

**INSTITUTO UNIVERSITARIO
DE
BIOLOGÍA MOLECULAR**

UAM

MEMORIA DE INVESTIGACIÓN

2020



INSTITUTO UNIVERSITARIO DE BIOLOGÍA MOLECULAR

C/ Nicolás Cabrera, 1

*Campus de la Universidad Autónoma de Madrid
28049 Madrid*

Tel.: (+34) 91 196 4401

Fax: (+34) 91 196 4420

<http://www.iubm.uam.es/>

PERSONAL CIENTÍFICO DEL IUBM 2020
(MIEMBROS ESTABLES)

		Página
José María	Almendral del Río	57
Ricardo	Amils Pibernat	58
Araceli del	Arco Martínez****	44
Eduardo	Balsa Martínez****	36
María José	Benítez Moreno	32
José	Berenguer Carlos	56
Juan José	Berlanga Chiquero	8
Elena	Bogónez Peláez	44
Pedro	Bonay Miarons	38
M ^a Jesús	Bullido Gómez-Heras	23
Elisa	Carrasco Cerro****	18
José M ^a	Carrascosa Baeza	44
Sara	Cogliati****	39
Laura	Contreras Balsa	44
Isabel	Correas Hornero	15
Beatriz	Cubelos Álvarez	29
José Manuel	Cuezva Marcos	39
Javier	Díaz-Nido	25
Francisco Javier	Díez Guerra	28
María	Fernández Lobato	59
José	Fernández Piqueras	9
Laura	Formentini	41
Manuel	Fresno Escudero	52
Alejandra	Gámez Abascal	47
Irene	García Higuera	42
Mauricio	García Mateu	60
Alfredo	Giménez-Cassina	30
Nuria	Gironés Pujol	53
Félix	Hernández Pérez	31
María Pilar	Herrera Solans	21
Aurelio	Hidalgo Huertas	62
Miguel Ángel	Íñiguez Peña	54
Marta	Izquierdo Rojo**	-
Juan	Salvador Jiménez	32
María	Llorens-Martín	33
Alberto	López Bueno	57
Beatriz	López-Corcuera	24
José Antonio	López Guerrero	65
Alberto	Martínez Serrano	20
Federico	Mayor Menéndez*	42
Mario	Mencía Caballero	56
David	Míguez Gómez	16
María	Mittelbrunn	18

Esteban	Montejo de Garcini**	-
Cristina	Murga Montesinos	43
Beatriz	Pardo Merino	44
Petronila	Penela Márquez	46
Belén	Pérez González	47
María José	Pérez Álvarez	32
Marta	Pérez Pereira	20
Eva	Porlan	33
Graciella	Pucciarelli	61
Modesto	Redrejo Rodríguez	12
Miguel	Remacha Moreno	59
José María	Requena Rolanía	10
Catalina	Ribas Núñez	48
Eva	Richard Rodríguez	36
Pilar	Rodríguez Pombo	47
Miguel Ángel	Rodríguez Gabriel	8
Lourdes	Ruiz Desviat	36
Ana	Ruiz Gómez	16
Javier	Santos Hernández	9
Jorgina	Satrústegui Gil-Delgado	44
Manuel	Soto Álvarez	10
Iván	Ventoso Bande	8
Javier	Traba Domínguez****	50
María	Villa Morales	9
María	Yáñez-Mó	17
Francisco	Zafra Gómez	34

* *Director desde noviembre 2017*

** *Jubilación durante el año 2020*

**** *Altas durante el año 2020*

ESTRUCTURA DE LOS GRUPOS DE INVESTIGACIÓN EN EL IUBM-UAM
(dentro de los Programas y Unidades del
Centro de Biología Molecular Severo Ochoa)

PROGRAMA	UNIDAD	GRUPOS	PERSONAL IUBM-UAM
DINÁMICA Y FUNCIÓN DEL GENOMA	Decodificación del Genoma	<i>Regulación de la traducción en eucariotas y su implicación en la fisiopatología de células y organismos.</i>	Profs. Iván Ventoso, Juan José Berlanga y Miguel A. Rodríguez Gabriel.
		<i>Genética y Biología celular del cáncer: neoplasias linfoblásticas T.</i>	Profs. José Fernández Piqueras, Javier Santos y María Villa
		<i>Regulación de la expresión genética en Leishmania</i>	Profs. José M ^a Requena y Manuel Soto
	Mantenimiento e Inestabilidad del Genoma	<i>Replicación del DNA del bacteriófago ϕ29</i>	Prof. Modesto Redrejo

HOMEOSTASIS DE TEJIDOS Y ÓRGANOS	Arquitectura Celular y Organogénesis	<i>Interacción citoesqueleto-membrana plasmática</i>	Prof. Isabel Correas Hornero
		<i>Análisis de la señalización celular durante el desarrollo de epitelios en <i>Drosophila melanogaster</i>.</i>	Prof. Ana Ruiz Gómez (Grupo Dr. J.F. de Celis Ibeas)
		<i>Biofísica y Biología de Sistemas</i>	Prof. David Mínguez
	Comunicación Intercelular e Inflamación	<i>Microdominios de membrana ricos en tetraspaninas en vesículas extracelulares y adhesión y migración celular</i>	Prof. María Yáñez Mo
		<i>Laboratorio de Inmunometabolismo e Inflamación</i>	Profs. María Mittelbrunn y Elisa Carrasco
	Especificación, Reprogramación y Regeneración	<i>Biología de células neurales humanas. Potencial para reposición celular y terapia génica en neurodegeneración</i>	Prof. Alberto Martínez Serrano y Marta Pérez-Pereira
		<i>Mecanismos de respuesta a estrés en el sistema nervioso de <i>Drosophila</i></i>	Prof. Pilar Herrera (Grupo Dr. F. Jiménez Díaz-Benjumea)

PROCESOS FISIOLÓGICOS Y PATOLÓGICOS	Neuropatología Molecular	<i>Mecanismos patogénicos de la enfermedad de Alzheimer</i>	Prof. M ^a Jesús Bullido
		<i>Fisiopatología de los transportadores de glicina en la neurotransmisión glicinérgica: hiperplexia y dolor</i>	Prof. Beatriz López-Corcuera
		<i>Fisiopatología y Terapia de las Enfermedades Neurodegenerativas: Ataxia de Friederich</i>	Prof. Javier Díaz Nido
		<i>Bases moleculares de la plasticidad neuronal</i>	Prof. F. Javier Díez Guerra
		<i>Mecanismos moleculares de la interacción Oligodendrocito-Neurona y patologías asociadas a la mielina</i>	Prof. Beatriz Cubelos
		<i>Integración de la señalización celular y el metabolismo</i>	Prof. Alfredo Giménez-Cassina

		<i>Mecanismos moleculares de la neurodegeneración. Modelos celulares y animales: papel de la modificación post-traduccionnal de Tau en su degradación por calpaínas</i>	Prof. Félix Hernández
		<i>Mecanismos moleculares de neurodegeneración</i>	Prof. M ^a José Alvarez (Grupo Dr. F. Wandosell)
		<i>Neurogénesis hipocampal adulta y enfermedades neurodegenerativas</i>	Prof. María Llorens
		<i>Células madre neurales en el cerebro adulto: factores extrínsecos e intrínsecos que regulan su auto-renovación y diferenciación</i>	Prof. Eva Porlan
		<i>Bases moleculares de las Sinapsis Glutamatérgicas</i>	Prof. Francisco Zafra
	Redes Metabólicas y Señalizadoras en la Enfermedad	<i>Mecanismos moleculares y metabólicos subyacentes a la disfunción mitocondrial</i>	Prof. Eduardo Balsa
		<i>Estudios fisiopatológicos y desarrollo de terapias en modelos animales y celulares de enfermedades neurometabólicas</i>	Profs. Lourdes Ruiz Desviat y Eva M ^a Richard
		<i>Glicogenómica Funcional</i>	Prof. Pedro Bonay
		<i>Mecanismos moleculares de las diferenciales sexuales en la fisiología y en las enfermedades del metabolismo</i>	Prof. Sara Cogliati
		<i>Papel de la mitocondria en patología humana</i>	Prof. José M. Cuezva
		<i>Papel de la bioenergética mitocondrial sobre el "secretoma" del músculo esquelético durante el ejercicio y en patología</i>	Prof. Laura Formentini
		<i>Implicaciones patofisiológicas de las redes de señalización de receptores acoplados a proteínas G</i>	Profs. Federico Mayor Menéndez e Irene García-Higuera
		<i>Rutas de señalización en modelos animales de enfermedades cardiovasculares y metabólicas</i>	Prof. Cristina Murga
		<i>Señalización mitocondrial del calcio y señalización de insulina/leptina en envejecimiento</i>	Profs. Jorgina Satrúsegui, José M ^a Carrascosa, Elena Bogónez, Beatriz Pardo, Laura Contreras y Araceli del Arco.
		<i>Grupos redes de señalización celular en cáncer (onco-resecel)</i>	Prof. Petronila Penela
		<i>Medicina translacional en errores innatos del metabolismo y otras enfermedades genéticas raras</i>	Profs. Belén Pérez, Pilar Rodríguez Pombo y Alejandra Gámez
		<i>Funciones y mecanismos reguladores de las vías de señalización celular a través de proteínas G: un nuevo interactoma.</i>	Prof. Catalina Ribas
		<i>Papel de la biología mitocondrial en inmunomodulación</i>	Prof. Javier Traba

INTERACCIONES CON EL ENTORNO	Desarrollo y función del sistema inmunitario	<i>Regulación y función de mediadores proinflamatorios en enfermedades inmunes e inflamatorias</i>	Prof. Manuel Fresno
		<i>Mecanismos inmunoreguladores en el desarrollo de la patogenia en la Enfermedad de Chagas: aplicaciones traslacionales</i>	Prof. Núria Gironés
		<i>Señalización por óxido nítrico y lípidos bioactivos en la respuesta inmunitaria</i>	Prof. Miguel A. Iñiguez
		<i>Biotecnología y genética de bacterias termófilas extremas</i>	Profs. José Berenguer y Mario Mencía

	Microorganismos en la Salud y Bienestar	<i>Evolución de virus de ADN de cadena sencilla, patogénesis y potencial anti-cáncer</i>	Prof. José M ^a Almendral y Alberto López-Bueno
		<i>Ecología molecular de ambientes extremos</i>	Prof. Ricardo Amils
		<i>Bioingeniería de enzimas de levaduras para generar compuestos bioactivos.</i>	Profs. María Fernández-Lobato y Miguel Remacha
		<i>Ingeniería de virus y Nanobiotecnología</i>	Prof. Mauricio García Mateu
		<i>Regulación por RNA en la adaptación al estrés y virulencia</i>	Prof. Graciela Pucciarelli
		<i>Descubrimiento y mejora de proteínas para aplicaciones biotecnológicas mediante métodos de (ultra)alta capacidad</i>	Prof. Aurelio Hidalgo

CULTURA CIENTÍFICA	Departamento de Ciencia y Sociedad	<i>Dirección Cultura Científica</i>	Prof. José A. López Guerrero
---------------------------	---	-------------------------------------	------------------------------

PROGRAMA DINÁMICA Y FUNCIÓN DEL GENOMA

UNIDAD Decodificación del Genoma

Regulación de la traducción en eucariotas y su implicación en la fisiopatología de células y organismos

- **Prof. Miguel Ángel Rodríguez Gabriel. Profesor Titular. Departamento de Biología Molecular. UAM.**
 - **Prof. Juan José Berlanga. Profesor Titular. Departamento de Biología Molecular. UAM.**
 - **Prof. Iván Ventoso Bande. Profesor Titular. Departamento de Biología Molecular. UAM.**
-

Resumen de Investigación:

Investigamos cómo los sistemas eucarióticos regulan la traducción, tanto a nivel global como de manera específica de mRNA, para tratar de identificar nuevos elementos reguladores (estructuras y secuencias) presentes en los ribosomas y en los mRNA, y nuevas actividades de los factores de iniciación de la traducción (eIFs) que puedan ser relevantes en la traducción diferencial de mRNAs durante la proliferación celular y la respuesta al estrés. Hemos descubierto que la región ES6S de la subunidad ribosómica 40S actúa como puerta de entrada del mRNA durante el proceso de scanning del complejo de preiniciación, promoviendo la eliminación de la estructura secundaria del mRNA por helicasas de RNA como el factor eIF4A que se asocian a la región ES6S. El bloqueo de la región ES6S afectó de manera diferencial a la traducción de mRNAs con 5'UTR largas y complejas, como las presentes en algunos mRNAs que codifican protooncogenes (H-Ras, CCND3, ODC-1, etc.) y otros genes implicados en señalización celular. En estos momentos estamos evaluando la actividad anti-tumoral de algunos oligonucleótidos y aptámeros dirigidos contra la región ES6S de la subunidad ribosómica 40S.

Queremos entender mejor la reprogramación traduccional que se observa en respuesta al estrés en modelos eucarióticos (levaduras y ratón) y que es dependiente de la actividad de los factores eIF2 y eIF2A, así como su impacto fisiológico a nivel de organismo, incluyendo el estudio de parámetros de supervivencia y envejecimiento en estos modelos. Recientemente hemos encontrado que las levaduras incapaces de fosforilar eIF2 α en respuesta al estrés, no sólo pierden su capacidad de responder a éste, sino que también exhiben un envejecimiento acelerado debido a una disrupción de la proteostasis celular.

También estudiamos cómo los Alfavirus han evolucionado para adaptar la traducción de sus mRNAs a las condiciones de estrés presentes en las células y tejidos infectados, un modelo que nos está ayudando a entender mejor la respuesta antiviral en mamíferos y

que nos proporciona un marco conceptual para desarrollar virus oncosensibles para su uso en viroterapia de tumores humanos.

Usamos varios organismos modelo, y combinamos técnicas de genética molecular, análisis estructural de RNA y ribosomas, modelos animales y técnicas de análisis masivo, junto con la Bioinformática y la Biología de sistemas.

Más información: <https://www.cbm.uam.es/es/investigacion/programas/dinamica-y-funcion-del-genoma/decodificacion-del-genoma/regulacion-de-la-traduccion-en-eucariotas-y-su-implicacion-en-la-fisiopatologia-de-celulas-y-organismos>

Genética y biología celular del cáncer: neoplasias linfoblásticas T

- **Prof. José Fernández Piqueras. Catedrático. Departamento de Biología. UAM.**
- **Prof. Javier Santos. Catedrático. Departamento de Biología. UAM.**
- **Prof. María Villa. Profesora Contratada Doctora. Departamento de Biología. UAM.**

Resumen de Investigación:

Las neoplasias linfoblásticas T son enfermedades hematológicas que necesitan de manera urgente la identificación de nuevos biomarcadores que permitan su estratificación y el ajuste de las dosis de los fármacos utilizados. Por tanto, el objetivo central de nuestro trabajo es la identificación de nuevos biomarcadores moleculares para proponer tratamientos más efectivos y menos tóxicos. A tal efecto nuestro planteamiento ha sido abordar el análisis de modelos animales y de muestras de tumores primarios mediante aproximaciones genómicas y transcriptómicas como punto de partida para la identificación de nuevos "drivers" y mecanismos implicados. En los últimos años hemos demostrado la implicación de la sobre-expresión de oncogenes críticos (tales como *c-MYC*, *ABL1*, *BCR-ABL* y *SMO*) debido al efecto combinatorio de la inactivación de múltiples microRNAs, y la inactivación de genes supresores mediante el efecto simultáneo de deleciones y alteraciones epigenéticas (*CDKN2A*, *CDKN2B* and *EPHA7*). Nuestros datos evidenciaron un considerable grado de heterogeneidad intratumoral alimentada por procesos de edición de RNA. Entre nuestras contribuciones más recientes hemos demostrado que la desregulación del eje *CDKN1C-E2F1-TP53* mediante mecanismos epigenéticos y la desregulación de microRNAs puede ser un predictor de agresividad tumoral. Aprovechando los datos derivados de la secuenciación de exomas y la versatilidad del RNA-seq hemos identificado nuevas mutaciones y cambios de expresión génica que sirven para la propuesta de nuevas terapias dirigidas en el contexto de una medicina personalizada de precisión. Nuestros resultados también han servido para identificar nuevos transcritos de fusión que podrían comportarse como nuevos "drivers" o contribuyentes en el proceso tumoral. También hemos demostrado que la inactivación de diferentes isoformas del gen supresor *FBXW7* es una condición

sine qua non para inducir un patrón proliferativo en las células tumorales. Además hemos demostrado que la fosforilación de FADD puede servir como predictor de estatus clínico y agresividad. Finalmente hemos demostrado que la inhibición de la actividad aconitasa con fluorocitrato disminuye la viabilidad de las células tumorales que presentan un déficit parcial de actividad ACO1. Este hallazgo fue confirmado mediante experimentos *in vivo* con xenotrasplantes inducidos en ratón mediante la inoculación de células tumorales derivadas de neoplasias linfoblásticas T. Nuestro interés más reciente se centra en evaluar la implicación de los procesos de editado de RNA, el tráfico de exosomas y la desregulación de genes no codificantes (largos y cortos) para conseguir una visión integral completa de las complicadas redes de mecanismos de regulación alterados en este tipo de neoplasias hematológicas. Nuestra pertenencia al CIBER de enfermedades raras y al Instituto de Investigación Sanitario Fundación Jiménez Díaz está facilitando nuestra capacidad traslacional.

Mas información: <https://www.cbm.uam.es/es/investigacion/programas/dinamica-y-funcion-del-genoma/decodificacion-del-genoma/genetica-y-biologia-celular-del-cancer-neoplasias-linfoblasticas-t>

Regulación de la expresión génica en *Leishmania*

- **Prof. José M^a Requena Rolanía. Profesor Titular. Departamento de Biología Molecular. UAM.**
- **Prof. Manuel Soto Alvarez. Profesor Titular. Departamento de Biología Molecular. UAM.**

Resumen de Investigación:

Entre los protistas del género *Leishmania* se encuentran especies causantes de enfermedades muy graves en humanos, las leishmaniasis. Asimismo, *Leishmania* resulta un organismo interesante para el estudio de la evolución de los mecanismos de regulación de la expresión génica, ya que estos microorganismos han prescindido de la regulación a nivel transcripcional. Por otro lado, actualmente, no existen vacunas para prevenir las leishmaniasis y las opciones de tratamiento son limitadas.

La actividad investigadora de nuestro grupo va dirigida al estudio, por un lado, de la organización genómica y la expresión génica en este parásito y, por otro lado, de los aspectos inmunopatológicos que son desencadenados durante la infección por *Leishmania*. Nuestro objetivo es contribuir aportando conocimiento para el desarrollo de nuevos métodos de control de estas parasitosis.

Las técnicas de secuenciación masiva son actualmente herramientas habituales empleadas por nuestro grupo para el estudio de los mecanismos moleculares de

la expresión génica en este parásito. Estas actividades están siendo realizadas en estrecha colaboración con la Dra. Begoña Aguado (responsable científica del servicio de Genómica y Secuenciación masiva del CBMSO). Nuestro grupo ha generado nuevos ensamblajes de los genomas de especies más patógenas de *Leishmania*, tales como *L. infantum*, especie causante de la leishmaniasis visceral en España y otros países de la cuenca Mediterránea, y de *L. braziliensis*, causante de la leishmaniasis mucocutánea en Sudamérica. Como repositorio para este gran volumen de información, que además está siendo actualizada de forma continua, hemos creado una página Web: <http://leish-esp.cbm.uam.es>. Además, estamos utilizando la secuenciación masiva de RNA (RNA-seq) para la anotación de los transcriptomas en varias especies de *Leishmania* y para estudiar cambios en la expresión génica. Por ejemplo, la técnica de RNA-seq la hemos empleado para determinar genes implicados en la generación de resistencia a los fármacos actualmente empleados para el tratamiento de las leishmaniasis en humanos. Adicionalmente, tenemos interés en determinar los elementos reguladores en *cis*, frecuentemente localizados en las regiones 3' no traducidas (UTRs) de los mRNAs que, a través de su interacción con proteínas específicas de unión a RNA (RBPs), van a resultar claves en la regulación de la expresión génica.

Otra área de actividad, dirigida por el Dr. Manuel Soto, tiene como objetivo el estudiar las interacciones entre *Leishmania* y el sistema inmunitario del hospedador, como la vía para poder diseñar herramientas profilácticas con capacidad para prevenir las infecciones por este parásito. En este sentido, actualmente se está trabajando en el empleo de una línea mutante de *Leishmania*, genéticamente modificada, Li Δ HSP70-II, como un candidato vacunal prometedor. En el modelo ratón, su inoculación induce respuestas de linfocitos T, tanto efectoras como de memoria, frente a *Leishmania*, capaces de generar inmunidad frente a retos posteriores con parásitos virulentos.

También cabe indicar que nuestro grupo, perteneciente a la red de enfermedades tropicales del Instituto de Salud Carlos III (<http://www.ricet.es/>), viene colaborando en investigaciones de índole biosanitario con diferentes Instituciones hospitalarias nacionales.

Más información:

<https://www.cbm.uam.es/es/investigacion/programas/dinamica-y-funcion-del-genoma/decodificacion-del-genoma/regulacion-de-la-expresion-genica-en-leishmania>

UNIDAD Mantenimiento e Inestabilidad del Genoma

Replicación del DNA del bacteriófago ϕ 29

- **Prof. Modesto Redrejo. Profesor Ayudante Doctor. Departamento de Bioquímica. UAM.**
-

Resumen de Investigación:

Durante más de 50 años, desde su fundación en 1967, nuestro grupo ha estudiado los mecanismos moleculares de la replicación del bacteriófago Φ 29, desde una perspectiva multidisciplinar. Bajo el liderazgo científico y personal de la profesora Margarita Salas, se han desentrañado múltiples aspectos bioquímicos y genéticos del ciclo de vida del virus y se han desarrollado aplicaciones biotecnológicas a partir de los resultados obtenidos.

Sin ninguna duda, la pérdida de la Dra. Salas es irremplazable. Sin embargo, estamos decididos a realizar el esfuerzo necesario, no solo para mantener su legado sino también para completar los proyectos de investigación actuales. La excelencia y el rigor científico que Margarita nos inculcó nos ayudarán para finalizar esta tarea, que consideramos es la mejor manera de la que sus discípulos podemos rendirle homenaje.

[Obituario de Margarita Salas en Nature](#)

Principales líneas de investigación actuales.

1. **Nuevos aspectos de la replicación del DNA del bacteriófago Φ 29 *in vitro* e *in vivo*.**

Esta línea de investigación incluye un estudio detallado de la localización subcelular de la replicación viral en *Bacillus subtilis*, su hospedador natural, así como nuevos avances en la caracterización molecular de la maquinaria replicativa del virus, mediante experimentos *in vitro*.

2. **Los betatectivirus como nuevo modelo de replicación de genomas lineales iniciados por proteína terminal.**

Los *Tectivirus* son virus bacterianos icosaédricos, sin cola y que contienen una membrana interna bajo la cápsida y pueden infectar bacterias Gram-negativas (*Alfatectivirus*) o Gram-positivas (*Beta-* y *Gammatectivirus*). Este grupo de virus ha cobrado relevancia en los últimos años, gracias a diversos estudios sobre su relevancia ecológica y evolutiva. Hemos caracterizado recientemente la DNA polimerasa viral y el mecanismo de iniciación de la replicación mediada por

proteína terminal del virus Bam35, virus modelo del género *Betatectivirus*. Actualmente, nuestro trabajo se enfoca en la caracterización de proteínas virales de unión al DNA, tales como una SSB (proteína de unión a DNA de cadena sencilla), que podría realizar un papel esencial en la replicación del genoma viral.

Adicionalmente, en colaboración con Annika Gillis y Jacques Mahillon (Université Catholique de Louvain, Bélgica), estamos caracterizando el mecanismo de replicación de un nuevo *Betatectivirus*.

