



PRINCIPE FELIPE
CENTRO DE INVESTIGACION

Memoria Científica | 2009
Scientific Report

Índice

Index

1. Presentación / <i>Presentation</i>	04
2. Introducción / <i>Introduction</i>	08
3. Gobierno / <i>Governing bodies</i>	12
4. Programas científicos / <i>Scientific programmes</i>	16
4.1. Programa de Medicina Regenerativa / <i>Regenerative Medicine Programme</i>	18
4.2. Programa de Descubrimiento de Nuevos Fármacos / <i>Drug Discovery Programme</i>	48
4.3. Programa de Biomedicina / <i>Biomedicine Programme</i>	74
4.4. Servicios Tecnológicos / <i>Technological Services</i>	98
5. Actividad científica / <i>Scientific activity</i>	118
5.1. Producción científica / <i>Scientific production</i>	120
5.1.1. Publicaciones / <i>Publications</i>	120
5.1.2. Patentes / <i>Patents</i>	120
5.2. Financiación competitiva / <i>Competitive financing</i>	121
5.3. Colaboraciones científicas / <i>Scientific collaboration</i>	142
5.4. Premios / <i>Awards</i>	146
6. Hechos y cifras / <i>Facts and figures</i>	148
6.1. Personal y administración / <i>Personnel and administration</i>	150
6.2. Programa docente / <i>Training programme</i>	156
6.3. Patrocinios y donaciones / <i>Sponsorship and donations</i>	161
6.4. Actividades de divulgación científica / <i>Science outreach activities</i>	162
6.5. Presencia en medios de comunicación / <i>Presence in the press</i>	164

1. PRESENTATION
2. INTRODUCTION
3. GOVERNING BODIES
4. SCIENTIFIC PROGRAMMES
<p>REGENERATIVE MEDICINE <i>Nest, Stem Cell Bank, Molecular Neurotechnology, Biomaterials, HESC/iSC Differentiation, Epigenetic Architecture, Cellular Regeneration, Cardioregeneration, Cellular Morphology, Dynamics, Stem Cell Differentiation</i></p> <p>DRUG DISCOVERY <i>Sensory Biology, RNA Transport, Epithelial Cell Biology, Peptides and Proteins, Structural Biology, Organic Molecules, Mol. Structure and Simulation, Polymer Therapeutics, Bioinformatics and Genomics</i></p> <p>BIOMEDICINE <i>Molecular Biology of Cancer, Cellular and Molecular Biology, Neurobiology, Cellular Pathology, Multiple Sclerosis, Autoimmune Pathology, Cellular Biology, Molecular Genetics, Cellular Organisation, Molecular Recognition</i></p> <p>TECHNOLOGICAL SERVICES <i>Proteomics, Sequencing, Microarray Analysis, Peptide Synthesis, Electron Microscopy, Molecular Screening, Confocal Microscopy, Nuclear Magnetic Resonance, Radioactivity Protection</i></p> <p>5. SCIENTIFIC ACTIVITY <i>Scientific production, Competitive financing, Scientific collaboration, Awards</i></p> <p>6. FACTS AND FIGURES <i>Personnel and administration, Training programme, Sponsorship and donations, Science outreach activities, Presence in the press</i></p>

A punto de culminar la primera década del siglo XXI el balance que podemos extraer de la gestión realizada por el Consell en el campo de la investigación sanitaria y biomédica ha de calificarse como de muy positivo.

El presente siglo arrancó con el convencimiento de que la sociedad valenciana no podía seguir creciendo con fortaleza sin prestar una mayor atención a la investigación científica, al desarrollo tecnológico y a la innovación. La respuesta que dio el gobierno valenciano a esta necesidad fue convertir la política de I+D+i en uno de los pilares básicos de su acción política, sobre todo en un campo tan sensible desde un punto de vista social como el sanitario.

Estábamos convencidos de que potenciando la investigación no sólo avanzábamos en la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades; sino que además mejorábamos la calidad de la vida de nuestros pacientes y dinamizábamos nuestro sistema sanitario.

El esfuerzo realizado en este campo se ha traducido, en apenas dos lustros, en una inversión global de casi 280 millones de euros. De ellos la mitad se ha destinado a la construcción de nuevos centros de investigación y el resto a la "generación de conocimiento".

Hoy la sanidad valenciana cuenta con un Plan estratégico que recoge los grandes objetivos y líneas de trabajo que nos hemos marcado a corto y medio plazo. También disponemos de un Catálogo de la Investigación que recoge la actividad y productividad investigadora de la Conselleria de Sanitat. Además disponemos del llamado Mapa de la Investigación Sanitaria y Biomédica (MISABIO), que gestiona la investigación sanitaria y biomédica de forma multicéntrica, multidisciplinar y multisectorial. Asimismo hemos puesto en marcha un Consejo

Now as we are finishing the first decade of the 21st century, we can describe the outcome of the Regional Valencian Government in the field of healthcare and biomedical research as very positive.

This new century commenced with the conviction that the Valencian society could not continue to grow strongly if it did not pay more attention to scientific research, technological development and innovation. The Regional Valencian Government's response to this need developed into an R&D+i policy, which has become one of the basic pillars of its political action, and particularly in a difficult field like health care from a social viewpoint.

We are convinced that promoting research not only enables us to advance in the prevention, diagnosis and treatment of diseases, but also helps us improve our patients' quality of life and to make our health system more forceful.

After only ten years, the efforts made in this field have been converted into an overall investment of almost 280 million euros. Of this amount, half has been used to build new research centers, while the rest has been employed for "knowledge generation".

Today, Valencian health care has a strategic plan which includes the main short- and mid-term objectives and work lines. We also have a Research Catalog that covers the Regional Valencian Ministry of Health's research activity and productivity, and MISABIO (Healthcare and Biomedical Research map) that manages healthcare and biomedical research in a multi-center, multidisciplinary and multi-sectorial fashion. Similarly, we have established a Health Sciences Research Counseling Committee, and a Foundation that promotes healthcare and biomedical research in the Valencian Community. To these initiatives, we add the three research centers opened since 2005.

1



Manuel Cervera Taulet

Conseller de Sanitat / *Regional Minister for Health*

Asesor de Investigación en Ciencias de la Salud, así como una Fundación que fomenta la Investigación Sanitaria y Biomédica en nuestra Comunidad. A estas iniciativas habría que añadir los tres centros de investigación que se han ido poniendo en marcha desde el año 2005.

Por tanto, los resultados de la política diseñada por el Consell en esta materia son tangibles, lo que denota la seriedad, el rigor y el alto grado de compromiso que han adquirido los poderes públicos valencianos con la comunidad científica.

De esta política quiero resaltar por su trascendencia el papel que ha desarrollado en estos años nuestro "buque insignia", el Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF).

La investigación de vanguardia que ha venido realizando esta institución, en campos como el de la medicina regenerativa, lo han convertido en un referente científico dentro y fuera de nuestras fronteras; permitiendo por extensión que hoy la Conselleria de Sanidad sea un ejemplo y un referente para todo el Sistema Nacional de Salud.

Hoy tengo el orgullo de presentar la Memoria de actividad de este centro, correspondiente al año 2009. Una Memoria que ha sido planteada desde la perspectiva de la llamada "Gestión del conocimiento", y por tanto desde la óptica de una organización que se esfuerza por compartir, de forma estructurada, selectiva y permanente, todo el conocimiento que es capaz de generar su capital humano.

El balance de resultados no puede ser más satisfactorio. La producción científica del CIPF durante el año 2009 puede resumirse en tres cifras: ha participado en 188 proyectos de investigación; ha publicado 198 trabajos en revistas especializadas de todo el mundo y ha solicitado tres patentes como fruto de los resultados obtenidos en investigación traslacional.

Presentación *Presentation*

Therefore, the results of the Regional Valencian Government's policies in such matters are tangible, which suggest the seriousness, rigor and extent of the commitment that the Valencian public authorities have made with the scientific community.

I wish to stress the role within this policy that our "flagship", the Príncipe Felipe Research Center (CIPF), has played in the last few years given its significance.

The avant-garde research that CIPF has been undertaking in fields like regenerative medicine has made it a scientific reference both inside and outside our frontiers and, by extension, these circumstances have broadened and enabled the Regional Valencian Ministry of Health to become an example and reference for the whole National Health System today.

Today it is my great privilege to present the 2009 Report of CIPF's activities. This report has been considered from the perspective of the so-called "Knowledge Management" and, therefore, from the viewpoint of an organization that has made great efforts to structurally, selectively and permanently share all the knowledge that its human capital is capable of generating.

Its outcomes cannot be more satisfactory. CIPF's scientific production in 2009 can be summarized in three figures: it has participated in 188 research projects; it has published 198 works in specialized journals worldwide; and it has applied for 3 patents thanks to the results it has obtained in research transfer.

The reader will value its projects after reading this monograph. This monograph rigorously and thoroughly analyzes all its research lines, and assesses the extent to which its objectives have been reached. Thus the reader will gain an objective and critical view of an organization which each year sets an ambitious

Estos proyectos son los que el lector va a poder valorar tras la lectura de esta monografía. Una monografía en la que se analizan, de forma rigurosa y exhaustiva, todas sus líneas de investigación y se evalúa el grado de cumplimiento de sus objetivos. El lector, por tanto, obtendrá una visión objetiva y crítica de una organización que se propone todos los años el ambicioso reto de mantenerse a la vanguardia en el campo de la biomedicina.

Como Conseller de Sanidad y a la vista de los resultados obtenidos, no puedo sino mostrar mi enorme optimismo y esperanza respecto al futuro del Centro de Investigación Príncipe Felipe y sobre todo respecto a la consolidación y avance de la investigación sanitaria y biomédica en la Comunidad Valenciana.

6

Desde estas líneas quiero expresar mi apoyo y mi confianza hacia el equipo de profesionales que trabajan en sus instalaciones y que consiguen, con ilusión, esfuerzo y dedicación, hacer cada día un poco más real ese futuro libre de enfermedades que tanto ambicionamos.

challenge to remain in an avant-garde position in the biomedicine field.

So as Regional Valencian Minister of Health, and with the results obtained, I can do no other than express my unflagging optimism and hope in CIPF's future, particularly in the consolidation and progress achieved by the healthcare and biomedical research in the Valencian Community.

With these few lines I wish to offer my support and show my confidence to a team of professionals who work in CIPF's installations and who, thanks to their enthusiasm, efforts and dedication, manage to come closer to the disease-free future we so desire and make it seem more real with each passing day.

1. PRESENTATION

2. INTRODUCTION

3. GOVERNING BODIES

4. SCIENTIFIC PROGRAMMES

REGENERATIVE MEDICINE

Net Stem Cell Bank
Molecular Neurotechnology
Biomaterials
HESC/PSC Differentiation
Epigenetic Architecture
Cellular Reprogramming
Cardioregeneration
Cellular Morphology
Cytomics
Stem Cell Differentiation

DRUG DISCOVERY

Sensory Biology
RNA Transport
Epithelial Cell Biology
Peptides and Proteins
Structural Biology
Organic Molecules
Mol. Structure and Simulation
Polymer Therapeutics
Bioinformatics and Genomics

BIOMEDICINE

Molecular Biology of Cancer
Cellular and Molecular Biology
Neurobiology
Cellular Pathology
Multiple Sclerosis
Autoimmune Pathology
Cellular Biology
Molecular Genetics
Cellular Organisation
Molecular Recognition

TECHNOLOGICAL SERVICES

Proteomics
Sequencing
Microarray Analysis
Peptide Synthesis
Electron Microscopy
Molecular Screening
Confocal Microscopy
Nuclear Magnetic Resonance
Radioactivity Protection

5. SCIENTIFIC ACTIVITY

Scientific production
Competitive financing
Scientific collaboration
Awards

6. FACTS AND FIGURES

Personnel and administration
Training programme
Sponsorship and donations
Science outreach activities
Presence in the press

1. PRESENTATION
2. INTRODUCTION
3. GOVERNING BODIES
4. SCIENTIFIC PROGRAMMES
REGENERATIVE MEDICINE <i>Nat. Stem Cell Bank Molecular Neurotechnology Biomaterials hESC/iPSC Differentiation Epigenetic Architecture Cellular Reprogramming Cardiogenesis Cellular Morphology Cytomics Stem Cell Differentiation</i>
DRUG DISCOVERY <i>Sensory Biology RNA Transport Epithelial Cell Biology Peptides and Proteins Structural Biology Organic Molecules Mol. Structure and Simulation Polymer Therapeutics Bioinformatics and Genomics</i>
BIOMEDICINE <i>Molecular Biology of Cancer Cellular and Molecular Biology Neurobiology Cellular Pathology Multiple Sclerosis Autoimmune Pathology Cellular Biology Molecular Genetics Cellular Organisation Molecular Recognition</i>
TECHNOLOGICAL SERVICES <i>Proteomics Sequencing Microarray Analysis Peptide Synthesis Electron Microscopy Molecular Screening Confocal Microscopy Nuclear Magnetic Resonance Radioactivity Protection</i>
5. SCIENTIFIC ACTIVITY <i>Scientific production Competitive financing Scientific collaboration Awards</i>
6. FACTS AND FIGURES <i>Personnel and administration Training programme Sponsorship and donations Science outreach activities Presence in the press</i>

El año 2009 ha sido para el Centro de Investigación Príncipe Felipe un año más en la consolidación de su actividad científica a nivel nacional e internacional. Cuatro años después de la inauguración de sus nuevas instalaciones, el CIPF ha continuado con una trayectoria caracterizada por un buen nivel de rendimiento, y ha afianzado su posición a nivel nacional e internacional, con el mantenimiento de los distintos indicadores de calidad en su tarea investigadora.

Dentro de esta actividad, el CIPF ha sido protagonista de relevantes avances científicos durante 2009. En el Programa de Medicina Regenerativa destacan resultados como la presentación en la Conselleria de Sanitat de la obtención de la primera línea celular en Europa sin destruir el embrión, o el hallazgo del funcionamiento de un gen implicado en la diferenciación hacia neuronas de las células madre del cerebro. Asimismo, el CIPF ha presentado avances respecto a la aplicación de células madre adultas para el potencial tratamiento futuro de la Esclerosis Múltiple, y ha llevado a cabo progresos en las nuevas vías de tratamiento de otras patologías como el infarto de miocardio.

Nuestros laboratorios han sido la sede principal de otros proyectos de gran relevancia internacional como el diseño de una base de datos para el desarrollo de fármacos en abierto contra enfermedades tropicales, o la identificación de un mecanismo implicado en la regulación de la muerte celular, hecho que supone un paso más en la búsqueda de tratamientos más efectivos para enfermedades como el cáncer. Respecto al uso de los servicios ofrecidos por el Centro, destacan nuestras herramientas bioinformáticas, en particular una de ellas dedicada al análisis de genes que se ha convertido durante 2009 en una de las más citadas de su categoría, y en una de las más usadas por parte de investigadores para la obtención de los resultados de sus artículos científicos.

For the Príncipe Felipe Research Centre (CIPF), 2009 has been another year towards consolidating this centre's research activity at both national and international levels. Four years after it opened its new premises, CIPF has continued its course, which is characterized by a good level of performance. CIPF has also strengthened its position nationally and internationally by maintaining various quality indicators of its research work.

As part of this research activity, CIPF has led some important scientific advances in 2009. Some of its results stand out in the Regenerative Medicine Program, such as the presentation in the Regional Ministry of Health of the first cell line obtained in Europe in which no embryos are destroyed, or the discovery of a gene involved in differentiation to brain stem cell neurons. Likewise, CIPF has presented other advances in terms of the application of adult stem cells for the potential future treatment for multiple sclerosis, and has progressed in new treatment forms for other pathologies such as myocardial infarction.

Our laboratories have been the main setting for other projects of much international importance, such as the creation of a database to develop open-label drugs against tropical diseases, or the identification of a mechanism involved in regulating cell death, which is another step forward in the search for more effective treatments for diseases like cancer. With regard to the use of CIPF's services, our bioinformatics tools stand out, particularly that dedicated to genes analysis which, in 2009, became one of the most cited in its category and one of the most widely used by researchers to obtain results for their scientific articles.

For the purpose of supporting and encouraging this scientific work, CIPF has once again opted for state-of-the-art equipment. In this way, in 2009 CIPF has acquired, installed and set up an IVIS-SPECTRUM in vivo optical image system, which was granted through the Carlos III Health Institute as part of its call for

2



Rubén Moreno Palanques

Director General / General Director

Con el objetivo de apoyar e impulsar este trabajo científico, el CIPF ha apostado una vez más por un equipamiento de vanguardia. De esta forma, durante 2009 el Centro ha adquirido, instalado y puesto en marcha un sistema de imagen óptica in vivo IVIS-SPECTRUM, concedido a través del Instituto de Salud Carlos III en su convocatoria de infraestructuras científico-tecnológicas para centros del Sistema Nacional de Salud. Este equipamiento proporciona un método no invasivo para la evaluación de los procesos biológicos en modelos animales, plantas, células y bacterias. Otra muestra de la voluntad de creación de nuevas unidades para el fomento de la actividad científica es la apuesta por unas salas blancas, con una superficie de más de 300 metros cuadrados que albergarán en un futuro la preparación de células para los primeros ensayos clínicos en terapia celular.

Dentro de este crecimiento, el CIPF ha dado la bienvenida durante el año 2009 a dos nuevos laboratorios: el Laboratorio de Diferenciación hESC/iPSC y el Laboratorio de Arquitectura Epigenética. Procedentes de la Universidad de Newcastle, estos dos grupos de investigación han reforzado el área de Medicina Regenerativa y han comenzado su andadura en el CIPF con importantes aportaciones a la actividad científica.

Respecto a la financiación del Centro, la mayor parte procede de la aportación que realiza la Generalitat a través de la Conselleria de Sanitat, así como del Programa de Medicina Regenerativa, fruto del acuerdo de colaboración entre el Instituto de Salud Carlos III y la Conselleria de Sanitat para la investigación en este campo. Otra parte significativa del presupuesto del CIPF proviene de la participación de los grupos de investigación del centro en las convocatorias para ayudas a proyectos, contratación de personal y adquisición de equipamiento. Así, durante el año 2009, el CIPF ha participado en 188 proyectos financiados por entidades públicas y privadas, cifra que mantiene el nivel de años

Introducción *Introduction*

scientific-technological infrastructure for National Health System Centers. This equipment provides an non invasive method to assess biological processes in animal, plant, cell and bacteria models. Another example of the willingness to create new units to promote scientific activity has been the clean room option with a surface area of more than 300 square meters, which will be used in the future for preparing cells for preliminary clinical trials in cell therapy.

As part of its growth process, CIPF welcomed two new laboratories in 2009: the hESC/iPSC Differentiation Laboratory and the Epigenetic Architecture Laboratory. These two research groups from Newcastle University have reinforced the area of Regenerative Medicine, and both have commenced their course at CIPF with important contributions to scientific activity.

As regards this center's financing, most is derived from the contributions made by the Regional Valencian Government through its Regional Ministry of Health, and also from the Regenerative Medicine Program thanks to a collaboration agreement between the Carlos III Health Institute and the Regional Ministry of Health for research in this field. Another significant part of CIPF's budget comes from the calls for project aid, personnel contracts and equipment acquisition which the center's research groups apply for. Thus in 2009, CIPF participated in 188 projects financed by public and private organizations; this figure matches those of previous years, and is higher than the 173 projects in 2007, and represents an increase of more than 20% if compared with the 154 projects in 2006.

As regards volume of scientific production, this being one of the main activity indicators for a research center, CIPF achieved a total of 198 scientific publications in 2009, of which the vast majority were accepted in international journals. With these publications, the research staff members in this Center have

anteriores, y que supone un considerable aumento respecto a los 173 del año 2007, y un incremento de más del 20% respecto a los 154 proyectos vigentes durante el año 2006.

En cuanto al volumen de producción científica, que constituye uno de los principales indicadores de la actividad de un centro de investigación, el CIPF ha conseguido durante el año 2009 un total de 198 publicaciones científicas, la inmensa mayoría en revistas internacionales. El personal investigador del Centro ha logrado con estas publicaciones un excelente resultado que mantiene el nivel del año anterior, y que representa un continuo ascenso y una tendencia creciente respecto a las 185 publicaciones del año 2007 o las 172 publicaciones del año 2006. Por lo que respecta a la distribución por áreas del trabajo científico, destaca el Programa de Medicina Regenerativa, responsable del 46% de las publicaciones del Centro.

Entre otros indicadores del potencial científico del CIPF se encuentran la solicitud de tres patentes durante el año 2009, dos de ellas nacionales y una extensión internacional PCT, resultados relevantes en materia de investigación traslacional, que evidencian los frutos de un trabajo enfocado a la aplicación clínica de los resultados obtenidos.

Para alcanzar todos estos objetivos ha sido necesario el esfuerzo de los grupos de investigación que integran los 29 laboratorios vigentes en 2009, así como el personal de los 10 servicios tecnológicos que apoyan el trabajo de los mismos.

En materia de fomento de la cooperación entre instituciones para el desarrollo del trabajo científico, el CIPF ha suscrito a lo largo de 2009, 21 acuerdos y convenios de colaboración con otras entidades dedicadas al desarrollo de la actividad científica, así como 10 contratos con empresas. Asimismo es relevante la participación del CIPF en estructuras estables de investigación cooperativa que dan muestra de la colaboración e integración con grupos investigadores nacionales.

Teniendo en cuenta la importancia de la formación en la ciencia, el CIPF ha perseverado en su interés por la labor docente durante el año 2009 y ha constituido para muchos estudiantes el punto de partida de su carrera científica. Durante este año, 57 licenciados universitarios han estado realizando sus tesis en el CIPF, y como muestra de la aportación a la actividad académica, el Centro ha acogido la defensa de 5 tesis doctorales por parte de investigadores durante 2009. Para otros, el CIPF ha supuesto el primer contacto con la actividad investigadora, como es el caso de los estudiantes del Programa de Prácticas, que han tenido la oportunidad de conocer de cerca el trabajo científico.

Siguiendo con la importancia otorgada al intercambio de conocimiento científico, el CIPF ha celebrado cursos y reuniones científicas, entre las que destacan los 35 seminarios semanales "CIPF Fridays". Como es tradición en el CIPF, especialistas de distintas materias se han dado cita cada viernes en un foro abierto de divulgación y transmisión de la ciencia.

Pero el CIPF no sólo ha tenido presente la formación entre especialistas, sino que también ha mostrado interés por la apertura de sus puertas al público general. Como prueba de ello, nuestro centro ha acogido durante 2009 la visita de cientos de alumnos universitarios, de bachillerato y de ciclos formativos. Con estas visitas organizadas, también han tenido la oportunidad de conocer nuestros laboratorios distintos colectivos y asociaciones.

obtained an excellent result that maintains the level of 2008, which reflects a continuous increase and growing trend if we consider that 2007 and 2006 saw 185 and 172 publications, respectively. In terms of distribution work in scientific work areas, the Regenerative Medicine Program is stressed to which 46% of the Center's publications correspond.

Among the other indicators of CIPF's scientific potential, the application of three patents in 2009, two at the national level and one with an international PCT extension, are relevant results in research transfer matters, and evidence the fruits of the work centered on the clinical application of the results obtained.

The efforts of the research groups that form the 29 existing laboratories in 2009, and those of the staff belonging to the 10 technological services that support the research work, have enabled these objectives to be achieved.

CIPF has signed 21 agreements and collaboration agreements in 2009 with other organizations dedicated to scientific activity, as well as 10 contracts with firms, all of which encourage cooperation between institutions for scientific work development. Likewise, CIPF's participation in stable collaborative research structures is important as they evidence collaboration and integration with national research groups.

As CIPF believes in the importance of training in science, it continued with its interest in teaching tasks in 2009, and has been the starting point of many students' scientific careers. In 2009, 57 university graduates did their theses at CIPF. Furthermore as a sign of its contribution to academic activities, CIPF's researchers have defended 5 doctoral theses in 2009. For others, CIPF was the first contact they had had with research activity, which is the case of the students in the Practicals Program who had the chance to get to know scientific work well.

CIPF has continued with the important matter of exchanging scientific knowledge and has organized scientific courses and meetings, among which 35 weekly seminars stand out, namely "CIPF Fridays". Now a tradition at CIPF, specialists in various matters have offered an open forum on Fridays for diffusing and transmitting science.

Yet CIPF has not only considered training among specialists, but has also shown an interest in opening its doors to the general public, which it has done by allowing the visit of hundreds of university, high school and training course students in 2009. Thanks to these organized visits, various groups and associations have also visited our laboratories.

In order to direct CIPF's research work and actions along the most suitable lines, the consultations and counselling of the five Committees that back its decisions have proved highly valuable: the Scientific Counselling Committee, the International Board of Regenerative Medicine, the Clinical Research Ethics Committee, the Animal Welfare Ethics Committee and the Research Committee. We wish to take this opportunity to once again publicly thank them for their important work in guaranteeing and ensuring safety in relation to all research activities, which is an essential aspect for CIPF to continue to become consolidated in the scientific scene.

For yet another year, CIPF has maintained its reference position in the various scientific quality indicators and has obtained important results. This contribution to scientific knowledge would not have been possible if it had not been for the Regional Valencian Government's invaluable support through the Regional

Para la orientación de la tarea investigadora y de las actuaciones del CIPF en la línea adecuada ha sido muy valiosa la función consultiva y de asesoramiento de los cinco Comités que respaldan las decisiones del mismo: el Comité Científico Asesor, el Consejo Científico Asesor Internacional en Medicina Regenerativa, el Comité Ético de Investigación Clínica, el Comité Ético de Experimentación Animal y el Comité de Investigación. Desde aquí agradecemos públicamente una vez más su significativa labor en la garantía y salvaguarda de la seguridad de todas las actividades relacionadas con la investigación, indispensable para que el CIPF siga afianzándose en el panorama científico.

Un año más, el Centro de Investigación Príncipe Felipe ha mantenido su posición de referencia en los distintos indicadores de calidad científica y ha conseguido relevantes resultados. Esta contribución al conocimiento científico no habría sido posible sin el inestimable apoyo de la Generalitat Valenciana a través de la Conselleria de Sanitat, que ha alentado nuestro propósito de mantener una posición de vanguardia en el ámbito de la investigación biomédica. Desde aquí manifestamos nuestra más explícita gratitud y reconocimiento a su ayuda incondicional.

La memoria científica de 2009 que presentamos a continuación plasma en números y datos los distintos indicadores de la actividad anual del CIPF. Todo ello constituye la aportación de nuestro Centro al progreso de la investigación biomédica, y es el resultado del esfuerzo del personal de todos los laboratorios y departamentos, que trabajan día a día con el afán de hacer nuestra entidad más competitiva, y contribuir con nuestro grano de arena al avance de la ciencia. A todos ellos gracias un año más por su dedicación.

Ministry of Health, which has strengthened our aim of maintaining a avant-garde position in the biomedical research domain. Thus, we express our most sincere gratitude and acknowledgement to its unconditional support.

The 2009 scientific report we now present reflects CIPF's annual activity indicators with numbers and data, all of which constitutes our Center's contribution to biomedical research progress, which is the result of the efforts made by the staff members in all its laboratories and departments who strive daily to make our organization more competitive and to do our bit in helping science advance. To all CIPF's personnel, thank you for your dedication another year on.

1. PRESENTATION
2. INTRODUCTION
3. GOVERNING BODIES
4. SCIENTIFIC PROGRAMMES
REGENERATIVE MEDICINE <i>Nat. Stem Cell Bank Molecular Neurotechnology Biomaterials hESC/iPSC Differentiation Epigenetic Architecture Cellular Reprogramming Cardioregeneration Cellular Morphology Cytomics Stem Cell Differentiation</i>
DRUG DISCOVERY <i>Sensory Biology RNA Transport Epithelial Cell Biology Peptides and Proteins Structural Biology Organic Molecules Mol. Structure and Simulation Polymer Therapeutics Bioinformatics and Genomics</i>
BIOMEDICINE <i>Molecular Biology of Cancer Cellular and Molecular Biology Neurobiology Cellular Pathology Multiple Sclerosis Autoimmune Pathology Cellular Biology Molecular Genetics Cellular Organisation Molecular Recognition</i>
TECHNOLOGICAL SERVICES <i>Proteomics Sequencing Microarray Analysis Peptide Synthesis Electron Microscopy Molecular Screening Confocal Microscopy Nuclear Magnetic Resonance Radioactivity Protection</i>
5. SCIENTIFIC ACTIVITY
<i>Scientific production Competitive financing Scientific collaboration Awards</i>
6. FACTS AND FIGURES
<i>Personnel and administration Training programme Sponsorship and donations Science outreach activities Presence in the press</i>

3

Gobierno *Governing bodies*

Patronato de la Fundación de la Comunidad Valenciana Centro de Investigación Príncipe Felipe.
Boards of Trustees of the Foundation of the Valencian Community Prince Felipe Research Centre.

Presidente / President

Honorble Sr. D. Manuel Cervera Taulet

Conseller de Sanidad / Regional Minister for Health

Vicepresidente/ Vice president

Excelentísimo Sr. D. Santiago Grisolía

Vocales / Members

D. Luis Rosado Bretón

Dña. M^a Luisa Carrera Hueso

D. José Vicente Castell

D. Julio Cortijo Gimeno

D. Joaquín Farnós Gauchia

D. Eloy Jiménez Cantos

D. Manuel Llombart Bosch

D. José Mir Pallardó

D. Francisco Murcia García

D. Diego Castell Campesino

D. Antonio Pellicer Martínez

Dña. Pilar Viedma Gil de Vergara

D. Ángel Villanueva Pareja

D. Juan Viña Rives

D. Miguel Ángel Utrillas Jáuregui

Secretario / Secretary

Dña. María José Feltre Sanmartín

Consejo Científico Asesor.
Scientific Advisory Board.

Margarita Salas

Centro de Biología Molecular “Severo Ochoa”
“Severo Ochoa” Molecular Biology Centre
Universidad Autónoma de Madrid
Autonomous University of Madrid



Jesús Ávila

Centro de Biología Molecular “Severo Ochoa”
“Severo Ochoa” Molecular Biology Centre
Universidad Autónoma de Madrid
Autonomous University of Madrid



Carlos Belmonte

Instituto de Neurociencias de Alicante
Alicante Neurosciences Institute



Mariano Barbacid

Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas
Spanish National Cancer Research Centre



José López-Barneo

Instituto de Biomedicina de Sevilla
Seville Biomedicine Institute



Consejo Científico Asesor Internacional en Medicina Regenerativa.
International Board on Regenerative Medicine

14

- 1. PRESENTATION
- 2. INTRODUCTION
- 3. GOVERNING BODIES
- 4. SCIENTIFIC PROGRAMMES
 - REGENERATIVE MEDICINE
 - Not. Stem Cell Bank
 - Molecular Neurotechnology
 - Biomaterials
 - HESC/PSC Differentiation
 - Epigenetic Architecture
 - Cellular Reprogramming
 - Cardioregeneration
 - Cellular Morphology
 - Cytomics
 - Stem Cell Differentiation
 - DRUG DISCOVERY
 - Sensory Biology
 - RNA Transport
 - Epithelial Cell Biology
 - Peptides and Proteins
 - Structural Biology
 - Organic Molecules
 - Mol. Structure and Simulation
 - Polymer Therapeutics
 - Bioinformatics and Genomics
 - BIOMEDICINE
 - Molecular Biology of Cancer
 - Cellular and Molecular Biology
 - Neurobiology
 - Cellular Pathology
 - Multiple Sclerosis
 - Autoimmune Pathology
 - Cellular Biology
 - Molecular Genetics
 - Cellular Organisation
 - Molecular Recognition
 - TECHNOLOGICAL SERVICES
 - Proteomics
 - Sequencing
 - Microarray Analysis
 - Peptide Synthesis
 - Electron Microscopy
 - Molecular Screening
 - Confocal Microscopy
 - Nuclear Magnetic Resonance
 - Radiactivity Protection
 - 5. SCIENTIFIC ACTIVITY
 - Scientific production
 - Competitive financing
 - Scientific collaboration
 - Awards
 - 6. FACTS AND FIGURES
 - Personnel and administration
 - Training programme
 - Sponsorship and donations
 - Science outreach activities
 - Presence in the press

**Peter Andrews**

Universidad de Sheffield

University of Sheffield

Reino Unido / UK

**Olga Genbacev-Krtolica**

Universidad de California San Francisco

University of California, San Francisco

EEUU / USA

**Susan Fisher**

Universidad de California San Francisco

University of California, San Francisco

EEUU / USA

**Jane S. Lebkowski**

Corporación Gerón / Geron Corporation

EEUU / USA

**José Cibelli**

Universidad de Michigan

Michigan State University

EEUU / USA

**Joseph Itskovitz-Eldor**

Centro Médico Rambam

Rambam Medical Centre

Israel

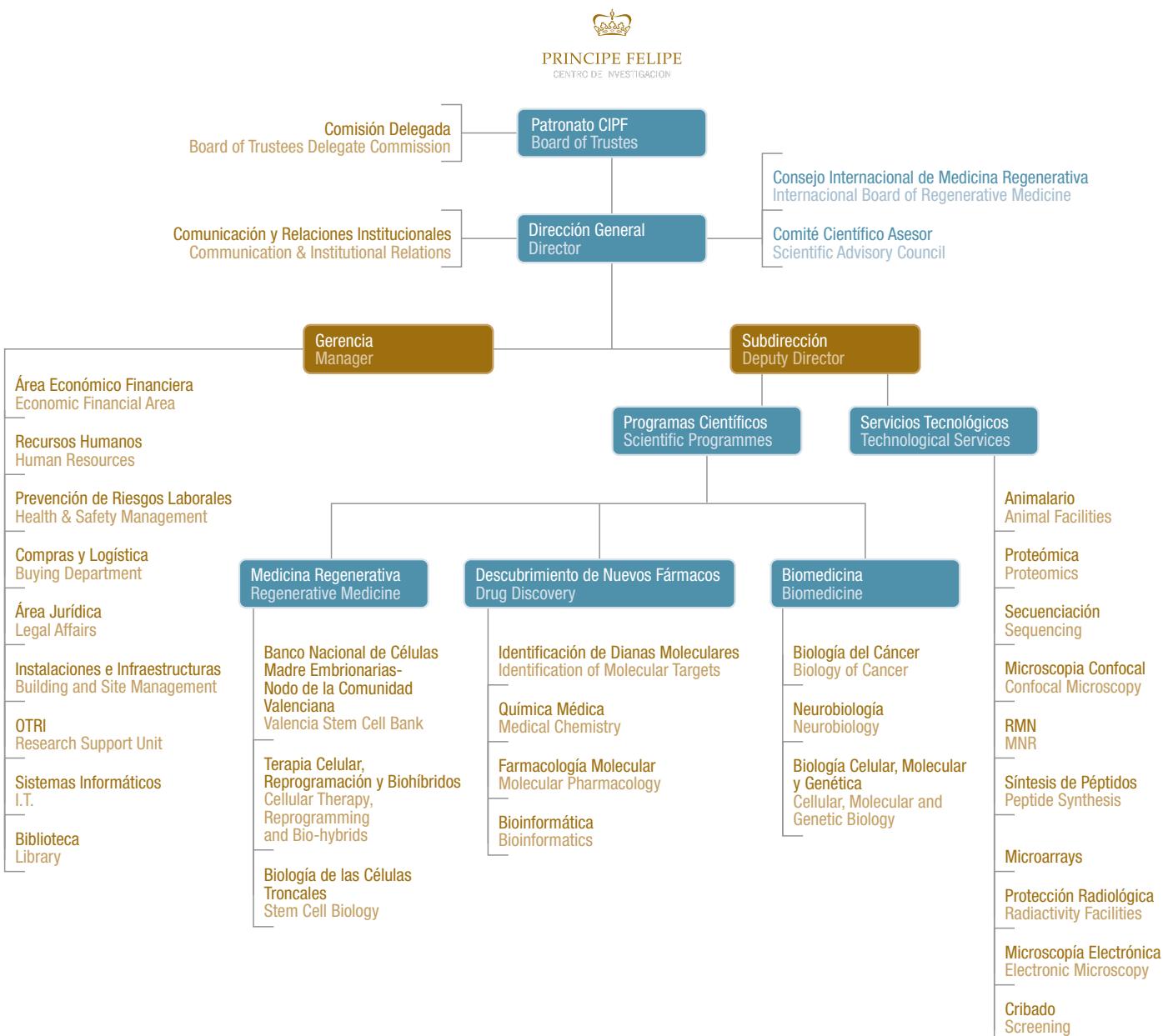
**Outi Hovatta**Instituto Karolinska / *Karolinska Institutet*Suecia / *Sweden***Roger A. Pedersen**

Universidad de Cambridge

University of Cambridge

Reino Unido / UK

Organigrama.
Organisational chart.



1. PRESENTATION

2. INTRODUCTION

3. GOVERNING BODIES

4. SCIENTIFIC PROGRAMMES

REGENERATIVE MEDICINE

*Nat. Stem Cell Bank
Molecular Neurotechnology
Biomaterials
hESC/iPSC Differentiation
Epigenetic Architecture
Cellular Reprogramming
Cardiogenesis
Cellular Morphology
Cytomics
Stem Cell Differentiation*

DRUG DISCOVERY

*Sensory Biology
RNA Transport
Epithelial Cell Biology
Peptides and Proteins
Structural Biology
Organic Molecules
Mol. Structure and Simulation
Polymer Therapeutics
Bioinformatics and Genomics*

BIOMEDICINE

*Molecular Biology of Cancer
Cellular and Molecular Biology
Neurobiology
Cellular Pathology
Multiple Sclerosis
Autoimmune Pathology
Cellular Biology
Molecular Genetics
Cellular Organisation
Molecular Recognition*

TECHNOLOGICAL SERVICES

*Proteomics
Sequencing
Microarray Analysis
Peptide Synthesis
Electron Microscopy
Molecular Screening
Confocal Microscopy
Nuclear Magnetic Resonance
Radioactivity Protection*

5. SCIENTIFIC ACTIVITY

*Scientific production
Competitive financing
Scientific collaboration
Awards*

6. FACTS AND FIGURES

*Personal and administration
Training programme
Sponsorship and donations
Science outreach activities
Presence in the press*

4.1 (pag. 18)



Regenerative Medicine
Medicina Regenerativa

4.2 (pag. 48)



Drug Discovery
Descubrimientos de Nuevos Fármacos

4.3 (pag. 74)



Biomedicine
Biomedicina

4.4 (pag. 98)



Technological Services
Servicios Tecnológicos



PRINCIPE FELIPE
CENTRO DE INVESTIGACION

Scientific Report 2009 · Memoria Científica 2009

4

Programas Científicos *Scientific Programmes*

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

- Programa de Medicina Regenerativa
- Programa de Descubrimiento de Nuevos Fármacos
- Programa de Biomedicina

The Centro de Investigación Príncipe Felipe dedicates its resources to basic and applied research under an integrated approach. Its scientific activity can be divided into three main programmes:

- *Regenerative Medicine Programme*
- *Drug Discovery Programme*
- *Biomedicine Programme*

1. PRESENTATION

2. INTRODUCTION

3. GOVERNING BODIES

4. SCIENTIFIC PROGRAMMES

REGENERATIVE MEDICINE

Nat. Stem Cell Bank
Molecular Neurotechnology
Biomaterials
hESC/iPSC Differentiation
Epigenetic Architecture
Cellular Reprogramming
Cardiogenesis
Cellular Morphology
Cytomics
Stem Cell Differentiation

DRUG DISCOVERY

Sensory Biology
RNA Transport
Epithelial Cell Biology
Peptides and Proteins
Structural Biology
Organic Molecules
Mol. Structure and Simulation
Polymer Therapeutics
Bioinformatics and Genomics

BIOMEDICINE

Molecular Biology of Cancer
Cellular and Molecular Biology
Neurobiology
Cellular Pathology
Multiple Sclerosis
Autoimmune Pathology
Cellular Biology
Molecular Genetics
Cellular Organisation
Molecular Recognition

TECHNOLOGICAL SERVICES

Proteomics
Sequencing
Microarray Analysis
Peptide Synthesis
Electron Microscopy
Molecular Screening
Confocal Microscopy
Nuclear Magnetic Resonance
Radioactivity Protection

5. SCIENTIFIC ACTIVITY

Scientific production
Competitive financing
Scientific collaboration
Awards

6. FACTS AND FIGURES

Personal and administration
Training programme
Sponsorship and donations
Science outreach activities
Presence in the press

4.1

Programas Científicos · *Scientific Programmes*

Programa de Medicina Regenerativa *Regenerative Medicine Programme*

El Programa de Medicina Regenerativa está orientado fundamentalmente a la investigación de la biología celular y molecular de las células troncales, la reprogramación celular, la ingeniería de tejidos y la terapia celular.

The Regenerative Medicine Programme is mainly aimed at the research of the cellular and molecular biology of stem cells, cellular reprogramming, tissue engineering and cellular therapy.



Departamento · Department

Banco Nacional de Líneas Celulares *National Stem Cell Bank*

4.1.1

Laboratorio · Laboratory

Banco Nacional de Líneas Celulares. Nodo de la C. V. · Valencian Branch of the National Stem Cell BankResponsable · Team Leader: **Carlos Simón Vallés** (csimon@cipf.es)

DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD INVESTIGADORA

20

El Banco de líneas celulares de Valencia tiene dos misiones fundamentales. Primero, como nodo del banco nacional de líneas celulares (BNLC) desarrolla su actividad de acuerdo a los derechos humanos y principios éticos suscritos por España, en materia de biomedicina, con el objetivo de garantizar la disponibilidad de líneas de células madre embrionarias para la investigación biomédica y su posible uso terapéutico, de acuerdo con los proyectos aprobados por la autoridad nacional basados en los principios de objetividad, colaboración, integración y solidaridad. Además dispone de líneas de investigación propias como la derivación de células pluripotentes desde células somáticas, la diferenciación de PGCs desde hESC, la reprogramación epigenética de células mesenquimales para la obtención de PGCs, derivación de líneas de células madre embrionarias humanas de grado terapéutico, derivación de líneas de células madre embrionarias humanas desde blastocistos con alteraciones monogénicas específicas y derivación de líneas de células madre embrionarias humanas manteniendo la viabilidad embrionaria.

RESEARCH SUMMARY

The Valencian branch of the National Stem Cell Bank has two main purposes. First, as a node of the Spanish National Stem Cell Bank (SNSCB) it operates according to human rights and ethical principles signed by Spain, in biomedical field, with the objective of ensuring the availability of human embryonic stem cell lines for biomedical research and their possible therapeutic use, according to projects approved by the national authority in accordance with the principles of objectivity, cooperation, integration and solidarity. Furthermore, it has its own research lines such as the derivation of pluripotent cells from somatic cells, PGCs from hESC differentiation, epigenetic reprogramming mesenchymal cells to obtain PGCs, derivation of human embryonic stem cell lines of therapeutic grade, derivation of human embryonic stem cells lines from blastocysts with specific single-gene disorders and derivation of human embryonic stem cell lines maintaining embryo viability.



LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

- Derivación de líneas de células madre de origen humanas de grado terapéutico.
- Derivación de líneas celulares a partir de blastocistos con alteraciones monogénicas específicas.
- Derivación de líneas de células madre de origen humanas a partir de blastómera única.
- Diferenciación de gametos a partir de líneas establecidas de células madre embrionarias humanas.
- Reprogramación de células somáticas a células pluripotentes y/o germinales.
- Identificación, aislamiento y caracterización de células madre adultas en endometrio humano
- Aislamiento y caracterización de la población de células madre somáticas endometriales en la endometriosis
- Búsqueda, aislamiento y caracterización de las células madre adultas formadoras de miomas.
- Aislamiento, cultivo y caracterización de las células pluripotentes de biopsias de testículo humano.
- Factores antitumorales producidos por células madre embrionarias humanas

LINEAS OF RESEARCH

- *Derivation of therapeutic grade human embryonic stem cell lines.*
- *Establishment of stem cell lines from blastocysts with specific monogenic genetic disorders.*
- *Isolation of human stem cell lines from a single blastomere.*
- *Differentiation of established hESC lines towards the germ line and gametes.*

20

1. PRESENTATION

2. INTRODUCTION

3. GOVERNING BODIES

4. SCIENTIFIC PROGRAMMES

REGENERATIVE MEDICINE
Nat. Stem Cell Bank
Molecular Neurotechnology
Biomaterials
hESC/iSC Differentiation
Epigenetic Architecture
Cellular Reprogramming
Cardioregeneration
Cellular Morphology
Cytomics
Stem Cell Differentiation

DRUG DISCOVERY
Sensory Biology
RNA Transport
Epithelial Cell Biology
Peptides and Proteins
Structural Biology
Organic Molecules
Mol. Structure and Simulation
Polymer Therapeutics
Bioinformatics and Genomics

BIOMEDICINE
Molecular Biology of Cancer
Cellular and Molecular Biology
Neurobiology
Cellular Pathology
Multiple Sclerosis
Autoimmune Pathology
Cellular Biology
Molecular Genetics
Cellular Organisation
Molecular Recognition

TECHNOLOGICAL SERVICES
Proteomics
Sequencing
Microarray Analysis
Peptide Synthesis
Electron Microscopy
Molecular Screening
Confocal Microscopy
Nuclear Magnetic Resonance
Radioactivity Protection

5. SCIENTIFIC ACTIVITY
Scientific production
Competitive financing
Scientific collaboration
Awards

6. FACTS AND FIGURES
Personnel and administration
Training programme
Sponsorship and donations
Science outreach activities
Presence in the press



**Equipo Investigador
Research Team**

Investigadores • Researchers

Amparo Galán Albiñana
Anabel Marqués Marí
Diana María Valbuena Perilla
Antonio Ruiz Vela
Manuel Masip Ordoñez

Técnicos • Technicians

Eva Sánchez Chiva
Mª Eugenia Póo Llanillo

Eva Gómez Sánchez

Verónica Ruiz Nieto
Cristóbal E. Aguilar Gallardo

Colaboradores • Collaborators

José Vicente Medrano Plaza
Marcia Riboldi
Irene Cervelló Alcaraz
Begoña Pellicer Iborra
Sonia Herraiz Raya
Claudia Gil Sanchís

Aymara Mas Perucho

Esther Táboas Lima
María Hortensia Ferrero Cháfer
Laura Peris Pardo
Alex Muñoz Gallardo
Alejandro Rincón Bertolín
Ana María Martínez Arroyo
Martha Gómez Lucena
Teresa Pastor Navarro
Federica Pilla

21

- Isolation, culture and characterisation of pluripotent cells from amniotic liquid of arrested gestations.
- Non-viral reprogramming of somatic cells into pluripotent and or germinal stem cells.
- Identification, isolation and characterisation of adult stem cells in human endometrium.
- Isolation and characterisation of endometrial somatic stem cell population in endometriosis.
- Search, isolation and characterisation of adult stem cell capable to form miomas
- Isolation, culture and characterisation of pluripotent cells from human testis biopsies.
- Antitumour factors produced by human embryonic stem cells

 **PUBLICACIONES 2009 • PUBLICATIONS 2009**

ARTÍCULOS INTERNACIONALES • INTERNATIONAL ARTICLES

1. Dominguez F, Pellicer A, Simón C. The Human Embryo Proteome. Reprod Sci. 2009 Feb;16(2):188-90.
2. Cervelló I, Simón C. Somatic Stem Cells in the Endometrium. Reprod Sci. 2009 Feb;16(2):200-5.
3. Garrido N, Martínez-Conejero JA, Jauregui J, Horcajadas JA, Simón C, Remohí J, Meseguer M. Microarray analysis in sperm from fertile and infertile men without basic sperm analysis abnormalities reveals a significantly different transcriptome. Fertil Steril. 2009 Apr;91(4 Suppl):1307-10.
4. Ensenat-Waser R, Pellicer A, Simón C. Reprogrammed induced pluripotent stem cells: how suitable could they be in Reproductive Medicine? Fertil Steril 2009 Apr;91(4):971-4.
5. Rubio C, Pellicer A, Buendía P, Rodrigo L, Mercader A, Mateu E, Peinado V, Delgado A, Milán M, Mir P, Simón C, Remohí J. Prognostic factors for preimplantation genetic screening in repeated pregnancy loss. 2009 May;18(5):687-93.
6. Cervelló I, Gil-Sanchís C, Más A, Simón C. Current understanding of endometrial stem cells. Expert. Rev. Obstet. Gynecol. 2009 May: 4(3): 273.
7. Novella-Maestre E, Carda C, Noguera I, Ruiz-Saurí A, García-Velasco JA, Simón C, Pellicer A. Dopamine agonist administration causes a reduction in endometrial implants through modulation of angiogenesis in experimentally induced endometriosis. Hum Reprod. 2009 May;24(5):1025-35.
8. Blockeel C, Mock P, Verheyen G, Bouche N, Le Goff Ph, Herman Y, Wrenzycki C, Höffmann K, Niemann H, Haentjens P, de los Santos MJ, Fernández-Sánchez M, Velasco M, Aebischer P, Devroey P, Simón C. An in vivo culture system for human embryos using an encapsulation technology: a pilot study. Hum Reprod. 2009 May;24(5):1025-35.

- 22**
9. Marqués-Mari Al, Lacham-Kaplan O, Medrano JV, Pellicer A, Simón C T. Differentiation of germ cells and gametes from stem cells. *Hum Reprod Update*. 2009 May-Jun;15(3):379-90.
 10. Riboldi M, Simón C. Extraembryonic tissues as a source of stem cells. *Gynecol Endocrinol*. 2009 Jun;25(6):351-5.
 11. Busso C, García-Velasco JÁ, Gómez R, Alvarez C, Simón C, Pellicer A. Update on prediction and management of OHSS - Prevention of OHSS - dopamine agonists. *Reprod Biomed Online*. 2009 Jul;19(1):43-51.
 12. Sermon K D, Simón C, Braude P, Viville S, Borstlap J, Veiga A. Creation of a registry for human embryonic stem cells carrying an inherited defect: joint collaboration between ESHRE and hESCR. *Hum Reprod*. 2009 Jul;24(7):1556-60.
 13. Rodrigo L, Peinado V, Mateu E, Remohí J, Pellicer A, Simón C, Gil-Salom M, Rubio C. Impact of different patterns of sperm chromosomal abnormalities on the chromosomal constitution of preimplantation embryos. *Fertil Steril*. 2009 Jul 14. [Epub ahead of print]
 14. Unger C, Gao S, Cohen M, Jaconi M, Bergstrom R, Holm F, Galan A, Sanchez E, Irion O, Dubuisson JB, Giry-Laterriere M, Salmon P, Simon C, Hovatta O, Feki A. Immortalized human skin fibroblast feeder cells support growth and maintenance of both human embryonic and induced pluripotent stem cells. *Hum Reprod*. 2009 Oct;24(10):2567-81.
 15. Domínguez F, Garrido-Gómez T, López JA, Camafeita E, Quiñonero A, Pellicer A, Simón C. Proteomic analysis of the human receptive versus non-receptive endometrium using differential in-gel electrophoresis and MALDI-MS unveils stathmin 1 and annexin A2 as differentially regulated. *Hum Reprod*. 2009 Oct;24(10):2607-17.
 16. Ruiz-Vela A, Aguilar-Gallardo C, Simón C. Building a Framework for Embryonic Microenvironments and Cancer Stem Cells. *Stem Cell Rev and Rep*. 2009 Dec;5(4):319-27.
 17. Andrews PW, Arias-Diaz J, Auerbach J, Alvarez M, Ahrlund-Richter L, Baker D, Benvenisty N, Ben-Josef D, Blin G, Borghese L, Borstlap J, Bruce K, Brustle O, Buckle R, Carter P, Camby C, Choo A, Chen W, Collins D, Colman A, Crombie C, Crook J, Cypress R, de Sousa P, Dhawan J, Doouay L, Dvorak P, Dyke T, Eriksson L, Firpo M, Fitzgerald C, Glover C, Gokhale P, Greene M, Ha HY, Hampl A, Healy L, Hei D, Holm F, Hovatta O, Hunt C, Hwang SM, Inamdar M, Isasi R, Iskovitz-Eldor J, Jessie N, Kim DW, Kirzner R, Kitpongsang S, Knowles B, Kuo HC, Laughlin M, Lavon N, Ludwig T, Lakov M, Lee DR, Macauley J, McKay R, Menasche P, Menendez P, Michalska A, Mileikowska M, Minger S, Mishra G, Moody J, Montgomery K, Morris C, Mummary C, Nagy A, Nakamura Y, Nakatsuji N, Nishikawa SI, Nierras C, Oh S, Oh SK, Olson P, Otonkoski T, Patole M, Park HS, Pei X, Pera M, Puceat M, Rajala K, Reubinoff B, Robbins A, Rooke H, Rumayor V, Scottmann H, Sherlock J, Simon C, Stacey G, Sipp D, Skinner R, Smith D, Stefanovic S, Strehl R, Taft R, Takahashi T, Talib S, Terstegge S, Turner R, Tuuri T, Yu J, Zandstra P, Zapata A, Zeng F, Zhou Q. Consensus Guidance for Banking and Supply of Human Embryonic Stem Cell Lines for Research Purposes International Cell Banking Initiative. *Stem Cell Rev*. 2009 Dec;5(4):301-14.
 18. Mosher JT, Pemberton TJ, Harter K, Wang C, Buzbas EO, Dvorak P, Simon C, Morrison SJ, Rosenberg NA. Lack of population diversity in human embryonic stem-cell lines. *N Engl J Med*. Epub 2009 Dec 16.

LIBROS PUBLICADOS / *PUBLISHED BOOKS*

1. Editores / *Editors*: Simón C, Pellicer A.
Título / *Title*: Stem cells in human reproduction, basic science and therapeutic potential. 2nd Edition.
Editorial / *Publisher*: Informa Healthcare.
Año / *Year*: 2009
2. Editores / *Editors*: Simón C, Horcajadas JA.
Título / *Title*: El endometrio humano. Desde la investigación a la clínica.
Editorial / *Publisher*: Médica Panamericana.
Año / *Year*: 2009

CAPITULOS EN LIBROS INTERNACIONALES / *CHAPTERS IN INTERNATIONAL BOOKS*

1. Autores / Authors: Pellicer A, Garrido N, Budak E, Domingo S, Marqués-Mari A, Simón C.
Título / *Title*: Gamete generation from stem cells: will it ever be applicable? A clinical view
Ref: Stem cells in human reproduction, basic science and therapeutic potential. 2nd Edition
Editores / *Editors*: Simón C, Pellicer A
Editorial / *Publisher*: Informa Healthcare
Año / *Year*: 2009
2. Autores / Authors: Gargett CE, Cervelló I, Hubbard S, Simón C
Título / *Title*: Adult stem cells in the human endometrium
Ref: Stem cells in human reproduction, basic science and therapeutic potential. 2nd Edition
Editores / *Editors*: Simón C, Pellicer A
Editorial / *Publisher*: Informa Healthcare
Año / *Year*: 2009
3. Autores / Authors: Domínguez F, Horcajadas JA, Simón C.
Título / *Title*: Embryonic and maternal dialogue and the analysis of uterine receptivity
Ref: Textbook of Assisted Reproductive Technologies, Laboratory and Clinical Perspectives. Third Edition.
Editores / *Editors*: Gardner, Weissman, Howles & Shoham.
Editorial / *Publisher*: Informa Healthcare
Año / *Year*: 2009
4. Autores / Authors: Marqués-Mari Al, Medrano JV, Simón C.
Título / *Title*: Differentiating gametes from stem cells
Ref: Trends in Stem Cell Biology and Technology
Editores / *Editors*: Baharvand H
Editorial / *Publisher*: Humana Press
Año / *Year*: 2009

1. PRESENTATION
2. INTRODUCTION
3. GOVERNING BODIES
4. SCIENTIFIC PROGRAMMES
REGENERATIVE MEDICINE <i>Not. Stem Cell Bank</i> <i>Molecular Neurotechnology</i> <i>Biomaterials</i> <i>HESC/PSC Differentiation</i> <i>Epigenetic Architecture</i> <i>Cellular Programming</i> <i>Cardioregeneration</i> <i>Cellular Morphology</i> <i>Oncogenes</i> <i>Stem Cell Differentiation</i>
DRUG DISCOVERY <i>Sensory Biology</i> <i>RNA Transport</i> <i>Epithelial Cell Biology</i> <i>Peptides and Proteins</i> <i>Structural Biology</i> <i>Organic Molecules</i> <i>Mol. Structure and Simulation</i> <i>Polymer Therapeutics</i> <i>Bioinformatics and Genomics</i>
BIOMEDICINE <i>Molecular Biology of Cancer</i> <i>Cellular and Molecular Biology</i> <i>Neurobiology</i> <i>Cellular Pathology</i> <i>Multiple Sclerosis</i> <i>Autoimmune Pathology</i> <i>Cellular Biology</i> <i>Molecular Genetics</i> <i>Cellular Organisation</i> <i>Molecular Recognition</i>
TECHNOLOGICAL SERVICES <i>Proteomics</i> <i>Sequencing</i> <i>Microarray Analysis</i> <i>Peptide Synthesis</i> <i>Electron Microscopy</i> <i>Molecular Screening</i> <i>Confocal Microscopy</i> <i>Nuclear Magnetic Resonance</i> <i>Radioactivity Protection</i>
5. SCIENTIFIC ACTIVITY <i>Scientific production</i> <i>Competitive financing</i> <i>Scientific collaboration</i> <i>Awards</i>
6. FACTS AND FIGURES <i>Personnel and administration</i> <i>Training programme</i> <i>Sponsorship and donations</i> <i>Science outreach activities</i> <i>Presence in the press</i>

5. Autores / Authors: Mercader A, Valbuena D, Simón C.
 Título / Title: Human Embryo Culture
 Ref: Essential Stem Cells Methods.
 Editores / Editors: Lanza & Klimanskaya
 Editorial / Publisher: Elsevier
 Año / Year: 2009
6. Autores / Authors: Galán A, Simón C.
 Título / Title: Monitoring Stemness in Long-Term hESC Cultures by Real-Time PCR
 Ref: Human embryonic stem cells protocols
 Editores / Editors: Kursad Turkmen
 Editorial / Publisher: Springer
 Año / Year: 2009
7. Autores / Authors: Cervero A, Simón C.
 Título / Title: Involvement of leptin in the endometrial function
 Ref: Leptin and leptin antagonists
 Editores / Editors: Gertler A
 Editorial / Publisher: Landes Bioscience
 Año / Year: 2009
8. Autores / Authors: Cervello I, Simón C
 Título / Title: Células madre adultas en el endometrio
 Ref: El endometrio humano, desde la investigación a la clínica
 Editores / Editors: Simón C, Horcajadas JA.
 Editorial / Publisher: Médica panamericana
 Año / Year: 2009
9. Autores / Authors: Domínguez F, Loro F, Simón C
 Título / Title: Funcionalidad del endometrio
 Ref: El endometrio humano, desde la investigación a la clínica
 Editores / Editors: Simón C, Horcajadas JA.
 Editorial / Publisher: Médica panamericana
 Año / Year: 2009
10. Autores / Authors: Valbuena D, Simón C
 Título / Title: Regulación hormonal del endometrio humano
 Ref: El endometrio humano, desde la investigación a la clínica
 Editores / Editors: Simón C, Horcajadas JA.
 Editorial / Publisher: Médica panamericana
 Año / Year: 2009
11. Autores / Authors: Simón C
 Título / Title: El endometrio humano
 Ref: El endometrio humano, desde la investigación a la clínica
 Editores / Editors: Simón C, Horcajadas JA.
 Editorial / Publisher: Médica panamericana
 Año / Year: 2009
12. Autores / Authors: Simón C
 Título / Title: Células madre, presente y futuro
 Ref: la medicina del futuro
 Editores / Editors: Grupo Valenciano del Capítulo Español del Club de Roma
 Editorial / Publisher: IVADIS
 Año / Year: 2009

23

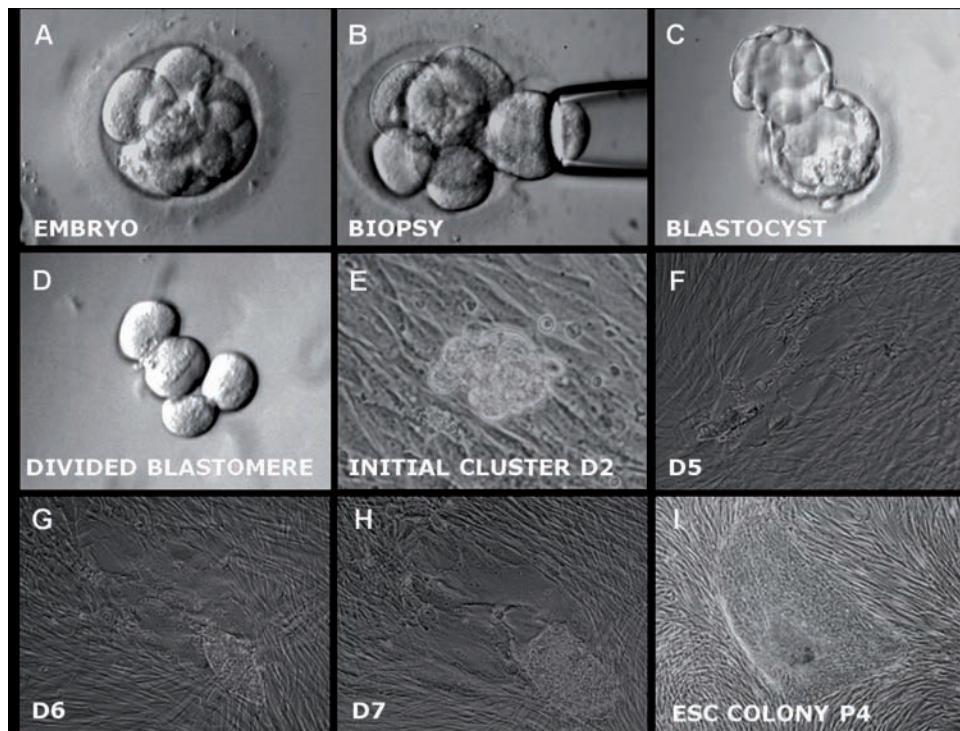


Figura. Derivación de la línea de células madre embrionarias humanas VAL-10B. Embriones en estadio de 6-8 células grado 2 descongelados (A) fueron biopsiados (B); la blastómera única fue cultivada por 24 horas en medio de cultivo embrionario y el embrión biopsiado fue cultivado hasta estadio de blastocisto y después vitrificado (C). La blastómera dividida (D) fue colocada sobre fibroblastos humanos y dos días después se observó un agregado inicial de células adherido a la monocapa de fibroblastos (E) que comenzó a crecer en día 5 (F-H). En una semana, esta formación celular dio origen a la línea de células madre embrionarias humanas (VAL-10B) con una morfología típica (I).

Figure. Derivation of human embryonic stem cell VAL-10B line. Thawed 6-8 cell human embryo grade 2 (A) was biopsied (B); the single blastomere was cultured for 24 h in cleavage medium and the biopsied embryo was in culture until blastocyst stage and then vitrified (C). The divided blastomere (D) was plated on human feeder and an initial cluster attached on the feeder could be observed on day 2 after plating (E) and it formed an initial outgrowth by day 5 (F-H). A week later, this outgrowth gave rise to hESC line (VAL-10B) and had typical hESC morphology (I).

Departamento · *Department*

Terapia Celular, Reprogramación y Biohíbridos *Cell Therapy, Reprogramming and Biohybrids*

4.1.2

Laboratorio · *Laboratory*

Neuroendocrinología Molecular · *Molecular Endocrinology*

Responsable · **Team Leader:** Deborah Burks (dburks@cipf.es)

24



DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD INVESTIGADORA

Todas las formas de la diabetes están caracterizadas por un déficit de insulina independientemente del origen molecular de la pérdida de células beta-pancreáticas. La diabetes de tipo 1 tiene una deficiencia parcial o total de células beta debido a la destrucción de las células productoras de insulina por parte del sistema inmune. Aunque en un primer momento se pensaba que la resistencia periférica a la insulina era la principal causa de la diabetes tipo 2, empieza a ser evidente que la pérdida temprana de células beta y/o la secreción defectuosa de insulina también están implicadas en esta forma prevalente de diabetes. Bajo condiciones fisiológicas normales, la población de células beta muestra una cierta plasticidad para mantener un balance entre el suministro de insulina y la demanda metabólica. Cuando este equilibrio falla surge la diabetes. Por ello, la proliferación y supervivencia de las células beta son cruciales para los mecanismos compensatorios que previenen o retrasan el desarrollo de la diabetes.

Sin embargo, los mecanismos precisos que regulan la generación de nuevas células beta y su supervivencia aún no se han definido.

En nuestro laboratorio se investiga la transducción de la señal de la insulina como base molecular para entender la patofisiología de la diabetes y otras enfermedades metabólicas relacionadas, incluidas la obesidad, la neurodegeneración, la ateroesclerosis y la retinopatía.

Los objetivos generales de nuestra investigación son 1) definir cómo actúa IRS2 dentro de la vía de señalización insulina/IGF modulando la fisiología de las células beta y 2) determinar cómo las señales de IRS2 modulan funciones del sistema nervioso central como el aprendizaje y la memoria. Una mejor comprensión de los mecanismos que regulan las funciones y señales de las proteínas IRS puede revelar nuevas dianas terapéuticas destinadas al tratamiento de la diabetes y otras enfermedades metabólicas relacionadas con un defecto en la transducción de la señal de la insulina.

RESEARCH SUMMARY

All forms of human diabetes are characterised by insufficient insulin regardless of the molecular origin of pancreatic beta cell loss. Type 1 diabetics have partial or complete beta-cell deficiency due to the destruction of insulin-producing cells by the immune system.

Although peripheral insulin resistance was previously thought to be the principal cause of Type 2 diabetes, it has now become evident that early beta cell loss and/or defective insulin secretion also underlie this prevalent form of diabetes. Under normal physiological conditions, the beta-cell population displays certain plasticity such that a balance is maintained between insulin supply and metabolic demand. However, when this equilibrium fails, diabetes ensues. Thus, beta cell proliferation and survival are critical for the compensatory mechanisms that prevent or delay the development of diabetes. However, the precise mechanisms which regulate the generation of new human beta cells and their survival remain to be defined. Our laboratory investigates insulin signal transduction as a molecular basis for understanding the pathophysiology of diabetes and other metabolic-related disorders, including obesity, neurodegeneration, atherosclerosis and retinal disease. The overall goals of our research are 1) to define how the IRS2 branch of the insulin/IGF-signalling pathway mediates beta cell physiology and 2) to determine how IRS2 signals modulate central nervous system functions such as learning and memory. A better understanding of the mechanisms that regulate IRS protein function and signalling may reveal new targets for therapies aimed at treating human diabetes and other metabolic disorders associated with defective insulin signal transduction.



LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

- La regulación de la proliferación y supervivencia de células beta pancreáticas por señales de IRS-2.
- La función de IRS-2 en la diferenciación de las células troncales embrionarias humanas a células productoras de insulina y su papel en la expansión de las mismas.
- La relación entre el metabolismo de la diabetes y la neurodegeneración:
- El posible papel en la señalización de IRS2.

1. PRESENTATION

2. INTRODUCTION

3. GOVERNING BODIES

4. SCIENTIFIC PROGRAMMES

REGENERATIVE MEDICINE
Net Stem Cell Bank
Molecular Neuroendocrinology
Biomaterials
HESC/PSC Differentiation
Epigenetic Architecture
Cellular Reprogramming
Cardioregeneration
Cellular Morphology
Cytomics
Stem Cell Differentiation

DRUG DISCOVERY
Sensory Biology
RNA Transport
Epithelial Cell Biology
Peptides and Proteins
Structural Biology
Organic Molecules
Mol. Structure and Simulation
Polymer Therapeutics
Bioinformatics and Genomics

BIOMEDICINE
Molecular Biology of Cancer
Cellular and Molecular Biology
Neurobiology
Cellular Pathology
Multiple Sclerosis
Autoimmune Pathology
Cellular Biology
Molecular Genetics
Cellular Organisation
Molecular Recognition

TECHNOLOGICAL SERVICES
Proteomics
Sequencing
Microarray Analysis
Peptide Synthesis
Electron Microscopy
Molecular Screening
Confocal Microscopy
Nuclear Magnetic Resonance
Radioactivity Protection

5. SCIENTIFIC ACTIVITY
Scientific production
Competitive financing
Scientific collaboration
Awards

6. FACTS AND FIGURES
Personnel and administration
Training programme
Sponsorship and donations
Science outreach activities
Presence in the press



Equipo Investigador
Research Team

Investigadores · Researchers

Silvia Sanz Gonzalez
Ana Mª Sánchez Pérez (CIBERDEM)
Luke Noon
Carlos Acosta Umanzor (CIBERDEM)
Pilar Oviedo Donayre

Predoctorales · Pre-doctoral students

Juan Antonio Martín Aldana
Veronica Moreno Viedma (CIBERDEM)

Técnicos · Technicians

Lorena Menes Corales
Maria Jesus García Belda

25

LINES OF RESEARCH

- The regulation of cell-cycle progression in pancreatic beta cells by IRS2 signals.
- The role of IRS2 signals in the differentiation of human embryonic stem cells to pancreatic endoderm.
- The relationship between diabetic metabolism and neurodegeneration:
- Possible role of IRS2 signalling.

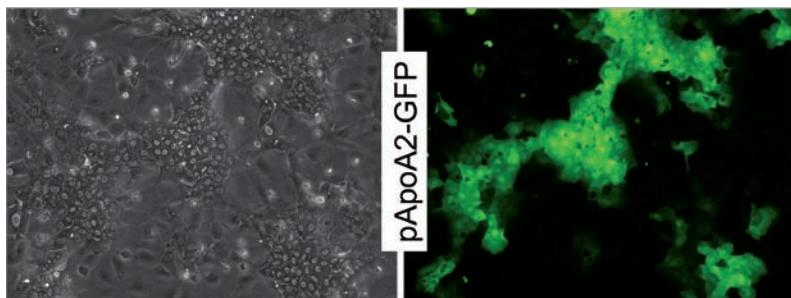


Figura. Progenitores de hepatocitos expresando el indicador ApoA2-GFP.
Hepatocyte progenitors expressing ApoA2-GFP reporter.

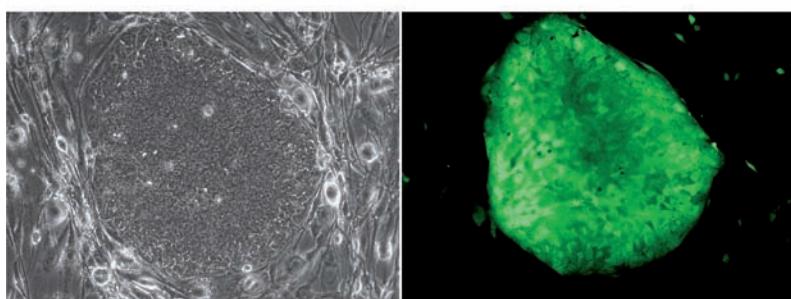


Figure. Línea Val9 de hESC infectada con lentivirus para la expresión de GFP.
hESC line Val9 infected with lentivirus for expressing GFP.

PUBLICACIONES 2009 · PUBLICATIONS 2009

1. González-Rodríguez A, Mas Gutiérrez JA, Sanz-Gonzalez S, Ros M, Burks DJ, Valverde AM. Inhibition of PTP1B restores IRS1-mediated hepatic insulin signaling in IRS2-deficient mice. *Diabetes*. Epub 2009 Dec 22.

Departamento · *Department*

Terapia Celular, Reprogramación y Biohíbridos *Cell Therapy, Reprogramming and Biohybrids*

4.1.3

Laboratorio · *Laboratory***Biomateriales** · *Biomaterials*Responsable · **Team Leader:** **Manuel Monleón Pradas** (mmonleon@cipf.es)

26



DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD INVESTIGADORA

El laboratorio de biomateriales investiga procedimientos para producir estructuras porosas micrométricas con características de tamaño e interconectividad determinadas en matrices poliméricas de diferente naturaleza (estables, biodegradables; amorphas, semicristalinas; bioactivas).

En particular, centra su estudio en la identificación de materiales que permitan el cocultivo de células gliales y neuronales, con estructuras porosas tubulares y reticulares para guiar el crecimiento axonal, así como en el estudio de cómo influyen las características fisicoquímicas (composición y estructura de fases) de la superficie de distintos sustratos poliméricos sobre la adsorción de las proteínas laminina y fibronectina, y cómo la superficie modula la interacción material-célula y mejora la respuesta biológica del material.

Por último se está desarrollando una estructura soporte tridimensional para albergar precursores de cardiomiositos potenciando su tiempo de residencia y capacidad de diferenciación *in vivo*.

RESEARCH SUMMARY

The Biomaterials laboratory works on new procedures and methods to obtain micrometric porous structures that are developed on biostable and biodegradable polymeric substrata and engineered to achieve cell-friendly characteristics.

Our group focuses on the analysis of new materials and structures which allow for the co-culture of neuronal precursor and glial cells with porous tubular and reticular structures, with the aim of regenerating brain structures and axonal growth, as well as the study of the influence of different surface properties on the adsorption of the proteins laminin and fibronectin and how the surface modulates material-cell interaction and improves the biological response of the material.

*Finally, we are developing a three dimensional porous patch to host cardiomyocyte precursors with the aim of increasing their permanence and *in vivo* differentiation capacity.*



LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

- Materiales para medicina regenerativa e ingeniería de tejidos, en aplicaciones en cartílago, hueso, oftalmología, disco intervertebral, corazón, sistema nervioso, tendones, odontología y otras.
- Soportes para cultivo celular tridimensional y diferenciación y expansión de stem cells.
- Superficies modificadas con proteínas, péptidos y otras macromoléculas activas.

LINES OF RESEARCH

- Materials for regenerative medicine and tissue engineering applications in cartilage, bone, ophthalmology, intervertebral disc, heart, nervous system, tendons, dentistry and others.
- Support media for three-dimensional cell culture and expansion and differentiation of stem cells.
- Modified surfaces, graft or adhesion of proteins, peptides and other active macromolecules.

