



MEMORIA

INSTITUTO UNIVERSITARIO DE BIOLOGÍA MOLECULAR (IUBM) – UAM

2017



Federico Mayor Menéndez

Director

Instituto Universitario de Biología Molecular-UAM

Centro de Biología Molecular “Severo Ochoa”

c/ Nicolas Cabrera, 1

Campus de Cantoblanco

28049 MADRID

Tfno: 91 1964626 – 91 4974865

Correo electrónico: fmayor@cbm.uam.es, Federico.mayor@uam.es

ÍNDICE

Pág

Personal del IUBM 6

Departamento de BIOLOGÍA CELULAR E INMUNOLOGÍA 8

Líneas de investigación 8

Glicogenómica Funcional 5
Pedro Bonay Miarons 8

Fisiopatología mitocondrial 8
Isabel Correas Hornero

Biogénesis y función de la mitocondria y su repercusión en patología. 9
José M. Cuezva

Genética y biología celular del cáncer: neoplasias linfoblásticas de célulasT precursoras 9
José Fernández Piqueras

Regulación y función de mediadores proinflamatorios y su implicación en enfermedades de etiología inflamatoria e inmune 10
Manuel Fresno Escudero

Acciones de los prostanoïdes en procesos inflamatorios 11
Miguel Ángel Íñiguez Peña

Receptores acoplados a proteínas G: redes de señalización e implicaciones fisiopatológicas 11
Federico Mayor

Microdominios de membrana ricos en tetraspaninas en vesículas extracelulares y adhesión y migración celular 12
Susana Cadenas Álvarez

Interacción entre el citoesqueleto y la membrana plasmática 13
María Yáñez-Mó

Laboratorio de Inmunometabolismo e Inflamación. 13
María Mittelbrunn

Mecanismos inmunoreguladores en el desarrollo de la patogenia de la enfermedad de Chagas: Aplicaciones traslacionales. 14
Nuria Gironés Pujol

Interacciones funcionales entre las vías de MAPK, Galfa q y proteínas que regulan de señalización mediadas por proteínas G. 15
Catalina Ribas Núñez.

Departamento de VIROLOGÍA Y MICROBIOLOGÍA 16

Líneas de investigación 16

Evolución, patogenia y potencial anti-cáncer de los virus ssDNA 16
José M. Almendral del Río

Ecología Molecular de ambientes extremos 16
Ricardo Amils Pibernat

Biotecnología y genética de bacterias termófilas extremas 17
José Berenguer Carlos

Bioingeniería de enzimas de levaduras para generar compuestos bioactivos 17
María Fernández Lobato

Ingeniería de Virus y Nanobiotecnología 18

Mauricio García-Mateu

mRNA y control traduccional en sistemas biológicos
Iván Ventoso 18

Metagenómica de virus en cavidad oral.
Alberto López Bueno 19

Departamento de NEUROLOGÍA MOLECULAR 20

Líneas de investigación 20

Fisiopatología de los transportadores de glicina en la neurotransmisión
glicinérgica: hiperplexia y dolor
Carmen Aragón Rueda / Beatriz López-Corcuera 20

Bases genéticas de la enfermedad de Alzheimer: estudio genómico de
modelos celulares patogénicos.
Maria Jesús Bullido 20

Fisiopatología y terapia de las enfermedades neurodegenerativas:
Ataxia de Friedreich
Javier Díaz-Nido 21

Bases Moleculares de la Plasticidad Neuronal
Fco. Javier Díez Guerra 22

Bases moleculares de las sinapsis glutamatérgicas
Cecilio Giménez Martín / Francisco Zafra 22

Biología de células troncales neurales humanas. Potencial para reposición celular y
terapia génica en neurodegeneración
Alberto Martínez Serrano 23

Señalización mitocondrial del calcio y señalización de insulina/leptina
en envejecimiento.
Jorgina Satrústegui Gil-Delgado 23

Bases moleculares de las enfermedades metabólicas hereditarias e investigación
en nuevas terapias
Lourdes Ruiz Desviat 24

Mecanismos moleculares de la Neurodegeneración. Modelos celulares y animales: papel
de la modificación pos-trasduccional de Tau en su degradación de calpainas.
Félix Hernández Pérez 25

Neurogénesis hipocampal adulta y enfermedad de Alzheimer.
María Llorens-Martin 25

Papel de R-Ras1 y R-Ras2 en los procesos de mielinización.
Beatriz Cubelos Alvarez. 25

Terapias alternativas para enfermedades metabólicas
Alejandra Gámez Abascal 26

Enfermedades metabólicas. Investigación en terapias de splicing y chaperonas
farmacológicas.
Belén Pérez González. 26

Estudios celulares de estrés oxidativo y apoptosis en enfermedades metabólicas
hereditarias: Avances en fisiopatología y tratamiento
Eva Richard Rodríguez 27

Enfermedades metabólicas hereditarias: Búsqueda de nuevos genes causantes de enfermedad e investigación de nuevas estrategias terapéuticas. Pilar Rodríguez Pombo	28
Departamento de DINÁMICA Y FUNCIÓN DEL GENOMA	29
Líneas de investigación	29
Bases moleculares de la citopatología viral y fúngica Luis Carrasco Llamas	29
Regulación de la expresión génica en Leishmania Jose María Requena Rolanía	29
Departamento de DESARROLLO Y DIFERENCIACIÓN	31
Líneas de investigación	31
Control de la expresión génica, formación de patrón y crecimiento durante el desarrollo de los apéndices Carlos Estella	31
Biofísica y Biología de Sistemas David Míguez	31
CULTURA CIENTÍFICA	33
Director: José Antonio López Guerrero	33
Investigadores del IUBM adscritos a líneas de investigación dirigidas por investigadores del CSIC	34
Proyectos de investigación dirigidos por investigadores del IUBM	36
Publicaciones Científicas IUBM 2017.	38
Tesis Doctorales dirigidas por miembros del IUBM 2017	47

PERSONAL DEL IUBM 2017

PERSONAL CIENTÍFICO	
DIRECTOR:	CECILIO GIMÉNEZ MARTÍN (hasta noviembre 2017) FEDERICO MAYOR MENENDEZ (desde noviembre 2017)
	ALMENDRAL DEL RIO, JOSE MARÍA
	AMILS PIBERNAT, RICARDO
	ARAGÓN RUEDA, CARMEN
	BENÍTEZ MORENO, MARÍA JOSÉ
	BERENGUER CARLOS, JOSÉ
	BERLANGA CHIQUERO JUAN JOSÉ
	BOGÓNEZ PELAEZ, ELENA
	BONAY MIARONS, PEDRO
	BULLIDO GÓMEZ-HERAS, M ^a JESÚS
	CADENAS, SUSANA
	CARRASCO LLAMAS, LUIS
	CARRASCOSA BAEZA, JOSÉ M ^a
	CONTRERAS Balsa, LAURA
	CORREAS HORNERO, ISABEL
	CUBELOS ALVAREZ, BEATRIZ
	CUEZVA MARCOS, JOSÉ MANUEL
	DÍAZ NIDO, JAVIER
	DÍEZ GUERRA, FRANCISCO JAVIER
	ESTELLA, CARLOS
	FERNÁNDEZ LOBATO, MARÍA
	FERNÁNDEZ PIQUERAS, JOSÉ
	FORMENTINI, LAURA
	FRESNO ESCUDERO, MANUEL
	GABILONDO, HUGO
	GAMEZ ABASCAL, ALEJANDRA
	GARCÍA LÓPEZ, SILVIA
	GARCÍA MATEU, MAURICIO
	GIMÉNEZ-CASSINA, ALFREDO
	GIRONÉS PUJOL, NURIA
	GÓMEZ DEL ARCO, PABLO
	GUTIÉRREZ NOGUÉS, ÁNGEL
	HERNÁNDEZ PÉREZ, FÉLIX
	HIDALGO HUERTAS, AURELIO
	ÍÑIGUEZ PEÑA, MIGUEL ANGEL
	IZQUIERDO ROJO, MARTA
	JUAN SALVADOR JIMÉNEZ
	LLORENS MARTÍNS, MARÍA

LÓPEZ BUENO, ALBERTO
LÓPEZ CORCUERA, BEATRIZ
LÓPEZ GUERRERO, JOSE ANTONIO
LUQUE GONZALEZ, CARLOS
MARTÍNEZ SERRANO, ALBERTO
MAYOR MENÉNDEZ, FEDERICO – Director desde noviembre 2017
MENCIA CABALLERO, MARIO
MIGUEZ, DAVID
MITTELBRUNN, MARIA
MONTEJO DE GARCINI, ESTEBAN
MURGA MONTESINOS, CRISTINA
PARDO MERINO, BEATRIZ
PENELA MÁRQUEZ, PETRONILA
PÉREZ GONZÁLEZ, BELEN
PÉREZ PEREIRA, MARTA
PORLAN, EVA
REMACHA MORENO, MIGUEL
REQUENA ROLANIA, JOSÉ MARÍA
RIBAS NÚÑEZ, CATALINA
RICHARD RODRÍGUEZ, EVA
RODRÍGUEZ POMBO, PILAR
RORÍGUEZ GABRIEL, MIGUEL ANGEL
RUIZ DESVIAT, LOURDES
RUIZ GÓMEZ, ANA
SANTOS HERNÁNDEZ, JAVIER
SATRÚSTEGUI GIL-DELGADO, JORGINA
SIERRA PÉREZ, JOSÉ MANUEL
SOTO ÁLVAREZ, MANUEL
VENTOSO BANDE, IVÁN
VILLA MORALES, MARÍA
YAÑEZ MO, MARIA
ZAFRA GÓMEZ, FRANCISCO
Personal de Administración y Servicios
M ^º CRUZ VALLADARES BARTOLOMÉ
MARIA CAZORLA
MONTSERRAT BARBERO MATURANA
SILVIA VILLABA GARCIA

Departamento de Biología Celular e Inmunología

Glicogenómica Funcional

Jefe de Grupo: Pedro Bonay Miarons – Profesor Titular - UAM

Resumen de investigación

La N-glicosilación es la modificación post-traduccional más abundante, diversa y dinámica en la naturaleza, implicando más de 200 genes. La glicosilación permite incrementar el espectro funcional de las proteínas modificadas, al generar toda una variedad de glicofomas con características funcionales distintas. La glicosilación está indirectamente implicada en la patofisiología de casi cualquier patología. El 95 % de las proteínas secretadas y de membrana están glicosiladas. Por lo tanto, la síntesis de glicanos es afectada más significativamente por estados patológicos que la síntesis de proteínas. Dado que su estructura no puede ser directamente derivada de la información genómica y/o proteómica, se requiere un análisis estructural directo para el cual las metodologías están en pleno desarrollo.

El grupo ha invertido los dos últimos años en implementar y validar una plataforma tecnológica que permita establecer el análisis estructural del N-glicoma en suero, plasma o tejidos. La evaluación glicómica en individuos (no poblaciones) permite establecer potenciales asociaciones con el riesgo de enfermedad, progresión de la patología y eficacia terapéutica, como se ha demostrado en cáncer e inflamación crónica (artritis reumatoide).

El grupo de investigación está implementando esta aproximación experimental en tres patologías infecciosas: enfermedad de Chagas (tripanosomiasis americana), Leishmaniasis y neurocisticercosis, en la búsqueda de potenciales marcadores serológicos (basados en el perfil glicano) que permitan aumentar la fiabilidad de los métodos diagnósticos serológicos actuales, así como evaluar la eficacia terapéutica de los tratamientos a fin de poder establecer marcadores de cura eficaces para estas patologías. Los resultados de una cohorte evaluada han permitido identificar diversos glicanos y tendencias estructurales características que definen y distinguen el estado pre y post tratamiento en pacientes chagasicos de infección oral, permitiendo identificar aquellos pacientes refractarios al tratamiento mucho antes, así como el estado latente y activo de la neurocisticercosis previamente solo posible por técnicas de imagen (RMN). Los resultados de estos primeros análisis confirman el potencial de la glicómica como herramienta en la búsqueda de marcadores de enfermedad.

Interacción entre el citoesqueleto y la membrana plasmática

Jefe de Grupo Isabel Correas Hornero. Catedrática UAM
Carlos M. Luque – Profesor Doctor Contratado (interino) - UAM

Resumen de investigación

El control de la morfología celular y organización tisular se lleva a cabo a través de múltiples interacciones de proteínas y lípidos de la membrana plasmática con el citoesqueleto subyacente. Esta coordinación membrana-citoesqueleto es esencial para múltiples procesos celulares como la migración, la adquisición de polaridad, la división o el transporte vesicular e intracelular.

La familia de las proteínas 4.1 - 4.1R, 4.1B, 4.1N y 4.1G - conecta el citoesqueleto subcortical con la membrana plasmática a través de sus dominios FERM (four-point-one, ezrin-radixinmoesin) y desempeña también funciones menos caracterizadas en otros sitios de la célula.

Nuestro grupo está interesado en dilucidar nuevas funciones celulares de 4.1R y en identificar los mecanismos moleculares generadores de la gran diversidad de isoformas de 4.1.

Hemos caracterizado un nuevo grupo de transcritos cortos de 4.1 que contribuyen a generar diversidad de esta proteína ya que codifican para isoformas que carecen del extremo C-terminal característico de las 4.1 prototípicas. Estos transcritos cortos se expresan en menor proporción que los transcritos largos y se originan mediante un mecanismo de poliadenilación alternativa que opera para los cuatro genes de 4.1 humano de forma dependiente de tejido (RNA Biol., epub ahead Diciembre 2016). Además durante este mismo periodo, hemos realizado estudios funcionales mediante experimentos de interferencia con siRNAs de 4.1R prototípica, microscopía confocal y análisis proteómico que sugieren que la proteína 4.1R participa en los pasos finales de la citocinesis, probablemente en la abscisión. Estamos profundizando estos estudios con el fin de entender el papel que 4.1R desempeña en este proceso. De manera complementaria seguimos llevando a cabo estudios funcionales sobre Coracle (Cora), la única proteína ortóloga de la familia 4.1 presente en *Drosophila melanogaster*. Resultados preliminares indican que la falta de 4.1/ Cora provoca muerte celular, acompañada del procesamiento proteolítico de la caspasa efectora Death caspase-1 (Dcp-1). 4.1/Cora podría, por tanto, ser un factor que impide la entrada de las células en apoptosis, a través de un mecanismo aún por esclarecer.

Biogénesis y función de la mitocondria y su repercusión en patología

Jefe de Grupo: José M: Cuezva Marcos – Catedrático UAM
Laura Formentini – Investigadora Ramón y Cajal – UAM

Resumen de investigación

La mitocondria desempeña un papel fundamental en el metabolismo, la ejecución de la muerte celular y en la señalización intracelular para la correcta fisiología de la célula. Por la relevancia de sus funciones, las alteraciones de la actividad mitocondrial están implicadas en la génesis y progresión del envejecimiento así como de un gran número de patologías que incluyen el cáncer y la neurodegeneración. La ATP sintasa de la mitocondria es un componente esencial para la transducción de energía biológica y de la señalización, en la organización de las crestas y para la ejecución de la muerte. Hemos descrito que la expresión de la ATP sintasa está parcialmente reprimida en carcinomas humanos aportando una “huella bioenergética” de gran valor para evaluar la progresión de la enfermedad. Más recientemente, hemos descrito que su inhibidor, “ATPase Inhibitory Factor 1” (IF1), está muy sobre-expresado en carcinomas y demostrado que juega un papel relevante en la reprogramación metabólica de la célula tumoral y durante la diferenciación de células madre.

Además, la inhibición de la ATP sintasa mediada por IF1 genera una señal de especies reactivas de oxígeno (ROS) que promueve la activación de programas nucleares encaminados a la supervivencia celular. Hemos desarrollado ratones transgénicos que expresan de manera condicional IF1 humano en neuronas, hepatocitos, epitelio intestinal o corazón y demostrado *in vivo* el papel fundamental de IF1 en la reprogramación metabólica y en la señalización de respuestas “mitohorméticas”, incluyendo los mecanismos por los que IF1 promueve un fenotipo pro-oncogénico en el hígado (Fig.1). Además, hemos generado el ratón *ATPIF1lox/lox* para el desarrollo de modelos IF1-KO en diferentes tejidos y demostrado que la unión de IF1 a la ATP sintasa, lo que promueve la inhibición de la enzima en hipoxia, ciclo celular y en cáncer, está regulada por la actividad de una proteína quinasa cAMP-dependiente (Fig. 2). Es decir, IF1 es una proteína muy relevante que define el fenotipo celular. Nuestro objetivo fundamental es profundizar en el conocimiento de la biología celular de IF1 y de su implicación en cáncer, función neuronal y en envejecimiento.

Genética y Biología Celular del cáncer: neoplasias linfoblásticas de células T precursoras

Jefe de Grupo: José Fernández-Piqueras – Catedrático UAM
Javier Santos Hernández – Profesor Titular UAM

Resumen de investigación

Las neoplasias linfoblásticas de células T, que son el centro de nuestra atención durante los últimos años, son neoplasias hematológicas agresivas derivadas de timocitos, precursores inmaduros de las células T. Como cualquier otro tipo de cáncer, constituyen un grupo altamente heterogéneo caracterizado por la acumulación de alteraciones genéticas y epigenéticas, que evolucionan desde el diagnóstico y se modifican significativamente en las recidivas. Desafortunadamente, las tasas de curación de pacientes con resistencia primaria o de los que desarrollan recaídas es inferior al 7%. Por tanto, el objetivo principal de nuestro trabajo ha sido la identificación de nuevos biomarcadores moleculares y la evaluación de vías de señalización, para contribuir a un mejor diagnóstico y pronóstico y proponer nuevas estrategias de tratamiento menos tóxicas y más efectivas. Nuestros resultados han sido publicados en revistas prominentes del área, como *Leukemia*, *Blood*, *Oncotarget*, y *J. Natl. Cancer Institute*. Entre nuestras contribuciones más destacables, hemos propuesto un modelo para explicar la agresividad de este tipo de linfomas basado en la desregulación de Fadd y sus patrones de distribución intracelular.

En un esfuerzo colaborativo hemos participado en la demostración del papel del receptor CB2 cannabinoide en la señalización inducida por HER2 en cáncer de mama. Los análisis genómicos revelaron altos niveles de heterogeneidad intratumoral y editado de RNA, que afectan específicamente al gen *JAK2*. Los análisis transcriptómicos permitieron demostrar la existencia de diferencias específicas de sexo en la respuesta apoptótica radio-adaptativa inducida por el gen *TP53*. Finalmente, fuimos invitados por el editor de la prestigiosa revista *Blood* para elaborar un *Inside Commentary* sobre el descubrimiento de nuevas mutaciones en linfomas T. La dimensión traslacional de nuestro grupo se ha visto potenciada por nuestra incorporación al consorcio CIBERER (ISCIII) y al Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz.

