resultados revelan 1.- IGF-I es prescindible para que AIB1 produzca hiperplasia en el epitelio mamario; 2.- DRO1 es un gen pro-apoptótico reprimido transcripcionalmente por AIB1 e implicado en la liberación de citocromo c de la mitocondria; 3.- DRO1 interactúa con PLZF y posiblemente le ayuda a reprimir genes proliferativos para bloquear el ciclo celular. Nuestra hipótesis de trabajo actual es que la represión de DRO1 por AIB1 es clave en el proceso neoplásico promovido por AIB1.



Predotorales:

Vanesa Senyoret Molina
Macarena Ferrero Gimeno

Técnicos de Apoyo:

Leonardo Gabriel Orlando
Sabrina Bermejo Parra
Alvaro Avivar Valderas

Colaboradores:

Juncal Ruiz Rivero

Colaboraciones científicas:

M^a Carmen García Macías
(Hospital Clínico Universitario, Salamanca)

Investigadores:

Marta Llansola Gil
Pilar Monfort Eroles
Regina Rodrigo Nicolás
Amparo Urios Lluch
Omar Cauli

Predotorales:

Blanca Piedrafito Baudin
Nisrin el Mili
Jordi Boix Coll
Ana Agustí Feliu

Técnicos de Apoyo:

Rosa Vivó Belenguer
Maria Isabel Salazar Pérez
Mar Martínez García
M^a Carmen Castro Quero
Francisca Sellés Sorti
Isabel Campillo Nuevo

Colaboradores:

Virginia López García
Carmina Montoliu
Bahareh Naghizadeh
Mohammad Mansouri
Hanan Ahabrach
Santiago Plano

Colaboraciones científicas:

Vicente Rubio Zamora
(IBV-CSIC)
Juan José Calvete Chornet
(IBV-CSIC)
Alberto Marina Moreno
(IBV-CSIC)





Neurobiología

Responsable:

Vicente Felipo
(vfelipo@cipf.es)

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Bases moleculares de las alteraciones neurológicas en hiperamonemia y encefalopatía hepática.

Estudiamos, en modelos animales de fallo hepático y de hiperamonemia crónicos, los mecanismos responsables de las alteraciones neurológicas que más afectan la calidad de vida de los pacientes con encefalopatía hepática: la disminución de la capacidad intelectual y cognitiva, las alteraciones en la coordinación motora y en los ritmos de sueño y vigilia. Identificamos alteraciones a nivel molecular en vías de transducción de señales asociadas a receptores de glutamato y estudiamos como dichas alteraciones conducen a alteraciones en el aprendizaje, la coordinación motora o el sueño. Una vez identificada la alteración molecular responsable de la alteración neurológica, intentamos recuperar la función cerebral normal mediante tratamientos farmacológicos.

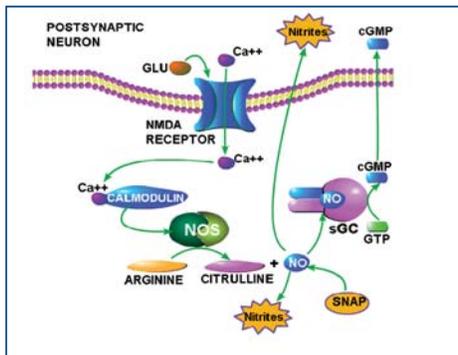
Los estudios realizados nos han permitido: 1) prevenir la muerte inducida por intoxicación aguda por amonio, y en modelos de enfermedad hepática crónica en ratas restaurar, 2) la capacidad de aprendizaje y 3) revertir la hipolocomoción. Este año hemos demostrado que las ratas con fallo hepático presentan neuroinflamación y que ésta contribuye al deterioro cognitivo. Estamos estudiando los mecanismos por los que se produce la neuroinflamación y cómo esta conduce el deterioro cognitivo.

Efectos sobre el desarrollo cerebral de agentes neurotóxicos presentes en el medio ambiente y en la cadena alimentaria.

Otra línea a la que el laboratorio dedica gran atención, en el marco de proyectos europeos en colaboración con grupos de distintos países, es la investigación de los posibles efectos sobre el desarrollo cerebral de agentes neurotóxicos presentes en el medio ambiente y en los alimentos, como el mercurio o los PCBs (bifenilos policlorurados). Hemos comprobado en modelos animales que la ingestión de alimentos conteniendo

dichas sustancias por ratas hembras conduce, cuando las crías de dichas ratas son adultas, a una disminución de su capacidad de aprendizaje y a otras alteraciones cerebrales. Estamos estudiando los mecanismos implicados y si la exposición a mezclas de dichas sustancias tóxicas presentes en algunos alimentos y en el medio ambiente puede aumentar las alteraciones cerebrales producidas por las mismas a largo plazo.

Hemos comprobado que los efectos de la exposición prenatal a contaminantes se expresan de forma diferente a distintas edades. Estamos estudiando los mecanismos responsables de las alteraciones y de las diferencias con la edad.



La vía de transducción de señales glutamato-óxido nítrico-GMP cíclico está alterada en cerebro in vivo en situaciones de hiperamonemia y de fallo hepático. Esta alteración es responsable de la disminución de la capacidad para algunos tipos de aprendizaje en estas situaciones.

PUBLICACIONES 2007

1. Rodrigo, R. and Felipo, V.; **Control of brain glutamine synthesis by NMDA receptors**. *Frontiers in Bioscience*. 2007; 12, 883-890.
2. Montoliu, C.; Piedrafita, B.; Serra, MA.; Del Olmo, JA.; Rodrigo, JM.; Felipo, V.; **A single transient episode of hyperammonemia induces long-lasting alterations in protein kinase A**. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2007; 292:G305-314.
3. Johnsen-Soriano S, Bosch-Morell F, Miranda M, Asensio S, Barcia JM, Roma J, Monfort P, Felipo V, Romero FJ.; **Ebse-len prevents chronic alcohol-induced rat hippocampal stress and functional impairment**. *Alcohol Clin Exp Res*. 2007; 31(3):486-92.
4. Llansola, M., Erceg, S.; Monfort, P.; Montoliu, C. and Felipo, V.; **Prenatal exposure to PBDE99 enhances the function of the glutamate-nitric oxide-cGMP pathway in brain in vivo and in cultured neurons**. *Eur J Neurosci*. 2007; 25, 373-379.
5. Montoliu, C., Piedrafita, B., Serra, M.A., del Olmo, J.A., Ferrandez, A., Rodrigo, J.M. and Felipo, V., **Activation of soluble guanylate cyclase by nitric oxide in lymphocytes correlates with minimal hepatic encephalopathy in cirrhotic patients**. *J Mol Med*. 2007; 85(3):233-241.
6. Llansola, M., Rodrigo, R., Monfort, P., Montoliu, C., Kosenko, E., Cauli, O., Piedrafita, B., El Mili, N. and Felipo, V., **NMDA receptors in hyperammonemia and hepatic encephalopathy**. *Metabolic Brain Disease*. 2007; 22(3-4): 321-335.
7. Romero-Gómez, M., Córdoba, J., Jover, R., del Olmo, JA, Ramírez, M., Rey, R., de Madaria, E., Montoliu, C., Nuñez, D., Flavia, M., Compañy, L. Rodrigo, JM. and Felipo, V., **Value of the Critical Flicker Frequency in patients with Minimal Hepatic Encephalopathy**. *Hepatology*. 2007; 45(4):879-885.
8. Prieto-Castello MJ, Hernandez-Viadel ML, Cardona A, Marhuenda D, Felipo V., **Activation of soluble guanylate cyclase by nitric oxide is increased in lymphocytes from both rats chronically exposed to 2,5-hexanedione and workers chronically exposed to n-hexane**. *Toxicology*. 2007; 229, 73-78.
9. Rodrigo, R., Erceg, S., Rodríguez-Díaz, J., Saez-Valero, J., Piedrafita, B., Suarez, I. and Felipo, V., **Glutamate-induced activation of nitric oxide synthase is impaired in cerebral cortex in vivo in rats with chronic liver failure**. *J. Neurochem*. 2007; 102, 51-64.
10. Cauli, O., Mili, N., Llansola, M. and Felipo, V., **Motor activity is modulated via different neuronal circuits in rats with chronic liver failure than in normal rats**. *Eur. J. Neurosci*. 2007; 25, 2112-2122.
11. Monfort, P., Erceg, S., Piedrafita, B., Llansola, M. and Felipo, V., **Chronic liver failure in rats impairs glutamatergic synaptic transmission and long-term potentiation in hippocampus and learning ability**. *Eur J Neurosci*. 2007; 25, 2103-2111.
12. Monfort, P. and Felipo, V., **Hippocampal long-term potentiation is reduced in mature compared to young male rats but not in female rats**. *Neuroscience*. 2007; 146, 504-508.
13. Piedrafita, B., Cauli, O., Montoliu, C., and Felipo, V., **The function of the glutamate-nitric oxide -cGMP pathway in brain in vivo and learning ability decrease in parallel in mature compared to young rats**. *Learning and Memory*. 2007; 14 (4):254-258.
14. Cauli, O., Rodrigo, R., Piedrafita, B., Boix, J. and Felipo, V., **Inflammation and hepatic encephalopathy: ibuprofen restores learning ability in rats with porto-caval shunts**. *Hepatology*. 2007; 46, 514-519.
15. Kosenko, E, Kaminsky, Y, Solomadin, I, Marov, N, Venediktova, N., Felipo V, and Montoliu, C.; **Acute ammonia neurotoxicity in vivo involves increase in cytoplasmic protein p53 without alterations in other markers of apoptosis**. *J Neurosci Res*. 2007; 85: 2491-2499.
16. Cauli, O, Mili, N., Rodrigo, R. and Felipo, V., **Hyperammonemia alters the mechanisms by which metabotropic glutamate receptors in nucleus accumbens modulate motor function**. *J. Neurochem*. 2007; 103(1):38-46.
17. Zielińska, M., Fresko, I., Konopacka, A., Felipo, V., and Albrecht, J., **Hyperammonemia depresses the natriuretic peptide receptor 2 (NPR2) - mediated cyclic GMP synthesis in the astrocytic compartment of rat cerebral cortex slices**. *Neurotoxicology*. 2007;28(6):1260-1263.
18. Cauli, O., López-Larrubia, B., Rodrigues,T.B., Cerdán, S. and Felipo, V., **Magnetic resonance analysis of the effects of acute ammonia intoxication on rat brain. Role of NMDA receptors**. *J. Neurochem*. 2007; 103(4):1334-1343.
19. Felipo, V., Hyperammonemia. En: **Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology, Vol. 24. 3rd Edition**. Plenum Publishers, USA; 2007.



Responsable:
Consuelo Guerri Sirera
(guerri@cipf.es)

Patología Celular

DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD INVESTIGADORA

El consumo moderado de alcohol puede tener ciertos efectos beneficiosos, pero su abuso conduce a graves problemas sanitarios y sociales, tanto por la elevada incidencia como por las diferentes patologías asociadas a su consumo, entre las que merecen destacar las producidas a nivel del sistema nervioso central. De hecho, el nuevo patrón de consumo que está adquiriendo la población juvenil/adolescente, de elevados consumos en pocas horas, puede producir daño cerebral y neurodegeneración. Igualmente importantes son las consecuencias que derivan del consumo de alcohol durante la gestación, que ocasiona alteraciones en el desarrollo del cerebro, causando deficiencias cognitivas y de comportamiento en el niño.

Estamos interesados en el estudio de las bases moleculares del efecto del etanol sobre el cerebro adulto y en desarrollo, como es el de los mecanismos que subyacen a la muerte neural, a la neurodegeneración y al Síndrome Alcohólico Fetal. Para ello utilizamos varios modelos experimentales, incluyendo animales con tratamiento crónico y agudo de alcohol (adultos y jóvenes) o animales genéticamente modificados, así como fetos y crías procedentes de hembras alcohólicas. Para evaluar los mecanismos moleculares usamos células neurales en cultivo primario (astrocitos, neuronas, microglía y glía radial) procedentes de animales control o alcohólicos. La identificación de nuevas dianas con potencial terapéutico es el principal objetivo de nuestro laboratorio.

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Células gliales, alcohol y desarrollo del cerebro: El péptido NAP induce diferenciación de neuronas co-cultivadas con astrocitos dañados por el etanol, a través de la activación de las vías de ERK, AKT y CREB.

Hemos demostrado que el etanol altera la estructura y funciones de las células astrogliales, afectando la liberación de factores tróficos tales como el NGF y el ADNP (activity-dependent neuroprotective protein). De hecho, el co-cultivo de neuronas control con astrocitos expuestos al etanol muestra una reducción significativa en la proliferación y diferenciación neuronal, cuando se comparan con neuronas co-cultivadas con astrocitos control, efectos que se revierten tras la adición de NAP (péptido que conserva la actividad neurotrófica del ADNP) en el medio de cultivo. Los mecanismos por lo que el ADNP y el NAP ejercen sus acciones tróficas se desconocen. Demostramos que la actividad del NAP está mediada por una activación de las vías de señalización ERK y AKT y del factor de transcripción CREB. La inhibición de estas vías de señalización elimina su actividad neurotrófica. Estos resultados indican que el NAP a través de la activación de vías de señalización implicadas en el crecimiento y diferenciación neuronal puede ejercer un papel protector contra el daño que induce el alcohol en el cerebro adulto y en desarrollo.

Repercusiones neurotóxicas y conductuales del consumo de alcohol durante la adolescencia.

La adolescencia es una fase de maduración del cerebro en donde ocurren importantes cambios estructurales y funcionales hasta llegar al cerebro adulto. Algunas zonas de cerebro, como la corteza prefrontal, se reestructuran eliminándose un gran número de sinapsis y dando lugar a una disminución en el volumen

relativo de sustancia gris y aumento de materia blanca o glía. Hemos reproducido en ratas jóvenes, el patrón de consumo de alcohol de los adolescentes, y hemos evaluado la posible muerte neural en diferentes áreas cerebrales, los mecanismos implicados así como las repercusiones cognitivas y conductuales a corto y largo plazo. Demostramos que el consumo intermitente de alcohol durante la adolescencia causa muerte neural que se asocia con aumento en los niveles de COX-2 e iNOS en corteza prefrontal e hipocampo. Estos cambios se acompañan con alteraciones conductuales y cognitivas, como procesos de memoria y aprendizaje, que permanecen en la edad adulta del animal. La administración de indometacina, inhibidor de la COX-2, previene tanto la muerte neural y la neuroinflamación como las alteraciones cognitivas y conductuales.

Alcohol e inflamación: El alcohol activa y promueve la endocitosis de los receptores TLR4/IL-1RI, mimetizando a sus ligandos específicos, a través de su interacción con los microdominios de membrana *lipid rafts*.

En estudios previos demostramos que el etanol es capaz de activar a los receptores TLR4/IL-1RI. El mecanismo de la interacción del etanol con estos receptores se desconoce. Nuestros resultados recientes indican que la estimulación de los astrocitos con etanol (10 mM) o con los ligandos específicos, IL-1 β o LPS, induce una rápida translocación de los receptores TLR4 y/o IL-1RI y reclutamiento de transducción de señales (P-IRAK, P-ERK) a microdominios de membrana o *lipid raft*(LR)/*caveola*. Mediante microscopia confocal demostramos que tanto el etanol como IL-1 β , inducen una internalización del receptor IL-1RI en vesículas que son transportadas al Aparato de Golgi /retículo endoplasmico y posteriormente al núcleo (Figura 2). Estas vesículas expresan la toxina colerica-B (marcadora de LR) y la caveolina-1, pero no se tiñen para marcadores de endosomas y lisosomas, sugiriendo que el IL-1RI se endocita vía caveolas y no por vía clatrina. Estos resultados demuestran un nuevo mecanismo por el que el etanol, mediante su interacción con los *rafts*, promueve el reclutamiento de los receptores TLR4/IL-1RI así como la internalización y señalización de estos receptores. La interacción del etanol con los *rafts* y activación de los receptores TLR4/IL-1RI puede ser un mecanismo general de las acciones del etanol, ya que también se observa en macrófagos RAW 264.7

Alcohol y Proteínas Rho: Papel de la proteína RhoE en la respuesta inflamatoria inducida por el etanol en células astrogiales.

Las proteínas Rho controlan diversos procesos celulares entre los que se encuentran organización del citoesqueleto, proliferación, apoptosis, respuesta inmune y oncogénesis. Hemos demostrado que el etanol induce apoptosis por anoikis en astrocitos y que la vía de señalización ThoA/ROCK-1/MLC está implicada en dicho proceso. Dentro de esta familia, la proteína RhoE desorganiza el citoesqueleto de actina en astrocitos, en células de astrocitoma U87. La RhoE también inhibe el crecimiento celular e induce muerte por apoptosis en células U87 y otras líneas tumorales, señalando a RhoE como posible diana terapéutica antitumoral. Hemos evaluado el papel de la RhoE en el aumento en la respuesta inmune que induce el etanol. Demostramos que la RhoE, junto a la desorganización del citoesqueleto de actina activa la vía IRAK/ERK/NF κ B y aumenta la expresión de COX-2. A su vez la exposición de astrocitos al etanol induce una activación en la vía de señalización de la proteína RhoE. Finalmente, hemos demostrado que RhoE esta involucrado en la estimulación de la respuesta inflamatoria inducida por el etanol, estableciendo un mecanismo molecular implicado en este evento.

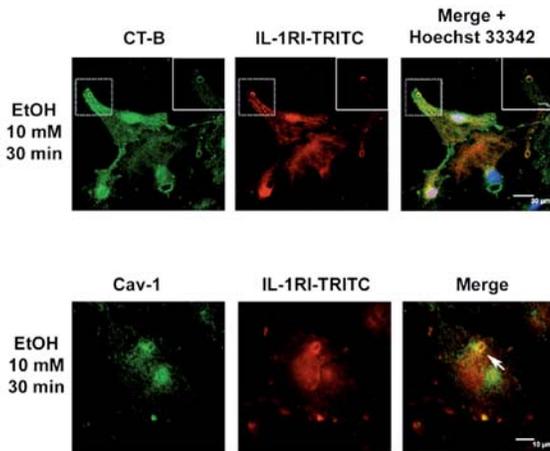


Fig. 1. Imágenes de inmunofluorescencia y microscopia confocal que muestran la endocitosis del IL-1RI en astrocitos estimulados con etanol durante 30 min. En esta figura se observa que el IL-1RI se internaliza en grandes vesículas que son transportadas al Aparato de Golgi /retículo endoplasmico y posteriormente al núcleo. Estas vesículas expresan la toxina colerica-B (marcadora de LR) y la caveolina-1, pero no se tiñen para marcadores de endosomas y lisosomas, sugiriendo que el IL-1RI se endocita vía caveolas y no por vía clatrina. La barra representa 30 μ m.



Investigadores:

Rosa M. Guasch Aguilar
María Pascual Mora
Raquel Talens Visconti

Predctorales:

Ana María Blanco Sánchez
Sara Fernández Lizarbe
Blanca Peris Navarro
Silvia Alfonso Loeches

Técnicos Superiores:

Elena Fernández Pons

Técnicos de Apoyo:

María Luisa March Sorni

Colaboradores:

Undine Gottesbühren
Bruno Ribeiro do Couto

Colaboraciones científicas:

Anne Ridley
(King's College London, UK)
Carlos González Arago
(Dept. de Psicobiología, Universidad Jaume I)
Ignacio Pérez-Roger
(Universidad Cardenal Herrera-CEU)
José Miñarro
(Depart. Psicobiología, Universidad de Valencia)

PUBLICACIONES 2007

1. Pascual M, Blanco AM, Cauli O, Miñarro J, Guerri C., *Intermittent ethanol exposure induces inflammatory brain damage and causes long-term behavioral alterations in adolescent rats*. Eur. J. Neurosci. 2007; 25(2):541-50.
2. Blanco AM, Guerri C., *Ethanol intake enhances inflammatory mediators in brain: role of TLR4/IL-1RI signalling*. Frontiers in Bioscience. 2007; 12:2616-30.
3. Poch E, Miñambres R, Mocholí E, Ivorra C, Pérez-Arago A, Guerri C, Pérez-Roger I, Guasch RM., *RhoE interferes with Rb inactivation and regulates the proliferation and survival of the U87 human glioblastoma cell line*. Exp. Cell. Res. 2007; 313(4):719-31.
4. Pascual M, Guerri C., *The peptide NAP promotes neuronal growth and differentiation through extracellular signal-regulated protein kinase and Akt pathways, and protects neurons co-cultured with astrocytes damaged by ethanol*. J. Neurochem. 2007; 103(2): 557- 563.
5. Guasch RM, Blanco AM, Perez-Arago A, Minambres R, Talens-Visconti R, Peris B, Guerri C., *RhoE participates in the stimulation of the inflammatory response induced by ethanol in astrocytes*. Exp. Cell. Res. 2007; 313: 3779-3788.

Predoctorales:

Jofre Tenorio Laranga

Técnicos de Apoyo:

María José Moreno Baylach

Colaboradores científicas:

Pekka Männisö

(Universidad de Helsinki, Finlandia)

Jarkko Venäläinen

(Universidad de Kuopio, Finlandia)

Vilos Fülöp

(Universidad de Warwick, Reino Unido)





Neurotransmisores

DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD INVESTIGADORA

La investigación de nuestro laboratorio esta centrada en aspectos del metabolismo de neurotransmisores. Por un lado, sobre la bioquímica y fisiología de prolil oligopeptidasa involucrada en el metabolismo de péptidos neuroactivos y, por otro lado, sobre la relevancia de la transferasas de O-metil catecol, involucrada en el metabolismo de catecol aminas.

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Prolina-oligopeptidasas.

La oligopeptidasa de prolina (POP) se expresa en todos los tejidos, principalmente en el sistema nervioso central (SNC), y un número de péptidos neuroactivos son sus sustratos. La actividad de POP esta implicada en procesos y trastornos del SNC como lo son la enfermedad de Alzheimer, depresión, trastorno bipolar y deficiencias cognitivas. Hemos desarrollado inhibidores específicos de POP, hemos aislado y purificado parcialmente actividades membranales en cerebro y estudiamos actividades en suero sanguíneo. La investigación se centra en 1) aislamiento e identificación de nuevas enzimas POP, estudio de su cinética, su especificidad y su sensibilidad a inhibidores, 2) regulación de POP y efecto de inhibidores durante la apoptosis y 3) modulación de la actividad de POP en suero procedente de pacientes de enfermedades neurodegenerativas. Por los papeles en la fisiología y en procesos psicopatológicos estas enzimas son de una gran relevancia como dianas moleculares.

Catecol O-metilo transferasa.

La característica principal en la enfermedad de Parkinson, es la degeneración progresiva y específica de neuronas dopaminérgicas en el cerebro, lo que reduce los niveles del neurotransmisor dopamina produciendo los síntomas motores típicos de la enfermedad. Por otro lado, la principal estrategia en la terapia es la de tratar de rellenar las pozas de dopamina cerebral suministrando L-DOPA, un precursor de dopamina, así como también el de disminuir la degradación endógena del neurotransmisor, inhibiendo las enzimas de su catabolismo. Una de las enzimas principales en este proceso es la catecol-O-metilo transferasa, COMT, que es diana de fármacos terapéuticos. Su inhibición aumenta considerablemente los niveles de dopamina en los fluidos biológicos y se utiliza como base para la terapia en enfermedad de Parkinson aunada a la administración de levodopa. Nuestro interés es el estudio de los mecanismos compensatorios en modelos animales cuando se carece de COMT.