1. PRESENTATION

2. INTRODUCTION

3. GOVERNING BODIES

4. SCIENTIFIC PROGRAMMES

REGENERATIVE MEDICINE
Net Stem Cell Bank
Molecular Neurotechnology
Biomaterials
hESC/iSC Differentiation
Epigenetic Architecture
Cellular Reprogramming
Cardioregeneration
Cellular Morphology
Cytomics
Stem Cell Differentiation

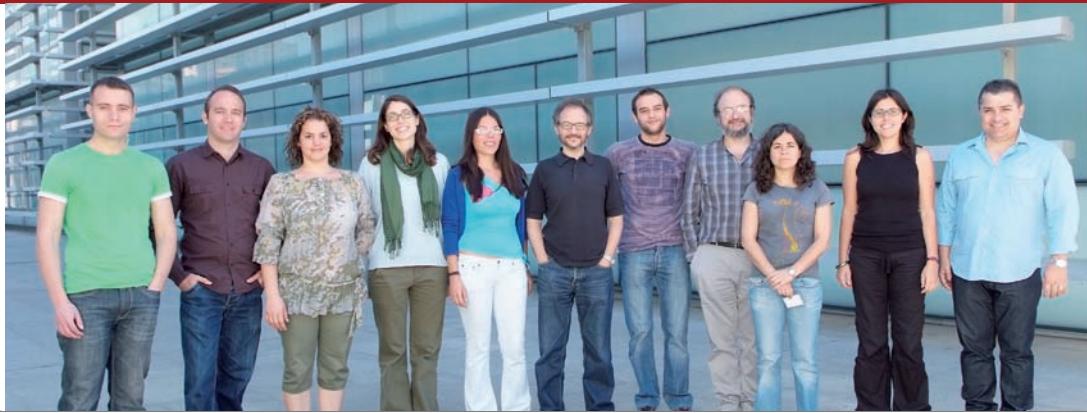
DRUG DISCOVERY
Sensory Biology
RNA Transport
Epithelial Cell Biology
Peptides and Proteins
Structural Biology
Organic Molecules
Mol. Structure and Simulation
Polymer Therapeutics
Bioinformatics and Genomics

BIOMEDICINE
Molecular Biology of Cancer
Cellular and Molecular Biology
Neurobiology
Cellular Pathology
Multiple Sclerosis
Autoimmune Pathology
Cellular Biology
Molecular Genetics
Cellular Organisation
Molecular Recognition

TECHNOLOGICAL SERVICES
Proteomics
Sequencing
Microarray Analysis
Peptide Synthesis
Electron Microscopy
Molecular Screening
Confocal Microscopy
Nuclear Magnetic Resonance
Radioactivity Protection

5. SCIENTIFIC ACTIVITY
Scientific production
Competitive financing
Scientific collaboration
Awards

6. FACTS AND FIGURES
Personnel and administration
Training programme
Sponsorship and donations
Science outreach activities
Presence in the press



**Equipo Investigador
Research Team**

Investigadores · Researchers

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

Técnicos · Technicians

Roberto García Gómez
Juan Toribio Bueso
Cristina Martínez Ramos

Colaboradores · Collaborators

Jorge Luis Escobar Ivirico
Dunia Mercedes García Cruz
Amparo Baiget Orts
Gabriela Rodríguez Escalona
Patricia Rico Tortosa

PUBLICACIONES 2009 · PUBLICATIONS 2009

ARTÍCULOS INTERNACIONALES · INTERNATIONAL ARTICLES

1. C González García, L Latorre Ferrús, D Moratal, M Monleón Pradas, M Salmerón Sánchez. Poly(L-lactide) substrates with tailored surface chemistry by plasma copolymerization of acrylic monomers. *Plasma Processes and Polymers* 6, 190-198 (2009)
2. A Vallés Lluch, G Gallego Ferrer, M Monleón Pradas. Surface modification of P(EMA-co-HEA)/SiO₂ nanohybrids for faster hydroxyapatite deposition in simulated body fluid?. *Colloids Surf B: Biointerfaces* 70, 218-225 (2009)
3. J L Escobar Ivirico, M Salmerón Sánchez, J L Gómez Ribelles, M Monleón Pradas. Poly(L-lactide) networks with tailored water sorption. *Colloid & Polym Sci* 287, 671-681 (2009)
4. A Vallés Lluch, G Gallego Ferrer, M Monleón Pradas. Biomimetic apatite coating on P(EMA-co-HEA)/SiO₂ hybrid nanocomposites. *Polymer* 50, 2874-2884 (2009)
5. A Vallés Lluch, G Gallego Ferrer, A Campillo Fernández, M Monleón Pradas. Bioactive scaffolds mimicking natural dentin structure. *J Biomed Mater Res B: Appl Biomaterials* 90, 182-194 (2009)
6. A Alberich, D Moratal, J L Escobar Ivirico, J C Rodríguez Hernández, A Vallés-Lluch, L Martí-Bonmatí, J Más Estellés, J F Mano, M Monleón Pradas, J L Gómez Ribelles, M Salmerón Sánchez. Microcomputed tomography and micro-finite element modeling for evaluating polymer scaffolds architecture and their mechanical properties. *J Biomed Mater Res B* 91, 191-202 (2009)
7. J L Escobar Ivirico, M Salmerón Sánchez, J L Gómez Ribelles, M Monleón Pradas, J M Soria, M E Gomes, R L Reis, J F Mano. Proliferation and differentiation of goat bone marrow stromal cells in 3D scaffolds with tunable hydrophilicity. *J Biomed Mater Res B: Appl Biomaterials* 91, 277-286 (2009)
8. J R Rodríguez Hernández, P Rico, D Moratal, M Monleón Pradas, M Salmerón Sánchez. Fibrinogen patterns and activity on substrates with tailored hydroxy density. *Macromolecular Bioscience* 9, 766-775 (2009)
9. A J Campillo-Fernández, R E Unger, K Peters, S Halstenberg, M Santos, M Salmerón Sánchez, J M Meseguer Dueñas, M Monleón Pradas, J L Gómez Ribelles, C J Kirkpatrick. Analysis of the biological response of endothelial and fibroblast cells cultured on synthetic scaffolds with various hydrophilic/hydrophobic ratios. Influence of fibronectin adsorption and conformation. *Tissue Engineering* 15, 1331-1341 (2009)
10. D Gugutkov, G Altankov, J C Rodríguez Hernández, M Monleón Pradas, M Salmerón Sánchez. Fibronectin activity on substrates with controlled -OH density. *Journal of Biomedical Materials Research A* 92, 322-331 (2009)
11. P Rico, J C Rodríguez Hernández, D Moratal, M Monleón Pradas, M Salmerón Sánchez. Substrate-induced assembly of fibronectin into networks. Influence of surface chemistry and effect on osteoblast adhesion. *Tissue Engineering Part A* 15, 3271-3281 (2009)

12. M. Arnoult, J. M. Saiter, C. Pareige, J. M. Meseguer Dueñas, J. L. Gómez Ribelles, J. Molina Mateo. Bond fluctuation model to describe physical aging in polymeric materials. *Journal of Chemical Physics* 130, 214905 (2009)
13. D. Miranda, V. Sencadas, A. Sánchez Iglesias, I. Pastoriza-Santos, L. M. Liz-Marzán, J.L. Gómez Ribelles, S. Lanceros-Mendez. Influence of Silver Nanoparticles Concentration on the α - to β -Phase Transformation and the Physical Properties of Silver Nanoparticles Doped Poly(vinylidene fluoride) Nanocomposites. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology* 9(5), 2910-2916 (2009)
14. Roser Sabater i Serra, Jorge L. Escobar Ivirico, Jose María Meseguer Dueñas, Andreu Andrio Balado, José Luis Gómez Ribelles, Manuel Salmerón Sánchez. Segmental Dynamics in Poly(ϵ -caprolactone)/Poly(L-lactide) Copolymer Networks. *J Polym Sci Part B: Polym Phys* 47, 183–193 (2009)
15. Dunia M. García Cruz, Daniela F. Coutinho, João F. Mano, José Luis Gómez Ribelles, Manuel Salmerón Sánchez. Physical interactions in macro-porous scaffolds based on poly(ϵ -caprolactone)/chitosan semi-interpenetrating polymer networks. *Polymer* 50, 2058-2064 (2009)
16. C. Torregrosa Cabanilles, J.M. Meseguer Dueñas, J.L. Gómez Ribelles, J. Molina Mateo. Cooperativity in the conformational rearrangements of polymer chain segments as seen by Bond Fluctuation Model. *Macromol. Theory Simulations* 18, 355-362 (2009)
17. María T. Viciosa, Natália T. Correia, Manuel Salmerón Sánchez, José L. Gómez Ribelles, Madalena Dionísio. Molecular dynamics of ethylene glycol dimethacrylate glass former: influence of different crystallization pathways. *J. Chem. Phys.* (Aceptado) *Journal of Physical Chemistry B* 113, 14196-14208 (2009)
18. M. T. Viciosa, N. T. Correia, M. Salmerón Sanchez, A. L. Carvalho, M. J. Romão, J. L. Gómez Ribelles, M. Dionísio. Real time monitoring of Molecular dynamics of ethylene glycol dimethacrylate glass former. *J Chem Phys* (Aceptado) *Journal of Physical Chemistry B* 113, 14209-14217 (2009)
19. J. Molina Mateo, C. Torregrosa Cabanilles, J.M. Meseguer Dueñas, J.L. Gómez Ribelles. The Distribution of the Relaxation Times as Seen by Bond Fluctuation Model. *Polymer* 50, 5618-5622 (2009)
20. Dencho Gugutkov, Cristina González García, José Carlos Rodríguez Hernández, George Altankov, Manuel Salmerón-Sánchez. Biological activity of substrate-induced fibronectin network. Insight to the third dimension through electrospun fibers. *Langmuir* 25, 10893-10900 (2009).
21. L. Forner, M. Salmeron-Sánchez, M. Palomares, C. Llena, J. Amengual. The use of atomic force microscopy in determining the stiffness and adhesion force of human dentin after exposure to bleaching agents. *Journal of Endodontics* 35, 1384-1386 (2009).

1. PRESENTATION

2. INTRODUCTION

3. GOVERNING BODIES

4. SCIENTIFIC PROGRAMMES

REGENERATIVE MEDICINE
Nat. Stem Cell Bank
Molecular Neuroengineering
Biomaterials
HESC/PSC Differentiation
Epigenetic Architecture
Cellular Reprogramming
Cardioregeneration
Cellular Morphology
Cytomics
Stem Cell Differentiation

DRUG DISCOVERY
Sensory Biology
RNA Transport
Epithelial Cell Biology
Peptides and Proteins
Structural Biology
Organic Molecules
Mol. Structure and Simulation
Polymer Therapeutics
Bioinformatics and Genomics

BIOMEDICINE
Molecular Biology of Cancer
Cellular and Molecular Biology
Neurobiology
Cellular Pathology
Multiple Sclerosis
Autoimmune Pathology
Cellular Biology
Molecular Genetics
Cellular Organisation
Molecular Recognition

TECHNOLOGICAL SERVICES
Proteomics
Sequencing
Microarray Analysis
Peptide Synthesis
Electron Microscopy
Molecular Screening
Confocal Microscopy
Nuclear Magnetic Resonance
Radioactivity Protection

5. SCIENTIFIC ACTIVITY
Scientific production
Competitive financing
Scientific collaboration
Awards

6. FACTS AND FIGURES
Personnel and administration
Training programme
Sponsorship and donations
Science outreach activities
Presence in the press

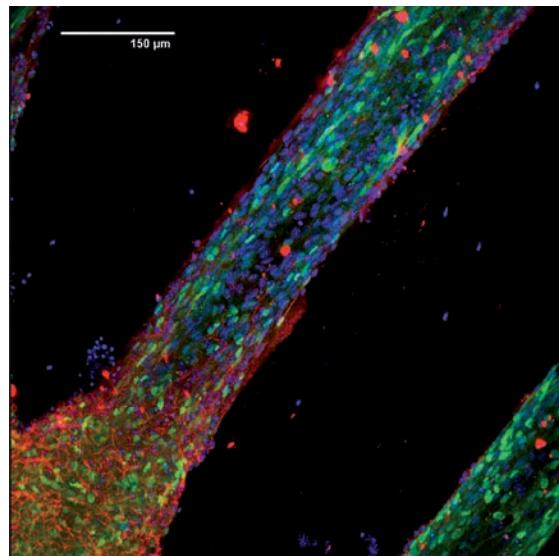


Figura 1. Células neurales de rata migrando desde un explante procedente de la corteza cerebral de embriones de 14.5 días después de 4 días de cultivo in vitro (parte inferior izquierda) sobre microfilamentos de biomaterial (PCL).
Azul: núcleos celulares; rojo: calbindina; verde: células GFP. Imagen 20X.

Figure 1. Rat neural cells migrating on biomaterial microfilaments (PCL) from a 14.5 day embryo brain cortex explant (bottom left) after 4 days in vitro culture. Blue: cell nuclei; green: GFP cells. 20X magnification.

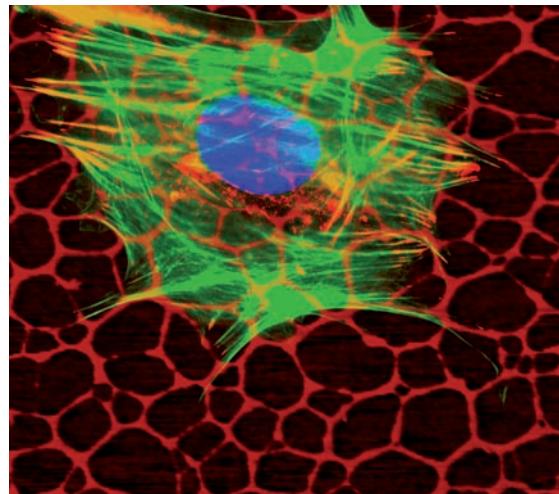


Figura 2. Red de fibrinógeno (rojo) sobre una superficie de un biomaterial (PEA), autoensamblada como consecuencia de la interacción proteína-material. Sobre ella una célula (núcleo en azul) con el citoesqueleto de actina (verde) insertado en adhesiones focales bien desarrolladas (amarillo). Imagen de microscopía de fuerza atómica.

Figure 2. Fibrinogen network (red) self-assembled on the surface of a biomaterial (PEA) as a consequence of the protein-material interaction. On top of it a cell (nucleus in blue) with its actin cytoskeleton (green) inserted into well developed focal adhesions (yellow). Atomic force microscopy image.

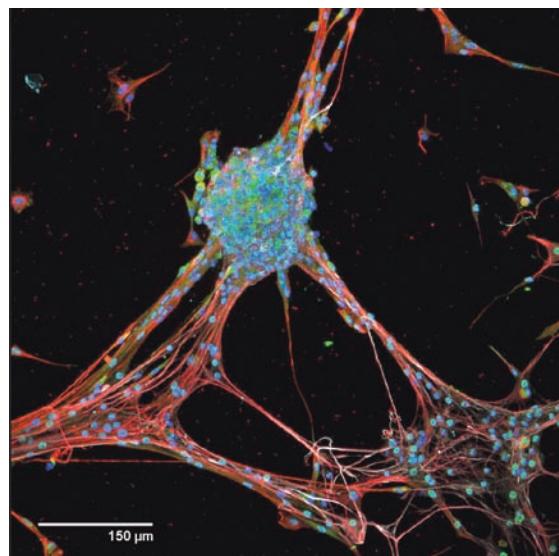


Figura 3. Cocultivo sobre un biomaterial sintético (PCL) de progenitores neurales adultos generados a partir de neurosferas de ratas postnatales, sembrados sobre una monocapa de células de la glía envolvente olfatoria de ratas crecidas durante 4 días antes de la siembra de progenitores neurales adultos. Azul: núcleos celulares; rojo: vimentina; verde: p75; azul claro: GFAP. Imagen 20X.

Figure 3. Coculture on a synthetic biomaterial (PCL) of adult rat neural progenitor cells generated from neurospheres seeded on a monolayer of olfactory ensheathing glial cells grown on the material 4 days before the seeding of the neural progenitors. Blue: cell nuclei; green: p75; light blue: GFAP. 20X magnification.

Departamento · *Department*

Terapia Celular, Reprogramación y Biohíbridos *Cell Therapy, Reprogramming and Biohybrids*

4.1.4

Laboratorio · *Laboratory***Diferenciación de hESC/iPSC · *hESC/iPSC Differentiation*****Responsable · Team Leader:** Majlinda Lako (mlako@cipf.es)

30



DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD INVESTIGADORA

El grupo centra sus trabajos en tratar de entender la biología básica de las células madre embrionarias de origen humano (hESC) y células madre pluripotentes inducidas (iPSC), así como su autorenovación y diferenciación hacia distintos linajes como el hematopoyético, el retinal o el corneal. Creo firmemente que es imprescindible entender los mecanismos de autorenovación y su relación con los factores de transcripción para poder explicar la inusual regulación del ciclo celular y los requisitos que tienen los cultivos de hESC. El grupo ha sido uno de los pocos que han empezado dichos estudios sobre la biología básica de este tipo celular, (que ya han sido publicados en varias revistas: Hum. Mol. Genet. Oncogene, J. Cell Biology y Stem Cells); y ahora se encuentra en un buen momento para continuar durante los próximos 5 años con un gran número de proyectos en el campo de la regulación transcripcional y de la señalización celular. Durante los últimos cuatro años, hemos podido establecer un modelo muy eficaz de diferenciación de hESC hacia líneas hematopoyéticas, lo que resulta en una mayor eficiencia en el trasplante de múltiples líneas hematopoyéticas en receptores inmunocomprometidos a niveles más altos (16.26%) que previamente fueron descritos (fue publicado en Cell Stem Cell, e iba acompañada de dos comentarios, uno en Cell Stem Cell y el otro en Nature Reports Stem Cells). Además fuimos el primer grupo en inducir la diferenciación de hESC hacia linajes corneales trabajo que se publicó en la portada de Stem Cells en mayo de 2007. El prestigio conseguido en este campo ha sido avalado por la financiación externa (alrededor de 4 millones de libras), por 40 publicaciones científicas durante los últimos seis años y 7 invitaciones para realizar revisiones científicas en nuestro campo.

Uno de los aspectos más interesantes del desarrollo de las células madre en los últimos dos años ha sido la inducción de células pluripotenciales en células diferenciadas. Hemos establecido más de 50 líneas de iPSC en nuestro laboratorio y estamos utilizando estas en varios estudios comparativos de pluripotencia y diferenciación. Para ello compaginamos esta tecnología con nuestros métodos de diferenciación ya establecidos para trabajar con modelos de enfermedades en pacientes con deficiencia de Ligasa IV, deficiencia de XLF y Anemia de Fanconi.

Una parte fundamental de nuestro trabajo es la aplicación clínica de la terapia de células madre corneales en pacientes con una deficiencia en células madre limbales. El trabajo realizado en el grupo con la colaboración del Sr. Figueiredo, el Dr. Kolli y el Dr. Ahmad ha tenido como resultado la definición de un sistema de cultivo compatible con GMP para la expansión de células epiteliales limbales que se pueden trasplantar en pacientes con una deficiencia limbal unilateral de células madre. Durante los últimos 36 meses, ocho pacientes han recibido trasplantes con éxito y han mejorado su visión y también su calidad de vida. Éste es el primer ejemplo de trasplantes corneales en el Reino Unido que ha sido realizado en condiciones libres de componentes de origen animal. Los datos de este estudio clínico se han publicado en Stem Cells.

RESEARCH SUMMARY

The group's research is focused on understanding the basic biology of human embryonic stem cells and human induced pluripotent stem cells, their self-renewal and differentiation to haematopoietic, retinal and corneal lineages. I believe very strongly that understanding the self-renewal mechanisms and their links to master transcription factors is crucial for explaining the unusual cell cycle regulation and culture requirements for human embryonic stem cells.

My group has been one of the very few to initiate such basic biology studies (already reported in several manuscripts in Hum. Mol. Genet. Oncogene, J. Cell Biology and Stem Cells) and we are now in a very strong position to pursue a large number of investigations in the signalling and transcriptional regulation area in the next 5 years. Over the last 4 years, we have been able to establish a very efficient model of human ESC differentiation to haematopoietic lineages which results in long term multi-lineage haematopoietic engraftment into immunocompromised recipients at higher levels (16.26%) than previously described (paper was published by Cell Stem Cell and accompanied by two commentaries one in Cell Stem Cell and one in Nature Reports Stem Cells). We have also been the first group to drive the differentiation of human ESC to corneal lineages and this was published on the cover page of Stem Cells in May 2007. Our standing in the field has been marked by the attraction of extramural funding (ca £ 4 million), 40 research publications in the last 6 years and 7 invited reviews.

One of the most fascinating aspects of stem cell development in the last 2 years has been induction of pluripotency in differentiated cells. More than 50 induced pluripotent stem cell lines have now been established in our lab and they are being used in various

- 1. PRESENTATION
- 2. INTRODUCTION
- 3. GOVERNING BODIES
- 4. SCIENTIFIC PROGRAMMES
 - REGENERATIVE MEDICINE
 - Not. Stem Cell Bank
 - Molecular Neuroendocrinology
 - Biomaterials
 - hESC/iPSC Differentiation
 - Epigenetic Architecture
 - Cellular Reprogramming
 - Cardiogenesis
 - Cellular Morphology
 - Cytomics
 - Stem Cell Differentiation
 - DRUG DISCOVERY
 - Sensory Biology
 - RNA Transport
 - Epithelial Cell Biology
 - Peptides and Proteins
 - Structural Biology
 - Organic Molecules
 - Mol. Structure and Simulation
 - Polymer Therapeutics
 - Bioinformatics and Genomics
 - BIOMEDICINE
 - Molecular Biology of Cancer
 - Cellular and Molecular Biology
 - Neurobiology
 - Cellular Pathology
 - Multiple Sclerosis
 - Autoimmune Pathology
 - Cellular Biology
 - Molecular Genetics
 - Cellular Organisation
 - Molecular Recognition
 - TECHNOLOGICAL SERVICES
 - Proteomics
 - Sequencing
 - Microarray Analysis
 - Peptide Synthesis
 - Electron Microscopy
 - Molecular Screening
 - Confocal Microscopy
 - Nuclear Magnetic Resonance
 - Radiactivity Protection
 - 5. SCIENTIFIC ACTIVITY
 - Scientific production
 - Competitive financing
 - Scientific collaboration
 - Awards
 - 6. FACTS AND FIGURES
 - Personnel and administration
 - Training programme
 - Sponsorship and donations
 - Science outreach activities
 - Presence in the press



**Equipo Investigador
Research Team**

Investigadores · Researchers

Felip Vilella Mitjana
Owen Hughes
Carla Bernadette Mellough
Irina Neganova

Técnicos · Technicians

Maria Lloret Perez
Joseph Frederick Collin
Mary Chol
Sun Kau Yung

Colaboradores · Collaborators

Maria Hannah Ledran

31

comparative studies of pluripotency and differentiation. Most importantly we are combining this technology with our established differentiation methods to initiate disease modelling in patients diagnosed with Ligase IV, XLF deficiency and Fanconi anaemia.

A cornerstone of our work has been the clinical implementation of corneal stem cell therapy in patients with limbal stem cell deficiency. Work carried out in my group in collaboration with Mr Figueiredo, Dr Kolli and Dr Ahmad has resulted in the definition of a GMP compatible culture system for expansion of limbal epithelial cells which can be transplanted into patients with unilateral limbal stem cell deficiency. In the last 36 months, eight patients have been transplanted successfully and now have a much improved vision and quality of life. This is the first example of corneal transplantsations in the UK carried out in the absence of any animal derived ingredients. The data from this clinical study is now published by Stem Cells.

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

- Diferenciación de hESC hacia linajes hematopoyéticos
- Identificación de nuevos reguladores hematopoyéticos utilizando hESC como modelo
- Diferenciación de hESC hacia linajes retinales de alto rendimiento
- Trasplante de células madre limbales desarrolladas ex vivo en pacientes con deficiencia limbal unilateral y bilateral de células madre
- Derivación de líneas de iPSC de muestras humanas utilizando estrategias no integrativas
- Derivación de líneas de iPSC en pacientes con deficiencia de Ligasa IV y XLF
- Investigación de la regulación del ciclo celular y la estabilidad genómica en hESC
- Investigación del papel de miRNA en la regulación del ciclo celular en hESC
- Investigación del papel de la señalización de NFkB en hESC

LINES OF RESEARCH

- *Differentiation of human ESC to haematopoietic lineages*
- *Identification of novel haematopoietic regulators using hESC as a model*
- *Differentiation of human ESC to retinal lineages with high efficiency*
- *Transplantation of ex vivo expanded LSCs in patients with unilateral and bilateral LSCD*
- *Derivation of iPSC lines from human samples using novel non-integrative strategies*
- *Derivation of iPSC lines from patients with Ligase IV and XLF deficiency*
- *Investigation of cell cycle regulation and genomic stability in human ESC*
- *Investigation of the role of miRNA in cell cycle regulation in human ESC*
- *Investigation of the role of NFkB signalling in human ESC*



PUBLICACIONES 2009 · *PUBLICATIONS 2009*

ARTÍCULOS INTERNACIONALES · *INTERNATIONAL ARTICLES*

1. Zhang X, Neganova I, Przyborski S, Yang C, Cooke M, Atkinson SP, Anyfantis G, Fenyk S, Keith WN, Hoare SF, Hughes O, Strachan T, Stojkovic M, Hinds PW, Armstrong L, Lako M. A role for NANOG in G1 to S transition in human embryonic stem cells through direct binding of CDK6 and CDC25A. *J Cell Bio.* 2009 Jan 12;184(1):67-82.
2. Neganova I, Zhang C, Atkinson S, Lako M. Expression and functional analysis of G1 to S regulatory components reveals an important role for CDK2 in cell cycle regulation in human embryonic stem cells. *Oncogene.* 2009 Jan 8;28(1):20-30.
3. Mellough C, Steel D, Lako M. Genetic basis of inherited macular dystrophies and implications for stem cell therapy. *Stem Cells.* 2009 Nov;27(11):2833-45.
4. Golebiewska A, Atkinson S, Lako M, Armstrong L. Epigenetic landscaping during differentiation of human ESC to neural lineages. 2009 Nov;27(11):2833-45. Review
5. Andrews PW, Arias-Diaz J, Auerbach J, Alvarez M, Ahrlund-Richter L, Baker D, Benvenisty N, Ben-Josef D, Blin G, Borghese L, Borstlap J, Bruce K, Brustle O, Buckle R, Carter P, Camby C, Choo A, Chen W, Collins D, Colman A, Crombie C, Crook J, Cypress R, de Sousa P, Dhawan J, Duay L, Dvorak P, Dyke T, Eriksson L, Firpo M, Fitzgerald C, Glover C, Gokhale P, Greene M, Ha HY, Hampl A, Healy L, Hei D, Holm F, Hovatta O, Hunt C, Hwang SM, Inamdar M, Isasi R, Iskovitz-Eldor J, Jessie N, Kim DW, Kirzner R, Kitpongsang S, Knowles B, Kuo HC, Laughlin M, Lavon N, Ludwig T, Lako M, Lee DR, Macauley J, McKay R, Menasche P, Menendez P, Michalska A, Mileikowska M, Minger S, Mishra G, Moody J, Montgomery K, Morris C, Mummery C, Nagy A, Nakamura Y, Nakatsuji N, Nishikawa SI, Nierras C, Oh S, Oh SK, Olson P, Otonkoski T, Patole M, Park HS, Pei X, Pera M, Puceat M, Rajala K, Reubinoff B, Robbins A, Rooke H, Rumayor V, Scottmann H, Sherlock J, Simon C, Stacey G, Sipp D, Skinner R, Smith D, Stefanovic S, Strehl R, Taft R, Takahashi T, Talib S, Terstegge S, Turner R, Tuuri T, Yu J, Zandstra P, Zapata A, Zeng F, Zhou Q. Consensus Guidance for Banking and Supply of Human Embryonic Stem Cell Lines for Research Purposes International Cell Banking Initiative. *Stem Cell Rev.* 2009 Dec;5(4):301-14.
6. Lako M, Neganova I, Armstrong L. G1 to S transition and pluripotency: two sides of the same coin? *Cell Cycle.* 2009 Apr 15;8(8):1108-9.
7. Tilgner K, Atkinson SA, Yung S, Golebiewska A, Stojkovic M, Moreno R, Lako M, Armstrong L. Expression of GFP under the control of the RNA helicase VASA permits fluorescence-activated cell sorting isolation of human primordial germ cells at different stages of development. *Stem Cells.* Epub 23 Nov 2009.

32

OTROS ARTÍCULOS · *OTHER ARTICLES*

1. Lako M, Daher S. Balancing work and Life: finding our inspirations. 2009 Apr;27(4):761.
2. Lako M and Daher S. Balancing work and life: a conversation with Sean Morrison. *Stem Cells.* 2009 Jun;27(6):1229-30.
3. Lako M and Daher S. Balancing work and life: a conversation with Peggy Goodell. *Stem Cells.* 2009 Jun;27(6):1229-30.

CAPITULOS EN LIBROS INTERNACIONALES / *CHAPTERS IN INTERNATIONAL BOOKS*

1. Autores / *Authors:* Kolli S, Lako M, Figuereido FC and Ahmad S.
Título / *Title:* Corneal epithelial stem cells and their therapeutic application.
Ref: Humana Press, Chapter 18. BookID 157588
Año / *Year:* 2009

1. PRESENTATION

2. INTRODUCTION

3. GOVERNING BODIES

4. SCIENTIFIC PROGRAMMES

REGENERATIVE MEDICINE

Not. Stem Cell Bank

Molecular Neurotechnology

Biomaterials

HESC/PSC Differentiation

Epigenetic Architecture

Cellular Reprogramming

Cardioregeneration

Cellular Morphology

Cytomics

Stem Cell Differentiation

DRUG DISCOVERY

Sensory Biology

RNA Transport

Epithelial Cell Biology

Peptides and Proteins

Structural Biology

Organic Molecules

Mol. Structure and Simulation

Polymer Therapeutics

Bioinformatics and Genomics

BIOMEDICINE

Molecular Biology of Cancer

Cellular and Molecular Biology

Neurobiology

Cellular Pathology

Multiple Sclerosis

Autoimmune Pathology

Cellular Biology

Molecular Genetics

Cellular Organisation

Molecular Recognition

TECHNOLOGICAL SERVICES

Proteomics

Sequencing

Microarray Analysis

Peptide Synthesis

Electron Microscopy

Molecular Screening

Confocal Microscopy

Nuclear Magnetic Resonance

Radioactivity Protection

5. SCIENTIFIC ACTIVITY

Scientific production

Competitive financing

Scientific collaboration

Awards

6. FACTS AND FIGURES

Personnel and administration

Training programme

Sponsorship and donations

Science outreach activities

Presence in the press

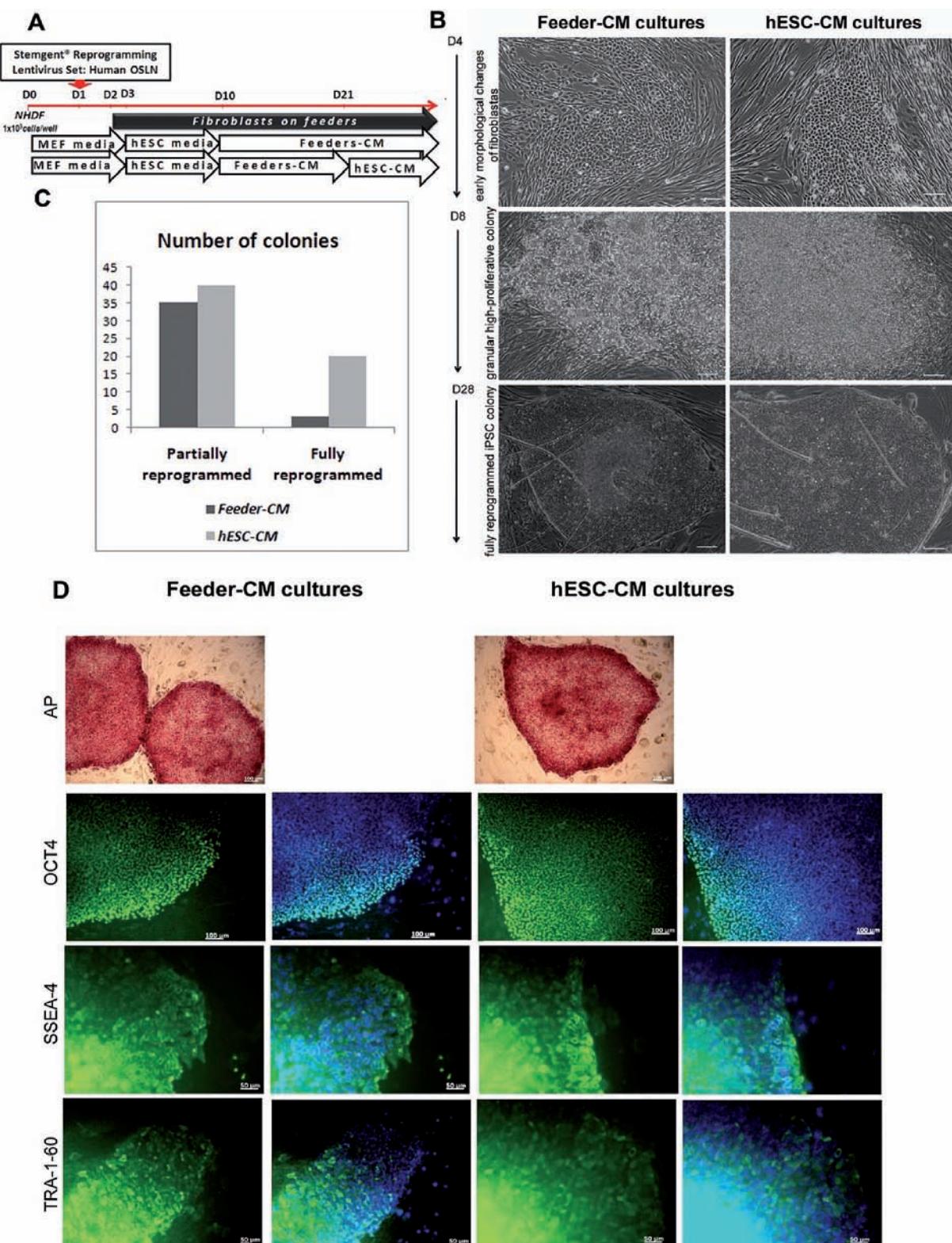


Figura. Esquema general del procedimiento de reprogramación (A); Imágenes de microscopía de colonias de iPSC en estadio temprano, parcial y totalmente reprogramadas (B); Eficiencia en la formación de colonias en condiciones de F-CM y F-CM -hESC-CM (C); Tinción con fosfatasa alcalina e inmunocitoquímica de OCT4, SSEA-4 y TRA-1-60 en colonias totalmente reprogramadas (D).

Figure. General outline of the reprogramming procedure (A); Microscope images of early, partially- and fully reprogrammed iPSC colonies (B); Efficiency of colony formation under F-CM and F-CM -hESC-CM (1:1) conditions (C); Alkaline phosphatase staining and immunocytochemistry of OCT4, SSEA-4 and TRA-1-60 on fully reprogrammed colonies (D).

Departamento · *Department*

Terapia Celular, Reprogramación y Biohíbridos *Cell Therapy, Reprogramming and Biohybrids*

4.1.5

Laboratorio · *Laboratory*

Arquitectura Epigenética · *Epigenetic Architecture*

Responsable · **Team Leader:** **Lyle Armstrong** (larmstrong@cipf.es)

34



DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD INVESTIGADORA

El trabajo del grupo de arquitectura epigenética se centra en estudiar los cambios en la modificación de histonas y los patrones de metilación de ADN que tienen lugar durante la diferenciación de células madre pluripotentes, y la desdiferenciación de células somáticas hacia un fenotipo pluripotente. Para llegar a este objetivo estamos utilizando la técnica de ChIP on chip para comparar iPSC y su progenie diferenciada con hESC, y a su vez, también estamos estudiando la diferencia en el desarrollo de células germinales primordiales de otras células madre pluripotentes, ya que este desarrollo normalmente implica una abundante reprogramación epigenética. El mecanismo celular de este proceso de reprogramación es un punto clave en los proyectos científicos del grupo. Con el fin de facilitar el estudio de la reprogramación durante la derivación de iPSC hemos desarrollado una técnica para衍生 nuevas líneas de iPSC. En este momento, las técnicas utilizadas para este proyecto suponen la transducción viral de células somáticas con construcciones genéticas que están asociadas con pluripotencialidad, aunque el objetivo final del grupo es el desarrollo de métodos para inducir pluripotencia que no necesitan el uso de vectores virales.

Además de nuestros estudios fundamentales sobre el mecanismo epigenético de la pluripotencialidad, también nos dedicamos a generar líneas de iPSC específicas procedentes de pacientes con Distrofia muscular de Duchenne. Este trabajo está relacionado con nuestro desarrollo de técnicas para la diferenciación de células madre embrionarias hacia células satélite del músculo esquelético, y cuando se hayan generado suficientes cantidades de líneas de iPSC podremos examinar los efectos en las mutaciones de Dystrofina en la función de las células satélite. Además, es posible que podamos aplicar la transfección de las iPSC del paciente de una manera estable por medio de la construcción de un minigene que podría ser la base de un potencial tratamiento para la Distrofia muscular de Duchenne.

RESEARCH SUMMARY

The activity of the epigenetic architecture group aims to understand the changes in histone modification and DNA methylation patterns taking place during differentiation of pluripotent stem cells and de-differentiation of somatic cells back towards a pluripotent phenotype. Towards this aim we are using ChIP-chip mapping to compare induced pluripotent stem cells and their differentiated progeny to those of embryonic stem cells however we are also investigating the development of primordial germ cells from other pluripotent stem cells since this development normally involves extensive epigenetic reprogramming. The extent and mechanism of this reprogramming step is a key area of enquiry within our group. To facilitate our investigations of reprogramming during iPSC derivation we have an active programme to derive new iPSC lines. Currently the techniques used in this work involve lentiviral transduction of somatic cells with pluripotency associated gene expression constructs but a major focus of our group is to develop methods of inducing pluripotency that do not involve viral vectors.

In addition to our fundamental studies of the epigenetic mechanism of pluripotency we are actively engaged in generating disease specific iPSC lines from Duchenne Muscular Dystrophy patients. This exercise is linked to our development of techniques to differentiate embryonic stem cells into skeletal muscle satellite cells and once sufficient numbers of iPSC lines have been generated we will be able to examine the effects on Dystrophin mutations on satellite cell function. Moreover, it may be possible to stably transfect the patient specific iPSC with a Dystrophin minigene construct that may form the basis of a treatment option for Duchenne Muscular Dystrophy.

1. PRESENTATION

2. INTRODUCTION

3. GOVERNING BODIES

4. SCIENTIFIC PROGRAMMES

REGENERATIVE MEDICINE
Nat. Stem Cell Bank
Molecular Neurotechnology
Biomaterials
hESC/iPSC Differentiation
Epigenetic Architecture
Cellular Reprogramming
Cardioregeneration
Cellular Morphology
Cytomics
Stem Cell Differentiation

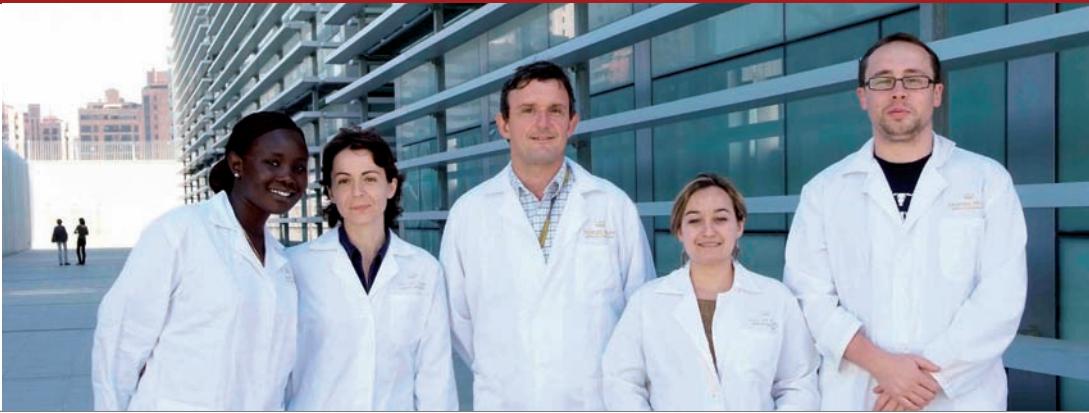
DRUG DISCOVERY
Sensory Biology
RNA Transport
Epithelial Cell Biology
Peptides and Proteins
Structural Biology
Organic Molecules
Mol. Structure and Simulation
Polymer Therapeutics
Bioinformatics and Genomics

BIOMEDICINE
Molecular Biology of Cancer
Cellular and Molecular Biology
Neurobiology
Cellular Pathology
Multiple Sclerosis
Autoimmune Pathology
Cellular Biology
Molecular Genetics
Cellular Organisation
Molecular Recognition

TECHNOLOGICAL SERVICES
Proteomics
Sequencing
Microarray Analysis
Peptide Synthesis
Electron Microscopy
Molecular Screening
Confocal Microscopy
Nuclear Magnetic Resonance
Radioactivity Protection

5. SCIENTIFIC ACTIVITY
Scientific production
Competitive financing
Scientific collaboration
Awards

6. FACTS AND FIGURES
Personnel and administration
Training programme
Sponsorship and donations
Science outreach activities
Presence in the press



**Equipo Investigador
Research Team**

Investigadores · Researchers

Stuart Peter Atkinson
Cornelia Milovanov

Colaboradores · Collaborators

Katarzyna Zofia Tilgner

35

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

- Generación de nuevas líneas de células madre pluripotentes inducidas.
- Utilizando la técnica de ChIP-chip mapear iPSC/hESC y neuronas terminales diferenciadas de ellas.
- Diferenciación de hESC/iPSC hacia células germinales primordiales; investigación de la reprogramación epigenética durante la diferenciación.
- Diferenciación de células germinales primordiales hacia gametos.
- Derivación de iPSC específicas del paciente de DMD y diferenciación hacia células satélites del músculo esquelético.

LINES OF RESEARCH

- *Generation of novel induced pluripotent stem cell lines*
- *ChIP-chip mapping of iPSC / hESC and terminally differentiated neurons derived from these*
- *Differentiation of hESC / iPSC to primordial germ cells; investigation of epigenetic reprogramming during such differentiation*
- *Further differentiation of primordial germ cells towards gametes*
- *Derivation of DMD patient specific iPSC and differentiation into skeletal muscle satellite cells.*

PUBLICACIONES 2009 · PUBLICATIONS 2009

ARTÍCULOS INTERNACIONALES · INTERNATIONAL ARTICLES

1. Zhang X, Neganova I, Przyborski S, Yang C, Cooke M, Atkinson SP, Anyfantis G, Fenyk S, Keith WN, Hoare SF, Hughes O, Strachan T, Stojkovic M, Hinds PW, Armstrong L, Lako M. A role for NANOG in G1 to S transition in human embryonic stem cells through direct binding of CDK6 and CDC25A. *J Cell Bio.* 2009 Jan 12;184(1):67-82.
2. Lako M, Neganova I, Armstrong L. G1 to S transition and pluripotency: two sides of the same coin? *Cell Cycle.* 2009 Apr 15;8(8):1108-9.
3. Golebiewska A, Atkinson SP, Lako M, Armstrong L. Epigenetic landscaping during hESC differentiation to neural cells. *Stem Cells.* 2009 Jun;27(6):1298-308.
4. Tilgner K, Atkinson SA, Yung S, Golebiewska A, Stojkovic M, Moreno R, Lako M, Armstrong L. Expression of GFP under the control of the RNA helicase VASA permits fluorescence-activated cell sorting isolation of human primordial germ cells at different stages of development. *Stem Cells.* Epub 23 Nov 2009.



Departamento · Department

Terapia Celular, Reprogramación y Biohíbridos *Cell Therapy, Reprogramming and Biohybrids*

4.1.6

Laboratorio · Laboratory

Reprogramación Celular · *Cellular Reprogramming*

Responsable · Team Leader: Miodrag Stojkovic (mstojkovic@cipf.es)

36



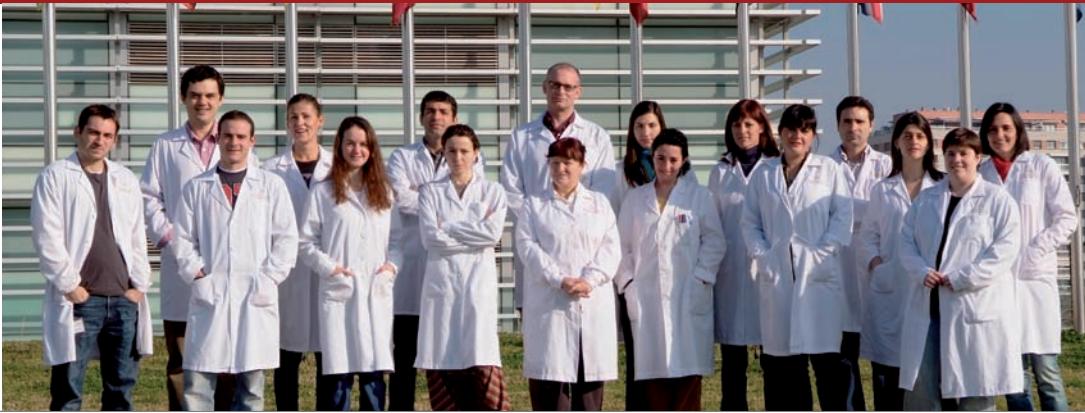
DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD INVESTIGADORA

Las células madre embrionarias (hESC, derivadas de embriones resultantes de fecundación in vitro), las células madre derivadas por transferencia nuclear (NTSC, derivadas de embriones reconstituidos por transferencia nuclear) y las células madre inducidas por reprogramación directa (iPS, derivadas de la reprogramación de células adultas) son de gran interés en medicina regenerativa, en el descubrimiento de nuevos fármacos, para el estudio del desarrollo embrionario temprano así como para el estudio de distintas enfermedades humanas. Desafortunadamente, la gran mayoría de líneas de células madre que existen en la actualidad se han derivado en presencia de componentes de origen animal, lo que aumenta el riesgo de transferencia interespecífica de patógenos y xenógenos, limitando su aplicación médica. Así pues, la posibilidad de derivar nuevas líneas de hESC bajo condiciones específicas y de Buena Práctica Clínica (Good Manufacturing Practice, GMP) se convierte en una necesidad. De este modo, dichas líneas celulares (derivadas bajo condiciones GMP) se podrían diferenciar hacia 220 tipos celulares distintos, incluyendo células con características neurales. La posibilidad de utilizar factores específicos que actúan sobre vías de señalización concretas permite la diferenciación controlada de las hESC hacia los tipos celulares deseados. Este hecho junto con la disponibilidad de modelos animales en los que ensayar la viabilidad y funcionalidad de dichas células, permitirá su utilización en terapia celular. Con la transferencia nuclear y la reprogramación directa, se pretende producir células pluripotentes cuyo genoma nuclear sea el del propio paciente, de modo que tras diferenciarlas de forma controlada hacia el tipo celular de interés, se podrán transferir de nuevo al paciente para su propio tratamiento. Así mismo, dichos células pluripotentes también podrían utilizarse como modelos in vitro de enfermedades humanas, para el ensayo de fármacos, para el estudio de la presencia de proteínas mitocondriales codificadas por el DNA mitocondrial del ovocito en las células somáticas resultantes, el papel del ADN mitocondrial, y la reprogramación celular sobre el estatus genético y epigenético de los embriones y las células pluripotentes resultantes. El objetivo final de nuestra investigación es establecer protocolos precisos de diferenciación utilizando células adultas (ependimales y provenientes de sangre periférica), hESC e iPS. Además, estamos utilizando hESC para identificar el papel de los canales de iones en la proliferación celular y la diferenciación de células madre. Esto permitirá una aplicación médica más rápida de hESC y células madre adultas para el tratamiento de lesiones de médula espinal y enfermedades hematológicas.

RESEARCH SUMMARY

Human embryonic stem cells (hESC, derived from fertilised embryos), nuclear transfer stem cells (NTSC, derived from nuclear transfer embryos) and iPS cells (derived from reprogrammed adult cells) hold huge promise in regenerative medicine, drug discovery, and for studying early human development and pathogenesis of different human diseases. Unfortunately, the majority of stem cell lines are derived in the presence of animal ingredients which increase the risk of cross-transfer of pathogens from xenogeneic ingredients and limit the medical applications of hESC. Therefore, there is an enormous need to derive new hESC lines under defined and Good Manufacturing Practice (GMP) conditions. In this context, derived cells could be differentiated into 220 different cell types, including cells with neural characteristics. Different factors and pathways which drive targeted differentiation will be applied to derive specific cell type(s) which along with animal disease models will be used in cell replacement therapy. The objective of the nuclear transfer (NT) and iPS technique is to produce pluripotent cells that carry the nuclear genome of the patient and then induce them to differentiate into replacement cells. This strategy could be used for derivation of isogenic or 'tailor made' cells and in establishment of in vitro human disease models for basic research, toxicology, for studying the effect of oocyte-derived mitochondrial proteins in somatic cells obtained by NT, the role of mtDNA, and cell reprogramming on genetic and epigenetic status of derived embryos and stem cells. The final aim of our research is to establish accurate differentiation protocols into using adult (ependymal and from peripheral blood), hESC and iPS cells. In addition, we are using hESC to identify the role(s) of ion channels in cell proliferation and differentiation of stem cells. This will allow faster medical application of hESC and adult stem cells to treat spinal cord injury and blood diseases.

1. PRESENTATION
2. INTRODUCTION
3. GOVERNING BODIES
4. SCIENTIFIC PROGRAMMES
REGENERATIVE MEDICINE Nat. Stem Cell Bank Molecular Neurotechnology Biomaterials hESC/iPS Differentiation Epigenetic Architecture Cellular Reprogramming Cardioregeneration Cellular Morphology Cytomics Stem Cell Differentiation
DRUG DISCOVERY Sensory Biology RNA Transport Epithelial Cell Biology Peptides and Proteins Structural Biology Organic Molecules Mol. Structure and Simulation Polymer Therapeutics Bioinformatics and Genomics
BIOMEDICINE Molecular Biology of Cancer Cellular and Molecular Biology Neurobiology Cellular Pathology Multiple Sclerosis Autoimmune Pathology Cellular Biology Molecular Genetics Cellular Organisation Molecular Recognition
TECHNOLOGICAL SERVICES Proteomics Sequencing Microarray Analysis Peptide Synthesis Electron Microscopy Molecular Screening Confocal Microscopy Nuclear Magnetic Resonance Radioactivity Protection
5. SCIENTIFIC ACTIVITY Scientific production Competitive financing Scientific collaboration Awards
6. FACTS AND FIGURES Personnel and administration Training programme Sponsorship and donations Science outreach activities Presence in the press



**Equipo Investigador
Research Team**

Investigadores · Researchers

Zorica Becker-Kojic
Slaven Erceg
Rita Cervera Juanes
Victoria Moreno Manzano
Fco. Javier Rodríguez Jiménez

Predoctorales · Pre-doctoral students

Mohammad Ronaghi
Richard Griffeth

Técnicos · Technicians

Maria Amparo Pérez Aragó
Dario Melguizo Sanchís
Eva Escorihuela Alares
Juan Ramón Ureña Peralta
María Gómez López
Mª Paz Rubio Rodríguez
Teresa Calvo Fernandez
Ana Alatrue Agudo
Fabrice Claude Durupt

Colaboradores · Collaborators

Mireia García Roselló
Ivana Radojevic
Marc Oria Alonso
Nuria Martí Gutierrez
Cristina Costana Duque Royo

37

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

- Optimización de las condiciones de cultivo de las hESC, iPS y células madre adultas.
- Diferenciación de las células madre hacia tipos celulares neurales
- Mejora del tratamiento para lesiones de médula espinal.
- Propagación y diferenciación de células madre aisladas de la sangre periférica.

LINES OF RESEARCH

- *Optimisation of culture conditions for growth of hESC, iPS cells and adult stem cells.*
- *Differentiation of stem cells toward functional cells with neural characteristics*
- *Improvement of spinal cord injury treatment.*
- *Propagation and differentiation of stem cells isolated from peripheral blood.*

PUBLICACIONES 2009 · PUBLICATIONS 2009

ARTÍCULOS INTERNACIONALES · INTERNATIONAL ARTICLES

1. Zhang X, Neganova I, Przyborski S, Yang C, Cooke M, Atkinson SP, Anyfantis G, Fenyk S, Keith WN, Hoare SF, Hughes O, Strachan T, Stojkovic M, Hinds PW, Armstrong L, Lako M. A role for NANOG in G1 to S transition in human embryonic stem cells through direct binding of CDK6 and CDC25A. *J Cell Biol.* 2009 Jan;12;184(1):67-82.
2. Moreno-Manzano V, Rodríguez-Jiménez J, García-Roselló M, Laínez S, Erceg S, Teresa Calvo M, Ronaghi M, Lloret M, Planells-Cases R, Sánchez-Puelles JM, Stojkovic M. Activated spinal cord ependymal stem cells rescue neurological function. *Stem Cells.* 2009 Mar;27(3):733-43.
3. Erceg S, Ronaghi M, Stojkovic M. Human embryonic stem cell differentiation toward regional specific neural precursors. *Stem Cells.* 2009 Jan;27(1):78-87.
4. Cervera RP, Gutiérrez NM, Escorihuela E, Moreno R, Stojkovic M. Trichostatin A affects histone acetylation and gene expression on porcine somatic cell nuclear transfer embryos. *Theriogenology.* 2009 Nov;72(8):1097-110.
5. Cervera RP, Stojkovic M. Developments and challenges in human embryonic stem cell research in Spain. *Stem Cell Rev.* 2009 Dec;5(4):334-9.
6. Stojkovic M, Zwahlen M, Teggi A, Vutova K, Cretu CM, Virdone R, Nicolaidou P, Cobanoglu N, Junghanss T. Treatment response of cystic echinococcosis to benzimidazoles: a systematic review. *PLoS Negl Trop Dis.* 2009 Sep 29;3 (9):e524.



Departamento · Department

Terapia Celular, Reprogramación y Biohíbridos *Cell Therapy, Reprogramming and Biohybrids*

4.1.7

Laboratorio · Laboratory

Cardiorregeneración · Cardioregeneration

Responsable · Team Leader: Jose Anastasio Montero Argudo (jmontero@cipf.es)

DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD INVESTIGADORA

38

Las células troncales adultas se han convertido en una alternativa terapéutica para pacientes con infarto de miocardio, para los que no existe un tratamiento farmacológico eficaz. En nuestro grupo estudiamos el efecto terapéutico de células troncales de medula ósea humana (MO) y sangre de cordón umbilical, (CD34) a través del diseño de estrategias de terapia celular para el tratamiento del infarto de miocardio. Actualmente la eficacia de los procedimientos de trasplante celular es baja ya que las células trasplantadas mueren o son eliminadas del sitio de la lesión, lo que les impide ejercer su función terapéutica. Para evitar este problema se plantea el tratamiento de las células, previo a su implante celular, con factores que aumenten su supervivencia y migración hacia el nicho infartado.

Además, para entender el fenómeno de la muerte celular del implante, se ha abordado in vitro el estudio de la viabilidad de las células mesenquimales humanas (MSC) y de los precursores hematopoyéticos (CD34+) cuando son sometidos a factores que se sobre-expresan en el miocardio isquémico (TGF β 3, IL1, IL6, IL8, MMP9, ANP, HGF y SDF).

Hemos puesto a punto un modelo ex vivo de cardiomiositos neonatales, que permitirá estudiar el fenómeno de la muerte celular en condiciones de estrés por hipoxia, cuantificar el grado de muerte por apoptosis y necrosis, y estudiar la eficacia de conjugados poliméricos de nueva creación sintetizados por los laboratorios de Péptidos y Proteínas y de Polímeros Terapéuticos (CIPF), que son capaces de bloquear la ruta apoptótica mediada por Apaf-1.

En esta anualidad hemos logrado:

1. Demostrar la capacidad para prevenir la apoptosis de los cardiomiositos en cultivo de inhibidores de Apaf-1.
2. Demostrar la eficacia de los trasplantes de células mesenquimatosas de pulpa dentaria en la regeneración cardiaca.
3. Realizar un estudio comparado de la eficacia de los precursores hematopoyéticos CD34+ y las células mesenquimales, con el objeto de determinar cuáles son más eficaces, y demostrar que ambos tipos celulares operan mediante diferentes mecanismos de acción.
4. Más concretamente, aunque ambos tipos celulares mejoran la función cardiaca, hemos observado que las células mesenquimales tienen una mayor capacidad de cicatrización y son más eficaces que los precursores hematopoyéticos en la prevención del remodelado ventricular. Además su capacidad inmunoreguladora es también superior, encontrándose un menor número de infiltrados inflamatorios que en el control.
5. Definir los mecanismos por los que operan las células mesenquimatosas de distinto origen tisular durante su proceso de diferenciación a células de fenotipo cardiaco.
6. Caracterizar, en colaboración con el grupo del Dr. A. Bayes-Genis, del H. Sant Pau de Barcelona, una población de células troncales adultas derivadas de tejido cardíaco epicardico humano, con capacidad para reparar el miocardio infartado.

RESEARCH SUMMARY

Cell-based cardiac repair offers a therapeutic alternative for patients with heart failure for which there is no effective pharmacological treatment. In our group we study the biological functions of adult stem cells isolated from human bone marrow (BM) and umbilical cord blood (CD34) and their application in the treatment of myocardial infarction. One of the main problems associated with cell implantation is that transplanted cells die or are removed from the site of injection, which restricts their therapeutic effect. To avoid this problem we have to genetically modify MSC to increase their survival and migration toward the ischemic niche. In order to understand the mechanism that influences the death of transplanted cells, we have also studied in vitro the viability of MSC and CD34+ when they are subjected to factors that are over-expressed in the ischemic myocardium (TGF β 3, IL1, IL6, IL8, MMP9, ANP, HGF and SDF).

Regarding the pathological mechanism triggered by ischemia in cardiac tissue, the establishment of primary cardiomyocyte cultures under hypoxic conditions allows us to study the effect of different drugs in the prevention of apoptosis. In this context, we have carried out treatments with novel Apaf-1 inhibitors, synthesised by the Peptide and Proteins and Polymer Therapeutics Laboratories which are able to block apoptosis in cardiomyocytes subjected to hypoxia.

This year we have achieved the following:

1. *To demonstrate the ability of Apaf-1 inhibitors to prevent apoptosis of in vitro cultured cardiomyocytes.*
2. *To demonstrate the effectiveness of adult stem cells from dental pulp in the regeneration of infarcted myocardium.*
3. *To compare the effectiveness of umbilical cord blood haematopoietic precursors (CD34+) and bone marrow mesenchymal stem cells (MSC), in order to determine which are more appropriate for the treatment of myocardial infarction. Although both cellular types improve cardiac function, we observed that MSC are more effective than CD34 in the prevention of ventricular remodelling.*

1. PRESENTATION
2. INTRODUCTION
3. GOVERNING BODIES

4. SCIENTIFIC PROGRAMMES
REGENERATIVE MEDICINE
Net Stem Cell Bank
Molecular Neurotechnology
Biomaterials
HESC/PSC Differentiation
Epigenetic Architecture
Cellular Reprogramming
Cardioregeneration
Cellular Morphology
Cytomics
Stem Cell Differentiation

DRUG DISCOVERY
Sensory Biology
RNA Transport
Epithelial Cell Biology
Peptides and Proteins
Structural Biology
Organic Molecules
Mol. Structure and Simulation
Polymer Therapeutics
Bioinformatics and Genomics

BIOMEDICINE
Molecular Biology of Cancer
Cellular and Molecular Biology
Neurobiology
Cellular Pathology
Multiple Sciences
Autoimmune Pathology
Cellular Biology
Molecular Genetics
Cellular Organisation
Molecular Recognition

TECHNOLOGICAL SERVICES
Proteomics
Sequencing
Microarray Analysis
Peptide Synthesis
Electron Microscopy
Molecular Screening
Confocal Microscopy
Nuclear Magnetic Resonance
Radioactivity Protection

5. SCIENTIFIC ACTIVITY
Scientific production
Competitive financing
Scientific collaboration
Awards

6. FACTS AND FIGURES
Personnel and administration
Training programme
Sponsorship and donations
Science outreach activities
Presence in the press



**Equipo Investigador
Research Team**

Investigadores · Researchers

Pilar Sepúlveda Sanchis

Predoctorales · Pre-doctoral students

Ana Armíñan de Benito

Técnicos · Technicians

Carolina Gandía Ventura

4. To demonstrate that nuclear translocation of cardiac-specific transcription factors is pivotal in adult stem cell cardiac differentiation.
5. To characterise, in collaboration with the group of Dr. A. Bayes- Genis, at the Hospital Sant Pau in Barcelona, a population of adult stem cells derived from human epicardial cardiac tissue, with the capacity to repair myocardial infarction.

39

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

- Estudio del papel de las células troncales adultas y de los precursores endoteliales en el tratamiento del infarto de miocardio.
- Análisis de factores o moléculas capaces de inhibir la apoptosis de cardiomiositos cultivados con bajas concentraciones de oxígeno.
- Estudio de la implicación de Bnip3 en la muerte miocárdica inducida por la isquemia.
- Estudio del comportamiento de las células troncales adultas en entornos de daño isquémico y de su capacidad para reparar el corazón infartado.
- Identificación de nuevas poblaciones de células troncales adultas derivadas de tejido cardíaco epicardio humano.
- Estudio del papel de las células cardíacas residentes humanas en la reparación miocárdica tras el insulto isquémico.

LINE OF RESEARCH

- *MSC and umbilical cord blood progenitors in the treatment of myocardial infarction.*
- *Screening of apoptosis inhibitors in primary cultured cardiomyocytes.*
- *Signalling pathways induced in MSC by pro-inflammatory and proapoptotic cytokines.*
- *The study of the behaviour of adult stem cells in damaged cardiac tissue and their potential for regenerating the infarcted heart.*
- *Identification of novel adult stem cell populations derived from human cardiac tissues.*
- *The study of the role of resident cardiac stem cells in tissue repair after an ischemic episode.*

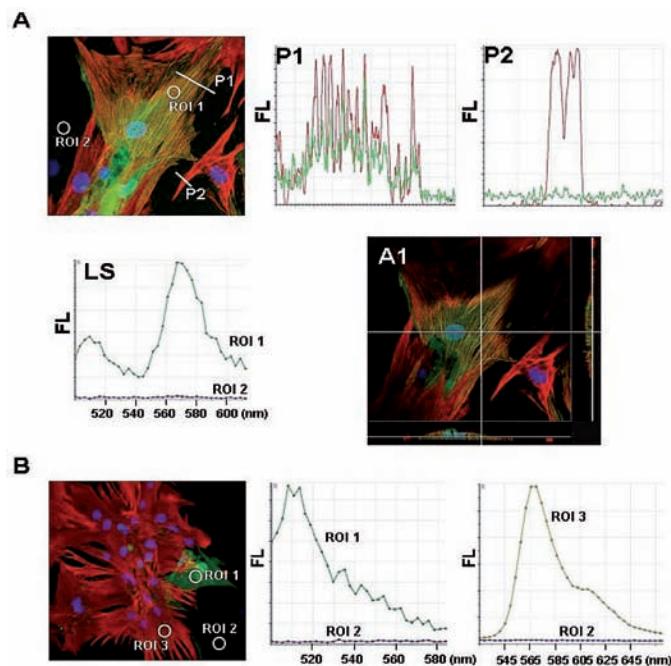


Figura. Diferenciación in vitro de células mesenquimales (MSC) de médula ósea a fenotipo cardíaco.

Figure. Differentiation of bone marrow MSC (BMSC) to cardiac phenotype.

PUBLICACIONES 2009 · PUBLICATIONS 2009

1. Armíñan A, Gandia C, Bartual MC, García-Verdugo JM, Lledó E, Mirabet V, Llop M, Barea J, Montero JA, Sepúlveda P. Cardiac differentiation is driven by NKX2.5 and GATA4 nuclear translocation in tissue specific mesenchymal stem cells. *Stem Cells and Development.* 2009;18(6):907-18.

Departamento · *Department*

Biología de las Células Troncales *Stem Cell Biology*

4.1.8

Laboratorio · *Laboratory*

Morfología Celular · *Cellular Morphology*

Responsable · Team Leader: José Manuel García Verdugo (jgarcia@cipf.es)

40



DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD INVESTIGADORA

El estudio de células madre ha despertado un gran interés por la posibilidad de desarrollar nuevas estrategias terapéuticas. Sin embargo, los ensayos clínicos realizados han tenido menos éxito del esperado. Posiblemente, ello sea debido a problemas a la hora de extrapolar la investigación básica a la clínica, sin tener un conocimiento mayor de ellas.

En nuestro grupo tratamos de establecer un continuo feedback entre los descubrimientos realizados en la biología básica de las células madre y su aplicación en modelos *in vitro* e *in vivo*. En este sentido, a lo largo de este año hemos estudiado en detalle las células madre relacionando su cilio primario con la proliferación celular. Este cilio actúa a modo de antena y está implicado en funciones sensoriales. También hemos perfilado la organización de los distintos tipos celulares de los nichos neurogénicos del cerebro de mamíferos. Además hemos iniciado el estudio de poblaciones de neuronas inmaduras presentes en el cerebro adulto, capaces de diferenciarse en neuronas.

Por otra parte estudiamos la neurogénesis adulta en el hipocampo en un modelo de Alzheimer, estableciendo un agotamiento de los nichos neurogénicos. Con una misma aplicación terapéutica hemos seguido dos aproximaciones diferentes: Por una parte el estudio del proceso de diferenciación de células madre neurales adultas humanas (ahNSC) en oligodendrocitos maduros para remielinizar, y por otra parte la implicación de ahNSC en el inicio y mantenimiento de tumores cerebrales. Asimismo, se pretende obtener prótesis cardíacas y para ello se han caracterizado cultivos de células madre humanas adiposas e iniciado los protocolos de diferenciación hacia precursores cardíacos.

RESEARCH SUMMARY

*The study of stem cells has generated a great deal of interest due to the possibility of developing new therapeutic strategies. Unfortunately, clinical trials have been less successful than expected. This is probably due to problems in translating basic investigation into clinical applications without a rigorous scientific knowledge. In our group we are trying to establish a continuous feedback between the discoveries made in the basic biology of stem cells *in vivo* and *in vitro*. Thus, over the course of this year we have studied neural stem cells in detail implicating their primary cilia in the process of cell proliferation. The primary cilium acts as an antenna and is involved in sensory functions. Moreover, we have been working on the organisation of the different cell types in the neurogenic niches in the adult mammalian brain. We have also started the study of populations of immature neurons distributed throughout the adult brain, which are capable of differentiating into neurons. Furthermore, we have studied adult hippocampal neurogenesis in a model of Alzheimer, leading to a depletion of the neurogenic niches.*

With one therapeutic application, two different lines have been established. The first one deals with the differentiation process from adult human brain neural stem cells (ahNSC) into mature oligodendrocytes which enable remyelination. On the other hand the ahNSC and their progeny seem to be responsible for the initiation and maintenance of brain tumours. The second line aims to construct cardiac prosthetics, and for this reason we have set up and characterised primary cultures from human adipose adult stem cells and started protocols to trigger controlled differentiation of cardiac precursors.

1. PRESENTATION

2. INTRODUCTION

3. GOVERNING BODIES

4. SCIENTIFIC PROGRAMMES

REGENERATIVE MEDICINE
Net Stem Cell Bank
Molecular Neurotechnology
Biomaterials
hESC/iPSC Differentiation
Epigenetic Architecture
Cellular Reprogramming
Cardioregeneration
Cellular Morphology
Cytomics
Stem Cell Differentiation

DRUG DISCOVERY
Sensory Biology
RNA Transport
Epithelial Cell Biology
Peptides and Proteins
Structural Biology
Organic Molecules
Mol. Structure and Simulation
Polymer Therapeutics
Bioinformatics and Genomics

BIOMEDICINE
Molecular Biology of Cancer
Cellular and Molecular Biology
Neurobiology
Cellular Pathology
Multiple Sclerosis
Autoimmune Pathology
Cellular Biology
Molecular Genetics
Cellular Organisation
Molecular Recognition

TECHNOLOGICAL SERVICES
Proteomics
Sequencing
Microarray Analysis
Peptide Synthesis
Electron Microscopy
Molecular Screening
Confocal Microscopy
Nuclear Magnetic Resonance
Radioactivity Protection

5. SCIENTIFIC ACTIVITY
Scientific production
Competitive financing
Scientific collaboration
Awards

6. FACTS AND FIGURES
Personnel and administration
Training programme
Sponsorship and donations
Science outreach activities
Presence in the press



**Equipo Investigador
Research Team**

41

Investigadores · Researchers

Ángel Ayuso Sacido
María Salomé Sirerol Piquer
Gema Martínez Navarrete
Ulises Alfonso Gómez Pinedo

Predoctorales · Pre-doctoral students

Miriam Romaguera Ros
Jorge Oliver de la Cruz
Ivan Zipancic

Técnicos · Technicians

Mario Soriano Navarro
Patricia García Tárraga
Irene Borredá Gascó
Josefa Carrión Navarro (CIBERNED)
Carmen Bellver Estellés
Carolina Gandía Ventura

Colaboradores · Collaborators

Carmen Escobedo Lucea
Clara Alfaro Cervero (CIBERNED)
Susana González Granero (CIBERNED)
María Teresa Casado Nieto
Melissa Lezameta Morgan
Arantxa Pérez García
María Peris Celda
Vivian Capilla González
María Durán Moreno

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

- Identificación y caracterización de los nichos neurogénicos en el cerebro adulto de mamíferos.
- Estudio de neuronas inmaduras en el cerebro adulto.
- Diferenciación de oligodendrocitos de células madre adultas de cerebro y formación de tumores.
- Protocolos de diferenciación de células madre adiposas para la construcción de prótesis cardíacas y desarrollo de ECM para ingeniería tisular.
- Biomateriales y medicina regenerativa.

LINES OF RESEARCH

- *Identification and characterization of neurogenic niches in the adult mammalian brain.*
- *Immature neurons in the parenchyma adult brain.*
- *Oligodendrocyte differentiation from adult human neural stem/progenitor cells and tumour formation.*
- *Differentiation protocols of adiposity stem cells for the construction of cardiac prosthetic and development of ECM derivatives for tissue engineering.*
- *Biomaterial and Regenerative Medicine.*

PUBLICACIONES 2009 · PUBLICATIONS 2009

ARTÍCULOS INTERNACIONALES · INTERNATIONAL ARTICLES

1. Lim DA, Huang YC, Swigut T, Mirick AL, Garcia-Verdugo JM, Wysocka J, Ernst P, Alvarez-Buylla A. Chromatin remodelling factor Mll1 is essential for neurogenesis from postnatal neural stem cells. *Nature*. 2009 Mar 26;458(7237):529-33.
2. Gil-Perotin S, Duran-Moreno M, Belzunguegi S, Luquin MR, Garcia-Verdugo JM. Ultrastructure of the subventricular zone in Macaca fascicularis and evidence of a mouse-like migratory stream. *J Comp Neurol*. 2009 Jun 10;514(5):533-54.

- 42
3. Chaichana KL, Guerrero-Cazares H, Capilla-Gonzalez V, Zamora-Berridi G, Achanta P, Gonzalez-Perez O, Jallo GI, Garcia-Verdugo JM, Quiñones-Hinojosa A. Intra-operatively obtained human tissue: protocols and techniques for the study of neural stem cells. *J Neurosci Methods*. 2009 May 30;180(1):116-25.
 4. Gonzalez-Perez O, Romero-Rodriguez R, Soriano-Navarro M, Garcia-Verdugo JM, Alvarez-Buylla A. EGF Induces the Progeny of Subventricular Zone Type B Cells to Migrate and Differentiate into Oligodendrocytes. *Stem Cells*. 2009 Aug;27(8):2032-43.
 5. Jiménez AJ, García-Verdugo JM, González CA, Bátiz LF, Rodríguez-Pérez LM, Páez P, Soriano-Navarro M, Roales-Buján R, Rivera P, Rodríguez S, Rodríguez EM, Pérez-Figares JM. Disruption of the Neurogenic Niche in the Subventricular Zone of Postnatal Hydrocephalic hyh Mice. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2009 Sep;68(9):1006-20.
 6. Baraban SC, Southwell DG, Estrada RC, Jones DL, Sebe JY, Alfaro-Cervello C, García-Verdugo JM, Rubenstein JL, Alvarez-Buylla A. Reduction of seizures by transplantation of cortical GABAergic interneuron precursors into Kv1.1 mutant mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Sep 8;106(36):15472-7.
 7. Pluchino S, Zanotti L, Brambilla E, Rovere-Querini P, Capobianco A, Alfaro-Cervello C, Salani G, Cossetti C, Borsellino G, Battistini L, Ponzoni M, Doglioni C, Garcia-Verdugo JM, Comi G, Manfredi AA, Martino G. Immune regulatory neural stem/precursor cells protect from central nervous system autoimmunity by restraining dendritic cell function. *PLoS One*. 2009 Jun 19;4(6):e5959.
 8. Hernández-Rabaza V, Llorens-Martín M, Velázquez-Sánchez C, Ferragud A, Arcusa A, Gómez HG, Gómez-Pinedo U, Pérez-Villalba A, Roselló J, Trejo JL, Barcia JA, Canales JJ. Inhibition of adult hippocampal neurogenesis disrupts contextual learning but spares spatial working memory, long-term conditional rule retention and spatial reversal. *Neuroscience*. 2009 Mar 3;159(1):59-68.

ARTÍCULOS NACIONALES / NATIONAL ARTICLES

1. Soria JM, Barcia-González J, Andrades JA, Romero J, Monleón Pradas M, García-Verdugo JM. Use of biomaterials in regenerative medicine, basic aspects and applications in the Nervous System. *Trauma*. 2009 Jan; 20: 15-22.

LIBROS O CAPÍTULOS EN LIBROS / BOOKS OR CHAPTERS IN BOOKS

1. Autores / Authors: Sara Gil-Perotín, Arturo Álvarez-Buylla and José Manuel García-Verdugo
Título / Title: Identification and characterization of neural progenitor cells in the adult mammalian brain.
Ref: Pag. 1-104
Editorial / Publisher: Springer Pag. 1-104
Año / Year: 2009
2. Autores / Authors: Ulises Alfonso Gómez-Pinedo, Juan Antonio Barcia, Jordi Matías Guiu-Guia and José Manuel García-Verdugo.
Título / Title: Parkinson and Adult Neurogenesis.
Ref: Current situation and future prospects of regenerative medicine in Parkinson's disease.
Editores / Editors: Gurutz Linazasoro and Fabio Cavaliere.
Año / Year: 2009

1. PRESENTATION

2. INTRODUCTION

3. GOVERNING BODIES

4. SCIENTIFIC PROGRAMMES

REGENERATIVE MEDICINE
Nat. Stem Cell Bank
Molecular Neurotechnology
Biomaterials
HESC/PSC Differentiation
Epigenetic Architecture
Cellular Reprogramming
Cardioregeneration
Cellular Morphology
Cytomics
Stem Cell Differentiation

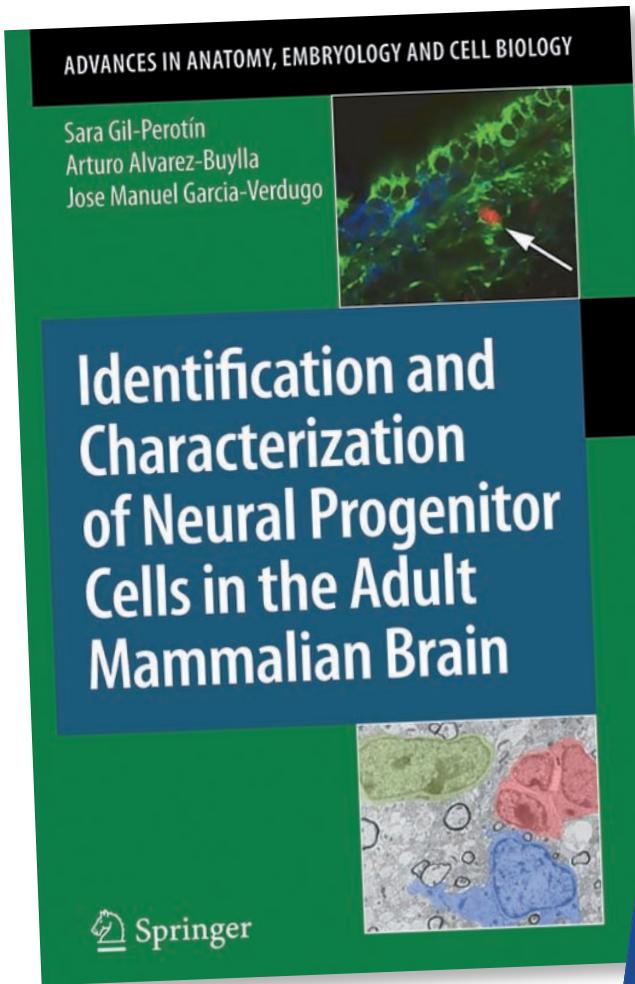
DRUG DISCOVERY
Sensory Biology
RNA Transport
Epithelial Cell Biology
Peptides and Proteins
Structural Biology
Organic Molecules
Mol. Structure and Simulation
Polymer Therapeutics
Bioinformatics and Genomics

BIOMEDICINE
Molecular Biology of Cancer
Cellular and Molecular Biology
Neurobiology
Cellular Pathology
Multiple Sclerosis
Autoimmune Pathology
Cellular Biology
Molecular Genetics
Cellular Organisation
Molecular Recognition

TECHNOLOGICAL SERVICES
Proteomics
Sequencing
Microarray Analysis
Peptide Synthesis
Electron Microscopy
Molecular Screening
Confocal Microscopy
Nuclear Magnetic Resonance
Radioactivity Protection

5. SCIENTIFIC ACTIVITY
Scientific production
Competitive financing
Scientific collaboration
Awards

6. FACTS AND FIGURES
Personnel and administration
Training programme
Sponsorship and donations
Science outreach activities
Presence in the press





Departamento · Department

Biología de las Células Troncales

Stem Cell Biology

Laboratorio · Laboratory

Citómica • *Cytomics*

Responsable - Team Leader: José Enrique O'Connor Blasco (eoconnor@cipf.es)

4.1.9

44

DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD INVESTIGADORA

Desarrollo de estrategias citómicas basadas en la citometría de flujo, la separación celular y el análisis de alto contenido por microscopía automatizada, para la caracterización de células madre y la detección de procesos de toxicidad por xenobióticos.