Regulación y función de mediadores proinflamatorios y su implicación en enfermedades de etiología inflamatoria e inmune

Jefe de Grupo: Manuel Fresno Escudero – Catedrático UAM
Pablo Gómez del Arco. Profesor Contratado Doctor UAM

Resumen de investigación

Hemos estudiado receptores de inmunidad innata (TLR) y prostaglandinas (PG) derivadas de ciclooxigenasa Cox2 en Inmunidad, Cáncer colorectal (CRC) y enfermedad de Chagas (CD). PGE2 a través de sus receptores EP2/4 promueve señales coestimuladoras necesarias para la activación/diferenciación Th1/Th17/Treg, controlando la duración de las interacciones T-DC sin afectar el “homing” ni la salida de las células Th de los ganglios linfáticos. La deficiencia de Cox-2 en los macrófagos conduce a una señalización p110gamma PI3K defectuosa y disminuye su adhesión celular y migración.

Los inhibidores de Cox2 reducen el CRC pero tienen efectos secundarios. Para evitar esos problemas, buscamos efectores de Cox-2 que modulen sus efectos protumorales. Identificamos 72 genes potencialmente implicados en CRC. Entre ellos mPGES1, Dusp10 y PMEPA1 que se inducen por Cox-2-PGF2alfa-EGR1/NFAT y están sobreexpresados en CRC promoviendo la formación de tumores en modelos animales. Dusp10 evita la inhibición por contacto, controla la susceptibilidad a fármacos terapéuticos, uniéndose a Yap1.

La expresión Dusp10 se correlaciona con Yap1 nuclear y con mal pronóstico en pacientes. PMEPA1 está implicado en la transición mesénquima-epitelio, controlando E-cadherina y beta-catenina nuclear. mPGES1 se asocia a Cox-2 actuando en concierto para la liberación de PGE2 contribuyendo al CRC.

Mediante estrategias bioinformáticas y experimentales hemos identificado nuevos ligandos inmunomoduladores capaces de activar/inhibir TLRs y definido los de nuevas cascadas de transducción de

señales en macrófagos y células endoteliales. Los ligandos TLR4 activan principalmente cascadas pro-inflamatorias, mientras que TLR2 también desencadena cascadas anti-inflamatorias. Además, hemos definido ligandos duales de TLR2 y 4 simultáneamente que inducen diferentes señales que TLR2 o TLR4 solos. Este trabajo está bajo la protección de patentes y constituye la base del spin off de CBM Diomune.

Además, con Nuria Girones estudiamos CD, identificando diferentes respuestas inmunológicas dependiendo de la cepa infectante, tanto en pacientes como en ratones.

Acciones de los prostanoïdes en procesos inflamatorios

Jefe de Grupo: Miguel Ángel Iníguez Peña. Profesor Titular UAM

Resumen de investigación

La modificación de ácidos grasos insaturados lleva a la producción de lípidos bioactivos como los ácidos grasos oxo o nitro, los cuales modulan la activación, diferenciación y función de diferentes tipos celulares, como los involucrados en el proceso inflamatorio y la respuesta inmune. Sus acciones tienen lugar principalmente mediante la modificación covalente de proteínas, como factores de transcripción o enzimas, o tras la activación de receptores nucleares y de membrana.

La oxigenación enzimática de los ácidos grasos genera lípidos bioactivos como los eicosanoides, incluyendo prostaglandinas y leucotrienos. Diversos estudios han puesto de manifiesto su papel clave como moléculas de señalización en una serie de procesos fisiopatológicos, siendo considerados mediadores esenciales en una variedad de enfermedades inflamatorias como la artritis, la aterosclerosis y el cáncer. Nuestros estudios se centran en una clase particular de prostanoïdes electrofílicos llamados ciclopentenonas (CyPGs), que juegan un papel importante en el proceso inflamatorio, actuando como agentes anti-inflamatorios.

Las especies de ácidos grasos electrofílicos también incluyen ácidos grasos nitrados, como los nitroalquenos del ácido linoleico o del oleico (LNO₂ y OA-NO₂). Estos compuestos son una nueva clase de mediadores electrofílicos endógenos que pueden ejercer acciones antiinflamatorias.

Nuestros estudios están dirigidos al análisis de los mecanismos moleculares involucrados en las acciones de estos compuestos como moduladores de la inflamación y la respuesta inmune. Para ello, analizamos su influencia en diversos parámetros de activación y función de macrófagos y linfocitos T, centrándonos en el estudio de sus efectos sobre la activación transcripcional y la expresión génica y sus consecuencias sobre la activación celular y la diferenciación.

La investigación sobre las bases moleculares y celulares de las acciones de los ácidos grasos electrofílicos en la inflamación y la respuesta inmune, es necesaria para comprender los posibles beneficios y riesgos de la intervención farmacéutica con estos lípidos en las enfermedades inflamatorias.

Receptores acoplados a proteínas G: redes de señalización e implicaciones fisiopatológicas

Jefe de Grupo: Federico Mayor Menéndez – Catedrático UAM
Cristina Murga Montesinos. Profesor Titular UAM
Petronila Penela Márquez. Profesor Titular UAM

Resumen de investigación

Nuestro grupo está interesado en investigar las redes de señalización mediadas por receptores acoplados a proteínas G: (GPCR) y sus implicaciones fisiopatológicas, con énfasis en el papel de la quinasa GRK2 (G-protein-coupled receptor kinase 2) y en los GPCR acoplados a G_q.

Además de modular GPCR, GRK2 actúa como un importante nodo de señalización, mediante la interacción y/o fosforilación con múltiples proteínas celulares. Las interacciones integradas de GRK2 explican su papel en el control de procesos como migración y proliferación celular, angiogénesis o resistencia a insulina (RI). Los niveles de GRK2 se alteran en pacientes con procesos tumorales o inflamatorios y con enfermedades cardiovasculares/ metabólicas. Nuestro objetivo es entender cómo los cambios que experimenta GRK2 en diferentes tipos celulares y tejidos se integran a nivel celular y del organismo, y cómo pueden fomentar el inicio o la progresión de estas patologías, utilizando modelos celulares y animales (ratones con expresión alterada de GRK2, de forma inducible o específica de tejido). Así, investigamos cómo alteraciones de GRK2 en los diferentes tipos de células del microambiente tumoral (epiteliales tumorales, endoteliales, inmunes) pueden influir en distintos aspectos de la progresión tumoral (proliferación, supervivencia, senescencia, inestabilidad genómica, angiogénesis o invasión metastática) a través de sus interacciones con GPCR y con los ejes de señalización Mdm2/p53 o HDAC6/Pin1, entre otros.

Por otra parte, estudiamos el nodo GRK2 como integrador de cascadas de señalización en patologías relacionadas con la RI en diferentes tejidos y tipos celulares (adiposo, hígado, páncreas, corazón o macrófagos/células inmunes), modulando tanto la señalización por insulina como la mediada por GPCRs que controlan la homeostasis metabólica, la sensibilidad a insulina o la detección de nutrientes.

Los GPCR acoplados a la proteína $G\alpha_q$ desempeñan un papel muy relevante en patologías cardiovasculares y metabólicas y en ciertos tumores. Hemos desvelado nuevas interacciones de $G\alpha_q$ con proteínas con dominios PB1 como PKC ζ y exploramos las repercusiones funcionales de este nuevo interactoma en procesos de autofagia y estrés oxidativo en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y en cáncer.

Fisiopatología Mitocondrial.

Jefe de Grupo: Susana Cadenas Alvarez. Profesora Contratada Doctor. UAM

Resumen de Investigación

Nuestro objetivo es entender la función de las mitocondrias en el desarrollo de estados patológicos, especialmente aquellos en los que subyace el estrés oxidativo. La función fisiológica de la proteína desacoplante mitocondrial UCP3 no está claramente establecida, aunque un número creciente de evidencias experimentales indican que podría desempeñar un papel en el control de la producción mitocondrial de especies reactivas del oxígeno y en la protección frente al daño oxidativo. Una respuesta eficiente frente al estrés oxidativo es esencial para la supervivencia celular. En este sentido, el factor de transcripción

Nrf2 juega un papel esencial en la inducción coordinada de genes que codifican diversos antioxidantes y enzimas detoxificantes de fase II, que colectivamente contribuyen a su actividad citoprotectora. Nrf2 es activado por diversos inductores, entre los que se encuentra el 4-hidroxi-2-nonenal (HNE), un producto de la peroxidación lipídica considerado como un inductor y mediador del estrés oxidativo. Además, el HNE es capaz de activar a las proteínas desacoplantes (UCPs).

Durante este periodo, nuestros estudios se han centrado fundamentalmente en la regulación de la expresión y la función de UCP3 en respuesta al HNE, así como en la posible implicación de Nrf2 en este proceso. Hemos encontrado que el tratamiento de cardiomiocitos de ratón con dosis subletales de HNE induce la expresión de UCP3. Este efecto está mediado por el factor de transcripción Nrf2 y promueve la supervivencia celular tras el tratamiento con HNE. Además, hemos mostrado que el HNE altera en gran medida la bioenergética de los cardiomiocitos, aumentando la fuga de protones a través de la membrana mitocondrial interna y reduciendo drásticamente la capacidad respiratoria máxima y la capacidad de reserva respiratoria. Estos resultados sugieren que la regulación de UCP3 mediada por Nrf2 en respuesta al HNE podría ser importante para la protección del corazón en condiciones de estrés oxidativo como la isquemia-reperfusión.

Microdominios de membrana ricos en tetraspaninas en vesículas extracelulares y adhesión y migración celular

Jefe de Grupo: María Yáñez Mo. Investigadora Ramón y Cajal. UAM

Resumen de investigación

Nuestro grupo está centrado en el estudio y caracterización de microdominios enriquecidos en tetraspaninas (TEMs), plataformas de membrana implicadas en procesos de adhesión célula-célula y migración celular.

Además, las tetraspaninas se encuentran entre las proteínas más abundantes en vesículas extracelulares (EVs). Las vesículas extracelulares, que incluyen microvesículas, ectosomas, micropartículas y exosomas, representan un novedoso mecanismo de comunicación intercelular ya que actúan como vehículos portadores de proteínas de membrana y citosólicas, lípidos bioactivos y material genético. En nuestro laboratorio pretendemos sacar partido de las herramientas que tenemos frente a las tetraspaninas y sus moléculas asociadas (metaloproteinasas y receptores de adhesión) para estudiar su papel funcional en la biogénesis, la regulación de su tropismo, adhesión y captación, así como de la función de las EVs en la célula diana. Esta información será crítica para la optimización de aquellas terapias basadas en EVs, ya que revelarán nuevas dianas terapéuticas para bloquear su secreción, disminuir su potencial metastásico o angiogénico, o para aumentar su estabilidad y sus propiedades inmunoreguladoras. También estamos abordando el uso de las herramientas basadas en las tetraspaninas para el desarrollo de dispositivos de detección de exosomas y para la generación de exosomas artificiales.

Laboratorio de Inmunometabolismo e Inflamación

Jefe de Grupo: María Mittelbrunn. Profesor Asociado. UAM

Resumen de investigación

En las últimas décadas, la inflamación ha sido reconocida como un importante factor de riesgo para diversas patologías humanas. La inflamación aguda a corto plazo está finalmente autorregulada y es necesaria para defender el organismo frente a organismos patógenos y preservar la homeostasis en los tejidos. Sin embargo, una inflamación crónica predispone a una progresión patológica de enfermedades crónicas caracterizadas por infiltración de células inflamatorias, una producción excesiva de citoquinas, y la desregulación de rutas de señalización celular. Mientras que se conocen bien los eventos celulares y moleculares que intervienen en la respuesta inflamatoria aguda en respuesta a una infección o a un daño en un tejido, se sabe mucho menos sobre las causas y mecanismos de la inflamación crónica sistémica que ocurre en una amplia variedad de patologías, incluyendo las enfermedades cardiovasculares, neurodegenerativas, autoinmunes y metabólicas. Estos estados inflamatorios crónicos no parecen ser causados por los instigadores clásicos de la inflamación, como pueden ser una infección o un agente dañino. En cambio, parecen estar asociados con el mal funcionamiento de los tejidos y con una pérdida progresiva de la homeostasis del tejido.

La pérdida progresiva de la homeostasis tisular, la acumulación de células dañadas y como consecuencia el desencadenamiento de una respuesta inflamatoria son fenómenos directamente relacionados con el envejecimiento. De hecho, en la mayoría de las enfermedades asociadas a la edad, los pacientes manifiestan un estado inflamatorio crónico subyacente, caracterizado por una infiltración local de células inflamatorias, mayoritariamente macrófagos, y elevados niveles circulatorios de citoquinas pro-inflamatorias, componentes del complemento y moléculas de adhesión.

En el laboratorio de la Dr. María Mittelbrunn estamos interesados en entender cómo un estado inflamatorio crónico puede acelerar el proceso de envejecimiento, y en concreto queremos investigar cómo el metabolismo de las células inmunes puede ser una diana terapéutica para retrasar el envejecimiento y las enfermedades asociadas a la edad.

La activación, expansión, diferenciación y el retorno a la homeostasis de las células inmunes son procesos íntimamente ligados a profundos cambios en su metabolismo. Tras el reconocimiento de un antígeno, las células T se activan y comienzan una fase de proliferación caracterizada por un cambio metabólico similar al efecto Warburg descrito para células tumorales. Esta reprogramación metabólica debe representar una ventaja para las células que proliferan rápidamente, como las células cancerosas o las células inmunes. Recientemente se ha demostrado que es posible modular y manipular la diferenciación T y el destino funcional de los linfocitos T, únicamente modulando su metabolismo. Estos resultados han abierto un nuevo campo de investigación denominado Inmunometabolismo, que se centra en el estudio de la regulación metabólica de la respuesta inmune, y que puede ser una prometedora ventana terapéutica en el cáncer y en las enfermedades autoinmunes.

Nuestra hipótesis de trabajo es que el inmunometabolismo podría ser una nueva diana terapéutica frente al envejecimiento y a las enfermedades asociadas a la edad.

Con el objetivo de estudiar la regulación metabólica de la respuesta inflamatoria y definir cómo el inmunometabolismo puede ser una herramienta terapéutica para enfermedades inflamatorias y patologías asociadas al envejecimiento, en el laboratorio hemos generado un modelo murino mediante la delección del gen Tfam específicamente en las células T. Sin embargo, la depleción de Tfam induce una severa disminución en el contenido de mtDNA en los linfocitos T y un fracaso en la expresión de los componentes clave de la cadena de transporte de electrones, lo que provoca una severa disfunción mitocondrial, la alteración de la fosforilación oxidativa (OXPHOS) y una disminución significativa en la producción de ATP mitocondrial.

Mediante el uso de este modelo, hemos descrito un papel esencial para el metabolismo mitocondrial en la regulación de las respuestas inflamatorias de células T mediante el control de la función del lisosoma. Esta innovadora observación representa el punto de partida para la principal hipótesis de trabajo del laboratorio. Los defectos mitocondriales y la disfunción lisosomal son centrales a la activación de varias rutas inflamatorias. Por lo tanto, esta nueva relación entre la mitocondria y el sistema de degradación celular puede explotarse como una nueva ventana terapéutica para detener la inflamación crónica y contribuir a la prevención de enfermedades humanas asociadas con la edad.

En suma, con estas investigaciones proponemos un nuevo enfoque multidisciplinar que pretende explorar el inmunometabolismo como una nueva diana terapéutica frente a la inflamación crónica y al envejecimiento. Con esta estrategia, esperamos avanzar en el conocimiento y profundizar en nuevos mecanismos moleculares de la patología inflamatoria humana con el amplio propósito de comprender y mejorar las intervenciones clínicas en enfermedades asociadas a la edad.

Mecanismos inmunoreguladores en el desarrollo de la patogenicidad de la enfermedad de Chagas: Aplicaciones traslacionales.

Responsable de proyectos:

Núria Gironés Pujol. Profesora Contratada Doctor. UAM

Resumen de investigación

La enfermedad de Chagas causada por *Trypanosoma cruzi* afecta aproximadamente a 10 millones de personas en América Central y del Sur. Además, la infección adquirida mediante transfusión sanguínea y trasplantes de órganos se está convirtiendo en un problema sanitario en países que reciben inmigrantes. La patología cardíaca severa es la manifestación más característica y se estima una incidencia futura de entre 6.000 y 30.000 casos de cardiomiopatías chagásicas en España.

Nuestra hipótesis es que el desarrollo de la patología depende de una combinación de factores: la capacidad infectiva diferencial de diferentes cepas del parásito, el fondo genético del hospedador y la respuesta inmune reguladora, que afectarían a la respuesta protectora. En este contexto, nuestro objetivo es el estudio de la respuesta inmunoreguladora, mediada por células mieloides supresoras así como linfocitos T reguladores

durante la infección en el modelo experimental de ratón, profundizando en la identificación de poblaciones celulares inflamatorias y reguladoras implicadas en el control de la replicación del parásito y/o la generación del daño tisular.

Por otro lado, durante la infección, el daño cardíaco no se relaciona directamente con la carga parasitaria en corazón, por lo que se postula la participación de la autoinmunidad en la patología chagásica. En este sentido, nuestro objetivo es determinar el papel de mecanismos autoinmunes en el desarrollo de la cardiomiopatía.

Nuestra inquietud por la aplicación traslacional de nuestras investigaciones nos llevan a mantener colaboraciones con grupos nacionales y extranjeros, básicos y clínicos, para la evaluación de nuevos biomarcadores de pronóstico y de seguimiento de los pacientes, herramientas necesarias para decidir tanto la idoneidad del tratamiento así como la eficacia del mismo.

Interacciones funcionales entre las vías de MAPK, Galfa y proteínas que regulan señalización mediada por proteínas G.

Responsable de proyectos: Catalina Ribas Núñez. Profesor Titular. UAM

Resumen de investigación

Los receptores acoplados a proteínas G (GPCR) median las acciones de diversos mensajeros que desempeñan un papel esencial en numerosas funciones celulares. Estos receptores regulan una red ampliamente interconectada de rutas bioquímicas incluyendo el control de la actividad de diversos miembros de la familia de las MAPKs (mitogen-activated protein kinases).

Los GPCRs acoplados a Galfa están involucrados en funciones tan diversas como la fisiopatología cardiovascular, metabolismo de glucosa y proliferación/apoptosis. La subunidad Galfa de las proteínas G interacciona con distintas proteínas celulares entre las que se incluyen efectores conocidos y otras proteínas andamio que organizan y facilitan la señalización de Gq. Otras proteínas que forman parte del interactoma de Gq son proteínas reguladoras que limitan la señalización de Galfa incrementando su actividad GTPasa secuestrando e impidiendo su interacción con efectores.

Aunque la mayoría de las funciones de Gq están ligadas a la activación de uno o más efectores, existen procesos dependientes de la activación de Gq para los que todavía no se ha identificado el efector. Resultados obtenidos en nuestro laboratorio sugieren que existe una interacción funcional entre Galfa y PKCz que está relacionada con la activación de la MAPK ERK5 y que parece desempeñar un papel importante en el desarrollo de hipertrofia cardíaca. De este modo, nuestro grupo ha descrito un nuevo papel adaptador para Galfa.