Responsable:

J. Arturo García Horsman
(garciaho@cipf.es)

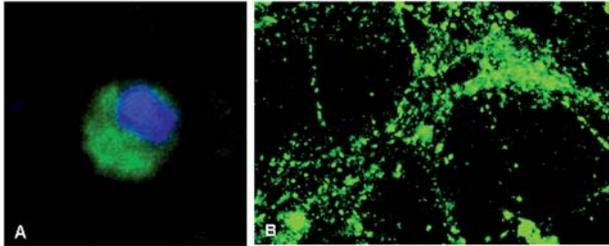


Fig. 1. Localización de prolyl oligopeptidasa (POP) en neuronas de cerebelo en cultivo. POP se marcó con el inhibidor específico Fluo-JTP, desarrollado en colaboración con la Universidad de Kuopio en Finlandia y se muestra en verde; los núcleos están teñidos con DAPI en azul. La localización perinuclear de POP (A) es típica en neuronas senescentes, mientras que en neuronas maduras POP (B) se encuentra distribuida homogéneamente en el cuerpo de las neuronas, prolongaciones dendríticas y núcleos. Estos, y otros resultados, indican que POP está involucrada tanto en diferenciación como en muerte neuronal.

PUBLICACIONES 2007

1. Männistö, PT.; Venäläinen, JI.; Jalkanen, AJ.; García-Horsman, JA., **Prolyl oligopeptidase: a potential target for the treatment of cognitive disorders.** Drug News and Perspectives. 2007; 20(5):293-305.
2. García-Horsman, JA.; Männistö, PT.; Venäläinen, JI., **On the role of prolyl oligopeptidase in health and disease.** Neuropeptides. 2007; 41 (1): 1-24.
3. García-Horsman, JA.; Venäläinen, JI.; Lohi, O.; Aureola, IS.; Korponay-Szabo, IR.; Kaukinen, K.; Mäki, M.; Männistö, PT., **Deficient activity of mammalian prolyl oligopeptidase on the immunoactive peptide digestion in coeliac disease.** Scan.J.Gastroenterol. 2007; 42 (5): 562 – 571.
4. Myohanen, TT; Venalainen, JI; Tupala, E; Garcia-Horsman, JA; Miettinen, R; Mannisto, PT.; **Distribution of Immuno-reactive Prolyl Oligopeptidase in Human and Rat Brain.** Neurochem Res. 2007; 32(8):1365-74.



Responsable:

María Bursal Martí

(burgal@cipf.es)

Esclerosis Múltiple

DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD INVESTIGADORA

La discapacidad funcional en los pacientes de esclerosis múltiple (EM) se debe al daño axonal en neuronas desmielinizadas. En la fase de remisión el organismo del paciente dispone de los recursos necesarios para reparar el daño neurológico y recuperar la función. Por ello, el objetivo principal de nuestro grupo, en estrecha colaboración con los servicios de Neurología del Hospital Clínico y el Hospital La Fé de Valencia, se centra en el estudio de los mecanismos implicados en la degeneración-reconstrucción del axón, a través del estudio de los factores existentes en el LCR que condicionan la destrucción-reparación de los axones para que sea posible y estable la remielinización.

Nuestros resultados demuestran una afectación neuro-axonal, en cultivos primarios de neuronas granulares de cerebelo, no mielinizadas, tras el tratamiento con muestras de LCR de pacientes EM en sus diferentes formas clínicas, frente al LCR procedente de controles sanos. Estos estudios apoyan el uso de este modelo celular para estudiar el posible daño axonal primario, independiente de los procesos de desmielinización y de extravasación de células inflamatorias, inducido por los factores presentes en el LCR de EM, y que pueden estar actuando en los procesos fisiopatológicos responsables de la neurodegeneración y consecuentemente en la discapacidad acumulada en el transcurso de la enfermedad en estos pacientes.

Los resultados obtenidos mediante técnicas bioquímicas, inmunocitoquímicas y de microscopía confocal se contrastan con el perfil inflamatorio de cada LCR, la discapacidad y el perfil radiológico del paciente. El conocimiento de los mecanismos descritos, y la posibilidad de controlarlos, permitiría establecer nuevas dianas terapéuticas, de utilidad en el desarrollo de nuevos fármacos para restablecer la función del axón.

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Determinación de los mecanismos fisiopatológicos implicados en la reconstrucción axonal en Esclerosis Múltiple.

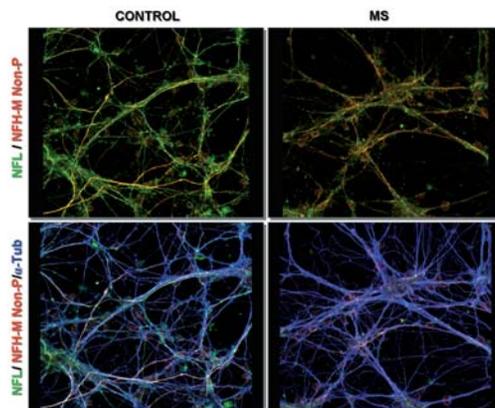
La Esclerosis Múltiple es una enfermedad humana, crónica, inflamatoria, desmielinizante y degenerativa del Sistema Nervioso Central. De origen desconocido, afecta principalmente a personas jóvenes, mayoritariamente mujeres, siendo en la actualidad la principal causa neurológica de discapacidad en el adulto joven, detrás solo de los accidentes de tráfico. Patológicamente se caracteriza por la extravasación perivascular de linfocitos T inflamatorios y macrófagos, a través de la barrera hematoencefálica. En el interior del SNC, estas células inflamatorias degradan las membranas de mielina de los oligodendrocitos y dejan al axón desprotegido ante la presencia de factores inflamatorios y degenerativos. En las lesiones desmielinizadas, junto a la pérdida de mielina, se observa la aparición de axones transectados y de astrocitos reactivos.

El cerebelo, implicado en la coordinación del movimiento, está altamente comprometido en los pacientes de EM, siendo la corteza cerebelar especialmente sensible a la aparición de lesiones desmielinizantes, en particular en pacientes con un curso progresivo de la enfermedad, tanto primario como secundario. Las lesiones se caracterizan por una desmielinización primaria, con relativa preservación de axones y neuronas.

Sin embargo, al igual que ocurre en otras lesiones corticales, es evidente la presencia de algún componente destructivo como lo demuestra la aparición de esferoides axonales y el grado moderado, pero significativo, de pérdida neuronal que afecta tanto a las neuronas de Purkinje (NP) como a las granulares de cerebelo (NGC). Las lesiones de la sustancia blanca o leucocorticales, aparecen con una mayor infiltración de células inflamatorias. Estas últimas lesiones son más características de la forma inflamatoria, remitente-recurrente, de la enfermedad. Por la localización topográfica de las lesiones corticales, se ha sugerido que factores solubles presentes en los infiltrados de las meninges, pueden difundir hasta la corteza e iniciar la destrucción de la mielina, bien directamente o bien a través de la activación de la microglía. Nuestro grupo está más interesado en el estudio de la progresión que de la inflamación, por ese motivo, debido a que la afectación funcional en EM se debe al daño axonal, con el fin de simplificar el problema, nos hemos centrado en el daño axonal primario, al margen de los procesos de desmielinización y remielinización, utilizando para ello NGC cuyos axones no mielinizan. Estas pequeñas neuronas, las mayores en número del cerebelo, y que aparecen afectadas en EM, tienen una función excitadora que ejercen directamente sobre las NP, que aparecen desmielinizadas en EM, interviniendo en la respuesta final inhibitoria de estas últimas y colaborando en la respuesta final de salida resultante del cerebelo. Estos hechos nos inducen a hipotetizar que: 1) al igual que ocurre con las NP, factores presentes en LCR y suero de pacientes EM, pueden inducir un daño axonal sobre las NP, 2) el daño observado en las NGC repercutirá directamente sobre las NP y muy posiblemente en los procesos de desmielinización y remielinización que tienen lugar en EM.

Debido a que la discapacidad permanente que aparece en EM depende del grado de afectación neuroaxonal, es en este sentido donde el concepto de neuroprotección adquiere relevancia. La remielinización efectiva necesita de la integridad funcional del axón, la cual está determinada tanto por la estructura de su citoesqueleto como por la correcta distribución y agrupamiento de los canales iónicos necesaria para su actividad eléctrica, cuyo fallo, a su vez, es inductor de desmielinización. La inflamación, por su parte, se ha demostrado que puede tener tanto un efecto deletéreo sobre el SNC, como estimulador de la neuroprotección a través de la liberación de factores presentes en el LCR, que potencian la remielinización.

Por todo lo expuesto, el objetivo prioritario de nuestro grupo es avanzar en la comprensión de los mecanismos implicados en la degeneración-reconstrucción del axón, a través del análisis de los procesos de daño axonal primario-desmielinización y reparación axonal-remielinización, estudiando el efecto que los factores existentes en el LCR ejercen sobre estos mecanismos, utilizando para ello un modelo celular con cultivos primarios de neuronas granulares y neuronas de Purkinje de cerebelo, junto con cultivos primarios de astrocitos para analizar el proceso de astrogliosis y su repercusión sobre los procesos de daño y reparación axonal.



Imágenes confocales del citoesqueleto de neuronas granulares de cerebelo tratadas con LCR procedente de pacientes de esclerosis múltiple, que muestran la disminución de la subunidad ligera de la proteína de neurofilamento (fluorescencia verde) frente a las tratadas con LCR procedente de controles sanos. No aparecen diferencias significativas en las subunidades mediana y pesada, no fosforiladas, del neurofilamento, (fluorescencia roja) ni tampoco en el contenido en tubulina (fluorescencia azul).



Predotorales:

Eduardo Beltrán Beleña
Francisco Correa Caparros

Técnicos de Apoyo:

M^a José Agullo Dubón

Colaboraciones científicas:

Bonaventura, Casanova Estruch
(*Depto. Neurología. Hospital "La Fe" de Valencia*)
Francisco, Coret Ferrer
(*Depto. Neurología. Hospital Clínico Universitario de Valencia*)
Isabel Boscá Blasco
(*Depto. Neurología. Hospital "La Fe" de Valencia*)

Investigadores:

Fernando Revert Ros
Francisco José Revert
Anás Saadeddin
Fernando Gil Ortiz

Predoctorales:

Ernesto López Pascual

Técnicos de Apoyo:

Filomena Bote Novillo
Zahara Garzón Lloria
Jesús Macías Campos

Colaboraciones científicas:

Juan José Calvete
(Instituto de Biomedicina de Valencia-CSIC)

Vicente Rubio
(Instituto de Biomedicina de Valencia-CSIC)

Jesús Merino
(Universidad de Cantabria)

Ramón Merino
(Centro Investigaciones Biológicas-CSIC)

Pedro Muniesa
(Universidad de Zaragoza)

Billy G. Hudson
(Vanderbilt University, USA)

Jorgen Wieslander
(Eurodiagnostica, Suecia)

Juan Llopis
(Universidad de Castilla-La Mancha)





Responsable:
Juan Saus Mas
(jsaus@cipf.es)

Patología Autoinmune

DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD INVESTIGADORA

En las enfermedades autoinmunes se produce un ataque inmunológico contra componentes propios denominados autoantígenos. Múltiples evidencias sugieren que ciertas respuestas autoinmunes son una reacción legítima del sistema inmunitario contra autoantígenos con una conformación aberrante. Las enfermedades degenerativas más comunes están causadas también por una alteración en la conformación de ciertas proteínas, pero en estos casos las proteínas se asocian y forman agregados citotóxicos resistentes a la degradación (amiloide). Nuestro laboratorio ha caracterizado una proteína cinasa (GPBP) que se asocia con autoantígenos y con proteínas que sufren degeneración amiloide. GPBP transfiere fosfatos y además cataliza cambios en la conformación de sus proteínas sustratos como parte de una estrategia enzimática para formar estructuras supramoleculares, sugiriendo que un mal funcionamiento de GPBP podría generar conformaciones aberrantes que, en unos casos, se ensamblan y desencadenan una respuesta autoinmune y, en otros casos, forman agregados y se depositan causando degeneración tisular. Finalmente, hemos descubierto una nueva familia de proteínas sustrato de GPBP (GIPs) cuya expresión esta regulada en el cáncer. Concebiblemente, una intervención farmacológica sobre GPBP podría tener utilidad en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, degenerativas y en cáncer. Para investigar estas posibilidades hemos desarrollado ratones genéticamente modificados que nos permitirán validar a GPBP como diana terapéutica.

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

GPBP y la enfermedad de Goodpasture (GP).

GPBP interacciona y fosforila el dominio no-colagenoso-1 de la cadena alfa3 del colágeno tipo IV humano. Este dominio es la diana de los auto anticuerpos que causan la enfermedad de GP, por lo que también se denomina (auto) antígeno GP. Estudios recientes en nuestro laboratorio demuestran que existen varias conformaciones del antígeno GP (córfómeros) en la fuente natural y ponen en evidencia que conformaciones aberrantes del autoantígeno inducen la respuesta autoinmune en la enfermedad de GP. En la actualidad estamos investigando cómo la expresión aumentada de GPBP induce la producción de los córfómeros aberrantes que activan al sistema inmunitario. Por lo tanto, medidas farmacológicas encaminadas a inhibir GPBP se contemplan como potencialmente terapéuticas en la enfermedad de GP.

GPBP y la nefropatía IgA.

La nefropatía IgA es la glomerulonefritis primaria (de origen desconocido) más frecuente en el mundo. En esta enfermedad se producen abundantes depósitos de IgA en el glomérulo renal. Recientemente, hemos caracterizado modelos de ratón en los que demostramos que la sobreexpresión glomerular de GPBP induce el desarrollo de una nefropatía IgA caracterizada por una desorganización en la red de colágeno IV que sustenta la membrana basal glomerular (MBG), depósito de IgA en la MBG desestructurada y glomerulos-

clerosis terminal por expansión de la red de colágeno tipo IV anormal. Por lo tanto, medidas farmacológicas encaminadas a inhibir GPBP se contemplan como potencialmente terapéuticas en la nefropatía IgA.

GPBP y cáncer.

GPBP interacciona y fosforila una familia de proteínas que hemos denominado "GPBP-interacting proteins (GIPs)". En las células, las proteínas GIP tienen una doble localización citoplásmica y nuclear. En el citoplasma, GIP se asocia a los microtúbulos con una expresión preferente en el huso mitótico donde su presencia es requerida para que las células entren en división (papel pro-mitótico).

En el núcleo, las proteínas GIP transmiten señales de muerte celular (papel pro-apoptótico). Estas observaciones sugieren que medidas farmacológicas encaminadas a traslocar GIP desde el citoplasma al núcleo son potencialmente anti-tumorales.

GPBP y enfermedades degenerativas mediadas por priones.

GPBP interacciona y fosforila PrP, la proteína que cuando degenera forma las fibras amiloides que causan las enfermedades mediadas por priones. Nuestros estudios demuestran que la degeneración conformacional de PrP en un sistema de células en cultivo depende de la acción enzimática de GPBP. En la actualidad nuestros estudios van encaminados a caracterizar la interacción GPBP-PrP para así definir compuestos sencillos que al interferir en esa interacción puedan tener efectos terapéuticos específicos.

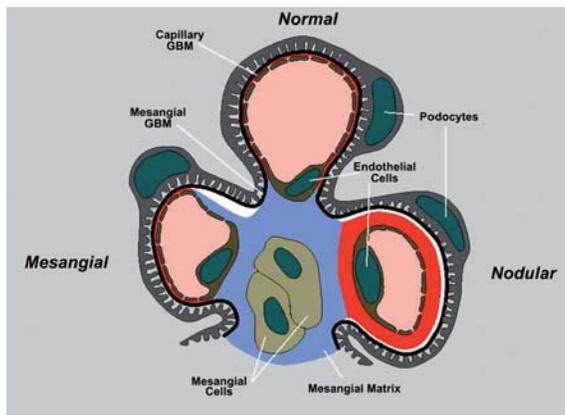
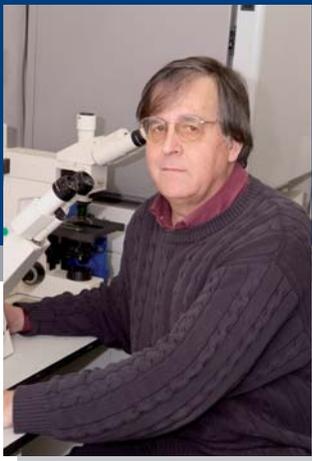


Fig. 1. Modelo de distribución del colágeno tipo IV en la glomerulonefritis inducida por una sobreexpresión de GPBP. Arriba se representa una sección de un glomérulo renal en la que la distribución de colágeno tipo IV se muestra tanto en un capilar no afectado (normal) como en capilares que sufren una glomerulonefritis de tipo mesangial o nodular. En negro, se representa la red $\alpha 3$, $\alpha 4$, $\alpha 5$ de colágeno tipo IV (componente epitelial de la membrana basal glomerular-MBG-). En rojo, la red $\alpha 1$, $\alpha 2$ de colágeno tipo (IV) organizada en forma de membrana (componente endotelial de la MBG). En azul, la red $\alpha 1$, $\alpha 2$ de colágeno tipo (IV) organizada en forma de red (componente mesangial). En blanco, los espacios virtuales resultantes de la fusión defectuosa de los componentes epitelial y endotelial de la MBG donde se acumula GPBP cuando se sobreexpresa y los anticuopos IgA se depositan de forma lineal en el componente epitelial "huérfano".

PUBLICACIONES 2007

1. Revert, F., Merino, R., Monteagudo, C., Macías, J., Peydró, A., Alcácer, J., Muniesa, P., Marquina, R., Blanco, M., Iglesias, M., Revert-Ros, F., Merino, J., Saus, J., **Increased Goodpasture antigen-binding protein expression induces**

type IV collagen disorganization and deposit of immunoglobulin A in glomerular basement membrane. Am J Pathol. 2007; 171, 1419-1430.



Responsable:

Erwin Knecht

(knecht@cipf.es)

Biología Celular

DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD INVESTIGADORA

Nuestro laboratorio investiga los mecanismos moleculares que intervienen en las diferentes vías de degradación intracelular de proteínas, así como sus alteraciones en diversas patologías. Todas y cada una de las proteínas celulares de cualquier organismo, procariótico o eucariótico, se degradan, continuamente y mediante mecanismos específicos y regulados, hasta aminoácidos. Estos procesos ocurren a escala muy elevada y son esenciales para la supervivencia celular, ya que cumplen funciones tan importantes como eliminar proteínas defectuosas, cuya acumulación terminaría por desencadenar el envejecimiento y/o la muerte celular, facilitar la rápida adaptación de las células a los cambios ambientales, controlar el ciclo, la diferenciación y la muerte celular, etc. Aunque los mecanismos que intervienen en la degradación intracelular de proteínas por determinadas vías, como proteasomas y macroautofagia, se conocen ya con algún detalle, la regulación de esas actividades es menos conocida, a pesar de su enorme importancia, tanto desde un punto de vista fisiológico como patológico. Asimismo, los mecanismos de degradación intracelular de proteínas son numerosos e incluyen otras vías distintas de las que implican a los proteasomas y a la macroautofagia y sobre las que se conoce poco. Por ello, nosotros pretendemos identificar los mecanismos moleculares que regulan la actividad global de cada uno de los sistemas degradativos celulares, profundizar en el conocimiento del funcionamiento de otras vías proteolíticas lisosomales diferentes a la macroautofagia y tratar de elucidar las bases moleculares de diversas patologías en las que está alterado el funcionamiento de alguno de los sistemas proteolíticos.

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Regulación, por diferentes vías de transducción de señales, de la actividad de los sistemas, no lisosomales (proteasomas/ubiquitina, etc.) y lisosomales (macroautofagia, etc.), de degradación intracelular de proteínas.

Aquí pretendemos, en primer lugar, averiguar sobre que vías específicas de degradación intracelular de proteínas actúan diversas señales que modifican la actividad proteolítica celular, en particular nutrientes y hormonas, y con que intensidad lo hacen. Después, se trata de identificar moléculas y vías señalizadoras implicadas en la transducción de cada señal hasta las diferentes vías proteolíticas que resultan afectadas. Por último, se pretende averiguar cuales son los cambios concretos que se producen a nivel de los diferentes sistemas proteolíticos y que conducen a un cambio en su actividad.

Implicaciones patológicas de alteraciones en la actividad de las diferentes vías proteolíticas celulares producidas por la acumulación en las células de agregados de proteínas.

Se trata aquí de estudiar, empleando diversos modelos (células procedentes de pacientes con lipofuscinosis ceroides neuronales infantiles tardías y enfermedad de Danon, células que expresan dihidrofólico reductasa

en presencia de metotrexato, etc.), el papel de los principales mecanismos de degradación intracelular de proteínas como dianas potenciales de la acción de las proteínas y lípidos acumulados en los lisosomas o fuera de ellos.

Estudios sobre el mecanismo molecular y la importancia funcional de las vías degradativas diferentes a la macroautofagia y a los proteasomas.

Se trata de investigar las características de los lisosomas implicados en vías de degradación intracelular de proteínas en aquellas células y/o condiciones donde no funciona la macroautofagia, de identificar sustratos de esas vías para determinar si se degradan o no selectivamente y de buscar moléculas que puedan interferir con pasos específicos de esas vías.

Estudios sobre la proteína mitocondrial GTPBP3.

Esta línea de investigación la realizamos en colaboración con el laboratorio de Genética Molecular de nuestro centro. En concreto, se trata de estudiar de la importancia funcional del homólogo humano de una GTPasa bacteriana con propiedades peculiares y que interviene en la modificación de la base situada en la posición de tambaleo de determinados RNAs de transferencia mediante experimentos de sobre-expresión y silenciamiento.

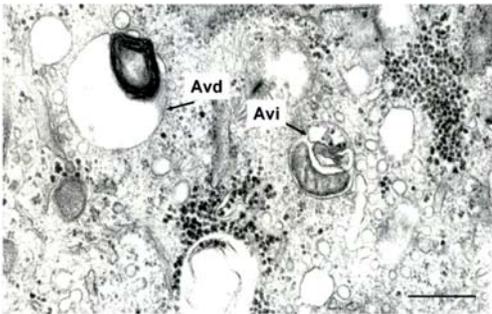


Fig. 1. Los lisosomas intervienen en una de las vías de degradación intracelular de proteínas que se investiga en el laboratorio de Biología Celular. Estos son unos orgánulos citoplasmáticos muy heterogéneos. La imagen de microscopía electrónica muestra un área citosólica de un fibroblasto humano con varios lisosomas, del tipo vacuolas autofágicas. La barra corresponde a 0,5 μm .



Investigadores:

Carmen Aguado Velasco
Jaime Cárcel Trullons
Juan Miguel Esteve
Inmaculada Esteban

Pdoctorales:

Ghita Ghislat
José Manuel Vidal

Técnicos Superiores:

Asunción Montaner Fayos

Técnicos de Apoyo:

Nuria Mas Hurtuna
José Felix Moruno

Colaboradores:

Cuka Nathan Samuel

PUBLICACIONES 2007

1. Martínez-Ferrandis, J.I., Soriano, M.A., Martínez-Romero, A., Herrera, G., Cervantes, A., O'Connor, J.E., Knecht, E., and Armengod, M.E., **Efficient selection of silenced primary cells by flow cytometry**. Cytometry A 71. 2007; 599-604.
2. Mariño, G., Salvador-Montoliu, N., Fueyo, A., Knecht, E., Mizushima, N., and López-Otín, C., **Tissue-specific autophagy alterations and increased tumorigenesis in mice deficient in ATG4C/autophagin-3**. J. Biol. Chem. 2007; 282, 18573-18583.
3. Esteban, I., Aguado, C., Sánchez, M., and Knecht, E., **Regulation of various proteolytic pathways by insulin and amino acids in human fibroblasts**. FEBS Letters. 2007; 581, 3415-3421.