RESEARCH SUMMARY

Development of cytomic strategies for the characterisation of stem cells and the detection of cytotoxicity of xenobiotics, using flow cytometry, cell sorting and high-content analysis by automated microscopy.

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

- Optimización y prevalidación de una estrategia de ensayos in vitro para la predicción de toxicidad aguda en humanos.
 - Heterogeneidad fenotípica y funcional del melanoma humano en relación a la metástasis: análisis citómico de receptores de quimiocinas y sus ligandos en subpoblaciones celulares y células madre tumoral.
 - Participación de los receptores tipo Toll (TLRs) en la proliferación y diferenciación de células madre de médula ósea de ratón, en respuesta a *Candida albicans*.

LINES OF RESEARCH

- Optimization and pre-validation of an *in vitro* test strategy for predicting acute human toxicity.
 - Functional and phenotypic heterogeneity of human melanoma during metastasis: Cytomic analysis of quimiokine receptors in tumoral stem cells.
 - Participation of the Toll-like Receptors (TLRs) on the proliferation and differentiation of stem cells from murine bone marrow in response to *Candida albicans*.



Equipo Investigador
Research Team

Investigadores • Researchers

Guadalupe Herrera Martín
Robert Callaghan Pitlik

Técnicos • Technicians

Carmen Navarro Rey
Domingo Gil Casanova

Alicia Martínez Romero

Laura Díaz Vico
Marta Parra Orenga

Colaboradores • Collaborators

Carmen Algueró Martín
Sandra Cristina Norte Pinto

Angela Sofia Carvalho Gomes

Laia Tolosa Pardo
Julia Platas Gil
Marjan Nasr

45

PUBLICACIONES 2009 • PUBLICATIONS 2009

ARTÍCULOS INTERNACIONALES • INTERNATIONAL ARTICLES

1. Rohacova, J., Marín, M.L., Martínez-Romero, A., Díaz, L., O'Connor, J.E., Gómez-Lechón, M.J., Donato, M.T., Castell, J.V., Miranda, M.A. Fluorescent Benzofurazan-Cholic Acid Conjugates for in vitro Assessment of Bile Acid Uptake and Its Modulation by Drugs. *ChemMedChem.* 2009 Mar;4(3):466-72.
2. Yáñez, A., Murciano, C., O'Connor, J.E., Gozalbo, D., Gil, M.L. Candida albicans triggers proliferation and differentiation of hematopoietic stem and progenitor cells by a MyD88 dependent signaling. *Microbes and Infection.* 2009 Apr;11(4):531-5.
3. Aguilar, C., Meseguer, M., García-Herrero, S., Gil-Salom, M., O'Connor, J.E., Garrido, N. (2009) Relevance of testicular sperm DNA oxidation for the outcome of ovum donation cycles. *Fertil Steril.* 2009 Jun 19. [Epub ahead of print].
4. K Satue, A Hernandez, C Lorente, and J E O'Connor Immunophenotypical characterization in Andalusian horse: Variations with age and gender. *Vet Immunol Immunopathol.* Epub 2009 Aug 22.
5. Rioboo, C., O'Connor, J.E., Prado, R., Herrero, C., Cid, A. Cell proliferation alterations in Chlorella cells under stress conditions. *Aquat Toxicol.* 2009 Sep 14;94(3):229-37.
6. Camp, E.M., Sánchez-Sánchez, A.V., García-España, A., Desalle, R., Odqvist, L., O'Connor, J.E., Mullor, J.L. Nanog regulates proliferation during early fish development. *Stem Cells.* 2009 27(9): 2081-91.
7. Rioboo, C., O'Connor, J.E., Prado, R., Herrero, C., Cid, A. Cell proliferation alterations in Chlorella cells under stress conditions. *Aquat Toxicol.* 2009 Sep 14;94(3):229-37.
8. Figueiredo-Braga M, Mota-Garcia F, O'Connor JE, Garcia JR, Mota-Cardoso R, Cardoso CS, de Sousa M. Cytokines and anxiety in systemic lupus erythematosus (SLE) patients not receiving antidepressant medication: a little-explored frontier and some of its brief history. *Ann N y Acad Sci.* 2009 Sep;1173:286-91.
9. Alberto Yanez, Ana Flores, Celia Murciano, Jose-Enrique O'Connor, Daniel Gozalbo, and M Luisa Gil Signalling through TLR2/MyD88 induces differentiation of murine bone marrow stem and progenitor cells to functional phagocytes in response to Candida albicans. *Cell Microbiol.* Epub 2009 Sep 11.
10. Donato, M.T., Martínez-Romero, A., Jiménez, N., Negro, A., Herrera, G., Castell, J.V., O'Connor, J.E., Gómez-Lechón, M.J. Cytometric analysis for drug-induced steatosis in HepG2 cells. *Chem Biol Interact.* 2009 Oct 30;181(3):417-23.
11. J Rohacova, ML Marin, A Martinez-Romero, JE O'Connor, MJ Gomez-Lechon, MT Donato, JV Castell, and MA Miranda. Synthesis of new, UV-photoactive dansyl derivatives for flow cytometric studies on bile acid uptake. *Org Biomol Chem.* 2009 Dec 7;7(23):4973-80.

Departamento · *Department*

Biología de Células Madre *Stem Cell Biology*

4.1.10

Laboratorio · *Laboratory*

Diferenciación de Células Troncales · *Stem Cell Differentiation*

Responsable · Team Leader: José Luis Mullor Sanjosé (jmullor@cipf.es)

46



DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD INVESTIGADORA

Estamos interesados en entender los mecanismos moleculares que las células usan para mantener la pluripotencialidad a través de las proteínas Nanog y Oct4. Estas dos proteínas son fundamentales para mantener el estado indiferenciado de las células troncales in vitro y su papel in vivo es más complejo de lo esperado por los estudios in vitro.

En este último año, hemos descubierto nuevas funciones para Nanog en la regulación de la proliferación de las células troncales. Sorprendentemente, su papel durante la diferenciación in vivo es más limitado de lo que se propuso inicialmente por los resultados in vitro.

Además, estudiamos también como las células progenitoras deciden abandonar su estado indiferenciado y se diferencian hacia tipos celulares específicos. Para ello, nos centramos en la retina y el papel de las proteínas señalizadores Shh y Wnt durante el desarrollo de esta. Estas dos proteínas tienen distintas funciones temporales ya que regulan la proliferación, la apoptosis, la cinética del ciclo celular y la diferenciación celular. Hemos encontrado un mecanismo compensatorio interno de la acción de Wnt lo que nos lleva a querer entender mejor este mecanismo molecular y como interacciona con Shh.

RESEARCH SUMMARY

We are interested in understanding the molecular mechanisms of cells used to maintain pluripotency in the embryo through the action of Nanog and Oct4. These two proteins are fundamental in maintaining the undifferentiated state of stem cells in vitro and their role in vivo is more complex than expected after in vitro studies. We recently discovered new roles for Nanog in the regulation of the proliferation of stem cells. Surprisingly, its role during in vivo differentiation is more limited than previously proposed after in vitro experiments.

Furthermore, we are also studying how progenitor cells decide to abandon their undifferentiated state and differentiate into specific cell types. With this aim in mind, we are focussing on the retina and the role of signalling molecules such as Shh and Wnt proteins, during retinal development. These two proteins play different temporal roles in the retina, regulating proliferation, apoptosis, cell cycle kinetics and cell differentiation. We have found an internal compensatory mechanism of the Wnt action and aim to better understand this molecular mechanism and how it interacts with Shh.

1. PRESENTATION

2. INTRODUCTION

3. GOVERNING BODIES

4. SCIENTIFIC PROGRAMMES

REGENERATIVE MEDICINE

Net Stem Cell Bank
Molecular Neurotechnology
Biomaterials
HESC/iPSC Differentiation
Epigenetic Architecture
Cellular Reprogramming
Cardioregeneration
Cellular Morphology
Cytomics
Stem Cell Differentiation

DRUG DISCOVERY

Sensory Biology
RNA Transport
Epithelial Cell Biology
Peptides and Proteins
Structural Biology
Organic Molecules
Mol. Structure and Simulation
Polymer Therapeutics
Bioinformatics and Genomics

BIOMEDICINE

Molecular Biology of Cancer
Cellular and Molecular Biology
Neurobiology
Cellular Pathology
Multiple Sclerosis
Autoimmune Pathology
Cellular Biology
Molecular Genetics
Cellular Organisation
Molecular Recognition

TECHNOLOGICAL SERVICES

Proteomics

Sequencing

Microarray Analysis

Peptide Synthesis

Electron Microscopy

Molecular Screening

Confocal Microscopy

Nuclear Magnetic Resonance

Radioactivity Protection

5. SCIENTIFIC ACTIVITY

Scientific production
Competitive financing
Scientific collaboration
Awards

6. FACTS AND FIGURES

Personnel and administration
Training programme
Sponsorship and donations
Science outreach activities
Presence in the press



**Equipo Investigador
Research Team**

Investigadores · Researchers

Esther Camp Navarro

Técnicos · Technicians

Aránzazu Leal Tassias
Neus Rodríguez Sánchez
Ana Virginia Sánchez Sánchez

Colaboradores · Collaborators

Daniel Ramón
Jesús Angel de la Fuente
Hortensia Ferrero Chafer

47

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

- Mantenimiento de la pluripotencialidad: funciones de Oct4 y Nanog *in vivo*.
- Funciones de las vías de señalización de Wnt y Shh en la diferenciación de la retina.

LINES OF RESEARCH

- *Maintaining pluripotency: the roles of Nanog and Oct4 in vivo.*
- *Roles of Shh and Wnt signaling during retina progenitor cell differentiation.*

PUBLICACIONES 2009 · PUBLICATIONS 2009

1. Camp, E.M., Sánchez-Sánchez, A.V., García-España, A., Desalle, R., Odqvist, L., O'Connor, J.E., Mullor, J.L. Nanog regulates proliferation during early fish development. *Stem Cells*. 2009 27(9): 2081-91.

1. PRESENTATION

2. INTRODUCTION

3. GOVERNING BODIES

4. SCIENTIFIC PROGRAMMES

REGENERATIVE MEDICINE

*Nat. Stem Cell Bank
Molecular Neurotechnology
Biomaterials
hESC/iPSC Differentiation
Epigenetic Architecture
Cellular Reprogramming
Cardiogenesis
Cellular Morphology
Cytomics
Stem Cell Differentiation*

DRUG DISCOVERY

*Sensory Biology
RNA Transport
Epithelial Cell Biology
Peptides and Proteins
Structural Biology
Organic Molecules
Mol. Structure and Simulation
Polymer Therapeutics
Bioinformatics and Genomics*

BIOMEDICINE

*Molecular Biology of Cancer
Cellular and Molecular Biology
Neurobiology
Cellular Pathology
Multiple Sclerosis
Autoimmune Pathology
Cellular Biology
Molecular Genetics
Cellular Organisation
Molecular Recognition*

TECHNOLOGICAL SERVICES

*Proteomics
Sequencing
Microarray Analysis
Peptide Synthesis
Electron Microscopy
Molecular Screening
Confocal Microscopy
Nuclear Magnetic Resonance
Radioactivity Protection*

5. SCIENTIFIC ACTIVITY

*Scientific production
Competitive financing
Scientific collaboration
Awards*

6. FACTS AND FIGURES

*Personal and administration
Training programme
Sponsorship and donations
Science outreach activities
Presence in the press*

4.2

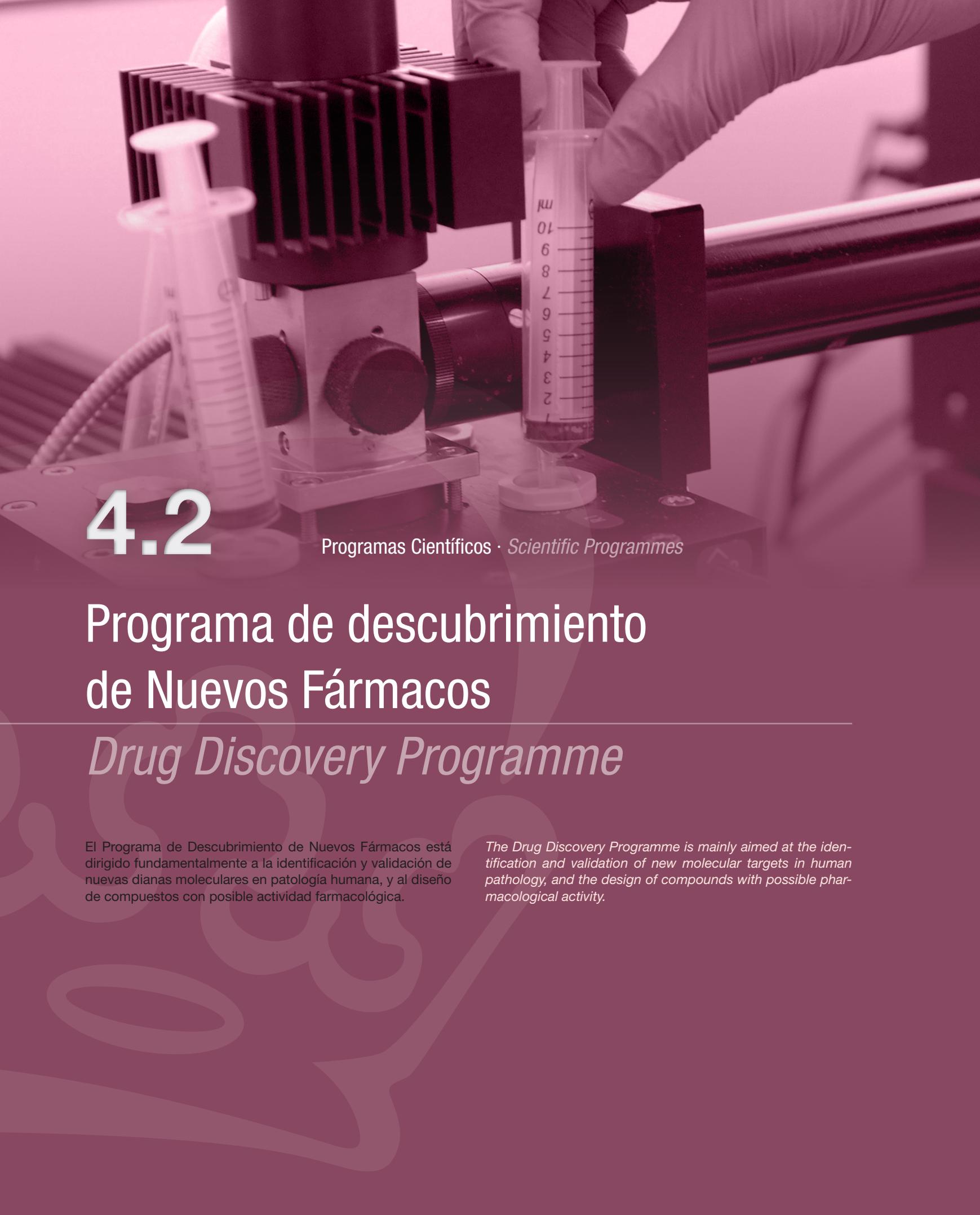
Programas Científicos · *Scientific Programmes*

Programa de descubrimiento de Nuevos Fármacos

Drug Discovery Programme

El Programa de Descubrimiento de Nuevos Fármacos está dirigido fundamentalmente a la identificación y validación de nuevas dianas moleculares en patología humana, y al diseño de compuestos con posible actividad farmacológica.

The Drug Discovery Programme is mainly aimed at the identification and validation of new molecular targets in human pathology, and the design of compounds with possible pharmacological activity.





Departamento · Department

Identificación de Dianas Moleculares

Identification of Molecular Targets

4.2.1

Laboratorio · Laboratory

Biología Sensorial · Sensory BiologyResponsable · Team Leader: **Rosa María Planells Cases** (rplanells@cipf.es)

50



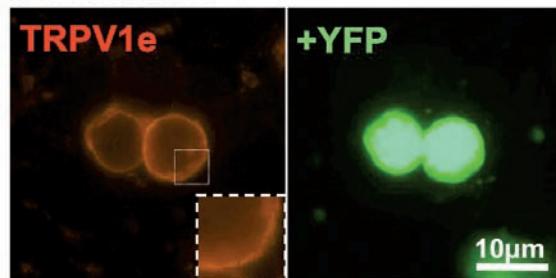
DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD INVESTIGADORA

Patologías como cáncer, diabetes, quemaduras, lesiones postoperatorias van acompañadas de estados dolorosos para los que se carece de tratamiento adecuado. El dolor se puede interpretar como un proceso de plasticidad sináptica. La lesión tisular aguda o el daño neuronal liberan neuropéptidos mediadores de la inflamación que aumentan la excitabilidad de los nociceptores. Como consecuencia del aumento de su actividad, se puede producir una sensibilización del sistema nervioso a dos niveles: periférico y central. El receptor de vanilloides o TRPV1, además de ser transductor de estímulos térmicos y químicos, tiene un papel clave en la hipersensibilidad térmica que acompaña a un tejido inflamado. Nuestros estudios sugieren la existencia de diversas poblaciones subcelulares de receptor, cuya movilización a la membrana plasmática parece estimulada en condiciones inflamatorias o patológicas. Nuestro grupo está interesado en comprender las vías de regulación transduccional, evaluando la existencia de complejos macromoleculares con este receptor.

RESEARCH SUMMARY

Post-operative pathologies such as cancer, diabetes, burns, and lesions are accompanied by painful states which lack adequate treatment. Pain can be understood as a process of synaptic plasticity. Acute tissue injury and neuronal damage release inflammatory neuropeptide mediators that increase nociceptor excitability. As a result, an increase of high threshold nociceptor activity occurs, leading to sensitization of the nervous system at both peripheral and central levels. The vanilloid receptor TRPV besides being a transducer of thermal and chemical stimuli has a key role in the thermal hypersensitivity that accompanies an inflamed tissue. Our studies suggest the existence of diverse receptor subcellular populations whose mobilisation to the plasma membrane is provoked in inflammatory or pathological conditions. Our group is interested in understanding the transductional regulation routes, and evaluating the existence of macromolecular complexes within the receptor.

CONTROL



+ GABARAP

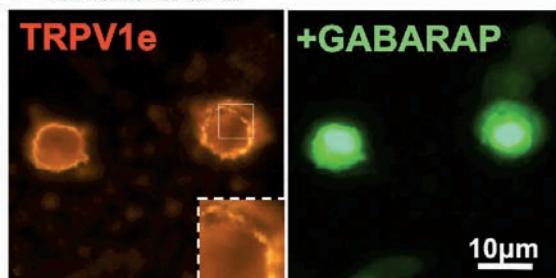


Figura 1. Inmunomarcaje de TRPV1 (en rojo) en la membrana plasmática en células HEK293 no permeabilizadas Control (expresando transitoriamente TRPV1+YFP) o +GABARAP (expresando TRPV1+GABARAP) marcadas con anti-TRPV1e, un anticuerpo que reconoce un epitope extracelular del receptor TRPV1, y posteriormente permeabilizadas con detergente para marcar GABARAP. Las fotos muestran un drástico incremento en la expresión superficial de TRPV1 en células que co-expresan GABARAP.

Figure 1. GABARAP expression enhances surface and cytosolic expression and internalisation of TRPV1. Immunlabelling of non-permeabilised intact Control (TRPV1+YFP) or GABARAP (TRPV1+GABARAP) cell membranes with anti-TRPV1e (Red), an antibody that recognises an extracellular epitope, and later detergent-permeabilised for GABARAP staining (Green), displayed a drastic increase of surface TRPV1 in cells co-expressing GABARAP.

1. PRESENTATION

2. INTRODUCTION

3. GOVERNING BODIES

4. SCIENTIFIC PROGRAMMES

REGENERATIVE MEDICINE

Not. Stem Cell Bank
Molecular Neurotechnology
Biomaterials
HESC/PSC Differentiation
Epigenetic Architecture
Cellular Reprogramming
Cardioregeneration
Cellular Morphology
Cytomics
Stem Cell Differentiation

DRUG DISCOVERY

Sensory Biology

RNA Transport

Epithelial Cell Biology

Peptides and Proteins

Structural Biology

Organic Molecules

Mol. Structure and Simulation

Polymer Therapeutics

Bioinformatics and Genomics

BIOMEDICINE

Molecular Biology of Cancer

Cellular and Molecular Biology

Neurobiology

Cellular Pathology

Multiple Sclerosis

Autoimmune Pathology

Cellular Biology

Molecular Genetics

Cellular Organisation

Molecular Recognition

TECHNOLOGICAL SERVICES

Proteomics

Sequencing

Microarray Analysis

Peptide Synthesis

Electron Microscopy

Molecular Screening

Confocal Microscopy

Nuclear Magnetic Resonance

Radioactivity Protection

5. SCIENTIFIC ACTIVITY

Scientific production

Competitive financing

Scientific collaboration

Awards

6. FACTS AND FIGURES

Personnel and administration

Training programme

Sponsorship and donations

Science outreach activities

Presence in the press



Equipo Investigador
Research Team

Investigadores · Researchers

Judith Estévez Herrera

Predoctorales · Pre-doctoral students

Lucía Sanz Salvador
Maria Grazia Ciardo
Imelda Ontoria Oviedo

Técnicos · Technicians

Laura Hermida Carballo
Maria Herryo Baena
Amparo Andrés Borderia
Majedeline Belguiti

Colaboradores · Collaborators

Sergio Laínez Vicente

51

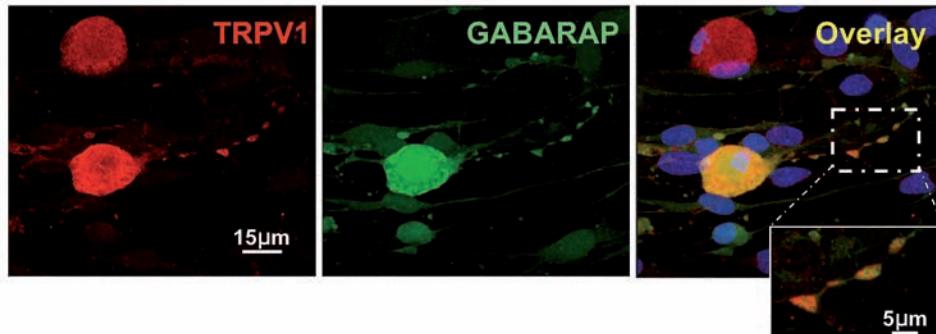


Figura 2. Inmunofluorescencia en cultivos primarios de ganglio raquídeo de ratas neonatales ilustra la colocalización de TRPV1 y GABARAP tanto en el soma como en las prolongaciones sinápticas (foto magnificada). Imágenes secuenciales se adquirieron por microscopía confocal (Servicio Confocal CIPF). Izquierda: TRPV1 se marcó (en rojo) con un anticuerpo Anti-TRPV1 (generado contra un epítopo intracelular del receptor TRPV1); Centro: con un anticuerpo contra GABARAP (verde); derecha: colocalización. Los núcleos se marcaron con DAPI.

Figure 2. Immunostaining with TRPV1 and GABARAP in neonatal rat dorsal root ganglia primary cultures illustrates its colocalisation both at the cell body and synaptic processes (magnified). Sequential images were acquired by confocal microscopy (CIPF Confocal Facility). Left: TRPV1 (in red) was labelled with an antibody generated against an intracellular epitope of TRPV1; Middle: with a GABARAP antibody (green); Right: Overlay. Nuclei were stained with DAPI.

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

- Vías de regulación transduccional del receptor TRPV1.
- Evaluación de la existencia de complejos macromoleculares con el receptor TRPV1.

LINEAS OF RESEARCH

- Transductional regulation pathways of TRPV1 receptor.
- Evaluation of existence of macromolecular complexes with TRPV1 receptor.

PUBLICACIONES 2009 · PUBLICATIONS 2009

1. Planells-Cases R, Jentsch TJ. Chloride channelopathies. *Biochim Biophys Acta*. 2009 Mar;1792(3):173-89.
2. Camprubí-Robles M, Planells-Cases R, Ferrer-Montiel A. (2009) Differential contribution of SNARE-dependent exocytosis to inflammatory potentiation of TRPV1 in nociceptors. *FASEB J*. 2009 Nov;23(11):3722-33.
3. Moreno-Manzano V, Rodríguez-Jiménez FJ, García-Roselló M, Laínez S, Erceg S, Calvo MT, Ronaghi M, Lloret M, Planells-Cases R, Sánchez-Puelles JM, Stojkovic M. (2009). Activated spinal cord ependymal stem cells rescue neurological function. *Stem Cells*. 2009 Mar;27(3):733-43.



Departamento · Department

Identificación de Dianas Moleculares

Identification of Molecular Targets

4.2.2

Laboratorio · Laboratory

Laboratorio de Transporte de ARN · RNA Transport

Responsable · Team Leader: Susana Rodríguez Navarro (srodriguez@cipf.es)

52



DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD INVESTIGADORA

La expresión génica en células eucariotas depende de la acción coordinada de numerosos complejos multiproteicos. Estos complejos regulan la transcripción, la biogénesis del RNA mensajero y su exportación al citoplasma. La cooperación entre ellos es necesaria para que el mensaje codificado en el DNA sea correctamente interpretado.

A pesar de que numerosos estudios, en diferentes laboratorios, han aportado nuevos datos sobre el acoplamiento de estos procesos en el núcleo, llegar a describir con detalle los diferentes pasos que gobiernan la expresión génica es nuestro objetivo principal. Durante estos años hemos conseguido describir en más detalle la función del factor de transcripción / exportación Sus1. Sus1 es un factor crucial para el acoplamiento de la transcripción tanto de activación como de elongación hasta la salida del mRNA del núcleo. La mayoría de los factores que participan en estos procesos están conservados con homólogos que abarcan desde la levadura hasta los humanos.

En nuestro laboratorio utilizamos *Saccharomyces cerevisiae* como organismo modelo de estudio de los procesos conservados que controlan la expresión génica en células eucariotas.

RESEARCH SUMMARY

Gene expression in eukaryotes depends on the coordinated action of several multiprotein complexes. These complexes regulate transcription, mRNA biogenesis and the export of a mature mRNA out of the nucleus. The interplay between these factors is necessary to ensure that a correct message is translated. Although numerous studies from many labs have shed light on how mRNAs are exported, deciphering the functional connectivity of the different steps in RNA biogenesis and its exportation is still a major challenge. Recent studies (including our work) point to a functional relationship between gene expression and the nuclear organisation of chromatin. The aim of our research project is to better understand how mRNAs are exported from the nucleus to the cytoplasm and how this process is coupled to transcription. Since Sus1 is a key factor in this coupling process and participates in different steps of the process, studying its function will help us to understand better gene expression. Most factors involved in transcription and mRNA export are conserved from yeast to humans.

Therefore, our laboratory uses the *Saccharomyces cerevisiae* yeast as a model system to study the conserved pathways, which control gene expression in eukaryotic cells.

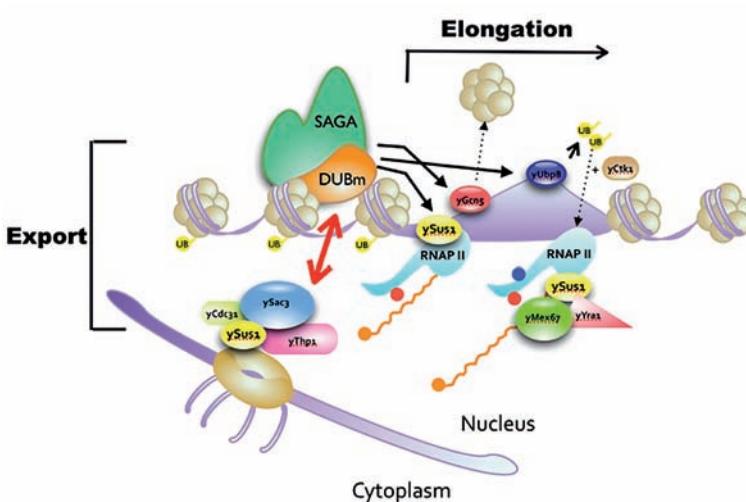


Figure 1. Sus1 plays a broad role in gene expression.

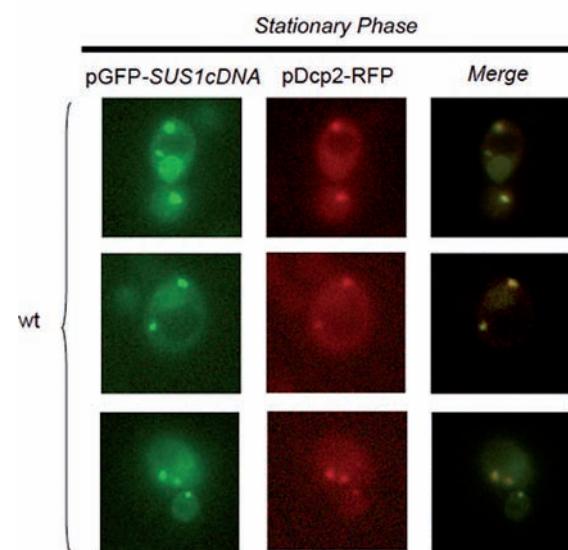


Figure 2. Sus1 is able to colocalise with P-bodies.

1. PRESENTATION

2. INTRODUCTION

3. GOVERNING BODIES

4. SCIENTIFIC PROGRAMMES

REGENERATIVE MEDICINE
Net, Stem Cell Bank
Molecular NeurotechnologyBiomaterials
HESC/PSC Differentiation
Epigenetic Architecture
Cellular Programming
Cardioregeneration
Cellular Morphology
Cytomics
Stem Cell Differentiation

DRUG DISCOVERY

Sensory Biology
RNA Transport
Epithelial Cell Biology
Peptides and Proteins
Structural Biology
Organic Molecules
Mol. Structure and Simulation
Polymer Therapeutics
Bioinformatics and GenomicsBIOMEDICINE
Molecular Biology of Cancer
Cellular and Molecular Biology
Neurobiology
Cellular Pathology
Multiple Sclerosis
Autoimmune Pathology
Cellular Biology
Molecular Genetics
Cellular Organisation
Molecular RecognitionTECHNOLOGICAL SERVICES
Proteomics
Sequencing
Microarray Analysis
Peptide Synthesis
Electron Microscopy
Molecular Screening
Confocal Microscopy
Nuclear Magnetic Resonance
Radioactivity Protection5. SCIENTIFIC ACTIVITY
Scientific production
Competitive financing
Scientific collaboration
Awards6. FACTS AND FIGURES
Personnel and administration
Training programme
Sponsorship and donations
Science outreach activities
Presence in the press



**Equipo Investigador
Research Team**

Investigadores · Researchers

Pau Pascual García
María Micaela Molina Navarro

Predoctorales · Pre-doctoral students

Bernardo Cuenca Bono
Encarna García Oliver

Técnicos · Technicians

Ana Llopis Moreno

Colaboradores · Collaborators

Despoina Alexandraki
Varinia García Molinero

53

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

- Papel de Sus1 en exportación de mRNAs acoplada a transcripción. Asociación de Sus1 con cromatina y RNA
- Estudio de la relación genética entre Sus1 y factores implicados en procesamiento de RNAs mensajeros
- Estudio de la funcionalidad de los intrones de Sus1
- Estudio de proteínas de unión a RNA importantes para la exportación de mRNAs
- Papel de Sus1 en silenciamiento telomérico

LINES OF RESEARCH

- *Sus1 role in transcription coupled to export; Sus1 association with chromatin and RNA.*
- *Genetic interaction between Sus1 and mRNA processing factors.*
- *Study of the relevance of Sus1 introns.*
- *Study of RNA binding proteins necessary for mRNA export*
- *Role of Sus1 in telomeric silencing*

PUBLICACIONES 2009 · PUBLICATIONS 2009

1. Pascual-García P, Rodríguez-Navarro S. A tale of coupling; Sus1 function in transcription and mRNA export. *RNA Biol.* 2009 Apr-Jun;6(2):141-4.
2. Rodríguez-Navarro S. Insights into SAGA function during gene expression. *EMBO Rep.* 2009 Aug;10(8):843-50.



Departamento · Department

Identificación de Dianas Moleculares *Identification of Molecular Targets*

4.2.3

Laboratorio · Laboratory

Biología de Células Epiteliales · *Epithelial Cell Biology*Responsable · Team Leader: **Marcel Vergés Aiguaviva** (mverges@cipf.es)

54



DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD INVESTIGADORA

Estudiamos el mecanismo molecular de funcionamiento de retromer en sorting endosomal y nos centramos en su papel en el transporte polarizado de proteínas. Retromer es un complejo multimérico constituido por cinco subunidades Vacuolar protein sorting (Vps) organizadas en dos subcomplejos; el heterotímero formado por Vps26-Vps35-Vps29 es responsable de reconocer la carga, mientras un dímero de dos sorting nexins – normalmente, SNX1 y / o SNX2 – deforma la membrana para asegurar un sorting eficiente. Se requiere retromer para la recuperación de endosoma-a-Golgi de receptores que transportan hidrolasas al lisosoma, asegurando así la reutilización de dichos receptores. Además, retromer media vías hacia la membrana plasmática, tales como la transcytosis del receptor de las inmunoglobulinas poliméricas (plgR) en células epiteliales polarizadas, materia que fue foco de nuestro interés en el pasado. También se ha implicado a retromer en el transporte de proteínas cuya alteración puede conducir a enfermedades (en particular, enfermedades neurodegenerativas) o a afectar procesos de desarrollo.

Principalmente, estudiamos el papel de retromer en el tráfico intracelular y targeting a la membrana plasmática de la proteína precursora del péptido β -amiloide (APP) y del enzima β -secretasa (BACE). La escisión de APP por BACE conduce a la vía amiloidogénica, esto es, a la producción del péptido β -amiloide y al consiguiente progreso de la enfermedad de Alzheimer. Para tal fin, utilizamos dos modelos de células polarizadas en cultivo, que son neuronas y células Madin-Darby canine kidney (MDCK), las cuales comparten algunos mecanismos de sorting polarizado (FIG).

RESEARCH SUMMARY

We study the molecular mechanism of retromer's function in endosomal sorting and focus on its role in polarised protein transport. Retromer is a multimeric complex made up of five Vacuolar protein sorting (Vps) subunits organised into two subcomplexes; the heterotrimer formed by Vps26-Vps35-Vps29 is responsible for cargo recognition, whereas a dimer of two sorting nexins – normally, SNX1 and / or SNX2 – deforms the membrane to assure efficient sorting. Retromer is required for endosome-to-Golgi retrieval of receptors that transport hydrolases to the lysosome, thus ensuring the receptors' reuse. In addition, it mediates pathways to the plasma membrane, such as transcytosis of the polymeric immunoglobulin receptor (plgR) in polarised epithelial cells, a matter that was the focus of our interest in the past. Retromer has also been implicated in the transport of proteins, the alteration of which can lead to diseases (in particular, neurodegenerative diseases) or affect developmental processes. These are aspects that we address in our current research.

Primarily, we study the role of retromer in intracellular traffic and plasma membrane targeting of the amyloid precursor protein (APP) and β -secretase (the β -site APP cleaving enzyme or BACE). APP cleavage by BACE leads to the amyloidogenic pathway, that is, the production of the β -amyloid peptide and the resultant progression of Alzheimer's disease. To this end, we use two models of polarised cells in culture, i.e. neurons and Madin- Darby canine kidney (MDCK) cells, which share some mechanisms of polarised sorting (FIG).



LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

- Papel de retromer en tráfico intracelular y targeting polarizado a la membrana plasmática de APP y BACE.
- Implicación del tráfico intracelular mediado por retromer en diferenciación neuronal.

LINES OF RESEARCH

- *Role of retromer in intracellular traffic and polarised plasma membrane targeting of APP and BACE.*
- *Implication of retromer-mediated intracellular traffic in neuronal differentiation.*

1. PRESENTATION

2. INTRODUCTION

3. GOVERNING BODIES

4. SCIENTIFIC PROGRAMMES

REGENERATIVE MEDICINE

Net Stem Cell Bank
Molecular Neuroendocrinology
Biometrical
HESC/iPSC Differentiation
Epigenetic Architecture
Cellular Reprogramming
Cardioregeneration
Cellular Morphology
Cytomics
Stem Cell Differentiation

DRUG DISCOVERY

Sensory Biology
RNA Transport
Epithelial Cell Biology
Peptides and Proteins
Structural Biology
Organic Molecules
Mol. Structure and Simulation
Polymer Therapeutics
Bioinformatics and Genomics

BIOMEDICINE

Molecular Biology of Cancer
Cellular and Molecular Biology
Neurobiology
Cellular Pathology
Multiple Sclerosis
Autoimmune Pathology
Cellular Biology
Molecular Genetics
Cellular Organisation
Molecular Recognition

TECHNOLOGICAL SERVICES

Proteomics
Sequencing
Microarray Analysis
Peptide Synthesis
Electron Microscopy
Molecular Screening
Confocal Microscopy
Nuclear Magnetic Resonance
Radioactivity Protection

5. SCIENTIFIC ACTIVITY

Scientific production
Competitive financing
Scientific collaboration
Awards

6. FACTS AND FIGURES

Personnel and administration
Training programme
Sponsorship and donations
Science outreach activities
Presence in the press



**Equipo Investigador
Research Team**

Predoctorales · Pre-doctoral students

Yasmina Cuartero Aguado

Técnicos · Technicians

Maravillas Mellado Lopez

55

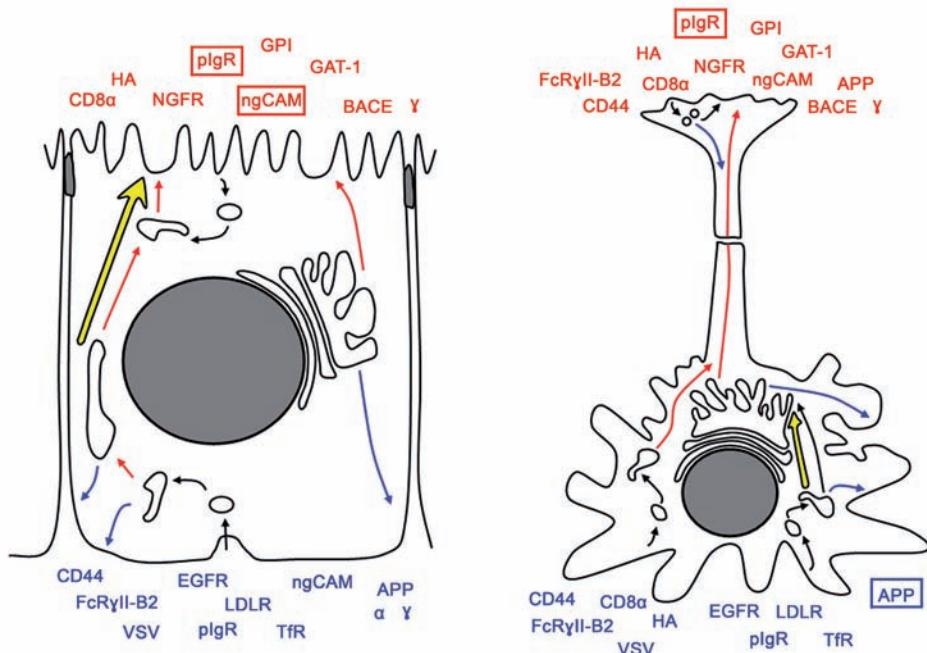


Figure. Comparison of polarised traffic in epithelial MDCK cells (left) and neurons (right): Examples of endogenous and exogenous proteins sharing or not an analogous targeting between the two cell types are shown. Proteins apically targeted in MDCK cells, or to the axon in neurons, and their major apical pathways, are shown in red. Those proteins/pathways headed toward the basolateral plasma membrane in MDCK cells, or to the dendritic domain in neurons, are in blue. Only their preferential targeting is indicated, although if a protein has a split distribution it is shown at both surfaces. When evidence of transcytosis has been provided, proteins following this indirect route are marked in a rectangle at their final destination. The implication of retromer, highlighted in yellow arrows, is shown for plgR transcytosis in MDCK cells and for endosome-to-Golgi retrieval of receptors in neurons; while not demonstrated in neurons, it is assumed for either SorLA or sortilin. See Int. Rev. Cell Mol. Biol. 271 (4): 153-198 (2008) for abbreviations description and details.



Departamento · Department

Química Médica Medicinal Chemistry

4.2.4

Laboratorio · Laboratory

Péptidos y Proteínas · Peptides and Proteins

Responsable · Team Leader: Enrique Pérez Payá (eperez@cipf.es)

56



DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD INVESTIGADORA

En nuestro laboratorio utilizamos una aproximación basada en la biología química para la caracterización de interacciones proteína-proteína de relevancia en patologías y para el desarrollo de moléculas moduladoras que son posibles candidatos a fármacos.

Nuestro grupo ha sido pionero en la identificación de moléculas inhibidoras de la formación del apoptosoma (complejo multiproteico formado por Apaf-1, procaspasa-9 y citocromo c). Una vez llevada a cabo la transferencia de los inhibidores de Apaf-1 al sector industrial, se investiga sobre el desarrollo farmacéutico en aplicaciones médicas asociadas a patologías y procesos de isquemia/reperfusión presentes en trasplantes y otras intervenciones quirúrgicas. Además, el grupo está interesado en el estudio de las implicaciones de la proteína Apaf-1 en vías de señalización celular independientes de apoptosis.

La segunda línea de investigación se basa en el descubrimiento previo en nuestro grupo de un hexapeptido que mediante su unión selectiva a ciclina A, inhibe la actividad enzimática del complejo cdk-2/ciclina A. Esta actividad inhibitoria se traduce en un efecto citotóxico sobre células tumorales mediante la inducción de apoptosis. Actualmente se explora este efecto en líneas celulares que son resistentes a los tratamientos clásicos empleados en procesos cancerígenos. Los esfuerzos también se han centrado en la producción de mutantes de la ciclina A recombinante y el estudio de su actividad en presencia de dicho inhibidor.

Alrededor de 2,5 millones de personas son afectadas cada año por envenenamiento de serpiente, lo cual constituye un problema de salud pública en América Latina. Debido a esto, se ha iniciado una nueva línea de investigación enfocada en la identificación de moléculas con capacidad inhibitoria de proteínas presentes en venenos de serpientes. En particular se está trabajando con neuro y miotoxinas, como BaP1 y la fosfolipasa PLA₂, respectivamente.

RESEARCH SUMMARY

We use chemical biology-based strategies for the study of protein-protein interactions of relevance in pathologies.

Our laboratory is one of the first who discovered molecules which inhibit the apoptosome formation (multiprotein complex formed by Apaf-1, procaspase-9 and cytochrome c). After a successful transfer of the Apaf-1 inhibitors to the pharmaceutical sector, we are currently developing molecules that may find medical applications associated with pathologies and ischemia/reperfusion processes which occur during transplant and surgery. Additionally, we aim to elucidate the role of Apaf-1 protein in apoptosis-independent signalling pathways.

Our second line of research is based on the identification of new non ATP-competitive inhibitor of cdk-2/cyclin A complexes. We explore the initial identification of an inhibitory hexapeptide that triggers apoptosis in cancer cells to induce death in cell lines which are resistant to classical anti-cancer therapies. We also produce a mutant variant of cyclin A in order to study its activity in the presence of the inhibitor.

Around 2.5 million people suffer each year from snake venom poisoning. This represents one of the major concerns in the public health of Latin America. Therefore, we have begun a new line of investigation which is focused on identification of inhibitors of proteins which are present in snake venom. In particular, we are focused on neuro and myotoxins BaP1 and phospholipase PLA₂, respectively.



LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

- Moduladores de rutas apoptóticas. Inhibidores de la actividad del apoptosoma.
- Inhibidores de la actividad quinasa del complejo cdk-2 / ciclina A como reguladores de ciclo celular.
- Identificación de moléculas inhibidoras de neuro y miotoxinas procedentes de venenos de serpientes.

1. PRESENTATION

2. INTRODUCTION

3. GOVERNING BODIES

4. SCIENTIFIC PROGRAMMES

REGENERATIVE MEDICINE
Net Stem Cell Bank
Molecular Neurotechnology
Biomaterials
HESC/iSC Differentiation
Epigenetic Architecture
Cellular Reprogramming
Cardioregeneration
Cellular Morphology
Cytomics
Stem Cell Differentiation

DRUG DISCOVERY
Sensory Biology
RNA Transport
Epithelial Cell Biology
Peptides and Proteins
Structural Biology
Organic Molecules
Mol. Structure and Simulation
Polymer Therapeutics
Bioinformatics and Genomics

BIOMEDICINE
Molecular Biology of Cancer
Cellular and Molecular Biology
Neurobiology
Cellular Pathology
Multiple Sclerosis
Autoimmune Pathology
Cellular Biology
Molecular Genetics
Cellular Organisation
Molecular Recognition

TECHNOLOGICAL SERVICES
Proteomics
Sequencing
Microarray Analysis
Peptide Synthesis
Electron Microscopy
Molecular Screening
Confocal Microscopy
Nuclear Magnetic Resonance
Radioactivity Protection

5. SCIENTIFIC ACTIVITY
Scientific production
Competitive financing
Scientific collaboration
Awards

6. FACTS AND FIGURES
Personnel and administration
Training programme
Sponsorship and donations
Science outreach activities
Presence in the press



**Equipo Investigador
Research Team**

Investigadores · Researchers

Mar Orzáez Calatayud
Anna Gortat
Mónica Sancho Medina

Predoctorales · Pre-doctoral students

Laura Mondragón Martínez

Técnicos · Technicians

Eli-Ana Sirvent Segura
Ana Giménez Giner
Alicia García Jareño
Inmaculada Micó Mateu
Susana Rubio Tirados
Rebeca Montava Vilaplana

Colaboradores · Collaborators

Tatiana Guevara Rozo
Yadira Palacios Rodríguez
Andrés Herrera Aguilar (GRISOLIA)
Guillermo García Laínez
Amparo García López
Fabián Gilberto Villalta Romero

LINES OF RESEARCH

- Discovery of molecules that modulate signalling pathways in apoptosis Cdk-2 / cyclin A inhibitors
- Inhibitors of kinase activity of the complex cdk-2 / cyclin A as regulators of cell cycle
- Discovery of new inhibitors of neuro and myotoxins present in snake venom.

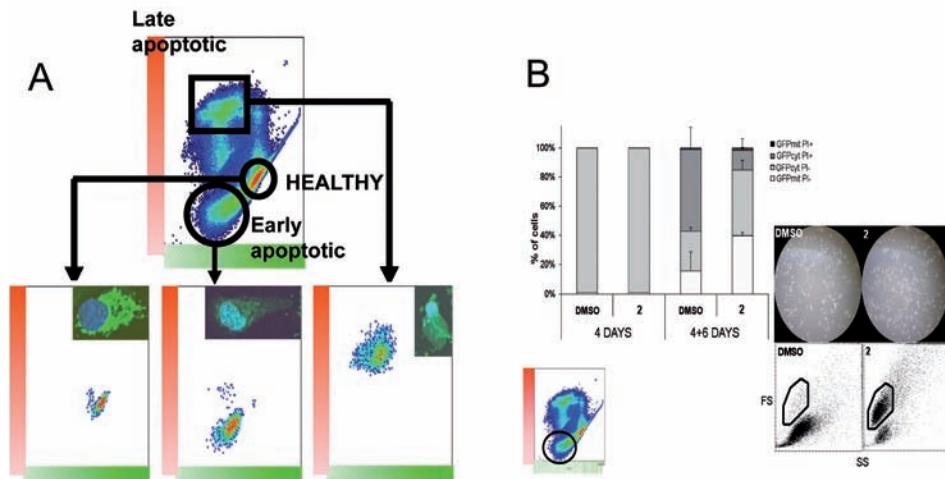


Figure 1. Apaf-1 inhibitor (2) provides protection against apoptosis to healthy cells and permits recovery of early apoptotic cells. (A) Example of sorting experiment. HeLa CytC-GFP cells submitted to 1%O₂, 18%CO₂ for 4 days are physically separated regarding the intensity of GFP and PI. Cells positive for GFP (GFP+) and negative for PI (PI-) are referred as healthy. GFP-/PI- cells are referred as early apoptotic. GFP-PI+ cells are referred as late apoptotic. (B) Early apoptotic cells recover from apoptosis. Early apoptotic cells continue progression through the cell death program after additional 6 days of hypoxia in absence of the Apaf-1 inhibitor (increased number of late apoptotic cells in the control; 4+6 days DMSO). Early apoptotic cells recover from the insult in presence of the Apaf-1 inhibitor (increased number of healthy cells and decreased number of late apoptotic cells in 4+6days, 2). Quantification using GFP/PI ratio and example of crude flow citometry results.

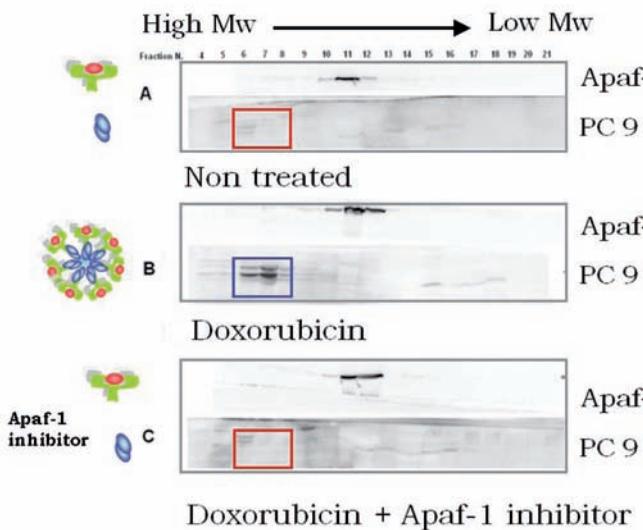


Figure 2. Apaf-1 inhibitors inhibit apoptosis formation in vivo. Gel filtration results for HeLa cells extracts. Cells were treated with PBS A), dox 1.25 μ M B) or dox in the presence of QM56 50 μ M, drug-equivalents C), for 24 hours. Cells extracts were obtained and a gel filtration chromatography was developed. 750 μ L fractions were collected and a Western-Blot against Apaf-1 (circled green) and procaspase 9 (circled orange) was performed.

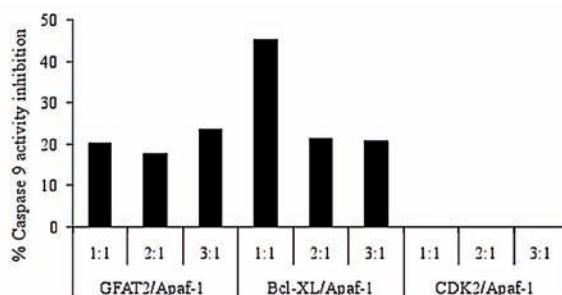


Figure 4. In vitro apoptosis reconstitution assay. 40 mM rApaf-1 was incubated with GFAT2, Bcl-XL and CDK2 proteins at a ration concentration 1:1, 1:2 and 1:3 for 30 min at 30°C. The rest of the components of the apoptosisome were added according to the protocol described in Methodology section. Finally, caspase 9 activity was measured and results were expressed as caspase 9 activity inhibition

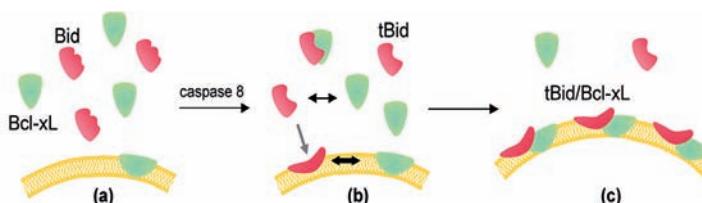


Figure 7. Size exclusion chromatography purification of the Cyclin A/NB1 complex. Main peak aliquots were subjected to both mass spectrometry that allowed NB1 peptide identification and electrophoresis for cyclin A identification.

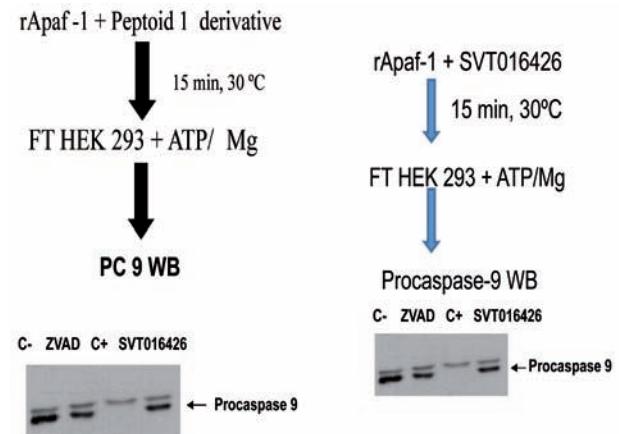


Figure 3. rApaf-1 is preincubated with SVT016426, 5 μ M, and added to HEK 293 FT extracts. Western-Blot against procaspase 9 was performed. C-, is a negative control of untreated FT. C+, is a positive control with rApaf-1 without SVT016426. zVAD, is a control of FT in the presence of rApaf-1 in the presence of the general caspase inhibitor peptide aVAD-fmk.

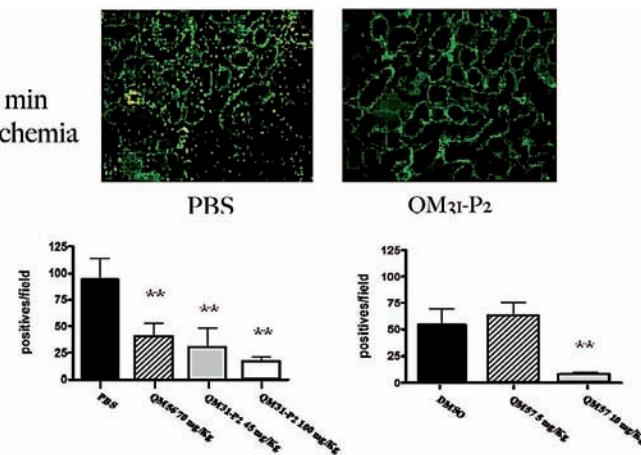
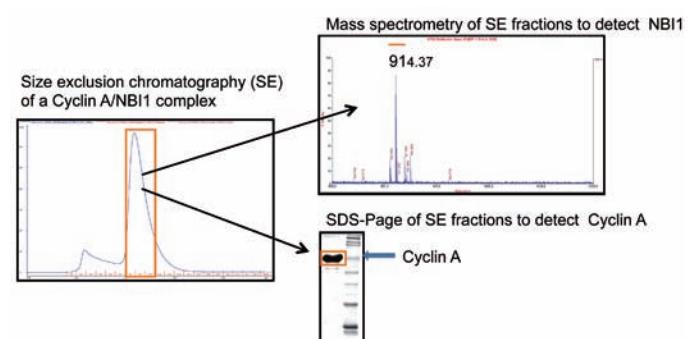


Figure 5. TUNEL assay applied to selected preparations of the hot ischemia animal model. Results were evaluated by Kruskal-Wallis test. PBS and DMSO are vehicle controls.

Figure 6. Proposed model for the interactions between tBid and Bcl-xL. (a) Initially the proteins do not interact. (b) Upon cleavage, tBid bind to Bcl-xL promoting each other binding to the membrane. (c) As a consequence Bcl-xL inhibition of tBid happens mainly at the membrane.



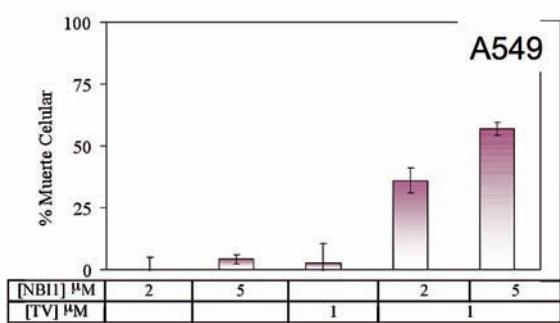


Figure 8. Erlotinib (TV) –resistant A549 lung cancer cells are resistant to individual treatments with TV 1 μM or NBI1 up to 5 μM . However a co-treatment of 1 μM TV in the presence of 5 μM NBI1 induces cell death.

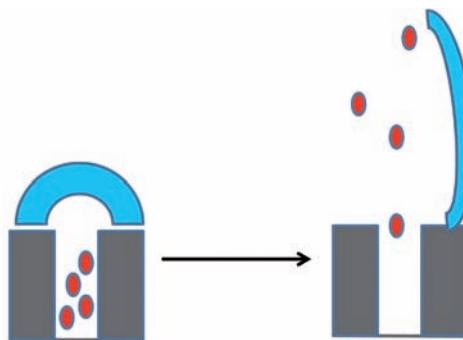
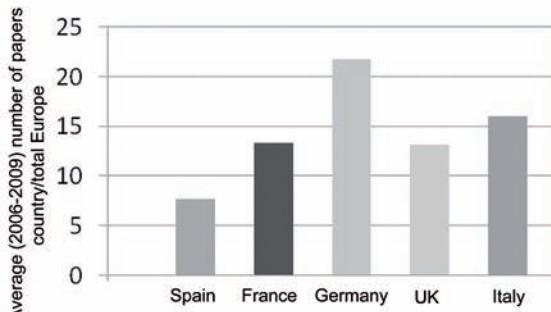


Figure 9. The SMPS-device (black) encapsulates a cargo (red) that is restrained inside because the gate-like scaffold is in the close position. An external insult would turn the system to an open position and the cargo is released.



PUBLICACIONES 2009 • PUBLICATIONS 2009

- Orzáez, M., Gortat, A., Mondragón, L., Bachs, O., Pérez-Payá, E. ATP non-competitive inhibitors of cyclin-dependent kinase/cyclin complexes. *ChemMedChem.* 2009 Jan;4(1):19-24. Review.
- Mondragón, L., Galluzzi, L., Mouhamad, S., Vicencio, J.M., Vitale, I., Orzaez, M., Moure, A., Messeguer, A., Pérez-Payá, E., Kroemer, G. A chemical inhibitor of Apaf-1 exerts mitochondrioprotective functions and interferes with the intra-S-phase DNA damage checkpoint. *Apoptosis.* 2009 Feb;14(2):182-90.
- Orzáez, M., Gortat, A., Mondragon, L., Pérez-Payá, E. Peptides and peptide mimics as modulators of apoptotic pathways. *ChemMedChem.* 2009 Feb;4(2):146-60. Review.
- Orzáez, M., Mondragón, L., García-Jareño, A., Mosulén, S., Pineda-Lucena, A., Pérez-Payá, E. Deciphering the antitumoral activity of quinacrine: binding to and inhibition of Bcl-xL. *Bioorg Med Chem Lett.* 2009 Mar 15;19(6):1592-5.
- Mulero, M.C., Aubareda, A., Orzáez, M., Messeguer, J., Serrano, E., Martínez-Hoyer, S., Messeguer, A., Pérez-Payá, E., Pérez-Riba, M. Inhibiting the calcineurin-NFAT signalling pathway with an Rcan-derived peptide without affecting general phosphatase activity. *J Biol Chem.* 2009 Apr 3;284(14):9394-401.
- Santamaría, B., Benito-Martín, A., Conrado, A., Aroeira, L., Reyero, A., Vicent, M.J., Orzaez, M., Celdrán, A., Esteban, J., Selgas, R., Ruiz-Ortega, M., López-Cabrera, M., Egido, J., Pérez-Payá, E., Ortiz, A. A nanoconjugate Apaf-1 inhibitor protects mesothelial cells from cytokine-induced injury. *PLoS One.* 2009 Aug 13;4(8):e6634.
- Vicent, M.J., Cascales, L., Carbajo, R.J., Cortés, N., Messeguer, A. Pérez-Payá, E. Nanoconjugates as intracorporeal neutralizers of bacterial endotoxins. *J Control Release.* Epub 2009 Oct 30.
- García-Saez, A., Ries, J., Orzáez, M., Pérez-Payá, E., Schwille, P. Membranes promote tBID interaction with BCL-XL. *Nat Struct Mol Biol.* 2009 Nov;16(11):1178-85
- Mulero, M.C., Orzáez, M., Messeguer, J., Messeguer, A., Pérez-Payá, E., Pérez-Riba, M. A fluorescent polarization-based assay for the identification of disruptors of the RCAN1/calcineurin A protein complex. *Anal Biochem.* Epub 2009 Nov 3. 16(11) 1178-85
- Mas-Moruno, C., Cascales, L., Mora, P., Cruz, L.J., Pérez-Payá, E., Albericio, F. Design and facile solid-phase synthesis of peptide-based LPS-inhibitors containing PEG-like functionalities. *Biopolymers.* 2009;92(6):508-17. 92(6) 508-17



Departamento · Department

Química Médica Medicinal Chemistry

4.2.5

Laboratorio · Laboratory

Biología Estructural · Structural Biology

Responsable · Team Leader: **Antonio Pineda-Lucena** (apineda@cipf.es)

60



DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD INVESTIGADORA

En nuestro grupo estamos particularmente interesados en proteínas implicadas en la invasión celular y metástasis. Este interés radica en el hecho de que la mayoría de las muertes relacionadas con cáncer no se producen debido a tumores localizados, sino que en un 90% de los casos ocurren como consecuencia de procesos metastásicos. En este contexto, uno de nuestros objetivos principales es el de lograr una caracterización detallada de heparanasa humana, una enzima clave en la regulación de la matriz extracelular, y quizás un potencial biomarcador de metástasis. Otros proyectos en los que trabajamos actualmente incluyen la caracterización estructural del dominio de hemopexina de MT1-MMP (Dra. Alicia García-Arroyo, CNIC), y el complejo entre Hsp90 y su cofactor Tah1 (Dr. Walid Houry, University of Toronto).

Por otro lado, la RMN es una técnica no invasiva muy potente que es capaz de detectar y caracterizar un gran número de componentes metabólico simultáneamente. Una de las aplicaciones mas interesantes de la metabonómica mediante RMN es el estudio de cultivos con células intactas. Esto permite caracterizar el mecanismo de acción de fármacos, y poner de manifiesto el efecto sobre la diana (on-) y sobre otras moléculas biológicas (off-) lo que puede dar pie a estudios de toxicidad. Nuestro laboratorio está muy interesado en ahondar en esta metodología para estudiar los cambios que un compuesto químico puede ocasionar a lo largo del tiempo a una célula eucariota. La viabilidad del método se ha demostrado con la obtención de resultados preliminares y con la posibilidad de mantener células vivas durante un periodo de tiempo dentro del espectrómetro.

RESEARCH SUMMARY

We are particularly interested in protein targets relevant in cell invasion and metastasis. This interest comes from the realisation that 90% of the time it is not localised tumors that kill cancer patients, but the process of metastasis. In this context, one of our main aims is to gain a detailed characterisation of human heparanase, a key enzyme in the regulation of the extracellular matrix, and perhaps a potential biomarker of metastasis. Other projects we are working on, within this area of research, include the structural characterisation of the hemopexin domain of MT1-MMP (Dr. Alicia García-Arroyo, CNIC), and the complex between Hsp90 and its cofactor Tah1 (Dr. Walid Houry, University of Toronto).

Furthermore, we are working with 1H-NMR spectroscopy which is a very powerful, non-invasive technique that can provide information on a wide range of molecular processes. NMR has the ability to detect and characterise an abundance of metabolic components simultaneously, even when their identities are unknown. A particularly relevant application of metabolomics using NMR is the characterisation of intact cultured cells. It opens the possibility of characterising the mechanism of action of drugs, and of revealing on and off-target effects, thus opening an avenue for predictive toxicity studies. Our laboratory is extremely interested in the possibility of using this technology to study the time evolution of changes induced by chemicals on intact eukaryotic cells. Initial results have shown the feasibility of such studies and have revealed it is possible, under the right experimental conditions, to maintain intact cells in the NMR spectrometer for a period of time.

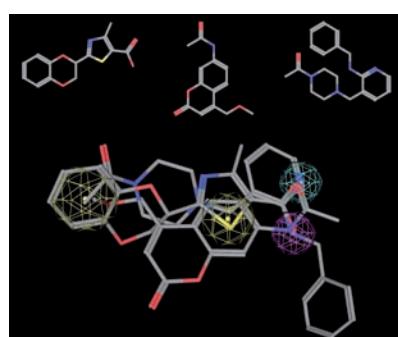


Figura. Estructura de tres fragmentos químicos que satisfacen una hipótesis farmacofórica dirigida a la búsqueda de nuevos inhibidores frente a heparanasa.

Figure. Structure of three chemical fragments satisfying a pharmacophore hypothesis developed for the identification of novel heparanase inhibitors.

1. PRESENTATION

2. INTRODUCTION

3. GOVERNING BODIES

4. SCIENTIFIC PROGRAMMES

REGENERATIVE MEDICINE
Net, Stem Cell Bank
Molecular Neurotechnology
Biomaterials
HESC/iPSC Differentiation
Epigenetic Architecture
Cellular Reprogramming
Cardiogenesis
Cellular Morphology
Cytomics
Stem Cell Differentiation

DRUG DISCOVERY
Sensory Biology
RNA Transport
Epithelial Cell Biology
Peptides and Proteins
Structural Biology
Organic Molecules
Mol. Structure and Simulation
Polymer Therapeutics
Bioinformatics and Genomics

BIOMEDICINE
Molecular Biology of Cancer
Cellular and Molecular Biology
Neurobiology
Cellular Pathology
Multiple Sclerosis
Autoimmune Pathology
Cellular Biology
Molecular Genetics
Cellular Organisation
Molecular Recognition

TECHNOLOGICAL SERVICES
Proteomics
Sequencing
Microarray Analysis
Peptide Synthesis
Electron Microscopy
Molecular Screening
Confocal Microscopy
Nuclear Magnetic Resonance
Radioactivity Protection

5. SCIENTIFIC ACTIVITY
Scientific production
Competitive financing
Scientific collaboration
Awards

6. FACTS AND FIGURES
Personnel and administration
Training programme
Sponsorship and donations
Science outreach activities
Presence in the press



Equipo Investigador
Research Team

Investigadores • Researchers

Rodrigo J. Carbajo Martínez
Rosa Mª Farrás Rivera
Anne-Kathrin Schott
Beatriz Jiménez Garrido

Rafael Gozalbes Botella

David MacIntyre

Predoctorales • Pre-doctoral students

Silvia Mosulén Machuca
Guillermo Badenes Belmonte

Técnicos • Technicians

Leticia Ortí Pérez
Jehzabel Pendás Meneau
Pablo Mateos Gregorio

61

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

- Caracterización estructural de proteínas de interés terapéutico e identificación de moduladores de la actividad biológica de estas dianas.
- Determinación de perfiles metabólicos mediante espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear

LINES OF RESEARCH

- Structural characterisation of proteins of pharmaceutical interest and the identification of modulators of the biological activity of these targets.*
- Determination of metabolic profiles by NMR spectroscopy.*

PUBLICACIONES 2009 • PUBLICATIONS 2009

- Jantus Lewintre E, Reinoso Martín C, Montaner D, Marín M, José Terol M, Farrás R, Benet I, Calvete JJ, Dopazo J, García-Conde J. Analysis of chronic lymphotic leukemia transcriptomic profile: differences between molecular subgroups. *Leuk Lymphoma*. 2009 Jan;50(1):68-79.
- Gozalbes R, Barbosa F, Nicolaï E, Horvath D, Froloff N. Development and validation of a pharmacophore-based QSAR model for the prediction of CNS activity. *ChemMedChem*. 2009 Feb;4(2):204-9.
- Lewintre EJ, Martin CR, Ballesteros CG, Montaner D, Rivera RF, Mayans JR, Garcia-Conde J. Cytochrome-1 expression: A new prognostic marker in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica*. 2009 Feb;94(2):280-284.
- Rodríguez A, Roy J, Martínez-Martínez S, López-Maderuelo MD, Niño-Moreno P, Ortí L, Pantoja-Uceda D, Pineda-Lucena A, Cyert MS, Redondo JM. A conserved docking surface on calcineurin mediates interaction with substrates and immunosuppressants. *Mol Cell*. 2009 Mar 13;33(5):616-26.
- Orzáez M, Mondragón L, García-Jareño A, Mosulén S, Pineda-Lucena A, Pérez-Payá E. Deciphering the antitumoral activity of quinacrine: Binding to and inhibition of Bcl-xL. *Bioorg Med Chem Lett*. 2009 Mar 15;19(6):1592-5.
- Ortí L, Carbajo RJ, Pieper U, Eswar N, Maurer SM, Rai AK, Taylor G, Todd MH, Pineda-Lucena A, Sali A, Martí-Renom MA. A kernel for the Tropical Disease Initiative. *Nat Biotechnol*. 2009 Apr;27(4):320-1.
- Ortí L, Carbajo RJ, Pieper U, Eswar N, Maurer SM, Rai AK, Taylor G, Todd MH, Pineda-Lucena A, Sali A, Martí-Renom MA. A kernel for open source drug discovery in tropical diseases. *PLoS Negl Trop Dis*. 2009;3(4):e418. Epub 2009 Apr 21.
- Jantus Lewintre E, Reinoso Martín C, García Ballesteros C, Pendas J, Benet Campos C, Mayans Ferrer JR, García-Conde J. BCL6: somatic mutations and expression in early-stage chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2009 May;50(5):773-80.
- Gozalbes R, Mosulén S, Carbajo RJ, Pineda-Lucena A. Development and NMR validation of minimal pharmacophore hypotheses for the generation of fragment libraries enriched in heparanase inhibitors. *J Comput Aided Mol Des*. 2009 May 7. Epub ahead of print.
- Sánchez C, Salas AP, Braña AF, Palomino M, Pineda-Lucena A, Carbajo RJ, Méndez C, Moris F, Salas JA. Generation of potent and selective kinase inhibitors by combinatorial biosynthesis of glycosylated indolocarbazoles. *Chem Commun (Camb)*. 2009 Jul 21;(27):4118-20.
- Olano C, Gómez C, Pérez M, Palomino M, Pineda-Lucena A, Carbajo RJ, Braña AF, Méndez C, Salas JA. Deciphering biosynthesis of the RNA polymerase inhibitor streptolydigin and generation of glycosylated derivatives. *Chem Biol*. 2009 Oct 30;16(10):1031-44.
- Vicent MJ, Cascales L, Carbajo RJ, Cortés N, Messeguer A, Pérez Payá E. Nanoconjugates as intracorporeal neutralizers of bacterial endotoxins. *J Control Release*. Epub 2009 Oct 30.



Departamento · Department

Química Médica Medicinal Chemistry

4.2.6

Laboratorio · Laboratory

Moléculas Orgánicas (Unidad Mixta Cipf-Uveg) · Organic Molecules (Mixed Unit Cipf-Uveg)Responsable · Team Leader: **Santos Fustero Lardiés** (sfustero@cipf.es)

DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD INVESTIGADORA

62

La Química Médica es la disciplina que se refiere al descubrimiento, identificación y obtención de nuevas entidades químicas con actividad biológica a nivel molecular, con el fin último de conseguir fármacos más seguros y eficaces para el tratamiento de diversas patologías.

La principal finalidad de la investigación que desarrollamos en el Laboratorio de Moléculas Orgánicas es la síntesis de nuevos compuestos con potencial actividad biológica. Para ello, el nivel de investigación elemental consiste en el desarrollo de nuevas metodologías de síntesis que permitan acceder a dichas moléculas de manera eficaz y selectiva. En este sentido, nuestro grupo de investigación está interesado en la síntesis de compuesto organofluorados, puesto que es bien conocido que la introducción de flúor o agrupaciones fluoradas en moléculas orgánicas conduce, a menudo, a cambios beneficiosos en sus propiedades químicas y farmacológicas. Por otra parte, también estamos interesados en el diseño y síntesis de nuevos peptidomiméticos y otras moléculas orgánicas pequeñas capaces de activar o inhibir dianas terapéuticas concretas. En este contexto resulta esencial la colaboración con distintos departamentos del Centro a la hora de identificar dichas dianas terapéuticas así como realizar los ensayos biológicos correspondientes. Además, a partir de compuestos bioactivos, llevamos a cabo estudios de relación estructura-actividad (SAR) con el fin de encontrar estructuras optimizadas cuya síntesis a escala de multigramo permitirá realizar ensayos *in vivo*.

RESEARCH SUMMARY

Medicinal Chemistry is the subject that refers to the discovery, identification and preparation of new chemical entities biologically active at the molecular level. Its ultimate goal is to achieve safer and more efficient drugs for the treatment of diverse pathologies.

*The main aim of the research that we develop in the Organic Molecules laboratory is the synthesis of new compounds with potential biological activity. Therefore, the fundamental research level is made up of the development of new synthetic methodologies leading to those molecules in a simple and selective manner. In this sense, our research group is interested in the synthesis of organofluorine compounds, since it is well known that the introduction of fluorine atoms into organic molecules often improves their chemical and pharmacological properties. Additionally, we are also interested in the design and synthesis of new peptidomimetics and other small molecules capable of activating or inhibiting specific therapeutic targets. In this context, the collaboration with different research groups is essential in order to identify the aforementioned targets as well as to carry out the corresponding biological assays. Moreover, we also perform structure-activity relationship (SAR) studies of bioactive compounds in order to obtain optimised structures, the multigram synthesis of which will allow for the performance of *in vivo* assays.*



LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

- Síntesis de compuestos organofluorados y de nuevos peptidomiméticos.
- Aplicaciones sintéticas de la química fluorosa.
- Estudios de relación estructura-actividad (SAR) de compuestos bioactivos.
- Diseño, síntesis y evaluación biológica de moduladores de interacciones proteína-proteína y de inhibidores de la interacción RRE-Rev del virus VIH-1.