En este contexto, nuestro objetivo general es profundizar en la caracterización de esta nueva interacción funcional y determinar su papel en otras patologías en las que ERK5 pueda estar involucrada, así como en otras funciones celulares relacionadas con la activación GPCRs acoplados a Galfa y su posible modulación por proteínas que regulan la señalización mediada por estas proteínas G (GRKs, Ric8, RGS, EBP50).

Virología y Microbiología

Evolución, patogenia y potencial anti-cáncer de los virus ssDNA

Jefe de Grupo: José M^a Almendral del Río. Catedrático. UAM

Resumen de investigación

El laboratorio investiga la biología de los virus de genoma ssDNA para entender las bases moleculares de (i) su evolución y exitosa presencia en los tres dominios de la vida, (ii) los mecanismos por los cuales causan enfermedades y persisten en sus hospedadores, y (iii) su interacción con células de cáncer humano, lo que en algunos casos les confiere potencial oncolítico. En estudios recientes, hemos analizado el tropismo privilegiado de los virus miembros de la familia *Parvoviridae* por tejidos proliferativos y células cancerosas, cuyas bases moleculares son aún inciertas. Hemos demostrado que el ciclo vital del parvovirus MVM se vincula de una forma exquisita con el de la célula hospedadora, y avanza en sus etapas principales - transcripción, expresión, transporte de proteínas, ensamblaje de cápsidas y maduración de los viriones - de forma acompasada a la progresión por las fases G1-S-G2 del ciclo celular. Cuando se bloquea la progresión del ciclo celular en células previamente infectadas, se provoca una acumulación citoplasmática equivocada de las cápsidas, lo que impide la maduración del virus y resulta en una infección abortiva. La estricta regulación ejercida por el ciclo celular sobre el transporte hacia el núcleo de las proteínas que forman la cápsida del MVM es un proceso clave del tropismo de los parvovirus hacia células proliferativas y tumorales, lo que podría contribuir a fundamentar una utilización más extensa de estos virus en terapias biológicas anti-cáncer.

En otros estudios, Alberto López-Bueno lidera un proyecto independiente que tiene como objetivo principal caracterizar la comunidad de virus de la cavidad oral humana y entender mejor como los bacteriófagos manipulan nuestros ecosistemas microbianos. Mediante el uso de diversas técnicas de secuenciación masiva y análisis bioinformático, se están estudiando unos 40 viromas procedentes de placa supragingival y mucosa oral de personas afectadas por caries y estomatitis aftosa recurrente. Aprovechando la enorme sensibilidad de estas técnicas se están descubriendo nuevos virus humanos y de animales.

Ecología Molecular de ambientes extremos

Jefe de Grupo: Ricardo Amils Pibernat. Catedrático. UAM

Resumen de investigación

La investigación desarrollada en nuestro grupo persigue los siguientes objetivos:

- Geomicrobiología del subsuelo de la Faja Pirítica Ibérica (IPB): caracterización del bioreactor subterráneo en la IPB responsable de las condiciones extremas de la cuenca del Tinto. Este trabajo se está desarrollando en colaboración con el grupo del profesor J.L. Sanz del Departamento de Biología Molecular (UAM) y el Centro de Astrobiología (Proyecto ERC-IPBSL).
- Caracterización geomicrobiológica de ambientes extremos como modelos astrobiológicos de habitabilidad: la cuenca del Tinto (análogo de Marte), depósitos de sulfuros metálicos de la Antártida (análogo de Marte), la laguna hipersalina de Tirez (análogo de Europa), el salar de Uyuni (análogo de Europa). Los ambientes hipersalinos se están caracterizando en colaboración con la profesora I. Marín del Departamento de Biología Molecular de la UAM.
- Acidófilos: ecología microbiana convencional, ecología molecular, biología molecular y biotecnología (biolixiviación, secuestro específico de metales, biomineralización y fitorremediación) de ambientes ácidos extremos (la cuenca del Río Tinto, distintas lagunas ácidas de la Faja Pirítica Ibérica y la Antártida).

- Recientemente se ha iniciado en colaboración con el grupo de Felipe Gómez del Centro de Astrobiología el estudio de la ecología microbiana de la depresión de Danakil (Etiopía), un ecosistema con un pH extremadamente ácido (pH cero) y una elevada concentración de hierro.

Biotecnología y genética de bacterias termófilas extremas

Jefe de Grupo: José Berenguer Carlos. Catedrático. UAM
Aurelio Hidalgo Huertas. Profesor Contratado Doctor UAM
Mario Mencía Caballero. Profesor Contratado Doctor (interino) UAM

Resumen de investigación

En el grupo estudiamos aspectos básicos y aplicados con bacterias termófilas como modelos y fuentes de bioherramientas. Nuestro modelo es *Thermus thermophilus* (Tth) debido a su rápido crecimiento y eficiente sistema de transformación.

En aspectos básicos, hemos estudiado un nuevo sistema de transferencia horizontal de genes (HGT) denominado *transjugación*, dado que implica sistemas de expulsión de DNA del donador y de captación de éste por el receptor. Hemos identificado y estudiado una DNA translocasa requerida en el proceso de expulsión. También hemos estudiado el papel de la interferencia DNA-DNA mediada por la proteína Argonauta como barrera frente a la HGT, demostrando que ésta se activa en función de la vía de entrada, y no por la naturaleza del DNA. En realidad, TthAgo permite distinguir el DNA medioambiental potencialmente peligroso del DNA fiable transferido desde otra bacteria. Nuestros esfuerzos se dirigen en estos momentos a profundizar en estos mecanismos de HGT y defensa.

En nuestro trabajo aplicado, hemos desarrollado nuevas herramientas para la selección *in vivo* de variantes termoestables de proteínas mediante interferencia de plegamiento: sólo los mutantes termoestables pliegan correctamente en Tth, permitiendo el plegamiento de la proteína testigo fusionada a él, y confiriendo una propiedad seleccionable. En los últimos dos años nos hemos implicado en proyectos de la UE para la mejora del mismo principio y su aplicación *in vitro* en microgotas de agua en aceite de picolitros de volumen, empleando dispositivos de microfluídica para ello.

En los próximos años estudiaremos los mecanismos de activación y desactivación de ThAgo implicados en la respuesta de interferencia, así como en descifrar en detalle los mecanismos de transjugación. Por otra parte, pretendemos perfeccionar nuestra plataforma de cribado para la selección de variantes termoestables y de proteínas naturales a partir de metagenomas.

Bioingeniería de enzimas de levaduras para generar compuestos bioactivos

Jefe de Grupo: María Fernández Lobato. Catedrático. UAM

Resumen de investigación

Trabajamos con microorganismos de interés biotecnológico, básicamente hongos y levaduras, productores de compuestos bioactivos (entre ellos moléculas con actividad prebiótica).

Tratamos de conectar la generación de conocimiento con el desarrollo de aplicaciones biotecnológicas, y básicamente nos centramos en la caracterización de nuevas enzimas productoras de compuestos bioactivos, el análisis de sus determinantes estructurales-funcionales, su mejora operacional utilizando herramientas de biología molecular y en la obtención y caracterización de nuevas moléculas con actividad biológica de posible utilidad industrial. Hemos patentado en distintos países la aplicabilidad industrial de algunas de las proteínas caracterizadas y diseñado métodos para su fijación a soportes sólidos.

Durante los últimos años hemos estado caracterizando y estudiando proteínas de levaduras no convencionales (incluidas en los géneros *Xanthophyllomyces*, *Schwanniomyces*, *Rhodotorula*, etc.) con actividad glicosiltransferasa, aplicables en la producción de azúcares con propiedades prebióticas. En general todas son glicosilhidrolasas (GH) estructuralmente incluidas en las familias GH32, 31, 13 y 18. Hemos resuelto la estructura 3D de la primera proteína de levadura incluida en la familia GH32, asignado una función al dominio betasandwich que está presente en todos los miembros de la familia y probado que la oligomerización está implicada directamente en el reconocimiento del sustrato y especificidad.

Hemos obtenido numerosas variantes de enzimas que aumentan o alteran el patrón de productos obtenidos en reacción biosintética. Aislado y caracterizado los productos sintetizados y optimizado las condiciones para las reacciones. Pretendemos extender nuestro estudio a hidrolasas incluidas en otras familias estructurales, y aumentar/modificar la actividad transferasa de las enzimas ya estudiadas para favorecer su utilización biotecnológica y escalar hasta un nivel industrial tanto su producción como la de los productos generados (<http://www.glicoenz.org/p/glicoenz.html>).

Ingeniería de virus y nanobiotecnología

Jefe de Grupo: Mauricio García Mateu. Profesor Titular. UAM
Alejandro Valbuena Jiménez. Investigador Juan de la Cierva. UAM.

Resumen de investigación

Objetivos científicos principales: Utilizamos técnicas de ingeniería de proteínas y análisis bioquímicos, biofísicos y virológicos para el estudio del ensamblaje, estabilidad y dinámica conformacionales y propiedades físicas de virus, y sus implicaciones biológicas (Mateu (ed.) (2013) *Structure and Physics of Viruses*, Springer 2013; Mateu (2013) *Arch.Biochem. Biophys.* 531,65-79). Además nos basamos en los resultados de estos estudios para el diseño y análisis de partículas víricas genética y/o estructuralmente modificadas con vistas a aplicaciones en biomedicina y bionanotecnología (Mateu (2016). En *Protein-based Engineered Nanostructures*, Springer 2016, pp.83-120).

Relevancia científica e implicaciones tecnológicas: Conocimiento en profundidad de procesos clave para la infección vírica, incluyendo morfogénesis, reordenamientos estructurales de partículas víricas y desencapsidación; aplicación de este conocimiento al diseño de vacunas, fármacos antivirales, biomateriales y nanopartículas modificadas para usos biomédicos o nanotecnológicos.

Algunos resultados más recientes: i) El uso combinado de microscopía de fuerzas atómicas (AFM) y microscopía electrónica nos ha permitido determinar experimentalmente en detalle, por primera vez, la ruta reversible e intermediarios de ensamblaje y desensamblaje de lacápsida de un virus esférico estructuralmente sencillo (Fig.1). ii) Mediante análisis mutacional y determinación de las propiedades mecánicas de virus usando AFM, hemos descubierto una relación entre cambios genéticos en la rigidez mecánica de una partícula vírica y cambios en su propensión a experimentar cambios conformacionales importantes para el proceso de infección (Fig.2). iii) Hemos caracterizado la arquitectura, dinámica y propiedades mecánicas de un nanorecubrimiento bidimensional formado por el autoensamblaje de la proteína de la cápsida del virus del SIDA sobre una matriz sólida. Estos y otros estudios del grupo tienen implicaciones para una mejor comprensión de procesos esenciales para la infección por virus, el diseño de nuevos antivirales que interfieran con estos procesos y el desarrollo de nanopartículas y biomateriales bidimensionales de propiedades mecánicas mejoradas para aplicaciones como liberación dirigida de fármacos o regeneración de tejidos.

Estructura del mRNA y control traduccional en sistemas Biológicos

Jefe de Grupo: Iván Ventoso Vande. Profesor Titular. UAM

Resumen de investigación

Durante los dos últimos años, hemos tratado de entender cómo los mRNAs de los Alfavirus son capaces de iniciar la traducción en células de mamífero de un modo independiente del factor de iniciación eIF2, y la relevancia de este mecanismo en la evolución y adaptación de estos virus a los hospedadores vertebrados. Nuestros resultados sugieren que este proceso probablemente implicó la adquisición de estructuras de RNA situadas por detrás del codón de iniciación del mRNA viral que interaccionan con la región ES6S del ribosoma durante el proceso de scanning, promoviendo la parada del ribosoma sobre el codón de iniciación.

Hemos observado que los mRNA celulares como el de beta-globina también interaccionan con la región ES6S del ribosoma durante el proceso de scanning, lo que indica que esta región del ribosoma posiblemente constituye la puerta de entrada del ribosoma por donde el mRNA penetra durante el scanning. Mediante experimentos de crosslinking e immuno microscopía electrónica, hemos podido localizar la helicasa eIF4A sobre la región ES6S de la subunidad 40S durante el proceso de iniciación, lo que nos ha permitido proponer un modelo topológico y mecanístico del complejo de iniciación de la traducción.

Aprovechando nuestros conocimientos sobre la traducción de estos virus, estamos evaluando también la capacidad oncotrópica que algunos Alphavirus exhiben de manera natural (Auravirus) o mediante la modificación genética de virus Sindbis y SFV, con el objetivo de usarlos para destruir tumores humanos.

Nuestro interés último es entender cómo la célula responde al estrés, adaptando tanto los niveles globales de traducción como aquellos que afectan a ciertos mRNAs específicos, y la implicación de esta respuesta adaptativa en procesos como la respuesta antiviral, envejecimiento y cáncer. Para abordar estas cuestiones, recientemente hemos creado una iniciativa (stress lab) que integra a otros grupos del CBMSO para trabajar conjuntamente en estas cuestiones.

Metagenómica de virus en cavidad oral.

Responsable de proyectos: Alberto López Bueno. Profesor Contratado Doctor (int.). UAM

Resumen de investigación

Los virus son las entidades biológicas más abundantes del planeta y constituyen el principal reservorio de información genética. Los virus desempeñan un papel clave en la regulación de las comunidades microbianas debido a la presión selectiva que ejerce, su capacidad de integración en el genoma del hospedador y la enorme variedad de genes que transfieren horizontalmente. Nuestro cuerpo incluye numerosos ecosistemas microbianos de cuyas funciones nos beneficiamos. Diversos autores apuntan a que alteraciones en el equilibrio ecológico de nuestras comunidades microbianas (disbiosis) podrían constituir la base patológica de algunas enfermedades complejas de etiología desconocida. Los virus que infectan bacterias (bacteriófagos) representan un paso más en la complejidad de nuestra microbiota y están posiblemente detrás de muchas de estos desórdenes ecológicos.

En este proyecto se plantea un estudio metagenómico de virus en dos afecciones frecuentes y de etiología desconocida de la cavidad bucal humana: Caries y Estomatitis Aftosa Recurrente. Se aplicarán diversos protocolos de purificación de partículas virales, cuyos genomas de ADN y ARN se amplificarán al azar y/o se clonarán en fósidos antes de ser analizados por secuenciación masiva. La composición de la población de bacterias asociada se analizará mediante pirosecuenciación del gen 16S rRNA y su historial de exposición a bacteriófagos se analizará por secuenciación de sus CRISPRs.

Pensamos que este proyecto aportará una visión más completa de estos sistemas biológicos y nos ayudará a entender los fundamentos de los desequilibrios ecológicos que subyacen a enfermedades complejas de etiología desconocida como las aquí abordadas. Finalmente, el uso racional de estos virus o del producto de alguno de los genes, constituye una prometedora herramienta para la manipulación y eventual recuperación de microbiomas humanos saludables.

Departamento de NEUROLOGÍA MOLECULAR

Fisiopatología de los transportadores de glicina en la neurotransmisión glicinérgica: hiperplexia y dolor

Jefes de Grupo: Carmen Aragón Rueda. Catedrática. UAM.
Beatriz López Corcuera. Profesor Titular. UAM

Resumen de investigación

Nuestro grupo estudia la estructura, función y regulación de los transportadores de glicina, GlyT1 y GlyT2 con especial orientación hacia las patologías humanas en que estas proteínas, que finalizan la neurotransmisión glicinérgica, están implicadas: hiperplexia y dolor. Algunas mutaciones en el gen humano de GlyT2 (SLC6A5) producen hiperplexia por deficiente reciclado de la glicina sináptica.

Hemos analizado los mecanismos patogénicos de una mutación dominante-negativa encontrada en pacientes de hiperplexia que altera el tráfico intracelular de GlyT2 y bloquea su expresión en superficie. Encontramos que el mutante se pliega defectuosamente y solo produce transportador inmaduro retenido en el retículo endoplásmico. Mediante mutagénesis múltiple y estudio de la sensibilidad a endoglicosidasas hallamos la causa del plegamiento aberrante y su patrón de glicosilación. El mutante es sustrato preferido para la chaperona calnexina y tiene una interacción defectuosa con la proteína Sec24D necesaria para la salida del retículo. Por ello, retiene al fenotipo silvestre en el retículo endoplásmico mediante formación de heterómeros de mayor estabilidad que los homómeros de GlyT2. Primera demostración funcional de la estructura cuaternaria de GlyT2. La retención puede rescatarse mediante sobreexpresión de la chaperona calnexina.

Por analogía, otras chaperonas farmacológicas como el 4-fenil butirato (PBA), compuesto aprobado por la FDA y que atraviesa la barrera hematoencefálica, pueden restaurar tanto la expresión en membrana como el transporte de glicina del GlyT2 activo co-expresado con el mutante en células heterólogas y neuronas primarias corticales. Este trabajo, permitirá estudiar farmacoféromos específicos en este y otros mutantes para acercarnos a la terapia de la hiperplexia.

Nuestro grupo estudia también aspectos estructurales de los GlyTs utilizando herramientas bioinformáticas para conocer sitios de anclaje de inhibidores o la interfase de oligomerización, así como su interactoma. La regulación de GlyTs por receptores implicados en el procesamiento de la señal dolorosa en la médula espinal es también prioritaria.

Bases genéticas de la enfermedad de Alzheimer: estudio genómico de modelos celulares patogénicos.

Jefe de Grupo: M^a Jesús Bullido Gómez-Heras. Profesor Titular. UAM.

Resumen de investigación

Para identificar genes y mecanismos involucrados en la neurodegeneración característica de la enfermedad de Alzheimer (EA), contamos con modelos celulares que reflejan diferentes aspectos de la patogénesis de la enfermedad. Estos modelos nos permiten la identificación de nuevos genes/funciones asociados con la EA, que podrían ser dianas terapéuticas para la misma. Para ello, analizamos la expresión génica diferencial en los modelos y desarrollamos después estudios de asociación genética en muestras caso control. Actualmente,

contamos con modelos de estrés oxidativo (EO) y de infección por el virus herpes simplex 1 (HSV 1) que presentan marcadores característicos de la EA, entre los que destacan alteraciones en el tráfico, metabolismo y proteólisis de la proteína precursora de amiloide (APP), así como en la fosforilación de la proteína tau.

El estudio de la vía autofagia lisosoma en estos modelos nos ha mostrado que la infección por HSV 1 y el EO afectan profundamente a las etapas finales de la ruta, provocando un aumento del contenido celular de lisosomas acompañado de una reducción significativa en la actividad de diferentes catepsinas y en la degradación de sustratos lisosomales. La comprobación de que otro alfa-herpesvirus con propiedades neurotrópicas, el HSV 2, induce los mismos marcadores de neurodegeneración que HSV 1, apoya la posible implicación de diversos agentes infecciosos en la neurodegeneración asociada a la EA. En conjunto, los resultados de los estudios funcionales, de expresión génica y de asociación genética que hemos desarrollado hasta el momento apoyan la hipótesis de que el fallo de la función lisosomal podría constituir un mecanismo relevante en la neurodegeneración, tanto en los modelos como en los pacientes de EA. Por ello, nuestro grupo está actualmente centrado en el análisis de esta ruta funcional, ampliando el estudio a nuevos modelos celulares que incluyen células iPSCs derivadas de fibroblastos de pacientes y controles

Además, participamos en numerosos proyectos colaborativos para la búsqueda de factores genéticos implicados en la EA, principalmente en el marco del Consorcio Español de Genética de las Demencias (DEGESCO), así como de los consorcios internacionales EADI e IGAP, que continúan revelando nuevos factores y funciones relevantes en la patogénesis de esta enfermedad.