Investigadores:

Magda Villarroya Grau
Ismail Moukadiri

Predoctorales:

Silvia Prado Martín
Alfonso Benítez Sáez
Rafael Ruiz Partida

Técnicos de Apoyo:

Elvira Cebolla Gómez
Carmen Verdejo Mico
Ana Martínez Zamora

Colaboraciones científicas:

Glenn R. Björk
(Universidad de Umea, Suecia)

Bernardo Celda
(Universidad de Valencia)

Daniel Monleón
(Universidad de Valencia)

Andrés Cervantes
(Hospital Clínico Universitario de Valencia)

Juan Esteve
(Hospital Clínico Universitario de Valencia)

Javier Benítez
(CNIO, Madrid)

Oriand Díez
(Hospital Sant Pau, Barcelona)

Milagros Medina
(Universidad de Zaragoza)

Adrián Velázquez
(Universidad de Zaragoza)

José L. Carrascosa
(CNB, CSIC, Madrid)

José Enrique O'Connor
(CIPF)





Responsable:

M. Eugenia Armengod González
(armengod@cipf.es)

Genética Molecular

DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD INVESTIGADORA

La correcta descodificación del mensaje genético (mRNA) es crucial para la síntesis de proteínas y la supervivencia celular. Nuestro grupo estudia proteínas que están implicadas en la maduración de los tRNAs, las moléculas encargadas de transportar los aminoácidos y enlazarlos en el orden dictado por el mRNA correspondiente. En concreto, las proteínas que estudiamos modifican los tRNAs tras su síntesis, siendo tal modificación esencial para el correcto funcionamiento de los tRNAs. En bacterias, la inactivación de estas proteínas puede disminuir la patogenicidad y/o provocar la muerte celular, lo que las convierte en posibles dianas de terapias antimicrobianas. En humanos, su inactivación puede afectar la síntesis mitocondrial de proteínas y, en consecuencia, la biogénesis de los complejos de la cadena respiratoria mitocondrial, lo que puede determinar enfermedades de tipo neuromuscular. Por otra parte, nuestro grupo colabora en proyectos de investigación cuyo objetivo es dilucidar las bases moleculares de diversas patologías humanas.

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Proteínas modificadoras de tRNAs.

Las proteínas MnmE y GidA están implicadas en la modificación de la uridina situada en la posición de tambaleo de ciertos tRNAs. Su inactivación provoca la síntesis de proteínas erróneas y/o truncadas, alterando el metabolismo celular. Nuestro grupo ha demostrado que MnmE tiene una actividad GTPasa que es esencial para su función modificadora de tRNAs. Recientemente, hemos obtenido evidencias bioquímicas y estructurales de que el mecanismo utilizado por MnmE para hidrolizar GTP difiere ampliamente del utilizado por las GTPasas de tipo Ras. Por otra parte, hemos descubierto que la actividad de unión a FAD de la proteína GidA es también esencial para la modificación de los tRNAs. MnmE y GidA forman un complejo funcional heterotetramérico de tipo $\alpha 2\beta 2$, en el que las dos proteínas son interdependientes.

Mediante siRNAs hemos reducido la expresión de la proteína MnmE en una línea celular humana. Curiosamente, el fenotipo que se observa es similar al que presentan células de pacientes de síndromes neuromusculares del tipo MERRF y MELAS. Nuestros resultados sugieren que defectos en el gen humano que sintetiza MnmE pueden ser causa de enfermedades de la fosforilación oxidativa.

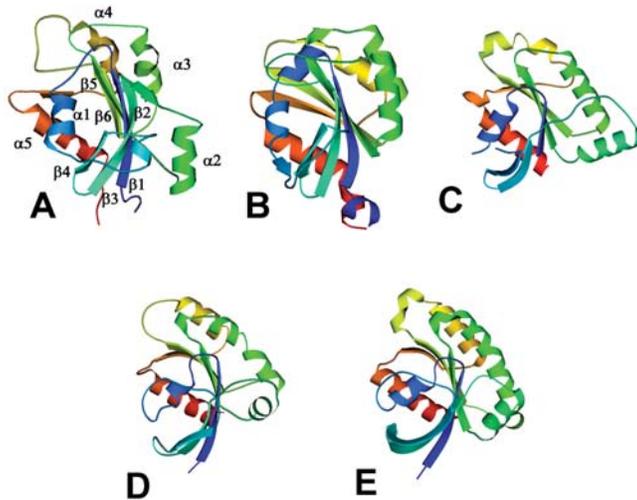


Fig. 2. Comparación entre los dominios de unión de GTP de la proteína MnmE de *E. coli* (A) y *T. maritima* (B), Era de *E. coli* (C), Ras21 humana (D) y Rap2A humana (E).

Bases moleculares del cáncer de mama.

El cáncer de mama es la primera causa de muerte por cáncer en mujeres. La enfermedad es resultado de una predisposición hereditaria solamente en el 5-10% de los casos. Una gran fracción del cáncer de mama se debe, en principio, a variantes genéticas frecuentes pero que confieren un riesgo individual moderado. Por ello, la búsqueda de tales variantes (en genes seleccionados por su función biológica) y el análisis de su asociación con el cáncer de mama es una estrategia actualmente muy utilizada. Nuestro grupo ha encontrado que, en contra de lo observado para otro tipo de cánceres, polimorfismos en los genes que codifican receptores de TRAIL (un factor proapoptótico en células tumorales) no confieren riesgo de cáncer de mama. Curiosamente, un polimorfismo en uno de los receptores que actúa como señuelo (DcR2) parece tener cierto efecto protector contra este cáncer. Sugerimos que su ineffectividad para actuar como señuelo facilitaría la ruta apoptótica de las células malignas.

PUBLICACIONES 2007

1. Monleón, D., Martínez-Vicente, M., Esteve, V., Yim, L., Prado, S., Armengod, M.E., Celda, B., **Structural insights into the GTPase domain of Escherichia coli MnmE protein.** Proteins. 2007; 66 (3): 726-739.
2. Martínez-Ferrandis, J.I., Rodríguez-López, R., Milne, R., González, R., Cebolla, E., Chirivella, I., Zamora, P., Arias, J.I., Palacios, S., Cervantes, A., Díez, O., Benítez, J., Armengod, M.E., **Polymorphisms in TRAIL receptor genes and risk of breast cancer in Spanish women.** Cancer Biomarkers. 2007; 3: 89-93.
3. Martínez-Ferrandis, J.I., Soriano, M.A., Martínez-Romero, A., Herrera, G., Cervantes A., O'Connor, E., Knecht, E., Armengos, M.E., **Efficient selection of silenced primary cells by flow cytometry.** Cytometry. 2007; Part A, 71: 599-604.



Responsible:

José Hernández Yago
(hernan@cipf.es)

Organización Celular

DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD INVESTIGADORA

Las mitocondrias son orgánulos celulares que desempeñan un papel exclusivo en la respiración y están involucrados en procesos celulares clave: síntesis de metabolitos, metabolismo de lípidos, producción de radicales libres, homeostasis de iones metálicos, termogénesis, apoptosis, etc.

Se estima que el número de proteínas que requieren las mitocondrias para llevar a cabo todas sus funciones es de ~1300, de las cuales sólo trece son codificadas por el propio genoma mitocondrial (todas ellas, subunidades de los complejos de la cadena respiratoria). Las restantes proteínas, es decir su práctica totalidad, son codificadas por el genoma nuclear, sintetizadas en el citosol y transportadas hasta su ubicación final en dichos orgánulos, a través de sofisticados complejos proteicos presentes en las dos membranas mitocondriales (complejos "translocasa" TOMM, SAM y TIMM) y en el espacio intermembrana (complejo MIA).

La completa secuenciación del genoma mitocondrial en los años 80, propició el hallazgo de mutaciones en el ADNmt como causa molecular de diversas enfermedades mitocondriales: un grupo heterogéneo de patologías con manifestaciones clínicas que apuntan a una disfunción primaria mitocondrial. Se trata, en general, de enfermedades progresivas que afectan, en ocasiones, sólo al músculo (miopatías), pero también a otros sistemas, habitualmente el cerebro (encefalomiopatías). Sin embargo, las alteraciones en el ADN mitocondrial sólo dan cuenta de un 25% de este tipo de síndromes.

Nuestro grupo centra su investigación en identificar las bases moleculares de aquellas enfermedades mitocondriales debidas a defectos en los genes que codifican subunidades de los complejos translocasa de las mitocondrias, originando disfunciones en el transporte de proteínas a estos orgánulos.

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Regulación de la expresión génica de las subunidades de los Complejos Translocasa mitocondriales, en humanos.

La biogénesis mitocondrial requiere una coordinación en la expresión de dos genomas y por tanto comunicación cruzada entre el núcleo y las mitocondrias. En mamíferos, la regulación de la biogénesis mitocondrial y la proliferación está influenciada por factores externos, como nutrientes, hormonas, temperatura, ejercicio, hipoxia y envejecimiento. Está complejidad apunta a la existencia de una red coordinada y estrechamente regulada que conecta diferentes rutas. En *Drosophila* se ha encontrado un único elemento transcripcional que desempeñaría esta función de coordinación entre los dos genomas.

Sin embargo, parece que no existe un elemento similar en vertebrados. Se han identificado varios factores en mamíferos que controlan de manera coordinada la expresión de un conjunto de genes en mitocondrias y núcleo, tales como factores de transcripción específicos de secuencia, coactivadores y hormonas que actúan aguas arriba de estos factores transcripcionales. Pero la regulación de la mayoría de genes nucleares que codifican proteínas mitocondriales no puede explicarse por la acción de estos factores. Así pues, en vertebrados parece que el programa de biosíntesis mitocondrial parece involucrar la integración de rutas reguladoras transcripcionales múltiples, que controlan la expresión de genes tanto nucleares como mitocondriales de manera específica de tejido y estímulo. NRF-1 y NRF-2 ("Nuclear Respiratory Factor") son dos

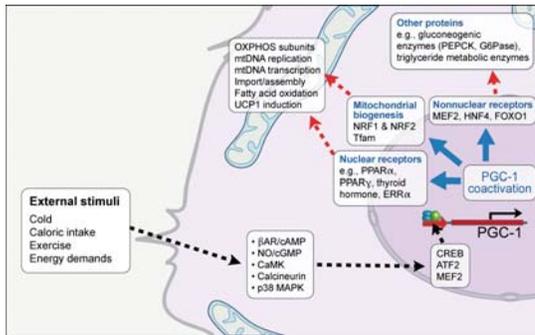


Fig. 1. Inducción de la biogénesis mitocondrial mediante PGC-1. Los factores de transcripción NRF-1 y NRF-2 desempeñan un protagonismo mayor del que hasta ahora se les había supuesto, de manera que regulan la expresión de muchos genes que codifican proteínas de las translocasas mitocondriales TOMM y TIMM en especial los receptores master TOMM70, TOMM20 y TIMM23.

Rayan, M.T. and Hogenraad, H.J. *Annu. Rev. Biochem.* 2007, 76:701-22

coordinadores bigenómicos clave para la regulación transcripcional de muchas subunidades de la cadena respiratoria y otras proteínas mitocondriales. En nuestro laboratorio hemos demostrado que estos factores, además de Sp1, desempeñan funciones clave en la regulación de los genes de las translocasas mitocondriales TOMM y TIMM que hasta ahora no se habían caracterizado. Concretamente NRF-2 en TOMM70, TIMM23 y TOMM20; NRF-1 en TOMM20, TIMM8A y en la “chaperona” TOMM34; y Sp1 en TOMM34. Estos descubrimientos incrementan el número de genes nucleares codificantes de proteínas mitocondriales que son regulados por este tipo de factores, y en algún caso ofrecen un nuevo campo para la terapia de algunas enfermedades como es el caso de TOMM34, por su implicación en tumores colorectales. Por otro lado, algunos de estos genes son “antisense”, de manera que comparten su región promotora con otros genes. Para un estudio más detallado y fiable, hemos generado un vector que combina especificidad y facilidad a la hora de cuantificar la actividad de estos promotores bidireccionales. Este vector será de utilidad para al estudio de otros promotores bidireccionales.

Identificación de enfermedades asociadas a disfunciones en el transporte de proteínas a mitocondrias.

Nuestro grupo cuenta con un banco de más de 400 ADNs de pacientes afectados de patología mitocondrial, en los que se han descartado previamente mutaciones del ADN mitocondrial. Se trata, por tanto, de posibles candidatos a presentar, entre otras, alteraciones debidas a defectos en la maquinaria de transporte de proteínas a mitocondrias. Se está llevando a cabo un amplio screening genético de diversas subunidades de la maquinaria mitocondrial de transporte de proteínas y tenemos casos positivos de mutaciones que podrían ser la causa -o bien ser polimorfismos que desempeñen un papel activo- en la aparición y progresión de la enfermedad. Actualmente se están caracterizando las propiedades y efectos de las proteínas mutantes, tanto in vitro como en cultivos celulares, para definir su relación con el fenotipo y tratar de identificar las relaciones funcionales que las proteínas silvestres poseen en los procesos de transporte.

Bases moleculares del Síndrome de Mohr Tranebjaerg.

Nuestro grupo ha identificado un nuevo caso clínico de Síndrome de Mohr-Tranebjaerg (SMT), caracterizado por distonía y sordera, que presenta una mutación en el gen TIMM8a generando un codón STOP prematuro que resulta en una proteína truncada de 38 aminoácidos (la proteína normal consta de 97). Los estudios realizados con fibroblastos del paciente han demostrado valores normales en la actividad de los complejos de la cadena respiratoria mitocondrial. Teniendo en cuenta estos resultados, se proyecta investigar las bases moleculares de esta disfunción neuronal asociada al SMT, también conocido como Síndrome DDON (Deafness-Dystonia-Optic Neuropathy), una neuropatía ligada a una alteración mitocondrial que afecta a la proteína TIMM8a ubicada en el espacio intermembrana de las mitocondrias, que está implicada en el transporte de proteínas a la membrana interna mitocondrial.

Se proyecta desarrollar un modelo en cultivos de neuronas (en las que se ha demostrado que la expresión de TIMM8A es prominente) que permita: 1) estudiar la actividad de la cadena respiratoria en este tipo celular y determinar si el silenciamiento de la expresión de TIMM8A afecta la actividad OXPHOS en las mitocondrias; y 2) llevar a cabo un análisis proteómico de la membrana interna mitocondrial con el fin de determinar las proteínas cuya concentración resulta alterada como consecuencia de la disfunción en el transporte provocada por la alteración de la subunidad TIMM8A.



Investigadores:

José Rafael Blesa Blesa
Abelardo Solano Palacios
Jesús Ángel Prieto Ruiz

Predoctorales:

Carles Marco Llorca

Técnicos de Apoyo:

Eloísa Barber Cano

Colaboradores:

Jeffrey Adam Klein
(Kansas University Medical Center)

Colaboraciones científicas:

Paz Briones Godino
(Institut Bioquímica Clínica, Barcelona)
José Miguel Hernández Andreu
(Universidad Católica de Valencia "San Vicente
Mártir")
Julio Montoya Villarroya
(Universidad de Zaragoza)
Mercedes Pineda i Marfá
(Hospital Universitario Sant Joan de Déu, Barce-
lona)

PUBLICACIONES 2007

1. Blesa JR, Prieto-Ruiz JA, Hernández JM, Hernández-Yago J., *NRF-2 transcription factor is required for human TOMM20 gene expression*. Gene. 2007; 391, 198-208.
2. Blesa JR, Solano A, Briones P, Prieto-Ruiz J, Hernández-Yago J, Coria F., *Molecular genetics of a patient with Mohr- Tranebjaerg syndrome due to a new mutation in the DDP1 gen*. Neuromolecular Med. 2007; 9, 285-291.

Investigadores:

Isabel Pérez Arellano
Ana Isabel Martínez Pérez-Romero

Predoctorales:

Roberto Gozalbo Rovira

Técnicos Superiores:

Belén Barcelona Andrés

Técnicos de Apoyo:

Francisca Ripoll Ivars
Cristina Alcantara Baena

Colaboradores:

Satu Paulina Pekkala

Colaboraciones científicas:

Karlen Gazarian
*(Instituto de Investigaciones Biomédicas,
Universidad Nacional Autónoma de México)*
Vicente Rubio
*(Instituto de Biomedicina de Valencia, Consejo
Superior de Investigaciones Científicas)*





Responsable:

Javier Cervera Miralles
(cervera@cipf.es)

Reconocimiento Molecular

DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD INVESTIGADORA

Nos ocupamos del estudio de proteínas que juegan un papel clave en el funcionamiento del organismo. Su déficit por causas genéticas puede llegar a tener consecuencias fatales y manifestarse en periodo neonatal o más tardíamente en función del tipo de mutación que acarreen. De particular atención son la carbamil fosfato sintetasa (CPS) y la pirrolina-5-carboxilato sintetasa (P5CS). Iniciamos los estudios con las homólogas bacterianas sentando las bases funcionales y estructurales de estas enzimas y, a medida que el avance tecnológico nos lo permite, vamos ampliando el análisis a las representantes de mamífero y especialmente las humanas. Para la caracterización funcional de las mutaciones clínicas encontradas en el déficit de CPS1 (la enzima que es la puerta de entrada al ciclo de la urea y/o arginina mediante el que se detoxifica el amonio), hemos utilizado como modelos de la CPS humana las CPSs recombinantes de *Escherichia coli* y de rata. Está en progreso la utilización de la propia CPS1 recombinante humana en estos estudios diagnósticos. Todavía no disponemos de P5CS recombinante humana, un polipéptido bienzimático, con actividades de glutamato-5-quinasa (G5K) y glutamato-5-fosfato reductasa (G5PR), pero hemos contribuido a resolver la estructura 3D de la G5K de *E. coli* que ayudará a comprender sobre bases estructurales el déficit de esta enzima que cataliza y controla el primer paso de la vía biosintética de prolina y arginina y que cursa con hiperamoniemia y bajos niveles de prolina, ornitina, citrulina y arginina.

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Hacia la comprensión del déficit de carbamil fosfato sintetasa I (CPSI) y la caracterización del sitio de su activador N-acetil-L-glutamato (AG)

Hasta la fecha no se dispone de publicaciones que hayan establecido el carácter patogénico de las mutaciones clínicas en el déficit de CPS1, salvo nuestra aproximación utilizando la CPS bacteriana como un modelo de la CPS1 humana. Ahora hemos realizado un estudio con la CPS1 recombinante de rata expresada en células de insecto que salva en gran medida las limitaciones de la anterior aproximación. Estamos utilizando también el mismo sistema de expresión con baculovirus para establecer directamente con CPS1 humana el impacto funcional de las mutaciones clínicas del déficit de CPS1 y caracterizar polimorfismos de CPS1 previamente descritos pero a los que parece asociarse ahora consecuencias clínicas de otra índole. Además, estos sistemas de expresión nos están permitiendo caracterizar el sitio del activador esencial de la CPS1 N-acetil-L-glutamato y el mecanismo de transmisión de la señal alostérica activadora.

Aproximación a la estructura y función, regulación y patología de la bienzima delta1-pirrolina-5-carboxilato sintetasa (P5CS): La estructura 3D a nivel atómico de la glutamato 5-quinasa (G5K) de *Escherichia coli*.

P5CS es un polipéptido bienzimático con actividades glutamato 5-quinasa (G5K) y glutamato 5-fosfato reductasa (G5PR). Hemos contribuido junto con V. Rubio (IBV, CSIC) a establecer la estructura 3D mediante cristalografía de rayos X de la G5K de *E. coli* que cataliza el primer paso de la biosíntesis de prolina y sobre la que se ejerce el control metabólico por retroalimentación de la vía. La estructura 3D revela que es un tetrámero formado por interacciones poco extensas entre dos homodímeros. Cada subunidad consta de un dominio aminoácido quinasa nucleado por un sandwich alfa3-beta8-alfa4 y de un dominio PUA con su característico sandwich beta rodeado en este caso por tres alfa hélices. El conocimiento estructural de este dominio PUA abre nuevas perspectivas sobre su posible papel funcional. Estamos investigando el sitio del inhibidor prolina en la enzima bacteriana y el mecanismo alostérico de inhibición.

Producción de anticuerpos monoclonales e identificación de epitopos usando librerías de expresión en la superficie de virus bacteriófagos ("phage display").

Hemos introducido la tecnología phage display en el laboratorio produciendo anticuerpos frente a las enzimas glutamato 5-quinasa (G5K) y glutamato 5-fosfato reductasa (G5PR) de *Escherichia coli* que están permitiendo demostrar la existencia de un complejo bienzimático funcional bacteriano entre G5K y G5PR homólogo al polipéptido bifuncional humano pirrolina-5-carboxilato sintetasa (P5CS).

Esta tecnología nos está permitiendo también establecer los epitopos para varios anticuerpos monoclonales dirigidos contra carbamil fosfato sintetasa (CPS1) y profundizar en el conocimiento de los cambios conformacionales asociados a la unión de los ligandos de la enzima y al mecanismo de catálisis CPS.

En colaboración con el laboratorio de Patología Autoinmune hemos iniciado el estudio de la caracterización del autoantígeno en el síndrome de Goodpasture mediante la determinación de los epitopos de inmunoglobulinas específicas de pacientes usando librerías phage display.

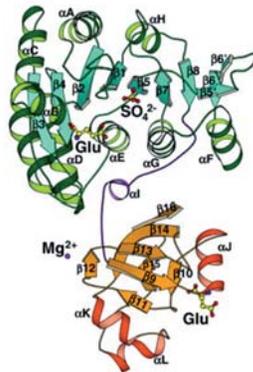


Fig. 1. Estructura de la subunidad de la glutamato-5-quinasa mostrando los elementos de estructura secundaria y los dominios catalítico aminoácido quinasa (parte superior) y PUA (parte inferior). Se muestra también las dos moléculas de glutamato y los iones sulfato y magnesio encontrados en el cristal. [Marco-Marín, C., Gil-Ortiz, F., Pérez-Arellano, I., Cervera, J., Fita, I. Rubio, V. (2007) *J. Mol. Biol.* 367, 1431-1446]

PUBLICACIONES 2007

1. Marco-Marín, C., Gil-Ortiz, F., Pérez-Arellano, I., Cervera, J., Fita, I., Rubio, V., **A novel two-domain architecture within the amino acid kinase enzyme family revealed by the crystal structure of *Escherichia coli* glutamate 5-kinase.** *J. Mol. Biol.* 2007; 367: 1431-1446.
2. Pérez-Arellano, I., Gallego, J., Cervera, J., **The PUA domain: A structural and functional overview.** *FEBS J.* 2007; 274: 4972-4984.



Programas Científicos

Servicios Tecnológicos

Responsable técnico:

Luz Valero (*lvalero@cipf.es*)

Técnicos Superiores:

Laura Cantero González

Técnicos de Apoyo:

Ester Dionís Martí
Virginia Rejas Villalba

Colaboradores:

Antonio Marcilla, Rafael Toledo
(*Universitat de Valencia*)

Roque Bru
(*Universitat d'Alacant*)

Alfonso Polo
(*Jefe de Servicio de Urología, Hospital Lluís Alcanyis*)

Domingo Baretino
(*IBV-CSIC*)





Responsable científico:

Manuel Sánchez del Pino
(mspino@cipf.es)

Proteómica

DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD

La actividad fundamental del Servicio de Proteómica consiste en proporcionar apoyo a los investigadores mediante el análisis de muestras y el asesoramiento en aspectos relativos a proteómica y química de proteínas. Para ello, y con objeto de mejorar la calidad de los protocolos y técnicas utilizadas, participa muy activamente con ProteoRed (Instituto nacional de Proteómica, Genoma España) en pruebas de estandarización y evaluación de técnicas o herramientas proteómicas. Simultáneamente, el laboratorio desarrolla líneas de investigación propias.