LINES OF RESEARCH

- *Synthesis of organofluorine compounds and new peptidomimetics.*
- *Synthetic applications of fluorous chemistry.*
- *Structure-activity relationship (SAR) studies of bioactive compounds.*
- *Design, synthesis and biological evaluation of modulators of protein-protein interactions and inhibitors of the RRE-Rev interaction of HIV-1 virus.*

1. PRESENTATION

2. INTRODUCTION

3. GOVERNING BODIES

4. SCIENTIFIC PROGRAMMES

REGENERATIVE MEDICINE

Nat. Stem Cell Bank

Molecular Neurotechnology

Biomaterials

hESC/iPSC Differentiation

Epigenetic Architecture

Cellular Reprogramming

Cardioregeneration

Cellular Morphology

Cytomics

Stem Cell Differentiation

DRUG DISCOVERY

Sensory Biology

RNA Transport

Epithelial Cell Biology

Peptides and Proteins

Structural Biology

Organic Molecules

Mol. Structure & Simulation

Polymer Therapeutics

Bioinformatics and Genomics

BIOMEDICINE

Molecular Biology of Cancer

Cellular and Molecular Biology

Neurobiology

Cellular Pathology

Multiple Sclerosis

Autoimmune Pathology

Cellular Biology

Molecular Genetics

Cellular Organisation

Molecular Recognition

TECHNOLOGICAL SERVICES

Proteomics

Sequencing

Microarray Analysis

Peptide Synthesis

Electron Microscopy

Molecular Screening

Confocal Microscopy

Nuclear Magnetic Resonance

Radioactivity Protection

5. SCIENTIFIC ACTIVITY

Scientific production

Competitive financing

Scientific collaboration

Awards

6. FACTS AND FIGURES

Personnel and administration

Training programme

Sponsorship and donations

Science outreach activities

Presence in the press



Equipo Investigador
Research Team

Investigadores • Researchers

Juan Francisco Sanz Cervera
José Luis Aceña Bonilla
Julio Piera Balaguer
María Sánchez Roselló

Predoctorales • Pre-doctoral students

Amador García Sancho

Laia Albert Mocholí
Vanessa Rodrigo Argente
Natalia Mateu Sanchis
Ignacio Ibáñez Sánchez

Técnicos • Technicians

Gema Chiva Tárrega

Antonio Monteagudo Juliá
Fathemed Mojarrat

Colaboradores • Collaborators

Salvador Vilanova Esteban
Francisco Jose Sala de Oyanguren

63

PUBLICACIONES 2009 • PUBLICATIONS 2009

1. Fustero S, del Pozo C, Catalán S, Alemán J, Parra A, Marcos V, García Ruano JL. A new strategy for the synthesis of optically pure β -fluoroalkyl β -amino acid derivatives. *Org Lett.* 2009 Feb 5;11(3):641-4.
2. Fustero S, Chiva G, Piera J, Sanz-Cervera J F, Volonterio A, Zanda M, Ramirez de Arellano C. New fluorinated peptidomimetics through tandem aza-Michael addition to α -trifluoromethyl acrylamide acceptors: Synthesis and conformational study in solid state and solution. *J Org Chem.* 2009 Apr 17;74(8):3122-32.
3. Fustero S, Sanz-Cervera JF, Aceña JL, Sánchez-Roselló M. Nitrogen-containing organofluorine derivatives: an overview. *Synlett.* 2009 525-549.
4. García Sancho A, Wang X, Sui B, Curran DP. Comparison of the relative reactivities of the triisopropylsilyl group with two fluororous analogs. *Adv Synth Catal.* 2009 May 1;351(7-8):1035-1040.
5. Fustero S, Sánchez-Roselló M, Aceña JL, Fernández B, Asensio A, Sanz-Cervera JF, del Pozo C. Cross-metathesis reactions as an efficient tool in the synthesis of fluorinated cyclic β -amino acids. *Journal of Organic Chemistry* (74):3414-3423 (2009)
6. Fustero S, Mateu N, Albert L, Aceña JL. Straightforward stereoselective access to cyclic peptidomimetics. *J Org Chem.* 2009 May 1;74(9):3414-23.
7. García Ruano JL, Parra A, Marcos V, del Pozo C, Catalán S, Monteagudo S, Fustero S, Poveda A. Asymmetric synthesis of indolines through intramolecular shifting of aromatic sulfinyl groups. Role of the π,π -stacking interactions in these unusual SNAr processes. *J Am Chem Soc,* 2009, 131 (26), 9432–9441.
8. Fustero S, García Sancho A, Aceña JL, Sanz-Cervera JF. Fluorous TBAF: A convenient and selective reagent for fluoride-mediated deprotections. *J Org Chem.* 2009. 74(16):6398-6401.
9. Olimpieri F, Tambaro S, Fustero S, Lazzari P, Sánchez-Roselló M, Pani L, Volonterio A, Zanda M. Synthesis and enzymatic evaluation of novel partially fluorinated thiol dual ACE/NEP inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett.* 2009 Aug 15;19(16):4715-9.
10. Fustero S, Simón-Fuentes A, Sanz-Cervera JF. Recent advances in the synthesis of pyrazoles. A review. *Organic Preparations and Procedures International.* 2009 (41):253-290.
11. Fustero S, Bello P, Fernández B, del Pozo C, Hammond GB. AuX3-mediated selective head-to-head dimerization of difluoropropargyl amides. *J Org Chem.* 2009 Oct 16;74(20):7690-6.
12. Fustero S, Mojarrad F, Pérez Carrión MD, Sanz-Cervera JF, Aceña JL. Organocatalytic anti-selective Mannich reactions with fluorinated aldimines: Synthesis of anti- β -fluoroalkyl- α -amino alcohols. *European Journal of Organic Chemistry* pp. 5208-5214 (2009)
13. Fustero, S.; Catalán; Aceña, J. L.; del Pozo, C. A new strategy for the synthesis of fluorinated 3,4-dihydropirimidinones. *Journal of Fluorine Chemistry.* 2009 Dec. (130):1145-1150.
14. Sanz-Cervera JF, Blasco R, Piera J, Cynamon M, Ibáñez I, Murguía M, Fustero S. Solution versus fluorous versus solid-phase synthesis of 2,5-disubstituted 1,3-azoles: Preliminary antibacterial activity studies. *J Org Chem.* 2009 Dec 4;74(23):8988-96.

LIBROS O CAPÍTULOS EN LIBROS / BOOKS OR CHAPTERS IN BOOKS

1. Fustero S, Sanz-Cervera JF, Simón-Fuentes A, Román R, Catalán S, Murguía, M. New fluorinated pyrazole and uracil derivatives: Synthesis and biological activity. *Fluorinated Heterocycles, ACS Symposium Series 1003*, pp. 182-209. Editorial: American Chemical Society, Washington DC. (2009)
2. Fustero, S. Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemical Biology. *ChemMedChem* (4):2124-2125 (2009)



Departamento · Department

Química Médica Medicinal Chemistry

4.2.7

Laboratorio · Laboratory

Estructura y Simulación Molecular · Molecular Structure and Simulation

Responsable · Team Leader: José Gallego Sala (jgallego@cipf.es)

64



DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD INVESTIGADORA

El ARN casi siempre se pliega sobre sí mismo formando una amplia variedad de estructuras tridimensionales que contienen bucles, intersecciones helicoidales e interacciones terciarias. Recientemente se han descrito nuevas funciones biológicas para este biopolímero, que fundamentalmente se localizan en los genomas de virus ARN, en las regiones no traducidas de moléculas de ARNm, y en la enorme cantidad de transcritos de ARN no codificante identificados en mamíferos. Por su riqueza funcional, estos ARN humanos, bacteriales y virales representan dianas de alto potencial terapéutico que, por estar relativamente inexploradas respecto a dianas proteicas, están siendo interrogadas mediante diversas estrategias. Nuestro laboratorio se dedica al estudio de la estructura y función de estas secuencias, así como al análisis de los factores que rigen el reconocimiento específico de ácidos nucleicos por ligandos orgánicos. Para ello utilizamos un amplio abanico de técnicas biofísicas, bioquímicas y computacionales.

Las interacciones terciarias entre hélices desempeñan un papel clave en el plegamiento y la función de muchas secuencias de ARN pero están pobresmente caracterizadas, particularmente en disolución. Nuestro laboratorio trabaja en el análisis de este tipo de interacciones en ribozimas. Otro de nuestros objetivos es el bloqueo de la interacción RRE-Rev del virus VIH-1. RRE es un bucle interno formado por el ARN genómico del virus y reconocido por la proteína viral Rev. Tratamos de identificar ligandos orgánicos que se unan al bucle RRE de manera específica, y que puedan servir como punto de partida para el diseño de nuevos agentes antivirales.

RESEARCH SUMMARY

RNA molecules are almost always structured and adopt a great variety of folds containing loops, helical junctions and tertiary interactions. In addition, new biological functions have been recently ascribed to this biopolymer, which commonly localise in viral RNA genomes, in the untranslated regions of mRNA molecules, and in the great quantity of non-coding RNA transcripts recently identified in mammalian cells. These human, viral and bacterial RNAs provide multiple potential targets for drug development that are unexploited from a pharmacological point of view and are currently being explored with different strategies. Our research focuses on the study of the structure and function of these RNA sequences, and on the analysis of the forces governing the specific recognition of nucleic acids by small organic molecules. To achieve these goals, we use a combination of biochemical, biophysical and computational techniques.

Tertiary interaction between secondary structure domains play a key role in the folding and function of many RNA sequences but are poorly characterised, particularly in solution. Our laboratory is currently analyzing this type of interactions in hammerhead ribozymes. We also aim to inhibit the RRE-Rev interaction of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) with small organic molecules. RRE is an asymmetric internal loop contained in the genomic RNA of HIV-1 that is specifically recognised by the virally-encoded protein Rev. We are searching for ligands that bind specifically to the RRE loop, as they may serve as leads for the design of new anti-HIV-1 agents.



LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

- Bloqueo de la interacción RRE-Rev del virus VIH-1 mediante ligandos orgánicos de bajo peso molecular.
- Análisis del mecanismo de reconocimiento del ADN de doble hélice por fármacos antitumorales bisnaftalimídicos.
- Estudio del mecanismo de plegamiento de ribozimas de cabeza de martillo.
- Relación entre la estructura y actividad de secuencias de ARN que regulan la transcripción del ARN del virus de la gastroenteritis transmisible.

1. PRESENTATION

2. INTRODUCTION

3. GOVERNING BODIES

4. SCIENTIFIC PROGRAMMES

REGENERATIVE MEDICINE

Net Stem Cell Bank
Molecular Neurotechnology
Biomatrices
HESC/iPSC Differentiation
Epigenetic Architecture
Cellular Reprogramming
Cardioregeneration
Cellular Morphology
Cytomics
Stem Cell Differentiation

DRUG DISCOVERY

Sensory Biology
RNA Transport
Epithelial Cell Biology
Peptides and Proteins
Structural Biology
Organic Molecules
Mol. Structure and Simulation
Polymer Therapeutics
Bioinformatics and Genomics

BIOMEDICINE

Molecular Biology of Cancer
Cellular and Molecular Biology
Neurobiology
Cellular Pathology
Multiple Sclerosis
Autoimmune Pathology
Cellular Biology
Molecular Genetics
Cellular Organisation
Molecular Recognition

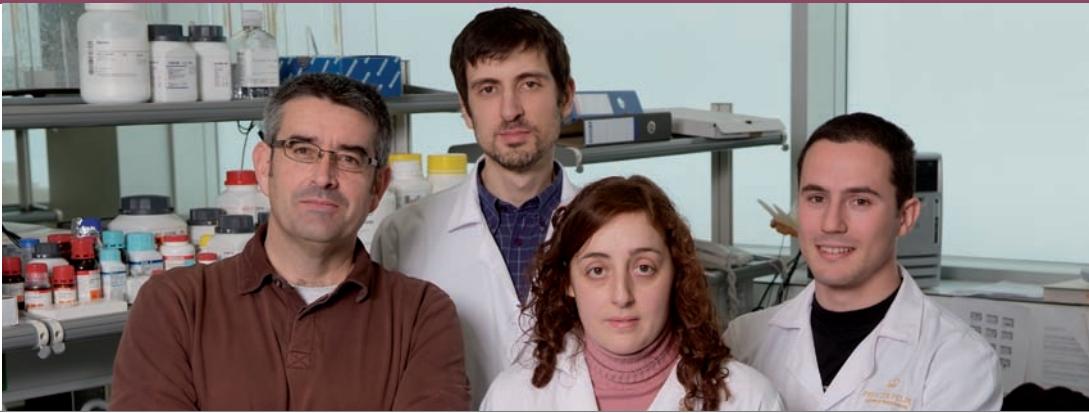
TECHNOLOGICAL SERVICES

Proteomics
Sequencing
Microarray Analysis
Peptide Synthesis
Electron Microscopy
Molecular Screening
Confocal Microscopy
Nuclear Magnetic Resonance
Radioactivity Protection

5. SCIENTIFIC ACTIVITY

Scientific production
Competitive financing
Scientific collaboration
Awards

6. FACTS AND FIGURES
Personnel and administration
Training programme
Sponsorship and donations
Science outreach activities
Presence in the press



Equipo Investigador
Research Team

Investigadores · Researchers

David Dufour Rausell
Luís González Bulnes

Técnicos · Technicians

Lorena Pérez Gaspar
Ali Abu Qattam (GRISOLIA)

65

LINES OF RESEARCH

- Inhibition of the HIV-1 Rev-RRE interaction with small organic molecules.
- Analysis of the molecular mechanisms governing the recognition of double-helical DNA by antitumour bisnaphthalimide drugs.
- Study of the folding mechanism of hammerhead ribozymes.
- Relationship between structure and activity of RNA sequences regulating the transcription of transmissible gastroenteritis virus RNA.

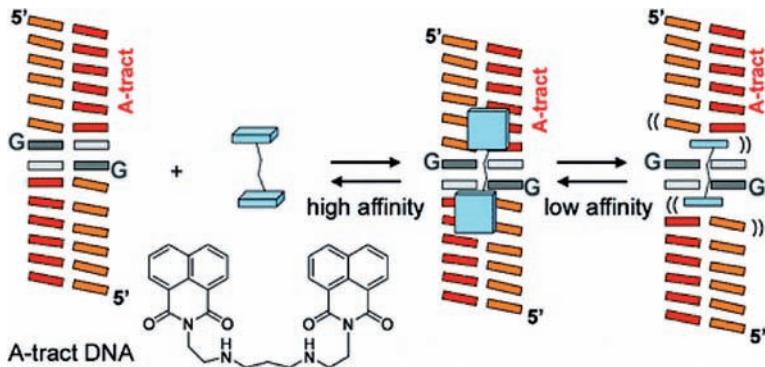


Figura. Interacción de dos pasos entre ADN de doble-hélice y la bisnaftalimida antitumoral elinafide, revelada por efectos indirectos de secuencia (González-Bulnes y Gallego, 2009).

Figure. Indirect Effects Modulating the Interaction between DNA and a Cytotoxic Bisnaphthalimide Reveal a Two-Step Binding Process (González-Bulnes & Gallego, 2009).

PUBLICACIONES 2009 · PUBLICATIONS 2009

1. González-Bulnes, L.; Gallego, J. Indirect effects modulating the interaction between DNA and a cytotoxic bis-naphthalimide reveal a two-step binding process. *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, 131 (22), 7781–7791.
2. Dufour, D.; de la Peña, M.; Gago, S.; Flores, R.; Gallego, J. Structure-function analysis of the ribozymes of chrysanthemum chlorotic mottle viroid: a loop-loop interaction motif conserved in most natural hammerheads. *Nucleic Acids Research*. 2009 Feb;37(2):368-81.
3. de la Peña, M.; Dufour, D.; Gallego, J. Three-way RNA junctions with remote tertiary contacts: a recurrent and highly versatile fold. *RNA*. 2009 Nov;15(11):1949-64.
4. Loakes, D.; Gallego, J.; Pinheiro, V.B.; Kool, E.T.; Holliger, P. Evolving a polymerase for hydrophobic base analogues. *Journal of the American Chemical Society*. 2009 Oct 21;131(41):14827-37.
5. Pekkala, S.; Martínez, A.I.; Barcelona, B.; Gallego, J.; Bendala, E.; Yefimenko, I.; Rubio, V.; Cervera, J. Structural insight on the control of urea synthesis: identification of the binding site for N-acetyl-L-glutamate, the essential allosteric activator of mitochondrial carbamoyl phosphate synthetase. *Biochemical Journal*. 2009 Nov 11;424(2):211-20.



Departamento · Department

Química Médica *Medicinal Chemistry*

4.2.8

Laboratorio · Laboratory

Polímeros Terapéuticos · *Polymer Therapeutics*

Responsable · Team Leader: María Jesús Vicent Docón (mjvicent@cipf.es)

66



DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD INVESTIGADORA

Los Polímeros Terapéuticos son considerados las primeras nanomedicinas poliméricas. Su valor terapéutico en clínica ya ha sido demostrado sobre todo en cáncer, sin embargo todavía existen retos y oportunidades para mejorar esta plataforma tecnológica. Se considera que las áreas que facilitarán un mayor desarrollo son: (i) el transporte de anticancerígenos dirigidos a nuevas dianas moleculares y su combinación, (ii) el desarrollo de nuevos y complejos materiales poliméricos con estructura definida y (iii) el tratamiento de patologías diferentes al cáncer. Estas líneas de investigación son las directrices actuales en nuestro laboratorio.

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

Nuestros sistemas poliméricos se basan principalmente en el ácido-L-glutámico y están diseñados para permitir el estudio de la influencia de su estructura tridimensional en la internalización celular de agentes bioactivos para así explorar un mayor rango de aplicaciones terapéuticas. Por otro lado, la multivalencia de los soportes poliméricos nos permite el desarrollo de terapia de combinación e incluso de sistemas de transporte más específicos cuando se incorporan residuos dirigentes (anticuerpos o péptidos) lo que aumenta marcadamente el valor terapéutico de estas nanoconstrucciones híbridas.

RESEARCH SUMMARY

Polymer Therapeutics could be considered the first polymeric nanomedicines. Clinical proof of concept for polymer conjugates has been already achieved mainly as anticancer therapy, however, many challenges and opportunities still lay ahead providing scope to develop this platform technology further. Delivery of new anticancer agents focusing on novel molecular targets and their combination, development of both new and exciting polymeric materials with defined architectures and treatment of diseases other than cancer are the most exciting and promising areas, and therefore are the driven research lines in the Polymer Therapeutics Laboratory.

In this context, our research activity is focussed on the design of second generation polymer conjugates, novel nanomedicines with application in cancer and tissue regeneration. The development of novel biodegradable polymeric carriers, the use of combination therapy or the design of nanoconjugates directed at novel molecular targets are some of the approaches we are following in order to achieve highly specific and effective nanopharmaceutics.

Our polymeric systems are mainly based on L-glutamic acid and are designed to allow the study of the influence of the spatial conformation on the intracellular trafficking of bioactive agents, allowing for the exploration of a broader range of therapeutic applications. Additionally, polymer multivalency allows the use of combination therapy and even the presence of targeting residues (antibodies or peptides) markedly enhancing, therefore, the therapeutic value of these hybrid nanoconstructs.

1. PRESENTATION

2. INTRODUCTION

3. GOVERNING BODIES

4. SCIENTIFIC PROGRAMMES

REGENERATIVE MEDICINE
Net Stem Cell Bank
Molecular Neurotechnology
Biomaterials
HESC/PSC Differentiation
Epigenetic Architecture
Cellular Reprogramming
Cardioregeneration
Cellular Morphology
Cytomics
Stem Cell Differentiation

DRUG DISCOVERY
Sensory Biology
RNA Transport
Epithelial Cell Biology
Peptides and Proteins
Structural Biology
Organic Molecules
Mol. Structure and Simulation
Polymer Therapeutics
Bioinformatics and Genomics

BIOMEDICINE
Molecular Biology of Cancer
Cellular and Molecular Biology
Neurobiology
Cellular Pathology
Multiple Sclerosis
Autoimmune Pathology
Cellular Biology
Molecular Genetics
Cellular Organisation
Molecular Recognition

TECHNOLOGICAL SERVICES
Proteomics
Sequencing
Microarray Analysis
Peptide Synthesis
Electron Microscopy
Molecular Screening
Confocal Microscopy
Nuclear Magnetic Resonance
Radioactivity Protection

5. SCIENTIFIC ACTIVITY
Scientific production
Competitive financing
Scientific collaboration
Awards

6. FACTS AND FIGURES
Personnel and administration
Training programme
Sponsorship and donations
Science outreach activities
Presence in the press



Equipo Investigador
Research Team

Investigadores • Researchers

Rut Lucas Domíquez
Fabiana Canal
Joaquín Sanchis Martínez
Ana Armiñan de Benito

Predoctorales • Pre-doctoral students

Vanessa Giménez Navarro
Inmaculada Conejos Sánchez

Coralie Deladriere
Laura Mondragón Martínez

Técnicos • Technicians

Maria Helena Ferrandis

Claudia Scholz
María Amparo Baiget
Marta Ayerbe García

Colaboradores • Collaborators

Gianni Ciofani
Gabriela de Jesús Rodríguez Escalona

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

- Desarrollo de nuevos polímeros biodegradables (nanomateriales) para su utilización como portadores versátiles en sistemas de transporte dirigido de agentes bioactivos (tales como, fármacos de bajo Mw, péptidos, oligonucleótidos (i.e. siRNA), anticuerpos o pequeñas proteínas).
- Diseño racional, síntesis y evaluación biológica de conjugados polímero fármaco anticancerígenos.
- Polímeros terapéuticos diseñados como terapia de combinación para el tratamiento de tumores hormono-dependientes (cáncer de mama y próstata).
- Diseño racional, síntesis y evaluación biológica de nuevos nanoconjungados y sistemas híbridos con aplicación en reparación y regeneración de tejidos.
- Transporte de fármacos a través de la barrera hematoencefálica. Aplicación en enfermedades neurodegenerativas.
- Utilización de técnicas físico-químicas para conseguir una caracterización exhaustiva de las macromoléculas sintetizadas.

LINES OF RESEARCH

- Development of new biodegradable polymers (nanomaterials) to be used as versatile carriers in targeted delivery systems, to allow delivery of bioactive agents of different nature (such as, low Mw drugs, peptides, oligonucleotides (i.e. siRNA), antibodies or small proteins).*
- Rational design, synthesis and biological evaluation of novel polymer anticancer drug conjugates.*
- Polymeric Combination Therapy (endocrine + chemo-therapy in the same polymer carrier) for the treatment of hormone-dependent cancers (breast and prostate cancer).*
- Rational design, synthesis and biological evaluation of novel polymer conjugates and hybrid polymeric systems for tissue regeneration and repair.*
- Transport across the BBB. Application on neurodegenerative diseases.*
- Use of physico-chemical techniques to achieve an exhaustive biophysical characterisation of the complex hybrid macromolecules synthesized.*

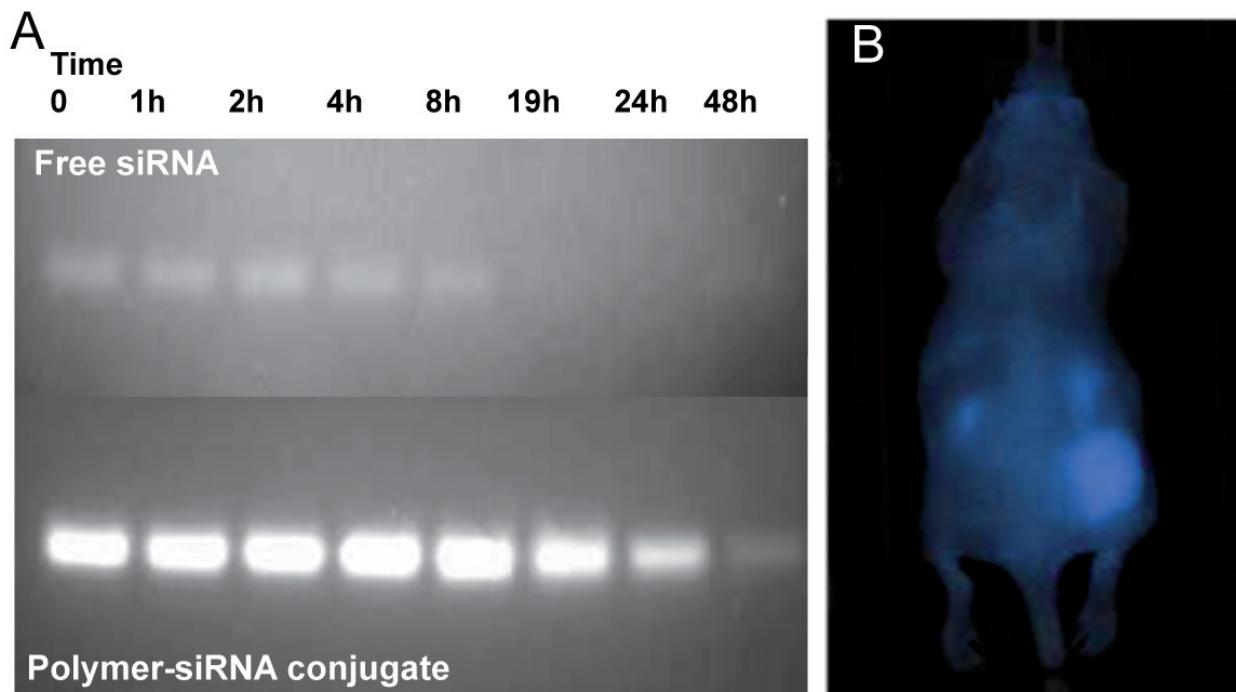


Fig. 1. Panel A. Aumento significativo de la estabilidad en plasma de una secuencia de siRNA después de su conjugación con un soporte polimérico. Panel B. Imagen in vivo de la eliminación renal y acumulación de en tumor de nanoconjungados terapéuticos marcados con Cy5.5 (Proyecto en colaboración con el laboratorio del Dr S. Schwartz Jr, CIBBIM-Nanomedicina en Hospital Vall d'Hebron, Barcelona).

Fig. 1. Panel A. Significant enhancement of plasma stability in a siRNA sequence after its conjugation to a polymeric carrier. Panel B. In vivo image of the renal clearance and tumor accumulation of therapeutic nanoconjugates labeled with Cy5.5 (Project in collaboration with Dr. Schwartz Jr lab, CIBBIM-Nanomedicina en Hospital Vall d'Hebron, Barcelona).



PUBLICACIONES 2009 · PUBLICATIONS 2009

ARTÍCULOS INTERNACIONALES · INTERNATIONAL ARTICLES

1. Santamaría B, Benito-Martin A, Conrado Ucero A, Reyero A, Vicent MJ, Orzáez M, Celrá A, Selgas R, Ruiz-Ortega M, López Cabrera M, Egido J, Pérez-Payá E, Ortiz A. A nanoconjugate Apaf-1 inhibitor protects mesothelial cells from cytokine-induced injury. *PlosOne* 2009 Aug 13;4(8):e6634.
2. Vicent MJ, Cascales L, Carbo RJ, Cortés N, Messeguer A, Pérez Payá E. Nanoconjugates as intracorporeal neutralizers of bacterial endotoxins. *J Control Release*. Epub 2009 Oct 30.
3. Vicent MJ, Ringsdorf H, Duncan R. Polymer Therapeutics: Clinical Applications and Challenges for Development. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2009 Nov 12;61(13):1117-1120.
4. Greco F, Vicent MJ. Combination therapy: opportunities and challenges for polymer-drug conjugates as anticancer nanomedicines. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2009 Nov 12;61(13):1203-13

LIBROS O CAPÍTULOS EN LIBROS / BOOKS OR CHAPTERS IN BOOKS

1. Autores / Authors: L. Mondragón, M. Orzáez, A. Gortat, M. Sancho, A. Messeguer, M.J. Vicent, E. Pérez-Payá.
Título / Title: Molecules that bind a central protein component of the apoptosome, APAF-1, and modulate its activity.
Ref: The apoptosome as an up-and-coming therapeutic tool.
Editorial / Publisher: F. Cecconi Ed. Springer.
Año / Year: 2009

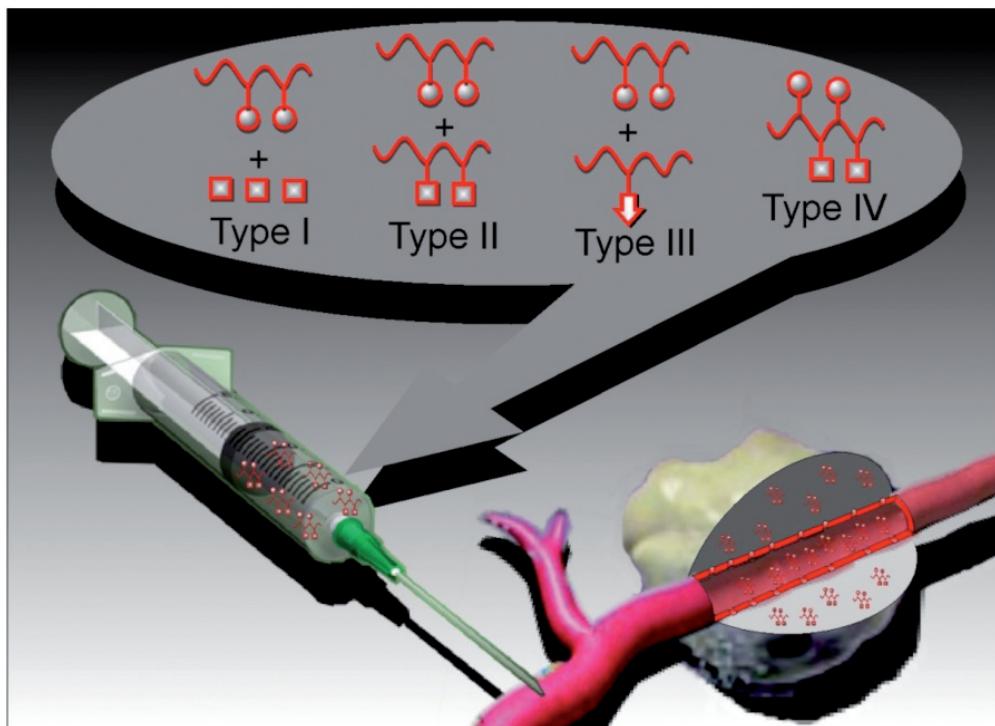


Fig. 2: Representación esquemática de los diferentes tipos de Terapia de Combinación Polimérica utilizada para el transporte específico de fármacos.

Fig. 2: Scheme of the different types of Polymeric Combination Therapy used for specific drug delivery.



Departamento · Department

Bioinformática y Genómica Bioinformatics and Genomics

4.2.9

Laboratorio · Laboratory

Bioinformática · Bioinformatics

Responsable · Team Leader: Joaquín Dopazo Blázquez (jdopazo@cipf.es)

70



DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD INVESTIGADORA

Hoy en día, los principales avances en biomedicina vienen de la genómica y la bioinformática, entendidas bajo la perspectiva de la biología de sistemas. Con esta filosofía, el objetivo general de nuestro departamento es relacionar la estructura genómica y las mutaciones (a través de nuestra unidad de genómica comparativa) con sus efectos a nivel regulatorio, celular y fenotípico (genómica funcional) tratando de entender los mecanismos de acción subyacentes (genómica estructural).

El análisis del enorme volumen de datos producido por las técnicas de alto rendimiento (microarrays, secuenciación de nueva generación, GWAS, etc.) es reconocido hoy en día como uno de los principales cuellos de botella para el uso eficiente de las metodologías genómicas.

Nuestro departamento está firmemente involucrado en el desarrollo de algoritmos y herramientas bioinformáticas innovadoras en contacto directo con investigadores de laboratorio. Por ello, hemos desarrollado programas para el análisis de la expresión génica (GEPAS, el servidor de web más usado en su género), filogenómica (Phylemon), interpretación funcional de experimentos a escala genómica (Babelomics), alineamientos estructurales de RNAs (SARA), etc.

Formamos parte de tres importantes iniciativas nacionales: el instituto de bioinformática (INB), el CIBER de enfermedades raras y la red española de cáncer (RTICC). También estamos involucrados en varios consorcios internacionales, como el MAQCII, que intenta establecer el uso correcto de los microarrays con propósito pronóstico y diagnóstico, el SEQC, que intenta establecer controles de calidad en las metodologías de secuenciación de nueva generación o el STAR, que busca la caracterización de la variabilidad en el genoma de la rata (Saar et al., 2008 Nat. Genet).

RESEARCH SUMMARY

Today's biomedicine is thriving on the wings of genomics and bioinformatics, understood under the prism of systems biology.

Following this philosophy, the general objective of our department is to relate the mutations and genomic structure (through our Comparative Genomics unit) to their effect at a cellular, regulatory and phenotypic level (Functional Genomics) trying to understand the mechanism of action (Structural Genomics).

The analysis of the huge amounts of data produced by the new high-throughput technologies (microarrays, next generation sequencing,

GWAS, etc.) is nowadays recognised as the main bottleneck hindering the efficient and extensive use of genomics technology. Our department has a strong commitment to the development of innovative analysis algorithms and bioinformatics tools, in close contact with laboratory researchers. Thus we have developed state-of-the-art programmes for gene expression data analysis (GEPAS, the most extensively used web server in its genera), phylogenomics (Phylemon), functional interpretation of genome-scale experiments (Babelomics), structural alignment of RNAs (SARA), etc.

We also form part of three large initiatives in Spain: the Spanish Institute of Bioinformatics (INB), the CIBER of rare diseases and the Spanish Cancer Network, as well as being involved in several international consortia such as the MAQCII, which aims to establish best practices in the use of microarrays for prognostic and diagnostic purposes, the SEQC, which aims to establish quality control criteria in next generation sequencing methodologies, and the STAR consortium, which targets the characterisation of the variability in the rat genome (Saar et al., 2008 Nat. Genet).



LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

- Genómica funcional: Relaciones entre la expresión de los genes, sus mutaciones y la función, dentro de la biología de sistemas, en el contexto de las enfermedades.
- Genómica comparativa: Análisis de los patrones y procesos ocurridos durante la evolución del genoma y su aplicación en salud humana y enfermedades.

1. PRESENTATION

2. INTRODUCTION

3. GOVERNING BODIES

4. SCIENTIFIC PROGRAMMES

REGENERATIVE MEDICINE

Net, Stem Cell Bank
Molecular Neurotechnology
Biomatéria
HESC/iPSC Differentiation
Epigenetic Architecture
Cellular Reprogramming
Cardioregeneration
Cellular Morphology
Cytomics
Stem Cell Differentiation

DRUG DISCOVERY

Sensory Biology
RNA Transport
Epithelial Cell Biology
Peptides and Proteins
Structural Biology
Organic Molecules
Mol. Structure and Simulation
Polymer Therapeutics
Bioinformatics and Genomics

BIOMEDICINE

Molecular Biology of Cancer
Cellular and Molecular Biology
Neurobiology
Cellular Pathology
Multiple Sclerosis
Autoimmune Pathology
Cellular Biology
Molecular Genetics
Cellular Organisation
Molecular Recognition

TECHNOLOGICAL SERVICES

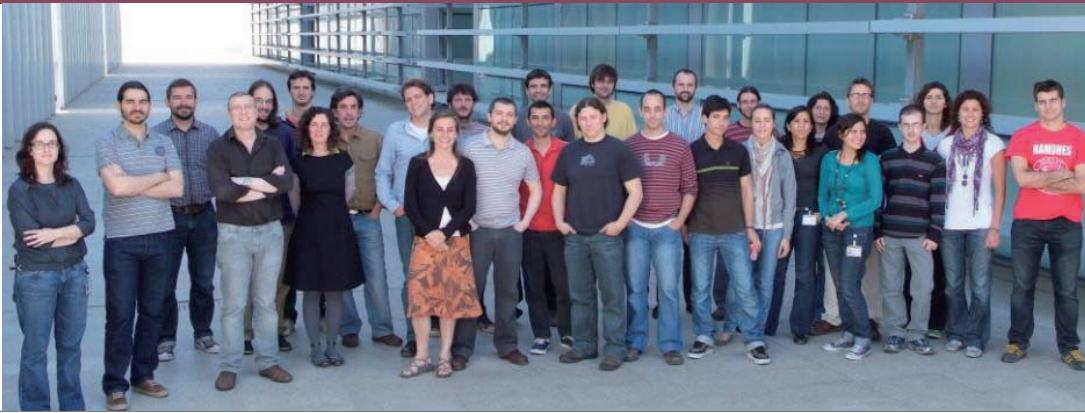
Proteomics
Sequencing
Microarray Analysis
Peptide Synthesis
Electron Microscopy
Molecular Screening
Confocal Microscopy
Nuclear Magnetic Resonance
Radioactivity Protection

5. SCIENTIFIC ACTIVITY

Scientific production
Competitive financing
Scientific collaboration
Awards

6. FACTS AND FIGURES

Personnel and administration
Training programme
Sponsorship and donations
Science outreach activities
Presence in the press



Equipo Investigador
Research Team

71

Investigadores • Researchers

Marc A. Martí Renom
Hernan J. Dopazo
Ana Victoria Conesa Cegarra
Fatima Al-Shahrour
David Montaner González
Javier Santoyo Lopez (CIBERER)
Francisco Garcia Garcia
Joaquín Tárraga Jiménez
Emidio Capriotti
Davide Bau
Pablo Minguez
Sonia Tarazona Campos
Stefan Goetz (CIBERER)

Predoctorales • Pre-doctoral students

Eva Alloza Anguiano
Leonardo Arbiza Brustin

Patricia Sebastián León

François Serra

Técnicos • Technicians

Pablo Escobar López
Jose Carbonell Caballero
Ignacio Medina Castello (CIBERER)
Rafael Carlos Jimenez Domenech (CIBERER)
Luis Pulido López (CIBERER)
Martina Marbà Maya
Alicia Amadoz Navarro
Enrique Vidal Ocabo
Adriana Cucchi
Federico Jose Garcia Lopez

Jordi Durban Sanchez

Stefania Bossi
Federico José García López
Luz García Alonso
Chiara Russo
Carlos Baeza Delgado
Veronica Llorens Rico
David Gomez Cabrero
Joan Antón Puig
Isabel Barragan
Ignacio Ponzoni
Valeria Carreira
Inmaculada Rapado
Luba Pardo
Mateus Patrici

Colaboradores • Collaborators

Giorgio Valentini

- Genómica estructural: Uso de las leyes de la física y la evolución para desarrollar y aplicar métodos bioinformáticos para entender y caracterizar la regulación de la célula.

LINES OF RESEARCH

- *Functional genomics: Decipher the interplay between gene expression, mutations and function under the systems biology prism, in the context of diseases.*
- *Comparative genomics: Analysis of patterns and processes that occurred during the evolution of our genome, and their application to human health and disease.*
- *Structural genomics: Use of the laws of physics and evolution to develop and apply computational methods to understand and characterise cell regulation beyond proteins.*

PUBLICACIONES 2009 • PUBLICATIONS 2009

1. Rattei T, Tischler P, Götz S, Jehl MA, Hoser J, Arnold R, Conesa A, Mewes HW. SIMAP-a comprehensive database of pre-calculated protein sequence similarities, domains, annotations and clusters. Nucleic Acids Res. Epub 2009 Nov 11.
2. Aggarwal M, Sánchez-Beato M, Gómez-López G, Al-Shahrour F, Martínez N, Rodríguez A, Ruiz-Ballesteros E, Camacho FI, Pérez-Rosado A, de la Cueva P, Artiga MJ, Pisano DG, Kimby E, Dopazo J, Villuendas R, Piris MA. Functional signatures identified in B-cell non-Hodgkin lymphoma profiles. Leuk Lymphoma. 2009 Oct;50(10):1699-708.
3. van Heerden JH, Conesa A, Stein DJ, Montaner D, Russell V, Illing N. Parallel changes in gene expression in peripheral blood mononuclear cells and the brain after maternal separation in the mouse. BMC Res Notes. 2009 Sep 25;2:195.
4. Madhusudhan, MS. Webb, B. Martí-Renom, M.A. Eswar, N. Sali, A. Alignment of multiple protein structures based on sequence and structure features. Protein Eng Des Sel. 2009 Sep;22(9):569-74.

- 72**
1. PRESENTATION
2. INTRODUCTION
3. GOVERNING BODIES
4. SCIENTIFIC PROGRAMMES
- REGENERATIVE MEDICINE
 - Net Stem Cell Bank
 - Molecular Neurotechnology
 - Biomaterials
 - HESC/PSC Differentiation
 - Epigenetic Architecture
 - Cellular Reprogramming
 - Cardioregeneration
 - Cellular Morphology
 - Cytomics
 - Stem Cell Differentiation
 - DRUG DISCOVERY
 - Sensory Biology
 - RNA Transport
 - Epithelial Cell Biology
 - Peptides and Proteins
 - Structural Biology
 - Organic Molecules
 - Mol. Structure and Simulation
 - Polymer Therapeutics
 - Bioinformatics and Genomics
 - BIOMEDICINE
 - Molecular Biology of Cancer
 - Cellular and Molecular Biology
 - Neurobiology
 - Cellular Pathology
 - Multiple Sclerosis
 - Autoimmune Pathology
 - Cellular Biology
 - Molecular Genetics
 - Cellular Organisation
 - Molecular Recognition
 - TECHNOLOGICAL SERVICES
 - Proteomics
 - Sequencing
 - Microarray Analysis
 - Peptide Synthesis
 - Electron Microscopy
 - Molecular Screening
 - Confocal Microscopy
 - Nuclear Magnetic Resonance
 - Radiactivity Protection
 - 5. SCIENTIFIC ACTIVITY
 - Scientific production
 - Competitive financing
 - Scientific collaboration
 - Awards
 - 6. FACTS AND FIGURES
 - Personnel and administration
 - Training programme
 - Sponsorship and donations
 - Science outreach activities
 - Presence in the press
5. Brumos J, Colmenero-Flores JM, Conesa A, Izquierdo P, Sanchez G, Iglesias DJ, Lopez-Climent MF, Gomez-Cadenas A, Talon M. Membrane transporters and carbon metabolism implicated in chloride homeostasis differentiate salt stress responses in tolerant and sensitive Citrus rootstocks. *Funct Integr Genomics*. 2009 Aug;9(3):293-309.
 6. Birmingham A, Selfors LM, Forster T, Wrobel D, Kennedy CJ, Shanks E, Santoyo-Lopez J, Duncan DJ, Long A, Kelleher D, Smith Q, Beijersbergen RL, Ghazal P, Shamu CE. Statistical methods for analysis of high-throughput RNA interference screens. *Nat Methods*. 2009 Aug;6(8):569-75. Review.
 7. Martin-Coello, J., Dopazo, H., Arbiza, L., Ausio J., Roldán, E. & M. Gomendio. Sexual selection drives weak positive selection in protamine genes and high promoter divergence, enhancing sperm competitiveness. *Proc Roy Soc B*. 2009 Jul 7;276(1666):2427-36.
 8. Minguez P, Gotz S, Montaner D, Al-Shahrour F, Dopazo J. SNOW, a web-based tool for the statistical analysis of protein-protein interaction networks. *Nucl. Acids Res.* 2009 Jul 1;37:W109-114.
 9. Capriotti E, Marti-Renom MA. SARA: a server for function annotation of RNA structures. *Nucl. Acids Res.* 2009 Jul 1;37:W260-5.
 10. Medina I, Montaner D, Bonifaci N, Pujana M A, Carbonell J, Tarraga J, Al-Shahrour F, Dopazo J. Gene set-based analysis of polymorphisms: finding pathways or biological processes associated to traits in genome-wide association studies. *Nucl. Acids Res.* 2009 Jul 1;37:W340-344.
 11. Nueda M J, Sebastián P, Tarazona S, García-García F, Dopazo J, Ferrer A, Conesa A. Functional assessment of time course microarray data. *BMC Bioinformatics*. 2009 Jun 16;10 Suppl 6:S9.
 12. Fornes O, Aragues R, Espadaler J, Marti-Renom MA, Sali A, Oliva B. ModLink+: improving fold recognition by using protein-protein interactions. *Bioinformatics*. 2009 Jun 15;25(12):1506-12.
 13. Jones AR, Lister AL, Hermida L, Wilkinson P, Eisenacher M, Belhajame K, Gibson F, Lord P, Pocock M, Rosenfelder H, Santoyo-Lopez J, Wipat A, Paton NW. Modeling and managing experimental data using FuGE. *OMICS*. 2009 Jun;13(3):239-51.
 14. Ortí L, Carbajo RJ, Pieper U, Eswar N, Maurer SM, Rai AK, Taylor G, Todd MH, Pineda-Lucena A, Sali A, Marti-Renom MA. A kernel for open source drug discovery in tropical diseases. *PLoS Negl Trop Dis.* 2009;3:e418.
 15. Ortí L, Carbajo RJ, Pieper U, Eswar N, Maurer SM, Rai AK, Taylor G, Todd MH, Pineda-Lucena A, Sali A, Marti-Renom MA. A kernel for the Tropical Disease Initiative. *Nat Biotechnol.* 2009 Apr;27(4):320-1.
 16. Montaner D, Minguez P, Al-Shahrour F, Dopazo J. Gene set internal coherence in the context of functional profiling. *BMC Genomics*. 2009 Apr 27;10:197.
 17. Montaner D, Minguez P, Al-Shahrour F, Dopazo J. Gene set internal coherence in the context of functional profiling. *BMC Genomics*. 2009 Apr 27;10:197.
 18. Nobre LS, Al-Shahrour F, Dopazo J, Saraiva LM. Exploring the antimicrobial action of a carbon monoxide-releasing compound through whole-genome transcription profiling of Escherichia coli. *Microbiology*. 2009 Mar;155(Pt 3):813-24.
 19. Dopazo J. Formulating and testing hypotheses in functional genomics. *Artif Intell Med.* 2009 Feb-Mar;45(2-3):97-107.
 20. Jantus Lewintre E, Reinoso Martin C, Montaner D, Marin M, Jose Terol M, Farras R, Benet I, Calvete JJ, Dopazo J, Garcia-Conde J. Analysis of chronic lymphotic leukemia transcriptomic profile: differences between molecular subgroups. *Leuk Lymphoma*. 2009 Jan;50(1):68-79.
 21. Pieper U, Eswar N, Webb BM, Eramian D, Kelly L, Barkan DT, Carter H, Mankoo P, Karchin R, Marti-Renom MA, Davis FP, Sali A. MODBASE, a database of annotated comparative protein structure models and associated resources. *Nucleic Acids Res.* 2009 Jan ;37:D347-54.
 22. Dopazo H. Bioinformática, Genómica y Evolución. Una alianza estratégica para la biología de este siglo. *Ciencia Hoy*. 2009. 19(113):88-93.

LIBROS O CAPÍTULOS EN LIBROS / BOOKS OR CHAPTERS IN BOOKS

1. Dopazo J. Functional profiling methods in cancer. Ed. Grützmann R, Pilarsky C, eds. *Cancer Gene Profiling*. Vol. 576. Totowa, New Jersey 07512-1165 USA: Humana Press. 2009.
2. Marti-Renom MA, Capriotti E, Shindyalov I, Bourne P. Structural Comparison and Alignment. Ed. *Structural Bioinformatics*. 2nd ed. New Jersey. USA: Wiley-Blackwell.2009.
3. Minguez P, Dopazo J. Protein Interactions for Functional Genomics. Ed. Li X-L, Ng S-K, eds. *Biological Data Mining in Protein Interaction Networks*. Hershey, USA: Idea Group Inc (IGI). 2009.
4. Hernán Dopazo & Arcadi Navarro (Eds)". Evolución y Adaptación: 150 años después del origen de las especies. Ed. Editorial Obrapropia. Valencia. España.2009.
5. Serra, F., Arbiza L., H. Dopazo. Genómica Comparativa y Selección Natural. Aplicaciones en el Genoma Humano. Hernán Dopazo y Arcadi Navarro (Eds). Obrapropia. Valencia. España. 2009.

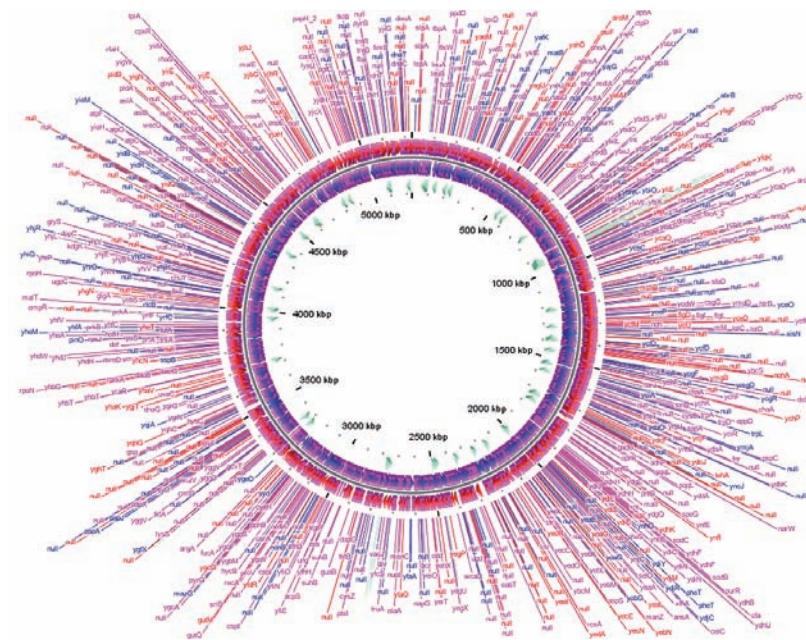


Figura 1. Resecuenciación de una cepa patógena de *E. coli* por secuenciación de nueva generación, mapeo de las lecturas y análisis de las mutaciones con respecto a la cepa salvaje.

Figure 1. Resequencing of a pathogenic *E. coli* strain with next-generation sequencing technologies, mapping of the reads and analysis of the mutations found with respect to the wildtype.

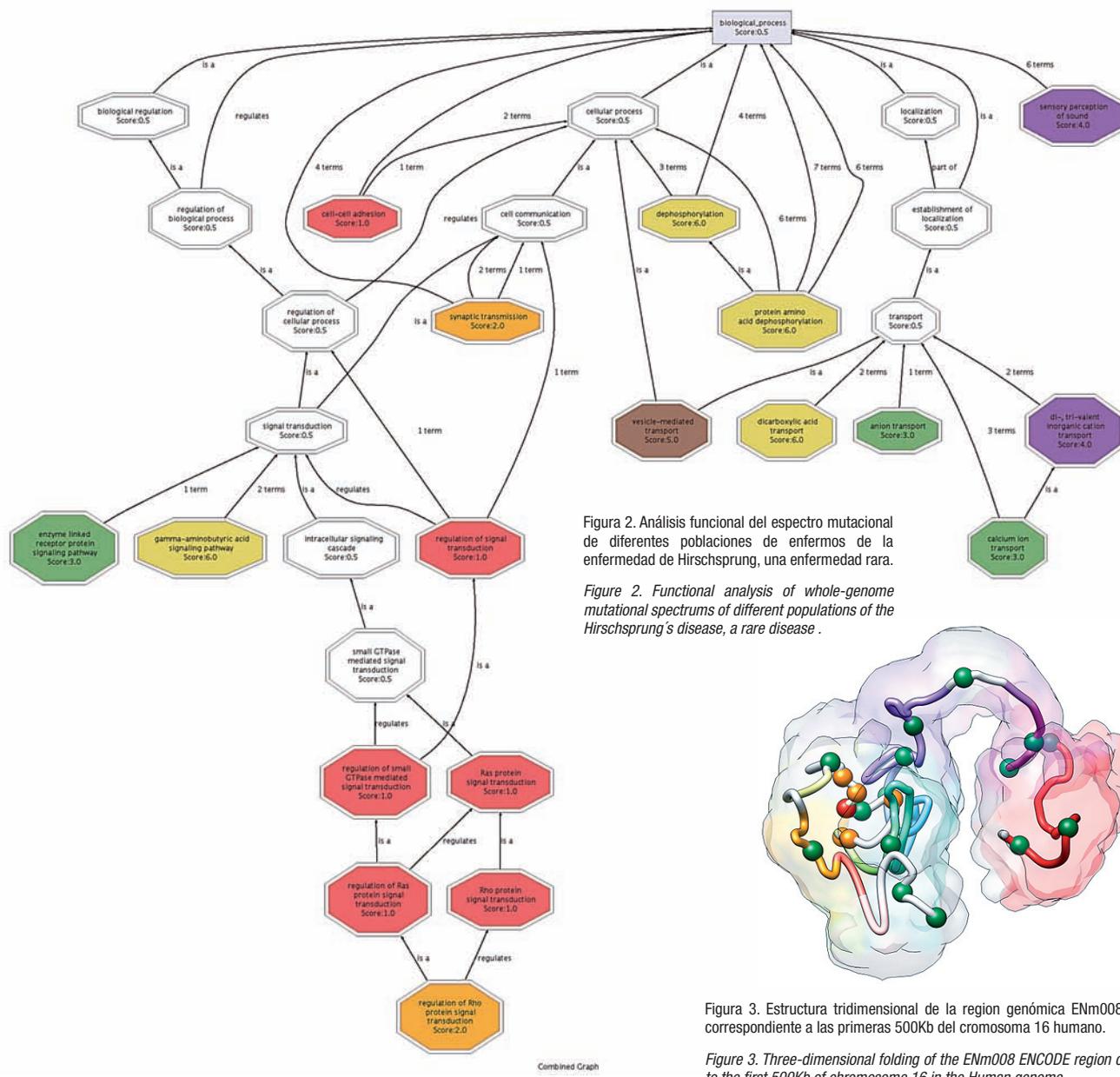


Figura 2. Análisis funcional del espectro mutacional de diferentes poblaciones de enfermos de la enfermedad de Hirschsprung, una enfermedad rara.

Figure 2. Functional analysis of whole-genome mutational spectrums of different populations of the Hirschsprung's disease, a rare disease.

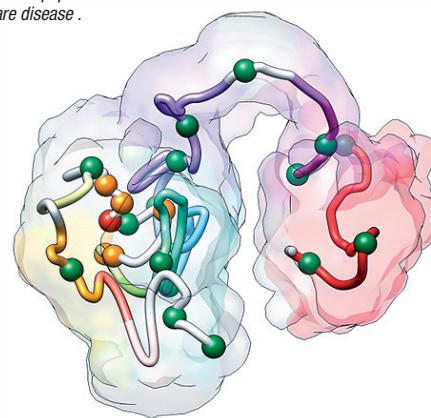


Figura 3. Estructura tridimensional de la región genómica ENm008 de ENCODE correspondiente a las primeras 500Kb del cromosoma 16 humano.

Figure 3. Three-dimensional folding of the ENm008 ENCODE region corresponding to the first 500Kb of chromosome 16 in the Human genome.

1. PRESENTATION

2. INTRODUCTION

3. GOVERNING BODIES

4. SCIENTIFIC PROGRAMMES

REGENERATIVE MEDICINE

Nat. Stem Cell Bank
Molecular Neurotechnology
Biomaterials
hESC/iPSC Differentiation
Epigenetic Architecture
Cellular Reprogramming
Cardiogenesis
Cellular Morphology
Cytomics
Stem Cell Differentiation

DRUG DISCOVERY

Sensory Biology
RNA Transport
Epithelial Cell Biology
Peptides and Proteins
Structural Biology
Organic Molecules
Mol. Structure and Simulation
Polymer Therapeutics
Bioinformatics and Genomics

BIOMEDICINE

Molecular Biology of Cancer
Cellular and Molecular Biology
Neurobiology
Cellular Pathology
Multiple Sclerosis
Autoimmune Pathology
Cellular Biology
Molecular Genetics
Cellular Organisation
Molecular Recognition

TECHNOLOGICAL SERVICES

Proteomics
Sequencing
Microarray Analysis
Peptide Synthesis
Electron Microscopy
Molecular Screening
Confocal Microscopy
Nuclear Magnetic Resonance
Radioactivity Protection

5. SCIENTIFIC ACTIVITY

Scientific production
Competitive financing
Scientific collaboration
Awards

6. FACTS AND FIGURES

Personal and administration
Training programme
Sponsorship and donations
Science outreach activities
Presence in the press

4.3

Programas Científicos · *Scientific Programmes*

Programa de Biomedicina *Biomedicine Programme*

El programa de Biomedicina focaliza su investigación en la comprensión de las bases moleculares de patologías humanas que requieren nuevos procedimientos diagnósticos y clínicos para su identificación y tratamiento, como cáncer, patologías neurológicas o enfermedades raras.

The Biomedicine Programme focuses on understanding the molecular bases of human pathologies that require new diagnostic and clinical procedures for their identification and treatment, pathologies such as cancer, neurological pathologies and rare illnesses.





Departamento · Department

Biología del Cáncer Biology Of Cancer

4.3.1

Laboratorio · Laboratory

Biología Molecular del Cáncer · Molecular Biology of Cancer

Responsable · Team Leader: Rafael Pulido Murillo (rpuilido@cipf.es)

76



DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD INVESTIGADORA

La investigación desarrollada en el laboratorio de Biología Molecular del Cáncer está dirigida al estudio, desde el punto de vista molecular, de la regulación del crecimiento, la diferenciación y la transformación celular por medio de proteínas quinasas y fosfatases, y su posible participación en la generación de tumores. En particular, estamos investigando las propiedades funcionales de PTEN y de PINK1, dos enzimas asociadas directamente con enfermedades humanas. PTEN es una fosfatasa con actividad supresora de tumores, cuyo gen se encuentra mutado frecuentemente en cánceres humanos y en la línea germinal de familias con susceptibilidad al cáncer. PINK1 es una quinasa cuya función es requerida para la supervivencia neuronal, y el gen PINK1 se encuentra mutado en pacientes con enfermedad de Parkinson hereditaria. Estamos realizando análisis mutacionales-funcionales de estas proteínas, y estamos estudiando su expresión en tejidos humanos y la regulación de su función mediante interacciones con otras proteínas y mediante el control de su localización subcelular. Por otra parte, investigamos la función de enzimas que pertenecen a familias de fosfatases de tirosinas con especificidad dual. Algunas de estas fosfatases están implicadas en la regulación directa de rutas de señalización de MAP quinasas relacionadas con oncogénesis y neurodegeneración. Estamos caracterizando, de manera comparativa, familias de fosfatases de mamíferos en líneas celulares de carcinoma mamario, así como fosfatases de otros organismos. Nuestros abordajes experimentales incluyen metodologías de DNA recombinante y de biología molecular y celular, ensayos de actividad biológica de proteínas *in vitro* e *in vivo*, sistemas celulares de mamíferos, levaduras y bacterias, y sistemas animales de ratones transgénicos.

RESEARCH SUMMARY

*The Molecular Biology of Cancer laboratory's aim is to study the regulation of cell growth, differentiation, and transformation, by kinases and phosphatases, and their putative role in tumour generation at a molecular level. We are particularly interested in the functional properties of PTEN and PINK1, two enzymes directly linked to human disease. PTEN is a phosphatase with tumour suppressor activity, whose gene is frequently mutated in human cancers and in the germ line of high-risk cancer families. PINK1 is a kinase whose function is required for neuron survival, and the PINK1 gene is mutated in patients with hereditary Parkinson's disease. We are performing mutational-functional analysis of these proteins, and we are studying their expression in human tissues and the regulation of their function by protein-protein interactions and subcellular compartmentation. We are also investigating the function of enzymes that belong to the dual-specificity family of protein tyrosine phosphatases. Some of these phosphatases are directly involved in the regulation of MAP kinase signalling pathways related with cancer and neurodegeneration. We are comparatively characterising mammalian phosphatase families in breast carcinoma cell lines, as well as phosphatases from other organisms. Our experimental approaches involve cellular and molecular biology and recombinant DNA methodologies; *in vitro* and *in vivo* assays to measure the biological activity of proteins; bacteria, yeast, mammalian cell systems; and transgenic mice systems.*



LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

- Participación de la fosfatasa supresora de tumores, PTEN, en la regulación del crecimiento celular.
- Función nuclear de PTEN en la astrogliá y la glándula mamaria de ratones transgénicos.
- Regulación de la función de la quinasa PINK1 en procesos de apoptosis neuronal.
- Regulación de rutas de señalización intracelulares mediante nuevas familias de fosfatases de tirosinas.

LINES OF RESEARCH

- The participation of the tumour suppressor phosphatase PTEN in the regulation of cell growth.*
- Study of the nuclear function of the tumour suppressor PTEN in the astroglia and the mammary gland from transgenic mice.*
- Regulation of the function of PINK Kinase in neuronal apoptosis.*
- Regulation of intracellular signalling pathways through new families of tyrosine phosphatases.*

1. PRESENTATION

2. INTRODUCTION

3. GOVERNING BODIES

4. SCIENTIFIC PROGRAMMES

REGENERATIVE MEDICINE
Net Stem Cell Bank
Molecular Neuroendocrinology
Biomatериалs
HESC/iPSC Differentiation
Epigenetic Architecture
Cellular Reprogramming
Cardioregeneration
Cellular Morphology
Cytomics
Stem Cell Differentiation

DRUG DISCOVERY
Sensory Biology
RNA Transport
Epithelial Cell Biology
Peptides and Proteins
Structural Biology
Organic Molecules
Mol. Structure and Simulation
Polymer Therapeutics
Bioinformatics and Genomics

BIOMEDICINE
Molecular Biology of Cancer
Cellular and Molecular Biology
Neurobiology
Cellular Pathology
Multiple Sclerosis
Autoimmune Pathology
Cellular Biology
Molecular Genetics
Cellular Organisation
Molecular Recognition

TECHNOLOGICAL SERVICES
Proteomics
Sequencing
Microarray Analysis
Peptide Synthesis
Electron Microscopy
Molecular Screening
Confocal Microscopy
Nuclear Magnetic Resonance
Radioactivity Protection

5. SCIENTIFIC ACTIVITY
Scientific production
Competitive financing
Scientific collaboration
Awards

6. FACTS AND FIGURES
Personnel and administration
Training programme
Sponsorship and donations
Science outreach activities
Presence in the press



Equipo Investigador
Research Team

Investigadores · Researchers

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

Predoctorales · Pre-doctoral students

Natalia Soledad Sotelo
Judit Jiménez Sainz
Mª Dolores Oliver Guillen

Técnicos · Technicians

Isabel Rogla Benedito
Encarna Pucheta Martínez

Colaboradores · Collaborators

Carlos Romá-Mateo

77

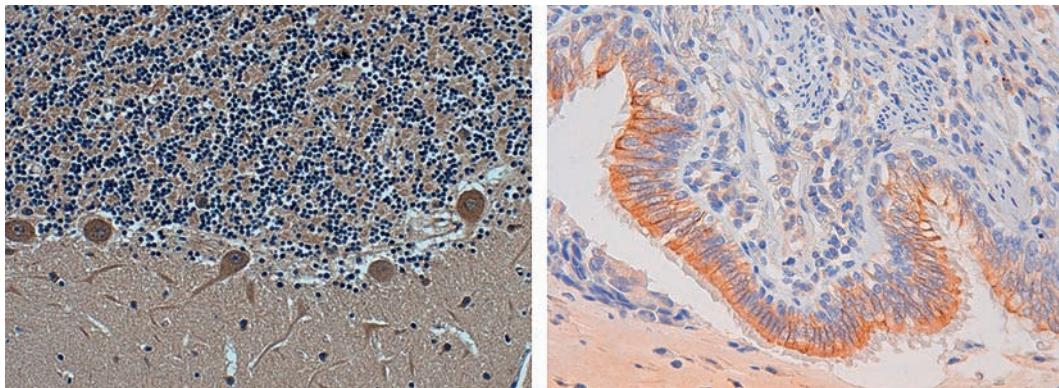


Figura. Expresión de PINK1 en tejidos humanos: A. Corte de cerebro teñido con el anticuerpo monoclonal anti-PINK1 89.B, obtenido en nuestro laboratorio; obsérvese la tinción positiva de las células de Purkinje (flechas) y la negatividad de la capa granular. B. Corte de pulmón teñido con el anticuerpo monoclonal anti-PINK1 89.B; obsérvese la tinción apical en las células de la mucosa bronquial (flechas), donde están localizadas las mitocondrias.

Figure. Expression of PINK1 in human tissues: A. Section of cerebellum stained with the anti-PINK1 89.B monoclonal antibody, obtained in our laboratory; note the positive stain of the Purkinje cells (arrows) and the negativity of granular layer. B. Section of lung stained with anti-PINK1 89.B monoclonal antibody. B; note the apical stain in bronchial mucose membrane cells (arrows), where the mitochondria are located.

PUBLICACIONES 2009 · PUBLICATIONS 2009

1. Rodríguez-Escudero I, Andrés-Pons A, Pulido R, Molina M, Cid VJ. Phosphatidylinositol 3-kinase-dependent activation of mammalian protein kinase B/Akt in *Saccharomyces cerevisiae*, an *in vivo* model for the functional study of Akt mutations. *J. Biol. Chem.* 2009 May 15;284(20):13373-83.
2. Tárrega C, Pulido R. A one-step method to identify MAP kinase residues involved in inactivation by tyrosine- and dual-specificity protein phosphatases. *Anal. Biochem.* 2009 Nov 1;394(1):81-6.



Departamento · Department

Biología del Cáncer Biology of Cancer

4.3.2

Laboratorio · Laboratory

Biología Molecular y Celular · Cellular and Molecular Biology

Responsable · Team Leader: Jaime Font de Mora (jfont@cipf.es)

78



DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD INVESTIGADORA

El objetivo fundamental de nuestra investigación se centra en elucidar los mecanismos moleculares que subyacen la oncogénesis inducida por AIB1. AIB1 es un oncogén que está sobreexpresado en el 65% de muchos tipos de cánceres. Sin embargo, solo un 5% de los cánceres explica dicha sobreexpresión por amplificación en su locus genético 20q12. Parte de nuestras investigaciones se centran en esclarecer los mecanismos que llevan a dicha sobreexpresión. Una posibilidad es que exista una exacerbada síntesis de AIB1. Alternativamente, pueden existir mecanismos que inhiban su degradación y reciclaje, resultando también en su acumulación y sobreexpresión. Nuestros resultados revelan que la ruta de señalización PI3K / Akt, frecuentemente activada en cánceres, inhibe la degradación nuclear de AIB1 a través de la ruta ubiquitina-proteasoma. El aumento resultante de los niveles de AIB1 puede llegar a insensibilizar a la terapia hormonal desarrollando resistencia. De hecho, los cánceres de mama que sobreexpresan conjuntamente AIB1 y Her2 / neu, un importante activador de PI3K / Akt, son los que desarrollan resistencia al tratamiento constituyendo los de peor pronóstico. De este modo, nuestros resultados explican a nivel molecular el desarrollo de resistencia y sugieren que una terapia dual con AIB1 como nuevo blanco de acción pudiera resultar mucho más efectiva en el tratamiento de estos cánceres de peor pronóstico.

Adicionalmente, hemos buscado efectores de AIB1 que median su señal oncogénica. Uno de los genes más fuertemente reprimidos por AIB1 es ROD1, un potencial gen supresor de tumores que actúa inhibiendo la proliferación celular y la apoptosis.

RESEARCH SUMMARY

Our overall goal is to elucidate the molecular mechanisms underlying AIB1 oncogenesis. AIB1 is an oncogene which is overexpressed in 65% of a range of different types of tumours. However, AIB1 overexpression can only be explained in 5% of tumours, by amplification at its genetic locus in 20q12. We have dedicated part of our time and effort to the understanding of the mechanisms that result in AIB1 overexpression. One possibility is that AIB1 synthesis could be potently activated (exacerbated). Alternatively, the mechanisms that control AIB1 recycling and degradation could be inhibited and hence, result in its accumulation and overexpression. Our results reveal that the PI3k / Akt signalling pathway, commonly activated in many tumours, inhibits AIB1 degradation in the nucleus through the ubiquitinproteasome pathway. The consequential increase in AIB1 levels may desensitise hormone therapy and develop resistance. In fact, breast cancer tumours that concomitantly overexpress AIB1 and Her2 / neu, an important activator of PI3K / Akt, are the type of tumours that not only develop resistance to treatment but also have the poorest prognosis. Our results explain the development of resistance at the molecular level and suggest that a dual therapy with AIB1 as a new target could result in a more efficient treatment in cancers with poor prognosis.

Additionally, we have sought out AIB1 effectors that could mediate its oncogenic signal. One of the genes strongly repressed by AIB1 is ROD1, a potential tumour suppressor gene that exerts its action by inhibiting cellular proliferation and apoptosis.



LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

- Mecanismos oncogénicos de AIB1 en células cancerosas
- Mecanismos de longevidad en ratones deficientes en RasGrf1.

LINES OF RESEARCH

- Oncogenic mechanisms of AIB1 in cancer cells.
- Longevity mechanisms induced in RasGrf1 KO mice.

1. PRESENTATION

2. INTRODUCTION

3. GOVERNING BODIES

4. SCIENTIFIC PROGRAMMES

REGENERATIVE MEDICINE
Net Stem Cell Bank
Molecular Neurotechnology
Biomaterials
HESC/PSC Differentiation
Epigenetic Architecture
Cellular Reprogramming
Cardioregeneration
Cellular Morphology
Cytomics
Stem Cell Differentiation

DRUG DISCOVERY
Sensory Biology
RNA Transport
Epithelial Cell Biology
Peptides and Proteins
Structural Biology
Organic Molecules
Mol. Structure and Simulation
Polymer Therapeutics
Bioinformatics and Genomics

BIOMEDICINE
Molecular Biology of Cancer
Cellular and Molecular Biology
Neurobiology
Cellular Pathology
Multiple Sclerosis
Autoimmune Pathology
Cellular Biology
Molecular Genetics
Cellular Organisation
Molecular Recognition

TECHNOLOGICAL SERVICES
Proteomics
Sequencing
Microarray Analysis
Peptide Synthesis
Electron Microscopy
Molecular Screening
Confocal Microscopy
Nuclear Magnetic Resonance
Radioactivity Protection

5. SCIENTIFIC ACTIVITY
Scientific production
Competitive financing
Scientific collaboration
Awards

6. FACTS AND FIGURES
Personnel and administration
Training programme
Sponsorship and donations
Science outreach activities
Presence in the press



**Equipo Investigador
Research Team**

Predoctorales · Pre-doctoral students

Macarena Ferrero Gimeno
Joan Ferragud Montrull

Técnicos · Technicians

Leonardo Gabriel Orlando

Colaboradores · Collaborators

Laura Ruschkies
Erick Ayala Calvillo
Vanesa Señoret Molina

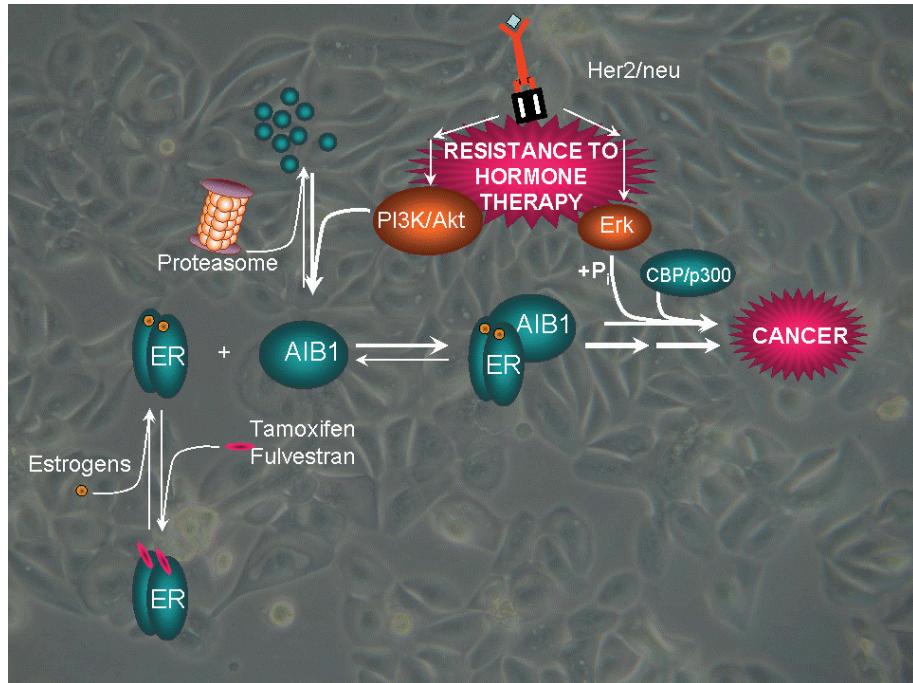


Figura. Bases Moleculares de la Resistencia a la Terapia Antiestrogénica. Nuestros resultados recientes revelan que la ruta de PI3K/Akt, frecuentemente sobre-activada en células tumorales, inhibe la degradación nuclear de AIB1 a través de la ruta ubiquitina-proteasoma. El desarrollo de la resistencia a antiestrógenos ocurre en un alto porcentaje de tumores y se correlaciona con la sobre-expresión de Her2/neu, un importante activador por encima de PI3K. Estudios clínicos previos demostraron que los tumores que sobre-expresan concomitante AIB1 y Her2/neu desarrollan resistencia a la terapia y son los que tienen peor pronóstico. Por tanto, nuestros resultados demuestran a nivel molecular cómo Her2/neu puede aumentar los niveles de AIB1 desencadenando la resistencia y sugieren que esta molécula y su ruta de degradación pueden constituir una poderosa diana de acción para nuevas drogas que mejorarán el pronóstico cuando se empleen en terapias duales.

Figure. Molecular Bases for Resistance to Antiestrogen Therapy. Our recent results reveal that PI3K/Akt pathway, frequently over-activated in tumor cells, inhibits nuclear degradation of AIB1 by the ubiquitin-proteasome pathway. Development of antiestrogen resistance occurs in a high percentage of tumors and correlates with the overexpression of Her2/neu, an important upstream activator of PI3K. Previous clinical studies showed that tumors overexpressing both AIB1 and Her2/neu develop therapy resistance and have the worst prognosis. Hence, our results demonstrate at the molecular level how Her2/neu may augment AIB1 levels triggering resistance and suggest that this molecule and its degradation pathway may represent a powerful target for new drugs that will favor prognosis when used in dual therapies.



Departamento · Department

Neurobiología Neurobiology

4.3.3

Laboratorio · Laboratory

Neurobiología · Neurobiology

Responsable · Team Leader: Vicente Felipo (vfelipo@cipf.es)

80



DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD INVESTIGADORA

Estudiamos, en modelos animales de encefalopatía hepática crónica, los mecanismos responsables de las alteraciones neurológicas en pacientes con encefalopatía hepática que son la disminución de la capacidad intelectual y cognitiva, alteraciones en la actividad y coordinación motoras y en los ritmos de sueño y vigilia. Una vez identificada la alteración molecular responsable de la alteración neurológica, intentamos recuperar la función cerebral normal mediante tratamientos farmacológicos.