3. **Nuevas actividades y aplicaciones biotecnológicas de DNA polimerasas virales.**

En los últimos 10 años, en colaboración con Miguel de Vega (CBMSO, CSIC), nuestro laboratorio ha desarrollado variantes de la DNA polimerasa de $\Phi 29$ con mayor velocidad y capacidad de amplificación y con mejor termorresistencia. Como continuación de este trabajo previo, otro de los objetivos en los que trabajamos actualmente es en la obtención de variantes de esta DNA polimerasa que permitan la amplificación de DNAs en diferentes condiciones.

La caracterización de la DNA polimerasa de Bam35 (B35DNAP), nos permitió encontrar un nuevo enzima con posibles aplicaciones biotecnológicas. Al igual que la DNA polimerasa de $\Phi 29$, la B35DNAP replica el DNA de forma fiel, procesiva y acoplada al desplazamiento de la hebra no replicada. Además, esta nueva DNA polimerasa es capaz de replicar moldes de ADN dañados (capacidad TLS, del inglés *translesion synthesis*). Actualmente estamos trabajando en la obtención de variantes que permitan amplificar muestras en mal estado de conservación.

4. **Estudio global del interactoma proteico virus-huésped mediante el empleo de doble híbrido acoplado a análisis mediante secuenciación masiva.**

El desarrollo reciente de métodos de alta capacidad permite el estudio de los sistemas biológicos desde un punto de vista global, en el que todos y cada uno de sus elementos son analizados. De esta forma, se pueden analizar por ejemplo todas las interacciones proteína-proteína (PPI) en un determinado modelo biológico mediante la modificación de métodos ya conocidos como el doble híbrido de levaduras (Y2H). Mediante la aplicación de esta metodología estamos analizando de manera global las PPI por primera vez en un modelo virus-huésped formado por un bacteriófago-bacteria, en concreto, sistema formado por el tectivirus atemperado Bam35 y su hospedador natural *Bacillus*

thuringiensis HER1410. Esta metodología nos permitirá caracterizar en más detalle la estirpe y las relaciones virus-hospedador.

5. **Encapsulación de la maquinaria de transcripción.**

En colaboración con Paco Monroy (Universidad Complutense de Madrid) y dentro del consorcio: Nanobiocargo, estamos trabajando en la encapsulación en vesículas lipídicas de la maquinaria molecular necesaria para la transcripción del DNA de $\Phi 29$. Estudiaremos la energía que se necesita para este proceso, así como el calor que se disipa. Para ello utilizaremos técnicas de microscopía y pinzas ópticas.

Mas información: <https://www.cbm.uam.es/es/investigacion/programas/dinamica-y-funcion-del-genoma/mantenimiento-e-inestabilidad-del-genoma/replicacion-del-dna-del-bateriofago-o29>

PROGRAMA HOMEOSTASIS DE TEJIDOS Y ÓRGANOS

UNIDAD Arquitectura Celular y Organogénesis

Interacción citoesqueleto-membrana plasmática

- **Prof. Isabel Correas Hornero. Catedrática. Departamento de Biología Molecular. UAM.**
-

Resumen de Investigación:

El mantenimiento de la morfología celular 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 un gran número de procesos celulares como la migración, la adquisición de polaridad, el mantenimiento de las uniones intercelulares, la división o el tráfico vesicular intracelular, entre otros.

Los intereses de nuestro grupo se centran en determinar las funciones que desempeñan las proteínas que regulan la organización de la membrana plasmática y/o el citoesqueleto en diferentes procesos celulares. Más concretamente, nos hemos centrado en el papel de la familia de proteínas 4.1 — 4.1R, 4.1B, 4.1N y 4.1G—, que conectan el citoesqueleto subcortical y la membrana plasmática, a través de sus dominios FERM (four-point-one, ezrin-radixin-moesin) en los procesos de la migración, la inflamación y la división celular.

Otro de los objetivos de nuestro grupo es determinar los mecanismos involucrados en la generación de la gran diversidad de proteínas 4.1 que existen en la célula. Nuestros resultados indican la existencia de mecanismos generadores de diversidad adicionales al del splicing alternativo, previamente descrito.

Asimismo, estamos realizando colaboraciones con grupos del Centro con el fin de estudiar otros procesos celulares en los que el citoesqueleto desempeña también un papel esencial.

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

-
- **Prof. Ana Ruiz Gómez. Profesora Titular. Departamento de Biología Molecular. UAM.**
-

Resumen de Investigación

El ala de *Drosophila* se origina a partir de un epitelio (disco imaginal de ala) cuyo crecimiento y diferenciación depende de la actividad de rutas de señalización y factores de transcripción conservados en diferentes organismos. El objetivo de nuestra línea es caracterizar la contribución de diferentes rutas de señalización celular al desarrollo del disco imaginal de ala. Mediante mutagénesis de falta y ganancia de función hemos identificado y caracterizado las funciones de los genes *gmd*, *MAP4K3*, *kurtz*, *kismet* y *spalt*. Los análisis funcionales que realizamos consisten en estudiar los efectos de la falta de función de estos genes, sus patrones de expresión mediante hibridación in situ, y la localización subcelular de las proteínas correspondientes. Nuestros estudios han permitido definir su participación en las rutas de señalización de Notch (*gmd*), Insulina (*MAP4K3*), Hedgehog (*kurtz* y *kismet*) y TGF β (*spalt*). El análisis llevado a cabo en *Drosophila* permitirá el estudio de estos genes en otros organismos donde sus funciones podrían estar relacionadas con el desarrollo normal y la aparición de enfermedades de origen genético.

Biofísica y Biología de Sistemas

-
- **Prof. David Míguez Gómez. Profesor Contratado Doctor. Departamento de Física de la Materia Condensada. UAM.**
-

Resumen de Investigación:

Nuestro laboratorio aplica herramientas experimentales, teóricas y computacionales al estudio del desarrollo embrionario y la respuesta a fármacos. Nuestros intereses principales son:

- **Regulación de la diferenciación durante el desarrollo de vertebrados**
La maquinaria celular está gobernada por la interacción entre proteínas, genes

y metabolitos que forman redes de interacción altamente complejas. De esta manera, los estímulos celulares inician cascadas de eventos biológicos que regulan la expresión genética, la activación e inactivación de proteínas y, en último término, el comportamiento celular. Nosotros combinamos datos generados *in vivo*, *in vitro* e *in silico* para estudiar cómo las propiedades de esa red compleja de interacciones afecta al papel de proteínas que regulan la diferenciación en el sistema nervioso. Para ello, usamos microscopía *in toto* combinada con herramientas teóricas y algoritmos desarrollados en el laboratorio que nos permiten cuantificar el efecto de reguladores clave en el balance entre proliferación y diferenciación de células madre.

- **Regulación No-Lineal en cascadas de señalización y su impacto en tratamiento farmacológico**

Inhibidores de tamaño pequeño presentan un enorme potencial como tratamiento en enfermedades que involucran fallos en cascadas de regulación. Estos inhibidores están desarrollados en base a su especificidad y afinidad contra su molécula diana. Nosotros nos enfocamos en el hecho demostrado de que muchas de esas proteínas diana están dentro de redes no-lineales, las cuales afectan su función y su dinámica, y por tanto, la respuesta a un potencial tratamiento de inhibición. La presencia de ciclos de retroalimentación positiva y negativa y otros motivos de red puede producir curvas dosis-respuesta anómalas, multi-estabilidad, memoria, pérdida de sensibilidad y modular la respuesta a un fármaco. Nuestro estudio muestra que el efecto de inhibidores depende mucho de la arquitectura de la cascada de señalización donde las proteínas diana están formando parte, y este efecto se debe tener en cuenta para optimizar tratamientos farmacológicos.

Más información: <https://www.cbm.uam.es/es/investigacion/programas/homeostasis-de-tejidos-y-organos/arquitectura-celular-y-organogenesis/biofisica-y-biologia-de-sistemas>

UNIDAD Comunicación Intercelular e Inflamación

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

- **Prof. María Yáñez-Mo. Profesora Contratada Doctora. Departamento de Biología Molecular. UAM.**

Resumen de Investigación:

Nuestro grupo está interesado en la caracterización de microdominios enriquecidos en tetraspaninas (TEMs) que constituyen plataformas de membrana

especializadas en procesos de adhesión y migración. Dichas plataformas en la membrana están conectadas tanto a diversos componentes del citoesqueleto como a cascadas de señalización. Hemos demostrado la conexión funcional de la tetraspanina CD81 con la hidrolasa de dNTPs SAMHD1, de forma que los TEMs regularían el metabolismo de nucleótidos en la célula. Esta regulación se demostró relevante en el ciclo infectivo del virus VIH, resultados que dieron lugar a la protección en forma de patente de CD81 como una nueva diana terapéutica frente al virus.

Por otra parte, las tetraspaninas son de las proteínas más abundantes en la superficie de las vesículas extracelulares (EVs). Las EVs representan un nuevo mecanismo de comunicación intercelular capaz de transportar moléculas bioactivas, tanto proteínas como lípidos o ácidos nucleicos. En nuestro grupo, estamos desarrollando diversas herramientas basadas en las tetraspaninas para desarrollar métodos de aislamiento, detección y cuantificación de EVs. También estamos interesados en descifrar el papel de las tetraspaninas en la biogénesis y captación de las EVs por parte de la célula diana. Por último, estamos desarrollando EVs miméticas para su uso como materiales de referencia, agentes vacunales o sistemas de liberación selectiva de drogas.

Más información: <https://www.cbm.uam.es/es/investigacion/programas/homeostasis-de-tejidos-y-organos/comunicacion-intercelular-e-inflamacion/microdominios-de-membrana-ricos-en-tetraspaninas-en-vesiculas-extracelulares-y-adhesion-y-migracion-celular>

Laboratorio de Inmunometabolismo e Inflamación

- **Prof. María Mittelbrunn. Profesora Asociada. Departamento de Biología Molecular. UAM.**
 - **Prof. Elisa Carrasco. Profesora Ayudante Doctora. Departamento de Biología. 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.

Más información: <https://www.cbm.uam.es/es/investigacion/programas/homeostasis-de-tejidos-y-organos/comunicacion-intercelular-e-inflamacion/laboratorio-de-inmunometabolismo-e-inflamacion>

UNIDAD Especificación, Reprogramación y Regeneración

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

- **Prof. Alberto Martínez Serrano. Profesor Titular. Departamento de Biología Molecular. UAM.**
- **Prof. Marta Pérez Pereira. Profesora Contratada Doctor. Departamento de Biología Molecular. UAM**

Resumen de Investigación:

Las enfermedades neurodegenerativas (p.ej. Parkinson, Huntington, etc] cada vez son de mayor incidencia en países desarrollados, donde la expectativa de vida aumenta progresivamente. En algunos casos, los fármacos alivian algunos síntomas en etapas iniciales de la enfermedad, pero no la curan, al no frenar la atrofia o muerte de las neuronas implicadas.

La investigación en biología de células troncales humanas es de gran interés, para retrasar la progresión de estas enfermedades, o curarlas en el mejor de los casos. En nuestro grupo estamos interesados en el estudio de tres tipos de estas células: 1) Células troncales neurales, propias de tejido nervioso; 2) Células troncales derivadas de la masa celular interna del blastocisto (las llamadas "células madre embrionarias", hES), 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 ES pero reprogramadas desde células somáticas del adulto.

Generación de neuronas dopaminérgicas humanas a partir de células troncales neurales.

Los paneles superiores son microfotografías de neuronas humanas generadas en cultivo, teñidas para un marcador general neuronal (β -III-tubulina, verde) y Tirosina Hidroxilasa (marcador dopaminérgico, rojo). El panel inferior es la mezcla, resaltando en amarillo las células que son neuronas dopaminérgicas.

Más en concreto, nos interesa el estudio de los mecanismos de auto-renovación (factores de nicho) de estas células, en especial de las células troncales neurales, y su desarrollo hacia células maduras. En el caso de neuronas, estamos particularmente interesados en la generación del fenotipo Dopaminérgico, y así poder aplicar estas células en el desarrollo de potenciales terapias en modelos de Parkinson. Otro aspecto que nos interesa es el modificar las propiedades de las células troncales mediante modificación genética, para convertirlas en "bombas biológicas" de factores terapéuticos, o bien conseguir "instruirlas/enseñarlas", de forma que generen los tipos celulares deseados tras su implante. En este caso, estamos implantando la tecnología de nucleasas zinc-finger para poder llevar a cabo recombinación homóloga en las células humanas de interés. Por último, estamos desarrollando nanoherramientas para el estudio de la biología básica de las células, su marcaje y detección in vivo , y estudio de su biología en cultivo.

Más información: <https://www.cbm.uam.es/es/investigacion/programas/homeostasis-de-tejidos-y-organos/especificacion-reprogramacion-y-regeneracion/biologia-de-celulas-troncales-neurales-humanas-potencial-para-reposicion-celular-y-terapia-genica-en-neurodegeneracion>

Mecanismos de respuesta a estrés en el sistema nervioso de *Drosophila*

- Prof. Pilar Herrera. Profesor Titular. Departamento de Biología. UAM.
-

Resumen de Investigación:

Las células del sistema nervioso están expuestas a una amplia gama de situaciones de estrés, como son la infección, hipoxia o daños en el ADN causados por radiaciones ionizantes (IR). Las células pueden responder a estos estímulos de diferentes formas, desde la activación de las vías de supervivencia hasta la inducción de apoptosis, que eventualmente elimina las células dañadas. Cuando la situación de estrés resulta en daño neuronal, se induce una respuesta regenerativa cuyo objetivo es preservar la integridad estructural y la función del sistema nervioso. Las células gliales median esta respuesta. Por ello, comprender los mecanismos subyacentes que controlan la respuesta glial después del daño, en términos de por una parte, número y tipos de células, y por otra las vías de señalización que controlan su respuesta, es clave para desarrollar estrategias para reparar el tejido dañado.

Aunque nuestro conocimiento sobre los factores genéticos que promueven la respuesta regenerativa glial ha mejorado mucho durante la última década, todavía hay muchas preguntas importantes sobre este proceso para las que no tenemos respuesta. Para obtener una comprensión completa de cómo se regulan estos procesos es fundamental el uso de organismos modelo que nos permitan realizar estudios *in vivo*, en el contexto de las complejas interacciones que tienen lugar entre los diferentes tipos de células involucrados. Para abordar estas cuestiones, aprovechamos las características únicas del desarrollo del disco imaginal de ojo de *Drosophila*.

Como mencionamos anteriormente, las células nerviosas pueden responder de manera diferente a los mismos estímulos de estrés. Nuestros resultados indican que las células gliales y algunos tipos de neuroblastos no mueren después de IR. Este resultado sugiere que, o bien la vía apoptótica está bloqueada en estas células, o la respuesta al estrés inducida por la genotoxicidad no es suficiente para activar la vía apoptótica. Nuestro objetivo es definir los mecanismos genéticos y moleculares que bloquean o atenúan la respuesta apoptótica a la IR en estas células. Esto es relevante para comprender los mecanismos que confieren una resistencia intrínseca de las células de glioma a la irradiación.

Más información: <https://www.cbm.uam.es/es/investigacion/programas/homeostasis-de-tejidos-y-organos/especificacion-reprogramacion-y-regeneracion/mecanismos-de-respuesta-a-estres-en-el-sistema-nervioso-de-drosophila>

PROGRAMA PROCESOS FISIOLÓGICOS Y PATOLÓGICOS

UNIDAD Neuropatología Molecular

Mecanismos patogénicos de la enfermedad de Alzheimer

- **Prof. M^a Jesús Bullido Gómez-Heras. Profesora Titular. Departamento de Biología Molecular. 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 (HSV1) 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 lo que nuestro grupo está actualmente centrado en el estudio de esta ruta funcional en los modelos. También hemos iniciado recientemente el estudio de biomarcadores relacionados con la infección de HSV1, la función lisosomal y el metabolismo de colesterol como predictores de progresión a demencia en

pacientes con deterioro cognitivo.

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 EADB e IGAP, que continúan revelando nuevos factores y funciones relevantes en la patogénesis de esta enfermedad.

Más información: <https://www.cbm.uam.es/es/investigacion/programas/procesos-fisiologicos-y-patologicos/neuropatologia-molecular/mecanismos-patogenicos-de-la-enfermedad-de-alzheimer>

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

- **Prof. Beatríz López-Corcuera. Profesora Titular. Departamento de Biología Molecular. UAM.**
-

Resumen de Investigación:

El grupo se dedica al estudio de los transportadores de glicina (GlyTs) dependientes de Na⁺ y Cl⁻, que son moduladores esenciales de la neurotransmisión mediada por glicina en el sistema nervioso central. Estudiamos la fisiología y las patologías asociadas a la transmisión glicinérgica como son la hiperplexia y el dolor. La hiperplexia es un trastorno sensoriomotor poco frecuente provocado por la interrupción de la inhibición glicinérgica que puede tener graves consecuencias en los recién nacidos. En el defecto presináptico que causa la enfermedad, el transportador neuronal de glicina GlyT2 está alterado y no es funcional, lo que reduce patológicamente el contenido de glicina en las vesículas sinápticas por falta de aporte de glicina sináptica al terminal presináptico. Nuestro objetivo es identificar y analizar los mecanismos patogénicos de las mutaciones en el gen de GlyT2 humano (*SLC6A5*) encontradas en pacientes con hiperplexia. Estudiamos los efectos de las mutaciones sobre la estructura tridimensional, la biogénesis, el tráfico intracelular, la oligomerización, el interactoma y, finalmente, la función del transportador. Hemos generado y validado modelos 3D de estructura GlyTs basados en el primer homólogo eucariota cristalizado. Mediante ensayos funcionales en células y proteoliposomas, hemos clasificado las 30 mutaciones en GlyT2 conocidas hasta el momento y hemos identificado mutantes deficientes en su plegamiento que pueden ser rescatados utilizando chaperonas químicas. Hemos localizado pequeñas moléculas y regiones en la estructura del transportador que modulan el plegamiento, el tráfico y la actividad. Esto permitirá desarrollar farmacoperonas específicas que puedan usarse como herramientas terapéuticas para la

hiperplexia.

Recientemente, hemos encontrado la ubicación del tercer sitio de unión a sodio en GlyT2 que seguía siendo desconocido, y descrito un acoplamiento alostérico específico de este sitio con el sitio de unión al cloruro. Para ello, utilizamos datos *in silico* y experimentales obtenidos mediante análisis bioquímicos y electrofisiológicos de los mutantes en líneas celulares y oocitos de *Xenopus laevis*. Esta nueva información se trasladará al estudio de los mutantes de GlyT2 asociados a hiperplexia.

Un aspecto adicional de nuestra investigación se centra en el papel de los GlyTs en la percepción del dolor. GlyT2 juega un papel clave en la modulación de la señal nociceptiva en las interneuronas de la médula espinal. Hemos demostrado que muchos compuestos de señalización del dolor y los agonistas de los receptores P2X pro-nociceptivos regulan al alza la expresión en membrana plasmática y el transporte de GlyT2. Hemos demostrado que la activación de los receptores P2X2 y P2X3 afecta la neurotransmisión glicinérgica en las neuronas primarias de la médula espinal y modula a GlyT2. Las corrientes glicinérgicas espontáneas medidas mediante *patch clamp* son moduladas paralelamente a la liberación de glicina y su captación por GlyT2 en respuesta a agonistas del receptor P2X. Nuestros datos sugieren que el ajuste fino de GlyT2 afecta la conducción de la señal nociceptiva y nos alientan a explorar posibles moduladores de su actividad aplicables en analgesia

Más información: <https://www.cbm.uam.es/es/investigacion/programas/procesos-fisiologicos-y-patologicos/neuropatologia-molecular/fisiopatologia-de-los-transportadores-de-glicina-en-la-neurotransmision-glicinergerica-hiperplexia-y-dolor>

Fisiopatología y Terapia de las Enfermedades Neurodegenerativas: Ataxia de Friedreich

- **Prof. Javier Díaz Nido. Catedrático. Departamento de Biología Molecular. UAM.**
-

Resumen de Investigación:

Nuestro grupo de investigación está interesado en el estudio de las enfermedades neurodegenerativas. Entre ellas se encuentran las ataxias, que se caracterizan por la pérdida de neuronas en el cerebelo y la médula espinal.

En particular, nos hemos centrado en 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 es una enfermedad neurogenética, autosómica recesiva, causada por un déficit de frataxina, una proteína localizada mayoritariamente en las mitocondrias. Además del componente neurodegenerativo, muchos pacientes padecen también de trastornos musculoesqueléticos, cardiomiopatía hipertrófica y diabetes. La ataxia de Friedreich es una enfermedad degenerativa de un inicio muy precoz, y puede servir como un modelo muy útil para otras enfermedades degenerativas en las que la disfunción mitocondrial también juega un papel muy importante.

De manera más general, también estamos interesados en el papel crucial del metabolismo mitocondrial en la homeostasis neuronal y de sus alteraciones en situaciones patológicas.

Nuestras principales líneas de investigación incluyen:

1.- Fisiopatología molecular de la ataxia de Friedreich (IP: Javier Díaz-Nido)

En el contexto de la ataxia de Friedreich, hemos desarrollado distintos modelos celulares neurales para estudiar los mecanismos moleculares del proceso neurodegenerativo disparado por la deficiencia de frataxina.

Estos estudios pueden llevar a la identificación de nuevas dianas terapéuticas y biomarcadores tanto para la ataxia de Friedreich como para otras enfermedades neurológicas que cursan con disfunción mitocondrial. Además, 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.

2.- Integración de la señalización celular y el metabolismo mitocondrial (IP: Alfredo Giménez-Cassina)

La disfunción mitocondrial y el deterioro metabólico juegan un papel fundamental en la aparición y el progreso de la ataxia de Friedreich y de otras enfermedades neurológicas. Nuestros estudios previos han mostrado que la manipulación del programa metabólico en el cerebro constituye una estrategia prometedora para tratar algunos trastornos neurológicos como la epilepsia y determinados procesos neurodegenerativos. Por tanto, la comprensión de los

mecanismos que modulan la función mitocondrial y el metabolismo energético en el cerebro podría contribuir a entender los procesos moleculares que conducen a la aparición de patologías en las cuales la disfunción mitocondrial juega un papel central. En colaboración con el Instituto Karolinska (Estocolmo, Suecia), estamos actualmente trabajando en identificar y caracterizar los mecanismos de señalización celular que regulan la actividad mitocondrial y el metabolismo energético en células neuronales y gliales, así como su impacto en la fisiología y viabilidad neuronal.

3.- Terapia molecular para la ataxia de Friedreich (IP: Javier Díaz-Nido)

Las técnicas de transferencia génica constituyen una posibilidad prometedora para la terapia de la ataxia de Friedreich y otras enfermedades neurogenéticas. Las enormes dificultades técnicas para conseguir una eficiente transferencia de los genes "terapéuticos" a las células "diana" exigen realizar un esfuerzo importante en el diseño y desarrollo de nuevas estrategias de terapia génica en distintos modelos experimentales.

Nuestro grupo ha considerado una aproximación de terapia génica para la ataxia de Friedreich introduciendo copias correctas del gen de la frataxina mediante la administración de vectores herpesvirales portadores del cDNA o del "locus" genómico completo de la frataxina. Ahora estamos intentando optimizar las vías de aplicación y distribución de distintos vectores virales y no-virales en el sistema espinocerebelar.

Además, también estamos investigando la aplicación de vectores portadores de otros genes neuroprotectores, con un énfasis en los factores neurotróficos.

Nuestro Grupo de Investigación también pertenece al Instituto de Investigación Sanitaria Hospital Puerta de Hierro Majadahonda (IDIPHIM). Más información en la página web:

<http://www.investigacionpuertadehierro.com/index.php/presentacion/>

Además de nuestra actividad investigadora, estamos fuertemente comprometidos con la mejora e innovación de la enseñanza/aprendizaje de la Biomedicina, la difusión de los avances de la investigación biomédica y sus implicaciones bioéticas y sociales.