Línea Investigación

Fisiopatología y terapia de las enfermedades neurodegenerativas: Ataxia de Friedreich.

Jefe de Grupo: Javier Díaz Nido. Profesor Titular. UAM
Alfredo Giménez-Cassina. Investigador Ramón y Cajal. UAM:

Resumen de investigación

Nuestro grupo de investigación está interesado en el estudio de la ataxia de Friedreich, que es una de las ataxias hereditarias más frecuentes. Intentamos esclarecer las bases moleculares de esta patología y desarrollar terapias (farmacológicas, génicas y celulares) que puedan ser eficaces para su tratamiento.

La ataxia de Friedreich está causada por un déficit de frataxina, una proteína localizada mayoritariamente en las mitocondrias. Además del proceso neurodegenerativo característico de esta enfermedad, muchos pacientes desarrollan también una cardiomiopatía hipertrófica y diabetes. Por este motivo, y aun siendo una enfermedad de inicio muy precoz, la ataxia de Friedreich puede servir también como un modelo muy útil para el estudio de enfermedades degenerativas asociadas al envejecimiento, en las que la disfunción mitocondrial juega un papel muy importante. Es por ello que, de manera más general, también estamos interesados en el papel crucial del metabolismo mitocondrial en la homeostasis celular y de sus alteraciones en situaciones patológicas.

En este contexto, hemos desarrollado distintos modelos celulares neurales para estudiar los mecanismos moleculares del proceso degenerativo disparado por la deficiencia de frataxina.

Estos modelos celulares se están empleando para ensayar posibles estrategias terapéuticas con un énfasis en encontrar moléculas (fármacos o genes) capaces de compensar los déficits funcionales inducidos por la deficiencia de frataxina o bien capaces de incrementar la expresión de la frataxina de una manera eficiente. En particular estamos prestando una atención especial a los factores neurotróficos y a los fármacos capaces de estimular la producción y/o señalización de dichos factores.

Nuestro grupo también está trabajando en el desarrollo de una terapia génica para la ataxia de Friedreich, tratando de optimizar las vías de aplicación y distribución de distintos vectores virales y no-virales en el sistema espinocerebelar.

Además, nuestro grupo ha colaborado con otros en el estudio de las células de glía envolvente del sistema olfativo como promotoras de la reparación neuronal.

Bases moleculares de la plasticidad neuronal

Jefe de Grupo: Francisco Javier Díez-Guerra. Profesor Titular. UAM

Resumen de investigación

Nuestra memoria está codificada por cambios a largo plazo en la conectividad sináptica. Un conocimiento en profundidad de las bases moleculares de la regulación sináptica es fundamental para descifrar los mecanismos que intervienen en la formación de los recuerdos.

Nuestra investigación está dirigida a la comprensión de los mecanismos celulares y moleculares que modulan la plasticidad de las redes neuronales. La actividad sináptica desencadena oscilaciones intracelulares del calcio que regulan un número de vías de señalización.

Calmodulina (CaM), una proteína que une calcio, interpreta dichas oscilaciones y las traduce para iniciar una gran variedad de señales intracelulares. Su disponibilidad y actividad son reguladas localmente por proteínas como Neurogranina (Ng), muy abundante en el entorno post-sináptico, que secuestra CaM de forma dependiente de calcio y fosforilación. Utilizamos cultivos primarios de neuronas disociadas cuya expresión de Ng ha sido silenciada o aumentada con intención de comprender su papel en la facilitación de eventos de plasticidad sináptica, tales como los asociados a la plasticidad hebbiana (LTP, LTD) o la plasticidad homeostática. Usando estos paradigmas, analizamos el papel de Ng sobre la actividad de vías de señalización en las que intervienen distintas proteínas quinasas (CaMKII, PKC, PKA, ERK, Akt), sobre la inserción sináptica de receptores de glutamato y sobre las propiedades eléctricas de las neuronas. Para ello utilizamos una combinación de técnicas bioquímicas, de biología molecular, electrofisiología y técnicas avanzadas de microscopía.

También estudiamos la regulación de la transcripción de Ng y su traducción local en dendritas. Es sabido que la deficiencia de Ng no causa anomalías anatómicas o fisiológicas. Además, su expresión se restringe al prosencéfalo postnatal y se asocia específicamente con el rendimiento cognitivo.

Por ello, proponemos a Ng como diana molecular que posibilite el desarrollo de estrategias para prevenir, tratar o aliviar condiciones y patologías asociadas a alteraciones de la función cognitiva. Un conocimiento más amplio y profundo del papel de Ng y otras proteínas secuestradoras de CaM en el contexto de la plasticidad neuronal permitirá la aparición de terapias más específicas que mejorarán la función cognitiva y la calidad de vida de personas mayores y de pacientes que sufren enfermedades neurológicas.

Bases moleculares de las sinapsis glutamatérgicas

Jefe de Grupo: Cecilio Giménez Martín. Catedrático. UAM.
Francisco Zafra Gómez. Catedrático. UAM
Eva Porlan. Investigadora Ramón y Cajal. UAM.

Resumen de investigación

El trabajo de nuestro laboratorio está dedicado a la comprensión de los mecanismos moleculares por los que los transportadores de los neurotransmisores de glutamato y de glicina controlan los flujos de estas sustancias neuroactivas entre neuronas y glías, y de esta manera regulan la fisiología de las sinapsis. Además, investigamos cómo la desregulación de estos transportadores, de sus proteínas asociadas, o de la expresión de sus respectivos genes, puede contribuir a la evolución de trastornos neurológicos, en especial de las lesiones isquémicas. En este sentido hemos podido determinar que la actividad catalítica del principal transportador de glutamato dispara una serie de mecanismos de tráfico intracelular dependientes de ubiquitinación, y

mediados por adaptadores de la familia de las arrestinas, que reajustan los niveles de transportador en la superficie celular en respuesta a condiciones de isquemia. De especial interés para nuestro laboratorio es la caracterización de mecanismos neuroprotectores que pudieran hacer al cerebro más resistente a las lesiones isquémicas y que se activan en el llamado preconditionamiento isquémico. En este sentido investigamos el papel de una serie de microRNAs que podrían activar estos mecanismos de defensa. También hemos comenzado a valorar el potencial regenerativo de las células madre adultas ya que se sabe que el cerebro isquémico posee cierta capacidad neurogénica, y el bloqueo de la misma tiene efectos deletéreos sobre la regeneración del área dañada. En relación con la neurogénesis, además, la Dra. Porlan mantiene una línea de trabajo sobre los mecanismos moleculares que controlan los procesos neurogénicos y su regulación por diversas quinasas. Por otra parte, mantenemos interés en la función de la glicina como un neurotransmisor inhibitorio, en colaboración con el grupo de las Dras. Aragón y López-Corcuera. Por último, recientemente nos hemos interesado en el estudio de los mecanismos moleculares que controlan el tráfico y la función de los canales de sodio Nav1.1, cuya disfunción está en la base de una epilepsia mioclónica severa llamada Síndrome de Dravet.

Biología de células troncales neurales humanas. Potencial para reposición celular y terapia génica en neurodegeneración

Jefe de Grupo: Alberto Martínez Serrano. Profesor Titular. UAM.

Resumen de investigación

Las enfermedades neurodegenerativas (p.ej. Parkinson [EP], Huntington, etc) cada vez son de mayor incidencia en países desarrollados, al aumentar la expectativa de vida. Los fármacos disponibles alivian algunos síntomas en etapas iniciales de la enfermedad, pero no la curan ni enlentecen, al no frenar la atrofia o muerte neuronal.

La investigación en biología de células troncales humanas es de gran interés, para retrasar la progresión o curar estas enfermedades. En nuestro grupo estamos interesados en: 1) Células troncales neurales (NSCs), propias de tejido nervioso; 2) Células troncales derivadas de la masa celular interna del blastocisto (“células madre embrionarias”, hESC), a partir de las cuales se pueden derivar células troncales con propiedades de tejido nervioso; y 3) iPSC (induced pluripotent stem cells), muy similares a las ESC pero reprogramadas desde células somáticas del adulto.

En concreto, nos interesan los mecanismos de auto-renovación de estas células, en especial de NSCs, y su desarrollo hacia células maduras. En el caso de neuronas, estamos particularmente interesados en el fenotipo Dopaminérgico, y así poder aplicar estas células en el desarrollo de potenciales terapias en modelos de EP. Otro aspecto que nos interesa es el modificar genéticamente estas NSCs e iPSCs, para convertirlas en “bombas biológicas” de factores terapéuticos, o bien conseguir “instruirlas/enseñarlas”, de forma que generen los tipos celulares deseados tras su implante. Desde el punto de vista de desarrollos tecnológicos, estamos implantando la edición génica (CRISPR/Cas9) llevada a cabo mediante recombinación homóloga en células humanas, desarrollando nanoherramientas para el estudio de la biología básica de las células *in vitro* e *in vivo*, bioimplantes controlables desde el exterior y terapéuticos, y finalmente estudiando el paralelismo entre cambios neurodegenerativos en el sistema nervioso central (cerebro) y periférico (entérico) con objeto de identificar nuevos biomarcadores de detección y progresión de la EP.

Señalización mitocondrial del calcio y señalización de insulina/leptina en envejecimiento

Jefe de Grupo: Jorgina Satrústegui Gil-Delgado. Catedrático. UAM.
José M^a Carrascosa Baeza Catedrático. UAM

Elena Bogóñez Peláez. Profesor Titular. UAM.
Beatriz Pardo Merino. Profesor Contratado Doctor. UAM.

Resumen de investigación

El principal objetivo de nuestro trabajo durante este período fue descubrir el papel del calcio (Ca^{2+}) en el control de la respiración mitocondrial en neuronas o en líneas neuronales intactas. Cualquier señal de Ca^{2+} va a causar un aumento en la carga de trabajo de la célula al activarse mecanismos para restaurar los niveles de Ca^{2+} en reposo, mecanismos que consumen ATP. De hecho, encontramos que cada señal de Ca^{2+} estimula la respiración acoplada, aumentando así la producción de ATP. Sin embargo, el Ca^{2+} tiene una forma adicional de estimular la respiración mediante la activación de las deshidrogenasas dependientes de Ca^{2+} de la matriz mitocondrial, un proceso dependiente del uniportador de Ca^{2+} mitocondrial (MCU), y/o mediante la activación del metabolismo mitocondrial a través de los transportadores de metabolitos en la membrana mitocondrial regulados por Ca^{2+} extramitocondrial.

Hemos utilizado neuronas derivadas de ratones que carecen de diferentes transportadores de metabolitos mitocondriales regulados por Ca^{2+} para entender su papel en la respiración celular. De forma inesperada, nuestros resultados han sugerido un papel importante de uno de estos transportadores, Aralar/AGC1/Slc25a12, el intercambiador de aspartato/glutamato mitocondrial y componente de la lanzadera de NADH malato-aspartato (MAS), en la regulación de la respiración neuronal; Especialmente en comparación con el papel aparente del MCU, requerido para incrementar los niveles de Ca^{2+} en la matriz. También hemos estudiado las respuestas a diferentes tipos de señales de Ca^{2+} , particularmente glutamato y excitotoxicidad, y el papel en cerebro de los transportadores mitocondriales regulados por Ca^{2+} , el de ATP- Mg^{2+}/Pi (SCaMC-3/Slc25a23) y Aralar sobre estas respuestas. Paradójicamente, mientras que Aralar/MAS es dispensable en la excitotoxicidad *in vitro* por glutamato, juega un papel importante en la protección por lactato de la excitotoxicidad *in vitro* e *in vivo*. Sin embargo, SCaMC-3 ejerce un papel protector en los procesos de excitotoxicidad aumentando el contenido de nucleótidos de adenina en la matriz, que dificulta la apertura del poro de permeabilidad transitoria mitocondrial (mPTP).

Bases moleculares de las enfermedades metabólicas hereditarias e investigación en nuevas terapias

Jefe de Grupo: Lourdes Ruiz-Desviat. Profesor Titular. UAM.

Resumen de investigación

El grupo pertenece al CIBER de Enfermedades Raras y al Instituto de Investigación Sanitaria IdiPAZ. En este periodo hemos logrado avances importantes en el desarrollo y aplicación de técnicas de secuenciación masiva, en el conocimiento de la implicación de la mitocondria y los miRNAs en la fisiopatología, en la generación de iPSc a partir de fibroblastos de pacientes como modelos de enfermedad, en la identificación de chaperonas farmacológicas y en la aplicación de la terapia antisentido moduladora de splicing.

La secuenciación masiva se ha confirmado como una herramienta diagnóstica rápida y de alta sensibilidad, que en combinación con la información clínica y bioquímica nos ha permitido genotipar pacientes con síntomas clínicos solapantes. En el estudio de la fisiopatología en fibroblastos de pacientes y en modelos murinos hemos confirmado la disfunción mitocondrial y la alteración en la homeostasis redox subyacente a varias enfermedades (Fig. 1), incluida una forma de autismo tratable. Estos resultados indican que el daño oxidativo contribuye a la fisiopatología multiorgánica y sienta las bases para la evaluación terapéutica de compuestos antioxidantes y potenciadores de la función mitocondrial. Por otra parte, se han identificado una serie de miRNAs desregulados en el modelo murino de acidemia propiónica y en plasma de pacientes, miRNAs que regulan vías de señalización de estrés, neurodegeneración y cardiopatías, indicando su implicación fisiopatológica y su potencial como biomarcadores. Hemos analizado el efecto de mutaciones de

tipo missense en un defecto congénito de glicosilación (PMM2-CDG), revelando un defecto en el plegamiento y estabilidad de la proteína, lo que ha conducido a la búsqueda e identificación de chaperonas farmacológicas para el tratamiento de esta enfermedad. Varios de estos compuestos se han patentado. Asimismo, hemos confirmado la eficacia in vitro de la terapia antisentido para mutaciones de splicing en diferentes genes.

Mecanismos moleculares de la Neurodegeneración. Modelos celulares y animales: papel de la modificación pos-trasduccional de Tau en su degradación de calpainas.

Responsable de proyectos: Félix Hernández Pérez. Profesor Titular. UAM.

Resumen de investigación

Múltiples trabajos sugieren que anomalías en la homeostasis del calcio están implicadas en la enfermedad de Alzheimer. Aunque las bases moleculares de dicha alteración se desconocen, parece claro que el incremento en la concentración de calcio intracelular altera la proteólisis mediada por calpainas. Las calpainas participan en el procesamiento de multitud de proteínas intracelulares siendo una de ellas la proteína tau. Nos proponemos como principal objetivo explorar la posible implicación de las calpainas en la patología descrita en diversos modelos murinos basados por un lado, en la sobreexpresión de proteína tau con mutaciones FTDP-17, así como en la sobreexpresión de la principal quinasa implicada en la hiperfosforilación de la proteína tau, la enzima GSK-3 β . Por otro lado, nuestro grupo ha descrito que la calpaína elimina el dominio inhibidor de la quinasa GSK-3. Es nuestro objetivo estudiar dicha truncación en nuestros modelos animales con el objetivo de validar inhibidores de GSK-3 como herramienta farmacológica de la enfermedad.

Neurogénesis hipocampal adulta y enfermedad de Alzheimer.

Responsable de proyectos: María Llorens-Martín. Investigadora Ramón y Cajal. UAM.

Resumen de investigación

La enfermedad de Alzheimer (EA) se caracteriza por una pérdida generalizada de plasticidad neural. En este sentido, una de las áreas más afectadas es el hipocampo. Esta región cerebral juega un papel fundamental en el aprendizaje y la memoria. Además, una de las características únicas de esta región cerebral es la existencia de neurogénesis adulta a lo largo de toda la vida, nombre con el cual se denomina al nacimiento e integración de nuevas neuronas en el cerebro adulto. La neurogénesis hipocampal adulta dota de un elevadísimo nivel de plasticidad al circuito sináptico hipocampal, y es por ello que numerosas estrategias neuroprotectoras se encaminan a potenciar la funcionalidad de estas nuevas neuronas con el fin de prevenir la pérdida de plasticidad neural que tiene lugar en la EA. Nosotros intentamos entender los mecanismos moleculares por los cuales el proceso de neurogénesis adulta se encuentra dañado en la enfermedad (para ello trabajamos con diversos animales transgénicos y muestras humanas), así como profundizar en el descubrimiento de estrategias neuroprotectoras que puedan ayudar a la prevención y el tratamiento de esta dolencia que aún es, a día de hoy, incurable. Este proyecto ha sido financiado por la Alzheimer's Association (2015-NIRG-340709).

Papel de R-Ras1 y R-Ras2 en los procesos de mielinización.

Responsable de proyectos: Beatriz Cubelos Alvarez. Profesor Contratado Doctor. UAM.

Resumen de investigación

Las GTPasas de la subfamilia R-Ras participan en el control de los procesos de proliferación y diferenciación celular. Las alteraciones en la síntesis de mielina producen una disminución en el espesor de la vaina que envuelve a los axones modificando su capacidad de conducción y produciendo graves patologías. Precisamente, la afectación de la mielina es la causa de graves enfermedades como la esclerosis múltiple, neuromielitis óptica y leucodistrofias hipomielinizantes (ELA) entre otras. Las enfermedades desmielinizantes presentan una prevalencia moderada-alta, presentando 60 casos por cada 100.000 habitantes, lo que implica que en España más de 50.000 personas sufren este tipo de patologías. Establecer las bases moleculares responsables de los procesos de mielinización constituye un importante hito para nuestro grupo de investigación.

En nuestro laboratorio investigamos el papel que los miembros de la subfamilia R-Ras desempeñan en la regulación de los procesos de diferenciación y supervivencia de los oligodendrocitos a través de la vía de señalización PI3K/Akt.

Terapias alternativas para enfermedades metabólicas

Responsable de proyectos: Alejandra Gámez Abascal. Profesor Contratado Doctor. UAM.

Resumen de investigación

Este proyecto tiene como fin investigar y desarrollar terapias alternativas para enfermedades metabólicas hereditarias (EMH) cuyo tratamiento si existe, no es completamente satisfactorio a nivel clínico y/o psicosocial y cuyo pronóstico en la mayoría de los casos es fatal.

Para ello las aproximaciones experimentales se enmarcan en dos líneas de investigación terapéutica complementarias:

- terapia enzimática con el fin de eliminar los metabolitos tóxicos circulantes resultado de un defecto enzimático mediante proteínas modificadas químicamente que metabolicen el exceso de estos compuestos.

- terapia individualizada con chaperonas moleculares para enfermedades genéticas causadas por mutaciones que alteran el correcto plegamiento de la proteína. Este proyecto se realiza en colaboración con la Dra. Belén Pérez.