Los estudios realizados nos han permitido: 1) prevenir la muerte inducida por intoxicación aguda por amonio, 2) prevenir o retrasar la muerte en ratas con fallo hepático agudo y, en modelos de encefalopatía hepática crónica, 3) restaurar la capacidad de aprendizaje y 4) revertir la hipolocomoción.

Además hemos demostrado que las ratas con fallo hepático presentan neuroinflamación y que esta contribuye al deterioro cognitivo y motor. Estamos estudiando los mecanismos que conducen a la neuroinflamación y como esta conduce al deterioro cognitivo y motor.

Hemos demostrado que el fallo hepático agudo conduce a la activación del receptor NMDA en cerebro. Hemos conseguido prolongar la supervivencia de ratas con fallo hepático agudo bloqueando este receptor.

También investigamos los efectos sobre el desarrollo cerebral de agentes neurotóxicos presentes en el medio ambiente y en los alimentos, como el mercurio o los PCBs (bifenilos policlorados). Hemos comprobado en modelos animales que la ingestión de alimentos conteniendo dichos contaminantes por ratas hembras conduce, cuando las crías de dichas ratas son adultas, a una disminución de su capacidad de aprendizaje y a alteraciones en actividad y coordinación motoras.

RESEARCH SUMMARY

Using animal models of chronic hepatic encephalopathy, we are studying the mechanisms responsible for the neurological alterations in patients with hepatic encephalopathy i.e. impairment of cognitive and intellectual function, as well as alterations in motor activity and coordination and in the sleep-waking cycle. Once we have identified the molecular alteration responsible for the neurological alteration, we try to restore normal cerebral function through pharmacological treatments.

The studies performed have allowed us to 1) prevent death induced by acute ammonia intoxication; 2) prevent or delay death in rats with acute liver failure; 3) restore learning ability and, 4) reverse hypokinesia in these rats.

We have shown that rats with liver failure suffer neuroinflammation which contributes to cognitive and motor impairment. We are studying the mechanisms leading to neuroinflammation and how this leads to cognitive and motor impairment. We have shown that acute liver failure leads to activation of NMDA receptors in brain. We have been able to increase the survival time and rate in rats with acute liver failure by blocking NMDA receptors.

We are also studying the effects on brain development of neurotoxic compounds present in the environment and in the food chain, such as mercury or PCBs (polychlorinated biphenyls). We have found, in animal models, that ingestion of food containing these contaminants by female rats leads, when their pups are adult, to impaired cognitive function and altered motor activity and coordination. We are studying the mechanisms responsible for these neurological alterations.

1. PRESENTATION

2. INTRODUCTION

3. GOVERNING BODIES

4. SCIENTIFIC PROGRAMMES

REGENERATIVE MEDICINE
Not. Stem Cell Bank
Molecular Neuroendocrinology
Biomaterials
HESC/PSC Differentiation
Epigenetic Architecture
Cellular Reprogramming
Cardioregeneration
Cellular Morphology
Cytomics
Stem Cell Differentiation

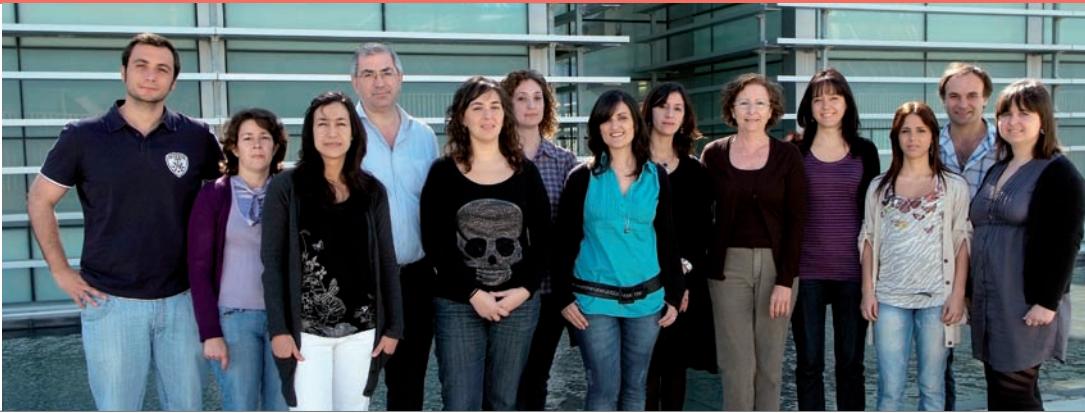
DRUG DISCOVERY
Sensory Biology
RNA Transport
Epithelial Cell Biology
Peptides and Proteins
Structural Biology
Organic Molecules
Mol. Structure and Simulation
Polymer Therapeutics
Bioinformatics and Genomics

BIOMEDICINE
Molecular Biology of Cancer
Cellular and Molecular Biology
Neurobiology
Cellular Pathology
Multiple Sclerosis
Autoimmune Pathology
Cellular Biology
Molecular Genetics
Cellular Organisation
Molecular Recognition

TECHNOLOGICAL SERVICES
Proteomics
Sequencing
Microarray Analysis
Peptide Synthesis
Electron Microscopy
Molecular Screening
Confocal Microscopy
Nuclear Magnetic Resonance
Radioactivity Protection

5. SCIENTIFIC ACTIVITY
Scientific production
Competitive financing
Scientific collaboration
Awards

6. FACTS AND FIGURES
Personnel and administration
Training programme
Sponsorship and donations
Science outreach activities
Presence in the press



**Equipo Investigador
Research Team**

Investigadores • Researchers

Marta Llansola Gil
Pilar Monfort Eroles
Regina Rodrigo Nicolás
Omar Cauli
Blanca Piedrafita Baudín
Vitaliy Reznikov
Carla Gimenez Garzo

Predoctorales • Pre-doctoral students

Nisrin El Mlili

Jordi Boix Coll

Ana Agustí Feliu
Alba González Usano
Andrea Cabrera Pastor

Técnicos • Technicians

Rosa M^a Vivó Belenguer
M^a del Mar Martínez García
M^a Carmen Castro Quero
Francisca Sellés Sorli
Isabel Campillo Nuevo
Vicente Hernández Rabaza

Colaboradores • Collaborators

Carmina Montoliu Felix
Hanan Ahabrach
Abdelmalik Ayad
Amparo Urios Lluch
Vicente Rubio Zamora
Juan Jose Calvete Chorner
Alberto Marina Moreno
Begoña Pellicer Iborra
Amparo Martínez Dura

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

- Mecanismos moleculares de las alteraciones neurológicas (cognitivas, motoras y en ritmos circadianos) en encefalopatía hepática. Implicaciones terapéuticas.
- Efectos sobre el desarrollo cerebral de agentes neurotóxicos presentes en el medio ambiente y en la cadena alimentaria

LINES OF RESEARCH

- *Molecular mechanisms of the neurological (cognitive, motor and in circadian rhythms) alterations in hepatic encephalopathy. Therapeutic implications*
- *Effects on brain development of neurotoxic agents present in the environment and in the food chain*

PUBLICACIONES 2009 • PUBLICATIONS 2009

1. Pascual M, Boix J, Felipo V, Guerri C. Repeated alcohol administration during adolescence causes changes in the mesolimbic dopaminergic and glutamatergic systems and promotes alcohol intake in the adult rat. *J. Neurochem.* 2009 Feb;108(4):920-31.
2. Montoliu C, Piedrafita B, Serra MA, del Olmo JA, Urios A, Rodrigo JM, Felipo V. IL-6 and IL-18 in blood may discriminate cirrhotic patients with and without minimal hepatic encephalopathy. *J Clin Gastroenterol.* 2009 Mar;43(3):272-9.
3. Cauli O, Rodrigo R, Llansola M, Montoliu C, Monfort P, Piedrafita B, El Mlili N, Boix J, Agustí A, Felipo V. Glutamatergic and GABAergic neurotransmission and neuronal circuits in hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis.* 2009 Mar;24(1):69-80.
4. Cauli O, Mansouri MT, Agustí A, Felipo V. Hyperammonemia increases GABAergic tone in cerebellum but decreases it in rat cortex. *Gastroenterology.* 2009 Apr;136(4):1359-67, e1-2.

- 82**
5. Cauli O, Rodrigo R, Piedrafita B, Llansola M, Mansouri MT, Felipo V. Neuroinflammation contributes to hypokinesia in rats with hepatic encephalopathy. Ibuprofen restores its motor activity. *J Neurosci Res.* 2009 May 1;87(6):1369-74.
 6. Butterworth RF, Norenberg MD, Felipo V, Ferenci P, Albrecht J, Blei AT. Group Authors: ISHEN Commission Expt Models HE. Experimental models of hepatic encephalopathy:ISHEN guidelines. *Liver Int.* 2009. Jul;29(6):783-8.
 7. Rodrigo R, Cauli O, Boix J, ElMili N, Agustí A, Felipo V. Role of NMDA receptors in acute liver failure and ammonia toxicity. Therapeutic implications. *Neurochem Int.* 2009 Jul-Aug;55(1-3):113-8.
 8. Monfort P, Cauli O, Montoliu C, Rodrigo R, Llansola M, Piedrafita B, El Mili N, Boix J, Agustí A, Felipo V. Mechanisms of cognitive alterations in hyperammonemia and hepatic encephalopathy. Therapeutic implications. *Neurochem Int.* 2009 Jul-Aug;55(1-3):106-12.
 9. Llansola M, Hernandez-Viadel M, Erceg S, Montoliu C, Felipo V. Increasing the function of the glutamate-nitric oxide-cGMP pathway increases the ability to learn a y maze task. *J Neurosci Res.* 2009 Aug 1;87(10):2351-5.
 10. Llansola M, Piedrafita B, Rodrigo R, Montoliu C, Felipo V. Polychlorinated biphenyls PCB153 and PCB126 impair the glutamate-nitric oxide-cGMP pathway in cerebellar neurons in culture by different mechanisms. *Neurotoxicity Research.* 2009 Aug;16(2):97-105.
 11. Burda J, Hernández Viadel M, Danielisová V, Némethová M, Montoliu C, Felipo V. Effect of L-carnitine on postischemic inhibition of protein synthesis in the rat brain. *Gen Physiol Biophys.* 2009 Sep;28(3):242-8.
 12. ElMili N, Boix J, Ahabrach H, Rodrigo R, Errami M, Felipo V. Chronic hyperammonemia induces tonic activation of NMDA receptors in cerebellum. *J Neurochem.* Epub 2009 Nov 30.
 13. Monfort P, Piedrafita B, Felipo V. Transport of AMPA receptors during long-term potentiation is impaired in rats with hepatic encephalopathy. *Neurochem Int.* 2009 Dec;55(7):514-20.
 14. Gómez-Pinedo U, Rodrigo R, Cauli O, Herranz S, García-Verdugo JM, Pellicer B, Pellicer A, Felipo V. cGMP modulates stem cells differentiation to neurons in brain in vivo. *Neuroscience.* Epub 2009 Dec 1. EDITOR DEL LIBRO: "Inherited muscular diseases. Translation from pathomechanisms to therapies" en la Serie Advances in Experimental Medicine and Biology. Vol.652, 2009. Espinos C, Felipo V and Palau, F, Eds. Springer, New York.

1. PRESENTATION

2. INTRODUCTION

3. GOVERNING BODIES

4. SCIENTIFIC PROGRAMMES

REGENERATIVE MEDICINE
Nat. Stem Cell Bank
Molecular Neurotechnology
Biomaterials
HESC/PSC Differentiation
Epigenetic Architecture
Cellular Reprogramming
Cardioregeneration
Cellular Morphology
Cytomics
Stem Cell Differentiation

DRUG DISCOVERY
Sensory Biology
RNA Transport
Epithelial Cell Biology
Peptides and Proteins
Structural Biology
Organic Molecules
Mol. Structure and Simulation
Polymer Therapeutics
Bioinformatics and Genomics

BIOMEDICINE
Molecular Biology of Cancer
Cellular and Molecular Biology
Neurobiology
Cellular Pathology
Multiple Sclerosis
Autoimmune Pathology
Cellular Biology
Molecular Genetics
Cellular Organisation
Molecular Recognition

TECHNOLOGICAL SERVICES
Proteomics
Sequencing
Microarray Analysis
Peptide Synthesis
Electron Microscopy
Molecular Screening
Confocal Microscopy
Nuclear Magnetic Resonance
Radioactivity Protection

5. SCIENTIFIC ACTIVITY
Scientific production
Competitive financing
Scientific collaboration
Awards

6. FACTS AND FIGURES
Personnel and administration
Training programme
Sponsorship and donations
Science outreach activities
Presence in the press

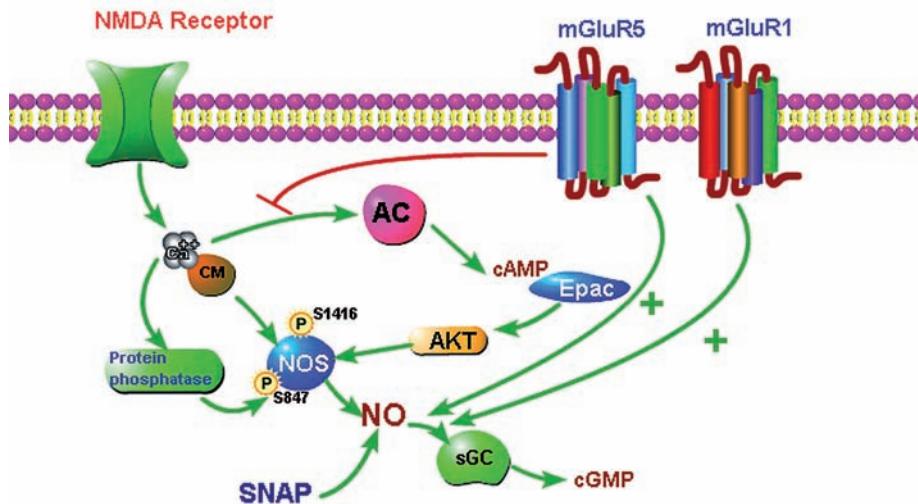


Figura. Modulación de la vía glutamato-óxido nítrico-GMP cíclico por la activación de los receptores metabotrópicos de glutamato mGluR5 y mGluR1. La activación del receptor NMDA aumenta el calcio intracelular. Este aumento de calcio activa la óxido nítrico sintasa neuronal (nNOS) al menos por 4 mecanismos diferentes: 1) por activación directa de nNOS por aumento de Ca-calmodulina; 2) por activación de proteín-fosfatases dependientes de calcio que reducen la fosforilación de la nNOS en la Ser847; 3) aumentando la fosforilación de la nNOS en la Ser1416 y 4) por activación de la adenilato ciclase (AC), que aumenta el cAMP, que activa Epac y esta a Akt, que activa la nNOS.

La activación de mGluR5 reduce la activación de la nNOS inducida por NMDA porque inhibe la activación de la adenilato ciclase y la subsiguiente activación de Akt en respuesta a la activación del receptor NMDA. El óxido nítrico formado por la nNOS activa la guanilato ciclase soluble (sGC) y aumenta la formación de cGMP. La activación de mGluR1 o mGluR5 potencia la activación de la sGC y la formación de cGMP inducidas por el óxido nítrico. (De Llansola et al, Neurochem. Int. 56; 535-545).

Figure. Modulation of the glutamate-NO-cGMP pathway by activation of metabotropic glutamate receptors mGluR5 and mGluR1. Activation of NMDA receptors increases intracellular calcium. This increase in calcium activates nNOS by at least by 4 different mechanisms: 1) direct increase of nNOS activity by increased Ca-calmodulin; 2) via calcium-dependent protein phosphatases, which reduce phosphorylation of nNOS in Ser847; 3) increased phosphorylation of nNOS in Ser1416, and 4) via activation of adenylate cyclase (AC), which increases cAMP which, through Epac activates Akt, which, in turn, activates nNOS.

Activation of mGluR5 reduces NMDA-induced activation of nNOS by inhibiting the activation of adenylate cyclase and the subsequent activation of Akt in response to the activation of the NMDA receptor.

The nitric oxide formed by NOS activates soluble guanylate cyclase (sGC) and increases formation of cGMP. Activation of either mGluR1 or mGluR5 strengthens NO-induced activation of guanylate cyclase and formation of cGMP. (From Llansola et al, Neurochem. Int. 56; 535-545).



Departamento · Department

Neurobiología Neurobiology

4.3.4

Laboratorio · Laboratory

Patología Celular · Cellular Pathology

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

84



DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD INVESTIGADORA

El cerebro es una de las principales dianas de las acciones del etanol. Investigamos las bases moleculares y celulares de los efectos del etanol sobre el cerebro adulto y en desarrollo, incluyendo los mecanismos que conllevan al Síndrome Alcohólico Fetal y el daño que causa el consumo de alcohol en los adolescentes. De hecho, hemos desarrollado modelos experimentales que reproducen el patrón de “binge drinking” en los adolescentes y estudiamos las consecuencias conductuales a corto y largo plazo. Nuestros resultados recientes demuestran que dicho patrón de consumo causa daño neural y altera la plasticidad en ciertas áreas cerebrales, efectos que pueden subyacer a la mayor susceptibilidad de la adolescencia al consumo de alcohol.

Referente a los mecanismos moleculares, hemos demostrado que el etanol activa la respuesta de los receptores TLR4 en células gliales (astrocitos y microglia), causando una liberación de citoquinas y mediadores inflamatorios que inducen neuroinflamación y daño neural. Demostramos que el etanol, al interaccionar con ciertos microdominios de membrana denominados “lipid rafts”, puede reclutar a los receptores TLR4, facilitando su activación y señalización y aumentando la respuesta del sistema inmune innato en el cerebro. De hecho, dicha respuesta inflamatoria no se observa en microglia/astroglia de ratones deficientes en el receptor TLR4 (TLR4-/-), sugiriendo el papel de estos receptores en la neuroinflamación inducida por el etanol en el cerebro adulto y en el adolescente.

Además estamos investigando los mecanismos involucrados en los efectos del etanol sobre el desarrollo del cerebro. Específicamente, mediante el uso de células humanas neurales progenitoras (hEPCs) procedentes de células humanas embrionarias troncales, evaluamos los efectos el etanol sobre la embriogénesis. Demostramos que el etanol, a dosis con relevancia fisiológica, afecta la supervivencia de los progenitores neurales y altera su diferenciación a neuronas y astrocitos. Estos datos pueden explicar la mayor la vulnerabilidad de la embriogénesis a los efectos teratogenicos del etanol y a la aparición de malformaciones faciales en el síndrome alcohólico fetal.

Con nuestros estudios esperamos contribuir a esclarecer las bases moleculares de los efectos del etanol sobre el cerebro, para poder desarrollar estrategias que puedan prevenir e incluso curar y restaurar el daño que induce el etanol en el cerebro.

RESEARCH SUMMARY

The brain is a major target organ for ethanol actions. We investigate the molecular and cellular bases of the actions of ethanol on the developing and adult brain. This includes the mechanisms of Foetal Alcohol Syndrome and of the brain damage recently found to be associated with alcohol consumption during adolescence. We have developed animal models of adolescent binge drinking and we study the neurobehavioural consequences of this form of alcohol exposure. Our current findings demonstrate that binge drinking during adolescence can promote neural damage in certain brain areas and can induce abnormal neural plasticity in reward-related processes, changes which could contribute to the vulnerability of adolescents to alcohol addiction.

On the molecular side, we have demonstrated that ethanol, by activating TLR4 receptors in glial cells (microglia and astrocytes), triggers the production of cytokines and inflammatory mediators and causes inflammatory injury and brain damage. We have also found that ethanol interactions with membrane microdomains called lipid rafts, can lead to recruitment into lipid rafts of TLR4 receptors, activating these receptors and their signalling, and thus, the innate immune system in the brain. In fact, we found that the ethanol-induced microglial/astroglial inflammatory response was abrogated in TLR4-deficient mice (TLR4-/-), supporting the role of these receptors in ethanol-induced neuroinflammation.

In addition to our work on the adolescent or adult brain, we also investigate mechanisms of the damage caused by ethanol exposure during prenatal brain development, and in particular the effects of ethanol during human embryogenesis. By using human neural progenitor cells (hNPCs) in culture, derived from human embryonic stem cells (hESCs), our current results demonstrate that ethanol, at physiological relevant concentrations, promotes cell death, reduces the number of proliferating human neural progenitors and impairs their differentiation to neurons and astrocytes. These findings could underlie the vulnerability of the embryogenesis to the teratogenic effects of ethanol.

We hope that our research will contribute to the understanding of ethanol-related brain injury, and will provide clues for developing potential strategies with the aim of preventing, curtailing or even restoring ethanol-induced brain damage.

- 1. PRESENTATION
- 2. INTRODUCTION
- 3. GOVERNING BODIES
- 4. SCIENTIFIC PROGRAMMES
 - REGENERATIVE MEDICINE
 - Not. Stem Cell Bank
 - Molecular Neuroendocrinology
 - Biomaterials
 - hESC/iPSC Differentiation
 - Epigenetic Architecture
 - Cellular Reprogramming
 - Cardioregeneration
 - Cellular Morphology
 - Oncogenics
 - Stem Cell Differentiation
 - DRUG DISCOVERY
 - Sensory Biology
 - RNA Transport
 - Epithelial Cell Biology
 - Peptides and Proteins
 - Structural Biology
 - Organic Molecules
 - Mol. Structure and Simulation
 - Polymer Therapeutics
 - Bioinformatics and Genomics
 - BIOMEDICINE
 - Molecular Biology of Cancer
 - Cellular and Molecular Biology
 - Neurobiology
 - Cellular Pathology
 - Multiple Sclerosis
 - Autoimmune Pathology
 - Cellular Biology
 - Molecular Genetics
 - Cellular Organisation
 - Molecular Recognition
 - TECHNOLOGICAL SERVICES
 - Proteomics
 - Sequencing
 - Microarray Analysis
 - Peptide Synthesis
 - Electron Microscopy
 - Molecular Screening
 - Confocal Microscopy
 - Nuclear Magnetic Resonance
 - Radiactivity Protection
 - 5. SCIENTIFIC ACTIVITY
 - Scientific production
 - Competitive financing
 - Scientific collaboration
 - Awards
 - 6. FACTS AND FIGURES
 - Personnel and administration
 - Training programme
 - Sponsorship and donations
 - Science outreach activities
 - Presence in the press



Equipo Investigador
Research Team

Investigadores • Researchers

Rosa M^a Guasch Aguilar
María Pascual Mora
Raquel Talens Visconti
Maya Pascual Lucas
Irene Sánchez Vera

Predoctorales • Pre-doctoral students

Sara Fernandez Lizarbe
Silvia Alonso Loches
Blanca Peris Navarro

Técnicos • Technicians

Marisa March Sorni
M^a Jose Morillo Bargues

Colaboradores • Collaborators

Bruno Ribeiro do Couto
Jelena Kostic

85

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

- Papel de la respuesta de la respuesta innata inmune y de los receptores TLR4 en la activación de las células gliales y en la neuroinflamación y daño cerebral inducida por el consumo de alcohol.
- Sensibilidad de las células neurales embrionarias humanas a los efectos de bajas dosis bajas de etanol sobre su proliferación y diferenciación.
- Mecanismos involucrados en la vulnerabilidad de la adolescencia al consumo de alcohol.
- Papel de RhoE durante el desarrollo de cerebro y su función en proliferación y diferenciación de células neurales.

LINE OF RESEARCH

- Role of TLR4 receptors response in the activation of glial cells and in alcohol-induced neuroinflammatory damage
- Effects of low/moderate levels of ethanol on the proliferation and differentiation of human neural embryonic stem cells.
- Mechanisms involved in the vulnerability of the adolescence to alcohol consumption.
- Role of RhoE in the developing brain and its functions during neuronal proliferation and differentiation.

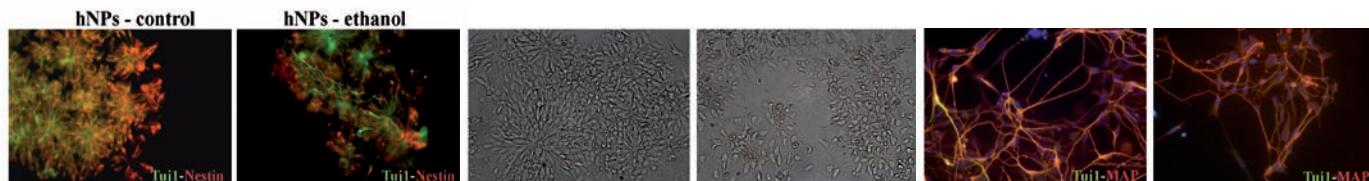


Figura. Caracterización inmunocitoquímica de precursores neurales derivados de hESC. Los neuroprecursoros cultivados en medio de proliferación neural forman estructuras en forma de rosetas que se pueden apreciar en la imagen en contraste de fases. Estas estructuras expresan Tuj1 y nestina. Durante la diferenciación celular de estos precursores obtenemos neuronas maduras que expresan MAP-2. En la figura se muestran además, los efectos del etanol sobre la proliferación y la supervivencia de los neuroprecursoros. Se pueden apreciar alteraciones morfológicas en las estructuras en forma de rosetas, así como una reducción del tamaño y número de los procesos celulares positivos para Tuj1, nestina y MAP-2. Escala 20μm.

Figure. Immunocytochemical characterization of hESC-derived neural precursors. Human neural precursors cultured with neural proliferating medium form rosette-like structures that can be seen in the phase contrast image. These structures express Tuj1 and nestin. During the differentiation of these precursors, we obtain mature neurons that express MAP-2. The figure also shows the effects of ethanol on the proliferation and survival of neuro-precursors. Morphological changes can be seen in the rosette-like structures, as well as a reduction in the size and number of cellular processes positive for Tuj1, nestin and MAP-2. Scale bars 20μm.

PUBLICACIONES 2009 • PUBLICATIONS 2009

1. Daza-Losada M, Rodríguez-Arias M, Maldonado C, Aguilar MA, Guerri C, Miñarro J. Acute behavioural and neurotoxic effects of MDMA plus cocaine in adolescent mice. *Neurotoxicol Teratol.* 2009 Jan-Feb;31(1):49-59.
2. Pascual M, Boix J, Felipo V, Guerri C. Repeated alcohol administration during adolescence causes changes in the mesolimbic dopaminergic and glutamatergic systems and promotes alcohol intake in the adult rat. *J. Neurochemistry.* 2009 Feb;108(4):920-31.
3. Correa, M., Viaggi, C., Escrig, MA, Pascual, M., Vaglini, F., Aragon, CM., Guerri, C., Corsini, GU. Ethanol intake and ethanol-induced locomotion and locomotor sensitization in Cyp2e1 knockout mice. *Pharmacogenet Genomics.* 2009 Mar;19(3):217-25.
4. Guerri C, Bazinet A, Riley EP. Foetal alcohol spectrum disorders and alterations in brain and behavior. *Alcohol Alcohol.* 2009 Mar-Apr;44(2):108-14.
5. Ferández-Lizarbe S, Pascual M, Guerri C. Critical role of TLR4 response in the activation of microglia induced by ethanol. *J. Immunology.* 2009 Oct 1;183(7):4733-44.



Departamento · Department

Neurobiología Neurobiology

4.3.5

Laboratorio · Laboratory

Esclerosis Múltiple · Multiple Sclerosis

Responsable · Team Leader: María Burgal Martí (burgal@cipf.es)

86



DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD INVESTIGADORA

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad humana, crónica, inflamatoria, desmielinizante y degenerativa del SNC. de origen desconocido, se considera al daño axonal responsable de la discapacidad funcional en los pacientes. Durante la fase de remisión, el organismo del propio paciente dispone de los recursos necesarios para reparar el daño neurológico, remielinizar el axón y recuperar la función. Por otra parte, el LCR es un fluido biológico prometedor en la investigación de biomarcadores y factores asociados con la enfermedad, tanto en los procesos inflamatorios como neurodegenerativos. Por ello, nuestro objetivo principal se centra en el estudio de los mecanismos implicados en la degeneración-reconstrucción del axón, a través del estudio de posibles factores existentes en el LCR, actualmente desconocidos, capaces de regular la reparación axonal, permitiendo su remielinización y recuperación funcional.

Para estudiar el daño neuroaxonal primario, independiente del secundario resultante de la desmielinización, utilizamos un modelo celular con cultivos primarios de neuronas granulares de cerebro de rata, aplicando técnicas bioquímicas, de biología molecular, celular y de microscopía confocal.

Nuestros resultados muestran una afectación neuroaxonal debida al tratamiento con LCR proveniente de pacientes EM frente al de controles sanos.

En colaboración con la clínica, los resultados obtenidos con estas tecnologías son contrastados con el perfil inflamatorio del LCR, la discapacidad y el perfil radiológico de cada paciente. El conocimiento de los mecanismos implicados y la posibilidad de controlarlos, permitiría establecer nuevas dianas terapéuticas, de utilidad en el desarrollo de nuevos fármacos encaminados hacia la reparación de los axones para que sea posible y estable la remielinización y recuperación funcional de los pacientes.

RESEARCH SUMMARY

Multiple Sclerosis (MS) is a human, chronic, inflammatory, demyelinating and degenerative disease of the CNS. Of unknown origin, axonal damage is widely accepted as the major cause of persistent functional disability in MS patients. During the relapsing-remitting disease course, the patient's own body has the necessary resources to repair the damage, remyelinating the axon and recovering the neurological function. Furthermore, the CSF is a promising biofluid in the search for biomarkers and disease-associated MS factors, in both inflammatory and neurodegenerative processes.

Therefore, our main objective focuses on the study of the mechanisms involved in axonal degeneration-reconstruction, through the study of possible, hitherto unknown, factors in the CSF of patients with MS, who are able to regulate axonal destruction-repair, allowing a stable remyelination and making functional recovery possible.

To study the primary neuroaxonal damage, independent from the secondary damage resulting from demyelination, we use a cellular model of granular neurons from primary cultures of rat cerebellum, using biochemical, cellular and molecular biological techniques, together with confocal microscopy.

Our results show a neuroaxonal affection after treatment with CSF samples from MS patients, in different disease courses, compared to CSF from healthy controls.

In collaboration with clinical research, the results obtained with these technologies are contrasted with the CSF inflammatory profile, disability and radiological profile of each patient. The knowledge of the mechanisms involved in neuroaxonal injury and their relation to the MS disease stage is essential for the development of novel therapeutic strategies aimed at axonal restoration and functional recovery in MS patients.

1. PRESENTATION

2. INTRODUCTION

3. GOVERNING BODIES

4. SCIENTIFIC PROGRAMMES

REGENERATIVE MEDICINE
Net Stem Cell Bank
Molecular Neurotechnology
Biomaterials
hESC/iPSC Differentiation
Epigenetic Architecture
Cellular Reprogramming
Cardiogenesis
Cellular Morphology
Cytomics
Stem Cell Differentiation

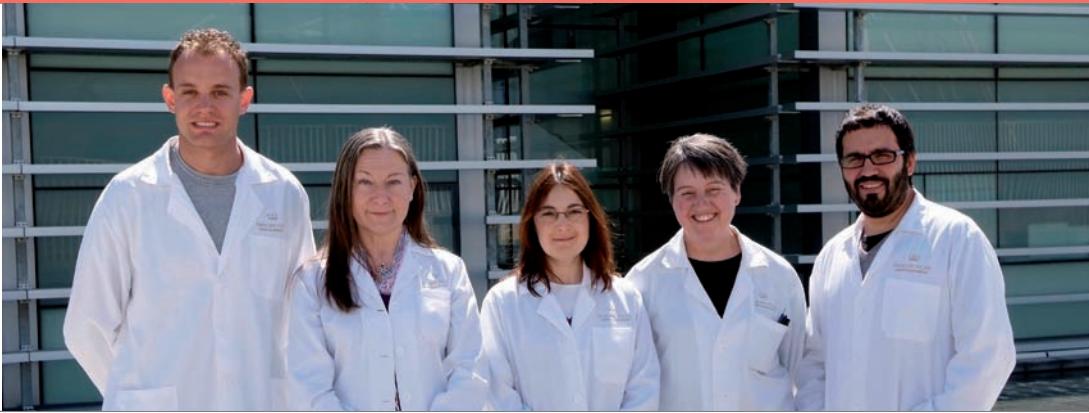
DRUG DISCOVERY
Sensory Biology
RNA Transport
Epithelial Cell Biology
Peptides and Proteins
Structural Biology
Organic Molecules
Mol. Structure and Simulation
Polymer Therapeutics
Bioinformatics and Genomics

BIOMEDICINE
Molecular Biology of Cancer
Cellular and Molecular Biology
Neurobiology
Cellular Pathology
Multiple Sclerosis
Autoimmune Pathology
Cellular Biology
Molecular Genetics
Cellular Organisation
Molecular Recognition

TECHNOLOGICAL SERVICES
Proteomics
Sequencing
Microarray Analysis
Peptide Synthesis
Electron Microscopy
Molecular Screening
Confocal Microscopy
Nuclear Magnetic Resonance
Radioactivity Protection

5. SCIENTIFIC ACTIVITY
Scientific production
Competitive financing
Scientific collaboration
Awards

6. FACTS AND FIGURES
Personnel and administration
Training programme
Sponsorship and donations
Science outreach activities
Presence in the press



Equipo Investigador
Research Team

Predoctorales · *Pre-doctoral students*

Eduardo Beltrán Beleña

Técnicos · *Technicians*

Mª José Agulló Dubón

Colaboradores · *Collaborators*

Remedios Zaragozá Moreno



LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

- Determinación de los mecanismos fisiopatológicos implicados en el daño y reparación neuroaxonal en esclerosis múltiple.

.Lines of Research

- Determination of the pathophysiological mechanisms involved in neuroaxonal damage and repair in Multiple Sclerosis.*

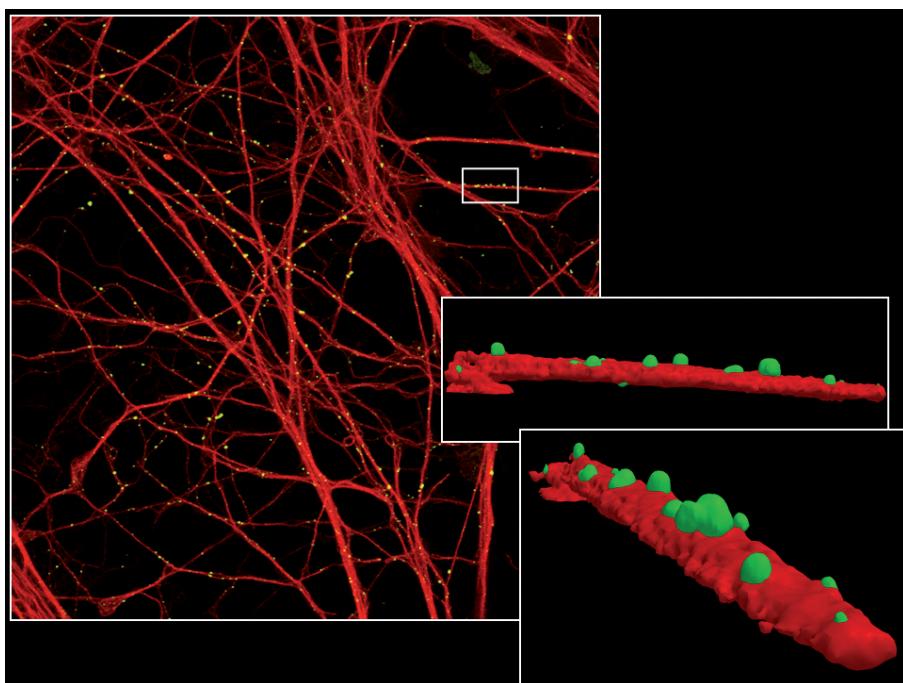


Figura 1. Antígenos de superficie neuroaxonal reconocidos por anticuerpos IgM presentes en el LCR de los pacientes de EM. Figura central: Imagen confocal de un cultivo primario de neuronas granulares de cerebro de rata en las que se han puesto de manifiesto por inmunofluorescencia las moléculas de IgM en verde (FITC) y las de β -tubulina de los microtúbulos del citoesqueleto en rojo (Texas red). Figuras laterales derecha: Imágenes confocales 4Pi donde se observa, con una mayor resolución y diferente ángulo de visión, la región enmarcada en la figura central.

Figure 1. Immunofluorescent detection of neuroaxonal surface antigens recognised by IgMs present in the CSF of Multiple Sclerosis patients. Central figure: Confocal image of a primary culture of rat cerebellar granular neurons that have been exposed to 10% CSF-MS for 2 h. IgM molecules in green (FITC) and β -tubulin from the microtubules of the cytoskeleton in red (Texas red). Right figures: 4Pi confocal images showing the region framed in the central figure, with a higher resolution and different viewing angle.

Figura 2. Imagen confocal 4Pi de los microdominios Lipid Rafts. De un cultivo primario de neuronas granulares de cerebro de rata se muestra un fragmento de las conexiones neuronales, donde por inmunofluorescencia se han marcado los gangliósidos GM1 de los lípidos-rafts en verde (colerotoxina-FITC) y la β -tubulina de los microtúbulos del citoesqueleto en rojo (Texas red).

Figure 2. 4Pi confocal image of Lipid Rafts microdomains. A fragment of neuronal connections from a primary culture of rat cerebellar granular neurons showing the lipidrafts revealed by the fluorescent reaction of the gangliosides GM1 from these microdomains with colerotoxin (green-FITC) and the immunofluorescent detection of β -tubulin from cytoskeleton microtubules in red (Texas red).



Departamento · Department

Biología Celular, Molecular y Genética Cellular, Molecular and Genetic Biology

4.3.6

Laboratorio · Laboratory

Patología Autoinmune · Autoimmune Pathology

Responsable · Team Leader: Juan Saus (jsaus@cipf.es)

88



DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD INVESTIGADORA

En las enfermedades autoinmunes se produce un ataque inmunológico contra componentes propios denominados autoantígenos. Múltiples evidencias sugieren que ciertas respuestas autoinmunes son una reacción legítima del sistema inmunitario contra autoantígenos con una conformación aberrante. Las enfermedades degenerativas más comunes están causadas también por una alteración en la conformación de ciertas proteínas, pero en estos casos las proteínas se asocian y forman agregados citotóxicos resistentes a la degradación (amiloide). Nuestro laboratorio ha caracterizado una proteína (GPBP) que se asocia con autoantígenos (colágeno tipo IV y proteína básica de la mielina) y con proteínas que sufren degeneración amiloidea (prión). GPBP transfiere fosfatos y además cataliza cambios en la conformación de sus proteínas ligando como parte de una estrategia enzimática para formar estructuras supramoleculares (estructuras cuaternarias). Un mal funcionamiento de GPBP puede resultar en la formación de conformaciones aberrantes que, en unos casos, se ensamblan y desencadenan una respuesta autoinmune y, en otros casos, forman agregados y se depositan causando degeneración tisular. Finalmente, hemos descubierto una nueva familia de proteínas ligando del citoesqueleto (GIPs) cuya expresión está regulada en el cáncer. Conceiblemente, una intervención farmacológica sobre GPBP podría tener utilidad tanto en las enfermedades autoinmunes y degenerativas como en el cáncer. En este sentido, un incremento en la expresión glomerular de GPBP glomerular induce glomerulonefritis mediadas por anticuerpos (síndrome de Goodpasture, nefropatía IgA y lupus renal). Los niveles plasmáticos de GPBP están aumentados en las glomerulonefritis mediadas por anticuerpos y su normalización se contempla como una estrategia terapéutica potencial en la enfermedad crónica del riñón.

RESEARCH SUMMARY

Autoimmune diseases are disorders mediated by an immunological attack against specific self-components which are therefore called autoantigens. Several lines of evidence suggest that certain autoimmune responses are a legitimate reaction of the immune system against autoantigens which display aberrant conformation. The more common degenerative illnesses are also caused by an alteration in the conformation of certain proteins, but in these cases the proteins group together and form cytotoxic aggregates resistant to degradation (amyloid). Our laboratory has characterised a protein (GPBP) which associates with autoantigens (type IV collagen and myelin basic protein) and with proteins that undergo amyloid degeneration (prion). GPBP transfers phosphates and furthermore catalyses changes in the conformation of their ligand proteins as part of an enzymatic strategy to form supramolecular structures (quaternary structures). A GPBP malfunction can generate aberrant conformations which, in some cases, assemble and set off an autoimmune response and, in other cases, form aggregates and settle causing tissue degeneration. Finally, we have discovered a new family of ligand proteins of the cytoskeleton (GIPs) whose expression is regulated in cancer. Conceivably, a pharmacological intervention on GPBP could be useful in the treatment of autoimmune and degenerative illnesses as well as in cancer. Accordingly, increased GPBP glomerular expression induces antibody-mediated glomerulonephritis (Goodpasture syndrome, IgA nephropathy and renal lupus). GPBP circulating levels are increased in antibody-mediated glomerulonephritis and their normalisation is expected to be a potential therapeutic strategy for chronic kidney disease.



LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

- GPBP, la organización del colágeno de la membrana basal glomerular y las glomerulonefritis mediadas por anticuerpos.
- GPBP, la organización del colágeno de la membrana basal alveolar y la dificultad respiratoria.
- El papel de GPBP en la regulación de la conformación de PrP.
- GPBP, la organización de las miofibrillas y las enfermedades degenerativas del músculo.
- Regulación de la expresión y actividad cinasa de GPBP por biliverdina reductasa.
- Estudio patológico de la expresión de GPBP en las glomerulonefritis mediadas por anticuerpos y en la enfermedad del trasplante.

1. PRESENTATION

2. INTRODUCTION

3. GOVERNING BODIES

4. SCIENTIFIC PROGRAMMES

REGENERATIVE MEDICINE
Net, Stem Cell Bank
Molecular Neuroendocrinology
Biomaterials
HESC/iPSC Differentiation
Epigenetic Architecture
Cellular Reprogramming
Cardioregeneration
Cellular Morphology
Cytomics
Stem Cell Differentiation

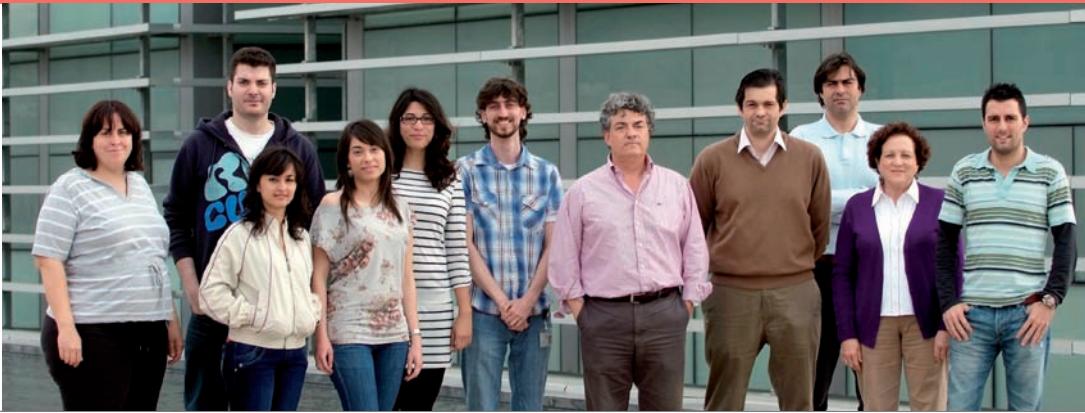
DRUG DISCOVERY
Sensory Biology
RNA Transport
Epithelial Cell Biology
Peptides and Proteins
Structural Biology
Organic Molecules
Mol. Structure and Simulation
Polymer Therapeutics
Bioinformatics and Genomics

BIOMEDICINE
Molecular Biology of Cancer
Cellular and Molecular Biology
Neurobiology
Cellular Pathology
Multiple Sclerosis
Autoimmune Pathology
Cellular Biology
Molecular Genetics
Cellular Organisation
Molecular Recognition

TECHNOLOGICAL SERVICES
Proteomics
Sequencing
Microarray Analysis
Peptide Synthesis
Electron Microscopy
Molecular Screening
Confocal Microscopy
Nuclear Magnetic Resonance
Radioactivity Protection

5. SCIENTIFIC ACTIVITY
Scientific production
Competitive financing
Scientific collaboration
Awards

6. FACTS AND FIGURES
Personnel and administration
Training programme
Sponsorship and donations
Science outreach activities
Presence in the press



**Equipo Investigador
Research Team**

Investigadores · Researchers

Fernando Revert Ros
Francisco Revert Ros
Vanesa Martínez Barqueró

Técnicos · Technicians

Filomena Bote Novillo
Rosa Zahara Garzón Lloria
Natalia Palomar Montalar
Jesús Macías Campos
Ernesto López Pascual

Colaboradores · Collaborators

Carmen Aguado Velasco
Alejandra María Pérez Sastre
Ignacio Ventura González
Daniel Ruiz Sanchis
Raúl Blasco Yepes
Marcos Calderón Terol
María Lorenzo Sánchez

89

LINES OF RESEARCH

- GPBP, glomerular basement membrane collagen organisation and antibody-mediated glomerulonephritis.
- GPBP, alveolar basement membrane collagen organisation and respiratory distress.
- The role of GPBP in regulating PrP conformation.
- GPBP, myofibril organisation and muscle degenerative diseases.
- Biliverdin reductase regulation of GPBP expression and kinase activity.
- Pathological analysis of GPBP in antibody-mediated glomerulonephritis and in allograft disease.

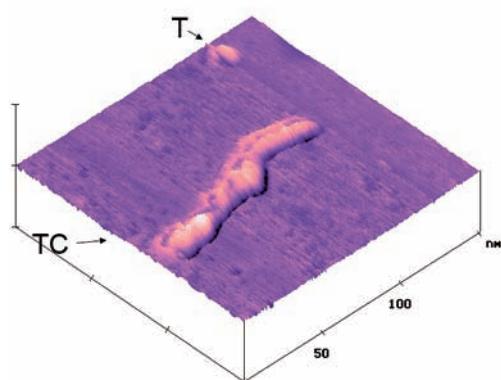


Figura 1. GPBP visto mediante microscopía de fuerza atómica en la que se observa dos formas de agregación, tetramérica ($T = 4$ monómeros) y tetracontamérica ($TC = 40$ monómeros).

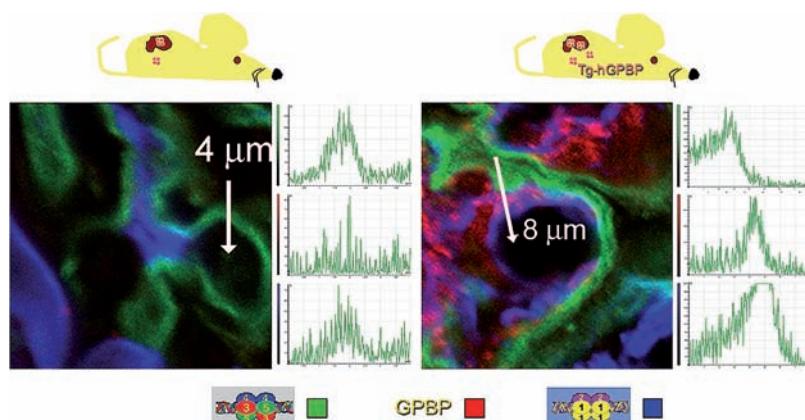


Figura 2. Imágenes obtenidas por microscopía confocal de gomérulos de ratones Tg-hGPBP y control analizados mediante inmunofluorescencia de tejido congelado, en las que se muestran las alteraciones de las redes de colágeno IV de la matriz mesangial y de la membrana basal glomerular propias de ratones que sobre-expresan GPBP.

PUBLICACIONES 2009 · PUBLICATIONS 2009

1. Mencarelli C, Hammels C, Van Den Broeck J, Losen M, Steinbusch H, Revert F, Saus J, Hopkins DA, de Baets MH, Steinbusch HW, Martinez-Martinez P. The expression of the Goodpasture antigen-binding protein (ceramide transporter) in adult rat brain. *J Chem Neuroanat.* 2009 Oct;38(2):97-105.



Departamento · Department

Biología Celular, Molecular y Genética Cellular, Molecular and Genetic Biology

4.3.7

Laboratorio · Laboratory

Biología Celular · Cellular Biology

Responsable · Team Leader: Erwin Knecht Roberto (knecht@cipf.es)

90



DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD INVESTIGADORA

Todas las proteínas celulares de cualquier organismo procariótico o eucariótico se degradan continuamente, de forma extensiva pero específica, hasta sus aminoácidos constituyentes, mediante unas vías proteolíticas cuya actividad debe estar fuertemente regulada. Las dos vías principales implicadas en este proceso son la macroautofagia lisosomal y el sistema ubicuitina-proteasoma que, entre otras funciones, eliminan proteínas defectuosas cuya acumulación desencadenaría el envejecimiento y la muerte celular, facilitan la rápida adaptación de las células a los cambios ambientales, proporcionan energía, y controlan procesos tan importantes como la proliferación y la diferenciación celular y la comunicación intracelular y extracelular. Por ello, la macroautofagia y el sistema ubicuitina-proteasoma tienen un papel relevante en la supervivencia celular y las alteraciones en su funcionamiento se asocian con patologías tan importantes como el cáncer y las enfermedades neurodegenerativas, musculares y cardiovasculares.

Durante este año, hemos investigado la regulación de las principales vías de degradación intracelular de proteínas (macroautofagia y la vía ubicuitina-proteasomas) por glucosa y calcio y hemos continuado los estudios con la quinasa dependiente de AMP (AMPK). Por otra parte, hemos investigado, en colaboración con diversos grupos del Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), alteraciones en las principales vías degradativas en enfermedades tales como la de Lafora, las lipofuscinosis ceroideas neuronales, la enfermedad de Danon, las enfermedades mitocondriales del tipo MERRF y MELAS, y la retinosis pigmentaria.

RESEARCH SUMMARY

All intracellular proteins in prokaryotic and eukaryotic organisms are continuously being degraded to amino acids, in an extensive but specific way, by proteolytic pathways whose activity should be strongly regulated. The two main pathways implicated in this process are lysosomal macroautophagy and the ubiquitin-proteasome system. Among many other functions, both pathways eliminate defective proteins, the accumulation of which would produce cell ageing and death, allow for a quick adaptation of the cells to environmental changes, produce energy and control important processes such as cell proliferation, differentiation and death and intracellular and extracellular communication. Therefore, macroautophagy and the ubiquitin-proteasome system play a relevant role in cell survival and alterations in their normal functioning are associated with important pathologies, such as neurodegenerative, muscle and cardiovascular diseases as well as cancer.

Over this year, we have investigated the regulation of the main pathways of intracellular protein degradation (macroautophagy and the ubiquitin-proteasome system) by glucose and calcium and we have continued the studies on the role of the AMP-dependent kinase (AMPK). A second area we are working on in collaboration with several research groups from the Biomedical Network Research Centre on Rare Diseases (CIBERER), focuses on possible alterations of the main protein degradation systems in diseases such as Lafora disease, neuronal ceroid lipofuscinoses, Danon disease, mitochondrial diseases like MERRF and MELAS and retinitis pigmentosa.



LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

- Regulación de las diferentes vías de degradación intracelular de proteínas por nutrientes y hormonas.
- Alteraciones en la actividad de las diferentes vías proteolíticas celulares en enfermedades raras.

LINES OF RESEARCH

- Regulation of the different pathways of intracellular protein degradation by nutrients and hormones.*
- Alterations in the activities of the various proteolytic pathways in rare diseases.*

1. PRESENTATION

2. INTRODUCTION

3. GOVERNING BODIES

4. SCIENTIFIC PROGRAMMES

REGENERATIVE MEDICINE
Net Stem Cell Bank
Molecular Neurotechnology
Biomaterials
HESC/iPSC Differentiation
Epigenetic Architecture
Cellular Reprogramming
Cardioregeneration
Cellular Morphology
Cytomics
Stem Cell Differentiation

DRUG DISCOVERY
Sensory Biology
RNA Transport
Epithelial Cell Biology
Peptides and Proteins
Structural Biology
Organic Molecules
Mol. Structure and Simulation
Polymer Therapeutics
Bioinformatics and Genomics

BIOMEDICINE
Molecular Biology of Cancer
Cellular and Molecular Biology
Neurobiology
Cellular Pathology
Multiple Sclerosis
Autoimmune Pathology
Cellular Biology
Molecular Genetics
Cellular Organisation
Molecular Recognition

TECHNOLOGICAL SERVICES
Proteomics
Sequencing
Microarray Analysis
Peptide Synthesis
Electron Microscopy
Molecular Screening
Confocal Microscopy
Nuclear Magnetic Resonance
Radioactivity Protection

5. SCIENTIFIC ACTIVITY
Scientific production
Competitive financing
Scientific collaboration
Awards

6. FACTS AND FIGURES
Personnel and administration
Training programme
Sponsorship and donations
Science outreach activities
Presence in the press



**Equipo Investigador
Research Team**

Investigadores · Researchers

Juan Miguel Esteve Esteve
Jaime Cárcel Trullols
Carmen Aguado Muñoz (CIBERER)

Predoctorales · Pre-doctoral students

Ghita Ghislant
Alihamze Fathinajafabadi Nasresfajani

José Manuel Vidal Donet

Inmaculada Esteban Ortiz (CIBERER)

Colaboradores · Collaborators

Rajaa Errafiy (Santiago Grisolía)

91

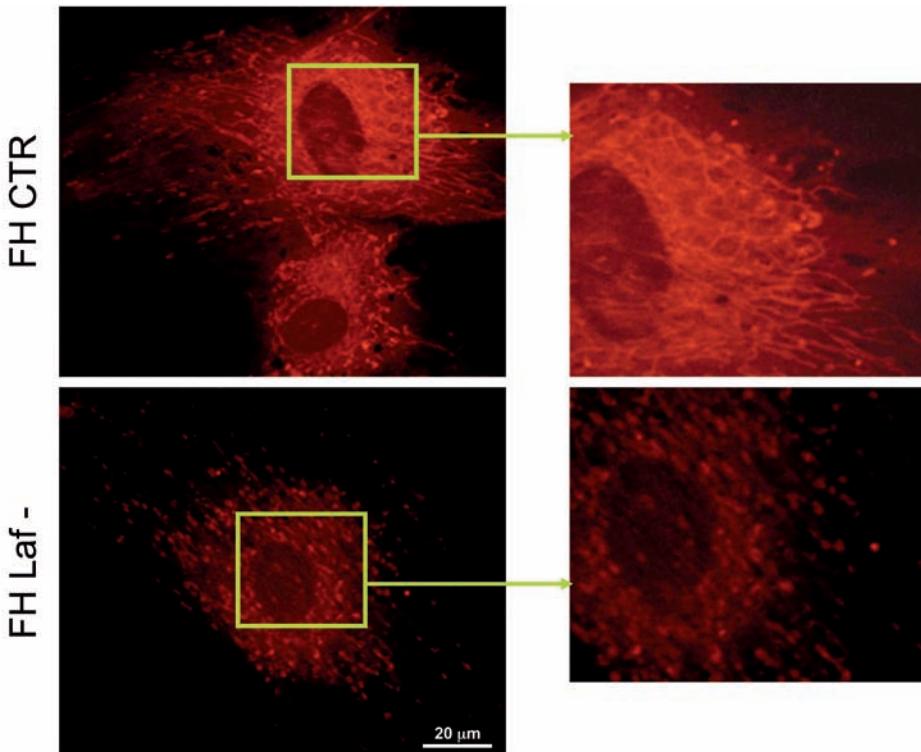


Figura. Fibroblastos humanos (FH) control (CTR) y procedentes de un paciente con enfermedad de Lafora (Laf-) mostrando una morfología mitocondrial alterada. Tinción con Mitotracker Red. Barra, 20 μ m.

Figure. Control (CTR) and Lafora disease (Laf-) human fibroblasts (FH) stained with Mitotracker Red. Mitochondria in the latter cells show altered morphology. Bar, 20 μ m.

PUBLICACIONES 2009 · PUBLICATIONS 2009

- Knecht E, Aguado C, Cárcel J, Esteban I, Esteve JM, Ghislant G, Moruno JF, Vidal JM, Sáez R. Intracellular protein degradation in mammalian cells: recent developments. *Cell Mol Life Sci.* 2009 Aug;66(15):2427-43.



Departamento · Department

Biología Celular, Molecular y Génetica Cellular, Molecular and Genetic Biology

4.3.8

Laboratorio · Laboratory

Genética Molecular · Molecular Genetics

Responsable · Team Leader: María Eugenia Armengod González (armengod@cipf.es)

92



DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD INVESTIGADORA

La función del ARN transferente (ARNt) en la descodificación del genoma es crítica para la exactitud y eficacia de la síntesis de proteínas. Aunque desde hace más de cincuenta años se conoce la existencia en el ARN de nucleosidos modificados, solo recientemente se ha reconocido su importancia en la capacidad de los ARNt para descodificar el mensaje genético. Así, por ejemplo, los síndromes MERRF (epilepsia mioclonica asociada a fibras rojo-rasgada) y MELAS (miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica y ataques semejantes a apoplejía), dos importantes subgrupos de encefalomiopatías mitocondriales humanas, son causados por un defecto en la modificación de la uridina situada en la posición de tambaleo (U34) del anticodon del ARNt^{Lys} y del ARNt^{Leu(UUR)}.

Tal modificación acontece a través de dos rutas independientes: las rutas IscS/MnmA y MnmE·GidA, que se encargan de introducir ciertas modificaciones en la posición 2 y 5, respectivamente, de la U34. Estas rutas están conservadas evolutivamente, desde bacterias a humanos. Nuestro equipo trabaja en la caracterización bioquímica, estructural y funcional de algunas de las proteínas implicadas en tales rutas, tanto en bacterias como en humanos. Durante el último año, hemos caracterizado bioquímicamente la reacción de modificación catalizada por el complejo MnmE·GidA, una reacción muy compleja que requiere la intervención de diversos factores (ver Figura) e importantes cambios conformacionales del complejo. Además, hemos contribuido a dilucidar las relaciones entre la estructura y la función de una de las proteínas integrantes del complejo (GidA). Finalmente, hemos puesto en marcha varias investigaciones relativas a la caracterización de otras proteínas implicadas en la modificación de la U34.

RESEARCH SUMMARY

Transfer RNA's role in mRNA decoding is critical to the accuracy and efficiency of protein synthesis. Although modified nucleosides were identified in RNA 50 years ago, only recently has their importance to tRNA's ability to decode the genetic message become apparent. Thus, MERRF and MELAS syndromes, two important subgroups of human mitochondrial encephalopathies, result from impairment of the modification process of the uridine that is present at the wobble position in tRNA^{Lys} and tRNA^{Leu(UUR)}. This process involves two pathways (the IscS/MnmA and MnmE·GidA pathways, leading to the modification of the wobble uridine at position 2 and 5, respectively), which are evolutionarily conserved from bacteria to human. We are working in the biochemical, structural and functional characterisation of some of the proteins that control these pathways in both bacteria and human. During the last year, we have biochemically characterised the modification reaction catalysed by the MnmE·GidA complex, a very complex reaction that requires both the participation of several factors (see Figure) as well as important conformational changes of the complex. In addition, we have contributed to clarify the structure-function relationships of GidA. Finally, we have started several research lines in relation to other proteins also involved in the U34 modification.



LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

- Proteínas modificadoras del RNA.

LINES OF RESEARCH

- RNA modifying proteins.

1. PRESENTATION

2. INTRODUCTION

3. GOVERNING BODIES

4. SCIENTIFIC PROGRAMMES

REGENERATIVE MEDICINE
Net Stem Cell Bank
Molecular Neurotechnology
Biomaterials
HESC/iPSC Differentiation
Epigenetic Architecture
Cellular Reprogramming
Cardioregeneration
Cellular Morphology
Cytomics
Stem Cell Differentiation

DRUG DISCOVERY
Sensory Biology
RNA Transport
Epithelial Cell Biology
Peptides and Proteins
Structural Biology
Organic Molecules
Mol. Structure and Simulation
Polymer Therapeutics
Bioinformatics and Genomics

BIOMEDICINE
Molecular Biology of Cancer
Cellular and Molecular Biology
Neurobiology
Cellular Pathology
Multiple Sclerosis
Autoimmune Pathology
Cellular Biology
Molecular Genetics
Cellular Organisation
Molecular Recognition

TECHNOLOGICAL SERVICES
Proteomics
Sequencing
Microarray Analysis
Peptide Synthesis
Electron Microscopy
Molecular Screening
Confocal Microscopy
Nuclear Magnetic Resonance
Radioactivity Protection

5. SCIENTIFIC ACTIVITY
Scientific production
Competitive financing
Scientific collaboration
Awards

6. FACTS AND FIGURES
Personnel and administration
Training programme
Sponsorship and donations
Science outreach activities
Presence in the press



**Equipo Investigador
Research Team**

Investigadores · Researchers

Magda Villarroya Grau
Ismail Moukadiri
Rodrigo Lomas López

Predctorales · Pre-doctoral students

Silvia Prado Martín
Alfonso Benítez Páez
Rafael Ruiz Partida
Ana Martínez Zamora
Mª José Garzón Garzón

Técnicos · Technicians

Elvira Cebolla Gómez
Carmen Verdejo Micó

93

Colaboradores · Collaborators

Natalia Mendoza Ferreira (Santiago Grisolía)

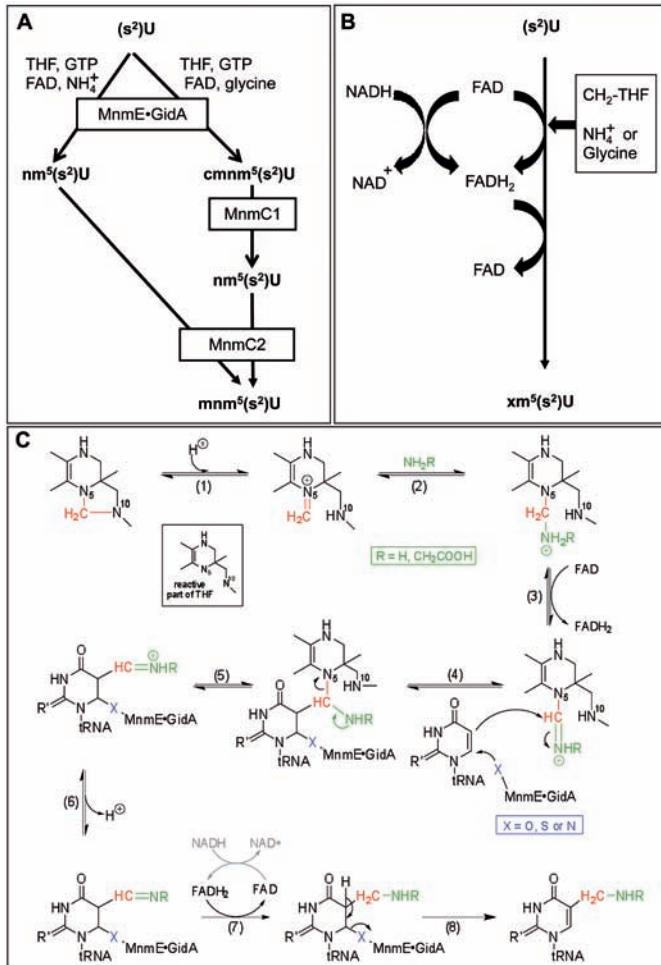


Figura. Ruta de modificación de tRNAs controlada por las proteínas MnmE y GidA. (A) Esquema de la ruta. (B) La modificación del tRNA requiere la reducción y oxidación del FAD unido a GidA. (C) Mecanismo propuesto para las reacciones catalizadas por el complejo MnmE-GidA. (Figura tomada de Moukadiri et al., Nucleic Acids Res. 37: 7177, 2009)

Figure. Modification pathway of tRNA controlled by the MnmE and GidA proteins. (A) Diagram of pathway. (B) Modification of tRNA requires the reduction and oxidation of the FAD attached to GidA. (C) Proposed mechanism for the reactions catalysed by MnmE-GidA complex. (Figure from Moukadiri et al., Nucleic Acids Res. 37:7177, 2009).

PUBLICACIONES 2009 · PUBLICATIONS 2009

1. Moukadiri I, Prado S, Piera J, Velázquez-Campoy A, Björk G, Armengod ME. Evolutionarily conserved proteins MnmE and GidA catalyze the formation of two methyluridine derivatives at tRNA wobble positions. *Nucleic Acids Res.* 2009 Nov;37(21):7177-93.
2. Shi R, Villarroya M, Ruiz-Partida R, Proteau A, Prado S, Moukadiri I, Benítez-Páez A, Lomas R, Wagner J, Matte A, Velázquez-Campoy A, Armengod ME, Cygler M. Structure-function analysis of *Escherichia coli* MnmG (GidA), a highly conserved tRNA-modifying enzyme. *J Bacteriol.* 2009 Dec;191(24):7614-9.



Departamento · Department

Biología Celular, Molecular y Genética Cellular, Molecular and Genetic Biology

4.3.9

Laboratorio · Laboratory

Organización Celular · Cellular Organisation

Responsable · Team Leader: José Hernández Yago (hernan@cipf.es)

94



DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD INVESTIGADORA

El 99% de las proteínas mitocondriales son codificadas por genes nucleares, sintetizadas en el citosol y transportadas a mitocondrias mediante complejos proteicos (traslocasas) localizados en la mitocondria: 1) traslocasas TOM y SAM, en membrana externa; 2) traslocasas TIM, en membrana interna; 3) traslocasa MIA, en espacio intermembrana; y 4) traslocasa Oxa1, en matriz. Este conjunto de traslocasas constituyen un sistema altamente regulado que reconoce y transporta las proteínas mitocondriales desde el citosol hasta su ubicación final en el orgánulo.

Nuestra investigación se centra en la biogénesis mitocondrial, al tiempo que se proyecta hacia el conocimiento de las bases genéticas de enfermedades mitocondriales debidas a disfunciones en la maquinaria mitocondrial de transporte de proteínas -alteraciones en alguna(s) subunidad(es) de las traslocasa(s).

Este estudio incluye entre sus objetivos:

- 1) El rastreo de alteraciones en genes que codifican subunidades de traslocasas, en pacientes con enfermedad mitocondrial de etiología desconocida. Actualmente se investiga la posible implicación de una mutación en el gen de la subunidad Mia 40, común a varios pacientes –no relacionados entre sí-, que presentan un cuadro de síntomas variable pero severo en todos los casos: ataxia, hipogonadismo, sordera cardiomiopatía dilatada, síndrome de Leigh...
- 2) El estudio de regiones promotoras de genes que codifican subunidades de los complejos traslocasa con el fin de caracterizar los factores de transcripción implicados en su expresión. Hemos identificado los siguientes: Nuclear Respiratory Factor 2 (NRF-2), para la subunidad TOM70; NRF-1 y NRF-2, para TOM20 y para TOM7; NRF-1 para TOM34; dos motivos NRF-2 para TIM23; NRF1 para TIMM8A la identificación de estos factores de transcripción aporta datos de gran interés acerca de la coordinación entre los genomas nuclear y mitocondrial en la biogénesis de las mitocondrias.

RESEARCH SUMMARY

Some 99% of mitochondrial proteins are encoded by nuclear genes, synthesized in the cytosol and transported into mitochondria through multimeric complexes (translocases) located in each one of the mitochondrial compartments: outer mitochondrial membrane (translocases TOM and SAM); inner mitochondrial membrane (translocases TIM); intermembrane space (translocase MIA); and matrix (traslocase Oxa1). Such complexes maintain a highly regulated traffic of mitochondrial preproteins from cytoplasm until their final location into the organelle.

Our group's research is focused on mitochondrial biogenesis, including the identification of genetic bases underlying mitochondrial diseases due to mitochondrial protein transport dysfunction.

The current aims are:

- 1) To screen genetic alterations in those genes encoding translocase subunits, in mitochondrial disease patients. Attention is being paid to a mutation in the gene encoding the Mia40 subunit that is shared by several non related patients. The symptoms are variable and include: ataxia, hypogonadism, deafness, dilated cardiomyopathy, Leigh syndrome...
- 2) To study the promoter regions of the genes encoding translocase subunits in order to identify the transcription factors involved in their expression. Our group has identified the following transcription factors: Nuclear Respiratory Factor 2 (NRF-2) in TOM70; NRF-1 and NRF-2 in TOMM20 and TOM7; NRF-1 in TOMM34; two binding sites of NRF-2 in TIMM23; and one NRF-1 in TIMM8A. The identification and functional description of such promoters brings interesting new data on the coordination of the nuclear and mitochondrial genomes in mitochondrial biogenesis.

1. PRESENTATION

2. INTRODUCTION

3. GOVERNING BODIES

4. SCIENTIFIC PROGRAMMES

REGENERATIVE MEDICINE
Nat. Stem Cell Bank
Molecular Neurotechnology
Biomaterials
HESC/iPSC Differentiation
Epigenetic Architecture
Cellular Reprogramming
Cardioregeneration
Cellular Morphology
Cytomics
Stem Cell Differentiation

DRUG DISCOVERY
Sensory Biology
RNA Transport
Epithelial Cell Biology
Peptides and Proteins
Structural Biology
Organic Molecules
Mol. Structure and Simulation
Polymer Therapeutics
Bioinformatics and Genomics

BIMEDICINE
Molecular Biology of Cancer
Cellular and Molecular Biology
Neurobiology
Cellular Pathology
Multiple Sclerosis
Autoimmune Pathology
Cellular Biology
Molecular Genetics
Cellular Organisation
Molecular Recognition

TECHNOLOGICAL SERVICES
Proteomics
Sequencing
Microarray Analysis
Peptide Synthesis
Electron Microscopy
Molecular Screening
Confocal Microscopy
Nuclear Magnetic Resonance
Radioactivity Protection

5. SCIENTIFIC ACTIVITY
Scientific production
Competitive financing
Scientific collaboration
Awards

6. FACTS AND FIGURES
Personnel and administration
Training programme
Sponsorship and donations
Science outreach activities
Presence in the press



**Equipo Investigador
Research Team**

Investigadores · Researchers

Abelardo Solano Palacios
Mª Carmen Marqués Romero

Técnicos · Technicians

Eloísa Barber Cano
Belén Barcelona Andrés

Colaboradores · Collaborators

José Miguel Hernández Andreu
José Rafael Blesa Blesa
Jesús Angel Prieto Ruiz

Predoctorales · Pre-doctoral students

Carles Marco Llorca

95

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

- Caracterización de las bases genéticas y moleculares de enfermedades mitocondriales asociadas a alteraciones genes que codifican traslocasas mitocondriales.
- Identificación de factores de transcripción de los genes codificantes de subunidades translocasa: posible papel en la coordinación entre los genomas mitocondrial y nuclear.

LINE OF RESEARCH

- Genetic, molecular basis and pathomechanisms of mitochondrial diseases associated with genetic alterations in genes encoding mitochondrial translocases.*
- Identification and functional characterization of the transcription factors of genes encoding subunits of translocase subunits: their possible role in the coordination of mitochondrial and nuclear genomes.*

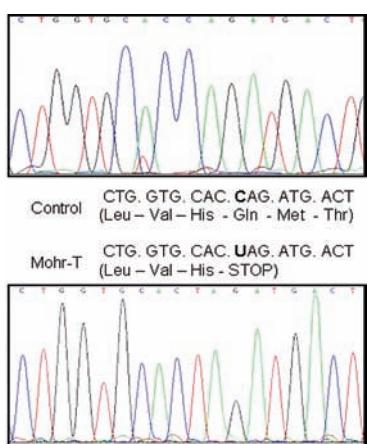


Figura 1. Identificación de un caso de síndrome de Mohr Tranebjærg debido a una nueva mutación patogénica en el gen TIM8A(DDP1) (c.112C>T, pGln38X).

Figure 1. Identification of a case of Mohr Tranebjærg's Syndrom produced by a new pathogenic mutation in the TIM8A(DDP1) gene (c.112C>T, pGln38X).

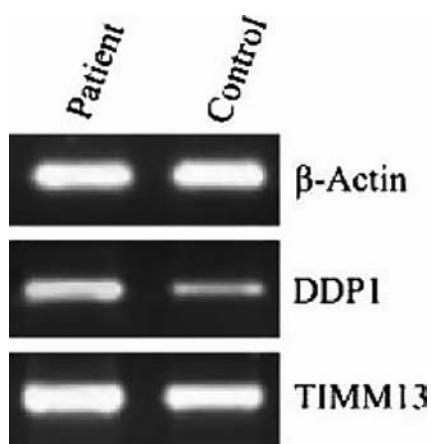
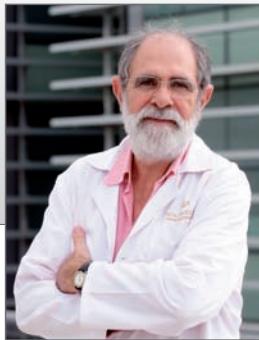


Figura 2. Identificación de un caso de síndrome de Mohr Tranebjærg debido a una nueva mutación patogénica en el gen TIM8A(DDP1) (c.112C>T, pGln38X).

Figure 2. Identification of a case of Mohr Tranebjærg's Syndrom produced by a new pathogenic mutation in the TIM8A(DDP1) gene (c.112C>T, pGln38X).



Departamento · Department

Biología Celular, Molecular y Genética Cellular, Molecular and Genetic Biology

4.3.10

Laboratorio · Laboratory

Reconocimiento Molecular · Molecular Recognition

Responsable · Team Leader: Javier Cervera Miralles (cervera@cipf.es)

96



DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD INVESTIGADORA

La mayoría de los organismos superiores incluyendo al hombre detoxifican el exceso de amonio producido en el catabolismo de los aminoácidos en forma de urea a través del ciclo llamado de la urea. La carbamil fosfato sintetasa I (CPS I) cataliza el primer paso de este ciclo que, justamente, está regulado por el activador esencial de la CPS I: el N-acetylglutamato (NAG), sin el que la enzima no tiene actividad. Así, los déficits de CPS I y de NAG sintasa -la enzima que proporciona el indispensable NAG- constituyen errores metabólicos congénitos que cursan, de manera indistinguible y con grave riesgo para la vida, con hiperamonemia. Ahora, hemos identificado mediante procedimientos de "docking" el sitio y el modo de unión de NAG y de su análogo Carbaglu®, el fármaco utilizado como terapia sustitutiva cuando falla la producción de NAG, a partir de la estructura cristalina del dominio C-terminal de la CPSI humana. Nuestro hallazgo lo hemos confirmado por estudios en CPSI de mutagénesis dirigida y de marcado de fotoafinidad con CINAG. Estos estudios permiten identificar pacientes con déficit de CPSI por fallos en la unión de NAG y, como hemos observado, diseñar activadores adaptados a mutaciones específicas del sitio, abriendo así la puerta a terapias a medida para mutaciones clínicas del déficit de CPSI que afecten la unión de NAG. Además, estamos realizando un estudio dirigido a determinar el carácter patogénico o no de las mutaciones conocidas en CPSI. Particularmente, hemos analizado aquellas localizadas en el dominio de la enzima que une NAG.