Javier Diaz-Nido desarrolla su actividad docente fundamentalmente en el Grado en Bioquímica y en el Master en Biomedicina Molecular de la UAM. También colabora con el Instituto mixto UAM-FCP de Derechos Humanos, Democracia, Cultura de Paz y No Violencia (DEMOS-PAZ). Además, es Director en funciones de la Escuela de Doctorado de la UAM.

Más información: <https://www.cbm.uam.es/es/investigacion/programas/procesos-fisiologicos-y-patologicos/neuropatologia-molecular/fisiopatologia-y-terapia-de-las-enfermedades-neurodegenerativas-ataxia-de-friedreich>

Bases moleculares de la plasticidad neuronal

- **Prof. Francisco Javier Díez-Guerra. Catedrático. Departamento de Biología Molecular. UAM.**
-

Resumen de Investigación:

Los recuerdos están codificados por cambios a largo plazo en la eficiencia sináptica y la conectividad. Un conocimiento profundo de las bases moleculares de la regulación de la comunicación sináptica es fundamental para descifrar los mecanismos involucrados en la formación de los recuerdos. Nuestro grupo estudia los mecanismos celulares y moleculares que modulan la plasticidad de las redes neuronales, con el objetivo de encontrar dianas moleculares y estrategias efectivas que contribuyan a mejorar el rendimiento cognitivo. La actividad sináptica desencadena oscilaciones intracelulares de calcio (Ca^{+2}) que modulan localmente distintas vías de señalización. Calmodulina (CaM), una proteína que une calcio, traduce estas oscilaciones en eventos de señalización intracelular. La disponibilidad y actividad de CaM están reguladas localmente por proteínas como Neurogranina (Ng), muy abundante en el entorno postsináptico. Ng secuestra CaM de manera dependiente de Ca^{+2} y fosforilación. En nuestro laboratorio, utilizamos varias preparaciones que incluyen cultivos primarios de neuronas dissociadas para comprender el papel de Ng en los mecanismos subyacentes a la plasticidad sináptica, como los asociados a plasticidad hebbiana (potenciación a largo plazo -LTP- y depresión a largo plazo -LTD) y a plasticidad homeostática (escalado sináptico). Para ello utilizamos una combinación de técnicas de bioquímica, biología molecular, electrofisiología, microscopía avanzada y otras técnicas de imagen. Dado que los niveles de Ng y el rendimiento cognitivo se encuentran estrechamente correlacionados, estamos interesados en comprender los mecanismos que regulan la transcripción de Ng y su traducción local en las dendritas. Proponemos Ng como diana molecular para diseñar estrategias orientadas a prevenir, tratar o aliviar condiciones y patologías asociadas a una función cognitiva deteriorada. Justificamos este objetivo sobre las siguientes premisas. Primero, la expresión de Ng tiene lugar de forma casi exclusiva en el cerebro. Su deficiencia en ratones no causa anomalías anatómicas o fisiológicas aparentes, pero sí alteraciones cognitivas graves. Y en segundo lugar, utilizar Ng como diana para mejorar la función cognitiva muy probablemente carezca de efectos secundarios importantes, ya que su expresión

está muy regulada espacio-temporalmente (Ng solamente se expresa en prosencéfalo postnatal) y específicamente asociada al rendimiento cognitivo. Una comprensión más amplia y profunda del papel que juegan Ng y otras proteínas que secuestran CaM en los mecanismos de plasticidad neuronal contribuirá al desarrollo de nuevas terapias para mejorar la función cognitiva y la calidad de vida de personas mayores y pacientes que sufren de enfermedades neurológicas.

Más información: <https://www.cbm.uam.es/es/investigacion/programas/procesos-fisiologicos-y-patologicos/neuropatologia-molecular/bases-moleculares-de-la-plasticidad-neuronal>

Mecanismos moleculares de la interacción Oligodendrocito-Neurona y patologías asociadas a la mielina

- **Prof. Beatriz Cubelos Alvarez. Profesora Contratada Doctora. Departamento de Biología Molecular. UAM.**
-

Resumen de Investigación:

En nuestro laboratorio estudiamos el componente neurológico de las patologías desmielinizantes e investigamos los mecanismos moleculares responsables de los procesos de mielinización en el Sistema Nervioso Central (SNC). Una adecuada mielinización es esencial para la correcta transmisión del impulso nervioso. En el SNC, los oligodendrocitos son las células encargadas de mielinizar los axones neuronales, mediante un proceso complejo que requiere de múltiples interacciones celulares. En ausencia de una correcta mielinización, aparecen enfermedades tales como la Esclerosis Múltiple o las leucodistrofias, actualmente huérfanas de un tratamiento eficaz. La posibilidad de generar terapias basadas en el componente neurológico de dichas enfermedades, podrían estimular la regeneración de nuevos oligodendrocitos o aumentar la capacidad del conjunto de oligodendrocitos restante para producir más mielina y reestablecer la correcta mielinización. Nuestro grupo ha demostrado la importancia de las GTPasas R-Ras1 y R-Ras2, proteínas esenciales en la diferenciación y supervivencia de OLs, además de la relevancia de su presencia para el mantenimiento de la homeostasis energética que para el correcto funcionamiento de la transmisión del impulso nervioso. Los modelos carentes de R-Ras1 y/o R-Ras2 reproducen fielmente las características sintomatológicas de enfermedades de la mielina y podrían ser usados como modelos para el desarrollo de nuevos tratamientos basados en el componente neurológico.

Más información: <https://www.cbm.uam.es/es/investigacion/programas/procesos-fisiologicos-y-patologicos/neuropatologia-molecular/mecanismos-moleculares-de-la-interaccion-oligodendrocito-neurona-y-patologias-asociadas-a-la-mielina>

Integración de la señalización celular y el metabolismo

- **Prof. Alfredo Giménez-Cassina. Profesor Contratado Doctor. Departamento de Biología Molecular. UAM.**
-

Resumen de Investigación:

El cerebro tiene unas necesidades metabólicas muy altas, y en los últimos años numerosas evidencias experimentales han puesto de manifiesto que la fuente de energía de las neuronas y las células gliales contribuyen activamente a la función y supervivencia neuronales. Sin embargo, se sabe muy poco sobre cómo las células del cerebro se adaptan a los distintos cambios metabólicos a los que se ven sometidas, como los cambios en el “combustible” energético disponible, así como otras señales extracelulares asociadas a dichos cambios.

Nuestra investigación actual se centra en la comprensión de cómo distintas cascadas de señalización regulan el metabolismo energético en el cerebro, con un énfasis especial en el papel de la mitocondria. El metabolismo mitocondrial juega un papel fundamental en la fisiología celular, lo que se ve apoyado por el hecho de que la disfunción mitocondrial y el declive metabólico neuronales están asociados a multitud de patologías neurológicas. Nuestros estudios previos han mostrado que la manipulación del programa metabólico en el cerebro constituye una estrategia terapéutica muy prometedora para tratar alteraciones neurológicas en las que la disfunción metabólica ocupa una posición central. Por tanto, la identificación y comprensión de los mecanismos moleculares que modulan el metabolismo energético del cerebro y la disfunción mitocondrial contribuirán a arrojar luz en las bases moleculares responsables de la patogénesis de dichas patologías.

En particular, estamos interesados en:

1. Identificación y caracterización de mecanismos de señalización que regulan el uso de distintos “combustibles” en el cerebro.
2. Estudio de los mecanismos moleculares que asocian el flujo metabólico con la función y supervivencia neuronales.
3. Uso del conocimiento adquirido para diseñar y evaluar potenciales estrategias terapéuticas en modelos de enfermedades neurológicas en las que la disfunción mitocondrial juega un papel prominente.

Para llevar a cabo estos estudios, empleamos un abordaje multidisciplinar que

combina biología celular, análisis de flujo metabólico, bioquímica, proteómica, biología molecular y estudios "in vivo" con modelos experimentales. Nuestro objetivo principal es la identificación de mecanismos que integren la regulación del metabolismo energético con la función y supervivencia neuronales que nos puedan servir de base para el desarrollo de enfermedades neurológicas en las que la disfunción mitocondrial ocupa una posición central. En este sentido, parte de nuestra investigación la llevamos a cabo en estrecha colaboración con el grupo del [Dr. Javier Díaz Nido](#).

Más información: <https://www.cbm.uam.es/es/investigacion/programas/procesos-fisiologicos-y-patologicos/neuropatologia-molecular/integracion-de-la-senalizacion-celular-y-el-metabolismo>

Mecanismos moleculares de la neurodegeneración. Modelos celulares y animales: papel de la modificación post-traducciona de Tau en su degradación por calpainas

- **Prof. Félix Hernández Pérez. Profesor Titular. Departamento de Biología Molecular. 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 dichas alteraciones 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-3beta. 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.

Más información: <https://www.cbm.uam.es/es/investigacion/programas/procesos-fisiologicos-y-patologicos/neuropatologia-molecular/mecanismos-moleculares-de-la-neurodegeneracion-modelos-celulares-y-animales-papel-de-la-modificacion-post-traducciona-de-tau-en-su-degradacion-por-calpainas>

Mecanismos moleculares de neurodegeneración

- **Prof. Juan Salvador Jiménez. Catedrático. Departamento de Química Física Aplicada. UAM.**
 - **Prof. María José Benítez Moreno. Profesora Titular. Departamento de Química Física Aplicada. UAM.**
 - **Prof. M^a José Pérez Alvarez. Profesora Titular. Departamento de Biología. UAM.**
-

Resumen de Investigación:

Nuestro grupo está interesado principalmente en los trastornos neurodegenerativos y ahora se están centrando en un grupo de trastornos cerebrales asociados con el envejecimiento, como, la enfermedad el Alzheimer (EA) y los tumores cerebrales, tipo glioma. Una pregunta que sigue abierta es... ¿existen mecanismos moleculares comunes que subyacen a la dependencia de la edad de varios trastornos? Los datos de diferentes modelos animales apoyan firmemente esa idea de que la vía PI3K-Akt está desregulada en varias patologías cerebrales.

Con respecto a la EA, nuestro trabajo anterior nos ha llevado a analizar algunos elementos regulados por Akt, como mTORC1. Este complejo de proteínas controla aspectos generales de la síntesis de proteínas y la autofagia; mientras que su disfunción ha estado considerando un factor clave de la generación y/o degradación de beta amiloide en la enfermedad de Alzheimer (EA). Estamos analizando como la actividad de mTORC1 modula macro-autofagia, y como esta modula la generación de péptido amiloide en modelos transgénicos de EA.

Con respecto a la transformación tumoral astrocito-astrocitoma-gliomas hemos definido una nueva *vía* de progresión tumoral y mantenimiento de fenotipo *stem*-tumoral, *via* Akt, WIP y YAP / TAZ que regulan esta conversión [Colaboración: F. Wandosell (CBM) & Dr. I. Anton (CNB)]. Además, en ambas patologías estamos interesado en definir nuevas dianas terapéuticas y analizar nuevos compuestos con potencial terapéutico.

El año 2016 Dr^a: Beatriz Cubelos (RyC / Assist. Prof) ha sido incorporada como Líder de Proyecto en nuestro laboratorio. El grupo de la Dra. Cubelos está estudiando patologías de desmielinización y recientemente demostró que R-Ras1 y R-Ras2 juegan papeles esenciales en la regulación de la mielinización "in vivo" y controlan aspectos fundamentales de la supervivencia y diferenciación de oligodendrocitos (OL) a través de la activación sinérgica de PI3K / Akt y Erk1 / 2-MAPK señalización. Los ratones que carecen de R-Ras1 y / o R-Ras2 muestran una población de OL disminuida con una mayor proporción de OL inmaduras, lo

que explica la hipomielinización observada y provoca una velocidad de conducción más lenta de los impulsos nerviosos en los tractos principales del SNC. Es este grupo independiente y pueden consultar la información específica en su página web.

Más información: <https://www.cbm.uam.es/es/investigacion/programas/procesos-fisiologicos-y-patologicos/neuropatologia-molecular/mecanismos-moleculares-de-neurodegeneracion>

Neurogénesis hipocampal adulta y enfermedades neurodegenerativas

- **Prof. María Llorens-Martin. Investigadora Ramón y Cajal. Departamento de Biología Molecular. UAM.**
-

Resumen de Investigación:

En nuestro grupo investigamos los mecanismos reguladores del proceso de neurogénesis hipocampal adulta, tanto en condiciones fisiológicas como patológicas. Nuestro grupo se centra en estudiar la neurogénesis adulta en el hipocampo de modelos animales así como en el ser humano. Para ello, utilizamos técnicas *in vivo* e *in vitro*. Estamos especialmente interesados en conocer el potencial terapéutico de la neurogénesis hipocampal adulta en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer (EA) y otras taupatías, y psiquiátricas. El hipocampo juega un papel fundamental en el aprendizaje y la memoria, y en la regulación del estado de ánimo. La existencia de neurogénesis adulta dota de un elevadísimo nivel de plasticidad al circuito sináptico hipocampal, y es por ello que centramos nuestros esfuerzos en conocer los mecanismos mediante los que es posible potenciar la funcionalidad de las nuevas neuronas durante el envejecimiento fisiológico y patológico

Más información: <https://www.cbm.uam.es/es/investigacion/programas/procesos-fisiologicos-y-patologicos/neuropatologia-molecular/neurogenesis-hipocampal-adulta-y-enfermedades-neurodegenerativas>

Células madre neurales en el cerebro adulto: factores extrínsecos e intrínsecos que regulan su auto-renovación y diferenciación

- **Prof. Eva Porlan. Investigadora Ramón y Cajal. Departamento de Biología Molecular. UAM.**
-

Resumen de Investigación:

The principal investigator (Dr. Eva Porlan) is a beneficiary of the Ramón y Cajal program, and has established a novel and independent line of research in the CBMSO, since 2016. This line focuses on the study of intrinsic and extrinsic factors that regulate the quiescence-proliferation switch and the mode of division of mammalian adult neural stem cells (NSC), and how these factors contribute to the maintenance of NSCs in their natural dwelling reservoirs, the neurogenic niches. The subependymal zone (also known as the subventricular zone) is the most prolific neurogenic niche in adult rodents, where residing stem cells generate large numbers of immature neurons that migrate into the olfactory bulb, where they differentiate into different types of interneurons. In a society of demographic change like is our own, a research challenge is the search for druggable targets to mobilize NSCs at their endogenous niches in order to activate stem cells that are mainly quiescent to divide and generate differentiated and functional progeny. This strategy holds promise to promote regenerative responses in physiological ageing, brain lesions or similar pathological situations, and appears as a very attractive venue for the future of cell replacement therapies. We are currently exploring the potential of targets whose biological activity are susceptible of pharmacological modulation for enhancing NSC transition into proliferation and neurogenic output, both during homeostasis and in damage-regeneration paradigms in the adult brain.

Más información: <https://www.cbm.uam.es/es/investigacion/programas/procesos-fisiologicos-y-patologicos/neuropatologia-molecular/celulas-madre-neurales-en-el-cerebro-adulto-factores-extrisechos-e-intrinsecos-que-regulan-su-auto-renovacion-y-diferenciacion>

Bases Moleculares de las Sinapsis Glutamatérgicas

- **Prof. Francisco Zafra Gómez. Catedrático. Departamento de Biología Molecular. UAM.**
-

Resumen de Investigación:

Durante años, el interés principal de nuestro laboratorio ha sido la comprensión de los mecanismos básicos de regulación de los transportadores de glutamato y glicina en el SNC, y cómo la desregulación de estas proteínas, o sus proteínas reguladoras asociadas, pueden contribuir a los trastornos neurológicos como la esquizofrenia, la esclerosis lateral amiotrófica, o lesiones isquémicas en el cerebro. El papel de los neurotransportadores para el glutamato (GLT1, GLAST, EAAT3) y glicina (GLYT1) es controlar los niveles de estos neurotransmisores en las sinapsis glutamatérgicas regulando de esta manera la actividad de los

receptores NMDA que requiere la unión de ambos ligandos como coagonists obligatorios. Mientras que la sobreestimulación de estos receptores conduce procesos neurodegenerativos, la hipofunción se ha asociado a la esquizofrenia. Así, la actividad de estos transportadores tiene un profundo impacto sobre la actividad de las vías glutamatérgicas, y su modulación se considera de gran interés en el tratamiento de las disfunciones que afectan al sistema glutamatérgico.

La glicina y los transportadores de glutamato están sometidos a procesos intracelulares tráfico los cuales, a su vez, son reguladas por diversas vías de transducción de señales e interacciones con proteínas celulares que determinan finalmente la concentración y la ubicación de estos soportes en las sinapsis glutamatérgicas. Más específicamente, nuestro trabajo se ha centrado en una mejor comprensión de los mecanismos de biogénesis: salida desde el retículo endoplásmico, el tránsito a través del aparato de Golgi, y la distribución asimétrica de subdominios diferentes de la membrana plasmática, su anclaje a proteínas de andamiaje y, finalmente, la endocitosis, ya sea para degradación o reciclaje. Nuestros estudios han contribuido a la localización fina de estas proteínas en el cerebro, así como a la identificación de varias proteínas asociadas (proteínas PDZ, exocitsto) y la localización e identificación de los motivos estructurales que participan en la distribución asimétrica de estos transportadores en células polarizadas. Asimismo, hemos definido los mecanismos de regulación basados en modificaciones posttranscripcionales sobre los transportadores tales como la fosforilación y ubiquitinación / deubiquitination. Por otra parte, mantenemos interés en la función de la glicina como un neurotransmisor inhibitor y el GLYT2, transportador asociado, que participan en la enfermedad genética hiperekplexia. Estos estudios, en especial los relacionados con el tráfico de GLYT2, se han realizado en los últimos años en colaboración con el grupo de la Dra. C. Aragón. Nuestro principal objetivo de los próximos años es la identificación de nuevos mecanismos de regulación, la identificación de nuevas proteínas participantes en el interactoma de estos transportadores, aprovechando las nuevas estrategias proteómicas, y cómo estos mecanismos pueden ser modificados en modelos animales de enfermedades, más concretamente en un modelo de esquizofrenia (ratones deficientes en el transportador de glutamato vesicular vGLUT2), y en modelos de rata de isquemia cerebral (MCAO).

Más información: <https://www.cbm.uam.es/es/investigacion/programas/procesos-fisiologicos-y-patologicos/neuropatologia-molecular/bases-moleculares-de-las-sinapsis-glutamatergicas>

UNIDAD Redes Metabólicas y Señalizadoras en la Enfermedad

Mecanismos moleculares y metabólicos subyacentes a la disfunción mitocondrial

- **Prof. Eduardo Balsa. Investigador Ramón y Cajal. Departamento de Biología Molecular. UAM.**

Resumen de Investigación:

Las mitocondrias son orgánulos celulares extremadamente complejos que desempeñan funciones esenciales en múltiples aspectos de la biología celular. Si bien en sus inicios se pensaba que su única función era la de generar ATP, hoy es evidente que participan en multitud de procesos celulares como la regulación del balance calcio, la apoptosis, el equilibrio redox o la identidad celular. Debido a lo polifacético que son estos orgánulos y la importancia que tienen en procesos biológicos y metabólicos, no es sorprendente que su disfunción está ligada a numerosas patologías humanas como enfermedades neurodegenerativas, diabetes, cáncer o envejecimiento. En nuestro laboratorio buscamos entender los componentes moleculares que regulan la función mitocondrial e integrar este conocimiento en diferentes contextos fisiológicos y patológicos.

Actualmente estamos centrando nuestros esfuerzos en dos áreas de investigación específicas. Primero, nos proponemos elucidar los mecanismos moleculares por los cuales la disfunción mitocondrial compromete negativamente la viabilidad celular y debilita el correcto funcionamiento de órganos y tejidos. Segundo, estamos interesados en entender como las células cancerosas reprograman su metabolismo frente a microambientes tumorales desfavorables para aumentar su supervivencia y proliferación.

Más información: <https://www.cbm.uam.es/es/investigacion/programas/procesos-fisiologicos-y-patologicos/redes-metabolicas-y-senalizadoras-en-la-enfermedad/mecanismos-moleculares-y-metabolicos-subyacentes-a-la-disfuncion-mitocondrial>

Estudios fisiopatológicos y desarrollo de terapias en modelos animales y celulares de enfermedades neurometabólicas

- **Prof. Lourdes Ruiz-Desviat. Profesora Titular. Departamento de Biología Molecular. UAM.**
- **Prof. Eva M^a Richard Rodríguez. Profesora Titular. Departamento de Biología Molecular. UAM.**

Resumen de Investigación:

El grupo pertenece al CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER) y al Instituto de Investigación Sanitaria IdiPAZ y colabora activamente con el Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares (CEDEM, Facultad de Ciencias, UAM). Nuestro trabajo se centra en enfermedades neurometabólicas, entre ellas la acidemia propiónica (AP) y las hiperfenilalaninemias, deficiencias enzimáticas de herencia autosómica recesiva que se caracterizan por la acumulación tóxica de precursores y de sus derivados y la falta de metabolitos posteriores.

Nuestro proyecto representa un estudio traslacional con el objetivo de generar y caracterizar modelos celulares y animales relevantes de enfermedad como herramientas de investigación para comprender los mecanismos moleculares y fisiopatológicos de enfermedad, analizar biomarcadores potenciales para el pronóstico y el seguimiento, así como identificar nuevas dianas terapéuticas. El objetivo final es el desarrollo de terapias personalizadas dirigidas al RNA (oligonucleótidos antisentido) así como terapias farmacológicas con compuestos antioxidantes y activadores mitocondriales, mediante la realización de estudios preclínicos en los modelos específicos de cada enfermedad.

El grupo de investigación tiene una larga experiencia en el uso de la terapia antisentido *in vitro* e *in vivo* para corregir mutaciones de *splicing* en diferentes enfermedades raras, incluidas las hiperfenilalaninemias, participando en Acciones EU-COST con esa temática. Actualmente, estamos aplicando la técnica de edición génica CRISPR/Cas9 para generar modelos celulares y animales con mutaciones de *splicing* específicas, con objeto de identificar y testar oligonucleótidos antisentido terapéuticos.

Por otra parte, nos hemos centrado en el estudio de la fisiopatología de la acidemia propiónica (AP), una de las acidemias orgánicas más frecuentes en la que hemos demostrado, utilizando un modelo murino, la contribución de la disfunción mitocondrial, el estrés oxidativo y la desregulación de miRNAs a las alteraciones multiorgánicas de la enfermedad. Hemos revelado la alteración en el manejo del Ca^{2+} , asociado a niveles elevados de ROS y de SERCA2a oxidada, así como la desregulación de cardiomiRs específicos, como mecanismos implicados en el desarrollo de cardiomiopatías en AP. También es importante señalar que hemos demostrado el efecto beneficioso del tratamiento con antioxidantes (resveratrol, MitoQ) tanto a nivel *in vitro* (fibroblastos de pacientes) como *in vivo* (modelo murino) y se están testando otros antioxidantes y activadores de la biogénesis mitocondrial. Hemos generado células iPS derivadas de fibroblastos de pacientes y diferenciado a neuronas y a cardiomiocitos, linajes celulares relevantes en la enfermedad, para estudios fisiopatológicos y de análisis de terapias génicas y farmacológicas.