El objetivo global radica en el screening de enzimas y chaperonas farmacológicas candidatos que puedan servir como potenciales dianas terapéuticas en función de su potencial biológico para disminuir la acumulación de metabolitos tóxicos y aliviar los síntomas causados por su toxicidad o incrementar la actividad catalítica de las proteínas alteradas respectivamente.

Enfermedades metabólicas. Investigación en terapias de splicing y chaperonas farmacológicas.

Responsable de proyectos: Belen Pérez González. Profesor Titular. UAM.

Resumen de investigación

Belen Pérez es jefe del grupo U746 del CIBERER y del grupo 45 del Instituto de Investigación Biomédica (IDIPaz) y sus proyectos se centran en la caracterización genética de pacientes con enfermedades neurometabólicas como primer paso para la identificación de dianas terapéuticas y búsqueda de estrategias que mejoren los actuales tratamientos. En concreto, los proyectos con los que cuenta el grupo pretenden por una parte mejorar y racionalizar el diagnóstico genético de los defectos congénitos de glicosilación una enfermedad genéticamente muy heterogénea y de la aciduria metilmalónica (MMA) mediante la utilización de la secuenciación masiva de exomas. Por otra parte, pretendemos generar nuevos modelos de enfermedad diferenciando iPS a neuronas y células hepáticas, obtenidas a partir de fibroblastos de pacientes con enfermedades neurometabólicas con el propósito de profundizar en los estudios de disfunción mitocondrial asociada a estas enfermedades en tejidos más relevantes para la enfermedad y como modelos para descubrir y desarrollar nuevos fármacos aplicables al tratamiento. Por otra parte, se pretende avanzar en el desarrollo de chaperonas farmacológicas aplicables a mutaciones desestabilizantes identificadas en los genes MMAB y MUT y estudiar su efecto sinérgico con la vitamina B12 y pretendemos continuar para poder llegar a su aplicación clínica. La búsqueda de chaperonas se realiza mediante rastreo masivo de fármacos con una tecnología computacional SEE-Tx™ en colaboración con la empresa Minoryx, así como mediante el rastreo masivo de librerías de compuestos con actividad chaperona. Finalmente, el proyecto se complementa con la búsqueda de nuevos fármacos mediante reposicionamiento que permite la identificación de nuevos usos para fármacos ya existentes en el mercado.

Proyecto cofinanciado por el Fondo Europeo del Desarrollo Regional (FEDER) proyecto IPT-2012-0561-010000 y proyecto del Isciii PI13/01239. Ministerio de Economía y Competitividad

Estudios celulares de estrés oxidativo y apoptosis en enfermedades metabólicas hereditarias: Avances en fisiopatología y tratamiento

Responsable de proyectos: Eva Richard Rodríguez. Profesor Titular. UAM.

Resumen de investigación

Las enfermedades metabólicas hereditarias (EMH) se definen como alteraciones bioquímicas de origen genético causadas por un defecto específico en la estructura y función de una proteína implicada en el metabolismo celular. Se han identificado más de 700 EMH diferentes que afectan a la síntesis, metabolismo, transporte y/o almacenamiento de compuestos bioquímicos, y son consideradas enfermedades raras. El objetivo principal de nuestro trabajo es la identificación de nuevos genes modificadores del fenotipo que puedan representar nuevas dianas terapéuticas en este tipo de patologías. Existen evidencias que muestran: a) que la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) puede contribuir en el fenotipo neuronal de enfermedades neurodegenerativas, crónicas-inflamatorias, vasculares y cáncer; b) que la mayoría de los pacientes con EMH se caracterizan por presentar síntomas neurológicos y anormalidades en la estructura del cerebro; y c) que resultados previos de nuestro grupo han mostrado un aumento en los niveles intracelulares de ROS y apoptosis en fibroblastos de pacientes con defectos en el metabolismo de cobalaminas y acidemia propiónica.

Teniendo en cuenta estos antecedentes, el trabajo de investigación está enfocado actualmente en el análisis de la disfunción mitocondrial como mecanismo fisiopatológico y como una nueva diana terapéutica utilizando un modelo celular (fibroblastos de los pacientes) y un modelo animal (knockout PCCA). Concretamente se está analizando en fibroblastos de pacientes con defectos en el metabolismo de cobalaminas y con homocistinuria: a) distintos parámetros relacionados con estrés oxidativo y apoptosis, y b) la morfología mitocondrial, la respiración mitocondrial y la apertura del poro de la transición de la permeabilidad mitocondrial. Asimismo, se están llevando a cabo estudios para analizar el efecto de distintos antioxidantes en el modelo celular que posteriormente se trasladarán al modelo animal. Los resultados permitirán establecer una relación con el fenotipo de estos pacientes, determinar su relevancia en la fisiopatología de EMH y ofrecer nuevas perspectivas para buscar estrategias terapéuticas antioxidantes en estas patologías humanas lo permitirá una mejora de la calidad de vida de los pacientes.

Enfermedades metabólicas hereditarias: Búsqueda de nuevos genes causantes de enfermedad e investigación de nuevas estrategias terapéuticas.

Responsable de proyectos:

Pilar Rodríguez Pombo. Profesor Titular. UAM.

Resumen de investigación

El conocimiento de genes y mutaciones causantes de patología se ha convertido en una pieza clave para entender la relación entre función génica y enfermedad, y a partir de aquí, intentar mitigar la disfunción bioquímica. Este principio aplicable a cualquier patología de base genética, es especialmente relevante para los 30 millones de europeos aquejados de una enfermedad rara.

El amplio empleo de recursos dirigidos a descifrar la genética de las enfermedades complejas ha impulsado un desarrollo sin precedentes en tecnologías, como la secuenciación de nueva generación (NGS), o los arrays de genotipado, que han permitido la identificación de nuevos genes y mutaciones en más de 40 enfermedades monogénicas. Aún así, son numerosísimas las entidades clínicas que afectan a un número reducido de pacientes para las que se desconoce el gen deficiente. Nuestro grupo de trabajo se propuso hace algún tiempo la utilización de estas metodologías para abordar la búsqueda de nuevos genes implicados en grupos específicos de patologías metabólicas hereditarias catalogadas como raras y con impacto eminentemente neurológico, entre las que se encuentran distintas encefalopatías epilépticas neonatales (Encefalopatía Glicinérgica, Jarabe de Arce, disfunciones múltiples mitocondriales entre otras). Recientemente hemos publicado la identificación de un nuevo defecto de regulación en el complejo multienzimático mitocondrial — α -cetoácido deshidrogenasa de cadena ramificada— como responsable de la patología de Enfermedad de la Orina con Olor a Jarabe de Arce.

Una vez conocido el gen deficiente, el segundo gran objetivo de nuestro trabajo se centra en la búsqueda de nuevas dianas y estrategias terapéuticas adaptadas al fenotipo/genotipo específico de cada paciente. Para ello proponemos dos líneas de experimentación diferentes. La primera basada en el análisis del fenotipo bioquímico, aspecto esencial para comprender la fisiopatología de la enfermedad. Y la segunda, en el conocimiento de los mecanismos moleculares de las variantes alélicas identificadas, explorando la aplicabilidad de terapias basadas en la modulación de los mecanismos de procesamiento, estabilidad o traducción del mRNA. En ambos casos el objetivo final es claro, ofrecer una opción terapéutica personalizada y por tanto adaptada al fenotipo/genotipo del paciente.

Departamento de Dinámica y Función del Genoma

Bases moleculares de la citopatología viral y fúngica

Jefe de Grupo: Luis Carrasco Llamas. Catedrático. UAM.

Resumen de investigación

Se han analizado los mecanismos que regulan la traducción de mRNAs virales, tales como los mRNAs del virus Sindbis y de otros virus con material genético RNA. Además, hemos dedicado parte de nuestros esfuerzos a elucidar la presencia de infecciones fúngicas como posibles causantes de diversas enfermedades neurodegenerativas de etiología desconocida, tales como la enfermedad de Alzheimer y la esclerosis lateral amiotrófica.

Regulación de la traducción de mRNAs virales. El virus Sindbis constituye un buen modelo para estos estudios. La traducción del mRNA subgenómico de este virus no utiliza diversos factores de iniciación de la traducción canónica, como es el eIF4A, que es inhibido de manera selectiva por la proteína A. Además, la síntesis de proteínas tardías de este virus tiene lugar después de bloquearse la traducción de mRNAs celulares. Nuestros resultados recientes indican que esta inhibición se debe a la relocalización de proteínas del núcleo al citoplasma celular. También hemos determinado que la traducción del mRNA subgenómico se lleva a cabo por un mecanismo de “scanning” de la secuencia líder presente en su extremo 5’ (Figura 1). Por otro lado, hemos publicado la presencia de un motivo de tres horquillas localizado en el extremo 3’ de este mRNA, que le confiere traducibilidad de manera específica en células de insecto.

Enfermedades neurodegenerativas. Se han desarrollado varios ensayos para detectar la presencia de infecciones fúngicas, tanto en líquido cefalorraquídeo como en muestras de cerebro de pacientes diagnosticados con enfermedades neurodegenerativas. Se han detectado niveles elevados de macromoléculas fúngicas, tales como polisacáridos, proteínas y DNA en estas muestras. Además, se observa de manera directa la presencia de estructuras fúngicas (levaduras e hifas) en diversas regiones del cerebro de pacientes fallecidos de la enfermedad de Alzheimer ó de la esclerosis lateral amiotrófica (Figura 2). Estos resultados abren una nueva vía de investigación sobre la etiología de estas enfermedades

Regulación de la expresión génica en Leishmania

Jefe de Grupo: José M^a Requena Rolanía. Profesor Titular. UAM.
Manuel Soto Alvarez. Profesor Titular. UAM.

Resumen de investigación

La actividad del grupo está dirigida al estudio de aspectos moleculares del protista *Leishmania*, y de la inmunopatología que produce al infectar al huésped. Por un lado, hemos continuado estudiando procesos moleculares responsables de la peculiar manera en que este organismo regula la expresión génica, que ocurre en ausencia de regulación transcripcional.

Por otro lado, hemos trabajado en el desarrollo de estrategias para el control de la leishmaniasis, una enfermedad que afecta a millones de personas. Mediante técnicas de secuenciación masiva, estamos estableciendo los transcriptomas de varias especies de *Leishmania* (y mejorando las anotaciones genómicas) con la meta de identificar elementos reguladores, frecuentemente localizados en las regiones 3’ no traducidas de los mRNAs, y de proteínas de unión a RNA, claves en la regulación de la expresión génica. Este proyecto está siendo realizado en estrecha colaboración con la Dra Begoña

Aguado (CBMSO). Otra contribución destacable ha sido la localización a escala genómica de orígenes de replicación en *L. major*, un proyecto que ha sido dirigido por la Dra María Gómez (CBMSO).

En la parcela sobre aspectos inmunopatológicos de la infección por *Leishmania*, dirigida por el Dr Manuel Soto, hemos avanzado en la caracterización de factores del parásito que interfieren con la respuesta inmunitaria del huésped. Asimismo, se han evaluado nuevas estrategias para el tratamiento y diagnóstico, y ensayado candidatos vacunales, en base al análisis de muestras procedentes de pacientes humanos y caninos, y al uso de infección experimental en modelos animales. Además, venimos participando en un Proyecto financiado por la comisión europea (FP7), titulado “Clinical Studies on a Multivalent Vaccine for Human Visceral Leishmaniasis” y que tiene como objetivo el desarrollo de una vacuna frente a la leishmaniasis visceral humana.

Asimismo, nuestro grupo ha participado en un proyecto coordinado, titulado “PrimPol, una nueva DNA primasa/polimerasa con un papel en el envejecimiento” y financiado por la Comunidad Autónoma de Madrid. Finalmente, como integrantes de la red de enfermedades Tropicales del ISCIII, hemos participando en diversas actividades colaborativas con grupos clínicos.

Departamento de Desarrollo y Regeneración

Control de la expresión génica, formación de patrón y crecimiento durante el desarrollo de los apéndices

Jefe de Grupo: Carlos Estella. Investigador Ramón y Cajal. UAM.
Hugo Gabilondo. Investigador Juan de la Cierva. UAM.

Resumen de investigación

El desarrollo de un organismo requiere la adquisición sucesiva de múltiples destinos celulares a lo largo del tiempo. Estas respuestas celulares dependen de las señales extracelulares que perciben y de los factores intrínsecos que expresan, siendo necesario la modificación precisa de la expresión génica tanto en el tiempo como en el espacio. Por ejemplo, la formación de los apéndices requiere la activación de un conjunto de genes en unas células determinadas del embrión que proliferan y diferencian para generar el patrón característico de la pata adulta. Entender este proceso a nivel molecular es importante, no solo en el campo de la biología del desarrollo, sino también para entender el origen de muchas enfermedades como el cáncer o distintas malformaciones congénitas donde este proceso se encuentra desregulado. Para entender en detalle este proceso, nos hemos centrado en el estudio de la formación de los apéndices en la mosca de la fruta, *Drosophila melanogaster* utilizando técnicas genéticas y moleculares.

Nuestras líneas de investigación son:

1-Estudio de los procesos morfogénicos que controlan el desarrollo de los apéndices.

Las articulaciones de las patas permiten el correcto movimiento de la mosca. Estas estructuras aparecen en lugares fijos a lo largo del eje Próximo-Distal de la pata y dependen de la vía de señalización Notch. Nuestro grupo ha identificado que el factor de transcripción *dysfusion* (*dys*) se expresa específicamente en las articulaciones de los tarsos en respuesta a la actividad de Notch, y hemos demostrado que su función es necesaria y suficiente para poner en marcha los mecanismos que darán lugar a la formación de estas estructuras (Figura 1). Nuestro objetivo es entender en detalle cómo *dys* regula los procesos de muerte celular y de remodelación del epitelio que son claves durante la morfogénesis de las articulaciones.

2-Estudiar la función de los factores de transcripción *Sp1* y *buttonhead* (*btd*) durante el desarrollo de los apéndices.

btd y *Sp1* son necesarios para especificar apéndice ventral (pata) vs apéndice dorsal (ala) a la vez que controlan el correcto crecimiento de la pata. Es importante destacar que los genes más cercanos a *Sp1* en vertebrados, *Sp8* y *Sp9*, se expresan también en las extremidades y son necesarios para su correcto desarrollo en el ratón. Nuestros resultados han demostrado que el gen *Sp8* de ratón es capaz de rescatar algunos aspectos del desarrollo de los apéndices en embriones de *Drosophila* mutantes para *Sp1* y *btd*, lo que sugiere que algunas de las funciones de estos genes se han conservado a pesar de más de 500 millones de años de evolución independiente

Nuestra investigación está dirigida a descubrir los genes diana de *Sp1/Btd* que dirigen la formación de los apéndices y controlan el crecimiento de los mismos.

Biofísica y Biología de Sistemas

Jefe de Grupo: David Míguez Gómez. Investigador Ramón y Cajal. UAM.

Resumen de investigación

Nuestro laboratorio se enfoca en el estudio de la dinámica de sistemas biológicos combinando herramientas experimentales, computacionales y teóricas. Nuestros intereses científicos principales son:

- Regulación de la diferenciación de células madre durante el desarrollo embrionario
La maquinaria celular está dirigida por interacción de proteínas, genes y metabolitos que forman complejas redes de interacciones altamente interconectadas. De esta forma, los estímulos extracelulares inician cascadas de eventos biológicos que regulan la expresión de genes, la actividad de proteínas y finalmente la respuesta celular. En el laboratorio combinamos estudios in vivo e in silico para entender como la estructura de una cascada de señalización determina el papel de proteínas que regulan la diferenciación de neuronas. También estudiamos como se regula la correlación entre modo de división y tasa de división. Para ello, usamos microscopía in toto combinada con herramientas teóricas y algoritmos desarrollados en el laboratorio para cuantificar el efecto de reguladores moleculares en el balance entre proliferación y diferenciación durante la neurogénesis de vertebrados.
- Efecto de la dinámica no-lineal en cascadas de señalización y su impacto en tratamiento de enfermedades
Los inhibidores moleculares muestran un potencial importante como tratamiento para enfermedades originadas por de-regulación de cascadas de señalización. Estos inhibidores son desarrollados basados en su especificidad y su afinidad con su proteína diana. Nosotros nos enfocamos en el hecho de que estas proteínas diana se encuentran inter-conectadas en redes no-lineales, y esto influencia enormemente la eficiencia de tratamientos farmacológicos. La existencia de de estos motivos no-lineales genera complejas curvas dosis-respuesta, pérdidas de sensibilidad, o modulación de tratamientos periódicos, o efectos inesperados cuando se usan tratamientos combinando dos fármacos. Nuestros experimentos muestran que el efecto de inhibidores usados en tratamiento anticancer depende en gran medida de la arquitectura de la cascada de señalización, y que un estudio de estos efecto puede ayudar a diseñar mejores tratamientos farmacológicos.
- Estocasticidad y efecto de perturbaciones en expresión genética
Las redes biológicas controlan el comportamiento celular a nivel intracelular e inter-celular. Estas redes altamente conectadas necesitan funcionar en entornos cuyas condiciones fluctúan continuamente. Un mal funcionamiento de estas redes resulta en una mala interpretación de los estímulos externos, lo cual resulta comúnmente en un comportamiento celular erróneo. Esto nos plantea preguntas que intentamos responder en el laboratorio a diferentes niveles: ¿Cómo estas redes biológicas no-lineales integran y procesan información? ¿Cómo son capaces operar de forma robusta en condiciones de alto nivel de ruido y fluctuaciones? ¿Cuáles son los mecanismos a nivel de red que subyace esta adaptación a diferentes fuentes de ruido intrínseco y extrínseco?. Para explorar estas cuestiones usamos una aproximación de Biología Sintética, la cual nos permite analizar experimentalmente y computacionalmente la dinámica de las fluctuaciones en motivos de red.

CULTURA CIENTÍFICA

Jefe de Grupo: José Antonio López Guerrero. Profesor Titular. UAM.

El conocimiento científico-técnico está presente en la mayor parte de los ámbitos de nuestro mundo actual. Se encuentra imbricado en los actos y actividades que componen la vida cotidiana y despierta el interés vivo de la sociedad. La ciencia y la tecnología forman parte de nuestro acervo cultural y reclaman la atención de los ciudadanos.

La sociedad demanda una mayor información acerca de las cuestiones científicas y tecnológicas. Los ciudadanos son cada día más conscientes del caudal de conocimientos que generan y desean participar de ello, de una forma rigurosa pero a la vez accesible.

La difusión y la promoción de la cultura científica cobran hoy la mayor importancia y es nuestro deseo contribuir en la medida de nuestras posibilidades a la creación de un nuevo espacio común para el diálogo entre científicos y ciudadanos, así como favorecer que la investigación científica llevada a cabo en el seno de nuestros Centros revierta de manera fructífera en la sociedad.