RESEARCH SUMMARY

Ureotelic animals including human beings detoxify excess of ammonia proceeding from the catabolism of the amino acids as urea through the urea cycle. Carbamoyl phosphate synthetase I (CPSI) catalyses the first step of this cycle. N-acetylglutamate (NAG), the essential activator of CPSI, regulates the production of urea. Consequently, the deficiency of both CPSI and NAG synthase, the enzyme that synthesizes the indispensable activator of CPSI, are inborn errors of the metabolism that causes life-threatening congenital hyperammonaemia. Using flexible docking techniques we have identified the site and way of binding NAG and of its analogue Carbaglu®, the drug used as alternative therapy when the NAG production is deficient. We have modelled the NAG in a cavity from the crystal structure of human CPSI C-terminal domain. The site and binding mode is supported by site-directed mutagenesis and photoaffinity labelling with CINAG in CPSI. Our findings open the way to the identification of CPSI-deficiency patients carrying NAG site mutations, and to the possibility of tailoring the activator to fit a given NAG site mutation. In addition, we are checking the pathogenic character of clinical mutations in CPSI deficiency, particularly mutations affecting its allosteric domain, in which NAG binds.



LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

- Hacia el conocimiento de las relaciones entre estructura, función, regulación y patología de carbamilfosfato sintetasa 1 y de pirrolina-5-carboxilato sintasa humanas.
- Reconocimiento molecular: tecnología phage display e hibridomas.

LINES OF RESEARCH

- To understand the relationship between structure, function, regulation and pathology of the human enzymes carbamoyl phosphate synthetase 1 and pyrroline 5 carboxylate synthase.
- Molecular recognition: phage display and hybridoma technology.

1. PRESENTATION

2. INTRODUCTION

3. GOVERNING BODIES

4. SCIENTIFIC PROGRAMMES

REGENERATIVE MEDICINE

Net Stem Cell Bank
Molecular Neurotechnology
Biomaterials

HESC/PSC Differentiation

Epigenetic Architecture

Cellular Reprogramming

Cardioregeneration

Cellular Morphology

Cytomics

Stem Cell Differentiation

DRUG DISCOVERY

Sensory Biology

RNA Transport

Epithelial Cell Biology

Peptides and Proteins

Structural Biology

Organic Molecules

Mol. Structure and Simulation

Polymer Therapeutics

Bioinformatics and Genomics

BIOMEDICINE

Molecular Biology of Cancer

Cellular and Molecular Biology

Neurobiology

Cellular Pathology

Multiple Sclerosis

Autoimmune Pathology

Cellular Biology

Molecular Genetics

Cellular Organisation

Molecular Recognition

TECHNOLOGICAL SERVICES

Proteomics

Sequencing

Microarray Analysis

Peptide Synthesis

Electron Microscopy

Molecular Screening

Confocal Microscopy

Nuclear Magnetic Resonance

Radioactivity Protection

5. SCIENTIFIC ACTIVITY

Scientific production

Competitive financing

Scientific collaboration

Awards

6. FACTS AND FIGURES

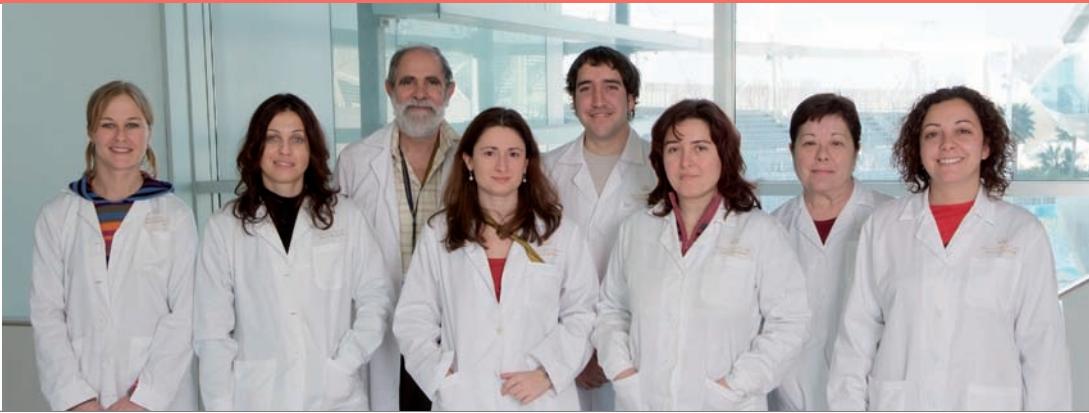
Personnel and administration

Training programme

Sponsorship and donations

Science outreach activities

Presence in the press



**Equipo Investigador
Research Team**

Investigadores · Researchers

Ana Isabel Martínez Pérez-Romero
Jesús Rodríguez Díaz
Isabel Pérez Arellano

Predoctorales · Pre-doctoral students

Roberto Gozalbo Rovira
Carmen Díez Fernández

Técnicos · Technicians

Francisca Ripoll Ivars
Satu Paulina Pekkala

97

Colaboradores · Collaborators

Belén Barcelona Andrés

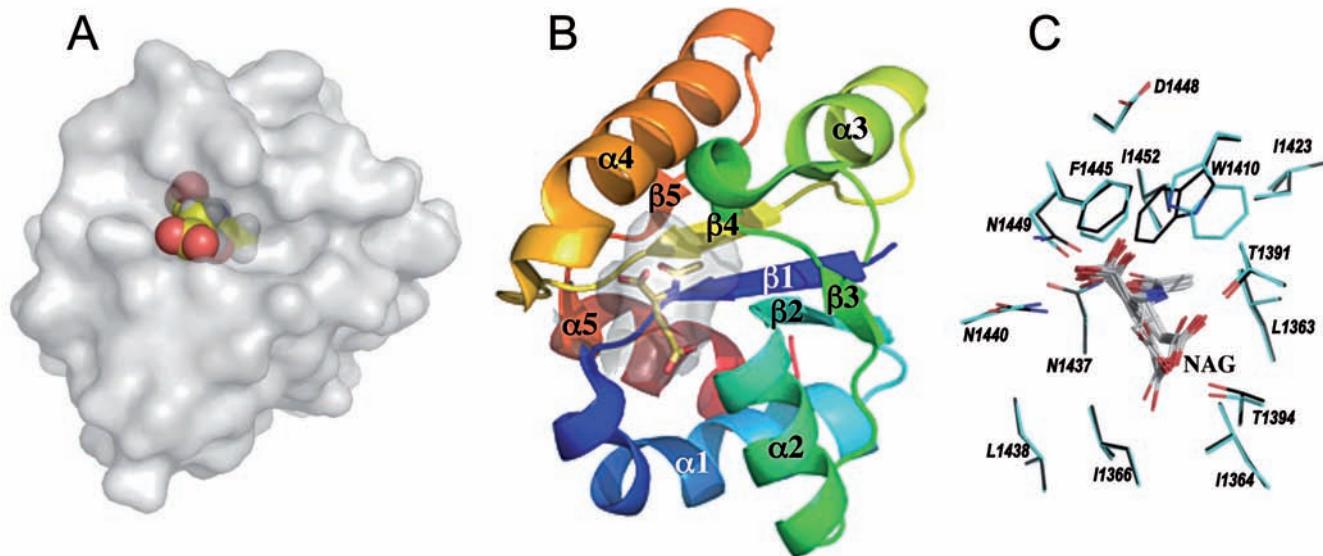


Figura. Sitio de NAG en el dominio regulador de la CPS1. A) Representación de superficie del dominio regulador de CPS1 mostrando el bolsillo que contiene una molécula de NAG (en esferas) unida de acuerdo con los resultados de docking mostrados en C. B) Elementos de estructura secundaria del dominio regulador y ubicación del bolsillo mostrado en representación de superficie semitransparente contenido la molécula de NAG. C) Docking de NAG a CPS1.

Figure. NAG location in the regulatory domain of CPS1 . A) Representation of the surface of CPS1 regulator y domain showing the pocket which contains a NAG molecule (sphere) attached as a results of the docking as shown in C. B) Secondary structure elements of the regulator y domain and location of the pocket shown as a representation of semi transparent surface where theNAG molecule is contained . C) Docking from NAG to CPS1.

PUBLICACIONES 2009 · PUBLICATIONS 2009

1. Pekkala S, Martínez AI, Barcelona B, Gallego J, Bendala E, Yefimenko I, Rubio V, Cervera J. Structural insight on the control of urea synthesis: identification of the binding site for N-acetyl-L-glutamate, the essential allosteric activator of mitochondrial carbamoyl phosphate synthetase. Biochem J. 2009 Nov 11;424(2):211-20.

1. PRESENTATION

2. INTRODUCTION

3. GOVERNING BODIES

4. SCIENTIFIC PROGRAMMES

REGENERATIVE MEDICINE

Nat. Stem Cell Bank
Molecular Neurotechnology
Biomaterials
hESC/iPSC Differentiation
Epigenetic Architecture
Cellular Reprogramming
Cardiogenesis
Cellular Morphology
Cytomics
Stem Cell Differentiation

DRUG DISCOVERY

Sensory Biology
RNA Transport
Epithelial Cell Biology
Peptides and Proteins
Structural Biology
Organic Molecules
Mol. Structure and Simulation
Polymer Therapeutics
Bioinformatics and Genomics

BIOMEDICINE

Molecular Biology of Cancer
Cellular and Molecular Biology
Neurobiology
Cellular Pathology
Multiple Sclerosis
Autoimmune Pathology
Cellular Biology
Molecular Genetics
Cellular Organisation
Molecular Recognition

TECHNOLOGICAL SERVICES

Proteomics
Sequencing
Microarray Analysis
Peptide Synthesis
Electron Microscopy
Molecular Screening
Confocal Microscopy
Nuclear Magnetic Resonance
Radioactivity Protection

5. SCIENTIFIC ACTIVITY

Scientific production
Competitive financing
Scientific collaboration
Awards

6. FACTS AND FIGURES

Personal and administration
Training programme
Sponsorship and donations
Science outreach activities
Presence in the press

4.4

Programas Científicos · *Scientific Programmes*

Servicios Tecnológicos *Technological Services*

Los 10 servicios tecnológicos del CIPF dan servicio a los laboratorios los tres programas así como a grupos de otros centros de investigación, instituciones, universidades y hospitales. Las unidades que forman parte del área de Servicios Tecnológicos son las siguientes:

- Proteómica
- Secuenciación
- Bioinformática
- Análisis de Microarrays
- Síntesis de Péptidos
- Microscopía Electrónica
- Cribado
- Microscopía Confocal
- Resonancia Magnética Nuclear
- Protección Radiológica

The CIPF's 10 technological services support the laboratories which belong to its three programmes as well as groups from other research centres, institutions, universities and hospitals. The units that form part of the Technological Services area as follows:

- Proteomics
- Sequencing
- Bioinformatics
- Microarray Analysis
- Peptide Synthesis
- Electron Microscopy
- Molecular Screening
- Confocal Microscopy
- Nuclear Magnetic Resonance
- Radiation Protection





Departamento · Department

Proteómica Proteomics

4.4.1

Responsable · Team Leader: **Manuel M. Sánchez del Pino (mspino@cipf.es)**



DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD

100

La actividad fundamental del Servicio de Proteómica consiste en proporcionar apoyo a los investigadores tanto mediante el análisis de muestras como mediante el asesoramiento en aspectos relativos a proteómica y química de proteínas. En este sentido y con objeto de mejorar la calidad, los protocolos y las técnicas utilizadas, el Servicio de Proteómica participa muy activamente con ProteoRed en distintas pruebas de estandarización y / o carácter técnico. En 2009 hemos participado en experimentos multicentro de expresión diferencial así como en experimentos de proteómica cualitativa patrocinados por la ABRF (The Association of Biomolecular Resource Facilities, USA). Además de las actividades como servicio, también desarrollamos líneas de investigación propias en las que se emplean las técnicas de proteómica para:

- La caracterización estructural de proteínas de interés biomédico así como de las interacciones proteína-proteína.
- La identificación de biomarcadores para la detección precoz del cáncer de vejiga. Esta línea de investigación se realiza en colaboración con el Servicio de Urología y el de Patología del Hospital Lluís Alcanyís.

DESCRIPTION OF ACTIVITY

The main activity of the Proteomics Core Facility is to provide technical support and consultation on proteomics and protein chemistry to research groups both at the CIPF and externally. In order to improve the quality of the service and methodologies used, we participate very actively in technical and standardisation activities within ProteoRed. In 2009, we participated in ProteoRed's multicentre differential expression experiment as well as in a qualitative proteomics experiment promoted by the ABRF (The Association of Biomolecular Resource Facilities, USA). Further to the activities the service provides, the laboratory is also developing its own research projects where we use a proteomics approach in the structural characterisation of proteins and protein-protein interactions with biomedical interest and the discovery of biomarkers for the early detection of bladder cancer. The latter project is carried out in collaboration with the Urology and Pathology departments of the Lluís Alcanyís Hospital.

SERVICIOS · ACTIVIDADES / SERVICES · ACTIVITIES

- Identificación de proteínas
- Determinación de peso molecular
- Purificación y caracterización de proteínas
- Identificación de modificaciones posttraduccionales
- Análisis de expresión diferencial mediante DIGE y marcaje isotópico (iTRAQ)
- Análisis mediante electroforesis bidimensional
- Tinciones
- Protein identification
- Molecular weight determination
- Protein purification and characterisation
- Identification of post-translational modifications
- Differential expression analysis by DIGE and isotopic labeling (iTRAQ).
- Analysis by bidimensional electrophoresis
- Staining

USUARIOS / USERS

Procedencia de los Usuarios del Servicio de Proteómica:

Los usuarios nacionales del Servicio de Proteómica del Centro de Investigación Príncipe Felipe constituyen el 96% del total de servicios realizados, mientras que los usuarios internacionales representarían el 4% restante. De los usuarios nacionales, el 42% son del propio CIPF, mientras que un 55% provienen de instituciones públicas y el 3% de privadas.

1. PRESENTATION

2. INTRODUCTION

3. GOVERNING BODIES

4. SCIENTIFIC PROGRAMMES

REGENERATIVE MEDICINE
Nat. Stem Cell Bank
Molecular Neurotechnology
Biomaterials
HESC/iSC Differentiation
Epigenetic Architecture
Cellular Reprogramming
Cardioregeneration
Cellular Morphology
Cytomics
Stem Cell Differentiation

DRUG DISCOVERY
Sensory Biology
RNA Transport
Epithelial Cell Biology
Peptides and Proteins
Structural Biology
Organic Molecules
Mol. Structure and Simulation
Polymer Therapeutics
Bioinformatics and Genomics

BIOMEDICINE
Molecular Biology of Cancer
Cellular and Molecular Biology
Neurobiology
Cellular Pathology
Multiple Sclerosis
Autoimmune Pathology
Cellular Biology
Molecular Genetics
Cellular Organisation
Molecular Recognition

TECHNOLOGICAL SERVICES
Proteomics
Sequencing
Microarray Analysis
Peptide Synthesis
Electron Microscopy
Molecular Screening
Confocal Microscopy
Nuclear Magnetic Resonance
Radioactivity Protection

5. SCIENTIFIC ACTIVITY
Scientific production
Competitive financing
Scientific collaboration
Awards

6. FACTS AND FIGURES
Personnel and administration
Training programme
Sponsorship and donations
Science outreach activities
Presence in the press



**Equipo Investigador
Research Team**

Responsable Técnico · Head Technician

M. Luz Valero Rustarazo

Investigadores · Researchers

María Jesús García Murria

Técnicos · Technicians

Laura Cantero Gómez-Salazar
Esther Dionís Martí
Virginia Rejas Villalba

101

The national users of the CIPF Proteomics Service make up 96% of the total services carried out, while international users represent the other 4%. Out of the national users, 42% come from the CIPF itself, while 55% come from public institutions and 3% from private.

Usuarios públicos / Public users

Fundación para la Investigación Centro de Investigación Hospital Universitario La Fe, Valencia
Instituto de Biomedicina de Valencia IBV-CSIC
Universitat de València
Instituto de Agroquímica y Tecnología de Alimentos IATA-CSIC, Valencia
Universidad Cardenal Herrera CEU, Valencia
Universidad Politécnica de Valencia
Instituto de Biología Molecular y Celular de Plantas IBMCP-CSIC, Valencia
Instituto Nacional de Investigación y Tecnología Agraria y Alimentaria INIA
Fundació irsiCaixa, Barcelona
Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla
Instituto Biomedicina de Sevilla IBIS, Fundación Reina Mercedes
Instituto de Bioquímica Vegetal y Fotosíntesis IBVF-CSIC, Sevilla
Universidad de Granada
Universidad de Salamanca
Instituto de Recursos Naturales y Agrobiología de Salamanca IRNASA- CSIC
Universidad de Helsinki, División de Farmacología y Toxicología

Usuarios privados / Private users

Agrenvec S.L 'Private'
Complix 'Private'

PUBLICACIONES 2009 · PUBLICATIONS 2009

1. Laserna EJ, Valero ML, Sanz L, del Pino MM, Calvete JJ, Baretto D. Proteomic analysis of phosphorylated nuclear proteins underscores novel roles for rapid actions of Retinoic Acid in the regulation of mRNA splicing and translation. Mol Endocrinol. 2009 Nov;23(11):1799-814.
2. Tenorio-Laranga J, Valero ML, Männistö PT, Sánchez del Pino M, García-Horsman JA. Combination of snap freezing, differential pH two-dimensional reverse-phase high-performance liquid chromatography, and iTRAQ technology for the peptidomic analysis of the effect of prolyl oligopeptidase inhibition in the rat brain. Anal Biochem. 2009 Oct 1;393(1):80-87.
3. Bech-Serra JJ, Borthwick A, Colomé N; ProteoRed Consortium, Albar JP, Wells M, Sánchez del Pino M, Canals F. A multi-laboratory study assessing reproducibility of a 2D-DIGE differential proteomic experiment. J Biomol Tech. 2009 Dec;20(5):293-6.



Secuenciación Sequencing

4.4.2

Responsable · Team Leader: Sonia Prado López (spradol@cipf.es)

Técnico · Technician: Jorge Juan Sellés Martínez

102



DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD

El servicio de secuenciación del CIPF proporciona el acceso a la secuenciación automática de alta calidad a investigadores y sus equipos. Para la separación electroforética capilar se emplea el equipo 3730XL de Applied Biosystems. El servicio es el responsable del marcaje fluorescente de las muestras mediante PCR, así como de la limpieza de los productos de reacción, eliminando de este modo, los ddNTPs que no se han incorporado en la misma. El secuenciador está dotado de un array de 96 capilares, que permite obtener secuencias de hasta 850 pb por reacción. Los resultados obtenidos se suministran al usuario vía Web, adjuntándose el electroferograma junto con un archivo de texto estándar. Actualmente ofrecemos nuestros servicios a los miembros del CIPF así como a otros centros, universidades, hospitales y entidades sin ánimo de lucro.

DESCRIPTION OF ACTIVITY

The CIPF Sequencing Facility provides access to high quality automatic sequencing for researchers and their teams. Capillary electrophoretic separation of completed cycle sequencing reactions is carried out using the Applied Biosystems 3730XL. The service is responsible for the fluorescent labelling of products by cycle sequencing PCR, as well as the clean-up of reaction products to remove unincorporated fluorescent ddNTPs. The machine is fitted with a 96 capillary array that generates read lengths in excess of 850 bases. The sequence data is supplied to the researcher via the Web, as an electropherogram together with a standard text file. We currently offer our service to CIPF researchers as well as other centres, universities, hospitals and non-profit organisations.

SERVICIOS · ACTIVIDADES / SERVICES · ACTIVITIES

- Secuenciación: el servicio realiza la reacción de secuencia, purificación de la reacción de secuencia y la electroforesis de las muestras de ADN.
- Secuenciación y edición: se secuencian y editan las muestras. La edición implica repasar los datos proporcionados por el secuenciador mejorando la exactitud de la secuencia mediante el empleo de algoritmos avanzados.
- Análisis de fragmentos: Este servicio proporciona la electroforesis y la asignación de tamaños, empleando para ello la versión 3.7 del software GeneMapper de Applied Biosystems.
- *Sequencing: The service offers cycle sequencing and electrophoresis of DNA samples.*
- *Sequencing and Editing: The Facility provides cycle sequencing, electrophoresis and editing of DNA samples. Editing involves reviewing the data provided by the sequencer and making any changes necessary to improve the accuracy of the sequence using advanced algorithms.*
- *Fragment Analysis: This service provides electrophoresis and sizing of DNA samples using ABI GeneMapper software v3.7.*

1. PRESENTATION

2. INTRODUCTION

3. GOVERNING BODIES

4. SCIENTIFIC PROGRAMMES

REGENERATIVE MEDICINE
*Nat. Stem Cell Bank
Molecular Neurotechnology
Biomaterials
HESC/iSC Differentiation
Epigenetic Architecture
Cellular Reprogramming
Cardioregeneration
Cellular Morphology
Cytomics
Stem Cell Differentiation*

DRUG DISCOVERY
*Sensory Biology
RNA Transport
Epithelial Cell Biology
Peptides and Proteins
Structural Biology
Organic Molecules
Mol. Structure and Simulation
Polymer Therapeutics
Bioinformatics and Genomics*

BIOMEDICINE
*Molecular Biology of Cancer
Cellular and Molecular Biology
Neurobiology
Cellular Pathology
Multiple Sclerosis
Autoimmune Pathology
Cellular Biology
Molecular Genetics
Cellular Organisation
Molecular Recognition*

TECHNOLOGICAL SERVICES
*Proteomics
Sequencing
Microarray Analysis
Peptide Synthesis
Electron Microscopy
Molecular Screening
Confocal Microscopy
Nuclear Magnetic Resonance
Radioactivity Protection*

5. SCIENTIFIC ACTIVITY
*Scientific production
Competitive financing
Scientific collaboration
Awards*

6. FACTS AND FIGURES
*Personnel and administration
Training programme
Sponsorship and donations
Science outreach activities
Presence in the press*

USUARIOS / USERS

Entre los usuarios del servicio de secuenciación del CIPF, se encuentran grupos pertenecientes al propio centro, el (84%). Así como, La Universidad de Valencia (10%), la Universidad de Alicante (3%), y la Fundación Hospital Provincial de Castelló (3%).

The current users of the CIPF Sequencing facility are: CIPF researchers (84%), as well as groups from Valencia University (10%), Alicante University and Castellón Provincial Hospital Foundation (3%).

OTROS / OTHERS

El servicio está dotado del equipo 3730XL de Applied Biosystems y también de un equipo de Real Time, el LC 480 de Roche. Este último es un equipo de uso común pero ofrecemos en todo momento soporte a los usuarios, tanto en el diseño experimental, como en el manejo de los softwares de análisis.

The facility also has a Real time machine, the Roche LC 480. This equipment is freely accessible to all CIPF researchers and we offer support to users in experimental design and in management of the analysis software.



Análisis de Microarrays Microarray Analysis

4.4.3

Responsable · Team Leader: David Blesa Jarque (dblesa@cipf.es)

Técnico · Technician: Laura Ramírez Jiménez

104



DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD

El Servicio utiliza la tecnología de Microarrays para apoyar a grupos de investigación del CIPF y de Institutos, Hospitales y Universidades de la Comunidad Valenciana y del resto de España. El Servicio, junto con el Departamento de Bioinformática, ofrece soluciones genómicas de análisis de expresión génica, variación en número de copias (CGH), inmunoprecipitado de cromatina (ChIP) y análisis de miRNAs entre otras. Además, el Servicio desarrolla investigación por medio de colaboración con varios grupos de investigación.

En 2009 se han realizado 50 servicios de 32 solicitudes para las que se han hibridado aproximadamente 350 arrays, analizado 600 muestras o realizado otros servicios como el diseño de arrays a medida. El 44% de las solicitudes provienen del CIPF para el que se realizan el 50% de los servicios. Este año se ha ofrecido la extracción de ácidos nucleicos con kits comerciales para complementar la oferta de hibridación y análisis.

DESCRIPTION OF ACTIVITY

The service uses microarray technology to support CIPF research groups as well as groups from other research centres, hospitals and universities in the Valencian Community and Spain. In collaboration with the Bioinformatics Department we offer genomic analysis solutions for gene expression, copy number variation, chromatin immunoprecipitation and miRNA analysis. We also collaborate with several research groups in basic and applied research.

During 2009, 50 services from 32 requests were processed. Around 350 arrays were hybridised and a further 600 samples were QC analysed. Other services, like custom microarray design, have also been carried out. Out of these, 44% of requests and 50% of services belonged to CIPF groups. This year, nucleic acid extraction processes has been offered to complement hybridisation and analysis services to those laboratories that lack the necessary premises.

SERVICIOS · ACTIVIDADES / SERVICES · ACTIVITIES

- Extracción de ADN y/o ARN de tejidos animales
- Control de calidad de muestras de ADN y ARN
- Microarrays: Asesoramiento en el diseño experimental
- Microarrays: Presupuestos e informes de capacidad técnica
- Microarrays: Análisis de expresión génica (GE)
- Microarrays: Análisis de hibridación genómica comparada (aCGH)
- Microarrays: Análisis de localización (ChIPonChip)
- Microarrays: Análisis de expresión génica de microRNAs
- Microarrays: Análisis de metilación de ADN
- Microarrays: Diseño, obtención y análisis de arrays a medida (GE, aCGH, ChIPonChip)
- Microarrays: Análisis de datos de aCGH, ChIPonChip, GE y expresión de miRNA
- Cariotipado de muestras humanas (solo para el CIPF)
- DNA and/or RNA extraction from animal tissues
- DNA and RNA samples QC
- Microarrays: Advice regarding experimental design
- Microarrays: Budget estimation and technical capability reports
- Microarrays: Analysis of gene expression (GE)
- Microarrays: Analysis of comparative genomic hybridisation (aCGH)
- Microarrays: Location analysis (ChIPonChip)
- Microarrays: Analysis of microRNA gene expression
- Microarrays: DNA methylation analysis
- Microarrays: Design, procurement and analysis of custom arrays (GE, aCGH, ChIPonChip)
- Microarrays: Data aCGH, ChIPonChip, GE and miRNA analysis
- Karyotyping of human samples (only for CIPF groups)

1. PRESENTATION

2. INTRODUCTION

3. GOVERNING BODIES

4. SCIENTIFIC PROGRAMMES

REGENERATIVE MEDICINE

Nat. Stem Cell Bank

Molecular Neurotechnology

Biomaterials

HESC/PSC Differentiation

Epigenetic Architecture

Cellular Reprogramming

Cardioregeneration

Cellular Morphology

Dynamics

Stem Cell Differentiation

DRUG DISCOVERY

Sensory Biology

RNA Transport

Epithelial Cell Biology

Peptides and Proteins

Structural Biology

Organic Molecules

Mol. Structure and Simulation

Polymer Therapeutics

Bioinformatics and Genomics

BIOMEDICINE

Molecular Biology of Cancer

Cellular and Molecular Biology

Neurobiology

Cellular Pathology

Multiple Sclerosis

Autoimmune Pathology

Cellular Biology

Molecular Genetics

Cellular Organisation

Molecular Recognition

TECHNOLOGICAL SERVICES

Proteomics

Sequencing

Microarray Analysis

Peptide Synthesis

Electron Microscopy

Molecular Screening

Confocal Microscopy

Nuclear Magnetic Resonance

Radiactivity Protection

5. SCIENTIFIC ACTIVITY

Scientific production

Competitive financing

Scientific collaboration

Awards

6. FACTS AND FIGURES

Personnel and administration

Training programme

Sponsorship and donations

Science outreach activities

Presence in the press

USUARIOS / USERS

Los usuarios internos representan el 55%, siendo el 45% restante de organismos públicos de investigación. Las entidades con las que más se ha trabajado son el Hospital La Fe de Valencia, varios Departamentos de la Universidad de Valencia, Centros del CSIC y varios Hospitales del SNS en Tarragona, Murcia y Toledo.

CIPF applicants represent 55% of the Microarray Analysis Service users. Researchers from the Hospital La Fe, Valencia, several departments of the University of Valencia, various CSIC Centres and some SNS Hospitals have been the principal external users.

EQUIPAMIENTO / EQUIPMENT

La dotación de equipos del servicio es la siguiente:

105

- Agilent Scanner G2505B
- 2100 Bioanalyzer
- NanoDrop ND-1000
- Hybridization Station TECAN HS4800 Pro
- Software de análisis: GeneSpring GX10 (GE y miRNA) y Genomic Workbench (módulo de CGH y ChIPonChip)
- Microscopio Olympus BX41 y software de cariotipado CytoVision

The service is equipped with the following apparatus:

- *Agilent Scanner G2505B*
- *2100 Bioanalyzer*
- *NanoDrop ND-1000*
- *Hybridization Station TECAN HS4800 Pro*
- *Software for data analysis: GeneSpring GX10 (GE and miRNA) and Genomic Workbench (CGH and ChIPonChip modules)*
- *Microscope Olympus BX41 and CytoVision karyotyping software*

PUBLICACIONES 2009 • PUBLICATIONS 2009

1. Blesa D, Mollejo M, Ruano Y, de Lope AR, Fiano C, Ribalta T, Garcia JF, Campos-Martin Y, Hernandez-Moneo JL, Cigudosa JC, Melendez B. Novel genomic alterations and mechanisms associated with tumor progression in oligodendrogloma and mixed oligoastrocytoma. *J Neuropathol Exp Neurol.* 68 (3): 274-85 (2009).



Síntesis de Péptidos *Peptide Synthesis*

4.4.4

Responsable · Team Leader: Enrique Pérez Payá (eperez@cipf.es)

Técnico · Technician: Ana Giménez Giner (agimgi@cipf.es)

106



DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD

El principal objetivo científico del servicio de síntesis de péptidos es el de dar un soporte científico a la investigación, tanto a los grupos de investigación del CIPF como a usuarios externos, ya sean centros de investigación públicos, privados o empresas. De igual modo también es objetivo del laboratorio el desarrollo e incorporación de nuevas técnicas de síntesis y tratamiento post-síntesis de péptidos, así como la constante actualización de los equipos y de los conocimientos emergentes en el área.

La integración de la investigación biomédica con las nuevas tecnologías ocupa un lugar central en el programa de investigación y desarrollo del CIPF.

El servicio de síntesis de péptidos se creó en junio de 2003 en la Fundación Valenciana de Investigaciones Biomédicas. En este periodo de tiempo la demanda de péptidos sintéticos, y por tanto la producción, ha ido incrementándose anualmente.

Durante el 2009, el servicio ha sintetizado péptidos destinados a dar soporte científico a diferentes líneas de investigación, algunas de las cuales se citan a continuación:

- Neurotoxinas derivadas de venenos de serpientes
- Diseño y síntesis de dominios aislados de estructura
- Ciclinas
- Apoptosis

DESCRIPTION OF ACTIVITY

The main objective of the peptide synthesis service is to provide CIPF researchers and external, public and private research centres and companies with the necessary support in this area. We also aim to develop and incorporate new techniques for synthesis and postsynthesis treatment of peptides, as well as to constantly update equipment and our knowledge in this area.

The use of new technologies in biomedical research is an important part of the research and development programme at the CIPF. Since the creation of the service in 2003 the number of peptides synthesised has increased on an annual basis.

During 2009 the service has synthesised peptides for different lines of research such as:

- *Snakes venom neurotoxins derivatives*
- *Design and synthesis of isolated domains of proteins*
- *Cyclins*
- *Apoptosis*

SERVICIOS · ACTIVIDADES / SERVICES · ACTIVITIES

- Síntesis de péptidos en fase sólida utilizando la química Fmoc, a pequeña y mediana escala.
- Análisis y purificación de los péptidos (grado pureza desde 70% hasta 95%).
- Liofilización.
- Determinación PM.
- *Fmoc-based solid phase peptide synthesis, on a small to medium scale.*
- *Peptide analysis and purification (degree of purity from 70% to 95%).*
- *Lyophilization.*
- *MW determination.*

1. PRESENTATION

2. INTRODUCTION

3. GOVERNING BODIES

4. SCIENTIFIC PROGRAMMES

REGENERATIVE MEDICINE
Not. Stem Cell Bank
Molecular Neurotechnology
Biomaterials
HESC/iSC Differentiation
Epigenetic Architecture
Cellular Reprogramming
Cardioregeneration
Cellular Morphology
Cytomics
Stem Cell Differentiation

DRUG DISCOVERY
Sensory Biology
RNA Transport
Epithelial Cell Biology
Peptides and Proteins
Structural Biology
Organic Molecules
Mol. Structure and Simulation
Polymer Therapeutics
Bioinformatics and Genomics

BIOMEDICINE
Molecular Biology of Cancer
Cellular and Molecular Biology
Neurobiology
Cellular Pathology
Multiple Sclerosis
Autoimmune Pathology
Cellular Biology
Molecular Genetics
Cellular Organisation
Molecular Recognition

TECHNOLOGICAL SERVICES
Proteomics
Sequencing
Microarray Analysis
Peptide Synthesis
Electron Microscopy
Molecular Screening
Confocal Microscopy
Nuclear Magnetic Resonance
Radioactivity Protection

5. SCIENTIFIC ACTIVITY
Scientific production
Competitive financing
Scientific collaboration
Awards

6. FACTS AND FIGURES
Personnel and administration
Training programme
Sponsorship and donations
Science outreach activities
Presence in the press

- Modificaciones post-síntesis.
- MODIFICACIONES:
 - Acetilación extremo N-terminal.
 - Amidación extremo C-terminal.
 - Biotinilización extremo N-terminal.
 - Derivatización con sondas fluorescentes en extremo C y N Terminal.
 - Ciclación de péptidos mediante puentes disulfuro.
 - Miristoilización extremo N-terminal.
 - Fosforilación de Ser, Thr y Tyr.
- Post-synthesis modifications.
- MODIFICATIONS:
 - *N-terminus acetylation.*
 - *C-terminus amidation.*
 - *N-terminus biotinylation.*
 - *Derivation with fluorescent probes in the C and N-terminus.*
 - *Cyclization of peptides through disulfide bonds.*
 - *N-terminus myristylation.*
 - *Phosphorylated peptides.*

USUARIOS / USERS

El Servicio de Síntesis de Péptidos del CIPF atiende principalmente a los requerimientos de usuarios internos (95 %). Los usuarios externos pertenecientes a entidades públicas representan el 4% (Universidades de Valencia y del País Vasco) mientras que los pertenecientes a entidades privadas constituirían el 1% restante.

The CIPF Peptide Synthesis Service mainly attends to the needs of internal users (95%). The external users from public institutions represent 4% (the Universities of Valencia and the Basque Country), while users from private institutions make up the remaining 1%.

107

EQUIPAMIENTO / EQUIPMENT

- Sintetizador de péptidos modelo 433A (Applied Biosystems): Síntesis de péptidos en fase sólida a diferentes escalas (0, 1 mmol-0,25 mmol).
- HPLC analítico inyección automática L-2400 elite LaChrom (VWR): Análisis cualitativo de péptidos y proteínas.
- HPLC analítico inyección automática Diode Array Detector L-2450 Elite LaChrom (VWR): Análisis cualitativo de péptidos y proteínas.
- HPLC analítico inyección manual Diode Array Detector L-2450 y detector de fluorescencia: Análisis cualitativo de péptidos y proteínas.
- HPLC semipreparativo inyección manual L-7400 LaChrom (VWR): purificación a pequeña escala de péptidos sintéticos y moléculas orgánicas.
- HPLC preparativo P-320 LaPrep (VWR): purificación a pequeña y mediana escala de péptidos sintéticos y moléculas orgánicas.
- Liofilizador Criodos (Telstar): liofilización de péptidos, proteínas y moléculas orgánicas.
- Liofilizador Lioalfa 6 (Telstar): liofilización de péptidos, proteínas y moléculas orgánicas.
- Espectrofotómetro ThermoSpectronic: análisis cualitativo de péptidos y proteínas.
- *Peptide synthesizer mod. 433A (Applied Biosystems): Solid phase peptide synthesis on different scales (0,1 mmol – 0,25 mmol)*
- *Analytical HPLC L-2400 elite (with automatic injector) LaChrom (VWR): qualitative peptide and protein analysis.*
- *Analytical HPLC with automatic injector and diode array detector L-2450 Elite LaChrom (VWR): qualitative peptide and protein analysis.*
- *Analytical HPLC with manual injector and diode array detector L-2450 and fluorescence detector: qualitative peptide and protein analysis.*
- *Semi-preparative HPLC (manual injector) L-7400 LaChrom (VWR): low scale purification of synthetic peptides and organic molecules.*
- *Preparative HPLC P-320 LaPrep (VWR): low/medium scale purification of synthetic peptides and organic molecules.*
- *Lyophilizer Cryode (Telstar): peptide, protein and organic molecule lyophilization.*
- *Lyophilizer Lioalfa 6 (Telstar): peptide, protein and organic molecule lyophilization.*
- *Thermo Spectronic Spectrophotometer: qualitative peptide and protein analysis.*



Microscopía Electrónica Electron Microscopy Service

4.4.5

Responsable · Team Leader: Jose Hernández Yago (hernan@cipf.es)

Técnico · Technician: Mario Soriano Navarro

108



DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD

El Servicio de Microscopía Electrónica tiene como objetivo dar soporte a las necesidades de los grupos del CIPF que requieran del uso del microscopio electrónico de transmisión (MET) para el desarrollo de su investigación. Se cuenta para ello con el equipamiento y asesoramiento técnico necesarios para la correcta preparación de las muestras y su posterior observación al microscopio electrónico.

El MET permite obtener imágenes a grandes aumentos y alta resolución, tanto en formato fotográfico como digital, de la ultraestructura de cualquier muestra biológica –tejidos, células cultivadas, microorganismos, orgánulos celulares, virus– así como la visualización de macromoléculas y polímeros.

DESCRIPTION OF ACTIVITY

The Electron Microscopy Service attends to the demands of CIPF researchers who require of the transmission electron microscopy (TEM) to carry out their research. The Service includes personnel for technical assessment in sample preparation techniques in order to optimise their further study by TEM.

This technique allow us to obtain high resolution images of the ultrastructure of any biological sample –tissues, cultured cells, micro-organisms, cell organelles, viruses- as well as to visualise macromolecules and polymers.

SERVICIOS · ACTIVIDADES / SERVICES · ACTIVITIES

- Asesoramiento y discusión de los protocolos a utilizar para procesar las muestras.
- Fijación, deshidratación e inclusión de las muestras en resinas: Polimerización y ultramicrotomía.
- Técnicas de criosustitución e inclusión en resinas hidrofilicas: Obtención de muestras biológicas por congelación y sustitución del agua mediante un disolvente orgánico en condiciones de congelación. Inclusión en Lowicryl y polimerización por radiación UV.
- Técnicas de tinción negativa.
- Autoradiografía de alta resolución: Aplicación de emulsiones fotográficas y posterior revelado de las mismas, para la observación de diferentes procesos celulares llevados a cabo utilizando precursores radiactivos adecuados.
- Técnicas inmunocitoquímicas para microscopía electrónica (inmuno-oro).
- Obtención de cortes semifinos y/o ultrafinos (ultramicrotomía): Realización de cortes semifinos para microscopía óptica y de cortes ultrafinos, ambos con cuchillas de diamante. Utilización de la criocámara si la técnica así lo requiere.
- Obtención de cuchillas de vidrio para ultramicrotomía.
- Observación de las muestras en el microscopio electrónico y obtención de imágenes para su estudio.
- *Assessment and discussion of the adequate procedures for an optimal study of the samples.*
- *Fixation, dehydration and resin embedding of samples. Polymerisation and ultramicrotomy.*
- *Cryosubstitution techniques and embedding in hydrophilic resins.*
- *Negative staining techniques.*
- *High resolution autoradiography.*
- *Immunocytochemical procedures (immuno-gold).*
- *Cryo-ultramicrotomy.*
- *Knife-making.*
- *Electron microscopy study of the samples.*

USUARIOS / USERS

El Servicio de Microscopía Electrónica del CIPF presta apoyo en las investigaciones de laboratorios tanto externos como internos. Dentro del Centro, son usuarios del servicio laboratorios de todas las áreas: Biomedicina (44.5%), Medicina Regenerativa (44.5%) y Descubrimiento de Nuevos Fármacos (11%).

En relación a los laboratorios externos, los usuarios de Universidades constituyen el 80% de los servicios externos realizados. Dentro de este porcentaje, las Universidades Nacionales (Navarra, Madrid, Salamanca o Valencia) representan el 42% y las Internacionales (EEUU principalmente, también Japón o Italia) el 58%. También son usuarios del Servicio de Microscopía Electrónica del CIPF Hospitales Nacionales (13.5%) como los de "La paz" (Madrid) y "Virgen del Rocío" (Sevilla) y otras instituciones (6.5%) como el CIEMAT (Madrid).

The CIPF Electron Microscopy Service gives its support to research in internal as well as external laboratories. Within the Centre there are users of the laboratory's services from each area: Biomedicine (44.5%), Regenerative Medicine (44.5%), Drug Discovery (11%).

With regards to external laboratories, the users from Universities make up 80% of the external services carried out. Within this percentage, the national universities (Navarra, Madrid, Salamanca or Valencia) represent 42% and the internationals (mainly the EU, as well as Japan or Italy) 58%. National Hospitals also use the CIPF Electron Microscopy Service, such as "La Paz" (Madrid) and "Virgen del Rocío" (Seville) and other institutions such as CIEMAT (Madrid).

109

EQUIPAMIENTO / EQUIPMENT

- Un microscopio electrónico de transmisión FEI Tecnai Spirit.
- Un microscopio electrónico de transmisión Philips CM-10. (Ambos microscopios están equipados con cámara digital Soft Image System (Mod: Morada) y software de adquisición de imágenes ITEM).
- Sistema automático de inclusión de muestras en resinas (Leica EM TP).
- Aparato de criosustitución (Leica EM AFS).
- Aparato automático para realizar inmuno-oro en rejillas (Leica EM IGL): El equipo se programa previamente con el protocolo a seguir y tras cargar todos los buffers, realiza las inmunotinciones de forma automática.
- Ultramicrotomos (Leica EM UC6, Leica Ultracut UCT, Ultratome III LKB).
- Cuchillas de diamante para ultramicrotomía (Diatome Histo y Diatome Ultra).
- Máquinas de hacer cuchillas de vidrio para ultramicrotomía (Leica EM KMR2 y LKB type 7801B).
- Piramitomos (Leica EM TRIM y LKB 11800).
- Evaporadores (Jeol 4b y Baltec MED 020).
- Equipo de sputtering (Balzers SCD 004).
- A FEI Tecnai Spirit transmission electron microscope.
- A Philips CM-10 transmission electron microscope. Both microscopes are equipped with a Soft Image System digital camera (Morada) and image acquisition software (ITEM).
- An automatic embedding system of tissues (Leica EM TP) into resin for subsequent electron microscopy analysis.
- Automatic immunogold labelling system (Leica EM IGL).
- Cryosubstitution apparatus (Leica EM AFS).
- Ultramicrotomes: Leica EM UC6, Leica Ultracut UCT and Ultratome III LKB.
- Swiss diamond knives for ultramicrotomy (Diatome Histo and Diatome Ultra).
- Knife-makers for ultramicrotomy (Leica EM KMR2 and LKB type 7801B).
- Pyramitomes (Leica EM TRIM and LKB 11800).
- High vacuum units (Jeol 4b y Baltec MED 020).
- Sputtering equipment (Balzers SCD 004).

PUBLICACIONES 2009 • PUBLICATIONS 2009

1. Gonzalez-Perez O, Romero-Rodriguez R, Soriano-Navarro M, Garcia-Verdugo JM, Alvarez-Buylla A. EGF Induces the Progeny of Subventricular Zone Type B Cells to Migrate and Differentiate into Oligodendrocytes. *Stem Cells*. 2009 Dec; 27(12):3122.
2. Jiménez AJ, García-Verdugo JM, González CA, Bátiz LF, Rodríguez-Pérez LM, Páez P, Soriano-Navarro M, Roales-Buján R, Rivera P, Rodríguez S, Rodríguez EM, Pérez-Fígares JM. Disruption of the Neurogenic Niche in the Subventricular Zone of Postnatal Hydrocephalic hyh Mice. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2009 Sep; 68(9):1006-20.



Cribado Farmacológico *Molecular Screening*

4.4.6

Responsable · Team Leader: M^a Jesús Vicent Docón (mjvicent@cipf.es)

Investigador · Researcher: Rut Lucas Domínguez

Técnico · Technician: Esther Masiá Sanchis

110



DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD

El Servicio de Cribado dispone de una colección de más de 12.000 compuestos puros que han sido preparados para su almacenamiento y uso en formato de alta densidad. Asimismo, se han puesto a punto los sistemas de automatización de ensayos, de captura directa de los resultados desde los sistemas de lectura y de cálculo de inhibición en ensayos de alta densidad de muestras. En colaboración con otros departamentos del CIPF se han puesto a punto aplicaciones informáticas (DIANA), bases de datos, ensayos, desarrollo de cribados masivos y selección y caracterización de compuestos con actividad biológica relevante para la diana farmacológica seleccionada. Se dispone de candidatos para su protección por patente y potencial desarrollo preclínico.

DESCRIPTION OF ACTIVITY

The CIPF Screening Unit boasts a unique collection of more than 12,000 selected pure compounds, which have been prepared for storage and use in high density formats. We have optimised the methodologies for the automation of assays using commercial liquid-handling robotics, the direct data capture from the readers and calculations of biological activity results, the latter using in-house software (DIANA). In close collaboration with different laboratories in the centre, we have developed IT applications, databases, and screenings and carried out blitzscreening campaigns for the selection and characterisation of compounds with relevant biological activity for the desired pharmacological target.

SERVICIOS · ACTIVIDADES / SERVICES · ACTIVITIES

- Colecciones de compuestos puros.
- Puesta a punto del ensayo en formato de alta densidad. Se realizan ensayos *in vitro*, ensayos celulares y ensayos en Modelos Embrionarios de Vertebrados (peces y ranas).
- Validación estadística del ensayo.
- Interacción con química de síntesis.
- Definición de positivos.
- Cribado masivo de colecciones de compuestos.
- Evaluación Secundaria de los positivos seleccionados.
- Búsqueda de información competitiva.
- Análisis inicial de la novedad para la protección intelectual.
- Validación en modelos animales.
- *Compound Collections.*
- *Screen Validation.* (*in vitro*, *cell-based* & *embryo-based screening medaka fish*).
- *Statistical validation; Q-analysis.*
- *dB –Management.*
- *MedChem interaction.*
- *HTP-Screening.*
- *Secondary evaluation of hits; hit to Lead processes.*
- *Information Management.*
- *Support for intellectual property.*
- *Animal models; identification and validation.*

1. PRESENTATION

2. INTRODUCTION

3. GOVERNING BODIES

4. SCIENTIFIC PROGRAMMES

REGENERATIVE MEDICINE
Net Stem Cell Bank
Molecular Neurotechnology
Biomaterials
HESC/iSC Differentiation
Epigenetic Architecture
Cellular Reprogramming
Cardioregeneration
Cellular Morphology
Cytomics
Stem Cell Differentiation

DRUG DISCOVERY
Sensory Biology
RNA Transport
Epithelial Cell Biology
Peptides and Proteins
Structural Biology
Organic Molecules
Mol. Structure and Simulation
Polymer Therapeutics
Bioinformatics and Genomics

BIOMEDICINE
Molecular Biology of Cancer
Cellular and Molecular Biology
Neurobiology
Cellular Pathology
Multiple Sclerosis
Autoimmune Pathology
Cellular Biology
Molecular Genetics
Cellular Organisation
Molecular Recognition

TECHNOLOGICAL SERVICES
Proteomics
Sequencing
Microarray Analysis
Peptide Synthesis
Electron Microscopy
Molecular Screening
Confocal Microscopy
Nuclear Magnetic Resonance
Radioactivity Protection

5. SCIENTIFIC ACTIVITY
Scientific production
Competitive financing
Scientific collaboration
Awards

6. FACTS AND FIGURES
Personnel and administration
Training programme
Sponsorship and donations
Science outreach activities
Presence in the press

USUARIOS / USERS

El servicio de Cribado del CIPF presta sus servicios principalmente dentro del propio centro, siendo los laboratorios las áreas de Descubrimiento de Fármacos y de Medicina Regenerativa los principales usuarios.

The Screening Unit gives its services mainly to the CIPF where the laboratories from the Drug Discovery and Regenerative Medicine programmes are the main users.

EQUIPAMIENTO / EQUIPMENT

Quimiotecas:

Se dispone de 3 quimiotecas en el CIPF:

- MYRIASCREEN 125 PLACAS 96POC
- PRESTWICK 14 PLACAS 96POC
- CEREP Fragment based 7 PLACAS 96POC. Pertenece a Dr A. Pineda-Lucena.

Infraestructura:

- Robot Freedom Evo (Tecan). TE-MO 96 Multi-channel pipetting option.
- Victor3 (Fluorescencia, Luminiscencia, Absorbancia).
- Victor 2v (Fluorescencia Polarizada) Equipamiento común
- Sala de cultivo celular equipada (Líneas celulares tumorales, primarias y troncales)

Libraries

Three different libraries are available at CIPF:

- *MYRIASCREEN 125 Plates 96 wells*
- *PRESTWICK 14 Plates 96 wells*
- *CEREP Fragment based 7 Plates 96 wells. Belonging to Dr A. Pineda-Lucena.*

111

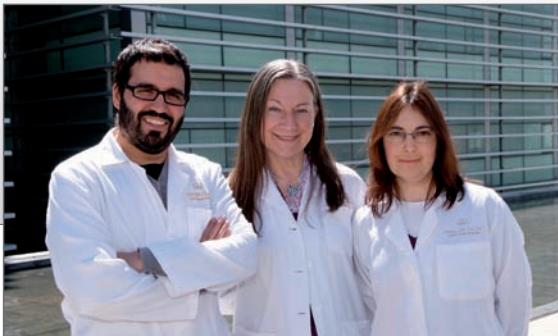
Equipment

- *Robot Freedom Evo (Tecan). TE-MO 96 Multi-channel pipetting option.*
- *Victor3 (Fluorescence, Luminiscence, Absorbance).*
- *Victor 2v (Polarised Fluorescence, Fluorescence Anisotropy) Common Equipment*
- *Full-equipped Tissue culture room (A family of cell lines available: cancer, primary and stem cells)*

PUBLICACIONES 2009 • PUBLICATIONS 2009

Desde diciembre 2009 la plataforma de Cribado del CIPF forma parte de la Guía Española de Centros de Descubrimiento Temprano de Fármacos (Screening Preclínico) por su contenido en Quimiotecas, como por el Servicio de Screening que aquí se desarrolla (<http://www.medicamentos-innovadores.org>).

Since December 2009 the CIPF Screening platform has formed part of the Spanish guide of Centres for Early Drug Discovery (Pre-clinical Screening) for its content in "Libraries", as well as the Screening Service which is carried out here (<http://www.medicamentos-innovadores.org>).



Microscopía Confocal Confocal Microscopy

4.4.7

Responsable · Team Leader: María Burgal Martí (burgal@cipf.es)

Técnicos · Technicians: Alberto Hernández Cano · Eva María Lafuente Villarreal

112

DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD

La microscopía de barrido láser confocal proporciona imágenes ópticas de alta resolución de las muestras biológicas, al eliminar toda la luz procedente del exterior del punto de enfoque. Esta técnica permite tanto el seccionado virtual de la muestra como la reconstrucción tridimensional de la misma. El grosor de las secciones virtuales viene determinado por el diámetro del pinhole o diafragma confocal.

El Servicio de Microscopía Confocal (SMC) dispone de la infraestructura, las técnicas y el personal técnico especializado para dar cobertura a los diferentes grupos de investigación del CIPF, mediante la aplicación de la microscopía confocal a sus necesidades científicas.

Todo este trabajo de apoyo a los grupos de investigación del CIPF ha quedado reflejado en, hasta el momento, 20 publicaciones en revistas internacionales y numerosos congresos, en los cuales aparecen imágenes y estudios obtenidos a través del SMC.

DESCRIPTION OF ACTIVITY

Confocal laser scanning microscopy provides high resolution optical images of biological samples by removing all the light from outside of the focus point. This technique allows both virtual sectioning of the sample and the three-dimensional reconstruction of the same. The thickness of the virtual sections is determined by the diameter of the confocal diaphragm or pinhole.

The Confocal Microscopy Service (SMC) has the infrastructure, skills and technical expertise to support different research groups from the CIPF, through the application of confocal microscopy to their scientific needs.

To date, this supporting work for CIPF research groups has been reflected in 19 publications in international peer-reviewed journals and numerous conferences, in which the images and studies obtained by the SMC appear.

SERVICIOS · ACTIVIDADES / SERVICES · ACTIVITIES

Algunas de las aplicaciones de la microscopía confocal ofrecidas habitualmente por el servicio, son:

1. Células fijadas:

- Estudios inmunocitoquímicos e inmunohistoquímicos.
- Estudios de co-localización.
- Estudios sobre biomateriales.

2. Células vivas:

- Estudios de citotoxicidad, variación de actividad mitocondrial, internalización de fármacos, etc.
- Estudios fisiológicos tales como: comunicación celular, movilidad de componentes de membrana, interacción entre proteínas, cambios en su conformación, etc, mediante FRET (Fluorescence Resonance Energy Transfer), FRAP (Fluorescence Recovery After Photobleaching) y FLIP (Fluorescence Loss in Photobleaching).
- Variaciones cinéticas de iones intracelulares: Ca²⁺, Na⁺, Mg²⁺, etc.

The services offered by Confocal Microscopy are as follows:

1. Fixed cells:

- *Immunocytochemical and immunohistochemical studies.*
- *b. Co-localisation studies.*
- *Studies on biomaterials.*

2. Live cells:

- *Studies of cytotoxicity, variation of mitochondrial activity, internalisation of medicines, etc.*
- *Physiological studies such as: cellular communication, mobility of compounds in the membrane, protein interaction, changes in their conformation etc, through FRET (Fluorescence Resonance Energy Transfer), FRAP (Fluorescence Recovery After Photobleaching) and FLIP (Fluorescence Loss in Photobleaching).*
- *Kinetics variation of intracellular ions: Ca²⁺, Na⁺, Mg²⁺, etc. Enzyme activities.*

1. PRESENTATION

2. INTRODUCTION

3. GOVERNING BODIES

4. SCIENTIFIC PROGRAMMES

REGENERATIVE MEDICINE
*Nat. Stem Cell Bank
Molecular Neurotechnology
Biomaterials
hESC/iPSC Differentiation
Epigenetic Architecture
Cellular Reprogramming
Cardioregeneration
Cellular Morphology
Dynamics
Stem Cell Differentiation*

DRUG DISCOVERY
*Sensory Biology
RNA Transport
Epithelial Cell Biology
Peptides and Proteins
Structural Biology
Organic Molecules
Mol. Structure and Simulation
Polymer Therapeutics
Bioinformatics and Genomics*

BIOMEDICINE
*Molecular Biology of Cancer
Cellular and Molecular Biology
Neurobiology
Cellular Pathology
Multiple Sclerosis
Autoimmune Pathology
Cellular Biology
Molecular Genetics
Cellular Organisation
Molecular Recognition*

TECHNOLOGICAL SERVICES
*Proteomics
Sequencing
Microarray Analysis
Peptide Synthesis
Electron Microscopy
Molecular Screening
Confocal Microscopy
Nuclear Magnetic Resonance
Radioactivity Protection*

5. SCIENTIFIC ACTIVITY
*Scientific production
Competitive financing
Scientific collaboration
Awards*

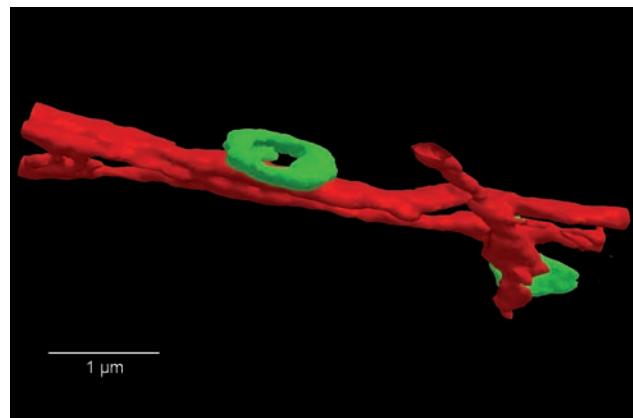
6. FACTS AND FIGURES
*Personnel and administration
Training programme
Sponsorship and donations
Science outreach activities
Presence in the press*

USUARIOS / USERS

Actualmente el Servicio de Microscopía Confocal está trabajando a pleno rendimiento. Durante el año 2009 se ha dado servicio a 21 de los 28 grupos de investigación del CIPF. El uso por áreas en porcentaje de grupos pertenecientes a cada una de ellas, ha quedado repartido de la siguiente forma: Medicina Regenerativa el 100% de los grupos, Biomedicina el 70% de los grupos y Descubrimiento de Nuevos Fármacos el 60% de los grupos.

Confocal Microscopy Service is currently working at full capacity.

During 2009 it has provided service to 21 out of the 28 research groups at the CIPF. The use by area has been distributed as follows: Regenerative Medicine 100% of the groups, Biomedicine 70% of the groups and Drug Discovery 60% of the groups.



113

Figura. / Figure.

EQUIPAMIENTO / EQUIPMENT

- Sistema confocal multi-espectral Leica TCS-SP2-AOBS, equipado con cuatro canales de detección espectral y cinco láseres de excitación: láser diodo azul COH con excitación a 405nm, láser de Ar con cinco líneas de excitación a 458nm, 476nm, 488nm, 496nm y 514nm, láser DPSS con excitación a 561nm, láser He-Ne con excitación a 594nm y láser de He-Ne con excitación a 633nm. Todo ello, adaptado a un microscopio invertido de epi-fluorescencia Leica DM IRE2 equipado con un sistema de incubación completo para ensayos con células vivas y con cinco objetivos Plan Apochromáticos con corrección cromática de alta precisión (10x/0.4, 20x/0.7 Imm Lbd BL, 40x/1.25-0.75 Oil, 63x/1.3 Glyc Corr 21° y 63x/1.4-0.6 Oil Lbd BL). Asimismo, cuenta con un software especializado para la reconstrucción de imágenes 3-D, tratamiento y análisis de imagen en general, estudios "In Vivo" (Time-Lapse), y aplicaciones de biología analítica FRET, FRAP y FLIP.
- Sistema confocal espectral de alta resolución Leica TCS-4Pi, equipado con cuatro canales de detección espectral cuatro láseres de excitación: láser de Ar con cinco líneas de excitación a 458nm, 476nm, 488nm, 496nm y 514nm, láser He-Ne con excitación a 543nm, láser de He-Ne con excitación a 633nm y láser de excitación multifotónica IR (Maitai) con rango de excitación 710-920nm. Todo ello, adaptado a un microscopio vertical de epi-fluorescencia Leica DM RX E equipado con dos objetivos de alta apertura numérica especialmente diseñados para la realización de aplicaciones en microscopía 4Pi (100x/1.35 Glyc). Asimismo, cuenta con un software especializado para deconvolución y reconstrucción de imágenes 3-D (LCS 3D).
- Software MetaMorph® 7.0 para el procesamiento y análisis de imagen.

Multi-spectral confocal system Leica TCS-SP2-AOBS, is equipped with four spectral detection channels and five excitation lasers: COH blue diode laser with a 405nm excitation, Ar laser with five excitation lines: 458nm, 476nm, 488nm, 496nm and 514nm, DPSS laser with a 561nm excitation, He-Ne laser with 594nm excitation and He-Ne laser with 633nm excitation. This system is adapted to an inverted microscope for epi-fluorescence Leica DM IRE2, which is equipped with a full incubation system for living cell tests and five Plan Apochromatic objectives with high precision chromatic correction (10x/0.4, 20x/0.7 Imm Lbd BL , 40x/1.25-0.75 Oil, 63x/1.3 Glyc Corr 21st and Oil Lbd 63x/1.4-0.6 BL). In addition, the confocal system has specialised software for the 3-D reconstruction imaging, image processing and analysis, "In Vivo" studies (Time-Lapse) and analytical biology applications such as FRET, FRAP and FLIP.

High-resolution spectral confocal system Leica TCS-4pi, is equipped with four spectral detection channels and four excitation lasers: Ar laser with five excitation lines: 458nm, 476nm, 488nm, 496nm and 514nm, He-Ne laser with 546nm excitation, He-Ne laser with 633nm excitation and IR multiphoton excitation (Maitai) with range 710-920nm. This system is adapted to a vertical microscope for epi-fluorescence Leica DM RX E that is equipped with two high numerical aperture objectives specially designed for applications in 4pi microscopy (100x/1.35 Glyc). In addition, the system has a specialised software for image deconvolution and 3-D reconstruction (LCS 3D).

MetaMorph® 7.0 software for image processing and analysis.



Resonancia Magnética Nuclear Nuclear Magnetic Resonance

4.4.8

Responsable · Team Leader: Antonio Pineda-Lucena (apineda@cipf.es)

Técnico · Technician: Martina Palomino Schätzlein

114



DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD

El Servicio de Resonancia Magnética Nuclear del CIPF proporciona la infraestructura y equipamiento necesarios para la realización de estudios encaminados a la identificación, análisis y determinación estructural de moléculas inorgánicas, orgánicas y biomoléculas.

El espectrómetro de 600 MHz con criosonda está dedicado fundamentalmente a la caracterización estructural de proteínas, DNA o complejos macromoleculares. Tanto el espectrómetro de 600 MHz como el de 500 MHz permiten la realización de estudios interacción, metabolómica, cribado de quimioteclas o determinación estructural de productos naturales. La sonda HRMAS del 500 MHz facilita el estudio de tejidos biológicos y de células *in vivo*. El espectrómetro de 300 MHz está dedicado principalmente a la elucidación estructural de moléculas orgánicas y a las muestras de rutina.

DESCRIPTION OF ACTIVITY

The Nuclear Magnetic Resonance service at the CIPF provides the infrastructure and equipment required for the identification, analysis and structural determination of any kind of molecule.

*The 600 spectrometer with cryoprobe is mainly used for the characterisation of proteins, DNA or macromolecular complexes in experiments requiring a higher level of sensitivity and resolution. Interaction studies, metabolomics, screening of chemical libraries and structural analysis of natural products can be performed with the 500 and 600 MHz spectrometer. The HRMAS probe allows studies with tissue and *in vivo* cells. The 300 MHz spectrometer is mainly used for structural elucidation of organic molecules and routine samples.*

SERVICIOS · ACTIVIDADES / SERVICES · ACTIVITIES

Se ofrecen distintas modalidades de servicios, en función de los requerimientos de las muestras a analizar:

- Adquisición de espectros.
- Preparación de la muestra y adquisición de espectros.
- Obtención de proteínas marcadas isotópicamente, preparación de la muestra y adquisición de espectros.
- Preparación de la muestra, adquisición de espectros, interpretación y análisis.

The NMR service at the CIPF provides support to both internal and external groups (other research institutes, universities, non-profit organisations, as well as to some private companies).

Different services are offered depending on the samples to be analysed. They include:

- Acquisition of NMR spectra.
- Sample preparation and NMR spectra acquisition.
- Production of isotopically labelled proteins, sample preparation and NMR spectra acquisition.
- Sample preparation, NMR spectra acquisition, interpretation and analysis of the results.

USUARIOS / USERS

El servicio de RMN constituye un apoyo para los laboratorios propios del Centro de Investigación Príncipe Felipe principalmente, aunque sus servicios también son requeridos por grupos pertenecientes a otros centros, universidades y entidades sin ánimo de lucro, así como a empresas privadas.

1. PRESENTATION

2. INTRODUCTION

3. GOVERNING BODIES

4. SCIENTIFIC PROGRAMMES

REGENERATIVE MEDICINE
*Nat. Stem Cell Bank
Molecular Neurotechnology
Biomaterials
HESC/iSC: Differentiation
Epigenetic Architecture
Cellular Reprogramming
Cardioregeneration
Cellular Morphology
Cytomics
Stem Cell Differentiation*

DRUG DISCOVERY
*Sensory Biology
RNA Transport
Epithelial Cell Biology
Peptides and Proteins
Structural Biology
Organic Molecules
Mol. Structure and Simulation
Polymer Therapeutics
Bioinformatics and Genomics*

BIOMEDICINE
*Molecular Biology of Cancer
Cellular and Molecular Biology
Neurobiology
Cellular Pathology
Multiple Sclerosis
Autoimmune Pathology
Cellular Biology
Molecular Genetics
Cellular Organisation
Molecular Recognition*

TECHNOLOGICAL SERVICES
*Proteomics
Sequencing
Microarray Analysis
Peptide Synthesis
Electron Microscopy
Molecular Screening
Confocal Microscopy
Nuclear Magnetic Resonance
Radioactivity Protection*

5. SCIENTIFIC ACTIVITY
*Scientific production
Competitive financing
Scientific collaboration
Awards*

6. FACTS AND FIGURES
*Personnel and administration
Training programme
Sponsorship and donations
Science outreach activities
Presence in the press*

The NMR service acts mainly as a support for the CIPF laboratories, although its services are also required by groups from other centres, universities and non-profit organisations, as well as private enterprises.

EQUIPAMIENTO / EQUIPMENT

- Espectrómetro de RMN para investigación modelo 600 MHz (AV600-SB) con sonda TXI para alta resolución.
- Criosonda Triple Inversa TCI 5 mm con gradiente en Z, completa con crioplataforma y compresor para RMN de 600 MHz.
- Espectrómetro de RMN para investigación modelo 500 MHz (AVIII500-SB) con sonda Broad Band TBI para alta resolución.
- Sonda High Resolution Magic Angle Spinning (HRMAS) para espectrómetro de 500 MHz.
- Espectrómetro de RMN para investigación modelo 300 MHz (AV300-SB) con sonda QNP para alta resolución.
- Robot cambiador automático para 60 muestras modelo B-ACS.
- NMR spectrometer, model 600 MHz (AV600-SB) with TXI probe for high resolution.
- Triple-resonance inverse cryoprobe (TCI, 5 mm) equipped with Z-gradients, cryoplatform and NMR compressor for the 600 MHz.
- NMR spectrometer, model 500 MHz (AVIII500-SB) with Broad Band TBI probe.
- High Resolution Magic Angle Spinning probe for 500 MHz Spectrometer.
- NMR spectrometer, model 300 MHz (AV300-SB) with QNP probe for high resolution.
- BACS sample changer for 60 samples fitted to the 300 MHz.

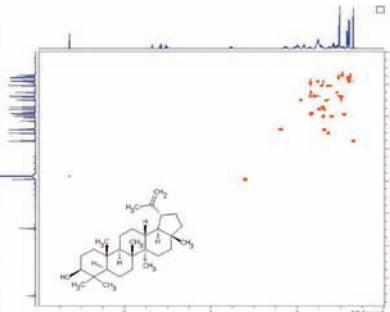
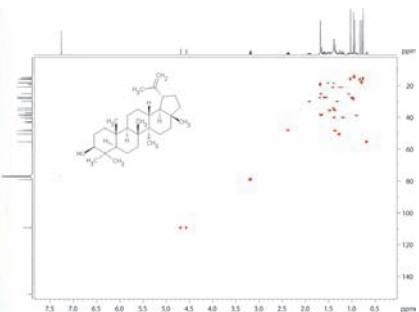


Figura. / Figure.

PUBLICACIONES 2009 • PUBLICATIONS 2009

- Olano C, Gómez C, Pérez M, Palomino M, Pineda-Lucena A, Carbajo RJ, Braña AF, Méndez C, Salas JA. Deciphering biosynthesis of the RNA polymerase inhibitor streptolydigin and generation of glycosylated derivates. *Chem Biol*. 2009 Oct 30;16(10):1031-44.
- Sánchez C, Salas AP, Braña AF, Palomino M, Pineda-Lucena A, Carbajo RJ, Méndez C, Moris F, Salas JA. Generation of potent and selective kinase inhibitors by combinatorial biosynthesis of glycosylated indolocarbazoles. *Chem Commun. (Camb)*. 2009 Jul 21;(27):4118-20.
- Gozalbes R, Mosulén S, Carbajo RJ, Pineda-Lucena A. Development and NMR validation of minimal pharmacophore hypotheses for the generation of fragment libraries enriched in heparanase inhibitors. *J Comput Aided Mol Des*. 2009 May 7.
- Ortí L, Carbajo RJ, Pieper U, Eswar N, Maurer SM, Rai AK, Taylor G, Todd MH, Pineda-Lucena A, Sali A, Martí-Renom MA. A kernel for open source drug discovery in tropical diseases. *PLoS Negl Trop Dis*. 2009;3(4):e418.
- Ortí L, Carbajo RJ, Pieper U, Eswar N, Maurer SM, Rai AK, Taylor G, Todd MH, Pineda-Lucena A, Sali A, Martí-Renom MA. A kernel for the Tropical Disease Initiative. *Nat Biotechnol*. 2009 Apr;27(4):320-1.
- Rodríguez A, Roy J, Martínez-Martínez S, López-Maderuelo MD, Niño-Moreno P, Ortí L, Pantoja-Uceda D, Pineda-Lucena A, Cyert MS, Redondo JM. A conserved docking surface on calcineurin mediates interaction with substrates and immunosuppressants. *Mol Cell*. 2009 Mar 13;33(5):616-26.
- Orzáez M, Mondragón L, García-Jareño A, Mosulén S, Pineda-Lucena A, Pérez-Payá E. Deciphering the antitumoral activity of quinacrine: Binding to and inhibition of Bcl-xL. *Bioorg Med Chem Lett*. 2009 Mar 15;19(6):1592-5.
- Vicent MJ, Cascales L, Carbajo RJ, Cortés N, Messeguer A, Pérez Payá E. Nanoconjugates as intracorporeal neutralizers of bacterial endotoxins. *J Control Release*. 2009 Oct 30.



Protección Radiológica Radioactivity Protection

4.4.9

Responsable · Team Leader: Guillermo Baeza Oliete (gbaeza@cipf.es)

Técnico · Technician: Martina Palomino Schätzlein

116



DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD

El servicio de Protección Radiológica presta apoyo a los programas de investigación del CIPF y a un número cada vez más elevado de usuarios, que en el desarrollo de la actividad científica utilizan la instalación radiactiva.

DESCRIPTION OF ACTIVITY

The Radiation Protection service provides service to the different CIPF research groups and an increasing number of users, who require the use of the radioactive facility.

SERVICIOS · ACTIVIDADES / SERVICES · ACTIVITIES

- Dentro de las diversas actividades desarrolladas por el servicio de Protección Radiológica, se puede destacar por un lado, los servicios básicos que presta el departamento como; la gestión de material y residuos radiactivos (correcta caracterización, clasificación, medidas, desclasificación y almacenamiento) procedentes de los experimentos realizados por los grupos de investigación.
 - Con carácter preventivo y formativo se incluye la protección, formación, orientación del personal usuario del servicio y el control de medidas de radiación y contaminación de las instalaciones, así como el establecimiento y aplicación de normas de protección radiológica (especificadas en el Reglamento de funcionamiento y el Plan de Emergencia).
 - Sonda High Resolution Magic Angle Spinning (HRMAS) para espectrómetro de 500 MHz.
 - Espectrómetro de RMN para investigación modelo 300 MHz (AV300-SB) con sonda QNP para alta resolución.
 - Robot cambiador automático para 60 muestras modelo B-ACS.
-
- *The following basic services are provided by the radiation protection department: management of radioactive waste and materials (characterisation, classification, measures, declassification and storage) from experiments carried out by research groups.*
 - *For protection and training purposes we could include the protection, training, and guidance of users of the service, the control of radiation measures and contamination of the facilities, as well as establishing and applying radiation protection regulations (in particular the Operation Regulations and Emergency Plan).*
 - *NMR spectrometer, model 500 MHz (AVIII500-SB) with Broad Band TBI probe.*
 - *High Resolution Magic Angle Spinning probe for 500 MHz Spectrometer.*
 - *NMR spectrometer, model 300 MHz (AV300-SB) with QNP probe for high resolution.*
 - *BACS sample changer for 60 samples fitted to the 300 MHz.*

1. PRESENTATION

2. INTRODUCTION

3. GOVERNING BODIES

4. SCIENTIFIC PROGRAMMES

REGENERATIVE MEDICINE
*Nat. Stem Cell Bank
Molecular Neuroendocrinology
Biomaterials
HESC/PSC Differentiation
Epigenetic Architecture
Cellular Reprogramming
Cardioregeneration
Cellular Morphology
Cytomics
Stem Cell Differentiation*

DRUG DISCOVERY
*Sensory Biology
RNA Transport
Epithelial Cell Biology
Peptides and Proteins
Structural Biology
Organic Molecules
Mol. Structure and Simulation
Polymer Therapeutics
Bioinformatics and Genomics*

BIOMEDICINE
*Molecular Biology of Cancer
Cellular and Molecular Biology
Neurobiology
Cellular Pathology
Multiple Sclerosis
Autoimmune Pathology
Cellular Biology
Molecular Genetics
Cellular Organisation
Molecular Recognition*

TECHNOLOGICAL SERVICES
*Proteomics
Sequencing
Microarray Analysis
Peptide Synthesis
Electron Microscopy
Molecular Screening
Confocal Microscopy
Nuclear Magnetic Resonance
Radioactivity Protection*

5. SCIENTIFIC ACTIVITY
*Scientific production
Competitive financing
Scientific collaboration
Awards*

6. FACTS AND FIGURES
*Personnel and administration
Training programme
Sponsorship and donations
Science outreach activities
Presence in the press*



1. PRESENTATION
2. INTRODUCTION
3. GOVERNING BODIES
4. SCIENTIFIC PROGRAMMES
REGENERATIVE MEDICINE Not Stem Cell Bank Molecular Neurotechnology Biomaterials hESCs/iSCs Differentiation Epigenetic Architecture Cellular Reprogramming Cardiogenesis Cellular Morphology Cytomics Stem Cell Differentiation
DRUG DISCOVERY Sensory Biology RNA Transport Epithelial Cell Biology Peptides and Proteins Structural Biology Organic Molecules Mol. Structure and Simulation Polymer Therapeutics Bioinformatics and Genomics
BIOMEDICINE Molecular Biology of Cancer Cellular and Molecular Biology Neurobiology Cellular Pathology Multiple Sciences Autoimmune Pathology Cellular Biology Molecular Genetics Cellular Organisation Molecular Recognition
TECHNOLOGICAL SERVICES Proteomics Sequencing Microarray Analysis Peptide Synthesis Electron Microscopy Molecular Screening Confocal Microscopy Nuclear Magnetic Resonance Radioactivity Protection
5. SCIENTIFIC ACTIVITY
Scientific production Competitive financing Scientific collaboration Awards
6. FACTS AND FIGURES
Personnel and administration Training programme Sponsorship and donations Science outreach activities Presence in the press



5

Actividad científica

Scientific activity

5.1

Producción científica Scientific Production

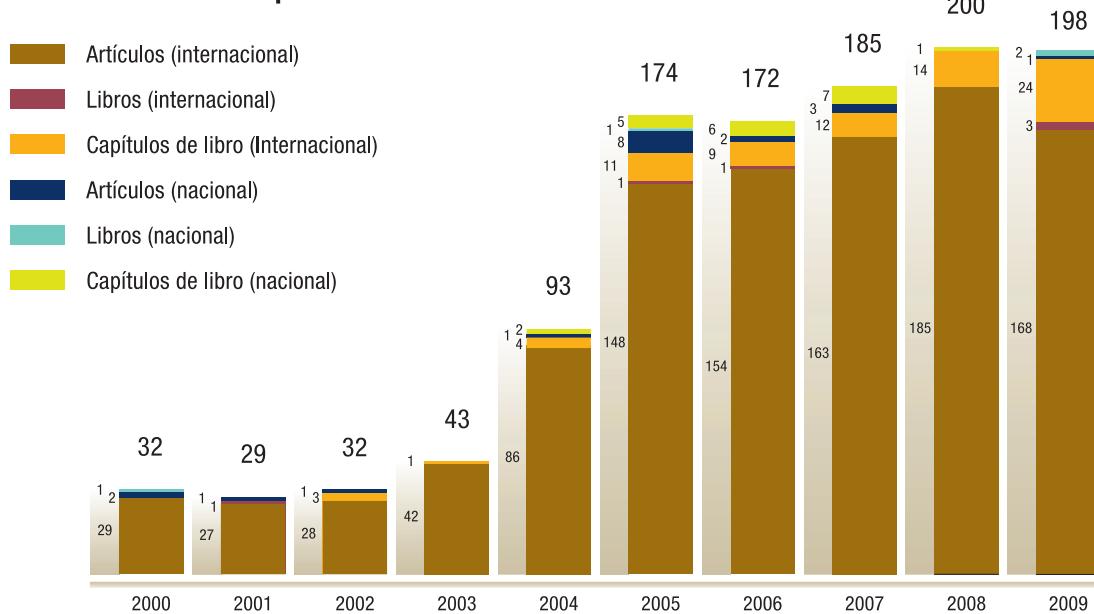
5.1.1 Publicaciones / Publications

La producción científica del personal vinculado al CIPF ha alcanzado las 198 publicaciones, la inmensa mayoría (98%) consistente en artículos publicados en revistas internacionales.