Mas información: <https://www.cbm.uam.es/es/investigacion/programas/procesos-fisiologicos-y-patologicos/redes-metabolicas-y-senalizadoras-en-la-enfermedad/estudios-fisiopatologicos-y-desarrollo-de-terapias-en-modelos-animales-y-celulares-de-enfermedades-neurometabolicas>

Glicogenómica funcional

- **Prof. Pedro Bonay Miarons. Profesor Titular. Departamento de Biología Molecular. UAM.**

Resumen de Investigación:

El laboratorio tiene como objetivo fundamental el entender como el sistema inmune innato reconoce patógenos mediante los receptores de superficie – básicamente los CLRs o lectinas tipo C y galectinas- de las células involucradas, principalmente Células Dendríticas. En el curso del último año hemos desarrollado un sistema de estudio que comprende el complemento completo (hasta el momento) de todas las proteínas de reconocimiento de glicanos (humano y murino) inmovilizadas en formato microarray que nos permitirá obtener una instantánea de cómo un determinado patógeno es "visto" por el sistema inmune. Los resultados de estudios empleando este sistema pueden proveer claves predictivas en cuanto a polarización de la respuesta inmune generada frente a un patógeno en particular. Un segundo objetivo es definir las rutas de señalización/transducción inducidas en células presentadoras de antígenos por la interacción de lectinas tipo C y galectinas con sus haptenosglicanos. Conocer la naturaleza de tales rutas es esencial en la identificación de moléculas del patógeno que actúen como reguladores/moduladores inmunes y dianas terapéuticas potenciales en el desarrollo de nuevos anti-inflamatorios. En tercer lugar, se propone definir como las lectinas tipo C del huésped son capaces de inducir diferentes programas de activación celular que conducen a una disminuida respuesta pro-inflamatoria a ligandos TLR. En particular, se está estudiando cual combinación de lectinas tipo C/galectinas-TLR es requerida para una determinada respuesta inmune. Es decir, ligandos/glicanos obtenidos de patógenos, ¿podrían ser usados como adyuvantes Th1 o Th2? Una aproximación que permitiría responder esta pregunta, es intentar direccionar la interacción de antígenos previamente demostrados con cierta actividad protectora de *Leishmania* sp. Hacia Células Dendríticas de piel mediante su fusión a ligandos de CLRs con el objeto de estimular una respuesta inmune específica.

Mas Información: <https://www.cbm.uam.es/es/investigacion/programas/procesos-fisiologicos-y-patologicos/redes-metabolicas-y-senalizadoras-en-la-enfermedad/glicogenomica-funcional>

Mecanismos moleculares de las diferencias sexuales en la fisiología y en las enfermedades del metabolismo

- **Prof. Sara Cogliati. Investigadora Ramón y Cajal. Departamento de Biología Molecular. UAM.**

Resumen de Investigación:

Es evidente que tanto mujeres como hombres, y en el reino animal, hembras y machos somos biológicamente diferentes, como resultado de factores genéticos, epigenéticos, hormonales y ambientales. Sin embargo, el progreso en la comprensión de la fisiopatología específica del sexo es aún limitada. Por tanto, no es sorprendente que el entendimiento de los mecanismos moleculares dificulte el desarrollo de estrategias terapéuticas adecuadas.

El objetivo de nuestro laboratorio es comprender los mecanismos moleculares que subyacen a las diferencias sexuales metabólicas en la salud y en la enfermedad, abordando el estudio del papel de las mitocondrias como eje central donde convergen todas las funciones metabólicas. En concreto estudiamos la implicación de las mitocondrias en la respuesta específica del sexo en la insuficiencia cardíaca y en el metabolismo de la glucosa. Nuestro abordaje se basa en análisis in vivo e in vitro que combina enfoques bioquímicos con técnicas ómicas.

Más información: <https://www.cbm.uam.es/es/investigacion/programas/procesos-fisiologicos-y-patologicos/redes-metabolicas-y-senalizadoras-en-la-enfermedad/mecanismos-moleculares-de-las-diferencias-sexuales-en-la-fisiologia-y-en-las-enfermedades-del-metabolismo>

Papel de la mitocondria en patología humana

- **Prof. José M. Cuezva Marcos. Catedrático. Departamento de Biología Molecular. UAM.**

Resumen de Investigación:

Las mitocondrias juegan un papel clave en el metabolismo celular, la bioenergética, la ejecución de la muerte y la señalización intracelular. De acuerdo con la relevancia fundamental de sus funciones fisiológicas, la disfunción mitocondrial está involucrada en la génesis y la progresión del envejecimiento y de una gran cantidad de patologías humanas, incluyendo el cáncer, la neurodegeneración, el síndrome metabólico y algunas enfermedades raras. La ATP sintasa mitocondrial es un transductor clave en la regulación metabólica y

conservación de la energía por fosforilación oxidativa (OXPHOS), en la ejecución de la muerte celular y en la señalización intracelular mediada por especies reactivas de oxígeno (ROS). Anteriormente, hemos documentado los mecanismos y el papel que desempeña la ATP sintasa en la reprogramación metabólica durante el desarrollo del hígado y en los carcinomas humanos. Más recientemente, hemos demostrado que el inhibidor de la ATP sintasa, llamado Factor Inhibidor 1 de la ATPasa (IF1), está sobreexpresado en carcinomas, y que desempeña un papel fundamental en la reprogramación metabólica que acontece en las células tumorales, las células madre y en la oncogénesis hepática. Hemos demostrado que la unión de IF1 a la ATP sintasa inhibe la enzima en condiciones fisiológicas y que su unión se evita mediante la fosforilación de la S39 de IF1 mediada por una actividad mitocondrial similar a la proteína quinasa A dependiente de AMPc. La inhibición de la ATP sintasa por IF1 es necesaria para la adaptación a la hipoxia, la progresión del ciclo celular y en cáncer. Por el contrario, se requiere la desfosforilación de IF1 para aumentar la producción mitocondrial de ATP en respuesta a un aumento de la demanda energética en el corazón *in vivo*. Además, la inhibición de la ATP sintasa mediada por IF1, desencadena una señal de ROS que promueve la activación de programas nucleares de proliferación y resistencia a la muerte celular. Por lo tanto, IF1 es una proteína mitocondrial muy relevante que participa en la definición del fenotipo celular.

Un objetivo principal de nuestro grupo es profundizar en la caracterización de la biología celular y del papel que ejerce el módulo ATP sintasa / IF1 en el cáncer, la función neuronal, los trastornos metabólicos y el envejecimiento. Nuestra investigación tiene una clara orientación traslacional, por ser líderes de las unidades "713" del CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER) y del "Metabolismo Energético Traslacional" del i + 12, dos iniciativas del "Instituto de Salud Carlos III". Para cubrir estos objetivos, hemos desarrollado ratones transgénicos (Tg-IF1) que sobreexpresan condicionalmente IF1 humano en neuronas, hígado, colon (Fig.1), corazón o músculo esquelético, y hemos generado el ratón *ATP5IF1* lox/lox que hemos utilizado con éxito para eliminar IF1 (IF1-KO) en neuronas o en enterocitos. Con estos modelos de ratón hemos demostrado *in vivo* el papel de la ATP sintasa / IF1 en la reprogramación metabólica y en la señalización de respuestas celulares y tisulares adaptativas en situaciones normales y patológicas (Fig. 2). Además, hemos desarrollado la plataforma PROTEOmAb, basada en tecnología de "arrays de proteínas de fase inversa", para la identificación de nuevos biomarcadores de la patología humana. Estos estudios se combinan con el "screening" de pequeñas moléculas aprobadas por la FDA que modulan la OXPHOS. Predecimos que el enfoque combinado de estas dos estrategias proporcionará una traslación rápida y efectiva al paciente de nuevos medicamentos para el tratamiento de patologías y afecciones asociadas a la disfunción mitocondrial.

Más información: <https://www.cbm.uam.es/es/investigacion/programas/procesos-fisiologicos-y-patologicos/redes-metabolicas-y-senalizadoras-en-la-enfermedad/papel-de-la-mitocondria-en-patologia-humana>

Papel de la bioenergética mitocondrial sobre el “secretoma” del músculo esquelético durante el ejercicio y en patología

- **Prof. Laura Formentini. Profesora Contratada Doctor. Departamento de Biología Molecular. UAM.**

Resumen de Investigación:

He empezado mi carrera científica en Italia, bajo la supervisión de los Profesores F. Moroni y A. Chiarugi en la Escuela de Medicina de la Università degli Studi di Firenze, Italia. Desde entonces mi investigación se ha centrado en el estudio y la caracterización del metabolismo energético y su implicación en patología. En 2009 elegí para mi primer postdoc el laboratorio del Profesor J.M. Cuezva (UAM), líder en el estudio de la bioenergética mitocondrial y con el cual todavía colaboro.

Hoy en día se conoce que la mitocondria juega un papel fundamental en la fisiología de la célula eucariota, que va más allá de la producción de energía biológica, regulando la señalización celular, la termogénesis, la inmunidad y el metabolismo de aminoácidos y ácidos grasos. Por esta razón, en la actualidad varios estudios están encaminados a la identificación de los enlaces moleculares y estructurales entre las varias funciones de la mitocondria. Un proceso clave en la integración de estas funciones es la por fosforilación oxidativa (EMBO J, 2014). En el laboratorio hemos descrito cómo su regulación define el metabolismo energético de la célula (Mol Cell, 2012) y en la inflamación tisular (Cell Reports, 2017). Más recientemente se ha puesto de manifiesto cómo la modulación de la fosforilación oxidativa controla la homeostasia celular del músculo esquelético, contribuyendo a la aparición de la resistencia a insulina (Diabetologia 2017).

El principal objetivo de mi investigación actual (que en el pasado ha sido apoyada por becas competitivas como la Juan de la Cierva y la AECC y actualmente está siendo financiada por el Programa Ramón y Cajal) es profundizar en el conocimiento de la biología celular de la mitocondria y su implicación en patologías metabólicas y enfermedades raras del músculo esquelético. El objetivo final de estos estudios que incluyen varias colaboraciones internacionales (Wellcome Trust, UK; UCSD, EEUU) es “traslacional” y consiste en la identificación de nuevos aspectos mitocondriales limitantes en la homeostasia tisular, el desarrollo de modelos animales para estudios preclínicos y la identificación de tratamientos innovadores que tengan el metabolismo

energético como diana.

Más información: <https://www.cbm.uam.es/es/investigacion/programas/procesos-fisiologicos-y-patologicos/redes-metabolicas-y-senalizadoras-en-la-enfermedad/papel-de-la-bioenergetica-mitocondrial-sobre-el-secretoma-del-musculo-esqueletico-durante-el-ejercicio-y-en-patologia>

Implicaciones patofisiológicas de las redes de señalización de receptores acoplados a proteínas G

- **Prof. Federico Mayor Menéndez. Catedrático. Departamento de Biología Molecular. UAM.**
- **Prof. Irene García-Higuera. Profesora Contratada Doctora. Departamento de Biología Molecular. UAM.**

Resumen de Investigación:

El objetivo global de nuestro grupo es comprender mejor las implicaciones fisiopatológicas de las redes de señalización de los receptores acoplados a proteínas G (GPCR), con énfasis en el papel del nodo de señalización GRK2 en el inicio o progresión de determinadas enfermedades y los mecanismos moleculares involucrados. Los niveles de GRK2 están alterados en humanos en patologías cardiovasculares y metabólicas prevalentes y en ciertos tumores. Por lo tanto, comprender mejor la base molecular de los cambios en la expresión de GRK2 y su impacto funcional es fundamental para evaluar la viabilidad de GRK2 como un biomarcador de diagnóstico útil y / o diseñar nuevas estrategias terapéuticas basadas en la modulación de la actividad, niveles o interacciones específicas de esta proteína.

Además de su papel canónico como regulador de GPCR, GRK2 puede interactuar directamente y/o fosforilar componentes no GPCR de las cascadas de transducción. Nuestro laboratorio ha sido pionero en desvelar el complejo "interactoma" de GRK2, identificando nuevos mecanismos de regulación de su actividad, expresión y estabilidad, descubriendo nuevos sustratos de GRK2, y caracterizando la implicación de GRK2 en varios procesos celulares y situaciones fisiopatológicas relevantes (angiogénesis, cáncer de mama, hipertensión, ciclo celular, migración, resistencia a la insulina). Mediante el uso de modelos celulares y de ratón con dosis alteradas de GRK2 en tipos celulares específicos, pretendemos profundizar en los estímulos y mecanismos que desencadenan cambios en la expresión/funcionalidad de GRK2, en el impacto de la alteración de GRK2 en el inicio y/o progresión de distintas enfermedades, y en la "integración fenotípica" de las funciones de GRK2 canónicas y no canónicas específicas de tipo celular en condiciones patológicas.

Las principales líneas de investigación de nuestro grupo son las siguientes:

- Explorar el papel de GRK2 como un oncomodulador en distintos contextos tumorales (carcinoma de mama, colon, células escamosas) y en diferentes tipos de células del microambiente tumoral (células transformadas, macrófagos y células endoteliales). Estamos tratando de entender cómo alteraciones en las redes gobernadas por GRK2, tales como señalización por receptores de factores de crecimiento y su crosstalk con GPCR (quimioquinas, adrenérgicos, estrógenos, prostaglandinas y receptores de nutrientes) presentes en el microambiente tumoral, y otros ejes de señalización como HDAC6 / Pin1 o factores EMT, fomentan las características distintivas del cáncer (proliferación, supervivencia, invasión, acetiloma celular y reprogramación metabólica, homeostasis epidérmica alterada).
- Investigar el papel de GRK2 en las patologías y co-morbilidades relacionadas con la resistencia a la insulina (diabetes, obesidad, NAFLD, cardiovascular) a través de la modulación integrada de las cascadas de insulina y de los GPCR clave que controlan la homeostasis metabólica o la detección de nutrientes. También abordamos el papel específico de GRK2 en las células mieloides en la remodelación cardíaca y la resistencia a la insulina sistémica, así como la participación de GRK2 en el dimorfismo sexual en contextos cardíacos y metabólicos.

Estos objetivos de investigación implican colaboraciones activas con otros IPs de nuestra Unidad en el CBMSO, así como a través de nuestra participación en redes internacionales y nacionales (ITN Oncornet 2.0, programa H2020-MSCA, CIBER Cardiovascular (CIBER-CV, ISCIII), Red de Biomedicina Inflamune Madrid), así como nuestra adscripción al Instituto de Investigación Sanitaria La Princesa.

Más información: <https://www.cbm.uam.es/es/investigacion/programas/procesos-fisiologicos-y-patologicos/redes-metabolicas-y-senalizadoras-en-la-enfermedad/implicaciones-patofisiologicas-de-las-redes-de-senalizacion-de-receptores-acoplados-a-proteinas-g>

Rutas de señalización en modelos animales de enfermedades cardiovasculares y metabólicas

- **Prof. Cristina Murga Montesinos. Profesora Titular. Departamento de Biología Molecular. UAM.**

Resumen de Investigación:

Nuestro grupo ha estado trabajando durante la última década en el análisis de algunos de los procesos celulares y las vías de transducción de señales

intracelulares que regulan la respuesta de un organismo a procesos fisiológicos y patológicos que inducen un remodelado metabólico. En particular hemos estudiado la integración que se produce entre los diferentes órganos durante la obesidad, la resistencia a la insulina y las enfermedades cardiovasculares.

Utilizando dietas para modelar enfermedades humanas, nuestro grupo ha caracterizado la respuesta de varios órganos y tejidos metabólicamente relevantes como el corazón, el tejido adiposo o el hígado a situaciones patológicas como la sobrecarga de nutrientes. También hemos investigado los eventos moleculares que controlan la adaptación del cuerpo a algunas respuestas fisiológicas como el ayuno y la restricción calórica.

Pretendemos identificar algunos de los determinantes moleculares que son clave para descifrar cómo los animales mayores controlan estas respuestas fisiopatológicas en comparación con los ratones jóvenes. Para ello analizamos los eventos moleculares y celulares que pueden diferir entre los animales viejos y jóvenes en relación con respuestas metabólicas como el equilibrio glicémico, la adiposidad, la función vascular y la esteatosis cardíaca o hepática, entre otros.

Recientemente hemos iniciado una línea de investigación destinada a descifrar algunos de los aspectos tisulares, celulares y moleculares que diferencian las respuestas a la sobrecarga de nutrientes, la resistencia a la insulina, la obesidad y la salud cardiovascular en animales macho y hembra.

Más información: <https://www.cbm.uam.es/es/investigacion/programas/procesos-fisiologicos-y-patologicos/redes-metabolicas-y-senalizadoras-en-la-enfermedad/rutas-de-senalizacion-en-modelos-animales-de-enfermedades-cardiovasculares-y-metabolicas>

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

- **Prof. Jorgina Satrústegui. Profesora Emérita. Departamento de Biología Molecular. UAM.**
- **Prof. José M^a Carrascosa Baeza. Catedrático. Departamento de Biología Molecular. UAM.**
- **Prof. Elena Bogónez Peláez. Profesora Titular. Departamento de Biología Molecular. UAM.**
- **Prof. Beatriz Pardo. Profesora Titular. Departamento de Biología Molecular. UAM.**
- **Prof. Araceli del Arco. Profesora Titular. Universidad de Castilla-La Mancha.**
- **Prof. Laura Contreras Balsa. Profesora Ayudante Doctora. Departamento de Biología Molecular. UAM.**

Resumen de Investigación:

La entrada de Ca^{2+} en la mitocondria a través del uniportador de Ca^{2+} es importante para la señalización por Ca^{2+} pero su persistencia en la mitocondria se ha asociado con disfunción mitocondrial y muerte celular. Estamos interesados en el estudio de sistemas mitocondriales de señalización por Ca^{2+} que no requieran su entrada en el orgánulo: los transportadores mitocondriales de aspartato-glutamato (AGC) aralar y citrina, y los de ATP-Mg/Pi, o SCaMCs. Ambos se activan por Ca^{2+} extramitocondrial regulando el transporte de metabolitos y la funcionalidad mitocondrial.

Nos hemos centrado en su papel en la regulación de la respiración en células intactas y la regulación de los niveles de aspartato y glutamato cerebrales y su tráfico cerebral. Hemos encontrado que estos transportadores, en particular AGC1/Aralar, son esenciales en neuronas en cultivo para la respiración mitocondrial basal y para su estimulación en respuesta a diferentes cargas de trabajo.

El ratón KO para *AGC1/Aralar* recapitula muchas características de la deficiencia humana en *AGC1*, incluyendo niveles cerebrales muy bajos de N-acetil-aspartato, hipomielinización y convulsiones. Propusimos que en cerebro la síntesis de glutamato y glutamina en las células gliales requiere del aspartato producido en las neuronas, y recientemente hemos verificado esta propuesta en retina, encontrando que la síntesis de glutamina en las células de Müller depende del flujo transcelular de aspartato desde los fotorreceptores. Estas nuevas funciones de AGC1/Aralar-MAS en el tráfico intra- e inter-celular de aminoácidos pueden servir de base para nuevas estrategias terapéuticas en esta y otras enfermedades cerebrales.

El envejecimiento se caracteriza por la presencia de resistencia a insulina y leptina, y enfermedad cardiovascular. Nuestro trabajo se centra en dos aspectos principales: 1) Las variaciones de la función cardíaca con la edad y la influencia de la restricción calórica moderada; y 2) Los cambios con la edad en los efectos de CCK, tanto de saciedad como de sensibilización a insulina y la posibilidad de revertir dichos cambios.

Más información: <https://www.cbm.uam.es/es/investigacion/programas/procesos-fisiologicos-y-patologicos/redes-metabolicas-y-senalizadoras-en-la-enfermedad/senalizacion-mitocondrial-del-calcio-y-senalizacion-de-insulina-leptina-en-envejecimiento>

Grupo redes de señalización celular en cáncer (onco-resecel)

- **Prof. Petronila Penela Márquez. Profesora Titular. Departamento de Biología Molecular. UAM.**

Resumen de Investigación:

El cáncer de mama es una enfermedad de alta prevalencia con 25.000 casos diagnosticados en España cada año. Su incidencia es mucho mayor en el mundo desarrollado, sugiriendo que el estilo de vida occidental con hábitos alimenticios poco saludables (ingesta calórica excesiva, sobrepeso, obesidad) y estados de estrés crónico (sobre-estimulación adrenérgica) pueden influir en la aparición y progresión de esta enfermedad.

La variedad histopatológica y heterogeneidad molecular de los tumores de mama (subtipos luminales, triple negativo, ERBB2), junto con la inestabilidad genómica y diversidad celular dentro de cada tumor, son factores que dificultan el tratamiento. En el cáncer de mama las principales proteínas alteradas y responsables de la inestabilidad genómica y heterogeneidad son la quinasa ATM, la ligasa Brca1 y el factor supresor de tumores p53, junto con su regulador negativo la ligasa Mdm2. Aunque en el ~80% de los carcinomas ductales de mama, p53 está neutralizado por la activación/amplificación de Mdm2 o por la desactivación de reguladores positivos como ATM, las terapias basadas en estas dianas no son aún satisfactorias.

Sin embargo, la identificación de dependencias moleculares en ciertos subtipos de cáncer de mama ha mejorado el tratamiento de pacientes con tumores ERBB2(Her2)+ o luminales mediante fármacos dirigidos contra el receptor tirosina-quinasa HER2 o los receptores de estrógeno (ER). Sin embargo, en los tumores "triple negativo" (TNBCs) (negativos para el receptor de estógenos (ER), de progesterona (PR) y el receptor ERBB2) no hay dependencias claramente identificadas, y los tratamientos son poco eficaces. Otro problema importante es el desarrollo de resistencias en el cáncer de mama luminal, Her2 y triple negativo, en paralelo a la heterogeneidad causada por la inestabilidad genómica y la reprogramación metabólica tumoral.

El objetivo de nuestro grupo es identificar, como potenciales dianas terapéuticas multifuncionales, nodos de señalización que cooperen con oncogenes en la adquisición de capacidades tumorales (angiogénesis, proliferación, invasión o metástasis) o que bloqueen la actividad de supresores tumorales, pudiendo alterar la homeostasis celular.

Resultados de nuestro laboratorio sugieren que la alteración coordinada de la

serina-treonina quinasa GRK2 y la ligasa Mdm2 es importante en la transformación autónoma de las células, así como en la interrelación de la célula transformada con el micro-ambiente tumoral y el estado sistémico del paciente. Nuestros resultados indican que estas proteínas se modulan mutuamente de manera diferente en células epiteliales normales y en células tumorales, respondiendo distintamente a señales que estimulan receptores adrenérgicos y otros receptores acoplados a proteínas G (GPCR), o receptores tirosina-quinasa de factores de crecimiento (RTK).

En este contexto, nuestras líneas de investigación se centran en caracterizar estos nodos (GRK2 y Mdm2), y las proteínas que modifican por fosforilación y ubiquitinación, en a) procesos celulares como el control de ciclo celular y división celular, diferenciación, metabolismo energético o senescencia que son clave para el mantenimiento de la normalidad celular; b) las consecuencias del estrés hormonal (adrenérgico, estrogénico) y metabólico en la estabilidad genómica; y c) el remodelado pro-tumoral del estroma mamario analizando angiogenesis patológica y la fibrosis que facilitan el crecimiento y diseminación del tumor.

Más información: <https://www.cbm.uam.es/es/investigacion/programas/procesos-fisiologicos-y-patologicos/redes-metabolicas-y-senalizadoras-en-la-enfermedad/grupo-redes-de-senalizacion-celular-en-cancer-onco-resecel>

Medicina traslacional en errores innatos del metabolismo y otras enfermedades genéticas raras

- **Prof. Belén Pérez González. Profesora Titular. Departamento de Biología Molecular. UAM.**
- **Prof. Pilar Rodríguez Pombo. Catedrático. D Profesora Titular. Departamento de Biología Molecular. UAM**
- **Prof. Alejandra Gámez Abascal. Profesora Titular. Departamento de Biología Molecular. UAM.**

Resumen de Investigación:

Las enfermedades metabólicas hereditarias son un grupo extenso de enfermedades genéticas raras, en las que se incluyen cualquier alteración genética que afecte a una ruta metabólica produciendo efecto patológico a nivel celular. Aun existiendo pruebas bioquímicas que permiten la identificación de posibles pacientes afectados de un defecto de este tipo, son numerosos los pacientes para los que se desconoce el defecto a nivel genético. Además, muchas de estas patologías carecen de terapias definitivas. En este contexto, nuestros objetivos, alineados con los objetivos mundiales en la investigación traslacional en enfermedades raras, se centran en mejorar el conocimiento de las

enfermedades metabólicas para después buscar una terapia adaptada a las condiciones individuales, principio básico de la medicina personalizada. Con estos principios como punto de partida, nuestra actividad se centra en la identificación de nuevos genes que causan patología utilizando una combinación de herramientas "ómicas" (tecnologías genómicas, transcriptómicas y metabolómicas) y técnicas de biología celular, para descifrar el efecto de los genes deficientes e identificar nuevos procesos patológicos. Específicamente, estamos trabajando en la identificación y caracterización, entre otras, de defectos genéticos involucrados en el proceso de glicosilación y transporte de proteínas (síndrome de CDG), así como en otras enfermedades relacionadas con la disfunción mitocondrial o en trastornos neurológicos relacionados con alteraciones en el metabolismo de unidades monocarbonadas como la Hiperglicemia no cetósica o los debidos a deficiencia cerebral de transporte de glucosa. También estamos involucrados en el desarrollo de estrategias terapéuticas específicas dirigidas al mecanismo de acción de algunas de las mutaciones detectadas en enfermedades neurometabólicas. Concretamente, estamos involucrados en el desarrollo de terapias diseñadas para recuperar defectos que afectan al plegamiento de proteínas, un mecanismo ampliamente extendido en muchas enfermedades metabólicas. Para completar los estudios preclínicos y buscar dianas terapéuticas adicionales basadas en estudios de fisiopatología, estamos trabajando en la generación de modelos celulares de enfermedad obtenidos por reprogramación de fibroblastos derivados de pacientes y subsiguiente diferenciación a hepatocitos, neuronas, astrocitos u otros tejidos relevantes para la enfermedad. En una etapa preclínica posterior, tenemos la intención de utilizar organoides hepáticos y cerebelosos para validar los potenciales fármacos antes de realizar pruebas en modelos animales adecuados.