TECNOLOGÍA

Con objeto de ampliar y optimizar los protocolos experimentales y las técnicas utilizadas en los servicios ofrecidos, el Servicio de Proteómica ha participado en 2007 en distintas pruebas de estandarización y validación propuestas por ProteoRed.

Estas pruebas se describen a continuación.

- Desarrollo y evaluación de un estándar de fosfoproteínas, promovida por la asociación ABRF (The Association of Biomolecular Resource Facilities, USA).
- Análisis de proteínas mediante electroforesis bidimensional e identificación de proteínas mediante huella peptídica, promovido por ProteoRed.

Además, el laboratorio ha colaborado con ProteoRed, junto a otros laboratorios de la red, en el desarrollo y evaluación de herramientas bioinformáticas relacionadas con proteómica. De especial importancia ha sido el trabajo realizado para la estandarización del formato de resultados MIAPE (The Minimum Information About a Proteomics Experiment). Como resultados de estos trabajos conjuntos, ProteoRed ha sido invitada a formar parte del proyecto europeo ProDaC (www.fp6-prodac.eu) como Associated Partner. Nuestro servicio formara parte de este proyecto en calidad de Data Provider.

Por último, como parte del grupo de trabajo de formación y divulgación de ProteoRed, el Servicio organizó en 2007 un curso práctico sobre caracterización de fosfoproteínas.

Para ello, tuvimos la fortuna de contar con profesorado perteneciente a laboratorios y empresas de referencia en este tipo de análisis.

En resumen y como resultado del trabajo de estandarización e implementación de nuevas metodologías realizado este año, se han mejorado y ampliado los servicios ofrecidos como se detalla a continuación.

- Utilización de algoritmos adicionales de identificación de proteínas a partir de datos de espectrometría de masas.
- Análisis de fosforilación de proteínas.
- Análisis de expresión diferencial mediante marcaje isotópico

SERVICIOS

El número de análisis realizados a lo largo de este año por el servicio ha superado los 2000, pudiéndose observar un aumento en la complejidad de los análisis solicitados. Esta tendencia sugiere una mayor comprensión y aceptación de las técnicas de proteómica por parte los usuarios que, en consecuencia, requieren su utilización en experimentos cada vez más complicados; e implica un esfuerzo continuado de formación por parte del personal del laboratorio. Además, la procedencia de los usuarios también se ha modificado ya que ha aumentado el número de solicitudes de usuarios externos hasta el 53% de las solicitudes totales, proviniendo estos usuarios de entidades tanto locales como nacionales o extranjeras, y de instituciones públicas o privadas.

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Además de la vertiente tecnológica, el Servicio de Proteómica también desarrolla una actividad investigadora tanto propia como en colaboración con otros grupos. La investigación propia se divide en tres proyectos que se describen a continuación.

- Caracterización estructural de proteínas así como de las interacciones proteína-proteína mediante el empleo de técnicas de proteómica.
- Análisis de expresión diferencial de la cardiopatía hipertensiva de rata.
- Identificación de biomarcadores para la detección precoz del cáncer de vejiga mediante técnicas de proteómica. Esta línea de investigación se ha iniciado este año en colaboración con el Servicio de Urología del Hospital Lluís Alcanyis.

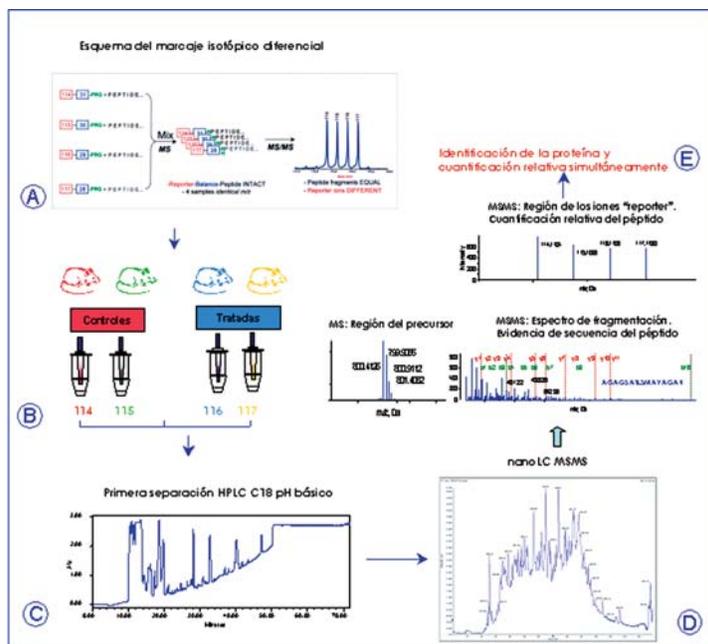


Fig 1. Análisis de expresión diferencial: A) Esquema de la tecnología ITRAQ (marcaje isotópico diferencial de las muestras); B) Combinación de las muestras marcadas a nivel de péptido; C) 2D LC: Primera separación de los péptidos, fraccionamiento de la muestra; D) 2D LC: Segunda separación cromatográfica acoplada on line a un espectrómetro nanoESI QTOF (MS/MS). E) El análisis de los espectros de fragmentación permite identificar y cuantificar relativamente las proteínas de forma simultánea.



Secuenciación

Responsable:

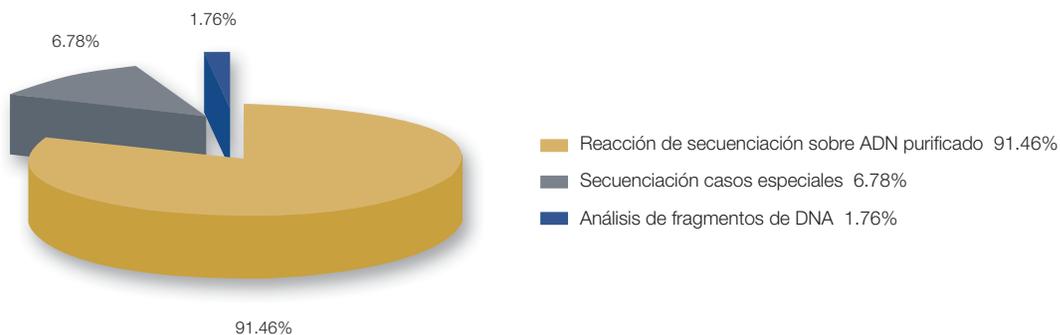
Sonia Prado López (*spradol@cipf.es*)

Técnico de Apoyo:

Jorge Juan Selles Martínez

DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD

El objetivo de este servicio es permitir el acceso a la secuenciación automática de alta calidad, dando cobertura tanto a grupos de nuestro propio centro de investigación, como a los pertenecientes a otros centros, universidades, entidades sin ánimo de lucro así como a empresas privadas. En este contexto el Servicio de Secuenciación del CIPF durante el presente año, ha prestado apoyo científico- técnico a los grupos de investigación pertenecientes al propio centro de investigación, así como a grupos pertenecientes a la Universidad de Valencia y a la Universidad de Alicante.



SERVICIOS

Entre los Servicios ofrecidos se encuentran:

- 1- Secuenciación de ADN purificado facilitado por el usuario. Los tipos de molde que pueden ser usados en nuestro Servicio para su secuenciación son, ADN clonado y productos de PCR.
- 2- Análisis de Fragmentos. Consistente en la cuantificación del tamaño de fragmentos de ADN proporcionados por el usuario con relación a estándares internos.
- 3- Fingerprinting, servicio que se ofrece de modo reciente, el Kit con que contamos es el AmpFISTR Identifiler de ABI, que nos permite amplificar 15 loci y la amelogenina.



Microarrays

Responsable:

David Blesa Jarque (dblesa@cipf.es)

DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD

El Servicio de Análisis de Microarrays del CIPF tiene como objeto facilitar el acceso a esta tecnología a los grupos de investigación del propio Centro así como a grupos y servicios de otros centros de investigación, instituciones, universidades y hospitales.

También para colaborar en programas de I+D con el sector empresarial biotecnológico.

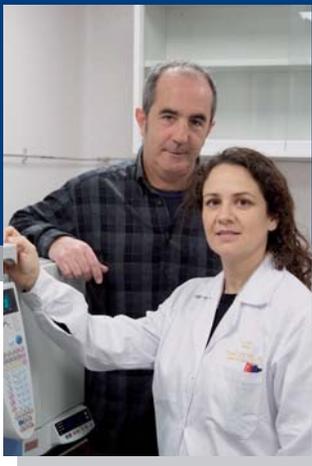
La tecnología de microarrays de DNA es una técnica fundamental en el análisis genómico y permite la caracterización molecular de expresión de RNA, modificaciones del genoma, modificaciones epigenéticas o uniones proteína/DNA.

El Servicio de Microarrays ofrece recursos materiales, técnicos y humanos para el análisis a escala genómica de perfiles de expresión de RNA y miRNA, hibridación genómica comparada (aCGH) o análisis de inmunoprecipitación de cromatina (ChIP-on-Chip), sobre microarrays de DNA. Además del proceso de hibridación de las muestras, procura asesoramiento en el diseño experimental y análisis experto de resultados en colaboración con el Departamento de Bioinformática. También se ofrece un servicio de diseño de arrays a medida para aplicaciones específicas.

El Servicio dispone de una estación de hibridación TECAN HS 4800 Pro, un escáner Agilent G2565B y un Bioanalizador 2100 para el control de calidad de las muestras. Disponemos también de una sala acondicionada para la filtración y medición de ozono ambiental para el uso de sondas marcadas con Cy5. Cualquier plataforma de microarrays sobre portas estándar se puede procesar en el Servicio incluyendo los arrays comerciales de Agilent Technologies, GE Healthcare (CodeLink), Spectral Genomics, Clontech, etc., así como microarrays impresos en centros y universidades.

PUBLICACIONES 2007

1. Melchor, L.; Honrado, E.; Huang, J.; Álvarez, S.; Naylor, T.L.; García, M.J.; Osorio, A.; Blesa, D.; Stratton, M.R.; Weber, B.L.; Cigudosa, J.C.; Rahman, N.; Nathanson, K.L.; Benítez, J., **Estrogen receptor status could modulate the genomic pattern in familial and sporadic breast cancer**. *Clinical Cancer Research*. 2007; 13, 7305-13.
2. Suela, J.; Álvarez, S.; Cifuentes, F.; Largo, C.; Ferreira, B.; Blesa, D.; Ardanaz, M.; García, R.; Marquez, J.A.; Otero, M.D.; Calasanz, M.J.; Cigudosa, J.C., **DNA profiling analysis of 100 consecutive de novo acute myeloid leukemia cases reveals patterns of genomic instability that affect all cytogenetic risk groups**. *Leukaemia*. 2007; 21, 1224-31.
3. Largo C., Sáez B., Alvarez S., Suela J., Ferreira B., Blesa D., Prosper F., Calasanz M.J., Cigudosa J.C., **Multiple myeloma primary cells show a highly rearranged unbalanced genome with amplifications and homozygous deletions irrespective of the presence of immunoglobulin-related chromosome translocations**. *Haematologica*. 2007; 92, 795-802.
4. Monfort, S.; Blesa, D.; Roselló, M.; Orellana, C.; Oltra, S.; Cigudosa, J.C.; Martínez, F., **Duplication of 14q11.2 associates with short stature and mild mental retardation. A putative relation with quantitative trait loci**. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2007; 143A, 382-384.
5. Blesa, D.; Rodríguez-Perales, S.; Alvarez, S.; Largo, C.; Cigudosa, J.C., **Array-based Comparative Genomic Hybridisation (array CGH) as a tool for solving practical biological and medical questions**. In *Microarray Technology Through Applications. 1st Edition*. Ed.: Frederico Falciani. Chapter 3, pp.: 73-87. Taylor & Francis Group, Abingdon, UK. 2007.



Síntesis de Péptidos

Responsable:

Enrique Pérez Paya (eperez@cipf.es)

Técnico Superior:

Ana Giménez Giner

DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD

El principal objetivo científico del servicio de síntesis de péptidos es el de dar un soporte científico a la investigación, tanto a los grupos de investigación del CIPF como a usuarios externos, ya sean centros de investigación públicos, privados o empresas. De igual modo también es objetivo del servicio el desarrollo e incorporación de nuevas técnicas de síntesis y tratamiento post-síntesis de péptidos, así como la constante actualización de los equipos y de los conocimientos emergentes en el área.

En este año, el servicio ha sintetizado péptidos destinados a dar soporte científico a diferentes líneas de investigación, algunas de las cuales se citan a continuación:

- . Diseño y síntesis de dominios aislados de estructura
- . Péptidos antimicrobianos
- . LPS
- . Ciclinas
- . Apoptosis

SERVICIOS

El servicio de síntesis de péptidos se creó en junio de 2003. En este período de tiempo la demanda de péptidos sintéticos, y por tanto la producción, ha ido incrementándose anualmente.

Servicios ofertados:

- . Síntesis de péptidos en fase sólida utilizando la química Fmoc, a pequeña y mediana escala.
- . Análisis y purificación de los péptidos (grado pureza desde 70% hasta 95 %)
- . Liofilización
- . Determinación PM
- . Modificaciones post-síntesis

Modificaciones:

- . Acetilación extremo N-terminal
- . Amidación extremo C-terminal
- . Biotinilización extremo N-terminal
- . Derivatización con sondas fluorescentes en extremo C y N Terminal
- . Ciclación de péptidos mediante puentes disulfuro
- . Miristoilización extremo N-terminal
- . Fosforilación de Ser, Thr y Tyr



Microscopía electrónica

Responsable:

José Hernández Yago (*herman@cipf.es*)

Técnico Superiores:

Mario Soriano Navarro

DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD

El Servicio de Microscopía Electrónica del CIPF atiende las demandas de aquellos grupos de investigación del Centro que requieren un estudio ultraestructural de muestras biológicas.

El Servicio está dotado con el equipamiento siguiente:

- Un microscopio electrónico de transmisión FEI Tecnai Spirit
 - Un microscopio electrónico de transmisión ambos Philips CM-10
- (Ambos microscopios están equipados con cámara digital Soft Image System (Mod: Morada) y software de adquisición de imágenes ITEM)
- Sistema automático de inclusión de muestras en resinas (Leica EM TP)
 - Aparato de criosustitución (Leica EM AFS)
 - Aparato automático para realizar inmuno oro en rejillas (Leica EM IGL)
 - Ultramicrotomos (Leica EM UC6, Leica Ultracut UCT, Ultratome III LKB)
 - Máquinas de hacer cuchillas de vidrio para ultramicrotoma (Leica EM KMR2 y LKB type 7801B)
 - Piramitomos (Leica EM TRIM y LKB 11800)
 - Evaporadores (Jeol 4b y Baltec MED 020)
 - Equipo de sputtering (Balzers SCD 004)

ACTIVIDADES

Estas son las actividades que se realizan habitualmente:

- Análisis de poblaciones de vacuolas autofágicas en varios tipos celulares y en diferentes condiciones para averiguar su posible regulación por algunas vías de señalización y su posible papel como diana de ciertas situaciones patológicas.
- Técnicas de inmuno-oro para valorar el efecto de ciertos fármacos sobre los receptores mgluR1 de glutamato en el área estriatal de ratas.
- Ultraestructura del citoesqueleto neuronal-axonal en cultivos de neuronas granulares de cerebelo: influencia del LCR de pacientes con esclerosis múltiple sobre la estabilidad del mismo.
- Caracterización mediante microscopía electrónica (M.E.) del fenotipo renal de animales transgénicos que sobre-expresan GPBP humana o murina: identificación de alteraciones en la red de colágeno IV glomerular.
- Estudio comparativo de las neuronas granulares de la fascia dentada en ratones con alteraciones genéticas y en ratones normales.
- Caracterización morfológica de los diferentes tipos celulares en embriones de ratón.
- Identificación de células transplantadas (MSC de médula ósea, pulpa dentaria, etc) en corazones de rata preinfartados y caracterización del tipo de contactos, diferenciación e integración de estas células en el tejido transplantado.
- Estudio morfológico de los efectos a nivel celular de trasplantes de nervio ciático en el cerebro de rata.
- Estudio comparativo mediante M.E. de las propiedades de biomateriales de diferente composición.
- Estudio morfológico de los diferentes tipos celulares en cultivos de células madre diferenciadas a propiedades pancreáticas.
- Caracterización de células marcadas con Lac-Z en cerebros de ratón. Identificación de los tipos celulares y estudio de la integración en el tejido cerebral de células marcadas histoquímicamente.
- Morfología celular. Aplicación de una amplia variedad de técnicas de M.E.: técnicas convencionales; criosustitución; crioultramicrotoma; inmunomarcado con oro coloidal pre- y post-embedding; técnicas autorradiográficas etc.



Cribado

Responsable:

José-María Sánchez-Puelles (*jmsp@cipf.es*)

Técnicos Superiores:

Raquel Garijo Olmo

Técnicos de Apoyo:

Lydia Sifrés Servá

Esther Masiá Sanchís

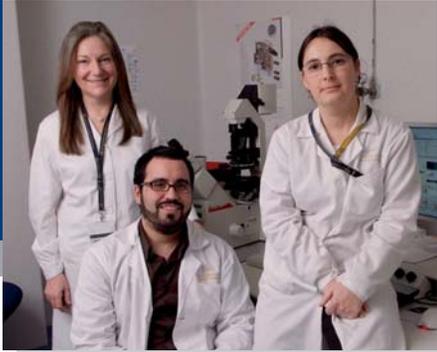
DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD

Servicio Científico de Cribado del CIPF.

En el servicio de Cribado se dispone ya de una colección de más de 11.000 compuestos puros que han sido preparados para su almacenamiento y uso en formato de alta densidad. Así mismo, se han puesto a punto los sistemas de automatización de ensayos, de captura directa de los resultados desde los sistemas de lectura y de cálculo de inhibición en ensayos de alta densidad de muestras. En colaboración con los Departamentos del CIPF (e.g., Bioinformática, Diferenciación de Cél. Troncal, Regeneración Celular, Citómica, Biología Estructural, Peptidos y Proteínas, etc) se han puesto a punto aplicaciones informáticas, bases de datos, ensayos, desarrollo de cribados masivos y selección y caracterización de compuestos con actividad biológica relevante para la diana farmacológica seleccionada. En la actualidad, se dispone de candidatos preclínicos para realizar su protección por patente, proceso que ha sido patrocinado por la Fundación Genoma España.

ACTIVIDADES

- Colecciones de compuestos puros.
- Puesta a punto del ensayo en formato de alta densidad. Se realizan ensayos in vitro, ensayos celulares y ensayos en Modelos Embrionarios de Vertebrados (peces y ranas).
- Validación estadística del ensayo.
- Definición de positivos.
- Cribado masivo de colecciones de compuestos.
- Evaluación Secundaria de los positivos seleccionados.
- Búsqueda de información competitiva.
- Análisis inicial de la novedad para la protección intelectual.
- Validación de dianas e inhibidores en modelos animales.



Microscopía confocal

Responsable:

María Bungal Martí (*bungal@cipf.es*)

Técnicos Superiores:

Alberto Hernández Cano

Eva María Lafuente Villarreal

DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD

Estos son algunos ejemplos de los servicios que se ofrecen habitualmente:

- Células fijadas:

- Estudios inmunocitoquímicos e inmunohistoquímicos.
- Estudios de co-localización.
- Estudios de crecimiento celular en biomateriales.

- Células vivas:

- Estudios de citotoxicidad, variación de actividad mitocondrial, internalización de fármacos, etc.
- Estudios de mecanismos fisiológicos tales como: comunicación celular, movilidad de componentes de membrana, interacción entre proteínas, cambios en su conformación, etc, mediante FRET (Fluorescence Resonance Energy Transfer), FRAP (Fluorescence Recovery After Photobleaching) y FLIP (Fluorescence Loss in Photobleaching).
- Cinéticas de variación de Ca^{+2} , Na^{+} , Mg^{+2} , etc.
- Actividades enzimáticas.

OTROS

En estos momentos el Servicio de Microscopía Confocal está trabajando a pleno rendimiento, lo que unido al crecimiento constante en la demanda del mismo por parte de los investigadores se ha traducido en un aumento, tanto en el número de horas de uso de los equipos, como en el número de usuarios del servicio, un 43% más, respecto al año 2006.



Resonancia magnética nuclear

Responsable:

Antonio Pineda Lucena (*apineda@cipf.es*)

Técnico de Apoyo:

Martina Palomino Schätzlein

DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD

El Servicio de Resonancia Magnética Nuclear del CIPF proporciona la infraestructura y equipamiento necesarios para la realización de estudios encaminados a la identificación, análisis y determinación estructural de cualquier tipo de molécula, ofreciendo soporte estructural a otros grupos de investigación del CIPF, de forma que tengan acceso a una técnica con el potencial de resolver una gran cantidad de interrogantes de tipo químico y/o biológico.

Los equipos y componentes principales con los que cuenta el Servicio de RMN del CIPF son los siguientes:

- Espectrómetro de RMN para investigación modelo 600 MHz (AV600-SB)
- Espectrómetro de RMN para investigación modelo 300 MHz (AV300-SB)
- Criosonda Triple Inversa H-C/N-D 5 mm con gradiente en Z, completa con crioplatforma y compresor para RMN de 600 MHz
- Robot cambiador automático para 60 muestras modelo B-ACS

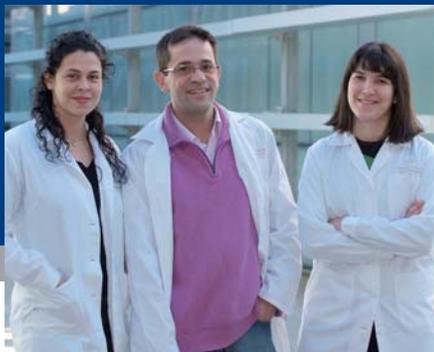
Los instrumentos de RMN de 600 y 300 MHz están destinados fundamentalmente a la caracterización de proteínas y moléculas orgánicas, respectivamente. El instrumento de alto campo permite la realización de estudios de proteómica estructural, metabolómica estructural, cribado de quimiotecas de compuestos, así como la caracterización estructural de macromoléculas y/o complejos macromoleculares. El instrumento de 300 MHz posee un cambiador automático para 60 muestras, lo cual permite el análisis de un elevado número de muestras con una mínima intervención del espectroscopista.

SERVICIOS

El servicio de RMN da cobertura tanto a grupos de nuestro propio centro de investigación como a los pertenecientes a otros centros, universidades y entidades sin ánimo de lucro, así como a empresas privadas.

Se ofrecen distintas modalidades de servicios, en función de los requerimientos de las muestras a analizar:

- Adquisición de espectros.
- Preparación de la muestra y adquisición de espectros.
- Obtención de proteínas marcadas isotópicamente, preparación de la muestra y adquisición de espectros.
- Preparación de la muestra, adquisición de espectros, interpretación y análisis.



Protección radiológica

Responsable:

Guillermo Baeza Oliete (gbaeza@cipf.es)

Técnicos Superiores:

Eva Nerina Jiménez Navarro

Técnicos de Apoyo:

María Luisa Juan Amo

Andreu Jordán Santularia

DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD

El Departamento de Protección radiológica da cobertura a las tres líneas de investigación del Centro de Investigación Príncipe Felipe, apoyando a 22 grupos de investigación y 115 usuarios que en el desarrollo de la actividad científica necesitan utilizar la instalación radiactiva.

SERVICIOS

Los servicios básicos que presta el departamento incluyen la gestión de material y residuos radiactivos (clasificación, desclasificación y almacenamiento) de un lado y la protección y formación del personal usuario del servicio del otro, así como el establecimiento y aplicación de normas de protección radiológica (especificamos el Reglamento de Funcionamiento y el Plan de Emergencia) y relaciones con otros centros de investigación en esta materia.