120

1. PRESENTATION
2. INTRODUCTION
3. GOVERNING BODIES
4. SCIENTIFIC PROGRAMMES
REGENERATIVE MEDICINE Not. Stem Cell Bank Molecular Neurotechnology Biomaterials hESC/iSC Differentiation Epigenetic Architecture Cellular Reprogramming Cardioregeneration Cellular Morphology Dynamics Stem Cell Differentiation
DRUG DISCOVERY Sensory Biology RNA Transport Epithelial Cell Biology Peptides and Proteins Structural Biology Organic Molecules Mol. Structure and Simulation Polymer Therapeutics Bioinformatics and Genomics
BIOMEDICINE Molecular Biology of Cancer Cellular and Molecular Biology Neurobiology Cellular Pathology Multiple Sclerosis Autoimmune Pathology Cellular Biology Molecular Genetics Cellular Organisation Molecular Recognition
TECHNOLOGICAL SERVICES Proteomics Sequencing Microarray Analysis Peptide Synthesis Electron Microscopy Molecular Screening Confocal Microscopy Nuclear Magnetic Resonance Radioactivity Protection
5. SCIENTIFIC ACTIVITY Scientific production Competitive financing Scientific collaboration Awards
6. FACTS AND FIGURES Personnel and administration Training programme Sponsorship and donations Science outreach activities Presence in the press

Evolución anual de las publicaciones científicas



5.1.2 Patentes / Patents

Durante 2009 se han solicitado 3 patentes: / During 2009 3 patents were requested:

- **NOVEL CONJUGATES OF POLYMERS HAVING A THERAPEUTICALLY ACTIVE AGENT AND AN ANGIOGENESIS TARGETING MOIETY ATTACHED THERETO AND USES THEREOF IN THE TREATMENT OF ANGIOGENESIS RELATED DISEASES.** Patente compartida con la Universidad de Tel Aviv (Israel). / Patent shared with the University of Tel Aviv (Israel).
- **POLYMER CONJUGATE FOR THE TREATMENT OF BACTERIAL INFECTIONS.** Patente compartida con el CSIC. / Patent shared with CSIC.
- **METHOD FOR THE DETECTION OF BLADDER CANCER.**

Financiación competitiva

Competitive financing

Una parte significativa del presupuesto del CIPF procede de la obtención de recursos obtenidos a través de convocatorias públicas y privadas para la adjudicación de proyectos de investigación y ayudas en régimen de concurrencia competitiva.

Además, merece mención especial la financiación obtenida gracias al Programa de Medicina Regenerativa, fruto del acuerdo de colaboración entre el Instituto de Salud Carlos III, la Conselleria de Sanitat de la Generalitat Valencia y el CIPF para la investigación básica y translacional en este campo.

121

An important part of the CIPF's budget comes through the participation of the centre's research groups in competitive public and private calls for grants and research projects.

Furthermore, the financing obtained thanks to the Regenerative Medicine Programme deserves a special mention. This programme is the fruit of a collaboration agreement between the Institute of Health Carlos III, the Ministry of Health of the Valencian Regional Government and the CIPF for basic and translational research in this field.

AYUDAS DE RECURSOS HUMANOS / *HUMAN RESOURCES GRANTS*

Ministerio de Ciencia e Innovación / *Ministry of Science & Innovation*

Nombre / Name	Tipo de ayuda / Type of grant	Programa / Programme
Molina Navarro, María Micaela	Contrato Juan de la Cierva / <i>Juan de la Cierva contract</i>	DNF / <i>DD</i>
Sanz González, Silvia	Contrato Juan de la Cierva / <i>Juan de la Cierva contract</i>	MR / <i>RM</i>
Sanchez Rosello, María	Contrato Juan de la Cierva / <i>Juan de la Cierva contract</i>	DNF / <i>DD</i>
Aceña, José Luis	Contrato Ramón y Cajal / <i>Ramón y Cajal contract</i>	DNF / <i>DD</i>
Carbajo Martínez, Rodrigo	Contrato Ramón y Cajal / <i>Ramón y Cajal contract</i>	DNF / <i>DD</i>
Gallego Sala, José	Contrato Ramón y Cajal / <i>Ramón y Cajal contract</i>	DNF / <i>DD</i>
Mullor Sanjosé, José Luis	Contrato Ramón y Cajal / <i>Ramón y Cajal contract</i>	MR / <i>RM</i>
Planells Sala, Rosa Mª	Contrato Ramón y Cajal / <i>Ramón y Cajal contract</i>	DNF / <i>DD</i>
Rodríguez Navarro, Susana	Contrato Ramón y Cajal / <i>Ramón y Cajal contract</i>	DNF / <i>DD</i>
Vergés Aiguaviva, Marcel	Contrato Ramón y Cajal / <i>Ramón y Cajal contract</i>	DNF / <i>DD</i>
Vicent Docón, Mª Jesús	Contrato Ramón y Cajal / <i>Ramón y Cajal contract</i>	DNF / <i>DD</i>
Martí Renom, Marc	Programa de incentivación de la incorporación e intensificación de la actividad investigadora / <i>Programme to encourage, support and maintain research activity</i>	DNF / <i>DD</i>
Sánchez del Pino, Manuel	Programa de incentivación de la incorporación e intensificación de la actividad investigadora / <i>Programme to encourage, support and maintain research activity</i>	ST / <i>TS</i>
Font de Mora Sainz, Jaime	Programa de incentivación de la incorporación e intensificación de la actividad investigadora / <i>Programme to encourage, support and maintain research activity</i>	B

Nombre / Name	Tipo de ayuda / Type of grant	Programa / Programme
Conesa Cegarra, Ana	Programa de incentivación de la incorporación e intensificación de la actividad investigadora / <i>Programme to encourage, support and maintain research activity</i>	DNF / DD
Bisbal Velasco, Viviana	Técnico de infraestructuras / <i>Infrastructure technician</i>	ST / TS
Carbonell Caballero, José	Técnico de infraestructuras / <i>Infrastructure technician</i>	ST / TS
Jiménez Navarro, Eva	Técnico de infraestructuras / <i>Infrastructure technician</i>	ST / TS
Lafuente Villarreal, Eva	Técnico de infraestructuras / <i>Infrastructure technician</i>	ST / TS
Masiá Sanchis, Esther	Técnico de infraestructuras / <i>Infrastructure technician</i>	ST / TS
Rejas Villalba, Virginia	Técnico de infraestructuras / <i>Infrastructure technician</i>	ST / TS
Selles Martínez, Juan	Técnico de infraestructuras / <i>Infrastructure technician</i>	ST / TS
Soriano Navarro, Mario	Técnico de infraestructuras / <i>Infrastructure technician</i>	ST / TS

122

1. PRESENTATION

2. INTRODUCTION

3. GOVERNING BODIES

4. SCIENTIFIC PROGRAMMES

REGENERATIVE MEDICINE
Nat. Stem Cell Bank
Molecular Neurotechnology
Biomaterials
HESC/PSC Differentiation
Epigenetic Architecture
Cellular Reprogramming
Cardiogenesis
Cellular Morphology
Cytomics
Stem Cell Differentiation

DRUG DISCOVERY
Sensory Biology
RNA Transport
Epithelial Cell Biology
Peptides and Proteins
Structural Biology
Organic Molecules
Mol. Structure and Simulation
Polymer Therapeutics
Bioinformatics and Genomics

BIOMEDICINE
Molecular Biology of Cancer
Cellular and Molecular Biology
Neurobiology
Cellular Pathology
Multiple Sclerosis
Autoimmune Pathology
Cellular Biology
Molecular Genetics
Cellular Organisation
Molecular Recognition

TECHNOLOGICAL SERVICES
Proteomics
Sequencing
Microarray Analysis
Peptide Synthesis
Electron Microscopy
Molecular Screening
Confocal Microscopy
Nuclear Magnetic Resonance
Radiactivity Protection

5. SCIENTIFIC ACTIVITY
Scientific production
Competitive financing
Scientific collaboration
Awards

6. FACTS AND FIGURES
Personnel and administration
Training programme
Sponsorship and donations
Science outreach activities
Presence in the press

• Instituto de Salud Carlos III / *Institute of Health Carlos III*

Nombre / Name	Tipo de ayuda / Type of grant	Programa / Programme
Jiménez Garrido, Beatriz	Contrato posdoctoral Sara Borrell / <i>Sara Borrell Post-doctoral contract</i>	DNF / DD
Palomino Schätzlein, Martina	Contrato de Técnico de Apoyo / <i>Support Technician contract</i>	DNF / DD

• Contratos Miguel Servet / *Miguel Servet Contracts*

Nombre / Name	Título del proyecto / Project title	Programa / Programme
Farrás Rivera, Rosa M ^a	Estudio de los mecanismos de la proteólisis regulada de JUNB en mitosis, como diana terapéutica contra el cáncer (Cofinanciado por FEDER) / <i>Study of the regulated proteolysis mechanisms of JUNB in mitosis, as a therapeutic target against cancer (Partly funded by ERDF)</i> .	MR / RM
Gil Tebar, Ana Isabel	Estudio de la función del supresor tumoral PTEN en el núcleo de células glioblastoma y de la astroglia de ratones (Cofinanciado por FEDER) / <i>Study of the function of the tumour suppressor PTEN in the nucleus of glioblastoma cells and of the astroglia in mice (Partly funded by ERDF)</i> .	B
Guasch Aguilar, Rosa M ^a	Estudio de la apoptosis (AINOKIS) inducida por el etanol en astrocitos: implicación de las proteínas RHO (Cofinanciado por FEDER) / <i>Study of the apoptosis (AINOKIS) induced by ethanol in astrocytes: the role of RHO proteins (Partly funded by ERDF)</i> .	B
Llansola Gil, Marta	Alteraciones de las vías de transducción de señales asociadas al receptores metabólicos de glutamato en hiperamonemia (Cofinanciado por FEDER) / <i>Alterations in the signalling pathways associated with the metabolic glutamate receptors in hyperammonemia (Partly funded by ERDF)</i> .	B
Lucas Domínguez, Rut	Estudio de los mecanismos de autorenovación y diferenciación de células troncales mesenquimales como terapia celular contra el infarto de miocardio: regulación por hipoxia (Cofinanciado por FEDER) / <i>Study of the autorenovation and differentiation mechanisms of mesenchymal stem cells as a cell therapy for myocardial infarct: regulation using hypoxia (Partly funded by ERDF)</i> .	MR / RM
Monfort Eroles, Pilar	Alteraciones en la plasticidad sináptica en modelos animales de hiperamonemia y encefalopatía hepática. Correlación con alteraciones en la capacidad de aprendizaje espacial y motor (Cofinanciado por FEDER) / <i>Alterations in the synaptic plasticity of animal hyperammonemia and hepatic encephalopathy models. The correlation with alterations in the capacity for spacial and motor learning (Partly funded by ERDF)</i> .	B

Nombre / Name	Título del proyecto / Project title	Programa / Programme
Piera Balaguer, Julio	Diseño, síntesis y evaluación biológica de terfenilos y 2,4-difeniloxa (tia)zoles como moduladores de interacciones proteína-proteína (Cofinanciado por FEDER) / <i>Design, synthesis and biological evaluation of terphenyls and 2,4-diphenyloxy (tia)zoles as modulators of protein-protein interactions (Partly funded by ERDF)</i> .	DNF / DD
Rodrigo Nicolás, Regina	Estudio de los mecanismos moleculares por los que la hiperamonemia y el fallo hepático crónicos alteran la función de la vía glutamato-óxido nítrico-GMPc en cerebro. Implicaciones terapéuticas (Cofinanciado por FEDER) / <i>Study of the molecular mechanisms through which hyperammonemia and chronic liver failure alter the function of the glutamate-nitric oxide-GMPc in the brain (Partly funded by ERDF)</i> .	B

Programas de Estabilización Conselleria de Sanitat – Instituto de Salud Carlos III / *Support and Maintenance Programmes Ministry of Health – Institute of Health Carlos III*

- Ayudas para la incorporación de grupos de investigación en instituciones del Sistema Nacional de Salud / *Grants to incorporate research groups in institutions within the National Health System*

Investigador Principal / Lead Researcher	Título del proyecto / Project title	Programa / Programme
Burks, Deborah	El papel de IRS-2 en la regeneración del páncreas endocrino / <i>The role of IRS-2 in the regeneration of the endocrine pancreas</i>	MR / RM

- Ayudas para la estabilización de contratos de apoyo a la investigación en el Sistema Nacional de Salud / *Grants to support and maintain research technician contracts in the National Health System*

Nombre / Name	Programa / Programme
Hernández Cano, Alberto	B

Conselleria d'Educació / *Ministry of Education*

- Programa de formación de personal investigador extranjero “Santiago Grisolía” / *“Santiago Grisolía” training programme for foreign research personnel*

Nombre / Name	Programa / Programme
Abu-Qattam, Ali Nabeel Ali	DNF / DD
Errafiî, Rajaaâ	B
Herrera Aguilar, Andrés	DNF / DD
Kostic, Jelena	B
Mendoza, Natalia	B

AYUDAS INTERNACIONALES / INTERNATIONAL GRANTS

Programa Marco de la Comisión Europea / European Commission Framework Programme

· Proyectos en colaboración / Collaborative Projects

Investigador Principal / Lead Researcher	Título del proyecto / Project title	Programa / Programme
Burks, Deborah	LIV-ES: Development of stem cell culture conditions for the differentiation of hES cells into hepatocytes	MR / RM
Dopazo Blázquez, Joaquín	EMERALD: Empowering the microarray-based European research area to take a lead in development and exploitation	DNF / DD
Felipo Orts, Vicente	ATHON : Assessing the toxicity and hazard of non-dioxin-like PCBs present in food	B
García Verdugo, José Manuel	STROKEMAP: Multipotent adult progenitor cells to treat stroke	MR / RM
Monleon Pradas, Manuel	RECATABI - Regeneration of cardiac tissue assisted by bioactive implants	MR / RM
O'Connor Blasco, José Enrique	ACUTETOX: Optimization and pre-validation of an in vitro test strategy for predicting acute human toxicity	MR / RM
Vicent Docon, M ^a Jesús	LIVIMODE: Light-based functional in vivo monitoring of diseases related enzymes	DNF / DD

· Acciones Marie Curie

Investigador Principal / Lead Researcher	Título del proyecto / Project title	Programa / Programme
McIntyre, David A.	hESC metabonomics, elucidation of stem cell fate & cell type characterization by 1H-NMR-based metabonomics (IIF)	DNF / DD
Pulido Murillo, Rafael	PTPNET: Protein Tyrosine Phosphatases: structure, regulation and biological function	B

European Science Foundation

Investigador Principal / Lead Researcher	Título del proyecto / Project title	Programa / Programme
Vicente Felipo	Neural regeneration and plasticity (NEREPLAS)	COST

California Institute of Regenerative Medicine

Investigador Principal / Lead Researcher	Título del proyecto / Project title	Programa / Programme
Simón Vallés, Carlos	Constructing a fate map of the human embryo	MR / RM

AYUDAS NACIONALES / NATIONAL GRANTS

Ministerio de Ciencia e Innovación / Ministry of Science & Innovation

Proyectos de investigación / Research projects

Investigador Principal / Lead Researcher	Título del proyecto / Project title	Programa / Programme
Armengod González, Mª Eugenia	Proteínas modificadoras de tRNA. Caracterización de la ruta de modificación controlada por las proteínas de las familias MnmE y GidA / <i>tRNA modifying proteins. Characterisation of the modification pathway controlled by proteins from the MnmE and GidA families</i>	B
Burks, Deborah	Análisis de la vía de señalización insulina / IRS-2 como un link molecular entre metabolismo diabético y neurodegeneración / <i>Analysis of insulin / IRS-2 signalling pathway as a molecular link between diabetic metabolism and neurodegeneration</i>	MR / RM
Cervera Miralles, Javier	Estructura, función, regulación y patología de pirrolina-5-carboxilato sintasa y carbamilfosfato sintetasa I humanas y de glutamato 5-fosfato reductasa de Escherichia coli (Cofinanciado por FEDER) / <i>Structure, function, regulation and pathology of pyrroline 5 carboxylate synthetase and carbamyl phosphate synthetase 1 humane and glutamate-5-phosphate reductase of Escherichia coli (Partly funded by ERDF)</i>	B
Dopazo Blázquez, Joaquín	Relación entre la arquitectura cromosómica, la función génica y su implicación en patologías / <i>Relationship between chromosome architecture, genetic function and their implication in pathologies</i>	DNF / DD
Dopazo, Hernán	Distribución de la sección natural ancestral y reciente en el genoma humano. Patrones evolutivos e implicaciones biomédicas (Cofinanciado por FEDER) / <i>Distribution of ancestral and recent natural selection in the human genome. Evolutionary patterns and biomedical implications (Partly funded by ERDF)</i>	DNF / DD
Felipo Orts, Vicente	Bases moleculares de las alteraciones neurológicas en hiperamonemia y encefalopatía hepática. Implicaciones terapéuticas / <i>Molecular bases of neurological alterations in hyperammonemia and hepatic encephalopathy. Therapeutic implications</i>	B
Font de Mora Sainz, Jaime	Función de AIB1 en la prevención de apoptosis y regulación en el ciclo celular (Cofinanciado por FEDER) / <i>Function of AIB1 in the prevention of apoptosis and cell cycle (Partly funded by ERDF)</i>	B
Fustero Lardiés, Santos	El flúor en las ciencias de la vida: síntesis asimétrica y aplicaciones de compuestos nitrogenados fluorados / <i>Fluorine in life sciences: asymmetric synthesis and applications of nitrogen-containing organofluorine compounds</i>	DNF / DD
Gallego Ferrer, Gloria	Diseño de nuevos constructos poliméricos biodegradables para la regeneración osteocondral / <i>Design of new biodegradable polymer constructs for osteochondral regeneration</i>	MR / RM
Gallego Sala, José	Reconocimiento específico de motivos funcionales de ARN: bloqueo de la interacción RRE-Rev del virus HIV-1 mediante ligandos orgánicos de bajo peso molecular (Cofinanciado por FEDER) / <i>Specific examination of the functional causes of RNA: blocking RRE-Rev interaction of the HIV-1 virus through organic ligands of low molecular weight (Partly funded by ERDF)</i>	DNF / DD
García Verdugo, José Manuel	Organización de los nichos ventriculares germinales en el Sistema Nervioso Central de mamíferos adultos / <i>Organization of the germinal ventricular niches in the central nervous system of adult mammals</i>	MR / RM
Gómez Ribelles, José Luis	Nuevos substratos poliméricos biorreabsorbibles para la regeneración del cartílago articular / <i>New bioreabsorbable polymer substrates for the regeneration of articular cartilage</i>	MR / RM
Guerri Sirera, Consuelo	Papel de los receptores IL-1R1 y TLR4 en la neuroinflamación inducida por el consumo de alcohol y en los efectos inmunomoduladores del etanol (Cofinanciado por FEDER) / <i>Role of IL-1R1 / TLR4 receptors in alcohol-induced neuroinflammatory damage and in the immunomodulatory effects of ethanol (Partly funded by ERDF)</i>	B

125

Investigador Principal / Lead Researcher	Título del proyecto / Project title	Programa / Programme
Knecht Roberto, Erwin	Regulación de las diferentes vías de degradación intracelular de proteínas por nutrientes y hormonas y sus alteraciones / <i>Regulation of different intracellular protein degradation pathways by nutrients and hormones and their alterations</i>	B
Monleón Pradas, Manuel	Materiales para regeneración neural y angiogénesis / <i>Neural regeneration and angiogenesis materials</i>	MR / RM
Martí Renom, Marc	Modelado por homología de interacciones entre proteínas y pequeñas moléculas / <i>Comparative docking of proteins and small molecules</i>	DNF / DD
Mullor Sanjosé, José Luis	Integración de las vías de señalización de Shh y Wnt durante el desarrollo de la retina: implicaciones para la diferenciación in vitro de células troncales a progenitores neurales de la retina / <i>Integration of the Shh and Wnt signalling pathways during the development of the retina: implications for the in vitro differentiation of stem cells into neural progenitors of the retina</i>	MR / RM
O'Connor Blasco, José Enrique	Desarrollo de una plataforma citómica de ensayos miniaturizados de alto contenido para detección de citotoxicidad in vitro y predicción de toxicidad aguda humana de fármacos y xenobióticos (Cofinanciado por FEDER) / <i>Development of a cytomic platform of miniaturised high-content assays for the detection of cytotoxicity in vitro, and prediction of acute human toxicity of drugs and xenobiotics (Partly funded by ERDF)</i>	MR / RM
Perez Payá, Enrique	Biología química: aplicación e interacciones proteína-proteína (Cofinanciado por FEDER) / <i>Chemical biology: Application and protein-protein interactions (Partly funded by ERDF)</i>	DNF / DD
Pineda Lucena, Antonio	Estrategias antineoplásicas basadas en la caracterización estructural de proteínas clave implicadas en cáncer y progresión metastásica (Antimetástasis) / <i>Antineoplastic strategies based on the structural characterisation of key proteins implicated in cancer and metastatic progression. (Antimetastasis)</i>	DNF / DD
Planells Cases, Rosa M ^a	Modulación del transporte subcelular del termo-receptor TRPV1 en inflamación neurogénica / <i>Modulation of subcellular transport of the TRPV1 thermo-receptor in neurogenic inflammation</i>	DNF / DD
Pulido Murillo, Rafael	Mecanismos de control celular a través del supresor tumoral PTEN y PTPs duales específicas de MAP quinasas (Cofinanciado por FEDER) / <i>Mechanisms of cell control through the tumour suppressor PTEN and MAP kinase-dual specificity PTPs (Partly funded by ERDF)</i>	B
Rodríguez Navarro, Susana	Transcription and mRNA export	DNF / DD
Salmerón Sánchez, Manuel	Ingeniería de superficies en materiales soporte para terapias regenerativas / <i>Engineering surfaces in support materials for regenerative therapies</i>	MR / RM
Sanz Cervera, Juan Francisco	Diseño, síntesis y evaluación biológica de nuevos moduladores de interacciones proteína-proteína (Cofinanciado por FEDER) / <i>Design, synthesis and biological evaluation of new modulators of protein-protein interactions (Partly funded by ERDF)</i>	DNF / DD
Saus Mas, Juan	GPBP en la organización molecular y supramolecular del antígeno Goodpasture y en la patogenia de glomerulopatías autoinmunes. Cofinanciado con FEDER / <i>GPBP in the molecular and supramolecular organization of the Goodpasture antigen and in the pathogenesis of autoimmune glomerulopathies. Partly funded by FEDER</i>	B
Simón Vallés, Carlos	Aislamiento y caracterización de la población de células madre somáticas endometriales en la endometriosis. Implicaciones patogénicas y terapéuticas / <i>Isolation and characterisation of the population of endometrial somatic stem cells in endometriosis. Pathogenic and therapeutic implications</i>	MR / RM
Stojkovic, Miodrag	The use of stem cell replacement therapy for spinal cord injury. Human embryonic stem cells derived progenitors vs. Adults ependymal stem cells	MR / RM
Stojkovic, Miodrag Perez Payá, Enrique Planells Cases, Rosa M ^a Felipo Orts, Vicente	CONSOLIDER: The Spanish ion channel initiative	MR, DNF, B / RM, DD, B
Vicent Docón, M ^a Jesús	Diseño racional, síntesis y evaluación de nanomedicinas poliméricas biodegradables moduladoras de apoptosis celular / <i>Rational design, synthesis and evaluation of biodegradable polymeric nanoconjugates modulators of cellular apoptosis</i>	DNF / DD

• **Acciones Complementarias, Acciones Complementarias Internacionales, Acciones Integradas y Acciones para el Fomento de la Cooperación Científica / Complementary Actions / International Complementary Actions / Integrated Actions and Foment of Scientific Cooperation Actions**

Investigador Principal / Lead Researcher	Título del proyecto / Project title	Programa / Programme
Dopazo Blázquez, Joaquín	Neurosciences and functional genomics with Sudáfrica	DNF / <i>DD</i>
Dopazo Blázquez, Joaquín	Extension of the Dasty2 system for annotation and visualisation of whole genomes	DNF / <i>DD</i>
Dopazo, Hernán	Filogenómica y selección positiva en genomas completos de Drosophila / <i>Phylogenomics and positive selection in complete genomes from Drosophila</i>	DNF / <i>DD</i>
Dopazo, Hernán	Redes: Red Española de Diversidad, Evolucion y Sistematica / <i>Networks: Spanish network of Diversity, Evolution and Systematics</i>	DNF / <i>DD</i>
Consea Cegarra, Ana	TRANSPAT redes transcripcionales controladoras de virulencia en hongos filamentos patogenos / <i>Transcriptional networks controlling virulence in filamentous fungal pathogens (TRANPAT)</i>	DNF / <i>DD</i>
Consea Cegarra, Ana	Metabolomica e interactomica de la relacion huesped-patogeno	DNF / <i>DD</i>
Felipo Orts, Vicente	Proyecto europeo ATHON (Cofinanciada por FEDER) / <i>European project ATHON (Partly funded by ERDF)</i>	B
Felipo Orts, Vicente	International Symposium on Hepatic Encephalopathy	B
Felipo Orts, Vicente	International Symposium on Disturbances of Cerebral Function induced by Food and Water Contaminants	B
Gallego Ferrer, Glòria	New materials with composition gradients to orient cellular growth in tissue engineering	MR / <i>RM</i>
Monleón Pradas, Manuel	Smart joint implants using bionanocomposites-SIMBIO	MR / <i>RM</i>
Vicent Docon, M ^a Jesús	Preparacion propuesta consorcio europeo nano-as (NMP-2009-4.4.0-1)	DNF / <i>DD</i>
Vicent Docon, M ^a Jesús	Influencia de la naturaleza y arquitectura de un polímero en su biodistribución in vivo / <i>Influence of nature and architecture of a polymer in in vivo biodistribution</i>	DNF / <i>DD</i>
Vicent Docon, M ^a Jesús	/ <i>Advancing on drug delivery-combined targeted treatments against human breast cancer and leukemia</i>	DNF / <i>DD</i>
Vicent Docon, M ^a Jesús	Interacciones Específicas en Interfase celular entre nanoconjungados de autoensamblaje y bomba Na / K / <i>Specific interactions in the intercellular phase between Interfacing Advanced NANO-conjugates and the Na⁺/K⁺-ATPase (the sodium pump)</i>	DNF / <i>DD</i>

127

• **Proyectos Singulares Estratégicos / Strategic Singular Projects**

Investigador Principal / Lead Researcher	Título del proyecto / Project title	Programa / Programme
Dopazo Blázquez, Joaquín	Desarrollo de plataforma bioinformática para la integración y del análisis y el almacenamiento de datos genómicos (Cofinanciado por FEDER) / <i>Development of a Bioinformatic platform for the integration, analysis and storage of genomic data (Partly funded by FEDER).</i>	DNF / <i>DD</i>

• **Investigación Aplicada Colaborativa / Collaborative Applied Research**

Investigador Principal / Lead Researcher	Título del proyecto / Project title	Programa / Programme
Suay Jose	Desarrollo de recubrimientos obtenidos vía sol-gel para prótesis dentales de aleaciones metálicas / <i>Development of coverings obtained by the sol - gel route for dental prostheses of metallic alloys</i>	MR / <i>RM</i>

Instituto de Salud Carlos III / Institute of Health Carlos III

• Ayudas a proyectos de Investigación / Grants for research projects

Investigador Principal / Lead Researcher	Título del proyecto / Project title	Programa / Programme
Callaghan Pitlik, Robert Charles	Heterogeneidad fenotípica y funcional del melanoma humano en relación a la metástasis: análisis citómico de receptores de quimiocinas y sus ligandos en subpoblaciones celulares y células madre tumorales (Cofinanciada por FEDER) / <i>Functional and phenotypic heterogeneity of human melanoma during metastasis: cytomic analysis of quimiotropic receptors and their ligands in cellular subpopulations and tumoural stem cells (Partly funded by ERDF)</i>	MR / RM
Farrás Rivera, Rosa M ^a	JunB y la proliferación celular: mecanismos de control y dianas transcripcionales (Cofinanciada con FEDER) / <i>JunB and cellular proliferation: control mechanisms and transcriptional targets (Partly funded by ERDF)</i>	DNF / DD
Gil Tebar, Ana Isabel	Análisis "in vivo" de la capacidad supresora tumoral de pten en el núcleo de células de la mama de ratones transgénicos(Cofinanciada con FEDER) / <i>In vivo analysis of the tumour suppressing capacity of pten in the nucleus of cells from the mammary of genetically modified mice</i>	B
Hernández Yago, José	Bases genéticas y moleculares de enfermedades mitocondriales asociadas a disfunciones de la maquinaria mitocondrial de transporte de proteínas (Cofinanciada con FEDER) / <i>Genetic and molecular bases of mitochondrial illnesses associated with dysfunctions of the mitochondrial machinery in the transport of proteins (Partly funded by ERDF)</i>	B
Lucas Domínguez, Rut	Isquemia de miocardio: susceptibilidad de transformación neoplásica de células troncales mesenquimales en el entorno hipóxico característico (Cofinanciada con FEDER) / <i>Adult human mesenchymal stem cells in ischemic / hypoxic myocardium as a target for neoplastic transformation (Partly funded by ERDF)</i>	DNF / DD
Sánchez del Pino, Manuel	Estudio del mecanismo de acción de nuevos inhibidores de apoptosis y ciclo celular con potencial uso terapéutico mediante técnicas de proteómica (Cofinanciada con FEDER) / <i>Study of the action mechanism of new inhibitors of apoptosis and cellular cycle and its potential therapeutic use through proteomic techniques (Partly funded by ERDF)</i>	ST / TS
Sepúlveda Sanchis, Pilar	Estudio del comportamiento de las células troncales adultas en entornos de daño isquémico y de su capacidad para reparar el miocardio infartado (Cofinanciada con FEDER) / <i>Study of the behaviour of adult stem cells in environments of ischemic damage and their capacity to repair myocardial infarction (Partly funded by ERDF)</i>	MR / RM
Valbuena Perilla, Diana	Derivación de líneas celulares embrionarias humanas desde blastómeras manteniendo la viabilidad embrionaria (Cofinanciada con FEDER) / <i>Derivation of human embryonic stem cell lines while maintaining embryo viability (Partly funded by ERDF)</i>	MR / RM
Vergés Aiguaviva, Marcel	Alteraciones del tráfico endosomal e implicaciones en enfermedades y procesos de desarrollo (Cofinanciada con FEDER) / <i>Alterations of endosomal traffic and implications in illnesses and processes of development (Partly funded by ERDF)</i>	DNF / DD

Infraestructuras científico-tecnológicas / Scientific-Technological Infrastructures

Investigador Principal / Lead Researcher	Título del proyecto / Project title	Programa / Programme
Burks, Deborah Stojkovic, Miodrag Font de Mora Sainz, Jaime Felipo Orts, Vicente	Sistema de imagen óptica in vivo IVIS-SPECTRUM (Cofinanciada con FEDER) / <i>In vivo optical imaging system IVIS-SPECTRUM (Partly funded by ERDF)</i>	MR, B / RM, B

Articulación del sistema / System articulation

- RETICS (Redes temáticas de investigación cooperativa en salud) / RETICS (Thematic networks of cooperative research in health)

Investigador Principal / Lead Researcher	Título del proyecto / Project title	Programa / Programme
Dopazo Blázquez, Joaquín	Red de terapia celular / Cellular therapy network	DNF / DD
García Verdugo, José Manuel	Red de terapia celular / Cellular therapy network	MR / RM
Guerri Sirera, Consuelo	Red de trastornos adictivos / Addictive disorders network	B
Pulido Murillo, Rafael	Red de cáncer / Cancer network	B
Simón Vallés, Carlos	Red de terapia celular / Cellular therapy network	MR / RM
Simón Vallés, Carlos	Red de Biobancos (Cofinanciado por FEDER) / Biobanks network (Partly funded by FEDER)	MR / RM

129

- CIBER (Centros de Investigación Biomédica en Red) / CIBER (Networked Biomedical Research Centres)

Investigador Principal / Lead Researcher	Título del proyecto / Project title	Programa / Programme
Burks, Deborah	CIBERDEM, CIBER de diabetes y enfermedades metabólicas / CIBER in diabetes and metabolic illnesses	MR / RM
Dopazo Blázquez, Joaquín	CIBERER, CIBER en enfermedades raras / CIBER in rare illnesses	DNF / DD
García Verdugo, José Manuel	CIBERNED, CIBER en enfermedades neurodegenerativas / CIBER in neuro degenerative illnesses	MR / RM
Knecht Roberto, Erwin	CIBERER, CIBER en enfermedades raras / CIBER in rare illnesses	B

Ministerio de Sanidad – Plan Nacional sobre Drogas / Ministry of Health-National Plan on Drugs

Investigador Principal / Lead Researcher	Título del proyecto / Project title	Programa / Programme
Guerri Sirera, Consuelo	Consumo de alcohol y gestación: vulneración de la embriogénesis y de las células troncales neurales a los efectos del etanol y su repercusión en el síndrome alcohólico fetal / Alcohol intake and pregnancy: Vulnerability of embryogenesis and neural stem cells to the effects of ethanol and its repercussion on fetal alcohol syndrome	B

Agencia Española de Cooperación Internacional / Spanish Agency of International Cooperation

Investigador Principal / Lead Researcher	Título del proyecto / Project title	Programa / Programme
Dopazo, Hernán	Perspectivas bioinformáticas de la genómica comparativa, funcional y estructural. Acción integrada con Argentina / Bioinformatic perspectives of comparative, functional and structural genomics. Integrated action with Argentina	DNF / DD

Investigador Principal / Lead Researcher	Título del proyecto / Project title	Programa / Programme
Felipo Orts, Vicente	Mecanismos moleculares de las alteraciones de los ritmos circadianos en encefalopatía hepática. Acción integrada con Marruecos / <i>Molecular mechanisms of alterations in the circadian rhythms in hepatic encephalopathy. Integrated actions with Morocco</i>	B
Dopazo Blazquez, Joaquín	Accion para el fortalecimiento científico tecnológico en áreas relacionadas con la genómica y bioinformática aplicadas / <i>Integrated action with Argentina</i>	DNF / DD
Simón Vallés, Carlos	Búsqueda, aislamiento y caracterización de las células madre adultas formadoras de miomas / <i>Search, isolation and characterisation of adult stem cells forming myomas</i>	MR / RM

Centro de Desarrollo Tecnológico e Industrial / Centre of Technological and Industrial Development

130

Investigador Principal / Lead Researcher	Título del proyecto / Project title	Programa / Programme
Dopazo Blázquez, Joaquín	DEMÉTER: Estrategias y métodos vitícolas y enológicos frente al cambio climático. Aplicación de nuevas tecnologías que mejoren la eficiencia de los procesos resultantes / <i>DEMETER: Wine making strategies and methods in the face of climate change. Application of new technologies which improve the efficiency of the resulting processes</i>	DNF / DD
O'Connor Blasco, José Enrique	MELIUS: Mejora de la predicción traslacional de los ensayos de seguridad no clínica al hombre / <i>MELIUS: Improvement of the translational prediction of non-clinical assays in humans</i>	MR / RM

AYUDAS REGIONALES / REGIONAL GRANTS

Conselleria d'Educació / Regional Ministry of Education

· Ayudas para grupos de Excelencia Prometeo / Grants for groups of Excellence Prometeo

Investigador Principal / Lead Researcher	Título del proyecto / Project title	Programa / Programme
Felipo Orts, Vicente	Bases moleculares de las alteraciones neurológicas (cognitivas, motoras y en ritmos circadianos) en hiperamonemia y encefalopatía hepática. Implicaciones terapéuticas (Cofinanciada con FEDER) / <i>Molecular bases of neurological alterations (cognitive, motor and circadian rhythms) in hyperammonemia and hepatic encephalopathy. Therapeutic implications. (Partly funded by ERDF)</i>	B
Garcia Verdugo, José Manuel	Células Madre adultas: Aplicaciones en Terapia Regenerativa Cofinanciada con FEDER) / <i>Adult Stem Cells: Applications in regenerative medicine (partly funded by ERDF)</i>	MR / RM
Saus Mas, Juan	GPBP en la organización del colágeno de la membrana basal glomerular y en las glomerulonefritis mediadas por anticuerpos (Cofinanciada con FEDER) / <i>GPBP in the collagen organization of the glomerular basal membrane and the glomerulonephritis mediated by antibodies (Partly funded by ERDF)</i>	B
Simón Valles, Carlos	Aislamiento y caracterización de la población de células madre somáticas endometriales en la endometriosis (Cofinanciado con FEDER) / <i>Isolation and characterization of the endometrial somatic adult stem cell population in endometriosis (partly funded by ERDF)</i>	MR / RM

- 1. PRESENTATION
- 2. INTRODUCTION
- 3. GOVERNING BODIES
- 4. SCIENTIFIC PROGRAMMES
 - REGENERATIVE MEDICINE
 - Net. Stem Cell Bank
 - Molecular Neurotechnology
 - Biomaterials
 - HESC/PSC Differentiation
 - Epigenetic Architecture
 - Cellular Reprogramming
 - Cardioregeneration
 - Cellular Morphology
 - Cytomics
 - Stem Cell Differentiation
 - DRUG DISCOVERY
 - Sensory Biology
 - RNA Transport
 - Epithelial Cell Biology
 - Peptides and Proteins
 - Structural Biology
 - Organic Molecules
 - Mol. Structure and Simulation
 - Polymer Therapeutics
 - Bioinformatics and Genomics
 - BIOMEDICINE
 - Molecular Biology of Cancer
 - Cellular and Molecular Biology
 - Neurobiology
 - Cellular Pathology
 - Multiple Sclerosis
 - Autoimmune Pathology
 - Cellular Biology
 - Molecular Genetics
 - Cellular Organisation
 - Molecular Recognition
 - TECHNOLOGICAL SERVICES
 - Proteomics
 - Sequencing
 - Microarray Analysis
 - Peptide Synthesis
 - Electron Microscopy
 - Molecular Screening
 - Confocal Microscopy
 - Nuclear Magnetic Resonance
 - Radiactivity Protection
 - 5. SCIENTIFIC ACTIVITY
 - Scientific production
 - Competitive financing
 - Scientific collaboration
 - Awards
 - 6. FACTS AND FIGURES
 - Personnel and administration
 - Training programme
 - Sponsorship and donations
 - Science outreach activities
 - Presence in the press

• Ayudas para la realización de proyectos de I+D+I para grupos de investigación emergentes / *Grants to carry out precompetitive R & D projects for emergent research groups*

Investigador Principal / Lead Researcher	Título del proyecto / Project title	Programa / Programme
Ayuso Sacido, Ángel	Caracterización de la población de Células Madre Tumorales aisladas a partir de cultivos primarios de GBM humano (Cofinanciado por FEDER) / <i>Characterization of tumoral adult stem cells isolated from primary cultures of human GMB (Partly funded by FEDER)</i>	MR / RM

• Ayudas para la organización y difusión de congresos, jornadas y reuniones de carácter científico, tecnológico, humanístico o artístico / *Grants for the organisation and dissemination of scientific, technological, artistic or humanities conferences and meetings*

131

Investigador Principal / Lead Researcher	Título del proyecto / Project title	Programa / Programme
Felipo Orts, Vicente	International Symposium on Hepatic Encephalopathy	B

• Ayudas complementarias para la realización de proyectos de I+D+I / *Complementary grants to carry out R & D projects*

Investigador Principal / Lead Researcher	Título del proyecto / Project title	Programa / Programme
Armengod González, Mª Eugenia	Proteínas modificadoras de tRNA. Caracterización de la ruta de modificación controlada por las proteínas de las familias MnmE y GidA / <i>tRNA modifying proteins. Characterisation of the modification pathway controlled by proteins from the MnmE and GidA families</i>	B
Cervera Miralles, Javier	Estructura, función, regulación y patología de pirrolina-5-carboxilato sintasa y carbamilfosfato sintetasa 1 humanas y de glutamato 5-fosfato reductasa de Escherichia coli) / <i>Structure, function, regulation and pathology of pyrroline 5 carboxylate synthetase and carbamyl phosphate synthetase 1 humane and glutamate-5-phosphate reductase of Escherichia coli</i>	B
Farrás Rivera, Rosa Mª	JunB y la proliferación celular: mecanismos de control y dianas transcripcionales / <i>JunB and cellular proliferation: control mechanisms and transcriptional targets</i>	DNF / DD
Felipo Orts, Vicente	Bases moleculares de las alteraciones neurológicas en hiperamonemia y encefalopatía hepática. Implicaciones terapéuticas / <i>Molecular bases of neurological alterations in hyperammonemia and hepatic encephalopathy. Therapeutic implications</i>	B
Font de Mora Sainz, Jaime	Función de AIB1 en la prevención de apoptosis y regulación en el ciclo celular / <i>Function of AIB1 in the prevention of apoptosis and cell cycle</i>	B
Gallego Sala, José	Reconocimiento específico de motivos funcionales de ARN: bloqueo de la interacción RRE-Rev del virus HIV-1 mediante ligandos orgánicos de bajo peso molecular / <i>Specific examination of the functional causes of RNA: blocking RRE-Rev interaction of the HIV-1 virus through organic ligands of low molecular weight</i>	DNF / DD
Knecht Roberto, Erwin	Regulación de las diferentes vías de degradación intracelular de proteínas por nutrientes y hormonas y sus alteraciones / <i>Regulation of different intracellular protein degradation pathways by nutrients and hormones and their alterations</i>	B
Lucas Domínguez, Rut	Isquemia de miocardio: susceptibilidad de transformación neoplásica de células troncales mesenquimales en el entorno hipóxico característico / <i>Adult human mesenchymal stem cells in ischemic / hypoxic myocardium as a target for neoplastic transformation</i>	DNF / DD
Martí Renom, Marc	Modelado por homología de interacciones entre proteínas y pequeñas moléculas / <i>Comparative docking of proteins and small molecules</i>	DNF / DD
Perez Payá, Enrique	Biología química: aplicación e interacciones proteína-proteína / <i>Chemical biology: Application and protein-protein interactions</i>	DNF / DD

Investigador Principal / Lead Researcher	Título del proyecto / Project title	Programa / Programme
Pineda Lucena, Antonio	Estrategias antineoplásicas basadas en la caracterización estructural de proteínas clave implicadas en cáncer y progresión metastásica (Antimetástasis) / <i>Antineoplastic strategies based on the structural characterisation of key proteins implicated in cancer and metastatic progression. (Antimetastasis)</i> .	DNF / DD
Pulido Murillo, Rafael	Mecanismos de control celular a través del supresor tumoral PTEN y PTPs duales específicas de MAP quinasas / <i>Mechanisms of cell control through the tumour suppressor PTEN and MAP kinase-dual specificity PTPs</i> .	B
Rodríguez Navarro, Susana	Transcription and mRNA export	DNF / DD
Sanz Cervera, Juan Francisco	Diseño, síntesis y evaluación biológica de nuevos moduladores de interacciones proteína-proteína / <i>Design, synthesis and biological evaluation of new modulators of protein-protein interactions</i>	DNF / DD
Saus Mas, Juan	GPBP en la organización molecular y supramolecular del antígeno Goodpasture y en la patogenia de glomerulopatías autoinmunes / <i>GPBP in the molecular and supramolecular organization of the Goodpasture antigen and in the pathogenesis of autoimmune glomerulopathies</i> .	B
Valbuena Perilla, Diana	Derivación de líneas celulares embrionarias humanas desde blastómeras manteniendo la viabilidad embrionaria / <i>Derivation of human embryonic stem cell lines while maintaining embryo viability</i> .	MR / RM
Vergés Aiguaviva, Marcel	Alteraciones del tráfico endosomal e implicaciones en enfermedades y procesos de desarrollo / <i>Alterations of endosomal traffic and implications in illnesses and processes of development</i>	DNF / DD
Vicent Docón, Mª Jesús	Diseño racional, síntesis y evaluación de nanomedicinas poliméricas biodegradables moduladoras de apoptosis celular / <i>Rational design, synthesis and evaluation of biodegradable polymeric nanoconjugates modulators of cellular apoptosis</i> .	DNF / DD

132

1. PRESENTATION
2. INTRODUCTION
3. GOVERNING BODIES
4. SCIENTIFIC PROGRAMMES
REGENERATIVE MEDICINE <i>Nat. Stem Cell Bank</i> <i>Molecular Neurotechnology</i> <i>Biomaterials</i> <i>HESC/PSC Differentiation</i> <i>Epigenetic Architecture</i> <i>Cellular Reprogramming</i> <i>Cardioregeneration</i> <i>Cellular Morphology</i> <i>Cytomics</i> <i>Stem Cell Differentiation</i>
DRUG DISCOVERY <i>Sensory Biology</i> <i>RNA Transport</i> <i>Epithelial Cell Biology</i> <i>Peptides and Proteins</i> <i>Structural Biology</i> <i>Organic Molecules</i> <i>Mol. Structure and Simulation</i> <i>Polymer Therapeutics</i> <i>Bioinformatics and Genomics</i>
BIOMEDICINE <i>Molecular Biology of Cancer</i> <i>Cellular and Molecular Biology</i> <i>Neurobiology</i> <i>Cellular Pathology</i> <i>Multiple Sclerosis</i> <i>Autoimmune Pathology</i> <i>Cellular Biology</i> <i>Molecular Genetics</i> <i>Cellular Organisation</i> <i>Molecular Recognition</i>
TECHNOLOGICAL SERVICES <i>Proteomics</i> <i>Sequencing</i> <i>Microarray Analysis</i> <i>Peptide Synthesis</i> <i>Electron Microscopy</i> <i>Molecular Screening</i> <i>Confocal Microscopy</i> <i>Nuclear Magnetic Resonance</i> <i>Radioactivity Protection</i>
5. SCIENTIFIC ACTIVITY <i>Scientific production</i> <i>Competitive financing</i> <i>Scientific collaboration</i> <i>Awards</i>
6. FACTS AND FIGURES <i>Personnel and administration</i> <i>Training programme</i> <i>Sponsorship and donations</i> <i>Science outreach activities</i> <i>Presence in the press</i>

Conselleria de Sanitat / Regional Ministry of Health

• Ayudas para proyectos / Grants for projects

Investigador Principal / Lead Researcher	Título del proyecto / Project title	Programa / Programme
Armengol González, Mª Eugenia	Enfermedades mitocondriales humanas asociadas con defectos en la modificación del tRNA / <i>Human mitochondrial diseases associated with defects in tRNA modification</i> .	B
Blesa Jarque, David	Búsqueda de alteraciones cromosómicas submicroscópicas en pacientes con inestabilidad cromosómica / <i>Search for submicroscopic chromosome alterations in patients with chromosome instability</i> .	ST / TS
Burgal Martí, María	IgMs en esclerosis múltiple. Bandas oligoclonales de IgM en LCR, patrón de inmunoreactividad en cerebro y su relación con fosfolípidos de membrana y canales de sodio / <i>IgMs in multiple sclerosis. Oligoclonal bands of IgM in LCR, patterns of immunoreactivity in cerebellum and their relation with phospholipids from membrane and sodium channels</i> .	B
Cervera Miralles, Javier	Analisis funcional de mutaciones clínicas en el déficit de carbamil fosfato sintetasa (un error congénito del ciclo de la urea): diagnóstico, consejo genético y comprensión de la enzimopatología / <i>Functional analysis of clinical mutations in the deficiency of Carbamoyl phosphate synthetase (a congenital fault in the urea cycle): diagnosis, genetic advice and understanding of enzyme pathology</i> .	B
Farrás Rivera, Rosa	Control de la división celular mediado por el factor de transcripción AP-1 y diseño de nuevas estrategias antineoplásicas / <i>Control of the cell division measured by the AP-1 transcription factor and the design of new antineoplastic strategies</i> .	DNF / DD

Investigador Principal / Lead Researcher	Título del proyecto / Project title	Programa / Programme
Felipe Orts, Vicente	Mecanismos moleculares de las alteraciones neurológicas en encefalopatía hepática. Implicaciones terapéuticas / <i>Molecular mechanisms of neurological alterations in hepatic encephalopathy. Therapeutic implications.</i>	B
Garcia Verdugo, José Manuel	Utilización de células madre de la grasa sobre membranas de Quitosana para la cicatrización de lesiones dérmicas / <i>Use of stem cells from fat on chitosan membranes on the scars from skin injuries.</i>	MR / RM
Lucas Dominguez, Rut	Susceptibilidad de transformación neoplásica de células troncales mesenquimales en el entorno hipóxico en el que desarrollan su efecto terapéutico / <i>Susceptibility of neoplastic transformation of mesenchymal stem cells in a hypoxic environment where they develop their therapeutic effect.</i>	DNF / DD
Verges Aiguaviva, Marcel	Implicación del tráfico intracelular mediado por retromer en diferenciación neuronal / <i>Implication of intracellular traffic by retromer in neuronal differentiation.</i>	B

• Convenio / Agreement

Investigador Principal / Lead Researcher	Título del proyecto / Project title	Programa / Programme
Guerri Sirera, Consuelo	Estudio del consumo de alcoholismo y otras adicciones / <i>Study on alcoholism and other addictions</i>	B

• Gobierno Vasco / Basque Government

Investigador Principal / Lead Researcher	Título del proyecto / Project title	Programa / Programme
Simón Vallés, Carlos	Etorgai Biomics-Medicina personalizada aplicada al diagnóstico clínico / <i>Personalized medicine applied to clinical diagnostic</i>	MR / RM

Universidad Politécnica de Valencia – Vicerrectorado de Investigación y Desarrollo / Polytechnic University of Valencia-Office of the Vicechancellor of Research & Development

Investigador Principal / Lead Researcher	Título del proyecto / Project title	Programa / Programme
Moratalaz Perez, David Socio Colaborador: Manuel Monleón Pradas	Ayuda al diagnóstico de la osteoporosis y a la caracterización de un andamiaje sustitutivo de hueso mediante la determinación de características estructurales y mecánicas de la microarquitectura trabecular mediante tratamiento de imagen / <i>Helping the diagnosis of osteoporosis and the characterization of a scaffold substitute for bone through the determination of structural and mechanical characteristics of trabecular microarchitecture through imaging treatment.</i>	MR / RM
Molina Mateo, José Socio Colaborador: Manuel Monleón Pradas	Simulación mediante técnicas de Monte Carlo de la evolución del volumen dinámicamente accesible en la transición vítrea y la relajación estructural en materiales poliméricos / <i>Simulation through Monte Carlo techniques on the evolution of the dynamically accessible volume in glass transition and structural relaxation in polymeric materials.</i>	MR / RM

AYUDAS PRIVADAS / PRIVATE GRANTS

Fundación Alicia Koplowitz / Alicia Koplowitz Foundation

Investigador Principal / Lead Researcher	Título del proyecto / Project title	Programa / Programme
García Verdugo, José Manuel	Evaluación de la capacidad para regenerar axones desmielinizados de progenitores de oligodendroctos de cerebro humano adulto en diferentes estadios de diferenciación / <i>Assessment of the ability to regenerate demyelinated axons from the progenitors of oligodendrocytes from human adult brain in various stages of differentiation.</i>	MR / RM

134

Fundación de Investigación Médica Mutua Madrileña / Mutua Madrileña Medical Research Foundation

Investigador Principal / Lead Researcher	Título del proyecto / Project title	Programa / Programme
Gil Tebar, Ana Isabel	Estudio de la función del supresor tumoral PTEN en el núcleo de células de la astroglia de ratones transgénicos / <i>Study of the nuclear function of the tumour-suppressor PTEN in the astroglia of transgenic rats</i>	B
Guerri Sirera, Consuelo	Efectos del consumo de alcohol durante la adolescencia: Mecanismos de neurotoxicidad y consecuencias a corto y a largo plazo / <i>The effects of alcohol intake during adolescence: Neurotoxicity mechanisms and short and long term consequences</i>	B
Pineda Lucena, Antonio	Diseño racional de fármacos contra la metástasis basado en la inhibición de heparanasa / <i>Rational design of drugs against metastasis based on heparanase inhibition</i>	DNF / DD
Pulido Murillo, Rafael	Ánalisis funcional in vivo de la ruta oncocéntrica de mamíferos PI3K / PTEN / AKT mediante un sistema heterólogo de levadura / <i>Functional analysis in vivo of the PI3K / PTEN / AKT oncogenic pathway in mammals through a heterologous yeast system</i>	B

Fundación para el Desarrollo de la Investigación en Genómica y Proteómica (Genoma España) / Foundation for the Development of Research in Genomics and Proteomics (Genome Spain)

Investigador Principal / Lead Researcher	Título del proyecto / Project title	Programa / Programme
Dopazo Blázquez, Joaquín	Development of tools of new generation for gene expression data analysis and implementation in the improved GEPAS platform. Instituto Nacional de Bioinformática.	DNF / DD
Dopazo Blázquez, Joaquín	New therapeutic approaches for myotonic dystrophy: functional genomics in vivo drug discovery studies	DNF / DD
Sánchez del Pino, Manuel	ProteoRed	ST / TS

Fundació La Marató de TV3 / TV3 La Marató Foundation

Investigador Principal / Lead Researcher	Título del proyecto / Project title	Programa / Programme
Felipe Orts, Vicente	Estudio de los mecanismos preventivos de anti-inflamatorios no esteroideos en la enfermedad de Alzheimer: papel de las Rho-GTPasas / <i>Study of the preventive mechanisms of non-steroidal anti-inflammatory drugs in Alzheimer's disease: role of Rho-GTPases</i>	B
Planells Cases, Rosa Mª	Pharmacological intervention at TRPV1 for attenuation of chronic pain	DNF / DD

Fundación Mapfre / *Mapfre Foundation*

Investigador Principal / Lead Researcher	Título del proyecto / Project title	Programa / Programme
Garcia Verdugo, José Manuel	Evaluación de la capacidad para regenerar axones desmielinizados de progenitores de oligodendroctos de cerebro humano adulto en diferentes estadios de diferenciación / <i>Assessment of the ability to regenerate demyelinased axons from progenitors of oligodendrocytes of human adult brain in various stages of differentiation.</i>	MR / RM

Fundación Gent per Gent / *Gent per Gent Foundation*

Investigador Principal / Lead Researcher	Título del proyecto / Project title	Programa / Programme
Ayuso Sacido, Angel	Caracterización del nicho de Células Madre Tumorales de GBM humano: análisis de la población de CMTs y posibles dianas terapéuticas / <i>Characterization of the niche of tumoral stem cells from human GBM: analysis of the population CMTs and potential therapeutic targets</i>	MR / RM
Pulido Murillo, Rafael	Papel funcional de la Quinasa PINK1 en procesos tumorales / <i>Functional role of Kinase PINK1 tumoural processes</i>	B
Simon Valles, Carlos	Caracterización de las células madre neoplásicas en el cáncer de endometrio. Implicaciones patogénicas, pronósticas y terapéuticas / <i>Characterization of the neoplastic stem cells in endometrial cancer. Pathogenic, prognostic and therapeutic implications</i>	MR / RM
Vicent Docon, Mª Jesús	Nanoconjungados de combinación para el tratamiento de tumores de mama metastásicos y / o quimioresistentes / <i>Nanoconjugates for the treatment of metastatic and/or chemo-resistant breast tumours and / or quimioresistentes</i>	DNF / DD

Contratos de I+D firmados en 2009 / *R & D Contracts signed in 2009*

Investigador Principal / Lead Researcher	Título del proyecto / Project title	Entidad / Entity	Programa / Programme
Conesa Cegarra, Ana	Blast2GO- obtained functional annotations of Agilent Gene Expression Microarrays and the bioinformatics pipeline for further annotations	Institute Roslin- University of Edinburgh	DNF / DD
Dopazo Blázquez, Joaquín	Agro-Antiox	Biopolis S.L	DNF / DD
Dopazo Blázquez, Joaquín	Nutratools	Biopolis S.L	DNF / DD
Dopazo Blázquez, Joaquín	Nutratool	Biopolis S.L	DNF / DD
Dopazo Blázquez, Joaquín	Gen-Val	Biotechvana; Celeromics; iGenomix y Life-sequencig;	DNF / DD
Dopazo Blázquez, Joaquín	Asistencia en análisis de datos genómicos mediante el uso de microarrays	Uinversidad General de Valencia	DNF / DD
Mullor Sanjosé, José Luis	Estudio de la acción de un extracto alimentario en la longevidad y protección antioxidante de vertebrados / <i>Study of the action of a food extract in the longevity and antioxidant protection of vertebrates</i>	Biopolis S.L	MR / RM
Pérez Payá, Enrique	Compuestos con actividad farmacológica relevante en la modulación de la proteína APAF-1 / <i>Compounds with pharmacological activity relevant to the modulation of the APAF-1 protein</i>	Laboratorios Salvat / Salvat Laboratories	DNF / DD
Pineda Lucena, Antonio	Lipinski predictions for 2252 compounds	Chem X Infinity	DNF / DD

REUNIONES CIENTÍFICAS Y SEMINARIOS / SCIENTIFIC MEETINGS AND SEMINARS

Seminarios CIPF Fridays / CIPF Friday Seminars

El CIPF organiza seminarios científicos semanales dedicados a la divulgación del conocimiento sobre temas relacionados con las distintas líneas de investigación que se están desarrollando en el centro. Se trata de una tradición llevada a cabo en el centro desde su nacimiento, como herramienta de formación y divulgación.

Bajo el título de "CIPF Fridays", el CIPF ha invitado cada viernes a ponentes internacionales de reconocido prestigio en la comunidad científica.

A continuación se detallan todos los seminarios celebrados en el CIPF impartidos durante el 2009:

136

The CIPF organises weekly scientific seminars aimed at spreading knowledge on subjects related to the various lines of research being carried out at the Centre. This is a well established tradition which dates back to the centre's very beginnings and has always been used as a tool for training and disseminating knowledge.

Under the title "CIPF Fridays", each Friday the CIPF invited internationally renowned speakers from the scientific community.

During 2009 the following seminars took place:

ENERO 2009 / JANUARY 2009

Título / Title: Beyond the twilight zone: Automated prediction of structural properties of proteins based on remote homology information.

Fecha / Date: 9 de enero, 2009 / 9th January 2009

Ponente / Speaker: Gianluca Pollastri

Afiliación / Affiliation: UCD School of Computer Sciences and Informatics. Dublin. Ireland

Título / Title: What do different chromosomes have in common? An exhaustive but efficient computation.

Fecha / Date: 23 de enero, 2009 / 23rd January 2009

Ponente / Speaker: Verónica Becher

Afiliación / Affiliation: Universidad de Buenos Aires / University of Buenos Aires.

Título / Title: The silence of the genes: Tools and data standards for high-throughput RNA interference experiments.

Fecha / Date: 31 de enero, 2009 / 31st January 2009

Ponente / Speaker: Javier Santoyo-López

Afiliación / Affiliation: Laboratorio de Bioinformática, CIPF / Laboratory of Bioinformatics, CIPF.

FEBRERO 2009 / FEBRUARY 2009

Título / Title: Upcoming challenges for multiple sequence alignments in the 1000 genomes era.

Fecha / Date: 13 de febrero, 2009 / 13rd February 2009

Ponente / Speaker: Cedric Notredame

Afiliación / Affiliation: Centro de Regulación Genómica, Barcelona / Center for Genomic Regulation, Barcelona.

Título / Title: Towards a third dimension in cell regulation: Ligands, RNA and genomes.
Fecha / Date: 20 de febrero, 2009 / *20th February 2009*
Ponente / Speaker: Marc A. Martí-Renom
Afiliación / Affiliation: Laboratorio de Bioinformática, Grupo de Genómica Estructural, CIPF / *Laboratory of Bioinformatics, Structural Genomics Group, CIPF.*

Título / Title: Fish models for cancer and stem cell research.
Fecha / Date: 27 de febrero, 2009 / *27th February 2009*
Ponente / Speaker: Manfred Schartl
Afiliación / Affiliation: University of Wuerzburg, Biocenter, Alemania.

MARZO 2009 / MARCH 2009

Título / Title: De Lambda a Lambda (Lambda: Bacteriófago: Lambda: Libro XII de la Met. de Aristóteles)
Fecha / Date: 6 de marzo, 2009 / *6th March 2009*
Ponente / Speaker: Manuel Blanco
Afiliación / Affiliation: (Jubilado)

Título / Title: Genome-scale analysis of adaptation: A functional system approach.
Fecha / Date: 13 de marzo, 2009 / *13th March 2009*
Ponente / Speaker: Hernán Dopazo
Afiliación / Affiliation: Laboratorio de Bioinformática, Unidad de Farmacogenómica y Genómica Comparativa, CIPF / *Laboratory of Bioinformatics, Pharmacogenomics and Comparative Genomics Unit, CIPF.*

Título / Title: El dominio regulador de las Carbamil Fosfato Sintetasas (CPS): Enzimopatología y terapia en el déficit de CPSI.
Fecha / Date: 27 de marzo, 2009 / *27th March 2009*
Ponente / Speaker: Javier Cervera
Afiliación / Affiliation: Laboratorio de Reconocimiento Molecular, CIPF / *Laboratory of Molecular Recognition, CIPF.*

ABRIL 2009 / APRIL 2009

Título / Title: Insulators in vertebrate genomes: Where to find them.
Fecha / Date: 3 de abril, 2009 / *3rd April 2009*
Ponente / Speaker: Lluís Montoliu
Afiliación / Affiliation: Centro Nacional de Biotecnología (CNB-CSIC), Madrid / *Spanish National Center of Biotechnology (CNB-CSIC), Madrid.*

Título / Title: Sequential rejection of structured null hypotheses.

Fecha / Date: 17 de abril, 2009 / *17th April 2009*

Ponente / Speaker: Jelle Goeman

Afiliación / Affiliation: Department of MSBI, Leiden University Medical Center, The Netherlands.

Título / Title: Identification of biomarkers of plaque status: Gene expression profiling of human atherosclerosis plaque.

Fecha / Date: 24 de abril, 2009 / *24th April 2009*

Ponente / Speaker: Oscar Puig

Afiliación / Affiliation: Merck & Co., Inc., Department of Molecular Profiling-Research Informatics Biology, Rahway, NJ, EEUU.

■ MAYO 2009 / MAY 2009

Título / Title: Venómica y antivenómica: Herramientas proteómicas para estudiar la evolución de los venenos y mejorar el tratamiento del envenenamiento por mordedura de serpiente

Fecha / Date: 8 de mayo, 2009 / *8th May 2009*

Ponente / Speaker: Juan J. Calvete

Afiliación / Affiliation: Instituto de Biomedicina de Valencia-CSIC, Valencia / *Institute of Biomedicine of Valencia-CSIC, Valencia*.

Título / Title: Human embryonic stem cells - Therapeutic reagents and tools for Drug-Discovery.

Fecha / Date: 13 de mayo, 2009 / *13th May 2009*

Ponente / Speaker: Ana Krtolica

Afiliación / Affiliation: CEO & CSO StemLifeLine, Inc. San Francisco, California.

Título / Title: Desarrollo de nuevos modelos de evaluación de ingredientes funcionales / Development of new models of functional ingredients evaluation.

Fecha / Date: 15 de mayo, 2009 / *15th May 2009*

Ponente / Speaker: Daniel Ramón

Afiliación / Affiliation: IATA-CSIC / Biópolis.

Título / Title: Role of EFA6, exchange factor for ARF6, in epithelial cell polarity development.

Fecha / Date: 21 de mayo, 2009 / *21st May 2009*

Ponente / Speaker: Frédéric Luton

Afiliación / Affiliation: Institut de Pharmacologie Moléculaire et Cellulaire, CNRS. Valbonne, France.

Título / Title: Deconstructing Aurora Kinases: Mitotic and tumoural consequences.

Fecha / Date: 22 de mayo, 2009 / *22nd May 2009*

Ponente / Speaker: Ignacio Pérez
Afiliación / Affiliation: Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas, Madrid / Spanish National Cancer Research Centre, Madrid.

JUNIO 2009 / JUNE 2009

Título / Title: Meis genes and the control of proliferation and fate during early eye development.
Fecha / Date: 5 de junio, 2009 / 5th June 2009
Ponente / Speaker: Fernando Casares
Afiliación / Affiliation: Centro Andaluz de Biología del Desarrollo (CSIC-UPO), Sevilla / CABD (CSIC-UPO), Sevilla.

139

Título / Title: Mecanismo de formación del gradiente morfogenético de Hedgehog / *Mechanism of formation of the Hedgehog morphogenetic gradient*.
Fecha / Date: 12 de junio, 2009 / 12th June 2009
Ponente / Speaker: Isabel Guerrero
Afiliación / Affiliation: Centro Biología Molecular “Severo Ochoa” (CSIC-UAM), Madrid / CBMSO (CSIC-UAM), Madrid.

Título / Title: Common structural features in the flanking segments of protein-protein interaction sites.
Fecha / Date: 16 de junio, 2009 / 16th June 2009
Ponente / Speaker: Prof. R. Manjunatha Kini
Afiliación / Affiliation: Department of Biological Sciences, National University of Singapore, China.

Título / Title: New approaches towards understanding the cellular basis of mammalian development.
Fecha / Date: 19 de junio, 2009 / 19th June 2009
Ponente / Speaker: Miguel Torres
Afiliación / Affiliation: Centro Nacional de Investigaciones Cardiológicas, Madrid / CNIC, Madrid.

Título / Title: Using blood cells for induction of immunological tolerance in organ transplantation: what are the prospects for clinical therapy?
Fecha / Date: 26 de junio, 2009 / 26th June 2009
Ponente / Speaker: Peter Terness
Afiliación / Affiliation: Institute of Immunology, University of Heidelberg, Germany.

JULIO 2009 / JULY 2009

Título / Title: Discovery of small molecule ligands via virtual screening and NMR: Targeting RNA, including human telomerase RNA.
Fecha / Date: 1 de julio, 2009 / 1st July 2009
Ponente / Speaker: Dr. Tom James
Afiliación / Affiliation: Department of Pharmaceutical Chemistry. UCSF. San Francisco, USA.

Título / Title: Reading the genome: From DNA sequence to gene regulation.
Fecha / Date: 3 de julio, 2009 / *3rd July 2009*
Ponente / Speaker: Eran Segal
Afiliación / Affiliation: Department of Computer Science and Applied Mathematics. Weizmann Institute of Science, Israel.

Título / Title: RNA in three dimensions: Molecular structure, function and interactions.
Fecha / Date: 10 de julio, 2009 / *10th July 2009*
Ponente / Speaker: José Gallego
Afiliación / Affiliation: Laboratorio de Estructura y Simulación Molecular, CIPF.

■ SEPTIEMBRE 2009 / SEPTEMBER 2009

Título / Title: NrTP, a cell penetrating peptide exquisitely targeting the nucleolus of tumoural cells.
Fecha / Date: 18 de septiembre, 2009 / *18th September 2009*
Ponente / Speaker: David Andreu
Afiliación / Affiliation: DCEXS-UPF-PRBB, Barcelona.

Título / Title: Regulation of mammalian cell cycle by the ubiquitin-proteasome system: The case of JunB transcription factor.
Fecha / Date: 25 de septiembre 2009 / *25th September 2009*
Ponente / Speaker: Rosa Farrás
Afiliación / Affiliation: Laboratorio de Biología Estructural, CIPF / *Laboratory of Structural Biology, CIPF*.

■ OCTUBRE 2009 / OCTOBER 2009

Título / Title: Multipotent adult germline stem cells: New therapeutic hope?
Fecha / Date: 2 de octubre, 2009 / *2nd October 2009*
Ponente / Speaker: Kaomei Guan
Afiliación / Affiliation: Department of Cardiology and Pneumology, Georg-August-University of Göttingen, Germany.

Título / Title: Human olfactory ensheathing glia immortalization and characterization: Capacity to promote axonal regeneration of adult retinal ganglion neurons in culture.
Fecha / Date: 16 de octubre, 2009 / *16th October*
Ponente / Speaker: M^a Teresa Moreno
Afiliación / Affiliation: Centro de Biología Molecular “Severo Ochoa” (CSIC-UAM), Madrid / CBMSO (CSIC-UAM), Madrid.

Título / Title: Investigating the HIV infection pathway in macrophages using ES cell forward genetics, together with pharmacological and microscopic approaches.

Fecha / Date: 23 de octubre, 2009 / *23rd October 2009*

Ponente / Speaker: William James

Afiliación / Affiliation: Sir William Dunn School of Pathology, University of Oxford.

Título / Title: Desorganisation of the cellular differentiation as a tumorigenic mechanism by MYC oncogen.

Fecha / Date: 30 de octubre, 2009 / *30th October 2009*

Ponente / Speaker: Javier León

Afiliación / Affiliation: Instituto de Biomedicina y Biotecnología de Cantabria (IBBTEC) / *IBBTEC, Cantabria*.

■ NOVIEMBRE 2009 / NOVEMBER 2009

Título / Title: The determination of the three-dimensional folding of the α -globin gene domain reveals formation of chromatin globules.

Fecha / Date: 13 de noviembre, 2009 / *13th November 2009*

Ponente / Speaker: Marc Martí-Renom

Afiliación / Affiliation: Laboratorio de Bioinformática, Unidad de Genómica Estructural, CIPF / *Structural Genomics Unit, Bioinformatics and Genomics Department, CIPF*.

Título / Title: Development of a genetic RNAi screening for deciphering the molecular mechanism of RAB8 function.

Fecha / Date: 20 de octubre, 2009 / *20th October 2009*

Ponente / Speaker: María Montoya

Afiliación / Affiliation: Celломics Unit. CNIC. Madrid.

Título / Title: Quantitative Proteomics: Applications to Biomedicine.

Fecha / Date: 27 de noviembre, 2009 / *27th November 2009*

Ponente / Speaker: Manuel Sánchez del Pino

Afiliación / Affiliation: Servicio de Proteómica, CIPF / *Proteomics Service, CIPF*.

■ DICIEMBRE 2009 / DECEMBER 2009

Título / Title: Ca regulation in the heart: In and out of control.

Fecha / Date: 11 de diciembre, 2009 / *11th December 2009*

Ponente / Speaker: David Eisner

Afiliación / Affiliation: University of Manchester, United Kingdom.

5.3

Colaboraciones científicas *Scientific Collaborations*

Durante 2009, los investigadores del CIPF han establecido numerosas colaboraciones tanto a nivel nacional como internacional. A continuación se detallan las colaboraciones vigentes en el 2009, tanto las nuevas como las anteriormente existentes.

During 2009, the CIPF researchers have established numerous collaborations on both a national and international level.