Este proyecto está financiado por: el ISCIII (PI16/00573), el CIBERER (ER18TRL746), La Comunidad de Madrid (B2017/BMD3721) y la Fundación Isabel Gemio en colaboración con La Obra Social de la Caixa (LCF/PR/PR16/11110018).

Más información: <https://www.cbm.uam.es/es/investigacion/programas/procesos-fisiologicos-y-patologicos/redes-metabolicas-y-senalizadoras-en-la-enfermedad/medicina-traslacional-en-errores-innatos-del-metabolismo-y-otras-enfermedades-geneticas-raras>

Funciones y mecanismos reguladores de las vías de señalización celular a través de proteínas G: un nuevo interactoma

- **Prof. Catalina Ribas Núñez. Profesora Titular. Departamento de Biología Molecular. UAM.**

Resumen de Investigación:

Nuestro laboratorio está investigando nodos clave en redes de señalización involucradas tanto en condiciones fisiológicas como patológicas y los mecanismos moleculares involucrados. Los receptores acoplados a proteínas G (GPCR) son una familia de proteínas de membrana con una gran importancia fisiológica y farmacológica. En particular, los receptores acoplados a proteínas Gq (Gq-GPCR) están cada vez más implicados en patologías tales como enfermedades cardiovasculares/metabólicas y cáncer. En los últimos años, el interactoma de Gαq (y la isoforma homóloga Gα11) se ha expandido considerablemente con la descripción de nuevos efectores, contribuyendo a mejorar nuestra comprensión de los eventos celulares y fisiológicos controlados por esta subunidad Gα. Recientemente, nuestro grupo ha descrito un nuevo papel adaptador para Gq, importante para la activación de la MAPK ERK5 por receptores acoplados a Gq como un nuevo eje de señalización independiente de PLCβ, que se basa en la interacción entre esta proteína G y dos nuevos efectores (PKCζ y MEK5), a través de una nueva región ácida en Gαq, diferente de la región clásica de unión al efector, y el dominio PB1 de PKCζ. Además, se sabe que Gαq interactúa con varios componentes del citoesqueleto, así como con importantes organizadores de microdominios de membrana, lo que sugiere la existencia de complejos de señalización que podrían limitarse a entornos subcelulares específicos. La compleja red de interacción de Gαq implica una diversidad funcional en constante expansión que presenta a esta subunidad G alfa como un componente importante tanto en el control de funciones fisiológicas como en el desarrollo de diferentes situaciones patológicas.

El objetivo principal de nuestro grupo es comprender cómo los cambios en la señalización Gq-GPCR (que involucran diferentes tipos de células y tejidos) se integran a nivel celular y de organismo, y cómo pueden fomentar la progresión de patologías, mediante el uso de modelos celulares y animales con expresión alterada/actividad de esta proteína, así como muestras de pacientes o modelos animales de enfermedad. Nos centraremos particularmente en el impacto funcional de las nuevas interacciones de Gαq con proteínas que contienen dominios PB1, y su modulación por proteínas accesorias (como GRKs, AGS, RGS, EBP50, Ric8), en procesos de muerte celular, integración de señales de detección de nutrientes/autofagia y de estrés oxidativo en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares / metabólicas y cáncer.

Más información: <https://www.cbm.uam.es/es/investigacion/programas/procesos-fisiologicos-y-patologicos/redes-metabolicas-y-senalizadoras-en-la-enfermedad/funciones-y-mecanismos-reguladores-de-las-vias-de-senalizacion-celular-a-traves-de-proteinas-g-un-nuevo-interactoma>

Papel de la biología mitocondrial en inmunomodulación

- **Prof. Javier Traba Domínguez. Investigador Ramón y Cajal. Departamento de Biología Molecular. UAM.**

Resumen de Investigación:

La mitocondria es considerada como la central energética de la célula, pero, sin embargo, sus funciones son mucho más complejas. Además de su papel en la síntesis de ATP, también está involucrada en la generación de calor, señalización por calcio y su almacenamiento, detoxificación y señalización por especies reactivas de oxígeno (ROS), síntesis del grupo hemo y otras moléculas, y regulación de la muerte celular. Funciones emergentes de la mitocondria en enfermedad incluyen su papel como damage-associated molecular patterns (DAMPs), importantes para la inmunidad innata y adaptativa. En este contexto, la liberación de componentes mitocondriales (de origen bacteriano) al citosol, como el ADN mitocondrial, puede activar varias rutas de señalización que llevan a la secreción de citoquinas proinflamatorias (Fig. 1), un fenómeno al que se ha denominado inflamación estéril. La más estudiada de entre esas rutas es el inflammasoma NLRP3, un complejo citosólico multiproteico que detecta la presencia de ADN mitocondrial oxidado en el citosol (y por tanto funciona como un detector de disfunción mitocondrial) y que activa la caspasa 1, una enzima que a su vez corta otras proteínas, como los precursores de las citoquinas inflamatorias IL-1 β y IL-18, o el inductor de piroptosis Gasdermina D, para dar lugar a sus péptidos maduros. El inflammasoma NLRP3 juega, por tanto, un papel fundamental en la inmunidad como iniciador de la respuesta inflamatoria, y está asociado a múltiples enfermedades degenerativas relacionadas con el envejecimiento, como Alzheimer, asma, gota, isquemia/reperfusión, hipertensión, diabetes y psoriasis.

La mitocondria también es reconocida como un importante orgánulo sensor de nutrientes que se adapta funcionalmente dependiendo de ellos. La restricción de nutrientes provoca la activación de varias rutas y un incremento en los niveles intracelulares de nicotinamida adenina dinucleótido (NAD⁺), lo que activa a las sirtuinas, un grupo de enzimas con actividad deacetilasa que requiere NAD⁺ como cosustrato para funcionar, y por tanto son consideradas como sensores metabólicos.

Nuestra investigación ha demostrado que la restricción de nutrientes inhibe la activación del inflammasoma en macrófagos, y que este efecto depende parcialmente de la activación de SIRT3, la deacetilasa mitocondrial dependiente

de NAD⁺. El mecanismo de acción de SIRT3 es muy interesante: al regular el estado de acetilación y la actividad de la enzima mitocondrial superóxido dismutasa (SOD2), y por tanto los niveles de ROS en la mitocondria, SIRT3 controla de manera precisa la liberación de DNA mitocondrial oxidado al citosol, donde actúa como agonista de NLRP3 (Fig. 2). Además, hemos descubierto que el nicotinamida ribósido, un intermediario en la síntesis de NAD⁺ por la ruta de rescate, funciona como un mimético del ayuno e inhibe la liberación de IL-1 β en monocitos y macrófagos, y reduce la activación de células T colaboradoras de tipo Th1 y Th17. Curiosamente, un modelo murino de psoriasis, enfermedad inflamatoria crónica de la piel ligada a la hiperactivación de las células Th17, muestra una disminución en la expresión del gen de SIRT3 y en la actividad de la SOD2, y por tanto podría ser considerado como un knockdown funcional de SIRT3. La reducción en la expresión de este gen podría estar involucrada en la severidad y el fenotipo proinflamatorio observado en sus tejidos. También se conoce que la activación del inflammasoma NLRP3 y la señalización por IL-1 β se asocian con la progresión de la psoriasis. Dados nuestros descubrimientos sobre el papel de SIRT3 en regulación inmune, la pregunta que nos hacemos es si precursores de NAD⁺ podrían mimetizar los efectos de la restricción calórica y mejorar los síntomas en una enfermedad inflamatoria. La psoriasis, enfermedad prototípica de células Th17, parece un candidato atractivo para probar esta hipótesis.

Las principales líneas de investigación de nuestro grupo son las siguientes:

- A. Profundizar en el papel fundamental del ADN mitocondrial en rutas de inmunidad innata reguladas por la proteína mitocondrial SIRT3, la principal deacetilasa en la matriz mitocondrial.
- B. Evaluar si precursores de NAD⁺ inhiben la inflamación en un modelo murino de psoriasis al regular la función mitocondrial y sus sistemas de control de calidad.

Más información: <https://www.cbm.uam.es/es/investigacion/programas/procesos-fisiologicos-y-patologicos/redes-metabolicas-y-senalizadoras-en-la-enfermedad/papel-de-la-biologia-mitocondrial-en-inmunomodulacion>

PROGRAMA INTERACCIONES CON EL ENTORNO

UNIDAD Desarrollo y Función del Sistema Inmunitario

Regulación y función de mediadores proinflamatorios en enfermedades inmunes e inflamatorias

- **Prof. Manuel Fresno Escudero. Catedrático. Departamento de Biología Molecular. UAM.**
-

Resumen de Investigación:

Hemos analizado el papel de los receptores tipo Toll (TLR)/NFAT/Cyclooxygenasa (Cox)-2/prostaglandinas (PG) en el sistema inmune y en patologías inflamatorias como obesidad, cáncer y sepsis. PGF2 α regula negativamente la diferenciación de adipocitos a través del factor de transcripción NFAT. Por otra parte, la deficiencia de NFATc4 juega un papel clave en la obesidad y el metabolismo de los ácidos grasos. Los inhibidores de Cox-2 reducen la incidencia del cáncer pero tienen efectos secundarios. Como alternativa, hemos analizado genes regulados por Cox2 que pueden proporcionar una ventaja protooncogénica. Entre ellos, identificamos, mPGES1, inducido a través de un mecanismo PGF2/Egr-1, que participa en un mayor crecimiento tumoral. La vía inducida por PGF2 α o TGF-PMEDA1, es un mediador crítico de la plasticidad epitelial y la progresión del carcinoma ovárico. La fosfatasa DUSP10 evita la respuesta al estrés de privación de factores de crecimiento y inhibición por contacto de células tumorales mediante la unión y desfosforilación de la proteína asociada a YES (YAP1) en la progresión del cáncer colorectal.

TCFL5, inicialmente clonado por nosotros como CHA, es un miembro de la familia de factores de transcripción bHLH. Encontramos que el locus genético TCFL5 humano es complejo con 4 isoformas. Las 2 isoformas principales, TCFL5 y CHA, son el resultado del uso alternativo del promotor y la transcripción diferencial, en lugar de splicing alternativo. Hemos confirmado la unión a esos 2 promotores de Notch1, Egr1 o c-Myc. Notch1 puede unirse al promotor TCFL5 e inducir la isoforma TCFL5. Por el contrario, c-Myc puede inducir la transcripción TCFL5 y CHA. Encontramos que CHA pero no TCFL5 puede unirse a c-Myc y reprimir su actividad transcripcional. También hemos definido un conjunto de genes regulados por TCFL5/CHA en líneas celulares de leucemia y hemos establecido su papel en el pronóstico y desarrollo de la leucemia linfoblástica aguda B y T y en la hematopoyesis normal.

El protozoo parásito, *Trypanosoma cruzi* causa la enfermedad de Chagas. Estudiamos el impacto de la variabilidad genética de *T. cruzi* en la inmunopatología de la enfermedad. Abordamos el papel que los subtipos de células T CD4+, o mieloides; incluyendo células supresoras derivadas de mieloides (MDSC), tienen en la inmunopatogenia con especial atención a la miocarditis, tanto en modelos animales como en pacientes, dependiendo de la cepa infectante. Para hacer frente a esta enorme complejidad utilizamos enfoques multiómicos de biología del sistema que incluyen genómica, transcriptómica, metabolómica, etc. Hemos encontrado muchas alteraciones metabólicas, miRNA y ARNm en la infección por *T. cruzi* que sugiere una condición estresante en el corazón. Los miRNAs séricos son excelentes biomarcadores de la progresión de la enfermedad de Chagas. Además, definimos Slamf1 como un nuevo receptor *T. cruzi*.

Más información: <https://www.cbm.uam.es/es/investigacion/programas/interacciones-con-el-entorno/desarrollo-y-funcion-del-sistema-inmunitario/regulacion-y-funcion-de-mediadores-proinflamatorios-en-enfermedades-inmunes-e-inflamatorias>

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

- **Prof. Núria Gironés Pujol. Profesor Titular. Departamento de Biología Molecular. 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.

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. Para ello utilizamos abordajes basados en las nuevas herramientas "Ómicas" como Genómica, Transcriptómica, Proteómica y Metabolómica.

Más información: <https://www.cbm.uam.es/es/investigacion/programas/interacciones-con-el-entorno/desarrollo-y-funcion-del-sistema-inmunitario/mecanismos-inmunoreguladores-en-el-desarrollo-de-la-patogenia-en-la-enfermedad-de-chagas-aplicaciones-traslacionales>

Señalización por óxido nítrico y lípidos bioactivos en la respuesta inmunitaria

- **Prof. Miguel Ángel Iñíguez Peña. Profesor Titular. Departamento de Biología Molecular. UAM.**
-

Resumen de Investigación:

El óxido nítrico (NO) y lípidos bioactivos como los nitro-ácidos grasos (NO₂-FA) o las prostaglandinas, son mediadores clave para mantener la homeostasis celular, con un papel esencial en la inflamación. Estudios recientes indican que ambos mediadores pueden desempeñar también un papel importante en la modulación de la respuesta inmune. Nuestras líneas de investigación se dedican al estudio del papel desempeñado por el NO y los nitro- y oxo- ácidos grasos modificados, en la inflamación y en la activación y diferenciación de los linfocitos T. De tal manera, actualmente estamos estudiando las acciones ejercidas por el NO, los ácidos grasos nitro y los prostanoïdes en la activación de los linfocitos T humanos, analizando su participación en la regulación de la expresión génica y la activación de los factores de transcripción desencadenados tras la activación del receptor de linfocitos T. También estamos interesados en el análisis de otros parámetros de activación, como la quimiotaxis, la adhesión intercelular y la organización de los receptores de adhesión y señalización en la sinapsis inmune. El análisis de las acciones ejercidas por estos agentes en la diferenciación de los linfocitos T humanos, nos permitirá determinar su papel en la selección de la respuesta inmune.

El NO es un mensajero clave en la patogénesis de la inflamación. En el sistema inmunitario, el NO ha sido considerado una molécula citotóxica asociada

principalmente con la respuesta de las células fagocíticas frente a los patógenos como parte de la primera línea defensiva frente a la infección. Sin embargo, el NO también regula la respuesta inmune adaptativa. Mediante la interacción con moléculas de señalización, el NO controla la diferenciación y función de los linfocitos T, considerándose en la actualidad una potencial diana terapéutica. En los últimos años nuestras investigaciones se han centrado en el estudio de la regulación que el NO ejerce sobre la función de los linfocitos T, más concretamente en los procesos de S-nitrosilación de proteínas y nitro-alquilación de ácidos grasos durante la formación de NO₂-FA como importantes modificaciones pos-traduccionales por las cuales el NO puede regular la señalización celular durante la inmunidad mediada por los linfocitos T.

Las modificaciones oxidativas de los ácidos grasos dan como resultado la producción de lípidos bioactivos, con una gran variedad de acciones en procesos fisiopatológicos. Entre estos compuestos se incluyen las prostaglandinas y los NO₂-FA, importantes moléculas de señalización, que pueden modular el proceso inflamatorio y la respuesta inmune.

Nuestras investigaciones están dirigidas al estudio de los mecanismos moleculares involucrados en las acciones de ácidos grasos electrofílicos como las prostaglandinas ciclopentenonas y los NO₂FA, como moduladores de la inflamación y la respuesta inmune adaptativa. Para ello, analizamos su influencia en diversos parámetros funcionales de los linfocitos T, estudiando sus efectos sobre la activación transcripcional y la expresión génica y sobre la activación y diferenciación celular. Sus efectos anti-inflamatorios e inmunomoduladores tienen lugar principalmente a través de su capacidad para modificar covalentemente proteínas reguladoras de la transcripción génica, así como diferentes enzimas y receptores, modificando su función y alterando los patrones de expresión génica. El estudio de las bases moleculares y celulares de las acciones de estos ácidos grasos electrofílicos en el proceso inflamatorio y en la respuesta inmunitaria, permite determinar el posible potencial terapéutico de estos compuestos.

Más información: <https://www.cbm.uam.es/es/investigacion/programas/interacciones-con-el-entorno/desarrollo-y-funcion-del-sistema-inmunitario/senalizacion-por-oxido-nitrico-y-lipidos-bioactivos-en-la-respuesta-inmunitaria>

UNIDAD Microorganismos en la salud y el bienestar

Biotecnología y genética de bacterias termófilas extremas

- **Prof. José Berenguer Carlos. Catedrático. Departamento de Biología Molecular. UAM.**
 - **Prof. Mario Mencía Caballero. Profesor Titular. Departamento de Biología Molecular. UAM.**
-

Resumen de Investigación:

Nuestro grupo utiliza termófilos como modelos para el estudio de procesos biológicos ancestrales y como fuente de enzimas termoestables y plataformas de selección para el desarrollo de nuevas herramientas de aplicación biotecnológica. El principal modelo de estudio empleado por nuestro grupo es *Thermus thermophilus* (Tth), una bacteria termófila extrema que es fácil de cultivar en condiciones de laboratorio y susceptible de manipulación genética debido a la presencia de un aparato de competencia natural (NCA) altamente eficiente.

Los principales temas biológicos en estudio en nuestro grupo durante los últimos años están relacionados con nuevos mecanismos conjugativos no convencionales de transferencia horizontal de genes entre cepas de *Thermus* spp que generan mosaicidad genómica en la progenie como consecuencia de la transferencia simultánea de DNA desde varios puntos del genoma a la célula receptora. La capacidad de transferencia está codificada por pequeños elementos integrativos y conjugativos de funciones complementarias cuya biología también es objeto de estudio. Además, las barreras basadas en la interferencia de DNA-DNA a la transferencia horizontal de genes mediada por proteínas similares a argonautas eucarióticos codificadas en *Thermus* spp también constituyen un foco de atención de nuestro interés.

El grupo también está interesado en nuevas aplicaciones biotecnológicas derivadas del uso de termófilos. Un gran esfuerzo lo dedicamos al descubrimiento de enzimas termoestables y al aislamiento de variantes termoestables de enzimas que podrían responder mejor a los requisitos de los biocatalizadores industriales u otras aplicaciones en Biología Molecular como la edición génica. Para esto, se están desarrollando nuevos vectores multifuncionales que permiten una identificación más eficiente de enzimas termoestables a partir de bibliotecas metagenómicas o la termo-selección de variantes de enzimas inestables de interés biotecnológico en cepas hospedadoras termófilas modificadas genéticamente a tal efecto.

Más información: <https://www.cbm.uam.es/es/investigacion/programas/interacciones-con-el-entorno/microorganismos-en-la-salud-y-el-bienestar/biotecnologia-y-genetica-de-bacterias-termofilas-extremas>

Evolución de virus de ADN de cadena sencilla, patogénesis y potencial anti-cáncer

- **Prof. José M^a Almendral del Río. Catedrático. Departamento de Biología Molecular. UAM.**
 - **Prof. Alberto López-Bueno. Profesor Contratado Doctor. Departamento de Biología Molecular. UAM.**
-

Resumen de Investigación:

Investigamos la biología molecular de los virus ssDNA, con especial énfasis en los miembros de la familia *Parvoviridae*, para comprender sus patrones de evolución, los mecanismos subyacentes a su patogenicidad y su potencial oncolítico contra cáncer humano.

En estudios de patogenicidad, combinamos infecciones de ratones con análisis de secuencia de variantes genéticas del parvovirus diminuto del ratón (MVM) que surgen en etapas precisas de las enfermedades. La capacidad evolutiva de este virus en respuesta a las presiones inmunes y adaptativas se monitoriza mediante la secuenciación de sus genomas y la localización de los cambios de aminoácidos seleccionados en dominios funcionales definidos de la estructura tridimensional de la cápsida

La capacidad oncolítica del MVM se está abordando mediante un análisis en profundidad de los pasos del ciclo de vida del virus (Figura 2) en células cancerosas humanas, con el objetivo de identificar reguladores e interacciones moleculares precisas en cada una de las etapas principales. Por ejemplo, el ensamblaje de la cápsida ocurre gracias a la traslocación de intermedios triméricos a través de la envoltura nuclear durante la fase S del ciclo celular. La competencia en el transporte de estos trímeros depende de la fosforilación de las subunidades mediada por quinasas que se desregulan en células cancerosas

Ingeniería de la cápsida. Otros esfuerzos simultáneos para mejorar la oncólisis del MVM consisten en re-direccionar el virus hacia al proceso de neo-vascularización, que ocurre durante el crecimiento tumoral. Estamos diseñando diferentes dominios de la cápsida del MVM con péptidos heterólogos que bloquean el VEGF, bien para inducir anticuerpos que puedan reducir el crecimiento tumoral, o dirigir el tropismo del virus específicamente a las células endoteliales que expresan VEGF-R y que sostienen la red vascular del tumor (Figura 5).

Estudios metagenómicos. En los últimos años también hemos dedicado un gran esfuerzo a comprender la estructura de las comunidades de virus en ambientes

naturales y asociadas a animales. Para ello, estamos empleando técnicas metagenómicas que nos han permitido, por ejemplo, la identificación de una segunda subfamilia de papilomavirus, así como de nuevos virus humanos de las familias *Anelloviridae*, *Papillomaviridae* y *Redondoviridae*. Actualmente, estamos usando técnicas de secuenciación masiva para investigar las principales fuentes de sesgo introducidas durante la preparación de viromas humanos. También estamos realizando el mayor estudio metagenómico de virus en la boca humana hasta la fecha. La mayoría de los 400 genomas casi completos que hemos podido ensamblar *de novo* a partir de las secuencias de estos viromas pertenecen a nuevos bacteriófagos cuyas interacciones con el hospedador esta siendo predichas mediante diversas aproximaciones bioinformáticas (Figura 6).

Mas información: <https://www.cbm.uam.es/es/investigacion/programas/interacciones-con-el-entorno/microorganismos-en-la-salud-y-el-bienestar/evolucion-de-virus-de-adn-de-cadena-sencilla-patogenesis-y-potencial-anti-cancer>

Ecología molecular de ambientes extremos

- **Prof. Ricardo Amils Pibernat. Profesor Emérito. Departamento de Biología Molecular. UAM.**
-

Resumen de Investigación:

Esta área tiene los siguientes objetivos:

Acidófilos: ecología microbiana convencional, ecología molecular, biología molecular y biotecnología de ambientes ácidos extremos (biominería, secuestro específico de metales, bio-mineralización y fito-remediación). Este objetivo está fundamentalmente interesado en la exploración de posibles aplicaciones biotecnológicas de los microorganismos acidófilos, la mayoría relacionados con la recuperación de metales a partir de minerales y de aguas contaminadas.