OTROS

Durante el 2007 se ha presentado una modificación de la instalación radiactiva del CIPF con el objeto de adquirir un irradiador de células y pequeños animales, así como de aumentar el número de radioisótopos autorizados y las actividades de los que ya estaban autorizados, ampliándose la instalación radiactiva a una sala de irradiación y a un nuevo almacén de residuos.

El total de experimentos realizados durante el año 2007 asciende a 89.

Se ha desclasificado un total de 84 kg de residuos.

Se dispone de un total de 95 licencias de operadores y supervisores de instalaciones radiactivas.

Se empieza a desarrollar un equipo de irradiación con RX.



5

ML

FREE MINERS

ML

CE

REF GAD

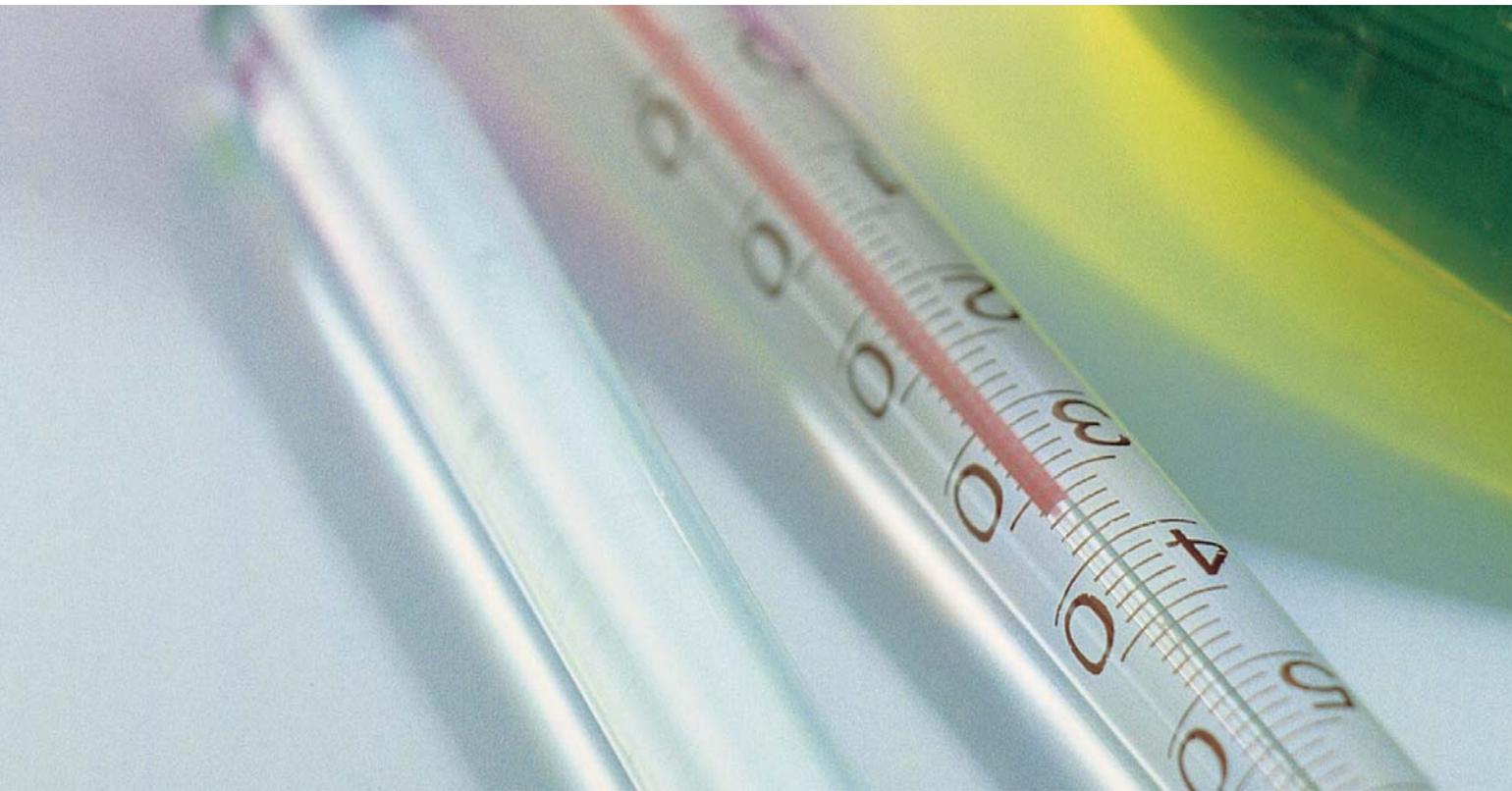
npl electronic

P₂

CONTROL SYSTEM

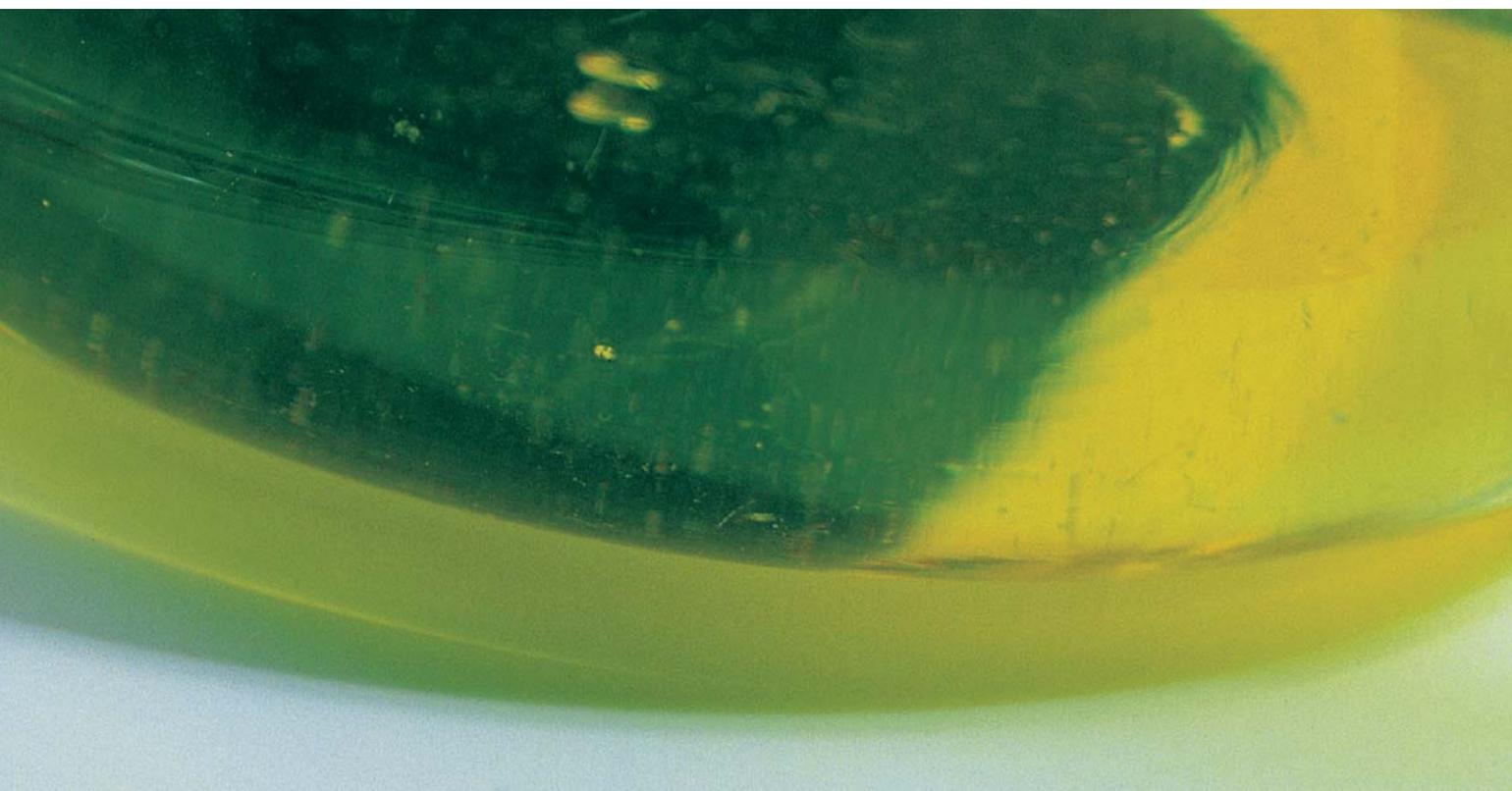
ON

www.aplinc.com





5 · Instituciones Científicas Colaboradoras



MEMORIA CIENTÍFICA - 2007

Instituciones Científicas Colaboradoras

El CIPF ha establecido durante el 2007, varios Acuerdos Marco y Convenios de Colaboración con distintos Centros e Instituciones, tanto nacionales como extranjeros. A continuación se citan aquellos que se han firmado durante el presente ejercicio:

- Convenio de Colaboración entre la Fundación de Investigación Médica Mutua Madrileña y el CIPF para el desarrollo de proyectos de investigación científica.
- Convenio de Investigación La Marató TV3.
- Acuerdo de Colaboración entre Salvat, S.A. y el CIPF.
- Convenio de Colaboración entre la Fundación de la Comunidad Valenciana para la Innovación Urbana y Economía del Conocimiento y el CIPF.
- Convenio de Colaboración entre la Secretaría de Estado de Universidades e Investigación y el CIPF para la gestión de programas de ayudas en el marco del Estatuto del personal investigador en formación.
- Convenio de Cooperación entre la Universitat Jaume I y el CIPF
- Convenio Marco de Colaboración entre la Universidad Politécnica de Valencia y el CIPF para la Educación y empleo a través del Programa de Cooperación Educativa.
- Convenio de Colaboración entre Parc Científic de Barcelona y el CIPF.
- Acuerdo de Colaboración entre el Hospital Universitario la Fe y el CIPF.
- Convenio de Colaboración entre el Instituto BIOMAR, S.A. y el CIPF.
- Convenio de Colaboración entre BIÓPOLIS y el CIPF.
- Acuerdo Marco de Colaboración entre la Universidad Nacional de Quilmes y el CIPF.
- Acuerdo de Colaboración entre la Fundación Rafael Bernabeu y el CIPF.
- Convenio entre la Escuela de Antioquia y el CIPF.
- Convenio de Colaboración empresarial entre la Fundación del Instituto Valenciano de Infertilidad (IVI) y el CIPF.
- Convenio entre la Universidad Autónoma de Barcelona y el CIPF.
- Convenio de Colaboración entre la Generalitat Valenciana y el CIPF para equipamiento.
- Convenio de Colaboración Empresarial la Empresa Bruker Española S.A y el CIPF.
- European Showsite Agreement entre General Electric Healthcare Europe GMBH y el CIPF.

Además, durante 2007 el CIPF se ha adherido a la Asociación de Empresas Biotecnológicas de la Comunidad Valenciana BIOVAL.

Colaboraciones científicas

El CIPF ha intervenido en múltiples intercambios y redes de cooperación científicos. La lista de centros con los cuales se ha colaborado tanto nacional como internacionalmente, se detalla a continuación:

EN ESPAÑA

Centros del CSIC

- Centro de Biología Molecular "Severo Ochoa", Madrid
- Centro de Investigaciones Biológicas, Madrid
- Centro Nacional de Biotecnología, Madrid

- Departamento de Cristalografía, Instituto de Química-Física Rocasolano, Madrid
- Instituto Cajal de Neurociencias, Madrid
- Instituto de Biomedicina, Valencia
- Instituto de Investigaciones Biomédicas “Alberto Sols”, Madrid
- Instituto de Investigaciones Químicas y Ambientales de Barcelona (IIQAB)
- Instituto de Biología Molecular y Celular de Plantas, Valencia
- Instituto de bioquímica Clínica, Barcelona
- Instituto de Neurociencias, Alicante
- Laboratorio de Resonancia Magnética, Instituto Investigaciones Biomédicas, Madrid
- Museo Nacional de Ciencias Naturales, Madrid
- Instituto de Neurociencias de Castilla y León, Universidad de Salamanca
- Instituto Oftalmológico de Alicante
- Universidad Autónoma de Barcelona
- Universidad Autónoma de Madrid
- Universidad Cardenal Herrera
- Universidad Católica de Valencia “San Vicente Mártir”
- Universidad Complutense de Madrid
- Universidad de Cantabria
- Universidad de Castilla-La Mancha
- Universidad de Navarra
- Universidad de Salamanca
- Universidad de San Pablo
- Universidad de Valencia
- Universidad de Valladolid
- Universidad de Zaragoza
- Universidad Miguel Hernández, Elche
- Universitat de Barcelona
- Universitat Pompeu Fabra, Barcelona
- Universidad de Vigo

Universidades:

- Departament de Biologia Cel·lular i Anatomia Patològica, Universitat de Barcelona
- Departamento de Biología Celular, Universidad Autónoma de Barcelona
- Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad de Oviedo
- Departamento de Farmacología, Universidad de Valencia
- Departamento de Microbiología y Ecología, Universidad de Valencia
- Departamento Psicobiología, Universidad de Valencia
- Departamento de Psicobiología, Universidad Jaume I
- Facultat de Medicina, Universitat Barcelona
- Facultat de Medicina y Odontología, Dep. Patología Dental, Universidad de Valencia
- Facultat de Medicina y Odontología, Dep. Anatomía Patológica, Universidad de Valencia
- Instituto de Bioingeniería de Cataluña (IBEC), Universidad de Barcelona
- Instituto de Biología Molecular y Celular de Plantas (IBMCP), Universidad Politécnica de Valencia
- Centro de Transfusión de la Comunidad Valenciana
- Consorcio Hospital Gral U. Valencia
- Departamento de Neurología, Hospital “La Fé” de Valencia
- Departamento de Neurología, Hospital Clínico Universitario de Valencia
- Fundación Hospital General
- Hospital Clínico de Madrid
- Hospital Clínico San Carlos
- Hospital Clínico Universitario de Salamanca
- Hospital Clínico Universitario de Valencia
- Hospital de la Princesa, Madrid
- Hospital General de Valencia

Hospitales:

- Hospital La Fe de Valencia
- Hospital Lluís Alcanyís de Xàtiva
- Hospital Nacional de Parapléjicos, Toledo
- Hospital Sant Pau de Barcelona
- Hospital Universitario “La Paz” de Madrid
- Hospital Universitario “Virgen del Rocío”
- Hospital Universitario Juan XXIII
- Hospital Universitario Sant Joan de Déu
- Instituto Municipal de Investigaciones Médicas, Hospital del Mar, Unidad de COT, Barcelona
- Laboratorio de Hepatología Experimental, Hospital Universitario La Fe
- Servicio de Hematología, Hospital Arnau de Vilanova

Empresas

- Biomar
- Biópolis
- DiverDrugs SL
- Instituto BioMar
- Laboratorios Salvat, S.A

Otros:

- Centre de Regulació Genòmica (CRG), Barcelona
- Centro de Investigación Cooperativa en Biociencias (CIC BioGUNE), Derio, País Vasco
- Centro de Investigaciones Energéticas, Medioambientales y Tecnológicas (CIEMAT), Madrid
- Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), Madrid
- Centro Nacional de Investigadores Cardiovasculares (CNIC), Madrid
- Fundación Inbiomed, San Sebastián
- Institut Bioquímica Clínica, Barcelona
- Institut d’Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona
- Institute for Research in Biomedicina (IRB), Barcelona
- Instituto de Biomedicina de Madrid

- Instituto Universitario de Oncología del Principado de Asturias (IUOPA), Oviedo
- Instituto Valenciano de Infertilidad (IVI)
- Parc Científic Barcelona

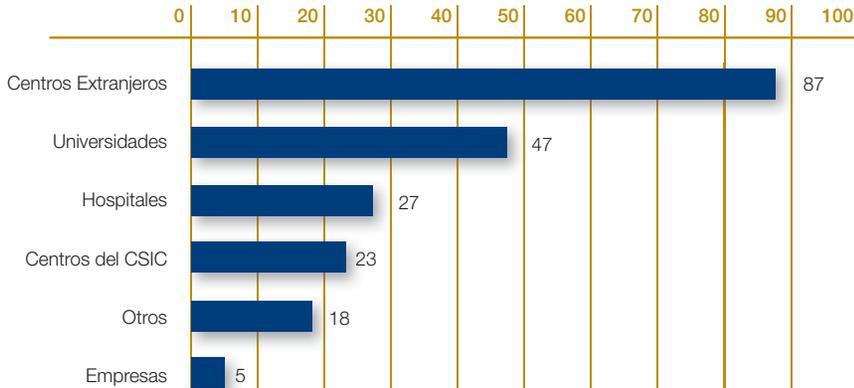
EN EL EXTRANJERO

- A.C. Centro público CONACYT, Guadalajara, México
- Babraham Institute, Cambridge, UK
- Centre de Recherche en Biochimie Macromoléculaire (CRBM-CNRS), Montpellier, France
- Centro de Investigación Científica de Yucatán, México
- Children’s Hospital, Boston, USA
- Columbia University, New York, USA
- Department of Polymer Engineering 3B’s Research Group: Biomaterials, Biodegradables and Biomimetics. University of Minho, Portugal
- Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg, Germany
- Eurodiagnostica, Malmö, Sweden
- European Molecular Biology Laboratory (EMBL), Heidelberg, Germany
- European Molecular Biology Organization (EMBO), Heidelberg, Germany
- European Molecular Biology Organization, Hamburg, Germany
- Fluorous Technologies Inc., Pittsburgh, USA
- FORTH, Foundation for Research and Technology Hellas, Heraklion, Greece
- Free University Brussels, Belgium
- Geneva University Hospital, Switzerland
- Heidelberg Universität, Heidelberg, Germany
- Institut de Genetique Moleculaire de Montpellier (IGMM-CNRS), Montpellier, France
- Institute of Macromolecular Chemistry, Academia de Ciencias Checa, Praga, CZ
- Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM), Paris, France
- Institut Pasteur, Paris, France

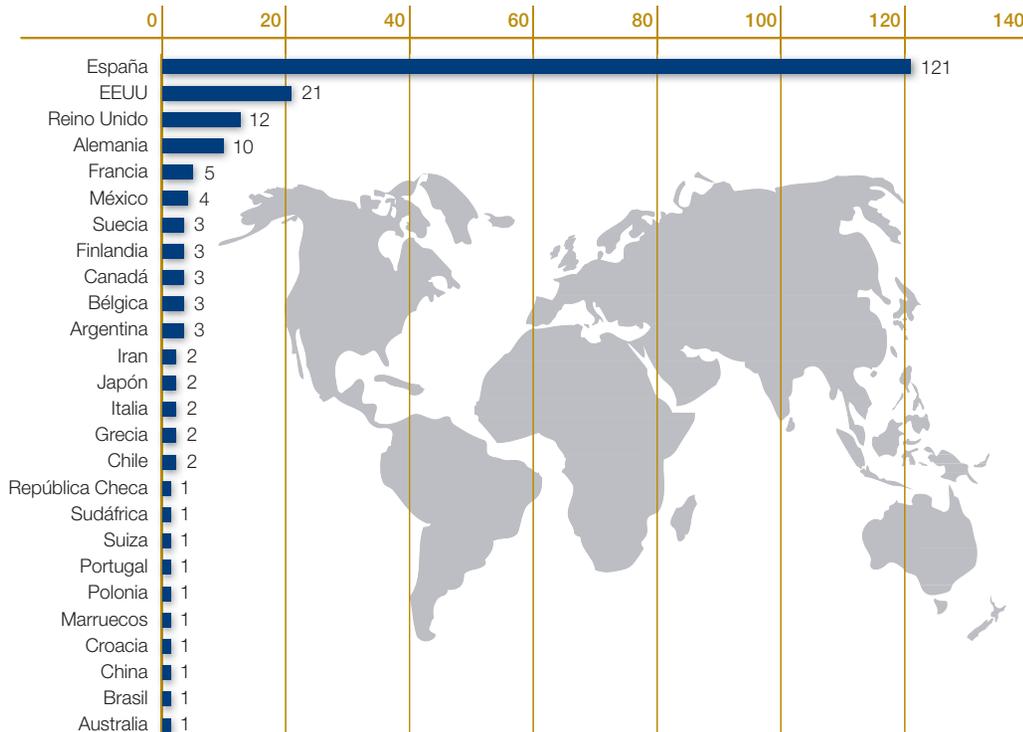
- Politecnico di Milano, Italy
- Johns Hopkins University, Baltimore, USA
- Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden
- Katholieke Universiteit Leuven, Belgium
- King's College London, UK
- Köln Universität, Cologne, Germany
- Laval University Medical Center (CHUL), Quebec, Canada
- Ludwig-Maximilians-Universität München, Germany
- Mashhad University of Medical Sciences, Iran
- Massachusetts Institute of Technology, Boston, USA
- Max-Planck Institute for Immunobiology, Freiburg, Germany
- Medical University Gdansk, Poland
- MRC Laboratory of Molecular Biology, Cambridge, UK
- National Institutes of Health Bethesda, USA
- National Technical University of Athens, Greece
- Okayama University, Japan
- Pontifica Universidad de Chile
- R. Word Jonson Medical School, Piscataway, USA
- Salk Institute, San Diego, USA
- San Raffaele Scientific Institute, Italy
- Sanger Centre, UK
- Sheffield University, UK
- Silence Therapeutics AG, Berlin, Germany
- St. George Hospital Sydney, Australia
- The Royal Veterinary College, London, UK
- Universidad de Buenos Aires, Argentina
- Universidad de Chile
- Universidad de Guadalajara, Mexico
- Universidad de Helsinki, Finland
- Universidad de Kuopio, Finland
- Universidad de Kyoto, Japan
- Universidad de Tetuan, Morocco
- Universidad de Toronto, Canada
- Universidad de Umea, Sweden
- Universidad de Warwick, Coventry, UK
- Universidad Federal de Sao Paulo, Brazil
- Universidad Nacional Autónoma de México
- Universidad Nacional de Quilmas, Buenos Aires, Argentina
- Universidad Nacional del Litoral, Santa Fe, Argentina
- University Clinic of Regensburg, Germany
- University College London, UK
- University of California, San Francisco, USA
- University of Cambridge, UK
- University of Cape Town, South Africa
- University of Edinburgh, UK
- University of Hong Kong, China
- University of Louisville, USA
- University of Newcastle upon Tyne, UK
- University of Nottingham, UK
- University of Pittsburg, USA
- University of Tampere, Finland
- University of Zagreb, Croatia
- Vanderbilt University, Nashville, USA
- Vrije Univeriteit Brussel, Belgium
- Washington University School of Medicine, St. Louis, USA

Cooperación con Centros Científicos Nacionales e Internacionales (2007)