Dentro del programa de Divulgación y Fomento de la Cultura Científica, el CBMSO participa en las siguientes actividades:

- Semana de la Ciencia de Madrid.
- Ferias de Divulgación Científica.
- Programa de visitas guiadas al CBMSO. Plazas limitadas a 30 alumnos. Reserva del 15 al 30 de septiembre.
- Seminarios de divulgación científica en diferentes centros e institutos de educación secundaria.
- Participación en Semanas Culturales: Institutos, Centros culturales o sociales...
- Colaboración con diversos medios de comunicación: Prensa, Radio, Televisión.
- Cursos de avances en Biotecnología para profesores de secundaria (2017).

Investigadores del IUBM integrados en líneas de investigación dirigidas por miembros del CSIC

Mecanismos moleculares de neurodegeneración

Jefe de Grupo: Francisco Wandosell Jurado

Juan S. Jiménez – Catedrático UAM

M^a José Benítez Moreno – Profesora Titular UAM

Maria José Pérez Alvarez – Profesora Contratada Doctor UAM

Control traduccional de la respuesta al estrés en eucariotas

Jefe de Grupo: César de Haro Castella

Juan José Berlanga Chiquero- Profesor Contratado Doctor. UAM.

Miguel Ángel Rodríguez Gabriel – Profesor Titular. UAM

Análisis de la señalización celular durante el desarrollo de epitelios en *Drosophila melanogaster*

Jefe de Grupo: José Félix de Celis Ibeas

Ana Ruiz Gómez. Profesor Titular. UAM

Cristina Grande (baja febrero 2017). Investigadora Ramón y Cajal. UAM:

Mecanismos de señalización en el desarrollo

Jefe de Grupo: Isabel Guerrero

Esteban Montejo de Garcini Guedas. Profesor Titular. UAM

PROYECTOS VIGENTES DEL PERSONAL DEL IUBM DURANTE 2017

CodigoProyecto	ResponsableProyecto	Titulo	Organismo
SAF2014-55686-R	DIEZ GUERRA, FRANCISCO JAVIER	GLUTAMATERGICAS EN ISTEMIA. DESARROLLO DE TECNICAS NO INVASIVAS PARA EL ESTUDIO DE LA NEUROTRANSMISION	MINECO
BIO2014-55238-R	PUCCIARELLI MORRONE, MARIA GRACIELA	ANALISIS MOLECULAR DE PROTEINAS DE SUPERFICIE DE LISTERIA Y SU APLICABILIDAD EN HIGIENE ALIMENTARIA	MINECO
SAF2014-55686-R	ZAFRA GOMEZ, FRANCISCO	GLUTAMATERGICAS EN ISTEMIA. DESARROLLO DE TECNICAS NO INVASIVAS PARA EL ESTUDIO DE LA NEUROTRANSMISION	MINECO
SAF2014-55511-R	MAYOR MENENDEZ, FEDERICO	LAS INTERACCIONES FUNCIONALES DE GRK2 EN DIFERENTES TIPOS Y CONCEPTOS CELULARES	MINECO
SAF2014-58045-R	LOPEZ CORCUERA, BEATRIZ	NEURONAL DE GLICINA GLYT2 EN MUTACIONES ASOCIADASA HIPERPLEXIA HUMANA: DESARROLLO DE NUEVOS MODELOS DE	MINECO
S2013/ABI-2906 (FEDER)	ALMENDRAL DEL RIO, JOSE MARIA	COMITE DE GESTION DE PROGRAMA: PLATAFORMA PARA EL DESARROLLO DE ESTRATEGIAS DE CONTROL DE SALUD ANIMAL	CM
HEALTH-F3-2013- 603181	REQUENA ROLANIA, JOSE MARIA	CLINICAL STUDIES ON A MULTIVALENT VACCINE FOR HUMAN VISCERAL LEISHMANIASIS	EUROPEO
SAF2014-53954-R	BULLIDO GOMEZ-HERAS, MARIA JESUS	PATOGENICOS DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER: IMPLICACION DE LA VIA LISOSOMAL	MINECO
BFU2016-77634-R (FEDER)	GIMENEZ-CASSINA SENDON, ALFREDO	METABOLISMO MITOCONDRIAL EN EL CEREBRO: IMPLICACIONES EN NEURODEGENERACION	MINECO
SAF2015-69361-R (FEDER)	DIAZ NIDO, JAVIER	NEURODEGENERACION EN LA ATAXIA DE FRIEDREICH: BASES MOLECULARES Y APROXIMACIONES TERAPEUTICAS	MINECO
BIO2015-69928-R (FEDER)	GARCIA MATEU, MAURICIO	CONFORMACIONAL DE NANOPARTICULAS Y ENSAMBLADOS VIRICOS PARA EL DESARROLLO DE APLICACIONES	MINECO
PI15/00448 (FEDER)	CADENAS ALVAREZ, SUSANA	A ISQUEMIA-REPERFUSION CARDIACA Y SU IMPLICACION EN EL PRECONDICIONAMIENTO ISQUEMICO: PARTICIPACION DEL FACTOR DE TRANSCRIPCION NRF2	FIS
PI14/00366 (FEDER)	SOTO ALVAREZ, MANUEL	APLICACIÓN EN LA PREVENCIÓN DE LA LEISHMANIOSIS: DEL EMPLEO DE VACUNAS DE DNA A LA LEISHMANIZACION CON UNA CEP A GENETICAMENTE ATENUADA	FIS
SAF2015-69396-R (25%) (FEDER)	SERRADOR PEIRO, JUAN MANUEL	ADAPTATIVA: REGULACION DE LA ACTIVACION Y DIFERENCIACION DE LOS LINFOCITOS T	MINECO
BFU2015-65728-P (50%) (FEDER)	ESTELLA SAGRADO, CARLOS	ESPECIFICACION TERRITORIAL Y CONTROL DE LA PROLIFERACION DURANTE EL DESARROLLO	MINECO
BFU2015-64829-R (FEDER)	CUBELOS ALVAREZ, BEATRIZ	PAPEL DE R-RAS1 Y R-RAS2 EN LOS PROCESOS DE MIELINIZACION	MINECO
BFU2014-55478-R	YAÑEZ MO, MARIA	PROTEASAS ASOCIADAS EN LA BIOGENESIS Y FUNCION DE LOS EXOSOMAS	MINECO
BFU2014-53299-P	MIGUEZ GOMEZ, DAVID	CARACTERIZACION DE LA DINAMICA Y FUNCION DE LA CASCADA DE SEÑALIZACION TGFB EN NEUROGENESIS	MINECO
BFU2015-65728-P (50%) (FEDER)	CAMPUZANO CORRALES, SONSOLES	ESPECIFICACION TERRITORIAL Y CONTROL DE LA PROLIFERACION DURANTE EL DESARROLLO	MINECO
SAF2015-66170-R (FEDER)	CARRASCO LLAMAS, LUIS	CITOPATOGENECIDAD VIRAL: PATOLOGIA MOLECULAR DE LAS INFECCIONES VIRALES	MINECO
SAF2015-63868-R (FEDER)	GIRONES PUJOL, NURIA	MICRORNAS EN LA INFECCION POR TRYPANOSOMA CRUZI: INMUNOPATOGENIA Y APLICACIONES TRASLACIONALES	MINECO
CGL2015-66242-R (FEDER)	AMILS PIBERNAT, RICARDO	RIO TINTO Y DEL SUBSUELO DE LA FAJA PIRITICA IBERICA Y SUS APLICACIONES BIOTECNOLOGICAS	MINECO
307496: icyMARS	SANZ MARTIN, JOSE LUIS	A NEW THEORY TO UNDERSTAND THE EARLY MARTIAN ENVIRONMENTS	EUROPEO
SAF2015-68522-P (FEDER)	ALMENDRAL DEL RIO, JOSE MARIA	DIANAS MOLECULARES Y OPTIMIZACION DE LA ONCOLISIS POR PARVOVIRUS	MINECO
SAF2015-69396-R (75%) (FEDER)	IÑIGUEZ PEÑA, MIGUEL ANGEL	ADAPTATIVA: REGULACION DE LA ACTIVACION Y DIFERENCIACION DE LOS LINFOCITOS T	MINECO

SAF2015-70561-R (FEDER)	FERNANDEZ PIQUERAS, JOSE	HETEROGENEIDAD INTRATUMORAL DURANTE LA EVOLUCION DE LAS NEOPLASIAS LINFOBLASTICAS DE CELULAS T PRECURSORAS	MINECO
SAF2015-67756-R (FEDER)	PORLAN ALONSO, EVA	REGULADORES MITOTICOS: IMPLICACIONES PARA PROCESOS PATOLOGICOS Y REGENERATIVOS DEL SISTEMA NERVIOSO	MINECO
641833 - ONCORNET - H2020-MSCA-ITN-2014	MAYOR MENENDEZ, FEDERICO	"ONCOgenic Receptor Network of Excellence and Training"	EUROPEO
BG-04-2014	FERNANDEZ LOBATO, MARIA	g p Derived Enzymes"	EUROPEO
635595 - CARBAZYMES - H2020- BIOTEC-2014-2015	HIDALGO HUERTAS, AURELIO	Sustainable industrial processes based on a C-C bond-forming enzyme platform" (CARBAZYMES)	EUROPEO
SAF2015-72162-EXP	FRESNO ESCUDERO, MANUEL	Y ALTERNATIVA PARA EL TRATAMIENTO DE LA HERNIA DIAFRAGMATICA CONGENITA (HDC)	MINECO
BFU2016-77885-P (FEDER)	HERNANDEZ PEREZ, FELIX	GSK3B DE SU PRINCIPAL SUSTRATO EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL LA PROTEINA TAU: IMPLICACIONES EN LA	MINECO
BIO2016-76601-C3-2-R (FEDER)	FERNANDEZ LOBATO, MARIA	GLICODERIVADOS: PRODUCCION, CARACTERIZACION Y MEJORA FUNCIONAL	MINECO
SAF2016-75988-R (FEDER)	FRESNO ESCUDERO, MANUEL	PAPEL DEL FACTOR DE TRANSCRIPCION TCFL57CHA EN EL DESARROLLO NORMAL Y PATOLOGICO DE LOS LINFOCITOS T Y B	MINECO
SAF2016-77816-P (FEDER)	GOMEZ DEL ARCO, PABLO	REGULACION EPIGENETICA DE LA IDENTIDAD DEL MUSCULO ESTRIADO	MINECO
BIO2016-77031-R (FEDER)	BERENGUER CARLOS, JOSE	ARGONAUTA DE THERMUS THERMOPHILUS Y APLICACIONES EN EDICION GENOMICA	MINECO
SAF2016-75916-R (FEDER)	CUEZVA MARCOS, JOSE MANUEL	LA MITOCONDRIA Y SU DISFUNCION EN PATOLOGIA: PAPEL DE IF1	MINECO
SAF2016-76028-R (FEDER)	FORMENTINI, LAURA	SECRETOMA DEL MUSCULO ESQUELETICO DURANTE EL EJERCICIO Y EN PATOLOGIA	MINECO
SAF2016-76004-R (FEDER)	RUIZ DESVIAT, LOURDES	ACIDEMIA PROPIONICA: DE LOS MODELOS Y MECANISMOS HACIA BIOMARCADORES Y TERAPIAS	MINECO
SAF2015-74250-JIN (FEDER)	ARRANZ DE MIGUEL, ALICIA	Akt en la homeostasis de la barrera epitelial y el desarrollo de enfermedad inflamatoria intestinal.	MINECO
PI16/00573 (FEDER)	PEREZ GONZALEZ, BELEN	EN EL DIAGNOSTICO, LA PATOFISIOLOGIA Y DESARROLLO DE TERAPIAS DIRIGIDAS A ESTABILIZAR PROTEINAS	FIS
685474 - METAFUIDICS - H2020-BIOTEC-2014-2015	HIDALGO HUERTAS, AURELIO	ADVANCED TOOLBOX FOR RAPID AND COST-EFFECTIVE FUNCTIONAL METAGENOMIC SCREENING-MICROBIOLOGY MEETS MICROFLUIDICS	EUROPEO
722779- TRAINING4CRM- H2020-MSCA-ITN-2016	MARTINEZ SERRANO, ALBERTO	EUROPEAN TRAINING NETWORK FOR CELL-BASED REGENERATIVE MEDICINE	EUROPEO
SAF2017-86965-R (FEDER)	REQUENA ROLANIA, JOSE MARIA	MOLECULAR PARA DISEÑAR ESTRATEGIAS DE CONTROL DE LA LEISHMANIASIS EN ESPAÑA	MINECO
BIO2017-86500-R (FEDER)	YAÑEZ MO, MARIA	FRENTE A TETRASPANINAS EN CANCER, SECRECION DE EXOSOMAS Y AGENTES VACUNALES.	MINECO
SAF2017-82560-R (FEDER)	PARDO MERINO, BEATRIZ	PAPEL DE ARALAR/AGC1 EN REGULACION METABOLICA Y TRAFICO INTERCELULAR Y PAPEL DE SCAMC1 EN EL METABOLISMO	MINECO
SAF2017-85747-R (FEDER)	BULLIDO GOMEZ-HERAS, MARIA JESUS	NEURODEGENERACION INDUCIDA POR HSV-1 Y EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER: MECANISMOS PATOGENICOS Y	MINECO
SAF2017-84125-R (FEDER)	MAYOR MENENDEZ, FEDERICO/ CRISTINA MURGA	GRK2 COMO NODO DE SEÑALIZACION INTEGRADOR EN SITUACIONES FISIOPATOLOGICAS	MINECO
SAF2017-84235-R (FEDER)	LOPEZ CORCUERA, BEATRIZ	EL TRANSPORTADOR NEURONAL DE GLICINA GLYT2 EN PATOLOGIAS HUMANAS: HIPERPLEXIA Y DOLOR	MINECO
SAF2017-83241-R (FEDER)	MARTINEZ SERRANO, ALBERTO	BIOIMPLANTES PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON	MINECO
RD16/0027/0008 (FEDER)	REQUENA ROLANIA, JOSE MARIA	RED DE INVESTIGACION COLABORATIVA EN ENFERMEDADES TROPICALES RICET	FIS
RD16/0011/0032 (FEDER)	MARTINEZ SERRANO, ALBERTO	RED DE TERAPIA CELULAR (TERCEL)	FIS
715322-EndoMitTalk-ERC-2016-STG	MITTELBRUNN, MARIA	ENDOLYSOSOMAL-MITOCHONDRIA CROSSTALK IN CELL AND ORGANISM HOMEOSTASIS	EUROPEO

PUBLICACIONES IUBM 2017

1. Alonso, R., Pisa, D., Aguado, B., Carrasco, L. Identification of Fungal Species in Brain Tissue from Alzheimer's Disease by Next-Generation Sequencing (2017) *Journal of Alzheimer's Disease*, 58 (1), pp. 55-67. Article
2. Alonso, R., Pisa, D., Fernández-Fernández, A.M., Rábano, A., Carrasco, L. Fungal infection in neural tissue of patients with amyotrophic lateral sclerosis (2017) *Neurobiology of Disease*, 108, pp. 249-260. Article
3. Alonso-Barroso, E., Brasil, S., Briso-Montiano, Á., Navarrete, R., Pérez-Cerdá, C., Ugarte, M., Pérez, B., Desviat, L.R., Richard, E. Generation and characterization of a human iPSC line from a patient with propionic acidemia due to defects in the PCCA gene (2017) *Stem Cell Research*, 23, pp. 173-177. Article
4. Antonucci, I., Gallo, G., Limauro, D., Contursi, P., Ribeiro, A.L., Blesa, A., Berenguer, J., Bartolucci, S., Fiorentino, G. An ArsR/SmtB family member regulates arsenic resistance genes unusually arranged in *Thermus thermophilus* HB27 (2017) *Microbial Biotechnology*, . Article in Press.
5. Avila, J; Llorens-Martin, M; Pallas-Bazarra, N; Bolos, M; Perea, JR; Rodriguez-Matellan, A; Hernandez, F. Cognitive Decline in Neuronal Aging and Alzheimer's Disease: Role of NMDA Receptors and Associated Proteins. (2017) *Frontiers In Neuroscience*. Article
6. Berenguer, J., Mencía, M., Hidalgo, A. Are in vivo selections on the path to extinction? (2017) *Microbial Biotechnology*, 10 (1), pp. 46-49. Article
7. Blesa, A., Quintans, N.G., Baquedano, I., Mata, C.P., Castón, J.R., Berenguer, J. Role of archaeal HerA protein in the biology of the bacterium *thermus thermophiles* (2017) *Genes*, 8 (5), art. no. 130, .Article
8. Blesa, A., Baquedano, I., Quintáns, N.G., Mata, C.P., Castón, J.R., Berenguer, J. The transjugation machinery of *Thermus thermophilus*: Identification of TdtA, an ATPase involved in DNA donation (2017) *PLoS Genetics*, 13 (3), art. no. e1006669, Article
9. Bolos, M; Llorens-Martin, M; Perea, JR; Jurado-Arjona, J; Rabano, A; Hernandez, F; Avila, J. Absence of CX3CR1 impairs the internalization of Tau by microglia (2017) *Molecular Neurodegeneration*, 12(1), art. No. 59.Article
10. Bravo-Alonso, I., Navarrete, R., Arribas-Carreira, L., Perona, A., Abia, D., Couce, M.L., García-Cazorla, A., Morais, A., Domingo, R., Ramos, M.A., Swanson, M.A., Van Hove, J.L.K., Ugarte, M., Pérez, B., Pérez-Cerdá, C., Rodríguez-Pombo, P. Nonketotic hyperglycinemia: Functional assessment of missense variants in GLDC to understand phenotypes of the disease (2017) *Human Mutation*, 38 (6), pp. 678-691. Article
11. Brun-Usan, M., Marín-Riera, M., Grande, C., Truchado-García, M., Salazar-Ciudad, I. A set of simple cell processes is sufficient to model spiral cleavage (2017) *Development (Cambridge)*, 144 (1), pp. 54-62. : Article
12. Callejas-Hernandez, F; Girones, N; Fresno, M. Trypanosoma cruzi analysis by Next Generation Sequencing reveals an important genetic expansion. (2017) *Tropical Medicine & International Health*. Article