Geomicrobiología del subsuelo de la Faja Pirítica Ibérica (IPB): caracterización del bio-reactor subterráneo responsable de las condiciones extremas detectadas en la cuenca del Río Tinto. El desarrollo de este objetivo comporta la identificación de los microorganismos involucrados en los ciclos biogeoquímicos (C, N, S y Fe) operativos en el subsuelo de la IPB. Los microorganismos reductores de nitrato han sido identificados como responsables de la oxidación del ión ferroso en condiciones anaerobias estrictas, facilitando el ataque químico a la gran concentración de sulfuros metálicos existentes en la IPB, generando las condiciones extremas detectadas en la cuenca del Tinto.

Caracterización geomicrobiológica de ambientes extremos como modelos de habitabilidad de interés astrobiológico: Los siguientes ecosistemas están siendo estudiados en nuestro grupo: Río Tinto, España (análogo de Marte); lago salado de Uyuni, Bolivia (análogo de Europa); lago hipersalino de Tirez, España (análogo de Europa) y Dallol en la depresión del Danakil, Etiopía (análogo de Marte). Este objetivo persigue la caracterización de distintos ambientes extremos como modelos de vida en distintos planetas y lunas del sistema solar. Esta investigación está interesada en conocer los límites de la vida y caracterizar ecosistemas análogos terrestres con el fin de preparar futuras misiones de exploración espacial.

Más información: <https://www.cbm.uam.es/es/investigacion/programas/interacciones-con-el-entorno/microorganismos-en-la-salud-y-el-bienestar/ecologia-molecular-de-ambientes-extremos>

Bioingeniería de enzimas de levaduras para generar compuestos bioactivos

- **Prof. María Fernández Lobato. Catedrática. Departamento de Biología Molecular. UAM.**
 - **Prof. Miguel Remacha Moreno. Profesor Contratado Doctor. Departamento de Biología Molecular. UAM.**
-

Resumen de Investigación:

Trabajamos con microorganismos de interés biotecnológico, básicamente hongos y levaduras, productores de compuestos bioactivos. 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 con interés industrial, el análisis de sus determinantes estructurales-funcionales, su mejora operacional utilizando herramientas de biología molecular y en la obtención y caracterización de nuevas moléculas de posible utilidad industrial. Hemos patentado ya en distintos países la aplicabilidad industrial de la mayoría de las proteínas caracterizadas y diseñado métodos para su fijación a soportes sólidos.

Durante los últimos años hemos caracterizando nuevas proteínas de hongos y 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, la mayoría son glicosilhidrolasas (GH) estructuralmente incluídas en las familias GH32, 31, 13 o 18. Hemos resuelto la estructura 3D de la primera proteína de levadura incluida

en la familia GH32, asignado una función al dominio beta-sandwich 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 enzimáticas que aumentan o alteran el patrón de productos obtenidos en reacción biosintética. Recientemente, hemos conseguido que algunas de las enzimas caracterizadas glicosilaran compuestos con anillos aromáticos en su estructura, incluyendo los antioxidantes hidroxitirosol y pterostilbeno, lo que confiere un nuevo interés biotecnológico a nuestros biocatalizadores. Pretendemos ampliar nuestro estudio a hidrolasas incluidas en otras familias estructurales, incrementar/modificar sus propiedades biosintéticas, escalar su producción y la de los productos generados y validar la actividad biológica o darles nuevos usos a las moléculas obtenidas. Objetivos incluidos en los de los consorcios [Glicoenz](#), [Fish4Fish](#) y un proyecto financiado por la Fundación Ramón Areces (XIX Concurso Nacional-Ciencias de la Vida y la Materia).

Más información: <https://www.cbm.uam.es/es/investigacion/programas/interacciones-con-el-entorno/microorganismos-en-la-salud-y-el-bienestar/bioingenieria-de-enzimas-de-levaduras-para-generar-compuestos-bioactivos>

Ingeniería de virus y Nanobiotecnología

- **Prof. Mauricio García Mateu. Catedrático. Departamento de Biología Molecular. 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). 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 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 una 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.

Más información: <https://www.cbm.uam.es/es/investigacion/programas/interacciones-con-el-entorno/microorganismos-en-la-salud-y-el-bienestar/ingenieria-de-virus-y-nanobiotechnologia>

Regulación por RNA en la adaptación al estrés y virulencia

- **Prof. Graciela Pucciarelli. Profesora Titular. Departamento de Biología Molecular. UAM.**
-

Resumen de Investigación:

Durante los últimos años nuestro grupo se ha interesado en el estudio de las proteínas de superficie de la bacteria *Listeria monocytogenes*. La ingestión de este patógeno bacteriano en alimentos contaminados puede provocar patologías graves como meningoencefalitis y aborto. Entre las propiedades que dificultan su control en alimentos destacan su capacidad de crecer a baja temperatura (4°C) y la de sobrevivir a condiciones de estrés como alta osmolaridad y bajo pH. Uno de nuestros objetivos se centra en analizar las proteínas asociadas a la pared celular cuando *L. monocytogenes* se adapta a crecer a baja temperatura (4°C) e investigar su papel en la respuesta adaptativa al frío.

Por otro lado, datos de secuenciación masiva de RNA (RNASeq) a 4°C muestran cambios en la expresión de un grupo definido de RNA pequeños (sRNAs) no codificantes con función reguladora. Estamos interesados en elucidar

mecanismos moleculares de regulación responsables de la respuesta adaptativa al frío. En particular, con el objetivo de identificar nuevos reguladores transcripcionales y RNAs reguladores estamos analizando qué ocurre durante la fase de 'aclimatación' al frío (Fig. 1). Dada la influencia de la temperatura en la estructura y funcionalidad del RNA y que muchos sRNAs se expresan tanto a temperatura del hospedador (37°C) como a 4°C, nos planteamos la existencia de funciones distintas del mismo RNA regulador a dos temperaturas, un concepto todavía no explorado en patógenos bacterianos.

Finalmente, queremos descifrar cómo esta red de regulación controla cambios en el perfil de proteínas de superficie durante la transición de temperatura y su conexión con programas de virulencia. Algunas funciones importantes para la infección son también expresadas a altos niveles por el patógeno creciendo a 4°C. Entender la biología de *L. monocytogenes* en frío con la participación de RNA reguladores podría revelar dianas para el control de la proliferación del patógeno en alimentos refrigerados, así como extrapolar los resultados a otros patógenos con capacidades similares de crecimiento a baja temperatura.

Más información: <https://www.cbm.uam.es/es/investigacion/programas/interacciones-con-el-entorno/microorganismos-en-la-salud-y-el-bienestar/regulacion-por-rna-en-la-adaptacion-al-estres-y-virulencia>

Descubrimiento y mejora de proteínas para aplicaciones biotecnológicas mediante métodos de (ultra)alta capacidad

- **Prof. Aurelio Hidalgo Huertas. Profesor Contratado Doctor. Departamento de Biología Molecular. UAM.**
-

Resumen de Investigación:

La diversidad microbiana es un vasto reservorio de información genética valorizable mediante su aplicación industrial, desde clusters biosintéticos de moléculas bioactivas hasta genes que codifiquen enzimas para biocatálisis. La sinergia entre la microbiología y la nanotecnología para desarrollar nuevos métodos de cribado es clave para encontrar enzimas de manera más rápida y eficiente, permitiendo que los laboratorios académicos desarrollemos campañas de cribado hasta ahora limitadas a grandes empresas.

En nuestro laboratorio utilizamos selecciones biológicas o métodos de cribado de ultra-alta capacidad basados en microfluídica para encontrar genes y enzimas de interés en la diversidad natural o artificial. Las selecciones biológicas acoplan la mejora en una propiedad de interés a la supervivencia de un huésped bajo

presión de selección. Utilizando este y otros métodos de ingeniería de proteínas hemos desarrollado variantes estables y solubles de enzimas para biocatálisis, como esterases, deshalogenasas, además de proteínas fluorescentes para aplicaciones de localización in vivo a altas temperaturas.

Sin embargo, la complejidad del metabolismo celular limita la aplicación de las selecciones biológicas. La microfluídica permite la miniaturización de los ensayos, con una reducción de 1000x en coste y volumen, manteniendo velocidades de cribado de varios miles de individuos por segundo. Por lo tanto, el uso de microfluídica consigue rendimientos similares a las selecciones biológicas evitando la complejidad de las mismas. En el marco del proyecto MetaFluidics, que coordinamos desde este grupo, hemos implementado una plataforma de "sorting" basada en fluorescencia para encontrar hidrolasas termoestables en ambientes termales y otras enzimas de relevancia para biocatálisis. Para ello, ha habido que desarrollar instrumentación a la vez que nuevos huéspedes y protocolos para expresión funcional compatible con ensayos enzimáticos a altas temperaturas.

Más información: <https://www.cbm.uam.es/es/investigacion/programas/interacciones-con-el-entorno/microorganismos-en-la-salud-y-el-bienestar/descubrimiento-y-mejora-de-proteinas-para-aplicaciones-biotecnologicas-mediante-metodos-de-ultra-alta-capacidad>

CULTURA CIENTÍFICA

- **Prof. José Antonio López Guerrero. Profesor Titular. Departamento de Biología Molecular. UAM.**
-

La ciencia y la tecnología forman parte de nuestro acervo cultural y reclaman, o deberían hacerlo, la atención de los ciudadanos.

Dentro del programa de Divulgación y Fomento de la Cultura Científica, el CBMSO participa en múltiples actividades. Entre otras: visitas guiadas por los departamentos científico-técnicos para alumnos preuniversitarios –actividad que se lleva haciendo ininterrumpidamente durante más de un cuarto de siglo y en la que nuestro Centro es pionero en España; diversos cursos para profesionales de la enseñanza; programas específicos como el de 4ºESO+empresa de la Comunidad de Madrid, o el de Alumnos Finalistas de la Olimpiada Española de Biología; diversas actividades –charlas, talleres- durante la Semana de la Ciencia; participación en Ferias de Divulgación Científica; seminarios de divulgación científica en Centros, Colegios o Institutos de educación secundaria –principalmente durante la celebración de las Semanas Culturales-. Asimismo, por la excelencia de su investigación y la capacidad de divulgación científica de algunos de sus miembros, el CBMSO cuenta con una larga tradición de colaboración y participación en infinidad de medios de comunicación, Prensa, Radio, Televisión o Medios Digitales.

Más información: <https://www.cbm.uam.es/es/ciencia-y-sociedad/cultura-cientifica>

PROYECTOS VIGENTES DEL PERSONAL DEL IUBM DURANTE 2020

REF. PROYECTO	TÍTULO	INVESTIGADOR	ENTIDAD FINANCIADORA
S2017/BMD-3700	BASES METABOLICAS DE LA NEURODEGENERACION	HERNANDEZ PEREZ, FELIX	CM
SAF2017-82185-R	ESTUDIO DE LA MAQUINARIA SUBCELULAR DE LAS NUEVAS NEURONAS GRANULARES DEL HIPOCAMPO IN VIVO. IMPORTANCIA PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER	LLORENS MARTIN, MARIA VICTORIA	MINISTERIO
SAF2015-69361-R	NEURODEGENERACION EN LA ATAXIA DE FRIEDREICH: BASES MOLECULARES Y APROXIMACIONES TERAPEUTICAS	DIAZ NIDO, JAVIER	MINISTERIO
PID2019-111338RB-I00	REGULACIÓN DEL METABOLISMO ENERGÉTICO EN EL CEREBRO: IMPLICACIONES PARA LA NEURODEGENERACIÓN EN LA ATAXIA DE FRIEDREICH	DIAZ NIDO, JAVIER	MINISTERIO
S2017/BMD-3700	BASES METABOLICAS DE LA NEURODEGENERACION	DIAZ NIDO, JAVIER	CM
S2017/BMD-3770	RNA Y PROTEINAS DE UNION A RNA: IMPLICACIONES EN SALUD Y ENFERMEDAD	MARTINEZ SALAS, ENCARNACION	CM
S2017/BMD-3817	TOMOXLIVER: ESTUDIO DE LA DISFUNCION DEL HEPATOCITO DESDE UN ABORDAJE	CORREAS HORNERO, ISABEL	CM
RTI2018-096635-B-I00	AUTOENSAMBLAJE, MECÁNICA Y FLUCTUACIONES CONFORMACIONALES DE CÁPSIDAS DE VIRUS. IMPLICACIONES PARA EL DESARROLLO DE BIORECUBRIMIENTOS, NANOPARTÍCULAS Y FÁRMACOS ANTIVIRALES	GARCIA MATEU, MAURICIO	MINISTERIO
BFU2017-84955-R	REPROGRAMACION TRADICIONAL DURANTE LA RESPUESTA AL ESTRES EN EUCARIOTAS. IMPLICACIONES EN ENVEJECIMIENTO Y CANCER	VENTOSO BANDE, IVAN	MINISTERIO
SAF2017-86965-R	ESTUDIOS TRANSCRIPTOMICOS Y GENOMICOS COMO BASE MOLECULAR PARA DISEÑAR ESTRATEGIAS DE CONTROL DE LA LEISHMANIASIS EN ESPAÑA	REQUENA ROLANIA, JOSE MARIA	MINISTERIO
RD16/0027/0008	RED DE INVESTIGACION COLABORATIVA EN ENFERMEDADES TROPICALES RICET	REQUENA ROLANIA, JOSE MARIA	ISCIII
RTI2018-096303-B-I00	PAPEL DE LA VÍA RRAS1/2-PI3K-AKT EN LOS PROCESOS DE MIELINIZACIÓN	CUBELLOS ALVAREZ, BEATRIZ	MINISTERIO

715322-EndoMitTalk-ERC-2016-STG	ENDOLYSOSOMAL-MITOCHONDRIA CROSSTALK IN CELL AND ORGANISM HOMEOSTASIS	MITTELBRUNN, MARIA	EUROPEO
BIO2017-86500-R	ESTUDIO DEL POTENCIAL BIOTECNOLOGICO DE HERRAMIENTAS FRENTE A TETRASPANINAS EN CANCER, SECRECION DE EXOSOMAS Y AGENTES VACUNALES.	YAÑEZ MO, MARIA	MINISTERIO
IND2019/BMD-17100	DOCTORADOS INDUSTRIALES CM 2019	YAÑEZ MO, MARIA	CM
RTI2018-096953-B-100	CUANTIFICACIÓN DEL PAPEL DE LA VIA DE SEÑALIZACIÓN TGFβ EN LA REGULACIÓN DE LA NEUROGENESIS DE VERTEBRADOS	MIGUEZ GOMEZ, DAVID	MINISTERIO
PID2019-104763RB-100	NUEVOS REGULADORES FARMACOLÓGICOS DE LA NEUROGÉNESIS ADULTA Y LA REPROGRAMACIÓN DIRECTA: IMPLICACIONES PARA LA REGENERACIÓN	PORLAN ALONSO, EVA	MINISTERIO
PID2019-105665RA-100	REGULACIÓN INMUNOMETABÓLICA A TRAVÉS DE LA PROTEÍNA MITOCONDRIAL SIRTUINA 3	TRABA DOMINGUEZ, JAVIER	MINISTERIO
PID2019-110766GA-100	MECANISMOS MOLECULARES Y METABÓLICOS SUBYACENTES A LA DISFUNCIÓN MITOCONDRIAL	BALSA MARTINEZ, EDUARDO	MINISTERIO
PID2019-105838RB-C32	BÚSQUEDA Y DESARROLLO DE ENZIMAS MICROBIANAS APLICABLES A LA OBTENCIÓN DE NUEVOS COMPUESTOS GLICOSILADOS DE INTERÉS FARMACOLÓGICO	FERNANDEZ LOBATO, MARIA	MINISTERIO
BIO2016-76601-C3-2-R	NUEVAS ENZIMAS EUCARIOTAS PARA LA PRODUCCION DE GLICODERIVADOS: PRODUCCION, CARACTERIZACION Y MEJORA FUNCIONAL	FERNANDEZ LOBATO, MARIA	MINISTERIO
RTC-2017-6292-1	VALIDACIÓN DE DIANAS FARMACOLÓGICAS NEUROINFLAMATORIAS PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR CRÓNICO	FRESNO ESCUDERO, MANUEL	MINISTERIO
PID2019-104760RB-100	TCFL5/CHA EN LA DIFERENCIACIÓN Y ACTIVACIÓN DE LINFOCITOS B Y T Y EN LA GENERACIÓN DE LEUCEMIAS	FRESNO ESCUDERO, MANUEL	MINISTERIO
PGC2018-096132-B-100	ABORDAJE MULTIOMICO PARA EL ESTUDIO DE LA INMUNOPATOGENESIS DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS	GIRONES PUJOL, NURIA	MINISTERIO
S2017/BMD-3671	NUEVOS MECANISMOS MOLECULARES Y CELULARES IMPLICADOS EN LA FISIOPATOLOGIA INMUNE Y ENFERMEDADES INFLAMATORIAS	FRESNO ESCUDERO, MANUEL	CM
S2017/BMD-3671 (LABORATORIO)	NUEVOS MECANISMOS MOLECULARES Y CELULARES IMPLICADOS EN LA FISIOPATOLOGIA INMUNE Y ENFERMEDADES INFLAMATORIAS	GIRONES PUJOL, NURIA	CM

IND2018/BMD-9696	DOCTORADOS INDUSTRIALES CM 2018	FRESNO ESCUDERO, MANUEL	CM
PID2019-104812GB-I00	CARACTERIZACIÓN DE LA BIODIVERSIDAD DE LA CUENCA DEL RÍO TINTO Y DEL SUBSUELO DE LA FAJA PIRÍTICA IBÉRICA QUE LO ORIGINA, APLICACIONES BIOTECNOLÓGICAS	AMILS PIBERNAT, RICARDO	MINISTERIO
818602-MARSFIRSTWATER-2018-COG	THE PHYSICO-CHEMICAL NATURE OF WATER ON EARLY MARS	SANZ MARTIN, JOSE LUIS	EUROPEO
PID2019-111146RB-I00	EVOLUCIÓN DIRIGIDA DE PARVOVIRUS PARA TERAPIA DE CANCER HUMANO	LOPEZ BUENO, ALBERTO	MINISTERIO
PID2019-109073RB-I00	NUEVAS HERRAMIENTAS DERIVADAS DE SISTEMAS PARA LA TRANSFERENCIA E INTERFERENCIA DE DNA DE BACTERIAS TERMÓFILAS	BERENGUER CARLOS, JOSE	MINISTERIO
BIO2016-77031-R	INTERFERENCIA DNA-DNA MEDIADA POR LA PROTEINA ARGONAUTA DE THERMUS THERMOPHILUS Y APLICACIONES EN EDICION GENOMICA	BERENGUER CARLOS, JOSE	MINISTERIO
685474 - METAFLUIDICS - H2020-BIOTEC-2014-2015	ADVANCED TOOLBOX FOR RAPID AND COST-EFFECTIVE FUNCTIONAL METAGENOMIC SCREENING-MICROBIOLOGY MEETS MICROFLUIDICS	HIDALGO HUERTAS, AURELIO	EUROPEO
PGC2018-096364-B-I00	REGULACIÓN POR RNA EN LA ADAPTACIÓN DE LISTERIA AL FRÍO	PUCCIARELLI MORRONE, MARIA GRACIELA	MINISTERIO
RTI2018-093330-B-I00	NUEVOS BIOMARCADORES EN NEOPLASIAS LINFOBLÁSTICAS DE CÉLULAS T PRECURSORAS: HETEROGENEIDAD INTRATUMORAL, EDITADO DEL ARNM Y EXOSOMAS	FERNANDEZ PIQUERAS, JOSE	MINISTERIO
AECC - PROYE18054PIRI	AGRESSIVE T CELL LYMPHOMAS, INTEGRATED CLINICAL AND GENOMIC ANAYSIS FOR A PRECISION MEDICAL	FERNANDEZ PIQUERAS, JOSE	IIS-FJD
S2017/BMD-3778	LINFOMAS AGRESIVOS, ANALISIS CLINICO Y GENOMICO INTEGRADO PARA UNA MEDICINA DE PRECISION	FERNANDEZ PIQUERAS, JOSE	CM
CSN-UAM	ESTUDIO DE LA BÚSQUEDA DE MARCADORES GENÉTICOS DE SENSIBILIDAD A LAS BAJAS DOSIS DE RADIACIÓN EN CÉLULAS LINFOIDES HUMANAS	SANTOS HERNANDEZ, JAVIER	CSN
PI19/01155 (FEDER)	ENFOQUE CROSS-OMICO PARA EL DESCUBRIMIENTO DE LA BASE GENETICA DE ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO Y PARA UNA INTERVENCION TERAPEUTICA PERSONALIZADA	PEREZ GONZALEZ, BELEN	ISCIH

S2017/BMD-3721	RED DE RECURSOS GENOMICOS FUNCIONALES, CLINICOS Y TERAPEUTICOS PARA EL ESTUDIO DE LAS ENFERMEDADES RARAS NEUROLOGICAS	PEREZ GONZALEZ, BELEN	CM
SAF2017-82560-R	TRANSPORTADORES MITOCONDRIALES REGULADOS POR CA ²⁺ : PAPEL DE ARALAR/AGC1 EN REGULACION METABOLICA Y TRAFICO INTERCELULAR Y PAPEL DE SCAMC1 EN EL METABOLISMO TUMORAL	PARDO MERINO, BEATRIZ	MINISTERIO
RTI2018-098712-B-I00	PAPEL DE LOS MICRORNAS Y LOS EXOSOMAS EN LA INDUCCIÓN DE LA TOLERANCIA ISQUÉMICA EN EL CEREBRO	ZAFRA GOMEZ, FRANCISCO	MINISTERIO
SAF2017-85747-R	FUNCION LISOSOMAL Y HOMEOSTASIS DE COLESTEROL EN LA NEURODEGENERACION INDUCIDA POR HSV-1 Y EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER: MECANISMOS PATOGENICOS Y BIOMARCADORES	BULLIDO GOMEZ-HERAS, MARIA JESUS	MINISTERIO
PID2019-108674RB-I00	LA MITOCONDRIA Y SU DISFUNCIÓN EN PATOLOGÍA: PAPEL DE IF1	CUEZVA MARCOS, JOSE MANUEL	MINISTERIO
SAF2016-75916-R	LA MITOCONDRIA Y SU DISFUNCION EN PATOLOGIA: PAPEL DE IF1	CUEZVA MARCOS, JOSE MANUEL	MINISTERIO
SAF2016-76028-R	PAPEL DE LA BIOENERGETICA MITOCONDRIAL SOBRE EL SECRETOMA DEL MUSCULO ESQUELETICO DURANTE EL EJERCICIO Y EN PATOLOGIA	FORMENTINI, LAURA	MINISTERIO
PID2019-104241RB-I00	PAPEL DEL METABOLISMO MITOCONDRIAL SOBRE LA FISIOPATOLOGÍA DEL MÚSCULO ESQUELÉTICO: ROL DE LAS DESHIDROGENASAS FAD-DEPENDIENTES ASOCIADAS A LA FOSFORILACIÓN OXIDATIVA.	FORMENTINI, LAURA	MINISTERIO
SAF2017-84125-R	GRK2 COMO NODO DE SEÑALIZACION INTEGRADOR EN SITUACIONES FISIOPATOLOGICAS	MAYOR MENENDEZ, FEDERICO	MINISTERIO
S2017/BMD-3671	NUEVOS MECANISMOS MOLECULARES Y CELULARES IMPLICADOS EN LA FISIOPATOLOGIA INMUNE Y ENFERMEDADES INFLAMATORIAS	MAYOR MENENDEZ, FEDERICO	CM
860229-ONCORN2.0-H2020-MSCA-ITN-2019	ONCOGENIC RECEPTOR NETWORK OF EXCELLENCE AND TRAINING 2.0' — 'ONCORN2.0' ('ACTION')	MAYOR MENENDEZ, FEDERICO	EUROPEO
PID2019-105344RB-I00	MECANISMOS RESPONSABLES DEL FENOTIPO PATOLÓGICO EN ENFERMEDADES NEUROMETABÓLICAS RARAS Y APROXIMACIONES TERAPÉUTICAS PERSONALIZADAS	RUIZ DESVIAT, LOURDES	MINISTERIO