208 Centros y Departamentos



Distribución por países

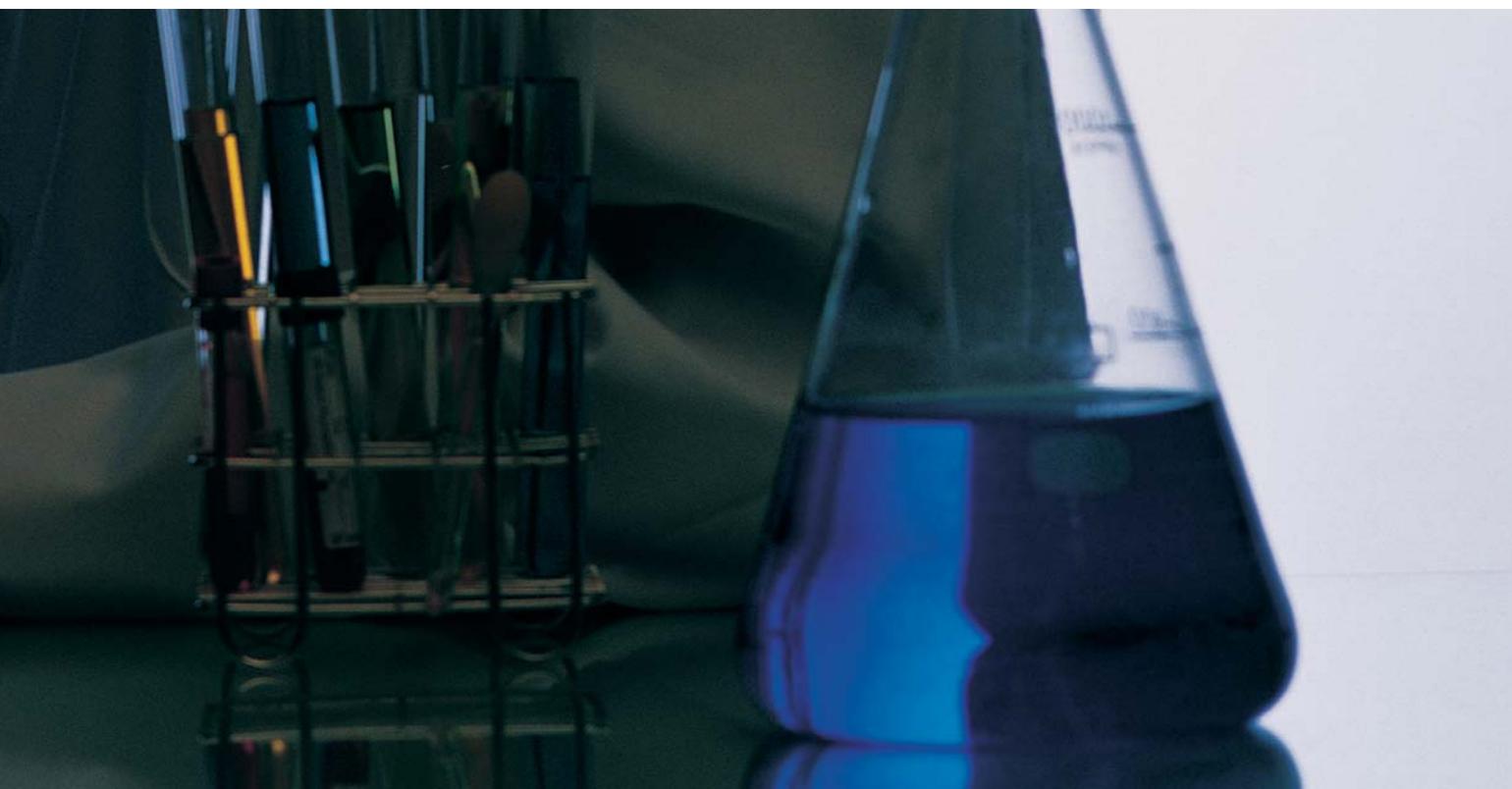








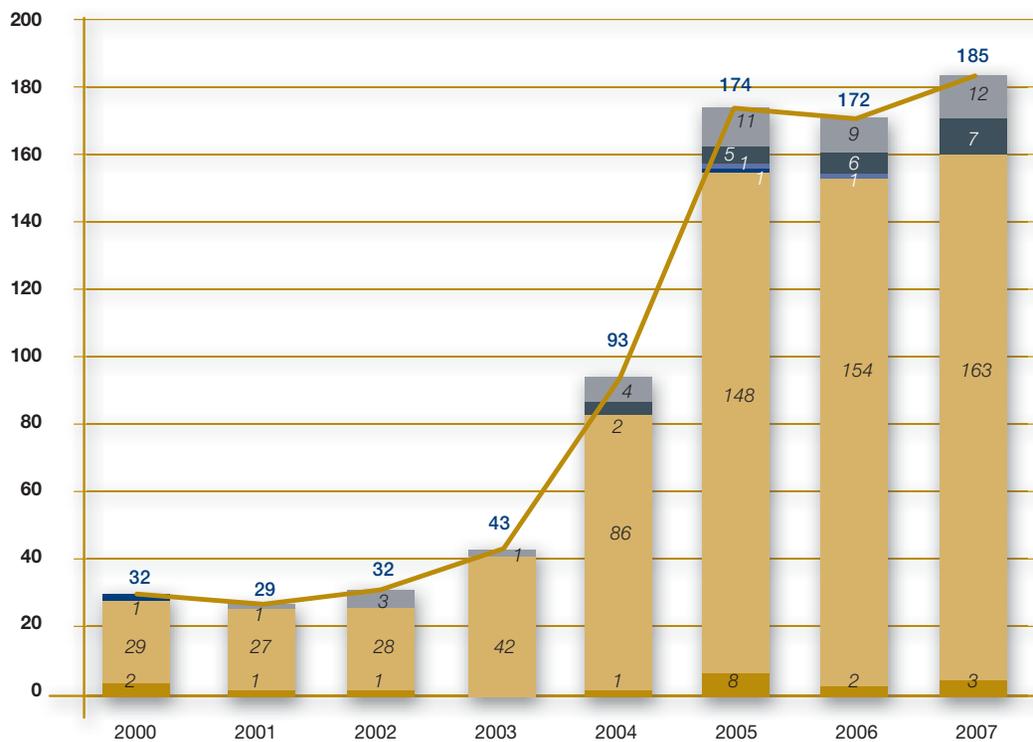
6 · Publicaciones Científicas



MEMORIA CIENTÍFICA - 2007

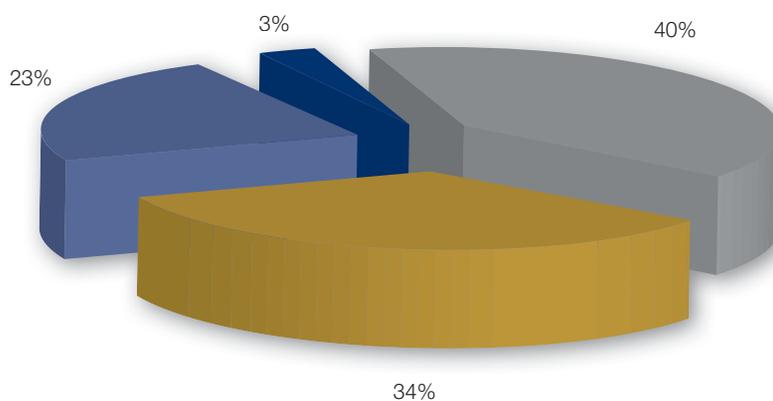
Publicaciones Científicas

Evolución del número de Publicaciones 2000-2007

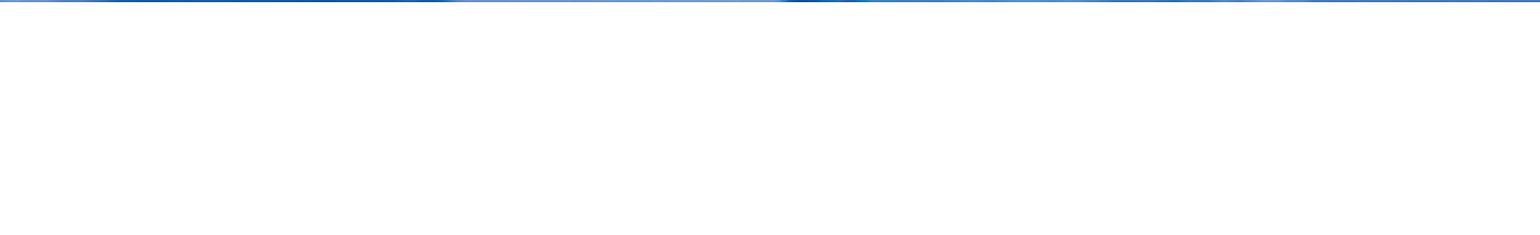


- Capítulos libros (Extranjero)
- Capítulos libros (España)
- Libros (Extranjero)
- Libros (España)
- Artículos Revistas Internacionales
- Artículos Revistas Nacionales

Distribución de las publicaciones por programa científico



- 76 Medicina Regenerativa 40%
- 65 Descubrimiento de Nuevos Fármacos 34%
- 44 Biomedicina 23%
- 5 Servicios Tecnológicos 3%





7 · Otros



MEMORIA CIENTÍFICA - 2007

Donaciones

El CIPF, como fundación sin ánimo de lucro, ha recibido durante el ejercicio 2007 aportaciones y ayudas por parte de asociaciones, fundaciones y empresas para el desarrollo de nuevas líneas de investigación que puedan contribuir al avance científico. Se citan a continuación las entidades que han realizado aportaciones al CIPF durante el año 2007:

- Cibertec
- Instituto Valenciano de Infertilidad
- Química y Medio Ambiente
- Research Experience of Stem Cells in European Society (RESCUES)
- Ferring International Center
- Cardiff University
- Academie of Science Mainz
- F. Hoffman – La Roche Ltd.
- Dr. Nishioka Saburo (Kochi University)
- Sanofi – Aventis Deutschl. GMBH.

Premios y Distinciones

- Premio **“Ausias March Col·lectiu” 2007** concedido por la Asociación Cultural “Amics de la Real Acadèmia de Cultura Valenciana”. (Abril, 2007). El galardón le concede al CIPF en reconocimiento “a su importante labor de investigación en los campos de la Biomedicina, la Medicina Regenerativa y el Descubrimiento de Nuevos Fármacos, que lo convierten en un referente internacional en su campo de actuación.”



- Premio **COCEMFE-CV 2007 (Noviembre, 2007)**. La Confederación de Discapacitados Físicos y Orgánicos de la Comunidad Valenciana entrega al CIPF, el premio COCEMFE 2007, “por su importante labor en el estudio pionero con células madre”.

Patentes

Inventores: E. Pérez Payá, O. Bachs, N. Canela, M. Orases, A. Pineda-Lucena.

Título: Péptidos inhibidores de la actividad catalítica del complejo ciclina A/kinasa 2 dependiente de ciclina.

Nº de depósito: PCT/ES 2007/000366

Fecha de prioridad: 19/06/2007

Inventores: Rosa Farràs, Manuel Rodríguez.

Título: Proteínas de fusión de p53 sin actividad de transcripción y sus aplicaciones.

N. de depósito: PCT/ES2007/000338

Fecha de solicitud: 07/06/2007

Inventores: E. Pérez-Paya, A. Messeguer, M.J. Vicent, G. Malet, M. Orases, L. Mondragón, G. Sanclimens, A. Moure.

Título: Polymer-drug conjugate compounds for the inhibition of apoptosis.

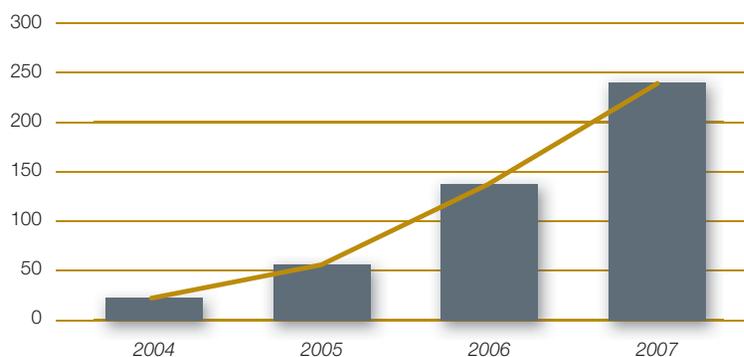
N. de depósito: PXEP 00457/2007

Fecha de prioridad: 21/05/2007

Presencia en Medios de Comunicación

En 2007, el Centro de Investigación Príncipe Felipe ha consolidado su presencia en los medios de comunicación, logrando de nuevo un aumento respecto a los años anteriores respecto al número de noticias en los que el CIPF ha sido el protagonista, con más de 240 noticias publicadas.

Presencia en prensa escrita en España



En 2007 volvió a aumentar la presencia del CIPF en los medios audiovisuales, con más de 20 apariciones en TV y 12 en radio.

Dossier de Prensa

El País, 14 de enero 2007

El Centro Príncipe Felipe detecta otra variante genética del Síndrome de Mohr

EL PAÍS, Valencia
El Centro de Investigación Príncipe Felipe de Valencia (CIPF), dependiente de la Consejería de Sanidad, ha identificado una nueva variante genética del Síndrome de Mohr Tranebjaerg, una enfermedad rara provocada por el funcionamiento anormal de las mitocondrias. El caso identificado, según fuentes de la Generalitat, es el noveno paciente en el mundo y presenta un cuadro patológico caracterizado por sordera desde una edad temprana, posteriormente cursa ceguera y disfonía progresiva, que evoluciona hacia el deterioro mental y la paranoia.

El Laboratorio de Organización Celular del CIPF, dirigido por el doctor José Hernández-Yago, ha descubierto que la causa genética que provoca la enfermedad es una alteración que codifica la proteína TIMM8a, lo que conlleva una reducción sustancial en el número de aminoáci-

dos que componen dicha proteína. Las mitocondrias son estructuras de las células en las que se lleva a cabo la respiración celular, proceso por el que la energía de los alimentos es atrapada y almacenada en moléculas que hacen posible su metabolismo. En las mitocondrias, además, tienen lugar otras funciones de vital importancia como la termogénesis (o generación de calor) y la apoptosis (o muerte celular). Por ello, sostienen fuentes sanitarias, es "vital" el funcionamiento adecuado de la proteína TIMM8a.

Las enfermedades mitocondriales son un grupo heterogéneo de enfermedades raras que pueden dar lugar a cualquier sintoma, en cualquier órgano o tejido y a cualquier edad. Se trata de enfermedades progresivas que afectan al músculo y al sistema nervioso central que pueden manifestarse como miopatías puras, enfermedades neurodegenerativas o una combinación de ambas.

El Mundo (Castellón), 5 de enero de 2007

Desarrollan fármacos que reducen los efectos de las terapias contra el cáncer

CASTELLÓN.- El Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF) de Valencia ha puesto en marcha el primer laboratorio de España que desarrollará medicamentos caracterizados por su capacidad para disminuir los efectos secundarios de tratamientos tan agresivos como los anticancerígenos, según explican desde la Generalitat.

Estos nanofármacos han sido preparados para aumentar su eficacia, al dirigirse específicamente a la zona del cuerpo afectada por la enfermedad, y disminuir los efectos secundarios que provocan estas medicinas al ser administradas.

El nuevo laboratorio del CIPF, que dirige la investigadora María Jesús Vicent, se centra «en una técnica novedosa basada en el desarrollo de nuevos polímeros de gran versatilidad y su aplicación en el

diseño de sistemas de transporte específico de fármacos hasta la zona afectada por la enfermedad, aumentando la efectividad del medicamento y reduciendo su toxicidad para el organismo».

El conseller de Sanidad, Rafael Blasco, destacó «la apuesta del Consell por la medicina del futuro, aumentando la eficacia de los fármacos y mejorando la calidad de vida del paciente, al disminuir los efectos secundarios que provocan los tratamientos».

En este sentido, Blasco apuntó que «los nanofármacos que se desarrollan en el Centro de Investigación Príncipe Felipe podrán ser aplicados en cáncer hormono-dependiente, de mama y próstata, y también en procesos isquémicos con indicación en medicina regenerativa».

Las investigaciones desarrolladas por la doctora María Jesús Vicent han obtenido «buenos resultados» en el diseño de nanofármacos dirigidos a cáncer hormono-dependiente y ha permitido establecer un nuevo concepto de terapia de combinación para cáncer de mama.

Asimismo, se ha podido demostrar que la administración conjunta del tratamiento endocrino y de quimioterapia a través de nanomedicinas permiten obtener mejores resultados que no se consiguen si se administran los fármacos por separado.

Además, junto al Laboratorio de Péptidos y Proteínas del CIPF se han diseñado nanomedicinas aplicables al tratamiento de procesos isquémicos como infartos de miocardio o enfermedades neurodegenerativas, entre otras.

Las Provincias,
29 de enero de 2007

Sanidad respalda la investigación de fármacos contra el dolor

R. E. ■ ALICANTE
El Centro de Investigación Príncipe Felipe desarrolla una investigación básica dirigida a estudiar los mecanismos que provocan la sensación del dolor en los procesos inflamatorios de determinadas enfermedades, como es la irritación intestinal, o en situaciones patológicas, como las quemaduras graves.

En la actualidad, para este tipo de patologías, no existen analgésicos eficaces carentes de los efectos secundarios que acompañan a la morfina y sus derivados, y a los anti-inflamatorios no esteroideos. De hecho, la identificación de nuevos analgésicos continúa siendo un gran reto en biomedicina.

El conseller de Sanitat, Rafael Blasco, subrayó ayer "la necesidad de apoyar la investigación básica sanitaria como el primer escalón del largo proceso que caracteriza el diseño de fármacos eficaces que mejorarán la calidad de vida del paciente".

El objetivo del Laboratorio de Biología Sensorial, que dirige la doctora Rosa Planells, es identificar las proteínas y la señalización molecular implicadas en estos procesos, con el objetivo de generar en el laboratorio nuevas dianas terapéuticas y modelos de estudio que en el futuro permitan diseñar fármacos eficaces contra este tipo de dolor.

Mejora informática

La Conselleria de Sanidad ha destinado un total de 4 millones de euros para mejorar la capacidad del hardware que da soporte al funcionamiento del sistema Abucasis. Esta inversión se ha realizado en dos fases: la primera de ella culminó en noviembre con el aumento del número de procesadores destinados a Abucasis; y ya se ha iniciado la segunda, y más importante, que estará lista en febrero.

De este modo, la conselleria está cumpliendo los plazos en lo relativo a la ampliación de la capacidad del centro de proceso de datos. De la ampliación de este hardware depende la mejora de los tiempos de respuesta del programa y su estabilidad.

Valencia Hui, 21 de abril de 2007

Amics de la RACV entregà els prestigiosos premis Ausias March

José María López Piñero guanyà l'Ausias March individual i el Centre Príncipe Felipe el guardó col·lectiu



J. Piñero
jpiñero@valenciahui.es

L'Hotel Astoria Palace és tot i tot la nit d'ahir de l'entrega de premis Ausias March que com cada any, des de 1989, ve organitzant l'Associació Cultural Amics de la Real Academia de Cultura Valenciana (RACV). El premi Ausias March col·lectiu recau al Centre d'Investigació Príncipe Felipe. El seu director, Rubén Moreno, es mostra molt content en el guardó: "El fet de rebre el premi Ausias March col·lectiu és una gran satisfacció per a nosaltres. Normalment la societat valora la càrrega que té una malaltia, de medicines, etc, però no fa cas de la labor callada que els científics fem cada dia. Estem molt agraïts per rebre esta distinció tan important".

El premi Ausias March individual recau en el cardòleg de medicina José María López Piñero, qui destaca que era "un honor molt gran" i tingué paraules d'agraïment per a Amics de la RACV per la seua "generositat". A més, rebé el guardó de mans del president d'Amics, Antoni Mollà.

Enguany el Premi d'Investigació Vicent Giménez Llorens no s'ha adjudicat.

A l'acte assistí personalitat de la societat civil com el decà de la RACV, Juan Lladó, en la seua esposa Loli Sala, el president de València Hui, Vicent Giménez en la seua esposa, Maria Teresa Estela, el director general del Llibre i Biblioteques Vicent Navarro de Lujan, el secretari d'Amics, Vicent Roulet o el president de Lo Rat, Esteve Tancor.

Foren numeroses les personalitats de la cultura que acudiren com l'escriptor Pedro Alarcón, l'escriptora Maria Jesús Covas, l'acadèmic Vicent Llibre Simó Santanja o el president de l'Associació d'Escriptors en Llengua Valenciana, Aureli López.



RODRIGUEZ P. ARGENTE

1. Antoni Mollà entrega el premi a José Piñero i Rubén Moreno.

2. Rubén Moreno conversant en Juan Lladó i Loli Sala.

3. López Piñero, junt al consorci d'Amics de la RACV.

4. El president de València Hui, Vicent Giménez, i la seua esposa, Maria Teresa Estela.

5. Numeroses persones reben homenajes en premis.

Levante, 29 de noviembre de 2007

GALARDONES

El Centro Príncipe Felipe y Daniel Vidal reciben los premios Cocemfe-CV

Se libran mañana en su tercera edición

Levante-EMV, Valencia
La Confederación de Discapitados Físicos y Orgánicos de la Comunidad Valenciana (Cocemfe-CV), con motivo del Día Internacional de las Personas con Discapacidad, celebrará mañana la entrega de los III Premios Cocemfe-CV en reconocimiento a las instituciones, entidades, personas y organismos que vienen desarrollando una fundamental actuación en favor de las personas con discapacidad y sus familias.

En el camino de la defensa de los derechos de las personas con discapacidad, la Comunidad Valenciana ha avanzado a pasos agigantados en los últimos años, avance que en gran parte se debe a la incansable e importante labor del tejido asociativo de la discapacidad, pero cuya realización hubiese sido imposible sin el trabajo y tesón de otras entidades públicas y privadas que se han volcado en las necesidades de este sector.

Por ello, Cocemfe-CV ha decidido premiar a seis entidades

diferentes para que el importante trabajo que realizan no pase desapercibido, y dicho galardón sirva además de como reconocimiento, como incentivo para continuar su labor.

Los galardonados de este año son el Centro de Investigación Príncipe Felipe, por su importante labor en el estudio pionero con células madre, que abre una puerta a la esperanza en la mejora de la calidad de vida de las personas con discapacidad a través del tratamiento de patologías hasta el momento incurable y la prevención de otras.

También ha sido premiado el deportista paralímpico y medallista Daniel Vidal, por su enorme progreso personal y esfuerzo dentro del mundo del deporte adaptado, batiendo récords y alcanzando metas hasta ahora no conseguidas, lo que supone un gran ejemplo para todas las personas con discapacidad física sobre la posibilidad de superar las limitaciones existentes y conseguir los objetivos marcados.

La Nueva España (Asturias), 13 de diciembre de 2007



Un experto vaticina que en 3 años habrá máquinas para la detección del cáncer

El coste, 6.000 euros, frena la expansión del dispositivo
Valencia

Benjamin Blencowe, investigador de la Universidad de Toronto, pronosticó ayer en Valencia que en tres o cuatro años se generalizarán en el mercado microarrays, analizadores o predictores «baratos y eficaces», que podrán detectar con tiempo enfermedades cancerosas. El doctor Blencowe, uno de los mayores expertos en el desarrollo de microarrays para el estudio de los genes, avanzó que esta técnica ya está aplicándose con éxito en algunos hospitales de Canadá y EE UU. Entre tanto, en Europa se comercializa en clínicas privadas de Holanda, aunque su alto coste, que ronda los 6.000 euros, impide que se generalice por el momento en otras partes del mundo.

El investigador canadiense es uno de los genetistas más relevantes que participan en el Congreso CAMDA, que, por primera vez en su historia, sale de Estados Unidos y se celebra desde ayer en el Centro de Investigación Príncipe Felipe de Valencia. Este congreso reúne a los mejores expertos mundiales en el desarrollo de algoritmos dedicados al análisis del genoma y de expresión de microarrays, que el doctor Joaquín Dopazo, coordinador del encuentro, comparó con los actuales predictores, marcadores o métodos de análisis clínicos.

Heraldo de Aragón, 13 de diciembre de 2007



En tres años se generalizarán los predictores baratos y eficaces para detectar el cáncer

Esta técnica, presentada en Valencia, estudia la relación entre gen y enfermedad centrándose en la interacción de 20.000 genes.