13. Calderon-Gonzalez, R., Frande-Cabanes, E., Teran-Navarro, H., Marimon, J.M., Freire, J., Salcines-Cuevas, D., Fariñas, M.C., Gonzalez-Rico, C., Marradi, M., Garcia, I., Alkorta-Gurrutxaga, M., Nicolas-Gomez, A.S., Castañeda-Sampedro, A., Yañez-Diaz, S., Penades, S., Punzon, C., Gomez-Roman, J., Rivera, F., Fresno, M., Alvarez-Dominguez, C. GNP-GAPDH1-22 nanovaccines prevent neonatal listeriosis by blocking microglial apoptosis and bacterial dissemination (2017) *Oncotarget*, 8 (33), pp. 53916-53934. Article
14. Carbajosa, S., Gea, S., Chillón-Marinas, C., Poveda, C., Maza, M.C., Fresno, M., Gironès, N. Altered bone marrow lymphopoiesis and interleukin-6-dependent inhibition of thymocyte differentiation contribute to thymic atrophy during *Trypanosoma cruzi* infection (2017) *Oncotarget*, 8 (11), pp. 17551-17561. Article
15. Carrasco, L., Alonso, R., Pisa, D., Rábano, A. Alzheimer's Disease and Fungal Infection (2017) *Advances in Alzheimer's Disease*, 5, pp. 281-294. Review
16. Carrillo, P.J.P., Medrano, M., Valbuena, A., Rodríguez-Huete, A., Castellanos, M., Pérez, R., Mateu, M.G. Amino Acid Side Chains Buried along Intersubunit Interfaces in a Viral Capsid Preserve Low Mechanical Stiffness Associated with Virus Infectivity (2017) *ACS Nano*, 11 (2), pp. 2194-2208. Article
17. Cockell, C.S., Schwendner, P., Perras, A., Rettberg, P., Beblo-Vranesevic, K., Bohmeier, M., Rabbow, E., Moissl-Eichinger, C., Wink, L., Marteinsson, V., Vannier, P., Gomez, F., Garcia-Descalzo, L., Ehrenfreund, P., Monaghan, E.P., Westall, F., Gaboyer, F., Amils, R., Malki, M., Pukall, R., Cabezas, P., Walter, N. Anaerobic microorganisms in astrobiological analogue environments: from field site to culture collection. (2017) *International Journal of Astrobiology*, pp. 1-15. Article in Press
18. Contreras, L., Rial, E., Cerdan, S., Satrustegui, J. Uncoupling Protein 2 (UCP2) Function in the Brain as Revealed by the Cerebral Metabolism of (1-13C)-Glucose (2017) *Neurochemical Research*, 42 (1), pp. 108-114. Article
19. Corcuera, BL; Jimenez, E; Bartolome-Martin, D; Zafra, F; Lapunzina, P; Aragon, C; Villarejo-Lopez, L. Regulation of the neuronal glycine transporter GLYT2 by P2X purinergic receptors (2017) *Journal Of Neurochemistry*. Meeting Abstract
20. DC Rubin, SS; Marin, I; Gomez, MJ; Morales, EA; Zekker, I; San Martin-Uriz, P; Rodriguez, N; Amils, R. Prokaryotic diversity and community composition in the Salar de Uyuni, a large scale, chaotropic salt flat (2017) *Environmental Microbiology*, 19 (9), pp.3745-3754. Article
21. De la Fuente, V., Rufo, L., Rodríguez, N., Franco, A., Amils, R. Comparison of iron localization in wild plants and hydroponic cultures of *Imperata cylindrica* (L.) P. Beauv. (2017) *Plant and Soil*, pp. 1-11. Article in Press.
22. Del Rey, MJ; Valin, A; Usategui, A; Garcia-Herrero, CM; Sanchez-Arago, M; Cuezva, JM; Galindo, M; Bravo, B; Canete, JD; Blanco, FJ; Criado, G; Pablos, JL. Hif-1 alpha Knockdown Reduces Glycolytic Metabolism and Induces Cell Death of Human Synovial Fibroblasts Under Normoxic Conditions (2017) *Scientific Reports*, 7(1) art. No. 3644. Article
23. Esparza-Moltó, P.B., Nuevo-Tapioles, C., Cuezva, J.M. Regulation of the H⁺-ATP synthase by IF1: a role in mitohormesis (2017) *Cellular and Molecular Life Sciences*, 74 (12), pp. 2151-2166. Review

24. Fernandez-Mendivil, C; Navarro, E; Gonzalez-Lafuente, L; Perez-Liebana, I; Buendía, I; Lopez-Bernardo, E; Sanchez-Ramos, C; Luengo, E; Prieto, I; Cuadrado, A; Satrustegui, J; Cadenas, S; Monsalve, M; Lopez, MG. Heme-oxygenase I and PGC-1 alpha regulate mitochondrial biogenesis via microglial activation of alpha7 nicotinic acetylcholine receptors using PNU282987 (2017) *Glia*. Meeting Abstract
25. Fernández-Nogales, M., Santos-Galindo, M., Merchán-Rubira, J., Hoozemans, J.J.M., Rábano, A., Ferrer, I., Avila, J., Hernández, F., Lucas, J.J. Tau-positive nuclear indentations in P301S tauopathy mice (2017) *Brain Pathology*, 27 (3), pp. 314-322. Article
26. Formentini, L., Ryan, A.J., Gálvez-Santisteban, M., Carter, L., Taub, P., Lapek, J.D., Gonzalez, D.J., Villarreal, F., Ciaraldi, T.P., Cuezva, J.M., Henry, R.R. Mitochondrial H⁺-ATP synthase in human skeletal muscle: contribution to dyslipidaemia and insulin resistance (2017) *Diabetologia*, 60 (10), pp. 2052-2065. Article
27. Formentini, L., Santacatterina, F., Núñez de Arenas, C., Stamatakis, K., López-Martínez, D., Logan, A., Fresno, M., Smits, R., Murphy, M.P., Cuezva, J.M. Mitochondrial ROS Production Protects the Intestine from Inflammation through Functional M2 Macrophage Polarization (2017) *Cell Reports*, 19 (6), pp. 1202-1213. Article
28. Fuster-Matanzo, A., Jurado-Arjona, J., Benvegnù, S., García, E., Martín-Maestro, P., Gómez-Sintes, R., Hernández, F., Ávila, J. Glycogen synthase kinase-3 β regulates fractalkine production by altering its trafficking from Golgi to plasma membrane: implications for Alzheimer's disease (2017) *Cellular and Molecular Life Sciences*, 74 (6), pp. 1153-1163. Article
29. García-del Portillo, F., Pucciarelli, M.G. RNA-Seq unveils new attributes of the heterogeneous Salmonella-host cell communication (2017) *RNA Biology*, 14 (4), pp. 429-435. Review
30. García-Ledo, L., Nuevo-Tapióles, C., Cuevas-Martín, C., Martínez-Reyes, I., Soldevilla, B., González-Llorente, L., Cuezva, J.M. Overexpression of the atpase inhibitory factor 1 favors a non-metastatic phenotype in breast cancer (2017) *Frontiers in Oncology*, 7 (APR), art. no. 69, .Article
31. Gómez-Nieto, B., Gismera, M.J., Sevilla, M.T., Satrustegui, J., Procopio, J.R. Micro-sampling method based on high-resolution continuum source graphite furnace atomic absorption spectrometry for calcium determination in blood and mitochondrial suspensions (2017) *Talanta*, 170, pp. 15-21. Article
32. Gomez-Ramos, A., Picher, A.J., García, E., Garrido, P., Hernandez, F., Soriano, E., Avila, J. Validation of Suspected Somatic Single Nucleotide Variations in the Brain of Alzheimer's Disease Patients (2017) *Journal of Alzheimer's Disease*, 56 (3), pp. 977-990. Article
33. González-Sánchez, P., Pla-Martín, D., Martínez-Valero, P., Rueda, C.B., Calpena, E., Del Arco, A., Palau, F., Satrustegui, J. CMT-linked loss-of-function mutations in GDAP1 impair store-operated Ca²⁺ entry-stimulated respiration (2017) *Scientific Reports*, 7, art. no. 42993, . Article
34. Guerra, PF; Cheng, L; Fenton, RA; Bross, P; Pombo, PR; Palmfeldt, J. Roles of branched-chain amino acids regulation in oxidative stress revealed by fibroblasts from classic Maple Syrup Urine Disease patients (2017) *Free Radical Biology And Medicine*. Meeting Abstract
35. Guerra, P; Valbuena, A; Querol-Audi, J; Silva, C; Castellanos, M; Rodriguez-Huete, A; Garriga, D; Mateu, MG; Verdaguer, N. Structural basis for biologically relevant mechanical stiffening of a virus capsid by cavity-creating or spacefilling mutations (2017) *Scientific Reports*, 7(1), art. No. 4101 Article

36. Hernández, J.F., Urueña, C.P., Sandoval, T.A., Cifuentes, M.C., Formentini, L., Cuezva, J.M., Fiorentino, S. A cytotoxic *Petiveria alliacea* dry extract induces ATP depletion and decreases β -F1-ATPase expression in breast cancer cells and promotes survival in tumor-bearing mice (2017) *Brazilian Journal of Pharmacognosy*, 27 (3), pp. 306-314. Article
37. Hernández, F., Ávila, J. Commentary: Genome-wide association study identifies 74 loci associated with educational attainment (2017) *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 10, art. no. 23, . Note
38. Impens, F., Rolhion, N., Radoshevich, L., Bécavin, C., Duval, M., Mellin, J., García Del Portillo, F., Pucciarelli, M.G., Williams, A.H., Cossart, P. N-terminomics identifies Prli42 as a membrane miniprotein conserved in Firmicutes and critical for stressosome activation in *Listeria monocytogenes* (2017) *Nature Microbiology*, 2, art. no. 17005, . Article
39. Iriarte, A., Giner-Lamia, J., Silva, C., Betancor, L., Astocondor, L., Cestero, J.J., Ochoa, T., García, C., Puente, J.L., Chabalgoity, J.A., García-del Portillo, F., Soncini, F., García-Vescovi, E., Soletto, L., Flores, G., Pedraza, J., Yim, L., Hinostroza, N., Pucciarelli, M.G. Draft genome sequence of *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar *Infantis* strain SPE101, isolated from a chronic human infection (2017) *Genome Announcements*, 5 (29), art. no. e00679-17. Article
40. Juaristi, I; Garcia-Martin, ML; Rodrigues, TB; Satrustegui, J; Llorente-Folch, I; Pardo, B. ARALAR/AGC1 deficiency, a neurodevelopmental disorder with severe impairment of neuronal mitochondrial respiration, does not produce a primary increase in brain lactate (2017) *Journal Of Neurochemistry*, 142 (1) pp. 132-139 Article
41. Katsu-Jiménez, Y., Alves, R.M.P., Giménez-Cassina, A. Food for thought: Impact of metabolism on neuronal excitability (2017) *Experimental Cell Research*,. Article in Press.
42. Leandro, T., da Costa, M.S., Sanz, J.L., Amils, R. Complete genome sequence of *Tessaracoccus* sp. strain T2.5-30 isolated from 139.5 meters deep on the subsurface of the Iberian Pyritic Belt (2017) *Genome Announcements*, 5 (17), art. no. e00238-17,Article
43. Lopez-Bueno, A; Parras-Molto, M; Lopez-Barrantes, O; Belda, S; Alejo, A. Recombination events and variability among full-length genomes of co-circulating molluscum contagiosum virus subtypes 1 and 2 (2017) *Journal Of General Virology*, 98 (5), pp. 1073-1079. Article
44. López-Corcuera, B., Benito-Muñoz, C., Aragón, C. Glycine transporters in glia cells: Structural studies (2017) *Advances in Neurobiology*, 16, pp. 13-32. Book chapter
45. Martins, V.T., Lage, D.P., Duarte, M.C., Carvalho, A.M.R.S., Costa, L.E., Mendes, T.A.O., Vale, D.L., Menezes-Souza, D., Roatt, B.M., Tavares, C.A.P., Soto, M., Coelho, E.A.F. A recombinant fusion protein displaying murine and human MHC class I- and II-specific epitopes protects against *Leishmania amazonensis* infection (2017) *Cellular Immunology*, 313, pp. 32-42. Article
46. Martins, V.T., Duarte, M.C., Lage, D.P., Costa, L.E., Carvalho, A.M.R.S., Mendes, T.A.O., Roatt, B.M., Menezes-Souza, D., Soto, M., Coelho, E.A.F. A recombinant chimeric protein composed of human and mice-specific CD4+ and CD8+ T-cell epitopes protects against visceral leishmaniasis (2017) *Parasite Immunology*, 39 (1), art. no. e12359. Article
47. Mayor, F., Cruces-Sande, M., Arcones, A.C., Vila-Bedmar, R., Briones, A.M., Salaices, M., Murga, C. G protein-coupled receptor kinase 2 (GRK2) as an integrative signalling node in the regulation of cardiovascular function and metabolic homeostasis (2017) *Cellular Signalling*, Article in Press.

48. Muzzi, M., Gerace, E., Buonvicino, D., Coppi, E., Resta, F., Formentini, L., Zecchi, R., Tigli, L., Guasti, D., Ferri, M., Camaioni, E., Masi, A., Pellegrini-Giampietro, D.E., Mannaioni, G., Bani, D., Pugliese, A.M., Chiarugi, A. Dextramipexole improves bioenergetics and outcome in experimental stroke (2017) *British Journal of Pharmacology*. Article in Press.
49. Navarro, E; Gonzalez-Lafuente, L; Perez-Liebana, I; Buendia, I; Lopez-Bernardo, E; Sanchez-Ramos, C; Prieto, I; Cuadrado, A; Satrustegui, J; Cadenas, S; Monsalve, M; Lopez, MG. Heme-Oxygenase 1 and PCG-1 alpha Regulate Mitochondrial Biogenesis via Microglial Activation of Alpha7 Nicotinic Acetylcholine Receptors Using PNU282987 (2017) *Antioxidants & Redox Signaling*, 27(2), pp. 93-105. Article
50. Nogués, L., Reglero, C., Rivas, V., Neves, M., Penela, P., Mayor, F., Jr. G-protein-coupled receptor kinase 2 as a potential modulator of the hallmarks of cancer (2017) *Molecular Pharmacology*, 91 (3), pp. 220-228. Short Survey
51. Nogués, L., Palacios-García, J., Reglero, C., Rivas, V., Neves, M., Ribas, C., Penela, P., Mayor, F. G protein-coupled receptor kinases (GRKs) in tumorigenesis and cancer progression: GPCR regulators and signaling hubs (2017) *Seminars in Cancer Biology*, . Article in Press
52. Ortiz, Alberto; Husi, Holger; Gonzalez-Lafuente, Laura; Valino-Rivas, Lara; Fresno, Manuel; Belen Sanz, Ana; Mullen, William; Albalat, Amaya; Mezzano, Sergio; Vlahou, Tonia; Mischak, Harald; Dolores Sanchez-Nino, Maria Mitogen-Activated Protein Kinase 14 Promotes Aki. *Journal Of The American Society Of Nephrology*. 28 - 3, pp. 823 – 836 Article
53. Pallas-Bazarra, N., Kastanauskaitė, A., Avila, J., Defelipe, J., Llorens-Martín, M. GSK-3 β overexpression alters the dendritic spines of developmentally generated granule neurons in the mouse hippocampal dentate gyrus (2017) *Frontiers in Neuroanatomy*, 11, art. no. 18, . Article
54. Pérez-Cañamás, A., Benvegnù, S., Rueda, C.B., Rábano, A., Satrustegui, J., Ledesma, M.D. Sphingomyelin-induced inhibition of the plasma membrane calcium ATPase causes neurodegeneration in type A Niemann-Pick disease (2017) *Molecular Psychiatry* 22(5), pp. 711-723. Article
55. Pérez-Cerdá, C., Girós, M.L., Serrano, M., Ecay, M.J., Gort, L., Pérez Dueñas, B., Medrano, C., García-Alix, A., Artuch, R., Briones, P., Pérez, B. A Population-Based Study on Congenital Disorders of Protein N- and Combined with O-Glycosylation Experience in Clinical and Genetic Diagnosis (2017) *Journal of Pediatrics*, 183, pp. 170-177.e1. Article
56. Pisa, D; Alonso, R; Fernandez-Fernandez, AM; Rabano, A; Carrasco, L. Polymicrobial Infections In Brain Tissue From Alzheimer's Disease Patients. (2017) *Scientific Reports*, 7(1), art. No.5559. Article
57. Pucciarelli, M.G., García-del Portillo, F. Salmonella intracellular lifestyles and their impact on host-to-host transmission (2017) *Microbiology Spectrum*, 5 (4), art. no. MTBP-0009-2016, Article
58. Rangel, L., Lospitao, E., Ruiz-Sáenz, A., Alonso, M.A., Correas, I. Alternative polyadenylation in a family of paralogous EPB41 genes generates protein 4.1 diversity (2017) *RNA Biology*, 14 (2), pp. 236-244. Article
59. Remacha, L., Comino-Mendez, I., Richter, S., Contreras, L., Curras-Freixes, M., Pita, G., Leton, R., Galarreta, A., Torres-Perez, R., Honrado, E., Jimenez, S., Maestre, L., Moran, S., Esteller, M., Satrustegui, J., Eisenhofer, G., Robledo, M., **Cascon, A.** Targeted exome sequencing of Krebs cycle genes reveals candidate cancer–predisposing mutations in pheochromocytomas and paragangliomas (2017) *Clinical Cancer Research*, 23 (20), pp. 6315-6325. Article

60. Requena, J.M., Rastrojo, A., Garde, E., López, M.C., Thomas, M.C., Aguado, B. Dataset for distribution of SIDER2 elements in the *Leishmania major* genome and transcriptome (2017) *Data in Brief*, 11, pp. 39-43. : Article
61. Requena, J.M., Rastrojo, A., Garde, E., López, M.C., Thomas, M.C., Aguado, B. Genomic cartography and proposal of nomenclature for the repeated, interspersed elements of the *Leishmania major* SIDER2 family and identification of SIDER2-containing transcripts (2017) *Molecular and Biochemical Parasitology*, 212, pp. 9-15. Article
62. Ribeiro, A.L., Sánchez, M., Hidalgo, A., Berenguer, J. Stabilization of enzymes by using thermophiles (2017) *Methods in Molecular Biology*, 1645, pp. 297-312. Book Chapter
63. Rivera-Barahona, A., Alonso-Barroso, E., Pérez, B., Murphy, M.P., Richard, E., Desviat, L.R. Treatment with antioxidants ameliorates oxidative damage in a mouse model of propionic academia (2017) *Molecular Genetics and Metabolism*, . Article in Press
64. Rivera-Barahona, A; Fulgencio-Covian, A; Perez-Cerda, C; Ramos, R; Barry, MA; Ugarte, M; Perez, B; Richard, E; Desviat, LR. . Dysregulated miRNAs and their pathogenic implications for the neurometabolic disease propionic academia (2017) *Scientific Reports*. Article
65. Rivera-Barahona, A., Pérez, B., Richard, E., Desviat, L.R. Role of miRNAs in human disease and inborn errors of metabolism (2017) *Journal of Inherited Metabolic Disease*, pp. 1-10. Article in Press.
66. Rocha-Perugini, V., Suárez, H., Álvarez, S., López-Martín, S., Lenzi, G.M., Vences-Catalán, F., Levy, S., Kim, B., Muñoz-Fernández, M.A., Sánchez-Madrid, F., Yáñez-Mó, M. CD81 association with SAMHD1 enhances HIV-1 reverse transcription by increasing dNTP levels (2017) *Nature Microbiology*, pp. 1-10. Article in Press
67. Rodríguez-Angulo, H., Marques, J., Mendoza, I., Villegas, M., Mijares, A., Gironès, N., Fresno, M. Differential cytokine profiling in Chagasic patients according to their arrhythmogenic-Status (2017) *BMC Infectious Diseases*, 17 (1), art. no. 221, .Article
68. Santacatterina, F., Sánchez-Aragó, M., Catalán-García, M., Garrabou, G., Arenas, C.N., Grau, J.M., Cardellach, F., Cuezva, J.M. Pyruvate kinase M2 and the mitochondrial ATPase Inhibitory Factor 1 provide novel biomarkers of dermatomyositis: A metabolic link to oncogenesis (2017) *Journal of Translational Medicine*, 15 (1), art. no. 29, . Article
69. Santi-Rocca, J; Fernandez-Cortes, F; Chillon-Marinas, C; Gonzalez-Rubio, ML; Martin, D; Girones, N; Fresno, M. A multi-parametric analysis of *Trypanosoma cruzi* infection: common pathophysiologic patterns beyond extreme heterogeneity of host responses (2017) *Scientific Reports*. Article
70. Sanz, M.A., González Almela, E., Carrasco, L. Translation of Sindbis Subgenomic mRNA is Independent of eIF2, eIF2A and eIF2D (2017) *Scientific Reports*, 7, art. no. 43876, . Article
71. Saugar, I., Molloy, B., Sanz, E., Blanca Sánchez, M., Fernández-Lobato, M., Jiménez, A. Characterization of the biosynthetic gene cluster (ata) for the A201A aminonucleoside antibiotic from *Saccharothrix mutabilis* subsp. *Capreolus* (2017) *Journal of Antibiotics*, 70 (4), pp. 404-413. Article
72. Sims, R; van der Lee, SJ; Naj, AC; Bellenguez, C; Badarinarayan, N; Jakobsdottir, J; Kunkle, BW; Boland, A; Raybould, R; Bis, JC; Martin, ER; Grenier-Boley, B; Heilmann-Heimbach, S; Chouraki, V; Kuzma, AB; Sleegers, K; Vronskaya, M; Ruiz, A; Graham, RR; Olaso, R; Hoffmann, P; Grove, ML; Vardarajan, BN; Hiltunen, M; Nothen, MM; White, CC; Hamilton-Nelson, KL; Epelbaum, J;