SAF2016-76004-R	ACIDEMIA PROPIONICA: DE LOS MODELOS Y MECANISMOS HACIA BIOMARCADORES Y TERAPIAS	RUIZ DESVIAT, LOURDES	MINISTERIO
SAF2017-84235-R	EL TRANSPORTADOR NEURONAL DE GLICINA GLYT2 EN PATOLOGIAS HUMANAS: HIPERPLEXIA Y DOLOR	LOPEZ CORCUERA, BEATRIZ	MINISTERIO
SAF2017-83241-R	BIOIMPLANTES PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON	MARTINEZ SERRANO, ALBERTO	MINISTERIO
RD16/0011/0032	RED DE TERAPIA CELULAR (TERCEL)	MARTINEZ SERRANO, ALBERTO	ISCIII
722779- TRAINING4CRM- H2020-MSCA-ITN- 2016	EUROPEAN TRAINING NETWORK FOR CELL-BASED REGENERATIVE MEDICINE	MARTINEZ SERRANO, ALBERTO	EUROPEO
813851 — ASCTN- Training — H2020- MSCA-ITN-2018	STEM CELL TECHNOLOGIES IN NEUROLOGY	MARTINEZ SERRANO, ALBERTO	EUROPEO
PID2019-110570GB- I00	DISEMINACIÓN DEL VIRUS HERPES SIMPLEX TIPO 1 EN OLIGODENDROCITOS HUMANOS: PAPEL DE LAS MICROVESÍCULAS Y DEL PROTEOLÍPIDO MAL	LOPEZ GUERRERO, JOSE ANTONIO	MINISTERIO

CM: Comunidad de Madrid / Ministerio: Ministerio de Ciencia e Innovación, Agencia Estatal de Investigación / ISCIII: Instituto de Salud Carlos III

PUBLICACIONES CIENTÍFICAS 2020

1. Abramov, S.M. et al (Amils, Ricardo). Role of biogenic Fe(III) minerals as a sink and carrier of heavy metals in the Rio Tinto, Spain (2020) *Science of The Total Environment* 718:137294
2. Acosta, J., Del Arco, J., Del Pozo, M.L., Herrera-Tapias, B., Clemente-Suárez, V.J., Berenguer, J., Hidalgo, A., Fernández-Lucas, J. Hypoxanthine-Guanine Phosphoribosyltransferase/adenylate Kinase From *Zobellia galactanivorans*: A Bifunctional Catalyst for the Synthesis of Nucleoside-5'-Mono-, Di- and Triphosphates (2020) *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 8:677
3. Agrò, M., Díaz-Nido, J. Effect of mitochondrial and cytosolic fxn isoform expression on mitochondrial dynamics and metabolism (2020) *International Journal of Molecular Sciences*, 21, 8251, 1-22
4. Alcover-Sánchez B; García-Martin, G; Wandosell, F; Cubelos, B. R-ras gtpases signaling role in myelin neurodegenerative diseases (2020) *International Journal of Molecular Sciences*, 21 pp. 1-18
5. Alvarez-Dominguez, C., Salcines-Cuevas, D., Teran-Navarro, H., Calderon-Gonzalez, R., Tobes, R., Garcia, I., Grijalvo, S., Paradela, A., Seoane, A., Sangari, F.J., Fresno, M., Calvo-Montes, J., Pérez Del Molino Bernal, I.C., Yañez-Diaz, S. Epitopes for Multivalent Vaccines Against *Listeria*, *Mycobacterium* and *Streptococcus* spp: A Novel Role for Glyceraldehyde-3-Phosphate Dehydrogenase (2020) *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 10, art. no. 573348
6. Alcover-Sanchez, B., Garcia-Martin, G., Escudero-Ramirez, J., Gonzalez-Riano, C., Lorenzo, P., Gimenez-Cassina, A., Formentini, L., de la Villa-Polo, P., Pereira, M.P., Wandosell, F., Cubelos, B. Absence of R-Ras1 and R-Ras2 causes mitochondrial alterations that trigger axonal degeneration in a hypomyelinating disease model (2020) *GLIA*
7. Álvarez, B., Mencía, M., de Lorenzo, V., Fernández, L.Á. In vivo diversification of target genomic sites using processive base deaminase fusions blocked by dCas9 (2020) *Nature Communications*, 11 (1), art. no. 6436,
8. Beblo-Vranesevic, K., Bohmeier, M., Schleumer, S., Rabbow, E., Perras, A.K., Moissl-Eichinger, C., Schwendner, P., Cockell, C.S., Vannier, P., Marteinson, V.T., Monaghan, E.P., Riedo, A., Ehrenfreund, P., Garcia-Descalzo, L., Gómez, F., Malki, M., Amils, R., Gaboyer, F., Hickman-Lewis, K., Westall, F., Cabezas, P., Walter, N., Rettberg, P. Impact of simulated martian conditions on (Facultatively) anaerobic bacterial strains from different mars analogue sites (2020) *Current Issues in Molecular Biology*, 38, pp. 103-122
9. Bello-Morales, R., Andreu, S., López-Guerrero, J.A. The role of herpes simplex virus type 1 infection in demyelination of the central nervous system (2020) *International Journal of Molecular Sciences*, 21 (14), art. no. 5026, pp. 1-19. Review

10. Bello-Morales, R., Ripa, I., López-Guerrero, J.A. Extracellular vesicles in viral spread and antiviral response (2020) *Viruses*, 12 (6), art. no. 623, . Review
11. Benayas, B., Sastre, I., López-Martín, S., Oo, A., Kim, B., Bullido, M.J., Aldudo, J., Yáñez-Mó, M. Tetraspanin CD81 regulates HSV-1 infection (2020) *Medical Microbiology and Immunology*, 209 (4), pp. 489-498. Article
12. Berenguer, J., Mencía, M., García-Quintans, N., Bowden, L. DNA interference by a mesophilic Argonaute protein, CbcAgo (2020) *F1000Research*, 8, art. no. 321, . Article
13. Blazquez-Castro, Alfonso; Fernandez-Piqueras, Jose [Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CBM)]; Santos, Javier Genetic Material Manipulation and Modification by Optical Trapping and Nanosurgery-A (2020) *Perspective Frontiers In Bioengineering and Biotechnology*, 8. Review
14. Blesa, A., Baquedano, I., González-De la Fuente, S., Mencía, M., Berenguer, J. Integrative and conjugative element ICETh1 functions as a pangenomic DNA capture module in *Thermus thermophilus* (2020) *Microorganisms*, 8 (12), art. no. 2051 pp. 1-14. Article
15. Calle, A., Gutiérrez-Reinoso, M.Á., Re, M., Blanco, J., De la Fuente, J., Monguió-Tortajada, M., Borràs, F.E., Yáñez-Mó, M., Ramírez, M.Á. Bovine peripheral blood MSCs chemotax towards inflammation and embryo implantation stimuli (2020) *Journal of Cellular Physiology*, .
16. Caridi, F., López-Argüello, S., Rodríguez-Huete, A., Torres, E., Bustos, M.J., Cañas-Arranz, R., Martín-Acebes, M.A., Mateu, M.G., Sobrino, F. Negatively charged amino acids at the foot-and-mouth disease virus capsid reduce the virion-destabilizing effect of viral RNA at acidic pH (2020) *Scientific Reports*, 10 (1), art. no. 1657, .
17. Carrasco, L., Pisa, D., Alonso, R. Polymicrobial Infections and Neurodegenerative Diseases (2020) *Current Clinical Microbiology Reports*, 7 (2), pp. 20-30. Review
18. Casares-Arias, J., González, M.U., San Paulo, A., Ventimiglia, L.N., Sadler, J.B.A., Miguez, D.G., Labat-de-Hoz, L., Rubio-Ramos, A., Rangel, L., Bernabé-Rubio, M., Fernández-Barrera, J., Correas, I., Martín-Serrano, J., Alonso, M.A. Midbody Remnant Inheritance Is Regulated by the ESCRT Subunit CHMP4C (2020) *iScience*, 23 (6), art. no. 101244,
19. Castanheira, Sonia; Lopez-Escarpa, David; Graciela Pucciarelli, M.; Cestero, Juan J.; Garcia-del Portillo, Francisco; [Centro Nacional de Biotecnología] Graciela Pucciarelli, M.; [Centro de Biología Molecular Severo Ochoa] An alternative penicillin-binding protein involved in *Salmonella* relapses following ceftriaxone therapy (2020) *Ebiomedicine Article*, 55
20. Cervantes, F.V., Neifar, S., Merdzo, Z., Viña-Gonzalez, J., Fernandez-Arrojo, L., Ballesteros, A.O., Fernandez-Lobato, M., Bejar, S., Plou, F.J. A three-step process for the bioconversion of whey permeate into a glucose D-free tagatose syrup (2020) *Catalysts*, 10 (6), art. no. 647, pp. 1-14.

21. Cibrian, D., Castillo-González, R., Fernández-Gallego, N., de la Fuente, H., Jorge, I., Saiz, M.L., Punzón, C., Ramírez-Huesca, M., Vicente-Manzanares, M., Fresno, M., Daudén, E., Fraga-Fernandez, J., Vazquez, J., Aragonés, J., Sánchez-Madrid, F. Targeting L-type amino acid transporter 1 in innate and adaptive T cells efficiently controls skin inflammation (2020) *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 145 (1), pp. 199-214.e11. Article
22. Colás-Algora, N., García-Weber, D., Cacho-Navas, C., Barroso, S., Caballero, A., Ribas, C., Correas, I., Millán, J. Compensatory increase of VE-cadherin expression through ETS1 regulates endothelial barrier function in response to TNF α (2020) *Cellular and Molecular Life Sciences*, 77 (11), pp. 2125-2140. Article
23. Cruces-Sande, M., Arcones, A.C., Vila-Bedmar, R., Val-Blasco, A., Sharabi, K., Díaz-Rodríguez, D., Puigserver, P., Mayor, F., Jr., Murga, C. Autophagy mediates hepatic GRK2 degradation to facilitate glucagon-induced metabolic adaptation to fasting (2020) *FASEB Journal*, 34 (1), pp. 399-409. Article
24. Cuesta-Mateos, C., Fuentes, P., Schrader, A., Juárez-Sánchez, R., Loscertales, J., Mateu-Albero, T., Vega-Piris, L., Espartero-Santos, M., Marcos-Jimenez, A., Sánchez-López, B.A., Pérez-García, Y., Junghertz, D., Oberbeck, S., Wahnschaffe, L., Kreutzman, A., Andersson, E.I., Mustjoki, S., Faber, E., Urzainqui, A., Fresno, M., Stamatakis, K., Alfranca, A., Terrón, F., Herling, M., Toribio, M.L., Muñoz-Calleja, C. CCR7 as a novel therapeutic target in t-cell PROLYMPHOCTIC leukemia (2020) *Biomarker Research*, 8 (1), art. no. 54, . Article
25. Da Silva, V.D., Silva, R.R., Neto, J.G., López-Corcuera, B., Guimarães, M.Z., Noël, F., Buarque, C.D. New α -Hydroxy-1,2,3-triazoles and 9H-Fluorenes-1,2,3-triazoles: H Synthesis and Evaluation as Glycine Transporter 1 Inhibitors (2020) *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 31 (6), pp. 1258-1269. Article
26. De Francisco-Polanco, S., Martínez, J.M., Leandro, T., Amils, R. Draft genome sequence of shewanella sp. strain T2.3D-1.1, isolated from 121.8 meters deep in the subsurface of the iberian pyrite belt (2020) *Microbiology Resource Announcements*, 9 (40), art. no. e00190-20, . Article
27. De Koninck, M., Lapi, E., Badía-Careaga, C., Cossío, I., Giménez-Llorente, D., Rodríguez-Corsino, M., Andrada, E., Hidalgo, A., Manzanares, M., Real, F.X., Losada, A. Essential Roles of Cohesin STAG2 in Mouse Embryonic Development and Adult Tissue Homeostasis (2a020) *Cell Reports*, 32 (6), art. no. 108014, .
28. De la Fuente, V., Rufo, L., Rodríguez, N., Ramírez, E., Sánchez-Gavilán, I., Amils, R. Differential iron management in monocotyledon and dicotyledon plants from the Río Tinto basin (2020) *Protoplasma*, 257 (3), pp. 889-900.
29. Desdín-Micó, G., Soto-Heredero, G., Aranda, J.F., Oller, J., Carrasco, E., Gabandé-Rodríguez, E., Blanco, E.M., Alfranca, A., Cussó, L., Desco, M., Ibañez, B., Gortazar, A.R., Fernández-Marcos, P., Navarro, M.N., Hernaez, B., Alcamí, A., Baixauli, F., Mittelbrunn, M. T cells with dysfunctional mitochondria induce multimorbidity and premature senescence (2020) *Science*, 368 (6497), pp. 1371-1376.

30. Díaz-de-la-Peña, L., Maestro-Paramio, L., Díaz-Benjumea, F.J., Herrero, P. Temporal groups of lineage-related neurons have different neuropeptidergic fates and related functions in the *Drosophila melanogaster* CNS (2020) *Cell and Tissue Research*, 381 (3), pp. 381-396. Article
31. Diaz-Lopez, Irene; Toribio, Rene; Ventoso, Ivan [Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CBM)] Mapping mRNA-18S rRNA Contacts Within Translation Initiation Complex by Means of Reverse Transcriptase Termination Sites and RNAseq (2020) *Bio-protocol*, 10 Article
32. Donsbach, P., Yee, B.A., Sanchez-Hevia, D., Berenguer, J., Aigner, S., Yeo, G.W., Klostermeier, D. The *Thermus thermophilus* DEAD-box protein Hera is a general RNA binding protein and plays a key role in tRNA metabolism (2020) *RNA*, 26 (11), pp. 1557-1574. Article
33. Esparza-Moltó, P.B., Cuezva, J.M. Reprogramming oxidative phosphorylation in cancer: A role for rna-binding proteins (2020) *Antioxidants and Redox Signaling*, 33 (13), pp. 927-945. Review
34. Esteves Zorgi, Nahia, Arruda, Leonardo V, Paladine, Izadora, Roque, Guilherme A S, Araújo, Thalita F, Brocchi, Marcelo, Barral, Manoel, Sanchiz, África, Requena, José María, Abánades, Daniel R, Giorgio, Selma. *Leishmania infantum* transfected with toxic plasmid induces protection in mice infected with wild type *L. infantum* or *L. amazonensis* (2020) *Molecular Immunology*. Article, 127
35. Fernández-Frías, I., Pérez-Luz, S., Díaz-Nido, J. Enhanced Production of Herpes Simplex Virus 1 Amplicon Vectors by Gene Modification and Optimization of Packaging Cell Growth Medium (2020) *Molecular Therapy - Methods and Clinical Development*, 17, pp. 491-496.
36. Fernández-Frías, I., Pérez-Luz, S., Díaz-Nido, J. Analysis of putative epigenetic regulatory elements in the FXN genomic locus (2020) *International Journal of Molecular Sciences*, 21 (10), art. no. 3410,
37. Fernández-Ruiz, R., Redrejo, M.J., Friedrich K., E.J., Rodríguez, N., Amils, R. Suspension assisted analysis of sulfur in petroleum coke by total-reflection X-ray fluorescence (2020) *Spectrochimica Acta - Part B Atomic Spectroscopy*, 174, art. no. 105997, .
38. Flor-García, M., Terreros-Roncal, J., Moreno-Jiménez, E.P., Ávila, J., Rábano, A., Llorens-Martín, M. Unraveling human adult hippocampal neurogenesis (2020) *Nature Protocols*, 15 (2), pp. 668-693.
39. Frezza, V., Pinto-Díez, C., Fernández, G., Soto, M., Martín, M.E., García-Sacristán, A., González, V.M. DNA aptamers targeting *Leishmania infantum* H3 protein as potential diagnostic tools (2020) *Analytica Chimica Acta*, 1107, pp. 155-163.
40. Fulgencio-Covián, A., Álvarez, M., Pepers, B.A., López-Márquez, A., Ugarte, M., Pérez, B., van Roon-Mom, W.M.C., Desviat, L.R., Richard, E. Generation of a gene-corrected human isogenic line (UAMi006-A) from propionic acidemia patient iPSC

- with an homozygous mutation in the PCCB gene using CRISPR/Cas9 technology (2020) *Stem Cell Research*, 49, art. no. 102055, Article
41. Fulgencio-Covián, A., Alonso-Barroso, E., Guenzel, A.J., Rivera-Barahona, A., Ugarte, M., Pérez, B., Barry, M.A., Pérez-Cerdá, C., Richard, E., Desviat, L.R. Pathogenic implications of dysregulated miRNAs in propionic acidemia related cardiomyopathy (2020) *Translational Research*, 218, pp. 43-56. Article
 42. Gabande-Rodríguez, Enrique; Gomez de las Heras, Manuel M.; Mittelbrunn, Maria; [Centro de Biología Molecular Severo Ochoa] Control of Inflammation by Calorie Restriction Mimetics: On the Crossroad of Autophagy and Mitochondria (2020) *Cells Review*, 9
 43. Gallego, I., Soria, M.E., García-Crespo, C., Chen, Q., Martínez-Barragán, P., Khalfoui, S., Martínez-González, B., Sanchez-Martin, I., Palacios-Blanco, I., De Ávila, A.I., García-Cehic, D., Esteban, J.I., Gómez, J., Briones, C., Gregori, J., Quer, J., Perales, C., Domingo, E. Broad and dynamic diversification of infectious hepatitis c virus in a cell culture environment (2020) *Journal of Virology*, 94 (6), art. no. e01856-19, . Article
 44. Gámez, Alejandra; Serrano, Mercedes, Gallego, Diana; Vilas, Alicia; Pérez, Belén; [Centro de Biología Molecular Severo Ochoa] New and potential strategies for the treatment of PMM2-CDG (2020) *Biochimica Et Biophysica Acta-general Subjects*Article, 1864
 45. García-Arriaza, J., Marín, M.Q., Merchán-Rubira, J., Mascaraque, S.M., Medina, M., Ávila, J., Hernández, F., Esteban, M. Tauopathy analysis in P301S mouse model of alzheimer disease immunized with DNA and MVA poxvirus-based vaccines expressing human full-length 4R2N or 3RC Tau proteins (2020) *Vaccines*, 8 (1), art. no. 127, .
 46. Garcia-Guerra, L., Nieto-Vázquez, I., Vila-Bedmar, R., Jurado-Pueyo, M., Zalba, G., Díez, J., Murga, C., Fernández-Veledo, S., Mayor, F., Jr., Lorenzo, M. Erratum: G protein-coupled receptor kinase 2 plays a relevant role in insulin resistance and obesity (Diabetes, (2010) 59, (2407-2417), 10.2337/db10-0771) (2020) *Diabetes*, 69 (11), p. 2538. Erratum
 47. García-López, Silvia; Martínez-Serrano, Alberto; [Centro de Biología Molecular Severo Ochoa] Lysosomal perturbations in human dopaminergic neurons derived from induced pluripotent stem cells with PARK2 mutation (2020) *Scientific Reports* Article, 10
 48. García-Manrique, P., Serrano-Pertierra, E., Lozano-Andrés, E., López-Martín, S., Matos, M., Gutiérrez, G., Yáñez-Mó, M., Blanco-López, M.C. Selected tetraspanins functionalized niosomes as potential standards for exosome immunoassays (2020) *Nanomaterials*, 10 (5), art. no. 971, .
 49. García-Quintans, N., Baquedano, I., Blesa, A., Verdú, C., Berenguer, J., Mencía, M. A thermostable DNA primase-polymerase from a mobile genetic element involved in defence against environmental DNA (2020) *Environmental Microbiology*,

50. Gómez, I., Rastrojo, A., Lorenzo-Díaz, F., Sánchez-Luque, F.J., MacÍas, F., Aguado, B., Valladares, B., Requena, J.M., López, M.C., Thomas, M.C. Trypanosoma cruzi Ikiakarora (TcIII) Draft Genome Sequence (2020) Microbiology Resource Announcements, 9 (27), art. no. e00453-20, .
51. Gómez, I., Rastrojo, A., Sanchez-Luque, F.J., Lorenzo-Díaz, F., Macías, F., Valladares, B., Aguado, B., Requena, J.M., López, M.C., Carmen Thomas, M. Draft Genome sequence of the trypanosoma cruzi B. M. López strain (TCIA), isolated from a Colombian patient (2020) Microbiology Resource Announcements, 9 (18), art. no. e00031-20, . Article
52. González-Amor, M., Vila-Bedmar, R., Rodrigues-Díez, R., Moreno-Carriles, R., Arcones, A.C., Cruces-Sande, M., Salaices, M., Mayor, F., Jr., Briones, A.M., Murga, C. Myeloid GRK2 regulates obesity-induced endothelial dysfunction by modulating inflammatory responses in perivascular adipose tissue (2020) Antioxidants, 9 (10), art. no. 953, pp. 1-17.
53. González-Llorente, L., Santacatterina, F., García-Aguilar, A., Nuevo-Tapióles, C., González-García, S., Tírpakova, Z., Toribio, M.L., Cuezva, J.M. Overexpression of mitochondrial if1 prevents metastatic disease of colorectal cancer by enhancing anoikis and tumor infiltration of NK cells (2020) Cancers, 12 (1), art. no. 22,
54. Gonzalez-Sanchez, L., Cobos-Fernandez, M.A., Lopez-Nieva, P., Villa-Morales, M., Stamatakis, K., Cuezva, J.M., Marin-Rubio, J.L., Vazquez-Dominguez, I., Gonzalez-Vasconcellos, I., Salido, E., Llamas, P., Lopez-Lorenzo, J.L., Santos, J., Fernandez-Piqueras, J. Exploiting the passenger ACO1-deficiency arising from 9p21 deletions to kill T-cell lymphoblastic neoplasia cells (2020) Carcinogenesis, 41 (8), pp. 1113-1122.
55. Gracia-Lopez, Silvia; Martinez-Serrano, Alberto; Pereira, Marta [Univ Autonoma Madrid, Dept Mol Biol], Gracia-Lopez, Silvia; Martinez-Serrano, Alberto; Pereira, Marta [Ctr Mol Biol Severo Ochoa UAM CSIC, Dept Mol Neuropathol], Asif, Afia; Heiskanen, Arto; Emneus, Jenny [DTU Bioengn, Dept Biotechnol & Biomed, Prod Storvet], Keller, Stephan S. [DTU Nanolab, Natl Ctr Nano Fabricat & Characterizat] Pyrolytic Carbon Nanograss Enhances Neurogenesis and Dopaminergic Differentiation of Human Midbrain Neural Stem Cells (2020) Advanced Healthcare Materials.;
56. Hampel, H., Caraci, F., Cuello, A.C., Caruso, G., Nisticò, R., Corbo, M., Baldacci, F., Toschi, N., Garaci, F., Chiesa, P.A., Verdooner, S.R., Akman-Anderson, L., Hernández, F., Ávila, J., Emanuele, E., Valenzuela, P.L., Lucía, A., Watling, M., Imbimbo, B.P., Vergallo, A., Lista, S., Alzheimer Precision Medicine Initiative (APMI) A Path Toward Precision Medicine for Neuroinflammatory Mechanisms in Alzheimer's Disease (2020) Frontiers in Immunology, 11, art. no. 456, .Review
57. Herreros-Cabello, A., Callejas-Hernández, F., Gironès, N., Fresno, M. Trypanosoma cruzi genome: Organization, multi-gene families, transcription, and biological implications (2020) Genes, 11 (10), art. no. 1196, pp. 1-26. Review
58. Hidalgo-Estévez, A.M., Stamatakis, K., Jiménez-Martínez, M., López-Pérez, R., Fresno, M. Cyclooxygenase 2-Regulated Genes an Alternative Avenue to the

Development of New Therapeutic Drugs for Colorectal Cancer (2020) *Frontiers in Pharmacology*, 11, art. no. 533, . Review