EUROPA PRESS, Valencia | El investigador de la Universidad de Toronto (Canadá) Benjamin Blencowe vaticinó ayer que en tres o cuatro años se desarrollará una técnica de análisis del genoma más barata que las actuales, lo que permitirá universalizar un test para la detección de cánceres y otras enfermedades degenerativas y hereditarias en los hospitales con el objetivo de conseguir "un tratamiento a la carta" para cada paciente. Así, entre otras aplicaciones, permitirá crear medicamentos específicos para cada cáncer, prevenir si se van a producir metástasis, estudiar la idoneidad de aplicar quimioterapia o si una persona tiene predisposición a padecer un tumor.

Blencowe participó ayer en Valencia en el Congreso CAMDA, el más importante del mundo en el campo de análisis de microarrays.

El microarrays es una técnica de alto rendimiento descubierta en 2000 que permite estudiar la relación gen-enfermedad centrada no en analizar un gen único y sus efectos, sino en ver el comportamiento de miles de genes en un solo experimento estudiando sus relaciones, ya que actúan en equipo, lo que permite conocer mejor las enfermedades.

El organizador del Congreso, Joaquín Dopazo, explicó que este sistema da la posibilidad de tener un análisis individualizado de cada uno de los 20.000 genes en un solo con la misma facilidad que se realiza un análisis de sangre. "Sería como realizar 20.000 análisis de sangre paralelos", comparó.

De este modo, una vez hecha la biopsia, el análisis de microarrays del ADN da una serie de valores numéricos que posteriormente los analizadores de datos, mediante algoritmos, estudian para determinar qué genes son responsables del cáncer. Los resultados se conocen en dos días. Así, aunque se desconozca la función de un gen, se puede determinar si es un marcador de un cáncer.

Por el momento, esta tecnología se está aplicando al estudio de los cánceres de mayor prevalencia, como el de mama, colon o próstata, ya que resulta más fácil la biopsia que en otros tipos de enfermedades, como las cardiovasculares, pero con el desarrollo de la microcirugía, en "un futuro no muy lejano" se aplicará a otras dolencias, señaló Dopazo.

El problema de esta técnica es el alto coste, ya que ronda los 2.000 euros. Por ello, los científicos confían en obtener en tres años una tecnología lo suficientemente barata como para universalizar estas pruebas.

Investigan biomateriales para regenerar las células dañadas del sistema nervioso

VALENCIA.— Científicos valencianos desarrollan una línea de investigación que evalúa materiales biocompatibles que podrían servir para la regeneración de zonas dañadas del sistema nervioso periférico, según informaron fuentes del Hospital General de Valencia.

La investigación es dirigida por el doctor José Miguel Soria en la Fundación Investigación Hospital General de Valencia, en colaboración con el doctor Manuel Monleón, del Instituto de Biomateriales de la Universidad Politécnica de Valen-

cia, y el doctor Juan Antonio Barcia, del Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF) de Valencia.

El trabajo destaca la identificación de un biomaterial polimérico —de carácter sintético y compuesto esencialmente de unidades estructurales repetidas llamadas monómeros— que permite ser recubierto superficialmente por células nerviosas denominadas «Células de Schwann».

El estudio muestra cómo dichas células colonizan completamente la superficie de este biomaterial y,

además, resultan viables funcionalmente.

Estas células, que en el ser humano se encuentran recubriendo a los nervios, resultan imprescindibles para la correcta transmisión nerviosa a través de ellos.

Las fuentes indicaron que el uso clínico de estos biomateriales «como sostén o andamio para estas células nerviosas resultaría de gran interés en estrategias neuroregenerativas, con el fin de poder asistir a la reparación de nervio periférico tras una lesión o un proceso degenerativo».

INVESTIGACIÓN

Demuestran en ratas que la epilepsia se puede tratar con células madre

Los científicos acreditan la eficacia del trasplante neuronal

Levante-EMV, Valencia. Una investigación del Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF) ha demostrado en animales de experimentación que las interneuronas GABAérgicas obtenidas de la diferenciación de células madre fetales son eficaces para tratar la epilepsia causada por las alteraciones del sistema GABAérgico del cerebro, según informó la Generalitat en un comunicado.

Con este trabajo, los investigadores «han confirmado la extraordinaria capacidad de migración de los precursores neuronales cuando son trasplanta-

dos en un cerebro normal de ratón», lo que supone una gran ventaja a la hora de tratar grandes áreas del cerebro.

Las características demostradas por estos precursores neuronales los convierten en «ideales» para emplearlos en terapia celular contra la epilepsia, ya que «podrían corregir las alteraciones del sistema GABA-

érgico, que es una de sus principales causas, y paliar las crisis epilépticas incrementando la inhibición local».

Este trabajo científico, desarrollado por el Laboratorio de Regeneración Celular del Centro de Investigación Príncipe Felipe, que dirige el doctor Manuel Álvarez Dolado, ha sido publicado recientemente en la revista de la Sociedad Americana de Neurociencia.

El laboratorio de regeneración celular trasplante precursores neuronales en varios modelos animales de epilepsia, una enfermedad que afecta al 0,7% de la población.

■ Los autores esperan paliar las crisis epilépticas al inhibir las causas

TECNOLOGÍA

Un microscopio del centro Príncipe Felipe permite ver las conexiones de las neuronas

El CIPF dispone del único equipo de España que rebasa el límite de la resolución óptica

Pilar G. del Burgo, Valencia. «Romper una célula para estudiarla es como destruir una ciudad con un terremoto; se queda desolada y en unas circunstancias muy difíciles para estudiar lo que hoy en su interior». Con este ejemplo tan gráfico se apoyó ayer la investigadora y directora del Laboratorio de Esclerosis Múltiple, María Burgal, para explicar los beneficios que los científicos del Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF) de Valencia obtienen a diario al trabajar con avanzados microscopios, como el Confocal 4 Pi, el único que hay en España, que permite navegar por el interior de las neuronas vivas.

María Burgal explicó ayer a Levante-EMV que el padre de la inteligencia artificial, Marvin Minsky, definió el principio de la microscopía con local hace 50 años, al pensar que adentrarse en el interior del cerebro para conocer la red de conexiones neuronales podría explicar el funcionamiento del mismo. El científico pretendía cartografiar el cerebro para posteriormente reproducirlo en el laboratorio.

La óptica tradicional no servía para adentrarse en el mar interior de las redes neuronales del cerebro y entonces Minsky creó un haz de luz biónico, en aspa, como un reloj de arena, que disponía de una enorme potencia para iluminar un solo punto por muy pequeño que fuera.

Trabajar con células vivas

«La ventaja de la microscopía confocal es que permite trabajar con células vivas y hacer secciones virtuales, sin necesidad de

■ «La microscopía confocal permite trabajar con células vivas»



LOS INVESTIGADORES. María Burgal (segunda a la derecha) y sus colaboradores con la lente confocal.

Escuchar el lenguaje de las células

El Centro de Investigación Príncipe Felipe celebró ayer una jornada para presentar las últimas novedades tecnológicas que permiten estudiar el cerebro. La actividad se organizó en cuatro talleres de trabajo que forman parte de los prolegómenos del XII congreso de la Sociedad Española de Neurociencia que hoy comienza en Valencia.

El catedrático e investigador José Manuel García-Verdugo expresó que en el primero de los talleres se mostró a los estudiantes las diferentes lentes de microscopía para visualizar las células. «Lo que se pretende es mostrar cómo usar los nuevos instrumentos que existen en muy pocos centros», agregó el

científico, quien añadió que el segundo taller versó sobre el estudio de las diferentes moléculas y factores (silabas) que permiten conocer el lenguaje de las neuronas, así como de la fabricación artificial de esas moléculas para estudiar sus reacciones. El tercero se dedicó a «escuchar a las células» a través de técnicas de electrofisiología, «para ver cómo se comunican y hablan entre sí». Cuando se hace un trasplante de células en el cerebro hay que ver si han conectado o no con las células vecinas, como actúan, si son lentas, rápidas... Y el último se centró en estudiar el comportamiento de los animales que han recibido un tratamiento con esas células.

«cortar las células, para estudiar las conexiones con otras células», expresó la investigadora, quien agregó que trabajar con el microscopio Confocal 4 Pi permite rebasar el límite de la resolución de la óptica hasta 90 nanómetros. La lente mejora la resolución por la difracción de la luz.

Los investigadores del CIPF pueden analizar los diferentes elementos del citoesqueleto de las células que es fundamental para conocer sus funciones. De hecho, el CIPF adquirió este equipo a instancias de la doctora Burgal que lo solicitó para estudiar qué factores intervienen en la rotura de los axones (conexiones inter neuronales, semejantes a cables eléctricos que conectan las neuronas) que es lo que ocasiona la esclerosis múltiple, a fin de identificarla y diseñar un tratamiento.

Valencia tendrá las primeras salas para la aplicación clínica de células madre

REDACCIÓN ■ VALENCIA

El Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF) de Valencia ultima los preparativos para construir las primeras «salas blancas» —esterilizadas de España para la aplicación clínica de células madre con fines terapéuticos, según la Generalitat.

Las instalaciones ocuparán una superficie aproximada de 250 o 300 metros cuadrados, superior al resto de salas blancas que existen en otros países europeos. Su construcción forma parte de las actuaciones previstas en el programa de Medicina Regenerativa 2005-2008, en el que la Conselleria de Sanidad ha invertido 18 millones de euros en colaboración con el Ministerio.

El uso de células madre con fines clínicos en pacientes no está aún contemplado en la legislación. Cuando las salas estén disponibles, su utilización «estará condicionada tanto a la existencia de una legislación que permita el uso en humanos, como al avance de las investigaciones con células madre».

ESTUDIO VALENCIANO

La esclerosis afectará en 2010 a 400.000 europeos

El Centro de Investigación Príncipe Felipe de Valencia ha elaborado el primer estudio sobre la incidencia global de la esclerosis múltiple, que demuestra que en el próximo año 2010 afectará a 400.000 europeos. El informe revela el avance de esta dolencia del sistema nervioso central que suele afectar a adultos jóvenes y se manifiesta en síntomas como debilidad, temblor, problemas de habla o incontinencia urinaria.

La Razón, 20 de septiembre de 2007

Valencia elabora el catálogo más completo del filoma

Permitirá realizar estudios evolutivos más exactos y diseñar mejores prácticas sanitarias

Los datos permitirán buscar e identificar qué genes humanos están presentes de forma idéntica en animales.

L. N.

VALENCIA.- La revista científica «Genome Biology» ha publicado el catálogo con las genealogías de todos los genes humanos conocidos realizado por el Centro de Investigación Príncipe Felipe de Valencia (CIPF), informan fuentes de la Conselleria de Sanidad.

La disponibilidad de este filoma humano de alta precisión permitirá la realización de estudios evolutivos de mayor exactitud y hará posible el diseño de prácticas sanitarias más eficaces, según las mismas fuentes.

Los datos obtenidos en esta investigación permitirán buscar e identificar qué genes humanos están presentes de forma idéntica en animales, lo que permitirá a los científicos diseñar y validar modelos animales e in vitro con las características necesarias para estudiar con mayor precisión una determinada enfermedad humana.

El proyecto ha sido coordinado por el doctor Antonio Gabaldón, miembro del Departamento de Bioinformática del Centro de Investigación Príncipe Felipe, y ha contado con la colaboración del Centro Nacional de Supercomputación de Barcelona y del Instituto

Nacional de Bioinformática. Los científicos han empleado durante dos meses 150 procesadores del supercomputador MareNostrum, perteneciente al Centro Nacional de Supercomputación de Barcelona.

Para llevarlo a cabo, los investigadores han utilizado recursos computacionales extraordinarios, de tal forma que el cálculo realizado

El cálculo equivaldría al trabajo sin interrupción de un ordenador durante 42 años

equivaldría al trabajo sin interrupciones de un ordenador personal convencional durante nada menos que 42 años.

La investigación ha demostrado que de los 21.926 genes humanos estudiados, aproximadamente el 98%, un total de 21.278, son genes presentes también en otras especies.

En total se han reconstruido 124.440 filogenias, comparando hasta cinco diferentes modelos evolutivos para lograr la máxima fiabilidad en los resultados. También se han analizado 699.367 proteínas pertenecientes a 39 especies pluricelulares, desde plantas a humanos.

El estudio señala también que a lo largo de su evolución, los genes han



El conseller de Sanidad, Manuel Cervera

sufrido una elevada cantidad de variaciones. Además, se ha demostrado que durante el surgimiento de los animales vertebrados se produjo al menos una duplicación completa de todo el genoma.

«Ya somos un referente científico»

El conseller de Sanidad, Manuel Cervera, destacó que la investigación valenciana es un referente para los científicos de todo el mundo por la relevancia de sus

descubrimientos, como fruto del esfuerzo». El responsable de la sociedad valenciana apuntó que el CIPF «nacó como la mayor apuesta de la Generalitat por la investigación biomédica y en pocos años ha protagonizado algunos de los avances más importantes del panorama científico internacional».

Valencia Hui,
30 de septiembre de 2007

SANIDAD

El CIPF diseña el programa más completo de análisis de genoma

El departamento de Bioinformática del Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF) ha diseñado el paquete de programas más completo que existe en la actualidad para analizar datos procedentes de la técnica de análisis del genoma conocida como 'microarrays'. Este método es cada vez más utilizado por los investigadores y permite estudiar de forma simultánea y en un sólo experimento la actividad de todos los genes del genoma.

El conjunto de herramientas bioinformáticas diseñadas en el CIPF, conocidas como GEPAS, es de uso gratuito a través de Internet. Según los datos del departamento de bioinformática, son alrededor de 500 los experimentos analizados por día por parte de laboratorios de investigación de todo el mundo. Por zonas geográficas, Estados Unidos representa casi el 20% de los experimentos. Alemania, Reino Unido y Francia también usan estos servicios.

ABC, 7 de mayo de 2007

El CIPF Investiga nuevos métodos para predecir la toxicidad sin recurrir a animales

La ley obliga a analizar más de 30.000 moléculas nuevas para evaluar el riesgo de estos productos químicos en humanos. Los hospitales valencianos utilizan esta técnica para los tratamientos oncológicos

Un riesgo
VALENCIA.- Cálculos que predicen el riesgo de toxicidad en humanos de un producto químico antes de probarlo en animales, lo que supone un ahorro de costes y tiempo, así como un avance en la seguridad de los productos químicos que se comercializan en el mercado.

El laboratorio de Bioinformática del Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF) ha desarrollado un método que permite predecir la toxicidad de los productos químicos antes de probarlos en animales. Este método se basa en el análisis de los genes humanos que se activan o desactivan en respuesta a un producto químico. Los datos obtenidos se comparan con los de un grupo de control humano.

Este método se utiliza para evaluar el riesgo de toxicidad de los productos químicos que se comercializan en el mercado. Los datos obtenidos se comparan con los de un grupo de control humano.



Un laboratorio del centro valenciano.

El laboratorio valenciano es uno de los pocos de Europa que tiene las dos ramas de la química integradas

Los actuales métodos que evalúan la toxicidad utilizan animales y tienen un gran coste económico

Las nuevas tecnologías permiten analizar las propiedades de millones de células a gran velocidad

de esta tecnología para evaluar el riesgo de toxicidad de los productos químicos que se comercializan en el mercado. Los datos obtenidos se comparan con los de un grupo de control humano.

Este método se utiliza para evaluar el riesgo de toxicidad de los productos químicos que se comercializan en el mercado. Los datos obtenidos se comparan con los de un grupo de control humano.

Levante,
26 de mayo de 2007

El centro Príncipe Felipe estudia cómo bloquear la transmisión del virus VIH entre las células

El equipo valenciano pretende encontrar nuevas dianas para desarrollar fármacos antivirales

SIDA
El Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF) está acordando un poco más el momento en que se pueda decir que el virus del SIDA está controlado. Según anunció ayer, se ha abierto una línea de investigación que tiene por objeto bloquear la transmisión del virus. Se ha descubierto que el VIH se transmite mediante la interacción entre el ácido ribonucleico del virus y una proteína codificada como REV. El CIPF pretende impedir esa transmisión.

La principal esperanza es que estas investigaciones permitan permitir en el futuro «diseñar dianas» para desarrollar nuevos fármacos antivirales. Según explicó el doctor José Gallego, que dirige esta investigación en el Príncipe Felipe, el ácido ribonucleico (ARN) no solo es un mensajero de la información genética. También es capaz de construir estructuras similares a las que forman las proteínas, y dichas estructuras son especialmente abundantes en microorganismos como el virus del SIDA.



El equipo del doctor José Gallego, segundo por la derecha, junto a sus colaboradores en el Príncipe Felipe.

El ARN del SIDA forma una estructura (RRE) que, dicho de forma sencilla, permite la transmisión de un virus desde el momento hasta el citoplasma de la célula hospedadora. En el citoplasma, las moléculas de ácido ribonucleico del virus son empaquetadas en formas de marcos particulados para invadir otras células.

Lo que está investigando el equipo del doctor Gallego es la posibilidad de poner una barrera a la transmisión del virus desde

su origen. La idea consiste en diseñar una molécula que se una a la estructura que forma el ARN y le impida salir para invadir otras células. Para ello están empleando métodos computacionales que analizan el encaje físico de pequeñas moléculas orgánicas sobre la superficie de la estructura tridimensional de RRE.

Por otro lado, el Laboratorio de Moléculas Orgánicas del CIPF, dirigido por el doctor Santos Fustero, participa también en este proyecto sintetizando moléculas capaces de «enganar» óptimamente a la estructura RRE y bloquear así el ciclo de vida del virus.

Según indicaron desde el Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF) de Valencia, se trata de la primera línea de investigación que tiene este centro en relación con el SIDA.

El conseller Blasco señaló que la inversión de la Generalitat en investigación se ha incrementado un 38,3% en los últimos siete años. Respecto al ejercicio en marcha, afirmó que se han comprometido más de 20 millones.

Técnica revolucionaria
Este revolucionario sistema permite el análisis de la toxicidad de los productos químicos que se comercializan en el mercado. Los datos obtenidos se comparan con los de un grupo de control humano.

Investigadores de Valencia recuperan la capacidad de aprender en ratas con fallo hepático

El Valencia. Especialistas del Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF) de Valencia han conseguido recuperar la capacidad de aprendizaje en ratas con fallo hepático, un logro que supone un paso más en el camino hacia el diseño de un tratamiento eficaz para recuperar las facultades intelectuales en enfermos que sufren una afección en el hígado grave, como son los pacientes que sufren cirrosis, informaron fuentes de la Consejería de Sanidad.

El trabajo científico, publicado en el número de agosto de la prestigiosa revista *Hepatology* por el Laboratorio de Neurobiología que el CIPF, ha demostrado en ratas de experimentación algo que ya sospechaban los científicos, que la neuroinflamación que puede provocar una enfermedad hepática en su estado avanzado es la causante de la pérdida progresiva de la capacidad intelectual en el paciente.

Los animales enfermos fueron tratados con un antiinflamatorio, y en poco tiempo recuperaron por completo la capacidad cognitiva que habían perdido. Las ratas superaron con éxito un test consistente en recorrer en varias ocasiones un laberinto y asociar los colores blanco y negro a la presencia o no de alimento, explicaron. Los expertos subrayan que este descubrimiento se ha realizado en animales y no en humanos, de forma que la aplicación clínica de este tratamiento provocaría graves daños secundarios en el riñón del paciente cirrótico.

Según explican los autores del artículo, el verdadero valor del trabajo científico radica en que por primera vez se ha confirmado que la inflamación que se produce en pacientes cirróticos también afecta al cerebro y contribuye a la pérdida de capacidad de aprendizaje.

El estudio señala que las alteraciones cognitivas están producidas en gran parte por la incapacidad del hígado enfermo para eliminar al amoníaco. Al llegar a sustancia al cerebro de forma excesiva, provoca inflamación y deficiencias en el funcionamiento del glutamato, el principal neurotransmisor del cerebro, de forma que disminuye la capacidad intelectual en el paciente.

El camino ahora es el de diseñar un antiinflamatorio para los pacientes sin los efectos secundarios adversos para el riñón.

SANIDAD

La Torre de Babel de la investigación médica

El Centro de Investigación Príncipe Felipe cuenta con más de 300 investigadores de más de 20 nacionalidades distintas

La fuga de cerebros ya no existe en la Comunitat, al contrario, ahora científicos de todo el mundo llegan a los centros valencianos.

E. F.

VALENCIA. La ciencia no conoce fronteras, conflictos políticos o de lenguas. Cada día, más de 300 investigadores de más de 20 nacionalidades diferentes unen sus esfuerzos para desarrollar sus trabajos de investigación y convertir al Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF) en uno de los centros de mayor importancia nacional e internacional.

En la actualidad, la población extranjera representa casi el 20 por ciento del personal del Centro de Investigación Príncipe Felipe. En sus laboratorios conviven científicos de países como Estados Unidos, Irán, Australia, Alemania o Reino Unido. El consejero de Sanidad, Rafael Blasco, asegura que la Comunitat Valenciana es tierra de oportunidades también para los científicos de todo el mundo que encuentran aquí los centros de investigación más avanzados y la oportunidad de desarrollar todos sus proyectos.

La puesta en marcha del CIPF

en marzo de 2005, ha permitido también el retorno de decenas de científicos españoles que en su día decidieron marcharse del país para desarrollar su carrera como investigadores en el extranjero, y que ahora han comprobado las excelentes condiciones de los centros de investigación de la Comunitat.

Entre los destacados científicos extranjeros del CIPF se encuentra el científico serbio doctor Miroslav Stokovic, quien ocupa el puesto de subdirector del Centro y dirige el Laboratorio de Reprogramación Celular.

El profesor Stokovic fue subdirector del Centro de Biología de Células Troncales y Genética Evolutiva de la Universidad de Newcastle. Este científico ha sido el primero en el mundo en aplicar las técnicas de transferencia nuclear o clonación terapéutica utilizando células humanas. Esta tecnología posibilitará la aplicación del avance con células troncales embrionarias en el ser humano, al permitir la generación de células indiferenciadas a partir de las propias células del individuo, evitando así un posible rechazo.

se ha incrementado un 38,5 por ciento, de forma que se ha pasado de realizar una inversión en el año 2000 de 7.904.580 euros a 20.515.000 euros en el ejercicio 2007. La política de formación de los jóvenes investigadores es otro de los factores que atraen a los futuros científicos de todo el mundo, que se benefician de las diferentes becas existentes y de los programas de predoctorado y postdoctorado. La Consejería de Sanidad impulsa, a través de centros de investigación como el Príncipe Felipe en Valencia, diferentes programas docentes que ofrecen a estudiantes y licenciados universitarios la posibilidad de comenzar su carrera científica en investigación sanitaria.

A través de sus programas científicos, el Centro de Investigación Príncipe Felipe ha ofrecido la oportunidad de desarrollar tesis doctorales de excelencia a los estudiantes universitarios mejor cualificados. En 2006, el número de futuros investigadores que participaron en este programa predoctoral fue de 80 licenciados, un 18 por ciento más que en 2005 y casi un 60 por ciento desde 2002. Las siete tesis doctorales defendidas por investigadores del CIPF se han centrado en diferentes aspectos de la medicina regenerativa, biomedicina y descubrimiento de nuevos fármacos.

En esta línea de crecimiento se ha situado también el programa de formación posdoctoral del CIPEA lo largo de 2006, 24 doctores han desarrollado su trabajo en los diferentes grupos de investigación del centro. Los estudiantes universitarios tienen también la posibilidad de

Lo último en formación de médicos

El Hospital de la Vega Baja ha comenzado a aplicar las nuevas tecnologías de la comunicación, como Internet para acercar la formación continua al personal sanitario del hospital. El e-learning es una nueva herramienta para que los profesionales médicos puedan acceder a los conocimientos actualizados que necesitan para el desarrollo de su profesión diaria, y por tanto, en la mejora en la prestación de los cuidados a los pacientes. Los posibles debates con charlas en tiempo real.