Maier, W; Choi, SH; Beecham, GW; Dulary, C; Herms, S; Smith, AV; Funk, CC; Derbois, C; Forstner, AJ; Ahmad, S; Li, HD; Bacq, D; Harold, D; Satizabal, CL; Valladares, O; Squassina, A; Thomas, R; Brody, JA; Qu, LM; Sanchez-Juan, P; Morgan, T; Wolters, FJ; Zhao, Y; Garcia, FS; Denning, N; Fornage, M; Malamon, J; Naranjo, MCD; Majounie, E; Mosley, TH; Dombroski, B; Wallon, D; Lupton, MK; Dupuis, J; Whitehead, P; Fratiglioni, L; Medway, C; Jian, XQ; Mukherjee, S; Keller, L; Brown, K; Lin, HH; Cantwell, LB; Panza, F; McGuinness, B; Moreno-Grau, S; Burgess, JD; Solfrizzi, V; Proitsi, P; Adams, HH; Allen, M; Seripa, D; Pastor, P; Cupples, LA; Price, ND; Hannequin, D; Frank-Garcia, A; Levy, D; Chakrabarty, P; Caffarra, P; Giegling, I; Beiser, AS; Giedraitis, V; Hampel, H; Garcia, ME; Wang, X; Lannfelt, L; Mecocci, P; Eiriksdottir, G; Crane, PK; Pasquier, F; Boccardi, V; Henandez, I; Barber, RC; Scherer, M; Tarraga, L; Adams, PM; Leber, M; Chen, Y; Albert, MS; Riedel-Heller, S; Emilsson, V; Beekly, D; Braae, A; Schmidt, R; Blacker, D; Masullo, C; Schmidt, H; Doody, RS; Spalletta, G; Longstreth, WT; Fairchild, TJ; Bossu, P; Lopez, OL; Frosch, MP; Sacchinelli, E; Ghetti, B; Yang, Q; Huebinger, RM; Jessen, F; Li, S; Kamboh, MI; Morris, J; Sotolongo-Grau, O; Katz, MJ; Corcoran, C; Dunstan, M; Braddel, A; Thomas, C; Meggy, A; Marshall, R; Gerrish, A; Chapman, J; Aguilar, M; Taylor, S; Hill, M; Fairen, MD; Hodges, A; Vellas, B; Soininen, H; Kloszewska, I; Daniilidou, M; Uphill, J; Patel, Y; Hughes, JT; Lord, J; Turton, J; Hartmann, AM; Cecchetti, R; Fenoglio, C; Serpente, M; Arcaro, M; Caltagirone, C; Orfei, MD; Ciaramella, A; Pichler, S; Mayhaus, M; Gu, W; Lleo, A; Forte, J; Blesa, R; Barber, IS; Brookes, K; Cupidi, C; Maletta, RG; Carrell, D; Sorbi, S; Moebus, S; Urbano, M; Pilotto, A; Kornhuber, J; Bosco, P; Todd, S; Craig, D; Johnston, J; Gill, M; Lawlor, B; Lynch, A; Fox, NC; Hardy, J; Albin, RL; Apostolova, LG; Arnold, SE; Asthana, S; Atwood, CS; Baldwin, CT; Barnes, LL; Barral, S; Beach, TG; Becker, JT; Bigio, EH; Bird, TD; Boeve, BF; Bowen, JD; Boxer, A; Burke, JR; Burns, JM; Buxbaum, JD; Cairns, NJ; Cao, CH; Carlson, CS; Carlsson, CM; Carney, RM; Carrasquillo, MM; Carroll, SL; Diaz, CC; Chui, HC; Clark, DG; Cribbs, DH; Crocco, EA; DeCarli, C; Dick, M; Duara, R; Evans, DA; Faber, KM; Fallon, KB; Fardo, DW; Farlow, MR; Ferris, S; Foroud, TM; Galasko, DR; Gearing, M; Geschwind, DH; Gilbert, JR; Graff-Radford, NR; Green, RC; Growdon, JH; Hamilton, RL; Harrell, LE; Honig, LS; Huentelman, MJ; Hulette, CM; Hyman, BT; Jarvik, GP; Abner, E; Jin, LW; Jun, G; Karydas, A; Kaye, JA; Kim, R; Kowall, NW; Kramer, JH; LaFerla, FM; Lah, JJ; Leverenz, JB; Levey, AI; Li, G; Lieberman, AP; Lunetta, KL; Lyketsos, CG; Marson, DC; Martiniuk, F; Mash, DC; Masliah, E; McCormick, WC; McCurry, SM; McDavid, AN; Mckee, AC; Mesulam, M; Miller, BL; Miller, CA; Miller, JW; Morris, JC; Murrell, JR; Myers, AJ; O'Bryant, S; Pankratz, VS; Pankratz, VS; Parisi, JE; Paulson, HL; Perry, W; Peskind, E; Pierce, A; Poon, WW; Potter, H; Quinn, JF; Raj, A; Raskind, M; Reisberg, B; Reitz, C; Ringman, JM; Roberson, ED; Rogaeve, E; Rosen, HJ; Rosenberg, RN; Sager, MA; Saykin, AJ; Schneider, JA; Schneider, LS; Seeley, WW; Smith, AG; Sonnen, JA; Spina, S; Stern, RA; Swerdlow, RH; Tanzi, RE; Thornton-Wells, TA; Trojanowski, JQ; Troncoso, JC; Van Deerlin, VM; Van Eldik, LJ; Vinters, HV; Vonsattel, JP; Weintraub, S; Welsh-Bohmer, KA; Wilhelmsen, KC; Williamson, J; Woltjer, RL; Wright, CB; Yu, CE; Yu, L; Garzia, F; Golamaully, F; Septier, G; Engelborghs, S; Vandenbergh, R; De Deyn, PP; Fernadez, CM; Benito, YA; Thonberg, H; Forsell, C; Lilius, L; Kihlstrom, A; Kilander, L; Brundin, R; Concari, L; Helisalmi, S; Koivisto, AM; Haapasalo, A; Dermecourt, V; Fievet, N; Hanon, O; Dufouil, C; Brice, A; Ritchie, K; Dubois, B; Himali, JJ; Keene, CD; Tschanz, J; Fitzpatrick, AL; Kukull, WA; Norton, M; Aspelund, T; Larson, EB; Munger, R; Rotter, JI; Lipton, RB; Bullido, MJ; Hofman, A; Montine, TJ; Coto, E; Boerwinkle, E; Petersen, RC; Alvarez, V; Rivadeneira, F; Reiman, EM; Gallo, M; O'Donnell, CJ; Reisch, JS; Bruni, AC; Royall, DR; Dichgans, M; Sano, M; Galimberti, D; St George-Hyslop, P; Scarpini, E; Tsuang, DW; Mancuso, M; Bonuccelli, U; Winslow, AR; Daniele, A; Wu, CK; Peters, O; Nacmias, B; Riemenschneider, M; Heun, R; Brayne, C; Rubinsztein, DC; Bras, J; Guerreiro, R; Al-Chalabi, A; Shaw, CE; Collinge, J; Mann, D; Tsolaki, M; Clarimon, J; Sussams, R; Lovestone, S; O'Donovan, MC; Owen, MJ; Behrens, TW; Mead, S; Goate, AM; Uitterlinden, AG; Holmes, C; Cruchaga, C; Ingelsson, M; Bennett, DA; Powell, J; Golde, TE; Graff, C; De Jager, PL; Morgan, K; Ertekin-Taner, N; Combarros, O; Psaty, BM; Passmore, P; Younkin, SG; Berr, C; Gudnason, V; Rujescu, D; Dickson, DW; Dartigues, JF; DeStefano, AL; Ortega-Cubero, S; Hakonarson, H; Campion, D; Boada, M; Kauwe, JK; Farrer, LA; Van Broeckhoven, C; Ikram, MA; Jones, L; Haines, JL; Tzourio, C; Launer, LJ; Escott-Price, V; Mayeux, R; Deleuze, JF; Amin, N; Holmans, PA; Pericak-Vance, MA; Amouyel, P; van Duijn, CM; Ramirez, A; Wang, LS; Lambert, JC; Seshadri, S; Williams, J; Schellenberg, GD. Rare coding variants in PLCG2, ABI3, and TREM2 implicate microglial-

- mediated innate immunity in Alzheimer's disease (2017) *Nature Genetics*, 49(9), pp. 1373-1384. Article
73. Soldevilla, B; Cuevas-Martin, C; Ibanez, C; Santacatterina, F; Alberti, MA; Simo, C; Casasnovas, C; Marquez-Infante, C; Sevilla, T; Pascual, SI; Sanchez-Arago, M; Espinos, C; Palau, F; Cuezva, JM. Plasma metabolome and skin proteins in Charcot-Marie-Tooth 1A patients (2017) *PLoS ONE*. Article
 74. Solana, JC; Ramirez, L; Corvo, L; de Oliveira, CI; Barral-Netto, M; Requena, JM; Iborra, S; Soto, M. Vaccination with a *Leishmania infantum* HSP70-II null mutant confers long-term protective immunity against *Leishmania major* infection in two mice models (2017) *Plos Neglected Tropical Diseases*. Article
 75. Teixeira, C.M., ávila, J., Llorens-Martín, M. Versatile use of rtTA-expressing retroviruses in the study of neurodegeneration (2017) *Oncotarget*, 8 (7), pp. 10771-10772. Editorial
 76. Valbuena, A., Mateu, M.G. Kinetics of Surface-Driven Self-Assembly and Fatigue-Induced Disassembly of a Virus-Based Nanocoating (2017) *Biophysical Journal*, 112 (4), pp. 663-673. Article
 77. Valero, M.A., Perez-Crespo, I., Chillón-Marinas, C., Khoubbane, M., Quesada, C., Reguera-Gomez, M., Mas-Coma, S., Fresno, M., Gironès, N. *Fasciola hepatica* reinfection potentiates a mixed Th1/Th2/Th17/Treg response and correlates with the clinical phenotypes of anemia (2017) *PLoS ONE*, 12 (3), art. no. e0173456, Article
 78. Van de Waterbeemd, M., Llauro, A., Snijder, J., Valbuena, A., Rodríguez-Huete, A., Fuertes, M.A., de Pablo, P.J., Mateu, M.G., Heck, A.J.R. Structural Analysis of a Temperature-Induced Transition in a Viral Capsid Probed by HDX-MS (2017) *Biophysical Journal*, 112 (6), pp. 1157-1165. Article
 79. Villarejo-López, L., Jiménez, E., Bartolomé-Martín, D., Zafra, F., Lapunzina, P., Aragón, C., López-Corcuera, B. P2X receptors up-regulate the cell-surface expression of the neuronal glycine transporter GlyT2 (2017) *Neuropharmacology*, 125, pp. 99-116. Article
 80. Writzl, K., Maver, A., Kovačič, L., Martínez-Valero, P., Contreras, L., Satrustegui, J., Castori, M., Faivre, L., Lapunzina, P., van Kuilenburg, A.B.P., Radović, S., Thauvin-Robinet, C., Peterlin, B., Del Arco, A., Hennekam, R.C. De Novo Mutations in SLC25A24 Cause a Disorder Characterized by Early Aging, Bone Dysplasia, Characteristic Face, and Early Demise (2017) *American journal of human genetics*, 101 (5), pp. 844-855. Article
 81. Yuste-Checa, Patricia; Brasil, Sandra; Gamez, Alejandra; Underhaug, Jarl; Desviat, Lourdes R.; Ugarte, Magdalena; Perez-Cerda, Celia; Martinez, Aurora; Perez, Belen. Pharmacological Chaperoning: A Potential Treatment for PMM2-CDG. *Human Mutation*. 38 - 2, pp. 160 – 168. Article
 82. Yuste-Checa, P; Vega, AI; Martin-Higueras, C; Medrano, C; Gamez, A; Desviat, LR; Ugarte, M; Perez-Cerda, C; Perez, B. DPAGT1-CDG: Functional analysis of disease causing pathogenic mutations and role of endoplasmic reticulum stress (2017) *PLoS ONE*. Article
 83. Zafra, F., Ibáñez, I., Giménez, C. Glutamate transporters: The arrestin connection (2017) *Oncotarget*, 8 (4), pp. 5664-5665. Editorial
 84. Zafra, F., Ibáñez, I., Bartolomé-Martín, D., Piniella, D., Arribas-Blázquez, M., Giménez, C. Glycine transporters and its coupling with NMDA receptors (2017) *Advances in Neurobiology*, 16, pp. 55-83. Book Chapter

85. Zafra, O., Pérez de Ayala, L., de Vega, M. The anti/syn conformation of 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine is modulated by *Bacillus subtilis* PolX active site residues His255 and Asn263. Efficient processing of damaged 3'-ends (2017) *DNA Repair*, 52, pp. 59-69. Article

TESIS DOCTORALES PRESENTADAS DIRIGIDAS POR EL PERSONAL DEL IUBM 2017

PROGRAMA	DOCTORANDO/A	TÍTULO	DIRECTOR/A	Comentarios
BIOCIENCIAS MOLECULARES	POVEDA CUEVAS, CRISTINA	Influence of Trypanosoma cruzi and host genetic variability on Chagas disease immunopathology.	Manuel Fresno y Núrica Gironés	
BIOCIENCIAS MOLECULARES	MEDRANO RODRÍGUEZ, CELIA	Aplicación de la secuenciación masiva de DNA al diagnóstico de los defectos congénitos de glicosilación y de glucogenosis.	Belén Pérez González	
BIOCIENCIAS MOLECULARES	VILLAREJO LÓPEZ, LUCIA	Regulación del transportador neuronal de glicina GlyT2 por receptores P2X3. Papel en el dolor	Beatriz López-Corcuera	
BIOCIENCIAS MOLECULARES	PALACIOS GARCÍA, JULIA	Novel functional roles of G protein-coupled receptor kinase 2 (GRK2) in Squamous Cell carcinomas	Federico Mayor y Catalina Ribas	MENCIÓN DOCTORADO INTERNACIONAL
BIOCIENCIAS MOLECULARES	ARRIBAS GONZÁLEZ, ESTHER	Biogénesis y regulación del transportador neuronal de glicina GlyT2 y mutantes responsables de hiperplexia humana.	Beatriz López-Corcuera	
BIOCIENCIAS MOLECULARES	MORENO VILLEGAS, ZAIDA	Receptor bombesina subtipo 2 y efectos de su ligando sintético en el tejido adiposo: terapia potencial para la obesidad y la diabetes	Nieves González Gómez	
BIOCIENCIAS MOLECULARES	MUÑOZ HERNÁNDEZ, HUGO	Structural biology and characterization of the human R2TP, an HSP90 co-chaperone complex.	Oscar Llorca Blanco	MENCIÓN DOCTORADO INTERNACIONAL
BIOCIENCIAS MOLECULARES	JIMÉNEZ SEGOVIA, ALBA	Identification of PMEPA1 as a cyclooxygenase-2 induced gene and its potential implication in cancer progression	Manuel Fresno y Kostantinos Stamatakis	MENCIÓN DOCTORADO INTERNACIONAL
BIOCIENCIAS MOLECULARES	GONZÁLEZ SÁNCHEZ, PALOMA	Store-operated calcium entry in neural cells. A role in Charcot-Marie-Tooth disease.	Jorgina Satrústegui Gil-Delgado y Araceli del Arco Martínez	
BIOCIENCIAS MOLECULARES	ALONSO TORRES, PABLO	Transportador de glicina GlyT2: localización subcelular, asociación con balsas lipídicas y biogénesis.	Beatriz López-Corcuera	
BIOCIENCIAS MOLECULARES	MARTÍNEZ VALERO, PAULA	Enfermedad de Charcot-Maire-Tooth asociada a Gdap1: alteraciones en nocicepción y señalización de calcio.	Jorgina Satrústegui, Laura Contreras y Carolina L. Roza	
BIOCIENCIAS MOLECULARES	KRISTEN, HENRIKE	Study of cell model of neurodegeneration induced by herpes simplex virus 1 and oxidative stress: Implication of the lysosomal pathway	M ^a Jesús Bullido y Jesús Aldudo	MENCIÓN DOCTORADO INTERNACIONAL
BIOCIENCIAS MOLECULARES	TRUCHADO GARCÍA, MARTA	volución y desarrollo de las asimetrías bilaterales en Gatropoda: el gen inversión y la ruta de Nodal	M ^a Cristina Grande	MENCIÓN DOCTORADO INTERNACIONAL

BIOCIENCIAS MOLECULARES	REGLERO GÓMEZ, CLARA	Regulation of GRK2 by Mdm2 and the APC/C complex: a way to fine-tune dynamics and faithful progression of the cell cycle	Petronila Penela y Federico Mayor, Jr.	
BIOCIENCIAS MOLECULARES	FERNÁNDEZ FRÍAS, IVAN	Nuevas aproximaciones a la terapia génica de la Ataxia de Friedreich con el locus genómico de la fraxina	Javier Díaz Nido y Sara Pérez-Luz	
BIOCIENCIAS MOLECULARES	JIMÉNEZ MARTÍNEZ, MARTA	La fosfatasa DUSP10 es un gen inducido por la ciclooxigenasa 2, implicado a través de la regulación de YAP1 en el desarrollo del cáncer colorrectal.	Manuel Fresno y Kostantinos Stamatakis ómez	