59. Janko Kajtez, Martínez-Serrano, Alberto; [Centro de Biología Molecular Severo Ochoa] 3D-Printed Soft Lithography for Complex Compartmentalized Microfluidic Neural Devices (2020) *Advanced Science*, Article
60. Jiménez-Martín, A., Saugar, I., Joseph, C.R., Mayer, A., Lehmann, C.P., Szakal, B., Branzei, D., Tercero, J.A. The Mgs1/WRNIP1 ATPase is required to prevent a recombination salvage pathway at damaged replication forks (2020) *Science Advances*, 6 (15), art. no. eaaz3327, .
61. Leuzzi, Vincenzo [Sapienza Univ Rome, Dept Human Neurosci], Karall, Daniela; Scholl-Burgi, Sabine [Med Univ Innsbruck, Div Inherited Metab Disorders, Clin Pediat], Stojiljkovic, Maja [Univ Belgrade, Inst Mol Genet & Genet Engn], Carducci, Carla [Sapienza Univ Rome, Dept Expt Med], Gundorova, Polina; Kutsev, Sergey, I; Polyakov, Alexander, V [Res Ctr Med Genet], Polak, Emil [Comenius Univ, Fac Nat Sci, Dept Mol Biol], Rohrbach, Marianne; Thony, Beat; Blau, Nenad [Univ Childrens Hosp, Div Metab], Skouma, Anastasia [Inst Child Hlth], Levy, Harvey L. [Harvard Med Sch, Boston Childrens Hosp, Div Genet & Genom], Christodoulou, John [Univ Melbourne, Murdoch Childrens Res Inst], Christodoulou, John [Univ Melbourne, Dept Pediat], Hillert, Alicia; Trefz, Friedrich K.; Hoffmann, Georg F.; Garbade, Sven F.; Blau, Nenad [Univ Hosp Heidelberg, Ctr Child & Adolescent Med, Div Child Neurol & Metab Med, Clin 1], Anikster, Yair; Eliyahu, Aviva; Kneller, Katya [Tel Aviv Univ, Edmond & Lily Safra Childrens Hosp, Sheba Med Ctr, Metab Dis Unit], Belanger-Quintana, Amaya [Hosp Ramon & Cajal, Serv Pediat, Unidad Enfermedades Metab], Burlina, Alberto [Univ Hosp, Dept Womans & Childs Hlth, Div Inherited Metab Dis], Burton, Barbara K.; Paras, Andrea [Ann & Robert H Lurie Childrens Hosp Chicago], Chiesa, Ana E. [Fdn Endocrinol Infantil FEI], Dordevic, Maja [Inst Mother & Child Healthcare Dr Vukan Cupic], Desviat, Lourdes R.; Perez, Belen [Univ Autonoma Madrid, Ctr Diagnost Enfermedades Mol, Ctr Biol Mol CSIC UAM, IdiPAz, CIBERER], Evers, Roeland A. F.; van Spronsen, Francjan [Univ Groningen, Univ Med Ctr Groningen, Beatrix Childrens Hosp, Sect Metab Dis], Fajkusova, Lena [Univ Hosp Brno, Ctr Mol Biol & Gene Therapy], Feillet, Francois; Namour, Fares [Univ Hosp Nancy, Reference Ctr Inherited Metab Dis], Bonfim-Freitas, Pedro E.; Santana-da Silva, Luiz C. [Fed Univ Para, Inst Biol Sci, Lab Inborn Errors Metab], Gizewska, Maria [Pomeranian Med Univ, Dept Pediat Endocrinol Diabetol Metab Dis & Card], Lichter-Konecki, Uta; Vockley, Jerry [UPMC, Childrens Hosp Pittsburgh], Muntau, Ania C. [Univ Med Ctr Hamburg Eppendorf, Univ Childrens Hosp], Oltarzewski, Mariusz [Inst Mother & Child Hlth, Dept Screening & Metab Diagnost], Porta, Francesco [AOU Citta Salute & Sci Torino, Dept Pediat], Specola, Norma [Hosp Ninos Sor Ludovica La Plata, Unidad Metab], Shen, Nan [Shanghai Jiao Tong Univ, Shanghai Childrens Med Ctr, Sch Med, Dept Infect Dis], Stoppioni, Vera [Azienda Osped Osped Riuniti Marche Nord, Ctr Screening Neonatale Reg Marche], Yu, Youngguo [Shanghai Jiao Tong Univ, Xinhua Hosp, Shanghai Inst Pediat Res, Dept Pediat Endocrinol Genet, Sch Med], Zschocke, Johannes [Med Univ Innsbruck, Inst Human Genet] The Genetic Landscape and Epidemiology of Phenylketonuria (2020) *American Journal of Human Genetics* Article
62. Lidón, Laia; Vergara, Cristina; Ferrer, Isidro; Avila, Jesús; Hernández, Félix; [Centro de Biología Molecular Severo Ochoa]; Rio, José A del; Gavín, Rosalina Tau Protein as a

New Regulator of Cellular Prion Protein Transcription (2020) Molecular Neurobiology Article

63. López de las Hazas, M.-C., Gil-Zamorano, J., Cofán, M., Mantilla-Escalante, D.C., García-Ruiz, A., del Pozo-Acebo, L., Pastor, O., Yañez-Mo, M., Mazzeo, C., Serra-Mir, M., Doménech, M., Valls-Pedret, C., Rajaram, S., Sabaté, J., Ros, E., Sala-Vila, A., Dávalos, A. One-year dietary supplementation with walnuts modifies exosomal miRNA in elderly subjects (2020) *European Journal of Nutrition*, .
64. López-Guerrero, J.A., de la Nuez, C., Praena, B., Sánchez-León, E., Krummenacher, C., Bello-Morales, R. Herpes simplex virus 1 spread in oligodendrocytic cells is highly dependent on MAI proteolipid (2020) *Journal of Virology*, 94 (4), art. no. e01739-19, .
65. Mascaraque, M., Delgado-Wicke, P., Nuevo-Tapióles, C., Gracia-Cazaña, T., Abarca-Lachen, E., González, S., Cuezva, J.M., Gilaberte, Y., Juarranz, Á. Metformin as an adjuvant to photodynamic therapy in resistant basal cell carcinoma cells (2020) *Cancers*, 12 (3), art. no. 668, .
66. Mate, Diana M.; Rivera, Noé R.; Sanchez-Freire, Esther; Berenguer, José; Hidalgo, Aurelio; [Centro de Biología Molecular Severo Ochoa] Thermostability enhancement of the *Pseudomonas fluorescens* esterase I by in vivo folding selection in *Thermus thermophilus*(2020) *Biotechnology and Bioengineering*.
67. Mencía, M. The archaeal-bacterial lipid divide, could a distinct lateral proton route hold the answer? (2020) *Biology Direct*, 15 (1), art. no. 7, Article
68. Neves, M., Perpiñá-Viciano, C., Penela, P., Hoffmann, C., Mayor, F. Modulation of CXCR4-Mediated Gi1 Activation by EGF Receptor and GRK2 (2020) *ACS Pharmacology and Translational Science*, 3 (4), pp. 627-634. Article
69. Nuevo-Tapióles, C., Santacatterina, F., Stamatakis, K., Núñez de Arenas, C., Gómez de Cedrón, M., Formentini, L., Cuezva, J.M. Coordinate β -adrenergic inhibition of mitochondrial activity and angiogenesis arrest tumor growth (2020) *Nature Communications*, 11 (1), art. no. 3606,
70. Palacios-García, J., Sanz-Flores, M., Asensio, A., Alvarado, R., Rojo-Berciano, S., Stamatakis, K., Paramio, J.M., Cano, A., Nieto, M.Á., García-Escudero, R., Mayor, F., Jr., Ribas, C. G-protein-coupled receptor kinase 2 safeguards epithelial phenotype in head and neck squamous cell carcinomas (2020) *International Journal of Cancer*, 147 (1), pp. 218-229.
71. Pérez-Luz, S., Loria, F., Katsu-Jiménez, Y., Oberdoerfer, D., Yang, O.-L., Lim, F., Muñoz-Blanco, J.L., Díaz-Nido, J. Altered secretome and ros production in olfactory mucosa stem cells derived from friedreich's ataxia patients (2020) *International Journal of Molecular Sciences*, 21 (18), art. no. 6662, pp. 1-22.
72. Pineda, M., Corvo, L., Callejas-Hernández, F., Fresno, M., Bonay, P. *Trypanosoma cruzi* cleaves galectin-3 N-terminal domain to suppress its innate microbicidal activity (2020) *Clinical and Experimental Immunology*, 199 (2), pp. 216-229.

73. Pisa, D., Alonso, R., Carrasco, L. Parkinson's disease: A comprehensive analysis of fungi and bacteria in brain tissue (2020) *International Journal of Biological Sciences*, 16 (7), pp. 1135-1152.
74. Poveda, C., Herreros-Cabello, A., Callejas-Hernández, F., Osuna-Pérez, J., Maza, M.C., Chillón-Marinas, C., Calderón, J., Stamatakis, K., Fresno, M., Gironèsid, N. Interaction of signaling lymphocytic activation molecule family 1 (SLAMF1) receptor with trypanosoma cruzi is strain-dependent and affects nadph oxidase expression and activity (2020) *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 14 (9), art. no. e0008608, pp. 1-22.
75. Povo-Retana, Adrian; Povo-Retana, Adrian; Bosca, Lisardo; Mojena, Marina [Instituto de Investigaciones Biomedicas Alberto Sols (IIBM)], Cuezva, Jose M.; Nuevo-Tapioles, Cristina [Consejo Superior de Investigaciones Cientificas] Specific effects of trabectedin and lurbinectedin on human macrophage function and fate—novel insights (2020) *Cancers*, 12 pp. 1-22 article
76. Praena, B., Bello-Morales, R., López-Guerrero, J.A. Hsv-1 endocytic entry into a human oligodendrocytic cell line is mediated by clathrin and dynamin but not caveolin (2020) *Viruses*, 12 (7), art. no. 734,
77. Ramírez, L., de Moura, L.D., Mateus, N.L.F., de Moraes, M.H., do Nascimento, L.F.M., de Jesus Melo, N., Taketa, L.B., Catecati, T., Huete, S.G., Penichet, K., Piranda, E.M., de Oliveira, A.G., Steindel, M., Barral-Netto, M., do Socorro Pires e Cruz, M., Barral, A., Soto, M. Improving the serodiagnosis of canine *Leishmania infantum* infection in geographical areas of Brazil with different disease prevalence (2020) *Parasite Epidemiology and Control*, 8, art. no. e00126,
78. Rangel-Guerrero, S.I., Franco-Urquijo, P.A., Martínez-Salas, E., Alvarez-Salas, L.M. Structural insights of the pre-let-7 interaction with LIN28B (2020) *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids*, 40 (2), pp. 194-211. Article
79. Rodríguez-Izquierdo I, Serramia MJ, Gómez R, De La Mata, F.J., Bullido, M. J.; Muñoz-Fernández MA [Centro de Biología Molecular Severo Ochoa] Gold Nanoparticles Crossing Blood-Brain Barrier Prevent HSV-1 Infection and Reduce Herpes Associated Amyloid-beta secretion (2020) *Journal of Clinical Medicine* Article, 9
80. Rodríguez-Matellán, A., Alcazar, N., Hernández, F., Serrano, M., Ávila, J. In Vivo Reprogramming Ameliorates Aging Features in Dentate Gyrus Cells and Improves Memory in Mice (2020) *Stem Cell Reports*, 15 (5), pp. 1056-1066.
81. Rodríguez-Matellán, A., Avila, J., Hernández, F. Overexpression of GSK-3 β in Adult Tet-OFF GSK-3 β Transgenic Mice, and Not During Embryonic or Postnatal Development, Induces Tau Phosphorylation, Neurodegeneration and Learning Deficits (2020) *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 13, art. no. 561470, .
82. Ros, M., Carrascosa, J.M. Current nutritional and pharmacological anti-aging interventions (2020) *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*, 1866 (3), art. no. 165612, . Review

83. Rubio, C., Puerto, M., García-Rodríguez, J.J., Lu, V.B., García-Martínez, I., Alén, R., Sanmartín-Salinas, P., Toledo-Lobo, M.V., Saiz, J., Ruperez, J., Barbas, C., Menchén, L., Gribble, F.M., Reimann, F., Guijarro, L.G., Carrascosa, J.M., Valverde, Á.M. Impact of global PTP1B deficiency on the gut barrier permeability during NASH in mice (2020) *Molecular Metabolism*, 35, art. no. 100954,
84. Ruiz-Márvez, E., Ramírez, C.A., Rodríguez, E.R., Flórez, M.M., Delgado, G., Guzmán, F., Gómez-Puertas, P., Requena, J.M., Puerta, C.J. Molecular characterization of TC964, a novel antigenic protein from trypanosoma cruzi (2020) *International Journal of Molecular Sciences*, 21 (7), art. no. 2432, pp. 1-19.
85. Sánchez-Costa, Mercedes; Berenguer, José [Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CBM)] Nitrate respiration in thermus thermophilus nar1: From horizontal gene transfer to internal evolution (2020) *Genes*, 11 . pp. 1,16Review
86. Sánchez-González, C., Nuevo-Tapióles, C., Herrero Martín, J.C., Pereira, M.P., Serrano Sanz, S., Ramírez de Molina, A., Cuezva, J.M., Formentini, L. Dysfunctional oxidative phosphorylation shunts branched-chain amino acid catabolism onto lipogenesis in skeletal muscle (2020) *EMBO Journal*, 39 (14), art. no. e103812.
87. Sánchez-León, E., Bello-Morales, R., López-Guerrero, J.A., Poveda, A., Jiménez-Barbero, J., Gironès, N., Abrusci, C. Isolation and characterization of an exopolymer produced by *Bacillus licheniformis*: In vitro antiviral activity against enveloped viruses (2020) *Carbohydrate Polymers*, 248, art. no. 116737, . Article
88. Sanchiz, Á., Morato, E., Rastrojo, A., Camacho, E., la Fuente, S.G., Marina, A., Aguado, B., Requena, J.M. The experimental proteome of *Leishmania infantum* promastigote and its usefulness for improving gene annotations (2020) *Genes*, 11 (9), art. no. 1036, pp. 1-20.
89. Serramito-Gómez, I., Boada-Romero, E., Villamuera, R., Fernández-Cabrera, Á., Cedillo, J.L., Martín-Regalado, Á., Carding, S., Mayer, U., Powell, P.P., Wileman, T., García-Higuera, I., Pimentel-Muiños, F.X. Regulation of cytokine signaling through direct interaction between cytokine receptors and the ATG16L1 WD40 domain (2020) *Nature Communications*, 11 (1), art. no. 5919,
90. Solana, J.C., Ramírez, L., Cook, E.C.L., Hernández-García, E., Sacristán, S., Elena Martín, M., González, V.M., Reguera, R.M., Balaña-Fouce, R., Fresno, M., Requena, J.M., Iborra, S., Soto, M. Subcutaneous immunization of leishmania HSP70-II null mutant line reduces the severity of the experimental visceral leishmaniasis in BALB/c mice (2020) *Vaccines*, 8 (1), art. no. 141,
91. Soto, M., Ramírez, L., Solana, J.C., Cook, E.C.L., Hernández-García, E., Charro-Zanca, S., Redondo-Urzaínqui, A., Reguera, R.M., Balaña-Fouce, R., Iborra, S. Resistance to Experimental Visceral Leish maniasis in Mice Infected With *Leishmania infantum* Requires *Batf3* (2020) *Frontiers in Immunology*, 11, art. no. 590934,
92. Strauss, M., Palma-Vega, M., Casares-Marfil, D., Bosch-Nicolau, P., Lo Presti, M.S., Molina, I., González, C.I., Paglini, P.A., Schijman, A.G., Robello, C., Echeverría, L.E., Vargas-Alarcón, G., Calzada, J.E., Fernández-Mestre, M., Fresno, M., Pinazo, M.J., Martín, J., Acosta-Herrera, M., Chagas Genetics CYTED Network Genetic

- polymorphisms of IL17A associated with Chagas disease: results from a meta-analysis in Latin American populations (2020) *Scientific Reports*, 10 (1), art. no. 5015.
93. Suarez, Henar; López Martín, Soraya, Toribio, Victor;Zamai, Moreno, Hernández Riquer, M Victoria, Genis, Laura, [Centro de Biología Molecular Severo Ochoa] Arroyo, Alicia G.; Yanez-Mo, Maria; [Centro de Investigaciones Biológicas Margarita Salas]Regulation of MT1-MMP Activity through Its Association with ERMs (2020) *Cells* Article,9
 94. Tamayo, M., Fulgencio-Covián, A., Navarro-García, J.A., Val-Blasco, A., Ruiz-Hurtado, G., Gil-Fernández, M., Martín-Nunes, L., Lopez, J.A., Desviat, L.R., Delgado, C., Richard, E., Fernández-Velasco, M. Intracellular calcium mishandling leads to cardiac dysfunction and ventricular arrhythmias in a mouse model of propionic academia (2020) *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*, 1866 (1), art. no. 165586,
 95. Toribio, R., Díaz-López, I., Berlanga, J.J., Molina-Jiménez, F., Majano, P., Ventoso, I. Naturally occurring and engineered alphaviruses sensitive to double-stranded-RNA-activated protein kinase show restricted translation in mammalian cells, increased sensitivity to interferon, and marked oncotropism (2020) *Journal of Virology*, 94 (3), art. no. e01630-19,
 96. Torresano, L., Nuevo-Tapioles, C., Santacatterina, F., Cuezva, J.M. Metabolic reprogramming and disease progression in cancer patients (2020) *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*, 1866 (5), art. no. 165721, .Review
 97. Torres-Gómez, A., Sánchez-Trincado, J.L., Toribio, V., Torres-Ruiz, R., Rodríguez-Perales, S., Yáñez-Mó, M., Reche, P.A., Cabañas, C., Lafuente, E.M. RIAM-VASP Module Relays Integrin Complement Receptors in Outside-In Signaling Driving Particle Engulfment (2020) *Cells*, 9 (5),
 98. Vaes, Laurien; Pérez, Belén; Morava, Eva [Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CBM)] PMM2-CDG caused by uniparental disomy: Case report and literature review (2020) *Jimd Reports*, 54 pp. 16-21
 99. Valbuena, Alejandro; Mateu, Mauricio G. [Univ Autonoma Madrid, Ctr Biol Mol Severo Ochoa], Maity, Sourav; Roos, Wouter H. [Univ Groningen, Zernike Inst, Mol Biofys] Visualization of Single Molecules Building a Viral Capsid Protein Lattice through Stochastic Pathways 2020 *Acs Nano* Article, 14
 100. Valero, M.A., Gironès, N., Reguera-Gomez, M., Pérez-Crespo, I., López-García, M.P., Quesada, C., BARGUES, M.D., Fresno, M., Mas-Coma, S. Impact of fascioliasis reinfection on *Fasciola hepatica* egg shedding: relationship with the immune-regulatory response (2020) *Acta Tropica*, 209, art. no. 105518,
 101. Vila-Bedmar, R., Cruces-Sande, M., Arcones, A.C., Willemen, H.L.D.M., Prieto, P., Moreno-Indias, I., Díaz-Rodríguez, D., Francisco, S., Jaén, R.I., Gutiérrez-Repiso, C., Heijnen, C.J., Boscá, L., Fresno, M., Kavelaars, A., Mayor, F., Jr., Murga, C. GRK2 levels in myeloid cells modulate adipose-liver crosstalk in high fat diet-induced obesity. *Cell Mol Life Sci.* 2020 Dec;77(23):4957-4976

102. Vilas, A.; Yuste-Checa, P.; Gallego, D.; Desviat, L. R.; Ugarte, M.; Perez-Cerda, C.; Gamez, A.; Pérez, B.; [Centro de Biología Molecular Severo Ochoa] Proteostasis regulators as potential rescuers of PMM2 activity (2020) *Biochimica Et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease* Article, 1866
103. Villa González, M., Vallés-Saiz, L., Hernández, I.H., Ávila, J., Hernández, F., Pérez-Álvarez, M.J. Focal cerebral ischemia induces changes in oligodendrocytic tau isoforms in the damaged area (2020) *GLIA*, 68 (12), pp. 2471-2485.
104. Yahyaoui, Raque; Ruiz-Sala, Pedro; Pérez, Belén; [Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CBM)]; González-Lamuño, Domingo Metabolic serendipities of expanded newborn screening (2020) *Genes*

**TESIS DOCTORALES PRESENTADAS DIRIGIDAS
POR EL PERSONAL DEL IUBM en 2020**

PROGRAMA DE DOCTORADO DE BIOCIENCIAS MOLECULARES				
Primer apellido	Segundo apellido	Nombre	Título de la tesis	Director/es
Rothenbücher		Theresa Sarah Petra	Organoides cerebrales modificados con técnicas de ingeniería: Desarrollo de un modelo de cerebro humano de mayor tamaño in vitro.	Martinez Serrano, Alberto y Marta Pérez Pereira
Pérez	Liébana	Irene	The mitochondrial aspartate-glutamate carrier Aralar/AGC1 controls neuronal respiration and (beta)-Hydroxybutyrate rescues brain defects caused by AGC1 deficiency.	Satrustegui Gil Delgado, Jorgina y Beatriz Pardo
Rocha	Muñoz	Andrés de la	Fisiopatología del transportador neuronal de glicina GlyT2: regulación y estudio de mutantes asociados a hiperplexia.	Lopez Corcuera, Beatriz y Carmen Aragón
García	Rodríguez	Alberto	Envejecimiento, Alzheimer y reprogramación celular in vivo. Efecto de la sobreexpresión de GSK-3B y de los factores de Yamanaka en el sistema nervioso central.	Hernandez Perez, Felix
Merchán	Rubira	Jesús	Caracterización de un modelo murino de taupatía tau-P301S. Alteraciones en el sistema nervioso periférico y central	Jesús Ávila de Grado y Félix Hernández
Charlotte		Dessaux	Dinámica de proteínas del estresosoma de Listeria monocytogenes en respuesta a estrés osmótico y el ambiente intracelular eucariota.	Pucciarelli Morrone, Maria Graciela y Francisco García del Portillo
Briso-Montiano	Pastrana	Álvaro	DESARROLLO DE MODELOS PARA LA EVALUACIÓN DE TERAPIAS CON CHAPERONAS FARMACOLÓGICAS EN ACIDURIA METILMALÓNICA Y DEFICIENCIA EN FOSFOMANOMUTASA	Perez Gonzalez, Maria Belen
Concepción	Arcones	Alba	Efecto de los niveles de GRK2 en la modulación de la homeostasis glucémica en situaciones fisiopatológicas.	Murga Montesinos, Cristina y Federico Mayor Menéndez
Jiménez	Saucedo	Tamara	Papel de la regulación traduccional dependiente de eIF2"alfa" en envejecimiento	Miguel A. Rodríguez Gabriel y Juan José Berlanga
Esparza	Moltó	Pau Bernat	Expresión específica de tejido del factor inhibidor 1 de la ATPasa y su papel en función neuronal.	Cuezva Marcos, Jose Manuel

Alonso	Barroso	Esmeralda	Estudios fisiopatológicos para la búsqueda de nuevas dianas terapéuticas en acidemia propiónica mediante la caracterización del modelo murino y el desarrollo de nuevos modelos celulares humanos basados en iPSCs.	Ruiz Desviat, Lourdes y Eva M ^a Richard
--------	---------	-----------	---	--

PROGRAMA DE DOCTORADO DE MICROBIOLOGIA

Primer apellido	Segundo apellido	Nombre	Título de la tesis	Director/es
Sánchez		Mercedes	Estudio y desarrollo de nuevas herramientas para la exploración de ambientes extremos	Hidalgo Huertas, Aurelio
Praena		Beatriz	Estudio de la infección del virus Herpes simplex tipo 1 en oligodendrocitos humanos: entrada viral y antivirales	Bello-Morales, Raquel y José A. López Guerrero