Investigación Cisión Inovación ALUD



El presidente Camps junto al consejero de Sanidad, Rafael Blasco



El número de científicos que regresa a Valencia ha aumentado

formarse y conocer en profundidad su futuro trabajo científico mediante el programa de prácticas de laboratorio dirigido a estudiantes de segundo ciclo de carrera. Los convenios firmados por el CIPF y las diferentes universidades

El presupuesto en investigación crece un 40 por ciento en los últimos siete años

valencianas han permitido que en 2006, una docena de estudiantes colaboraran en importantes proyectos de investigación sin que todavía hayan finalizado su carrera universitaria. Así, desde la Generalitat se ha invertido para que los jóvenes reciban la mejor formación posible representando el futuro de la investigación valenciana y la esperanza para en-

contrar mejores tratamientos para combatir las enfermedades. El programa docente incluye también la oferta de prácticas a estudiantes de formación profesional. De esta forma, los estudiantes de Ciclo Superior de Formación Profesional de Institutos de Enseñanza Secundaria pueden completar sus conocimientos en los laboratorios del Centro de Investigación Príncipe Felipe.

La gran oferta de cursos y seminarios que organiza el CIPF es otro de los atractivos que presenta este Centro para los jóvenes investigadores. A lo largo de 2006, se han organizado cuatro reuniones científicas de gran nivel, 15 cursos que en su mayoría tuvieron carácter internacional y 31 seminarios científicos dirigidos tanto a los grupos de investigación internos como a los centros de investigación biomédica y hospitalaria de la Comunitat Valenciana. Una apuesta que sin lugar a dudas dará sus frutos y mejorará en la calidad de vida de los valencianos.

200 expertos analizarán en Valencia los avances en genética

El Centro Príncipe Felipe acogerá un prestigioso congreso que por primera vez sale de EE. UU.

EFE ■ VALENCIA

El Centro de Investigación Príncipe Felipe de Valencia acogerá a finales de este año el Congreso más prestigioso del mundo en el campo del análisis de microarrays y de la expresión de los genes, y en el que participarán más de 200 expertos, informaron fuentes de la Generalitat Valenciana.

Por primera vez desde su creación hace siete años, el Congreso "CAMDA" sale fuera de Estados Unidos y ha elegido Valencia como la primera ciudad no estadounidense para acoger este encuentro.

Este Congreso reúne a los mayores expertos en el desarrollo de los algoritmos y programas que serán utilizados después en los laboratorios de todo el mundo dedicados al análisis del genoma y de microarrays.

Entre los ponentes invitados se encuentran destacados especialistas en este campo como Martin Vingron, del Max-Planck-Institut fuer Molekulare Genetik de Berlín, Yves Moreau, del K.U. Leuven de Bélgica, Simon M. Lin, del Robert H. Lurie Cancer Center de la Universidad de Chicago, o Sandrine Du-

doit, de la Universidad de Berkeley en California.

Aunque todavía no se aplica clinicamente, el potencial del análisis de microarrays permitirá analizar el genoma completo en tumores y

El análisis completo del genoma permitirá en el futuro tratamientos más específicos para luchar contra cada enfermedad

enfermedades congénitas, clasificar estas patologías, comparar el comportamiento de los genes en cada una de ellas y elegir así qué tratamiento es el adecuado.

Desde principios de año, el Centro de Investigación Príncipe Felipe cuenta con un nuevo servicio integrado de microarrays de ADN. Este Servicio, que dirige el doctor David Blesa, permite realizar un análisis completo del genoma con el que se puede detectar qué genes están alterados en cada enfermedad, y en un futuro se podrá diseñar tratamientos específicos para cada patología.

El Mundo,
31 de enero de 2007

Sanidad trata la epilepsia con células madre fetales sobre ratones enfermos

VALENCIA.— Una investigación desarrollada en el Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF) ha demostrado en animales de experimentación que las interneuronas GABAérgicas obtenidas de la diferenciación de células madre fetales son eficaces para tratar la epilepsia causada por las alteraciones del sistema GABAérgico del cerebro.

El conseller de Sanidad, Rafael Blasco, explicó ayer que la sanidad pública valenciana «apuesta por investigar nuevos tratamientos que contribuyan a mejorar la calidad de vida del paciente».

Los investigadores han confirmado la extraordinaria capacidad de migración de los precusores neuronales cuando son trasplantados en un cerebro normal de ratón. Ello supone por sí mismo una gran ventaja a la hora de tratar grandes áreas del cerebro.

Sin embargo, aún más importante es la demostración de que los precusores implantados se diferencian a interneuronas maduras y son plenamente funcionales, llegando a modificar de forma local y específica la actividad inhibitoria cortical.

Este trabajo científico, desarrollado por el Laboratorio de Regeneración Celular del Centro de Investigación Príncipe Felipe, que dirige el doctor Manuel Álvarez Dolado, ha sido publicado recientemente en la revista de la Sociedad Americana de Neurociencia.

Blasco destacó «los grandes logros científicos publicados por la investigación sanitaria valenciana en los últimos tiempos, como resultado del apoyo del Consell a los diferentes centros de investigación que hay repartidos en la Comunidad Valenciana».

En este sentido, el máximo responsable de la sanidad valenciana apuntó que «los 200 millones de euros que la Conselleria de Sanidad prevé invertir hasta 2010 dentro del Plan Estratégico de Investigación Sanitaria y Biomédica».

Precusores neuronales

Las características demostradas por estos precusores neuronales los convierten en ideales para su uso en terapia celular contra la epilepsia, ya que podrían corregir las alteraciones del sistema GABAérgico, una de sus principales causas, y paliar las crisis epilépticas incrementando selectivamente la inhibición local.

De reciente creación, el Laboratorio de Regeneración Celular es uno de los diez grupos de investigación que integran actualmente el Área de Medicina Regenerativa del Centro de Investigación Príncipe Felipe.

Sanidad en colaboración con el Instituto Carlos III de Madrid financia el programa de Medicina Regenerativa del CIPF, con un presupuesto que asciende a los 18 millones de euros para el período 2005-2008.

Actualmente, el Laboratorio de Regeneración Celular realiza trasplantes de precusores neuronales en diversos modelos animales de epilepsia para tratar de paliar esta grave dolencia que afecta a cerca del 0,7% de la población.

La Verdad de Alicante, 2 de mayo de 2007

Relacionan el alto consumo intermitente de alcohol y la muerte neuronal en los jóvenes

Expertos del Centro Príncipe Felipe de Valencia creen que este hábito está relacionado con la aparición de dificultades de aprendizaje

LA VERDAD ALICANTE

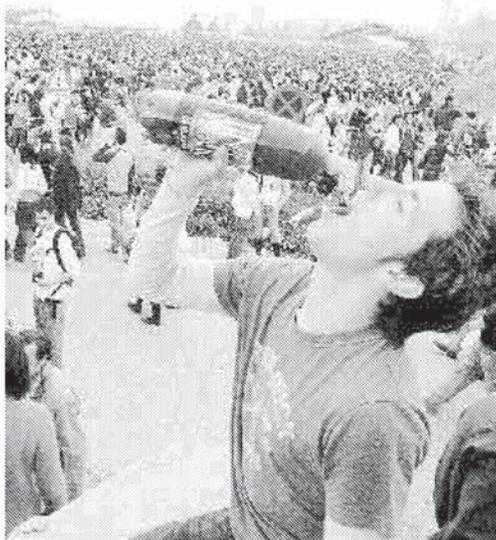
Expertos del Centro de Investigación Príncipe Felipe de Valencia han demostrado en un experimento la relación entre el elevado consumo de alcohol de forma intermitente y la muerte neuronal durante la adolescencia. Según ese estudio, dado a conocer ayer por la Generalitat Valenciana, el alcohol puede causar problemas de atención, memoria y aprendizaje y las alteraciones cognitivas pueden tener carácter permanente y llegar a la etapa adulta.

Concreta la investigación que la ingesta de altas dosis de alcohol de forma intermitente durante la adolescencia, como sucede en el patrón de consumo de los jóvenes que beben principalmente los fines de semana, está asociada a la muerte neuronal y a la aparición de dificultades en los procesos cognitivos y de aprendizaje de los adolescentes.

La investigación, realizada por el Laboratorio de Patología Celular del CIPF que dirige la doctora Consuelo Guerri, se ha llevado a cabo en varias ratas de 30 días de edad a las que se administró, durante dos semanas, dosis intermitentes de alcohol.

Entre las 24 y las 48 horas desde la última administración de alcohol, los investigadores evaluaron la neurotoxicidad en un grupo de esos animales; las funciones cognitivas y motoras en otro conjunto de ratas; y realizaron pruebas de conducta a un tercer grupo de animales a los que se les siguió exponiendo a etanol hasta la edad adulta.

Los resultados obtenidos en el experimento del Centro de Investigación Príncipe Felipe apuntan a que el consumo de elevadas cantidades de alcohol de forma intermitente durante la adolescencia induce en el cerebro a un aumento de mediadores inflamatorios



'BOTELLÓN'. Grupos de jóvenes reunidos para beber. / EFE

asociados con la muerte neuronal en ciertas áreas cerebrales como la corteza prefrontal, hipocampo y cerebelo.

Tras estudiar el comportamiento de los animales, los científicos comprobaron que se habían producido alteraciones en los procesos cognitivos, incluyendo memoria espacial y no espacial, como los de aprendizaje. Un desorden cognitivo que también presentaban las ratas adultas.

De esa forma, la investigación demuestra la hipótesis de que dosis intermitentes de alcohol durante la adolescencia en roedores inducen neurotoxicidad y afectan al proceso natural de reestructuración del cerebro adolescente al adulto, causando alteraciones cognitivas y de conducta

que pueden ser permanentes.

Desde la Generalitat se destaca que el experimento realizado en animales en el CIPF corrobora los datos obtenidos en humanos por la investigadora Susan E. Tapert, profesora del Departamento de Psiquiatría de la Universidad de San Diego en Estados Unidos. Tapert, tras comparar los estudios realizados con adolescentes que bebían ocasionalmente y otros que eran bebedores habituales, comprobó que estos últimos recordaban un 10% menos de la información verbal y no verbal que se les había proporcionado en la sesión. Además, se pudo observar que su capacidad de atención era significativamente peor e inferior respecto a los bebedores ocasionales.

GENÓMICA GENEALOGÍA DE GENES HUMANOS

Un grupo de Valencia detalla el filoma humano

→ Científicos españoles han obtenido un catálogo con las genealogías de todos los genes humanos que se conocen.

Redacción

El Centro de Investigación Príncipe Felipe, de Valencia, ha elaborado el catálogo más completo y detallado que existe en todo el mundo con las genealogías de todos los genes humanos conocidos. Este trabajo, conocido como el filoma humano, ha sido publicado en *Genome Biology*.

La disponibilidad de este filoma humano de alta precisión permitirá la realización de estudios evolutivos de mayor exactitud y hará posible el diseño de prácticas sanitarias más eficaces.

Los datos obtenidos permitirán buscar e identificar qué genes humanos están presentes de forma idéntica en animales. En este sentido, los investigadores podrán diseñar y validar modelos animales e in vitro con las características necesarias para estudiar con mayor precisión una determinada enfermedad humana.

El proyecto ha sido coordinado por Antonio Gabaldón, miembro del Departamento de Bioinformática del Centro de Investigación Príncipe Felipe, y ha contado con la colaboración del Centro Nacional de Supercomputación de Barcelona y del Instituto Nacional de Bioinformática.

Los científicos han empleado durante dos meses 150 procesadores del supercomputador *Marenostrum*, perteneciente al Centro Nacional de Supercomputación de Barcelona. Para llevarlo a cabo, han utilizado recursos computacionales extraordinarios, de tal forma que el cálculo realizado equivaldría al trabajo sin interrupciones de un ordenador personal convencional durante 43 años.

La investigación ha demostrado que de los 21.926 genes humanos estudiados, aproximadamente el 98 por ciento, un total de 21.278, está presente también en otras especies. En total, se han reconstruido 124.440 filogenias, comparando hasta



El equipo de científicos del Centro de Investigación Príncipe Felipe, de Valencia, que ha reconstruido el filoma humano.

Los datos permitirán buscar e identificar qué genes humanos están presentes de forma idéntica en animales, hecho esencial para la investigación

cinco diferentes modelos evolutivos para lograr la máxima fiabilidad en los resultados.

En el estudio se han analizado 699.367 proteínas pertenecientes a 39 especies plurioculares, desde plantas a humanos. El trabajo señala también que a lo largo de su evolución, los genes han sufrido una elevada cantidad de variaciones. Además, se

ha demostrado que durante el surgimiento de los animales vertebrados se produjo al menos una duplicación completa de todo el genoma. Los resultados obtenidos prueban de forma clara que no se ha producido una transferencia horizontal de genes desde las especies estudiadas a los humanos.

El consejero de Sanidad de la Comunidad Valenciana, Manuel Cervera, ha subrayado que "la investigación valenciana ha protagonizado un importante avance en el estudio de las enfermedades" y ha avanzado que "el conocimiento del origen del genoma humano abre la puerta a nuevas aplicaciones clínicas."

En opinión de Cervera, "la

investigación valenciana es ya un referente para los científicos de todo el mundo por la relevancia de sus descubrimientos, como fruto del esfuerzo que cada día desempeñan los investigadores valencianos".

Desarrollo tecnológico

La consecución del genoma humano representó un hecho histórico en la investigación genómica. Desde entonces, según explican los científicos españoles, se ha multiplicado el número de genomas secuenciados, tratando de capturar diferentes aspectos de la biología de la célula humana. Entre ellos se encuentran los llamados transcritomas y proteomas. Todos estos datos han servi-

Se ha comprobado que cuando surgieron los animales vertebrados se produjo al menos una duplicación completa de todo el genoma

do de base para reconstruir la historia evolutiva de los genes codificados en el genoma, el filoma. "Solo hasta hace poco, el desarrollo informático proporcionaba las herramientas necesarias para estos análisis, que otros grupos científicos han realizado en otras especies animales".

■ (*Genome Biology* 2007; 8: R109).



Medicina regenerativa

30/12/2007 VÍCTOR MUT

La Comunitat cuenta con un centro de investigación en materia sanitaria que es más referente en el extranjero que en España. Su responsable es **Rubén Moreno**, científico nacido en Betxi, un hombre que ha vivido a caballo entre EEUU y nuestro país. No es raro llamarle al móvil y encontrar muy a lo lejos una voz que te contesta desde Nueva York. Moreno ha lidiado todo tipo de batallas ante sanadores que han creído encontrar la varita mágica de la inmortalidad o una poción contra la discapacidad pero que, afortunadamente, el rigor científico avalado por la comunidad internacional ha prevalecido sobre cualquier brujería.

La mano de **Rubén Moreno** ha servido para que el Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF) haya albergado los últimos descubrimientos en los campos de la genética, la medicina regenerativa, el hallazgo de nuevos fármacos y la biomedicina. Ahora quiere que el CIPF consolide su liderazgo internacional en el campo de la medicina regenerativa con el desarrollo de los primeros proyectos de transferencia nuclear para el estudio de enfermedades que actualmente no tienen curación. Solo falta la autorización del Ministerio de Sanidad.

Pero este año ya ha habido un gran avance en la búsqueda de tratamientos. A través de la publicación *Filoma Humano*, se cuenta con un catálogo con la información del origen de todos los genes humanos conocidos hasta ahora. Los investigadores podrán buscar e identificar qué genes humanos están de forma idéntica en animales. De esta manera, se podrán diseñar modelos con las características necesarias para estudiar con mayor precisión las enfermedades humanas.

Periodista

CENTRO PRÍNCIPE FELIPE

Nuevas terapias contra el infarto de miocardio

El Centro de Investigación Príncipe Felipe estudia la capacidad de las células madre adultas en la sangre del cordón umbilical para recuperar los daños que causa un infarto de miocardio. Los ensayos de la investigación, en fase inicial, han demostrado la eficacia en ratas de experimentación. El paso siguiente será aplicar la terapia en un modelo de infarto de mamífero superior, con circulación coronaria similar a la humana.

Levante, 20 de septiembre de 2007

Comunitat Valenciana

Jueves, 20 de septiembre de 2007 ■ Levante EL MERCANTIL VALENCIANO

Porcentaje de coincidencia genética entre el ser humano y otras especies



Fuente: Antonio Gabaldón y elaboración propia

LEVANTE-EMV

GENÉTICA

El hombre comparte genes con la hierba

Un equipo del Centro de Investigación Príncipe Felipe describe el catálogo más completo del mundo con la genealogía de todos los genes humanos y su comparación con los de 39 especies

Pilar G. del Burgo, Valencia. Investigadores del departamento de Bioinformática del Centro de Investigación Príncipe Felipe de Valencia han estudiado durante dos años el origen evolutivo de los 21.926 genes del Genoma Humano con los de 39 especies diferentes, entre los que figuran protozoos como el *Plasmodium falciparum* causante de la malaria, hongos como la cándida albicans responsable de infecciones sexuales, algas marinas, mosquitos como el *Anopheles* que es el vector que transmite el paludismo, peces, vertebrados como el ratón y mamíferos como la vaca o el perro, para identificar que genes y cuantos de ellos compartimos en la historia de la evolución de la vida.

Y las conclusiones son de lo más llamativas, ya que el 27% de nuestros genes se encuentran también en una hierba que crece en la orilla de la carretera (*la Arabidopsis*) al tener una historia evolutiva común con los nuestros. Asimismo, el 12% de nuestro genoma está también en la clamidomona, que es un alga marina, y un 34% de nuestros genes en la cándida, por no hablar de los primates como los chimpancés o los macacos con los que tenemos hasta un 90% de genes con la misma historia evolutiva porque son los más cercanos al linaje del hombre.

Por seguir con las conclusiones recogidas en el estudio comparativo de los diferentes genomas estudiados, hay que reseñar que el 80% de los genes de los ratones, ratas y los monodelphis de Australia (un marsupial similar a un roedor) se encuentran también en el ser humano.



FOTO: LEVANTE-EMV

El equipo del departamento de Bioinformática

La investigación también ha revelado que el 79% de nuestros genes están en las vacas o el 67% en el genoma de las gallinas y de los gallos.

Estudiar 700.000 proteínas

Y por curioso que sea, un 60% de nuestro mapa genético también está presente en un tipo de rana que se utiliza en la investigación: la *xenopus tropical*.

El coordinador de la investigación, Antonio Gabaldón, (tercer por la izquierda) que ha participado en la investigación que ha publicado la revista *Genome*

El trabajo ha consistido en comparar cada uno de los 21.926 genes humanos con la totalidad de los 39 genomas de especies para describir la genealogía de todos los genes humanos: «Ha sido un trabajo muy pormenorizado donde hemos estudiado la evolución de cada uno de los genes del Genoma Humano».

El coordinador del proyecto,

Biologen junio. El trabajo se ha hecho en colaboración con el Centro Nacional de Supercomputación de Barcelona y el Instituto de Bioinformática.

Antonio Gabaldón, explicó que la investigación se centró en comparar las genealogías de los organismos de células complejas (eucariotas), que son las que tienen un núcleo diferenciado donde residen los cromosomas, igual que el ser humano, a diferencia de las bacterias que es un patrón diferente. Es decir, abarca desde organismos muy básicos como levaduras a hongos,

pero similares a nosotros en su origen y funcionamiento celular, hasta mamíferos.

Fruto de sus dos años de trabajo en colaboración con el Centro Nacional de Supercomputación de Barcelona y con el Instituto Nacional de Bioinformática ha sido un catálogo, que es el más completo y detallado del mundo, que recoge la genealogía de todos los genes humanos conocidos y que se conoce como el Filoma Humano.

La investigación ha demostrado que de los 21.926 genes humanos estudiados, 21.278 están presentes en otras especies, lo que representa que compartimos un 98% de origen común.

42 años de trabajo en dos meses

Para realizar este minucioso estudio, los científicos han utilizado durante dos meses 150 procesadores del supercomputador Mare Nostrum, del Centro Nacional de Supercomputación de Barcelona.

El Centro de Investigación Príncipe Felipe ha informado que en el proyecto, los investigadores han utilizado recursos informáticos y computacionales extraordinarios, «de tal forma que el cálculo realizado equivale al trabajo sin interrupciones de un ordenador personal durante 42 años».

El coordinador de la investigación ha señalado que han reconstruido un total de 124.440 filogenias y que se han llegado a comparar hasta cinco modelos evolutivos diferentes para obtener la máxima fiabilidad en los resultados. También se han analizado unas 700.000 proteínas pertenecientes a las 39 especies puricelulares.

Las conclusiones permitirán estudiar nuestras células en otros organismos

P. G. B., Valencia. La célula origen de todos los seres vivos se llama LUCA (Last Universal Common Ancestor) y aunque es un ente teórico, de su evolución y posteriores evoluciones durante los últimos 3.500 millones de años descendemos todos los seres vivos. Pero para iniciar su trabajo, el equipo del departamento de Bioinformática del Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF) decidió avanzar un poco más en la historia de la evolución de las especies y se centró en el momento en el que surgieron los organismos con células complejas, que es el origen del ser humano.

Una vez conocido el Filoma Humano y tras constatar, entre otros datos, que el 51% de nuestros genes se encuentran también en la esponja de mar, han sido numerosas ya las universidades de todo el mundo que se han dirigido al coordinador del trabajo, Antonio Gabaldón, para solicitarle las conclusiones del

■ Los investigadores crearán una base de datos para facilitar el acceso a los resultados del estudio

estudio y aplicarlas a la investigación. Para facilitar el acceso a los resultados, el Departamento de Bioinformática hará una base de datos a libre disposición de toda la comunidad científica internacional.

Las conclusiones permitirán estudiar procesos de nuestras células en otros organismos, «desde procesos sencillos como el metabolismo de la glucosa y la obtención de energía que compartimos todos hasta más complicados, como el inmunitario, que se podrían analizar en organismos más cercanos a nosotros como los vertebrados», informó Gabaldón. A partir de las conclusiones

genealógicas de nuestro Genoma Humano, los investigadores podrán profundizar en el conocimiento de la comunicación intercelular o neuronal a partir de modelos animales como la mosca o el perro.

«Nuestra investigación sirve para estudiar el comportamiento de los genes humanos en modelos animales y para elegir los modelos más simples para la experimentación a fin de generar las menores retenciones éticas posibles», agregó el coordinador del trabajo, que añadió que el estudio, «también sirve para transferir a los seres humanos los conocimientos acumulados en otros

organismos y observar las diferentes funciones».

Asimismo, el coordinador del proyecto añadió que conocer en qué medida los genes humanos están presentes en otras especies facilitará también los ensayos farmacológicos.

Gabaldón declaró que todos somos igual de antiguos, «tuvimos un origen común en las células que dieron lugar a todas las demás; el protozoo *Plasmodium* fue el que antes se separó de nuestro linaje y los más próximos son los primates». El investigador observó que las moléculas principales de la vida son las mismas.

Edita

Centro de Investigación Príncipe Felipe

Maquetación y producción

S&R COMUNICACIÓN

Fotografías

Tato Baeza

Centro de Investigación Príncipe Felipe

Avda. Autopista El Saler, 16 (3)

Junto al Oceanográfico

46012 Valencia (España)

www.cjpf.es

Valencia 2008

Depósito Legal: V-XXX-2008



PRINCIPE FELIPE
CENTRO DE INVESTIGACION

MEMORIA CIENTÍFICA - 2007



UNION EUROPEA

Fondo Europeo de
Desarrollo Regional

Bancaja 



PRINCIPE FELIPE
CENTRO DE INVESTIGACION

Avda. Autopista El Saler, 16 (3) (junto al Oceanográfico)
46012 Valencia (España)
www.cipf.es