142

1. PRESENTATION

2. INTRODUCTION

3. GOVERNING BODIES

4. SCIENTIFIC PROGRAMMES

REGENERATIVE MEDICINE
Not. Stem Cell Bank
Molecular Neurotechnology
Biomaterials
hESC/iSC Differentiation
Epigenetic Architecture
Cellular Reprogramming
Cardioregeneration
Cellular Morphology
Dynamics
Stem Cell Differentiation

DRUG DISCOVERY
Sensory Biology
RNA Transport
Epithelial Cell Biology
Peptides and Proteins
Structural Biology
Organic Molecules
Mol. Structure and Simulation
Polymer Therapeutics
Biomaterials and Genomics

BIOMEDICINE
Molecular Biology of Cancer
Cellular and Molecular Biology
Neurobiology
Cellular Pathology
Multiple Sclerosis
Autoimmune Pathology
Cellular Biology
Molecular Genetics
Cellular Organisation
Molecular Recognition

TECHNOLOGICAL SERVICES
Proteomics
Sequencing
Microarray Analysis
Peptide Synthesis
Electron Microscopy
Molecular Screening
Confocal Microscopy
Nuclear Magnetic Resonance
Radioactivity Protection

5. SCIENTIFIC ACTIVITY
Scientific production
Competitive financing
Scientific collaboration
Awards

6. FACTS AND FIGURES
Personnel and administration
Training programme
Sponsorship and donations
Science outreach activities
Presence in the press

Colaboraciones nacionales / National collaborations

Entidad / Entity	Ciudad / City
AITEX Instituto Tecnológico Textil	Alcoy
Centre de Regulació Genómica (CRG)	Barcelona
Centro Andaluz de Biología Celular y Medicina Regenerativa (CABIMER)	Sevilla
Centro de Biología Molecular (CBMSO-UAM-CSIC)	Madrid
Centro de Investigación Cooperativa en Biociencias (CIC BioGUNE)	Guipúzcoa
Centro de Investigaciones Biológicas (CSIC)	Madrid
Centro de Investigaciones Energéticas Medioambientales y Tecnológicas (CIEMAT)	Madrid
Centro Nacional de Biotecnología (CSIC)	Madrid
Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC)	Madrid
Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO)	Madrid
ERESA	Valencia
Facultat de Medicina y Odontología, Universidad de Valencia	Valencia
Fundación de Investigación Hospital Clínico Universitario Valencia (INCLIVA)	Valencia
Fundación Jiménez Díaz	Madrid
Hospital 12 de Octubre	Madrid
Hospital Arnau de Vilanova	Valencia
Hospital Clínico San Carlos	Madrid
Hospital Clínico Universitario	Santiago de Compostela
Hospital Clínico Universitario de Valencia	Valencia
Hospital General Universitario de Valencia	Valencia
Hospital de Valme	Sevilla
Hospital La Fe de Valencia	Valencia
Hospital Universitario Juan XXIII	Tarragona
Hospital Lluís Alcanyís	Xàtiva
Hospital Ramón y Cajal, Dto Electrofísica	Madrid
Hospital Universitario La Paz de Madrid	Madrid
Hospital Universitario Sant Joan de Déu	Barcelona
Hospital Universitario Virgen del Rocío	Sevilla

Hospital Vall d'Hebrón CIBBIM Nanomedicina	Barcelona
Institut Bioquímica Clínica, Barcelona	Barcelona
Institut d'Investigacions Químiques i Ambientals de Barcelona	Barcelona
Instituto Agroquímica y Tecnología de los Alimentos	Valencia
Instituto Cajal (CSIC)	Madrid
Instituto Condal de Oftalmología (ICO)	Barcelona
Instituto de Bioingeniería de Cataluña, (IBEC) - Universitat de Barcelona	Barcelona
Instituto de Biología Molecular e Celular de Plantas - Universidad Politécnica de Valencia	Valencia
Instituto de Biología Molecular y Celular. Universidad Miguel Hernández	Elche
Instituto de Biomedicina de Valencia (IBV-CSIC)	Valencia
Instituto de Investigaciones Biomédicas de Madrid (CSIC)	Madrid
Instituto de Neurociencias - Universidad Miguel Hernández	Alicante
Instituto de Recursos Naturales y Agrobiología de Salamanca IRNASA	Salamanca
Instituto de Salud Carlos III de Madrid	Madrid
Instituto de Tráfico (INTRAS) - Universidad de Valencia	Valencia
Instituto Municipal de Investigaciones Médicas y Hospital del Mar, Unidad de COT	Barcelona
Instituto Oftalmológico de Alicante	Alicante
Instituto Universitario de Oncología del Principado de Asturias (IUOPA)	Oviedo
Instituto Valenciano de Infertilidad	Valencia
Museo Nacional de Ciencias Naturales (CSIC)	Madrid
Parc Científic	Barcelona
Universidad Autónoma de Barcelona	Barcelona
Universidad Autónoma de Madrid	Madrid
Universidad Cardenal Herrera - CEU	Moncada
Universidad Católica San Vicente Mártir de Valencia	Valencia
Universidad Complutense de Madrid	Madrid
Universidad de Barcelona	Barcelona
Universidad de Cantabria	Santander
Universidad de Castilla - La Mancha	Albacete
Universidad de Oviedo	Oviedo
Universidad de Pamplona	Pamplona
Universidad de Salamanca	Salamanca
Universidad de Sevilla	Sevilla
Universidad de Valencia	Valencia
Universidad de Vigo	Vigo
Universidad de Zaragoza	Zaragoza
Universidad Jaume I de Castellón	Castellón
Universidad Miguel Hernández	Elche
Universidad Pablo de Olavide	Sevilla
Universidad Politécnica de Valencia	Valencia
Universidad San Pablo CEU	Madrid
Universitat Pompeu Fabra	Barcelona

Colaboraciones internacionales / International collaborations

Entidad / Entity	País / Country
Sanofi Aventis Deutschland GmbH	Alemania / Germany
Biophysics Group, BIOTEC	Alemania / Germany
European Molecular Biology Laboratory (EMBL)	Alemania / Germany
Geneva University Hospital	Suiza / Switzerland
Heidelberg University	Alemania / Germany
Imperial College London	Reino Unido / UK
Institut des cellules souches pour l'étude et le traitement des maladies monogéniques (I-STEM) - INSERM	Francia / France
Institute for Genetics - Department for Mouse Genetics and Metabolism - University of Cologne	Alemania / Germany
Institute for Molecular and Cell Biology (IBMC) of Porto	Portugal
Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health	EEUU / USA
Kansas University Medical Center	EEUU / USA
Karolinska Institutet, Stockholm	Suecia / Sweden
Ludwig Institute for Cancer Research	Reino Unido / UK
Ludwig-Maximilians-Universität Muenchen	Alemania / Germany
Mario Negri Institute for Pharmacological Research	Italia / Italy
McGill University	Canadá / Canada
Medical Research Council - Laboratory of Molecular Biology	Reino Unido / UK
National Technical University of Athens	Grecia / Greece
Pontifical Universidad de Chile	Chile / Chile
Politecnico di Milano	Italia / Italy
Robert Wood Johnson Medical School	EEUU / USA
The Royal Veterinary College	Reino Unido / UK
Tel Aviv University	Israel / Israel
Umeå University	Suecia / Sweden
Universidad de Buenos Aires	Argentina
Universidad de California, San Francisco	EEUU / USA
Universidad de Cambridge	Reino Unido / UK
Universidad de Cape Town	Sudáfrica / South Africa
Universidad de Hong Kong	China
Universidad Libre de Bruxelles	Bélgica / Belgium
Universidad Nacional de Quilmes	Argentina
Universida de Minho	Portugal
University of New South Wales, Sydney	Australia
University of Newcastle-Upon-Tyne	Reino Unido / UK
Universidad de Oslo	Noruega / Norway

Universidad de Kioto	Japon
University of Reading	Reino Unido / <i>UK</i>
University of Regensburg	Alemania / <i>Germany</i>
University of Rochester Medical Center	EEUU / <i>USA</i>
University of Sheffield	Reino Unido / <i>UK</i>
University of Tampere	Finlandia / <i>Finland</i>
University of Tetouan	Marruecos / <i>Morocco</i>
University of Toronto	EEUU / <i>USA</i>
Vanderbilt University	EEUU / <i>USA</i>

145

Colaboraciones internacionales / International collaborations

Durante el año 2009, el CIPF ha establecido convenios con las siguientes entidades: / During 2009, the CIPF has established agreements with the following entities:

1. Convenio de colaboración entre con ISCIII y con la Consellería de Sanitat para la investigación básica y traslacional en medicina regenerativa.
2. Convenio entre el CIPF y la Agencia Valenciana de Salud (Hospital Arnau de Vilanova). Colaboración científica para el desarrollo del proyecto “Alteraciones neurofisiológicas y del sueño en pacientes con cirrosis hepática”.
3. Convenio de colaboración con el Centro de Investigación Biomédica en red en enfermedades raras (CIBERER).
4. Convenio de Colaboración con el Centro de Investigación Biomédica en red en enfermedades neurodegenerativas (CIBER-NED).
5. Convenio de Colaboración con el Centro de Investigación Biomédica en red en diabetes y enfermedades metabólicas (CIBER-DEM).
6. Convenio de Cooperación con el CSIC para el reconocimiento del programa de biomedicina del CIPF como unidad asociada al CSIC a través del Instituto de Biomedicina de Valencia (prórroga).
7. Convenio de Colaboración para el desarrollo del Proyecto Demeter con las empresas participantes en el mismo, principalmente del sector vitivinícola.
8. Convenios con la Fundación Gent per Gent reguladores de las condiciones de ejecución de las ayudas económicas concedidas con cargo al programa de ayudas a la investigación en enfermedades oncológicas a los investigadores Carlos Simón, M^a Jesús Vicent, Rafael Pulido y Ángel Ayuso.
9. Convenio de Colaboración específico con la Fundación la Fe para el desarrollo del proyecto de caracterización del nicho de células madre tumorales de glioblastomas humanos
10. Convenio con la Universidad de Newcastle, en virtud del cual los investigadores Majinda Lako y Lyle Armstrong desarrollan su actividad investigadora en el CIPF.
11. Convenio con la Universidad Politécnica de Valencia (UPV) para colaborar en el Máster universitario en Biotecnología Biomédica de la UPV.
12. Convenio con la UPV y con el Centro de Investigación en Red Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBERBBN) para estancias en el CIPF de personal del CIBERBBN adscrito a la UPV
13. Acuerdo con la UVEG para asistencia en análisis de datos genómicos mediante el uso de microarrays.
14. Convenio con Bancaja para la creación de un programa de ayuda a la investigación realizado por el CIPF.

5.4

Premios Awards

El trabajo de varios investigadores del CIPF ha sido reconocido por los siguientes premios:

The work of several of the researchers at the CIPF has been recognised by the following awards:

146

1. PRESENTATION
2. INTRODUCTION
3. GOVERNING BODIES
4. SCIENTIFIC PROGRAMMES
REGENERATIVE MEDICINE <i>Nat. Stem Cell Bank Molecular Neurotechnology Biomaterials hESC/iSC Differentiation Epigenetic Architecture Cellular Reprogramming Cardioregeneration Cellular Morphology Dynamics Stem Cell Differentiation</i>
DRUG DISCOVERY <i>Sensory Biology RNA Transport Epithelial Cell Biology Peptides and Proteins Structural Biology Organic Molecules Mol. Structure and Simulation Polymer Therapeutics Bioinformatics and Genomics</i>
BIOMEDICINE <i>Molecular Biology of Cancer Cellular and Molecular Biology Neurobiology Cellular Pathology Multiple Sclerosis Autoimmune Pathology Cellular Biology Molecular Genetics Cellular Organisation Molecular Recognition</i>
TECHNOLOGICAL SERVICES <i>Proteomics Sequencing Microarray Analysis Peptide Synthesis Electron Microscopy Molecular Screening Confocal Microscopy Nuclear Magnetic Resonance Radioactivity Protection</i>
5. SCIENTIFIC ACTIVITY <i>Scientific production Competitive financing Scientific collaboration Awards</i>
6. FACTS AND FIGURES <i>Personnel and administration Training programme Sponsorship and donations Science outreach activities Presence in the press</i>

Consuelo Guerri

- Reviewer of the NIH, NIAAA (USA) Grants, The effects of Alcohol on glial cells (R21) (R01, RFA-AA-09-004).

Carlos Simon Vallés

- Society for Gynecological Investigation (SGI) President's Presenter Award 2009 for the abstract "Side Population is the somatic stem cell population in human endometrium."
- Premio iCIRA (Innovación, Calidad e Imagen en Reproducción Asistida) 2008 / 2009. En la categoría "Innovación en el tratamiento de Reproducción Asistida" por el trabajo: "Perfil metabolómico en preembriones humanos como potencial marcador no invasivo de aneuploidías en el diagnóstico preimplantatorio humano".

Mª Carmen Escobedo Lucea, Ángel Ayuso Sacido

- Premio Idea para jóvenes menores de 35 años. Primer premio en Biotecnología y Biomedicina "Diseño de una prótesis de válvula cardíaca mediante Ingeniería de Tejidos". Ayuntamiento de Valencia.

Manuel Monleon, Ana Vallés Lluch, Gloria Gallego Ferrer

- VI Premio a la Investigación en Odontoestomatología, Edición Internacional (Fundación Vitaldent): Premio al mejor trabajo de investigación básica (2009), "Nanohybrid scaffolds for guided dentin regeneration".

1. PRESENTATION

2. INTRODUCTION

3. GOVERNING BODIES

4. SCIENTIFIC PROGRAMMES

REGENERATIVE MEDICINE

*Nat. Stem Cell Bank
Molecular Neurotechnology
Biomaterials
HESC/PSC Differentiation
Epigenetic Architecture
Cellular Reprogramming
Cardiogenesis
Cellular Morphology
Cytomics
Stem Cell Differentiation*

DRUG DISCOVERY

*Sensory Biology
RNA Transport
Epithelial Cell Biology
Peptides and Proteins
Structural Biology
Organic Molecules
Mol. Structure and Simulation
Polymer Therapeutics
Bioinformatics and Genomics*

BIOMEDICINE

*Molecular Biology of Cancer
Cellular and Molecular Biology
Neurobiology
Cellular Pathology
Multiple Sclerosis
Autoimmune Pathology
Cellular Biology
Molecular Genetics
Cellular Organisation
Molecular Recognition*

TECHNOLOGICAL SERVICES

*Proteomics
Sequencing
Microarray Analysis
Peptide Synthesis
Electron Microscopy
Molecular Screening
Confocal Microscopy
Nuclear Magnetic Resonance
Radioactivity Protection*

5. SCIENTIFIC ACTIVITY

*Scientific production
Competitive financing
Scientific collaboration
Awards*

6. FACTS AND FIGURES

*Personnel and administration
Training programme
Sponsorship and donations
Science outreach activities
Presence in the press*

6

Hechos y cifras

Facts and Figures

6.1

Personal y administración *Personnel and administration*

150

1. PRESENTATION

2. INTRODUCTION

3. GOVERNING BODIES

4. SCIENTIFIC PROGRAMMES

REGENERATIVE MEDICINE
Not Stem Cell Bank
Molecular Neurotechnology
Biomaterials
iHESC/iPSC Differentiation
Epigenetic Architecture
Cellular Reprogramming
Cardioregeneration
Cellular Morphology
Dynamics
Stem Cell Differentiation

DRUG DISCOVERY
Sensory Biology
RNA Transport
Epithelial Cell Biology
Peptides and Proteins
Structural Biology
Organic Molecules
Mol. Structure and Simulation
Polymer Therapeutics
Bioinformatics and Genomics

BIOMEDICINE
Molecular Biology of Cancer
Cellular and Molecular Biology
Neurobiology
Cellular Pathology
Multiple Sclerosis
Autoimmune Pathology
Cellular Biology
Molecular Genetics
Cellular Organization
Molecular Recognition

TECHNOLOGICAL SERVICES
Proteomics
Sequencing
Microarray Analysis
Peptide Synthesis
Electron Microscopy
Molecular Screening
Confocal Microscopy
Nuclear Magnetic Resonance
Radioactivity Production

5. SCIENTIFIC ACTIVITY
Scientific production
Competitive financing
Scientific collaboration
Awards

6. FACTS AND FIGURES
Personal and administration
Training programme
Sponsorship and donations
Science outreach activities
Presence in the press

ADMINISTRACIÓN / ADMINISTRATION

• Dirección General / General Management

Director General / Director

Rubén Moreno Palanques

Adjunta a Dirección / Executive Assistant

Louise King

• Gerencia / Management

Gerente / Manager

María José Feltrer Sanmartín

Adjunta a Gerencia / Executive Assistant

Ana Rodrigo Williamson

• Subdirección / Deputy director

Subdirector / Deputy Director

Miodrag Stojkovic

• Área Económico-Financiera / Financial and Economic Department

Responsable / Manager

Begoña Núñez Navarro

Mª José Blanco Martínez

Isabel Lacreu Cuesta

Mª José Lázaro Suau

Amparo Espí Bibian

Mª Pilar Roca Tórtola

Julia Moncholí Garrigues

Inmaculada Gracia González

Raúl Rubio Mico

Verónica Martí Sánchez

• Oficina de Transferencia de Resultados de la Investigación / Technology Transfer Office

Responsable / Manager

Oscar David Sánchez Jiménez

Mª del Henar Armas Omedes

Roser Busquets Domingo

Clara Ferrando Pérez

• Compras y Logística / *Buying and Logistics Department*

Responsable / Manager	Noelia Fliquete Escribá Monserrat Carbonell Cubells Olga Avellán Castillo Sonia Sofia Perelló Pigazos Alfredo Collado Peris Sara Pajuelo Vázquez Javier Olivares Tolosa Daniel Escobar Huerta
-----------------------	--

• Área Jurídica / *Legal Department*

Responsable / Manager	José María Marco Pascual Anna Gil López Neus Mira Jovells Mª Pilar Martínez Cámaras Esperanza Herrero Albeldo
-----------------------	---

• Recursos Humanos / *Human Resources Department*

Responsable / Manager	Rámón Lacomba Pérez Diana Pérez Moreno
-----------------------	---

• Comunicación & Relaciones Institucionales / *Communication and Institutional Relations Department*

	Emma Todd Vanesa Pérez Martínez
--	------------------------------------

• Propiedad intelectual y Proyectos de desarrollo / *Intellectual Property and Development Projects*

Responsable / Manager	Carmen Paloma Pombo Morales
-----------------------	-----------------------------

• Prevención de Riesgos Laborales / *Health and Safety*

Responsable / Manager	Javier Ramos Casamayor Rubén Regaña Bastida
-----------------------	--

• Sistemas Informáticos / *IT*

Responsable / Manager	Jhosland Maestre Ros Verónica Muñoz Tena José Vicente Viguer Benavent Vicente Francés Martínez Juli Pedros Bordanova
-----------------------	--

• Instalaciones e Infraestructuras / *Buildings and facilities*

Responsable / *Manager*

David Fernández Caballero
 Roberto Sánchez Martín
 Alejandro Galán Bauset
 Juan López Rodríguez
 Silvana Albert Benavent
 José Manuel Raga Lliri
 Juan Carlos Gasent Muñoz
 Fernando Aucejo Gil
 Jorge Ovidio Granda Leiva
 José Román Llorente Matas
 Vicente Muñoz Viller
 Juan Antonio Lucas Espí
 Jesús José Raimundo Soriano
 Daniel Sauca Buj
 José Manuel Zambrana Carnerero
 Daniel Leon Zurera
 Soledad Montoya Soto

152

1. PRESENTATION

2. INTRODUCTION

3. GOVERNING BODIES

4. SCIENTIFIC PROGRAMMES

REGENERATIVE MEDICINE
Nat. Stem Cell Bank
Molecular Neurotechnology
Biomaterials
HESC/iPSC Differentiation
Epigenetic Architecture
Cellular Reprogramming
Cardioregeneration
Cellular Morphology
Cytomics
Stem Cell Differentiation

DRUG DISCOVERY
Sensory Biology
RNA Transport
Epithelial Cell Biology
Peptides and Proteins
Structural Biology
Organic Molecules
Mol. Structure and Simulation
Polymer Therapeutics
Bioinformatics and Genomics

BIOMEDICINE
Molecular Biology of Cancer
Cellular and Molecular Biology
Neurobiology
Cellular Pathology
Multiple Sclerosis
Autoimmune Pathology
Cellular Biology
Molecular Genetics
Cellular Organisation
Molecular Recognition

TECHNOLOGICAL SERVICES
Proteomics
Sequencing
Microarray Analysis
Peptide Synthesis
Electron Microscopy
Molecular Screening
Confocal Microscopy
Nuclear Magnetic Resonance
Radioactivity Protection

5. SCIENTIFIC ACTIVITY
Scientific production
Competitive financing
Scientific collaboration
Awards

6. FACTS AND FIGURES
Personnel and administration
Training programme
Sponsorship and donations
Science outreach activities
Presence in the press

• Biblioteca / *Library*

Ramona Sánchez Motilla
 Elisa Marco Roig

• Recepción / *Reception*

Pilar Fortea Martín
 Soledad Carmona Ibáñez

PERSONAL CIENTÍFICO / SCIENTIFIC PERSONNEL

Programa de Medicina Regenerativa / *Regenerative Medicine Programme*

Banco Nacional de Líneas Celulares– Nodo de la Comunidad Valenciana Carlos Simón Vallés
National Stem Cell Bank- Valencian Community Branch

Terapia Celular, Reprogramación y Biohíbridos / *Cell Therapy, Reprogramming and Biohybrids*

Laboratorio de Reprogramación Celular / *Cellular Reprogramming Laboratory* Miodrag Stojkovic
Laboratorio de Neuroendocrinología Molecular / *Molecular Neuroendocrinology Laboratory* Deborah J. Burks
Laboratorio de Cardiogénesis / *Cardiogenesis Laboratory* José A. Montero Argudo
Laboratorio de Biomateriales / *Biomaterials Laboratory* Manuel Monleón Pradas
Laboratorio de Diferenciación hESC/IPSC / *hESC/IPSC Differentiation Laboratory* Majlinda Lako
Laboratorio de Arquitectura Epigenética / *Epigenetic Architecture Laboratory* Lyle Armstrong

153

Biología de las Células Troncales / *Stem Cell Biology*

Laboratorio de Morfología Celular / *Cellular Morphology Laboratory* José M. García Verdugo
Laboratorio de Citómica / *Cytomics Laboratory* Enrique O'Connor Blasco
Laboratorio de Diferenciación de Células Troncales / *Stem Cell Differentiation Laboratory* José Luis Mullor Sanjosé

Programa de Descubrimiento de Nuevos Fármacos / *Drug Discovery*

Identificación de Dianas Moleculares / *Identification of Molecular Targets*

Laboratorio de Biología de Células Epiteliales / *Epithelial Cell Biology Laboratory* Marcel Vergés Aiguaviva
Laboratorio de Biología Sensorial / *Sensory Biology Laboratory* Rosa María Planells Cases
Laboratorio de Transporte de ARN / *RNA Transport Laboratory* Susana Rodríguez-Navarro

Química Médica / *Medicinal Chemistry*

Laboratorio de Péptidos y Proteínas / *Peptides and Proteins Laboratory* Enrique Pérez Payá
Laboratorio de Biología Estructural / *Structural Biology Laboratory* Antonio Pineda-Lucena
Laboratorio de Moléculas Orgánicas / *Organic Molecules Laboratory* Santos Fustero Lardiés
Laboratorio de Estructura y Simulación Molecular / *Molecular Structure and Simulation Laboratory* José Gallego Sala
Laboratorio de Polímeros Terapéuticos / *Polymer Therapeutics Laboratory* Mª Jesús Vicent Docón

Bioinformática / *Bioinformatics*

Unidad de Genómica Funcional / *Functional Genomics Unit* Joaquín Dopazo Blázquez
Unidad de Farmacogenómica y Genómica Comparativa / *Pharmacogenomics and Comparative Genomics Unit* Hernán Dopazo
Unidad de Genómica Estructural / *Structural Genomics Unit* Marc Martí-Renom

Programa de Biomedicina / *Biomedicine Programme*

Biología del Cáncer / *Biology of Cancer*

Laboratorio de Biología Molecular del Cáncer / *Molecular Biology of Cancer Laboratory* Rafael Pulido Murillo
Laboratorio de Biología Celular y Molecular del Cáncer / *Cellular and Molecular Biology of Cancer Laboratory* Jaime Font de Mora

Neurobiología / *Neurobiology*

Laboratorio de Neurobiología / *Neurobiology Laboratory* Vicente Felipo Orts
Laboratorio de Patología Celular / *Cellular Pathology Laboratory* Consuelo Guerri Sirera
Laboratorio de Esclerosis Múltiple / *Multiple Sclerosis Laboratory* María Burgal Martí

Biología Celular, Molecular y Genética / *Cellular, Molecular and Genetic Biology*

Laboratorio de Patología Autoinmune / *Autoimmune Pathology Laboratory* Juan Saus Mas
Laboratorio de Biología Celular / *Cellular Biology Laboratory* Erwin Knecht Roberto
Laboratorio de Genética Molecular / *Molecular Genetics Laboratory* Mª Eugenia Armengod González
Laboratorio de Organización Celular / *Cellular Organisation Laboratory* José Hernández Yago
Laboratorio de Reconocimiento Molecular / *Molecular Recognition Laboratory* Javier Cervera Miralles

Servicios Tecnológicos

Animalario, Salud y Bienestar Animal / <i>Animal facility, Animal Health and Welfare</i>	Vicente Torrent Guinot
Proteómica / <i>Proteomics</i>	Manuel M. Sánchez del Pino
Secuenciación / <i>Sequencing</i>	Sonia Prado López
RMN / <i>MNR</i>	Antonio Pineda-Lucena
Microscopía Confocal / <i>Confocal Microscopy</i>	María Burgal Martí
Síntesis de Peptidos / <i>Peptide Synthesis</i>	Enrique Pérez Payá
Microarrays	David Blesa Jarque
Microscopía Electrónica / <i>Electronic Microscopy</i>	José Hernández Yago
Cribado / <i>Screening</i>	María Jesús Vicent Docón
Protección Radiológica / <i>Radiological Protection</i>	Guillermo Baeza Oliete

154

Comité Ético de Investigación Clínica / *Clinical Research Ethics Committee*

Presidente / <i>President</i>	Antonio Salvador Sanz
Secretaria / <i>Secretary</i>	José María Marco Pascual
Vocales / <i>Members</i>	Enrique Pérez Payá
	Susana Rodríguez-Navarro
	José María Sánchez-Puelles
	Esteban Morcillo Sánchez
	José Magraner
	Luis Pallardó Mateu
	Joaquín Ortega Serrano
	Teresa Caballero Garzón
	Cristina Buigues González
	Mª José Feltre Sanmartín
	Joaquín Sánchez Pérez
	Jose Luis Poveda Andrés

Comité Ético de Bienestar Animal / *Animal Welfare Ethics Committee*

Presidente / <i>President</i>	José Ignacio Redondo García
Secretario / <i>Secretary</i>	José María Marco Pascual
Vocales / <i>Members</i>	Vicente Torrent Guinot
	Carme Soler Canet
	Javier Ramos Casamayor
	Mª del Henar Armas Omedes
	David Montaner González
	Juan Saus Mas
	Manuel Laínez Andrés
	Vicente Muriach Julián
	Bernat Peris Palau

Comité de Investigación / *Research Committee*

Presidente / <i>President</i>	Erwin Knecht Roberto
Secretario / <i>Secretary</i>	Antonio Pineda-Lucena
Vocales / <i>Members</i>	Joaquín Dopazo Blázquez
	Javier Cervera Miralles
	José Manuel García Verdugo

1. PRESENTATION
2. INTRODUCTION
3. GOVERNING BODIES
4. SCIENTIFIC PROGRAMMES
REGENERATIVE MEDICINE <i>Nat. Stem Cell Bank</i> <i>Molecular Neuroendocrinology</i> <i>Biomaterials</i> <i>HESC/PSC Differentiation</i> <i>Epigenetic Architecture</i> <i>Cellular Reprogramming</i> <i>Cardioregeneration</i> <i>Cellular Morphology</i> <i>Oncogenomics</i> <i>Stem Cell Differentiation</i>
DRUG DISCOVERY <i>Sensory Biology</i> <i>RNA Transport</i> <i>Epithelial Cell Biology</i> <i>Peptides and Proteins</i> <i>Structural Biology</i> <i>Organic Molecules</i> <i>Mol. Structure and Simulation</i> <i>Polymer Therapeutics</i> <i>Bioinformatics and Genomics</i>
BIOMEDICINE <i>Molecular Biology of Cancer</i> <i>Cellular and Molecular Biology</i> <i>Neurobiology</i> <i>Cellular Pathology</i> <i>Multiple Sclerosis</i> <i>Autoimmune Pathology</i> <i>Cellular Biology</i> <i>Molecular Genetics</i> <i>Cellular Organisation</i> <i>Molecular Recognition</i>
TECHNOLOGICAL SERVICES <i>Proteomics</i> <i>Sequencing</i> <i>Microarray Analysis</i> <i>Peptide Synthesis</i> <i>Electron Microscopy</i> <i>Molecular Screening</i> <i>Confocal Microscopy</i> <i>Nuclear Magnetic Resonance</i> <i>Radioactivity Protection</i>
5. SCIENTIFIC ACTIVITY <i>Scientific production</i> <i>Competitive financing</i> <i>Scientific collaboration</i> <i>Awards</i>
6. FACTS AND FIGURES <i>Personnel and administration</i> <i>Training programme</i> <i>Sponsorship and donations</i> <i>Science outreach activities</i> <i>Presence in the press</i>

PERSONAL TOTAL DEL CIPF / SUM TOTAL OF CIPF STAFF

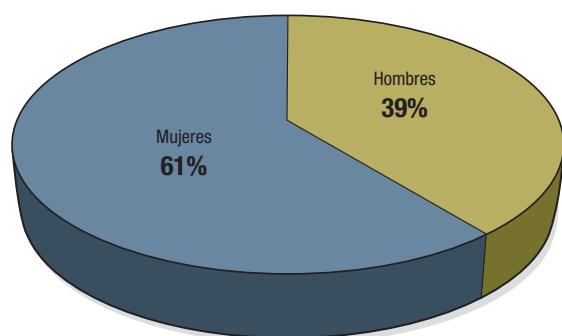


Gráfico 1. Distribución de personal total por género.
Graphic 1. Distribution by gender of the personnel.



Gráfico 2. Personal Investigador y de Servicios Generales.
Graphic 2. Scientific Personnel and from General Services.

PERSONAL INVESTIGADOR / RESEARCH STAFF

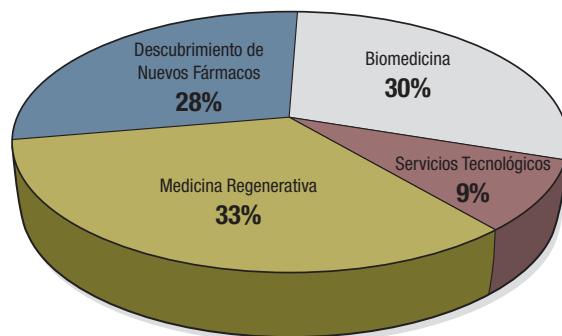


Gráfico 3. Personal Investigador por Áreas.
Graphic 3. Scientific Personnel by Areas.

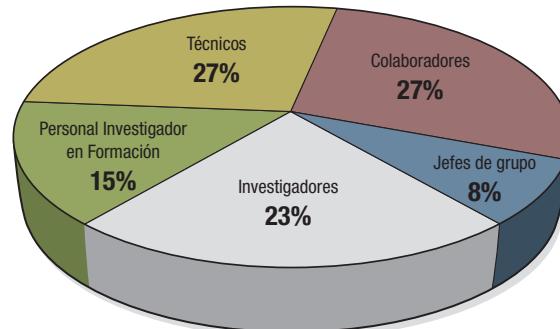


Gráfico 4. Personal Investigador por Categorías.
Graphic 4. Scientific Personnel by Categories.

█ Técnicos
█ Investigadores
█ Personal Investigador en Formación
█ Jefes de Grupo

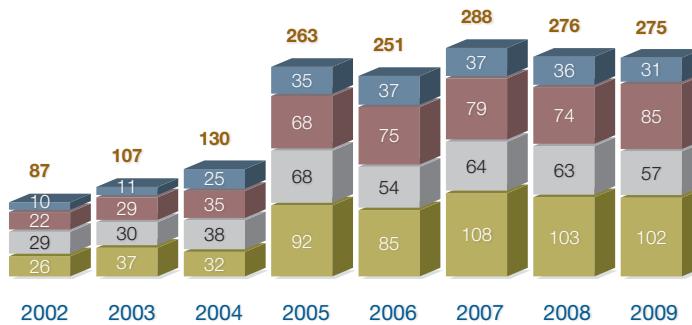


Gráfico 5. Evolución del Personal Investigador por Categoría.
Graphic 5. Evolution of the Scientific Personnel by Categories.

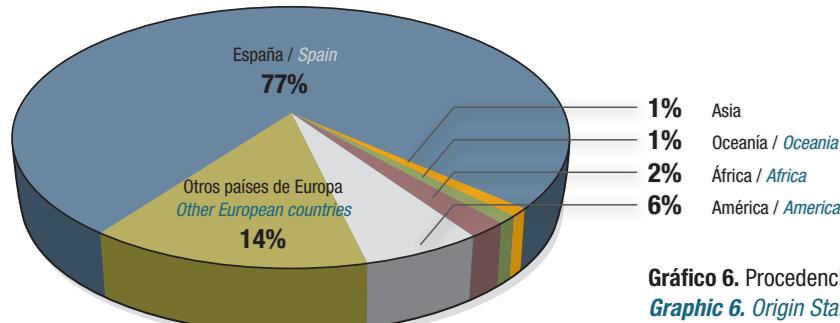


Gráfico 6. Procedencia del Personal.
Graphic 6. Origin Staff.

6.2

Programa docente *Training programme*

156

1. PRESENTATION
2. INTRODUCTION
3. GOVERNING BODIES
4. SCIENTIFIC PROGRAMMES
REGENERATIVE MEDICINE <i>Nest Stem Cell Bank</i> <i>Molecular Neurotechnology</i> <i>Biomaterials</i> <i>iHESC/iPSC Differentiation</i> <i>Epigenetic Architecture</i> <i>Cellular Reprogramming</i> <i>Cardioregeneration</i> <i>Cellular Morphology</i> <i>Dynamics</i> <i>Stem Cell Differentiation</i>
DRUG DISCOVERY <i>Sensory Biology</i> <i>RNA Transport</i> <i>Epithelial Cell Biology</i> <i>Peptides and Proteins</i> <i>Structural Biology</i> <i>Organic Molecules</i> <i>Mol. Structure and Simulation</i> <i>Polymer Therapeutics</i> <i>Bioinformatics and Genomics</i>
BIOMEDICINE <i>Molecular Biology of Cancer</i> <i>Cellular and Molecular Biology</i> <i>Neurobiology</i> <i>Cellular Pathology</i> <i>Multiple Sclerosis</i> <i>Autoimmune Pathology</i> <i>Cellular Biology</i> <i>Molecular Genetics</i> <i>Cellular Organisation</i> <i>Molecular Recognition</i>
TECHNOLOGICAL SERVICES <i>Proteomics</i> <i>Sequencing</i> <i>Microarray Analysis</i> <i>Peptide Synthesis</i> <i>Electron Microscopy</i> <i>Molecular Screening</i> <i>Confocal Microscopy</i> <i>Nuclear Magnetic Resonance</i> <i>Radioactivity Protection</i>
5. SCIENTIFIC ACTIVITY
6. FACTS AND FIGURES

El CIPF cuenta con un programa docente que incluye:

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

The CIPF has training programmes which include the following:

- *Pre-doctoral training*
- *Research training for graduates and students who are finishing their university studies*
- *Work placements for professional training students and future technicians*
- *Training of Project managers and administrative staff*

Programa de doctorado / Doctorate Programme

El CIPF ofrece la oportunidad de desarrollar tesis doctorales de excelencia a estudiantes universitarios cualificados que quieran comenzar su carrera científica en Medicina Regenerativa, Descubrimiento de Nuevos Fármacos y Biomedicina.

Durante 2009, 47 licenciados han participado en el programa de doctorado:

The CIPF offers graduates wanting to start their scientific career in Regenerative Medicine, Drug Discovery and Biomedicine a great opportunity to carry out their doctoral thesis in the centre. Over the course of 2008, 69 graduates formed part of the Doctoral programme as seen in the chart below:

In 2009 47 graduates took part in the doctorate programme:

Los estudiantes que han estado desarrollando su doctorado en el CIPF, así como su fuente de financiación y universidad a la cual han estado adscritos, se detallan a continuación:

Listed below are the names of the students who participated in the CIPF doctoral programme, their financing institutions and universities:

¹Clave: **GVA** = Generalitat Valenciana / *Valencian Regional Government*, **CIPF** = Centro de Investigación Príncipe Felipe / *Prince Felipe Research Centre*, **MR** = Programa de Medicina Regenerativa / *Regenerative Medicine Programme*, **MICCN** = Ministerio de Ciencia e Innovación / *Ministry of Science and Innovation*, **FIS** = Fondo de Investigación Sanitaria / *Health Research fund*

Doctorando Doctoral student	Laboratorio o Unidad Laboratory or Unit	Universidad University	Entidad Finan- ciadora¹ / Finan- cing Entity
Agustí Feliu, Ana	Neurobiología / <i>Neurobiology</i>	Universidad de Valencia / <i>Univesity of Valencia</i>	MICINN
Alfonso Loeches, Silvia	Patología Celular / <i>Cellular Pathology</i>	Universidad de Valencia	MICINN
Alloza Anguiano, Eva	Bioinformática / <i>Bioinformatics</i>	Universidad de Valencia / <i>Univesity of Valencia</i>	FIS
Beltrán Beleña, Eduardo	Esclerosis Múltiple / <i>Multiple Sclerosis</i>	Universidad de Valencia / <i>Univesity of Valencia</i>	CIPF
Benítez Páez, Alfonso	Genética Molecular / <i>Molecular Genetics</i>	Universidad Autónoma de Madrid / <i>Madrid Au-tonomous Univeristy</i>	CIPF
Boix Coll, Jordi	Neurobiología / <i>Neurobiology</i>	Universidad de Valencia / <i>Univesity of Valencia</i>	CIPF
Cabrera Pastor, Andrea	Neurobiología / <i>Neurobiology</i>	Universidad de Valencia / <i>Univesity of Valencia</i>	CIPF
Ciardo, Maria Grazia	Biología Sensorial / <i>Sensory Biology</i>	Universidad de Valencia / <i>Univesity of Valencia</i>	CIPF
Conejos Sánchez, Inmaculada	Polímeros Terapéuticos / <i>Polymer Thera-peutics</i>	Universidad de Valencia / <i>Univesity of Valencia</i>	MICINN
Cuartero Aguado, Yasmina	Biología de Células Epiteliales / <i>Epithelial Cell Biology</i>	Universidad de Valencia / <i>Univesity of Valencia</i>	CIPF
Cuenca Bono, Bernardo	Transporte de ARN / <i>RNA Transportation</i>	Universidad Politécnica de Valencia / <i>Valencia Polytechnic University</i>	MICINN
Deladriere, Coralie	Polímeros Terapéuticos / <i>Polymer Thera-peutics</i>	Universidad de Valencia / <i>Univesity of Valencia</i>	CIPF / MICINN
Díez Fernández, Carmen	Reconocimiento Molecular / <i>Molecular Rec- ognition</i>	Universidad de Valencia / <i>Univesity of Valencia</i>	CIPF
Dufour Rausell, David	Estructura y Simulación Molecular / <i>Mo- lecular Structure and Simulation</i>	Universidad de Valencia / <i>Univesity of Valencia</i>	CIPF
Fathinajafabadi Nasresfajani, Alihamze	Biología Celular / <i>Cellular Biology</i>	Universidad de Valencia / <i>Univesity of Valencia</i>	MICINN
Fernández Lizarbe, Sara	Patología Celular / <i>Cellular Pathology</i>	Universidad de Valencia / <i>Univesity of Valencia</i>	CIPF
Ferragud Montull, Joan	Biología Celular y Molecular / <i>Cellular and Molecular Biology</i>	Universidad de Valencia / <i>Univesity of Valencia</i>	CIPF
Ferrero Gimeno, Macarena	Biología Celular y Molecular / <i>Cellular and Molecular Biology</i>	Universidad de Valencia / <i>Univesity of Valencia</i>	GVA
García Oliver, Encarna	Transporte de ARN / <i>RNA Transportation</i>	Universidad de Valencia / <i>Univesity of Valencia</i>	CIPF
Garzón Garzón, M ^a José	Genética Molecular / <i>Molecular Genetics</i>	Universidad de Valencia / <i>Univesity of Valencia</i>	CIPF / MICINN
Ghislat, Ghita	Biología Celular / <i>Cellular Biology</i>	Universidad Politécnica de Valencia / <i>Valencia Polytechnic University</i>	CIPF
Giménez Garzo, Carla	Neurobiología / <i>Neurobiology</i>	Universidad de Valencia / <i>Univesity of Valencia</i>	Prometeo, GVA
Giménez Navarro, Vanessa	Polímeros Terapéuticos / <i>Polymer Thera-peutics</i>	Universidad de Valencia / <i>Univesity of Valencia</i>	CIPF
González Usano, Alba	Neurobiología / <i>Neurobiology</i>	Universidad de Valencia / <i>Univesity of Valencia</i>	MICINN
Gozalbo Rovira, Roberto	Reconocimiento Molecular / <i>Molecular Rec- ognition</i>	Universidad de Valencia / <i>Univesity of Valencia</i>	MICINN

Doctorando Doctoral student	Laboratorio o Unidad Laboratory or Unit	Universidad University	Entidad Finan- ciadora ¹ / Finan- cing Entity
Griffeth, Richard	Reprogramación Celular / <i>Cellular Reprogramming</i>		CIPF
Ibáñez Sánchez, Ignacio	Moléculas Orgánicas / <i>Organic Molecules</i>	Universidad de Valencia / <i>University of Valencia</i>	CIPF
Jiménez Sainz, Judit	Biología Molecular del Cáncer / <i>Molecular Biology of Cancer</i>	Universidad de Valencia / <i>University of Valencia</i>	FIS
Marco Llorca, Carles	Organización Celular / <i>Cellular Organisation</i>	Universidad de Valencia / <i>University of Valencia</i>	CIPF
Martín Aldana, Juan Antonio	Neuroendocrinología Molecular / <i>Molecular Neuroendocrinology</i>	Universidad de Valencia / <i>University of Valencia</i>	MICINN
Martínez Barquero, Vanesa	Patología Autoinmune / <i>Autoimmune Pathology</i>	Universidad de Valencia / <i>University of Valencia</i>	Prometeo, GVA
Martínez Zamora, Ana	Genética Molecular / <i>Molecular Genetics</i>	Universidad de Valencia / <i>University of Valencia</i>	FIS
Mosulén Machuca, Silvia	Biología Estructural / <i>Structural Biology</i>	Universidad de Valencia / <i>University of Valencia</i>	MICINN
Oliver de la Cruz, Jorge	Morfología celular / <i>Cellular Morphology</i>	Universidad de Valencia / <i>University of Valencia</i>	MICINN
Oliver Guillen, Mª Dolores	Biología Molecular del Cáncer / <i>Molecular Biology of Cancer</i>	Universidad de Valencia / <i>University of Valencia</i>	CIPF / MICINN
Ontoria Oviedo, Imelda	Biología Sensorial / <i>Sensory Biology</i>	Universidad de Valencia / <i>University of Valencia</i>	CIPF / MICINN
Perez Benavente, Beatriz	Biología Estructural / <i>Structural Biology</i>	Universidad de Valencia / <i>University of Valencia</i>	CIPF
Peris Navarro, Blanca	Patología Celular / <i>Cellular Pathology</i>	Universidad de Valencia / <i>University of Valencia</i>	CIPF / GVA
Romaguera Ros, Miriam	Morfología Celular / <i>Cellular Morphology</i>	Universidad de Valencia / <i>University of Valencia</i>	FIS
Ronaghi, Mohammad	Reprogramación Celular / <i>Cellular Reprogramming</i>	Universidad de Valencia / <i>University of Valencia</i>	CIPF
Ruiz Partida, Rafael	Genética Molecular / <i>Molecular Genetics</i>	Universidad de Valencia / <i>University of Valencia</i>	CIPF
Sanz Salvador, Lucía	Biología Sensorial / <i>Sensory Biology</i>	Universidad de Valencia / <i>University of Valencia</i>	MICINN
Sebastián León, Patricia	Bioinformática / <i>Bioinformatics</i>	Universidad de Valencia / <i>University of Valencia</i>	MICINN
Serra, Françoise	Bioinformática / <i>Bioinformatics</i>	Universidad de Valencia / <i>University of Valencia</i>	CIPF
Soledad Sotelo, Natalia	Biología Molecular del Cáncer / <i>Molecular Biology of Cancer</i>	Universidad de Valencia / <i>University of Valencia</i>	CIPF
Vidal Donet, José Manuel	Biología Celular / <i>Cellular Biology</i>	Universidad de Valencia / <i>University of Valencia</i>	MICINN
Zipancic, Ivan	Regeneración Celular / <i>Cellular Regeneration</i>	Universidad de Valencia / <i>University of Valencia</i>	GVA

Durante 2009 se han defendido las siguientes tesis doctorales / During 2009 the following theses have been read:

Doctorando Doctoral student	Título de la tesis Thesis Title	Universidad University
El Mlili, Nisrin	Mecanismos moleculares de las alteraciones de la función de la vía glutamato-oxido nítrico-GMP ciclico en cerebro en hiperamonemia y encefalopatía hepática crónicas.	Universidad de Valencia

Doctorando Doctoral student	Título de la tesis Thesis Title	Universidad University
Prado Martin, Silvia	La familia de proteínas modificadoras de tRNAs MnmE / GTPBP3:estudios bioquímicos y funcionales	Universidad de Valencia
Mondragón Martínez, Laura	Synthesis and development of new Apaf-1 inhibitors: Advancing towards unwanted cell death treatments	Universidad de Valencia
Esteban Ortiz, Inmaculada	"Regulación de la degradación intracelular de proteínas por insulina y por aminoácidos en fibroblastos humanos"	Universidad de Valencia
Dominguez Escribá, Laura	Efectos de la cocaína y del tolueno sobre la neurogénesis en el hipocampo de rata. Programa de doctorado: Neurociencias Básicas y Aplicadas	Universidad de Valencia
Armiñan de Benito, Ana	Estudio comparativo de los mecanismos de reparación inducidos por las células mesenquimales de médula ósea y los precursores hematopoyéticos de sangre de cordón umbilical durante el tratamiento del infarto agudo de miocardio. Nuevas estrategias encaminadas a aumentar su eficacia terapéutica	Universidad de Valencia
Gandia Ventura, Carolina	Las células troncales de pulpa dentaria como alternativa terapéutica en el tratamiento del infarto agudo de miocardio	Universidad de Valencia

Programa de Prácticas de Laboratorio para Estudiantes de Segundo Ciclo **Laboratory Work Placement Programme for university students**

El Programa de Prácticas de Laboratorio ha permitido que estudiantes universitarios hayan podido conocer en mayor profundidad el trabajo científico que se lleva a cabo en el CIPF. Este hecho está motivado por la firma de convenios entre el CIPF y entidades académicas.

The Laboratory Work Placement Programme has offered students the opportunity to gain in-depth knowledge of the work being carried out in the CIPF. This is a result of the agreements signed between the CIPF and different academic entities.

Prácticas de Estudiantes de Formación Profesional **Work Placements for Vocational Training Students**

Estudiantes de Ciclo Superior de Formación Profesional de Institutos de Enseñanza Secundaria, han realizado la Formación en Centro de Trabajo (FCT), en las instalaciones del CIPF.

Vocational Training students from further education centres carried out Training in the Work Place placements at the CIPF.

Programas lingüísticos / *Linguistic Programmes*

El Centro de Investigación Príncipe Felipe es consciente de la importancia que supone el idioma inglés en la investigación, por lo que como en años anteriores se ha puesto a disposición del personal del Centro, clases adaptadas a distintos niveles donde los alumnos se sientan motivados a aprender por sí solos. El objetivo principal es lograr que la experiencia de aprendizaje sea un proceso principalmente activo y pueda reflejarse este conocimiento en las publicaciones, colaboraciones con otros centros, formación de consorcios, estancias, etc. que los investigadores hagan en su vida profesional.

Asimismo, intentando que las clases alcancen la máxima excelencia gracias a la educación personalizada y profunda, los grupos de estudio están conformados por 12 alumnos como máximo, lo cual permite que el profesor identifique los problemas y estilos de aprendizaje de cada uno de los participantes en la capacitación.

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

160

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

The Centro de Investigación Príncipe Felipe is aware of the importance of the English language in scientific research and just as in previous years, classes have been made available to the Centre's personnel. These classes are designed to suit the differing levels so the students feel motivated to learn. The main aim is that the learning experience is an active process and this knowledge is then used in the researchers' day to day activities such as international collaborations, consortiums, time spent abroad, publications etc.

Furthermore, groups are limited to a maximum of 12 students per class to allow for in depth and personalised learning, and allow the teacher to be able to identify each participant's problems and learning difficulties.

The CIPF maintains scientific collaborations with numerous institutions worldwide and has more than 25 different nationalities on its staff, making the CIPF a truly international centre.

To further communication between institutions and encourage the integration of CIPF personnel, the CIPF currently has a linguistic programme consisting of various languages which 80 students are signed up to.

1. PRESENTATION

2. INTRODUCTION

3. GOVERNING BODIES

4. SCIENTIFIC PROGRAMMES

REGENERATIVE MEDICINE
Nat. Stem Cell Bank
Molecular Neurotechnology
Biomaterials
HESC/iPSC Differentiation
Epigenetic Architecture
Cellular Reprogramming
Cardiogenesis
Cellular Morphology
Cytomics
Stem Cell Differentiation

DRUG DISCOVERY
Sensory Biology
RNA Transport
Epithelial Cell Biology
Peptides and Proteins
Structural Biology
Organic Molecules
Mol. Structure and Simulation
Polymer Therapeutics
Bioinformatics and Genomics

BIOMEDICINE
Molecular Biology of Cancer
Cellular and Molecular Biology
Neurobiology
Cellular Pathology
Multiple Sclerosis
Autoimmune Pathology
Cellular Biology
Molecular Genetics
Cellular Organisation
Molecular Recognition

TECHNOLOGICAL SERVICES
Proteomics
Sequencing
Microarray Analysis
Peptide Synthesis
Electron Microscopy
Molecular Screening
Confocal Microscopy
Nuclear Magnetic Resonance
Radioactivity Protection

5. SCIENTIFIC ACTIVITY
Scientific production
Competitive financing
Scientific collaboration
Awards

6. FACTS AND FIGURES
Personnel and administration
Training programme
Sponsorship and donations
Science outreach activities
Presence in the press

Patrocinios y donaciones

Sponsorship and Donations

El CIPF, como fundación sin ánimo de lucro, ha recibido durante el ejercicio 2009 aportaciones y ayudas por parte de asociaciones, fundaciones y empresas para contribuir al avance científico de sus líneas de investigación.

Se citan a continuación las entidades nacionales y extranjeras que han realizado aportaciones económicas al CIPF durante el año 2009:

As a not-for-profit foundation the CIPF received contributions and donations during 2009, from associations, foundations and companies for the development of new lines of research which contribute to the advancement of science.

The following entities, both national and foreign, have made economic contributions to the CIPF in 2009:

161

Entidades nacionales / National Entities

REAL SOCIEDAD ESPAÑOLA DE QUÍMICA- SECC. TERRITORIAL DE VALENCIA

UNIVERSITAT DE BARCELONA

FUNDACIÓN ALICIA KOPLOWITZ

LABCLINICS, S.A

FUNDACIÓN CIUDAD DE LAS ARTES Y LAS CIENCIAS

Entidades extranjeras / Foreign Entities

OCERA THERAPEUTICS, Inc

CARDIFF UNIVERSITY, EPSRC Nanomedicines Platform Consortium

FILARETE SEVIZI, S.R.L.

6.4

Divulgación científica *Science Outreach*

162

1. PRESENTATION

2. INTRODUCTION

3. GOVERNING BODIES

4. SCIENTIFIC PROGRAMMES

REGENERATIVE MEDICINE
Not Stem Cell Bank
Molecular Neurotechnology
Biomaterials
hESC/iPS Differentiation
Epigenetic Architecture
Cellular Reprogramming
Cardioregeneration
Cellular Morphology
Dynamics
Stem Cell Differentiation

DRUG DISCOVERY
Sensory Biology
RNA Transport
Epithelial Cell Biology
Peptides and Proteins
Structural Biology
Organic Molecules
Mol. Structure and Simulation
Polymer Therapeutics
Bioinformatics and Genomics

BIOMEDICINE
Molecular Biology of Cancer
Cellular and Molecular Biology
Neurobiology
Cellular Pathology
Multiple Sclerosis
Autoimmune Pathology
Cellular Biology
Molecular Genetics
Cellular Organisation
Molecular Recognition

TECHNOLOGICAL SERVICES
Proteomics
Sequencing
Microarray Analysis
Peptide Synthesis
Electron Microscopy
Molecular Screening
Confocal Microscopy
Nuclear Magnetic Resonance
Radioactivity Protection

5. SCIENTIFIC ACTIVITY
Scientific production
Competitive financing
Scientific collaboration
Awards

6. FACTS AND FIGURES
Personnel and administration
Training programme
Sponsorship and donations
Science outreach activities
Presence in the press

El CIPF reconoce la importancia de la divulgación de la ciencia y la responsabilidad de los centros de investigación a la hora de acercar la ciencia a la sociedad, de apoyar a la comunidad de educadores y de estimular a una nueva generación de científicos. /

El programa de divulgación se centra en escuelas y universidades, tanto en estudiantes y profesores como en el resto de la comunidad, con el fin de fomentar la comprensión del papel crucial que juega la ciencia en el mundo moderno.

Con estos objetivos, el CIPF ha organizado las siguientes actividades a lo largo de 2009:

The CIPF recognises the importance of science outreach and the responsibility it holds as a research centre to reduce the ever expanding gap between science and society, to support the science teaching community and to encourage a new generation of scientists.

The programme targets schools and universities, both students and teachers, as well as the wider community, with the aim of fostering an appreciation of the pivotal place that science holds in modern society.

With these aims, the CIPF organised the following activities in 2009:

Semana de la Ciencia / *Science Week*

En noviembre, el CIPF se sumó a la celebración de la Semana de la Ciencia 2009, una iniciativa coordinada por la Comisión Europea, el Ministerio de Ciencia e Innovación y las Comunidades Autónomas.

Este proyecto ofreció al Centro la oportunidad de abrir sus puertas a no científicos, de invitarles a aprender más sobre la ciencia y más específicamente sobre las líneas de investigación llevadas a cabo en el CIPF.

En la programación organizada tuvieron cabida desde las ya habituales reuniones científicas y seminarios, hasta novedades como las visitas guiadas para estudiantes universitarios, de bachillerato y de formación profesional, o sesiones de cine científico.

Esta iniciativa, que hace hincapié en la importancia de implicar a los jóvenes en la ciencia, es un intento de brindar a los visitantes la oportunidad de conocer de primera mano los laboratorios donde se desarrolla el trabajo científico, y también a los investigadores que lo llevan a cabo.

In November, the CIPF joined in the celebration of Science Week 2008, an initiative coordinated by the European Commission, the Ministry for Science and Innovation and the regional governments.

This project offered the centre the opportunity to open its doors to non-scientists, inviting them to learn more about science, and more specifically about the research carried out in the CIPF.

Events included the customary scientific meetings and seminars as well as guided tours for university, A-level and vocational training students and sessions of scientific cinema.

This project, which places a special emphasis on the involvement of young people in science, is an attempt to reduce the gap between science and society, giving participants the chance to visit laboratories, learn about the research being carried out and meet the researchers.

Concurso de diseño de tarjetas de Navidad / *Christmas Card Design Competition*

Con el fin de fomentar la creatividad, la imaginación y el interés por la ciencia entre los niños de nuestra Comunidad, el CIPF convocó su primer concurso de diseño de tarjetas de Navidad, con la colaboración de

la Ciudad de las Artes y las Ciencias, bajo el título: La ciencia en Navidad.

En el concurso participaron niños de toda la Comunidad, entre las edades de 5 y 10 años, y tres fueron elegidos como ganadores. La tarjeta ganadora del primer premio se convirtió en la felicitación de Navidad Oficial del Centro, y los tres ganadores tuvieron la oportunidad de visitar las instalaciones del CIPF y de la Ciudad de las Artes y las Ciencias.

En la visita a nuestras instalaciones, los niños se convirtieron en investigadores por un día. Acompañados por científicos del CIPF, llevaron a cabo varias técnicas que se usan a diario en los laboratorios del Centro, mientras sus padres y profesores conocieron los laboratorios en un recorrido por las investigaciones llevadas a cabo.

The CIPF announced its first Christmas Card Design Competition, with the support of the City of Arts and Sciences. The competition was launched with the aim of fostering the creativity, imagination and interest of youngsters throughout the Valencian Community under the title: Science at Christmas.

Children from all over the Community, between the ages of 5 and 10 participated in the competition with three being chosen as prize-winners. The winner saw her design brought to life in the form of the official CIPF Christmas card, and all three (the winner along with the two runners-up) were invited to visit the CIPF and the City of Arts and Sciences.

During the visit to the centre, the children became researchers for a day. Accompanied by CIPF scientists they performed real techniques used in the CIPF on a daily basis. Meanwhile, their parents and teachers visited laboratories where researchers explained the work they are carrying out.

Visitas guiadas / Guided Tours

Además de las visitas guiadas organizadas dentro del marco de la Semana de la Ciencia, y de las dirigidas a los ganadores del concurso de diseño de tarjetas de Navidad, se realizaron otras visitas a nuestras instalaciones, con visitantes de hospitales, centros educativos, profesionales de distintos sectores y asociaciones de enfermos.

In addition to the visits organised within the framework of Science Week and the CIPF Christmas Card Design Competition, other tours were organised for visitors from hospitals, schools and patient associations.

6.5

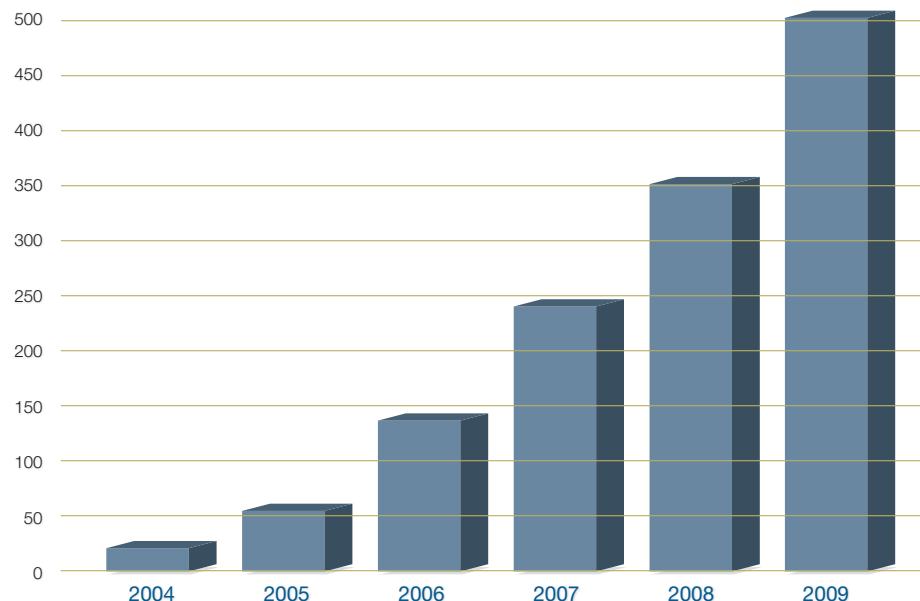
Presencia en medios de comunicación Presence in the Media

164

1. PRESENTATION
2. INTRODUCTION
3. GOVERNING BODIES
4. SCIENTIFIC PROGRAMMES
REGENERATIVE MEDICINE Net Stem Cell Bank Molecular Neurotechnology Biomaterials hESC/iPSC Differentiation Epigenetic Architecture Cellular Reprogramming Cardioregeneration Cellular Morphology Dynamics Stem Cell Differentiation
DRUG DISCOVERY Sensory Biology RNA Transport Epithelial Cell Biology Peptides and Proteins Structural Biology Organic Molecules Mol. Structure and Simulation Polymer Therapeutics Bioinformatics and Genomics
BIOMEDICINE Molecular Biology of Cancer Cellular and Molecular Biology Neurobiology Cellular Pathology Multiple Sclerosis Autoimmune Pathology Cellular Biology Molecular Genetics Cellular Organisation Molecular Recognition
TECHNOLOGICAL SERVICES Proteomics Sequencing Microarray Analysis Peptide Synthesis Electron Microscopy Molecular Screening Confocal Microscopy Nuclear Magnetic Resonance Radioactivity Production
5. SCIENTIFIC ACTIVITY Scientific production Competitive financing Scientific collaboration Awards
6. FACTS AND FIGURES Personnel and administration Training programme Sponsorship and donations Science outreach activities Presence in the press

Durante el año 2009, el CIPF ha consolidado la tendencia al alza en su presencia en los medios de comunicación respecto a años anteriores. En esta progresión ascendente, el centro ha reforzado su aparición en los medios, sobre todo en prensa especializada. El número de apariciones en prensa escrita en 2009 ha sido de 505 noticias publicadas.

In 2009 the CIPF has increased its presence in the media following the trend set in previous years. With this upward trend, the centre has reinforced its press releases in the media, particularly in specialized press. 505 published news articles have appeared in the printed press in 2009.



¹Clave: **GVA** = Generalitat Valenciana / Valencian Regional Government, **CIPF** = Centro de Investigación Príncipe Felipe / Prince Felipe Research Centre, **MR** = Programa de Medicina Regenerativa / Regenerative Medicine Programme, **MICCN** = Ministerio de Ciencia e Innovación / Ministry of Science and Innovation, **FIS** = Fondo de Investigación Sanitaria / Health Research fund

La Verdad
20 de octubre de 2009

Científicos de la Comunitat trabajan en un desarrollo de fármacos contra los tumores

El Centro de Investigación Príncipe Felipe ha identificado un mecanismo implicado en la regulación de la muerte celular

C. M. ALICANTE

El Laboratorio de Peptidos y Proteínas ubicado en el Centro de Investigación Príncipe Felipe y que forma parte de la red de centros entre el CIPF y el CSIC, ha participado en un importante avance respecto a la regulación de la muerte celular más eficiente para el tratamiento de distintas enfermedades como el cáncer.

El grupo de investigación ha identificado un importante mecanismo implicado en la regulación de un proceso conocido como apoptosis o muerte celular programada. Los investigadores han descubierto que la inhibición de las llamadas «proteínas de la muerte celular» es la clave del éxito, tiene lugar principalmente en la membrana de la mitocondria. El estudio se ha publicado en la revista científica *Journal of Molecular Biology*, y se llevó a cabo dentro de un proyecto del Centro de Investigación Príncipe Felipe y la Universidad de Dresden (Alemania) que ha contado con la colaboración del Laboratorio CIPF de Valencia.

Rubén Moreno, director del CIPF afirma que «este descubrimiento supone un avance muy relevante para el trabajo del Centro de Investigación Príncipe Felipe por los proyectos centrados en el desarrollo de nuevos fármacos más efectivos y seguros».

Importancia del estudio

A diario, en el organismo de cada persona intervienen de forma silenciosa unos diez mil millones de células, en un proceso normal de metabolismo programado y preciso. La muerte celular programada constituye por tanto un proceso crucial para el mantenimiento de la normalidad celular en cui-

quier organismo, y es una especie de mecanismo responsable del equilibrio entre la vida y la muerte de las células. Como garante de este balance, una alteración sería de los mecanismos de regulación de la muerte celular en distintas enfermedades.

De hecho, la apoptosis tiene lugar en todos los organismos complejos y su control es esencial de programas activo de control necesario para la supervivencia, por ejemplo, en el desarrollo embrionario, el crecimiento incontrolado de algunos tejidos es lo que ocurre en el cáncer.

Para sitar razones, uno de los objetivos prioritarios de la investigación del cáncer es la inducción de la muerte celular en los tumores, algunas resistentes a tratamientos de quimioterapia. En

todos científicos no han podido dilucidar con claridad el complejo mecanismo de acción de las proteínas, ubicadas a veces en el citoplasma (parte de la célula comprendida entre la membrana plasmática y la mitocondria) en otras ocasiones a la membrana externa de la mitocondria (orgánulo responsable de proporcionar energía y aproximarse a él para entenderlo, como primer paso para desarrollar fármacos que impidan la muerte celular).

Con el propósito de estudiar el mecanismo de acción de estas proteínas, la Dra Ana García-Sanz, del Centro de Biología Celular de la Universidad de Dresden, utilizó una técnica de microscopio de fluorescencia, una nueva técnica biotecnológica la cual se puede observar directamente en el mismo tiempo en un mismo fósforo. Entre las aportaciones al proyecto, el CIPF ha contribuido en el diseño, creación y purificación de las proteínas y péptidos necesarios para el estudio.



Equipo del Laboratorio de Peptidos y Proteínas del Centro de Investigación Príncipe Felipe, as.

166

1. PRESENTATION

2. INTRODUCTION

3. GOVERNING BODIES

4. SCIENTIFIC PROGRAMMES

REGENERATIVE MEDICINE
In Vitro Stem Cell Bank
Molecular Neurotechnology
Biomaterials
HESC/iPSC Differentiation
Epigenetic Architecture
Cellular Programming
Cardiogenesis
Cellular Morphology
Cytomics
Stem Cell Differentiation

DRUG DISCOVERY
Sensory Biology
RNA Transport
Epithelial Cell Biology
Peptides and Proteins
Structural Biology
Organic Molecules
Mo. Structure and Simulation
Polymer Therapeutics
Bioinformatics and Genomics

BIOMEDICINE
Molecular Biology of Cancer
Cellular and Molecular Biology
Neurobiology
Cellular Pathology
Multiple Sclerosis
Autoimmune Pathology
Cellular Biology
Molecular Genetics
Cellular Organization
Molecular Recognition

TECHNOLOGICAL SERVICES
Protocols
Sequencing
Microarray Analysis
Peptide Synthesis
Electron Microscopy
Molecular Screening
Confocal Microscopy
Nuclear Magnetic Resonance
Radioactivity Protection

5. SCIENTIFIC ACTIVITY
Scientific production
Competitive financing
Scientific collaboration
Awards

6. FACTS AND FIGURES
Personnel and administration
Training programme
Sponsorship and donations
Science outreach activities
Presence in the press

El País
7 de abril de 2009

Científicos españoles logran células madre sin destruir embriones

JAIME PRATS
Valencia

Un equipo de científicos estadounidenses, dirigidos por Robert Lanza, salvaron, en 2006, un gran escalo moral al conseguir células madre sin tener que destruir el embrión del que las obtuvieron. Tres años más tarde, y por primera vez en Europa, un equipo del Centro de Investigación Príncipe Felipe de Valencia, dirigido por Carlos Simón, lo ha logrado y hoy ofrecerá los detalles.

Esta técnica permite acceder a un material de extraordinario interés: las células madre embrionarias tienen la capacidad de diferenciarse en células cardíacas, óseas, neuronas o

cualquier otra de los 220 que tiene el cuerpo humano. Y en esta versatilidad reside la esperanza de que con ellas se pueda obtener, en el futuro, tejidos y órganos para trasplante que sirvan para tratar enfermedades hasta ahora incurables. Todo ello mientras el embrión puede tener un desarrollo normal como cualquier otra gestación por fecundación *in vitro*.

Como la investigación en medicina regenerativa no se detiene, al procedimiento de Lanza sucedió en 2007 la reprogramación de células de la piel en células madre, lo que permitía prescindir de embriones. Sin embargo, trabajos como el de Simón permitirán investigar con menos recelos éticos.

Levante
3 de julio de 2009

Una inyección de células madre del cerebro protege de la esclerosis

► El tratamiento combate la inflamación neuronal de los animales que han desarrollado la enfermedad

LEVANTE-EMV VALENCIA

■ Un equipo del Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF) de la Universidad de Valencia han demostrado que la inyección de células madre neuronales del cerebro protege ante la inflamación que aparece en modelos animales de esclerosis múltiple, promoviendo la recuperación.

El descubrimiento del Laboratorio de Morfología Celular supone un «paso más» en la aplicación de las células madre adultas para el tratamiento futuro de la enfermedad y propone un mecanismo terapéutico de sustitución de las células dañadas.

El hallazgo se ha llevado a cabo dentro de un proyecto de colaboración internacional con equipos de Milán, Roma y Porto. El estudio se ha publicado en *PLOS ONE*.

La esclerosis múltiple es una enfermedad neurodegenerativa para la cual no existe tratamiento curativo en la actualidad. En ella, la mielina -una envoltura que recubre las fibras nerviosas- se daña y las neuronas pierden la capacidad de transmisión, los impulsos nerviosos se ralentizan o no llegan a transmitirse, por lo que se interrumpe la capacidad de conducir las órdenes del cerebro.

Diario Médico

12 de febrero de 2009

MEDICINA

NEUROCIENCIA IDENTIFICAN QUE MLL ESTÁ IMPULSADO EN LA DIFERENCIACIÓN NEURAL ADULTA

Un gen clave en la cromatina determina la neurogénesis

→ Un estudio que se publica hoy en *Nature*, en el que ha colaborado el grupo de José Manuel García Verdugo, de la Universidad de Valencia, ha

identificado uno de los genes que resultan claves en la neurogénesis o diferenciación de las células madre neurales en neuronas.

■ S. M. B.
Las células madre neurales y la neurogénesis adulta persisten en dos regiones del cerebro: la zona subventricular-bulbo olfatorio y el hipocampo. Esas células, como tales, tienen capacidad de generar tanto neuronas como células de glia (astrocitos y oligodendrocitos).

Entre los elementos que forman la neurogénesis se encuentran los mecanismos epigenéticos. Estos mecanismos están directamente relacionados con la estructura de la cromatina, así como la expresión o el silenciamiento de determinados genes. La cromatina es el complejo de nucleótidos y pro-

teínas que forman los cromosomas y cuya estructura esencial, en parte, la expresión de los genes.

Existen al menos dos grupos de genes implicados en los fenómenos de remodelación de la cromatina: el grupo de los genes Trithorax (*trxG*) y el grupo de genes Polycomb (*PCG*), que actúan activando o silenciando la expresión de determinados genes. Ya se conoce el papel del gen *Bmi1*, un miembro de la familia *PCG*, relacionado con la autorrenovación de las células madre neurales.

Hoy *Nature* publica un artículo en su edición electrónica donde se describe la función del gen *MLL* (siglas inglesas de *Mixed Lineage Leukemia*) de la familia *trxG*. El trabajo se ha realizado entre investigadores de España y de Estados Unidos, bajo la coordinación de Arturo Al-

varez-Buylla, del Instituto de Medicina Regenerativa, de la Universidad de California en San Francisco. Ha contado con la participación del catedrático José Manuel García Verdugo, de la Universidad de Valencia, cuyo grupo se ha centrado en la caracterización morfológica de las células madre y la remodelación de la cromatina, así como todos los cambios morfológicos del nicho neurológico del animal translacional empleado en el experimento.

García Verdugo explica que la proteína que codifica al gen *MLL*, es una histona metil-transferasa implicada en la diferenciación neuronal. Mediante la utilización de modelos transgénicos *in vivo* y experimentos *in vitro* se ha demostrado que la carencia de ese gen no interfiere en la tasa de proliferación ni tampoco en la dife-



rencias hacia fenotipos de célula glial. Sin embargo, la diferenciación en neuronas (neurogénesis) está gravemente alterada.

En concreto, *MLL* está regulando la expresión de *Dlx2*, un elemento clave en la diferenciación neuronal. El hallazgo amplía el conocimiento de los mecanismos que rigen la diferenciación de las células madre en un tipo celular u otro, para su utilización terapéutica.

■ (*Nature* DOI: 10.1038/nature07726).

MercaLevante
comercial@cpi.es

Murcia, 5 de mayo de 2009

CIENCIA

Salud y Vida Guía

Los logros científicos en enfermedades tropicales se hacen públicos en la web

Los investigadores del Centro Príncipe Felipe diseñan una base de datos en Linux

Levante-EMV, Valencia
Científicos del Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF) de Valencia han desarrollado una base de datos para el desarrollo de medicamentos en abierto contra enfermedades tropicales como la malaria, lepra o tuberculosis, con el objetivo de reducir el coste y el tiempo de desarrollo de nuevos fármacos.

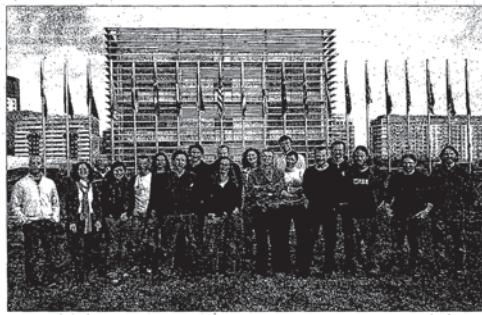
Este trabajo, coordinado por investigadores de la Unidad de Genómica Estructural y del Laboratorio de Biología Estructural del CIPF, en colaboración con grupos de Estados Unidos y Australia, representa la aplicación de la *filosofía Linux* al desarrollo de nuevos fármacos. Así, cualquier científico del mundo puede acceder a la página web www.tropicalisate.org y descargar los datos generados desde el CIPF y seguir investigando.

La disponibilidad de información desde internet multiplica las posibilidades de encontrar resultados positivos en el descubrimiento de potenciales nuevos fármacos en enfermedades con efectos devoradores en poblaciones con pocos recursos.

Entre las enfermedades estudiadas por el CIPF se encuentran la malaria, la tuberculosis, la lepra, la leishmaniasis humana africana o «enfermedad del sueño», la toxoplasmosis, la criptosporidiosis y la leishmaniasis.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), las enfermedades tropicales afectan a 1.000 millones de personas en el mundo (una de cada 6 personas).

El trabajo se ha centrado en las enfermedades *Biotecnología y PLoS Neglected Tropical Diseases*, y representa la elaboración de una base de datos como punto de partida en el desarrollo de nuevos compuestos químicos para enfermedades tropicales que



INVESTIGADORES. El equipo del Centro de Investigación Príncipe Felipe, frente a su sede, obra de Ramón Esteve Cambra.

Identificación de 297 proteínas

■ Los científicos han realizado análisis genéticos comparativos mediante herramientas informáticas (bioinformáticas), de los genomas que los organismos que causan 10 enfermedades tropicales, y han establecido 297 proteínas como «genes de interés».

Estas son las lenguas de orden o partes de la proteína que son atracadas por un fármaco.

A disposición de los científicos

■ El estudio de 297 proteínas constituye lo que es computación se conoce como *kernel*, la base informática o información de partida que el CIPF pone a disposición de la comunidad científica para que a

partir de ahí se siga investigando. Los científicos han analizado los genomas de organismos que causan 10 enfermedades tropicales y han establecido 297 posibles uniones entre proteínas y genes de cualquier parte del mundo, para que se interesen por estos datos y desarrollar nuevos compuestos químicos destinados al tratamiento de estas enfermedades.

■ **Fármacos que ya existen**

■ El equipo de científicos ha descubierto que de las 297 proteínas seleccionadas un total de 143 poseen «genes de interés» que podrían ser combatidas, utilizando la técnica de la Resonancia Magnética Nuclear (RMN). El objetivo es reducir el coste del proceso de desarrollo de nuevos fármacos y su tiempo de desarrollo «para que lleguen más fácilmente al mercado» productos más baratos para África e India».

en parte, por la estructura de la cromatina, el complejo de nucleótidos y proteínas que componen los cromosomas. Se sabe que el gen MLL influye en la estructura de la cromatina y los investigadores muestran ahora que este gen es esencial para que las células madre neurales formen neuronas. El gen, sin embargo, no forma en el cerebro tras el nacimiento células de glía, aquellas que dan soporte a las neuronas.

Según explicó José Manuel García Verdugo a Europa Press, «las células madre podrían ser muy útiles en medicina regenerativa, pero antes tenemos que saber más sobre biología. Ya sabemos que en el cerebro las células madre están localizadas alrededor de los ventrículos laterales y en la fascia dentada del hipocampo y que se identifican por la expresión de una proteína denominada GFAP. Sin embargo, se desconocía cómo estas células derivan hacia neuronas o hacia células de glía». García Verdugo es catedrático de Biología Celular de la Universidad de Valencia y pertenece al Centro de Investigación Príncipe Felipe.

Los investigadores describen en su trabajo la función del gen MLL (*Mixed Lineage Leukemia*) que codifica una proteína histona metil-transferasa implicada en la diferenciación neuronal. Mediante la utilización de ratones transgénicos y experimentos *in vitro*, los científicos han demostrado que la carencia de este gen no interfiere en la tasa de proliferación ni en la diferenciación de las células gliales. Sin embargo, la diferenciación en neuronas o neurogénesis se ve gravemente alterada.

En concreto, el gen MLL modula la expresión de Dlx2, un regulador clave en la diferenciación neuronal. En ausencia de MLL no se produce adecuadamente la transcripción de Dlx2 y se impide la diferenciación neuronal. La expresión excesiva de Dlx2 en cultivos celulares carentes de MLL recupera la diferenciación hacia neurona corroborando su relación.

Los laboratorios de Álvarez-Buylla y José Manuel García Verdugo llevan más de 14 años colaborando. Entre sus descubrimientos se encuentran la identificación de las células madre en el cerebro de ratones y posteriormente en humanos. Los investigadores han determinado también la existencia de una estructura que es la antena receptora por la que las células madre responden a las señales de proliferación.

Recientemente estos científicos han realizado un estudio detallado de la organización de la célula madre en el cerebro de mamíferos, incorporando un nuevo tipo celular. En el trabajo publicado ahora en *Nature*, los investigadores han dado un nuevo paso al descubrir un gen que modula la diferenciación hacia una estirpe celular u otra.

El equipo de García Verdugo ha estudiado las células madre tanto de animales controles como de los mutantes y ha establecido las diferencias que confirmaron los estudios moleculares.

El Mundo

14 de junio de 2009



Logran regenerar los primeros corazones con células madre

Científicos del Príncipe Felipe y La Fe consiguen este mecanismo

Valencia

Un grupo de científicos del Laboratorio de Cardiogénesis del Centro de Investigación Príncipe Felipe y la Fundación La Fe ha hallado el mecanismo para lograr que células madre adultas puedan regenerar los tejidos de un corazón. La Dra. Ana Sofía Martínez, jefa del grupo de La Fe, Anatasio Montero, ha sido uno de los coordinadores —se publicó en la revista científica *Science*— y han trabajado en la capacidad que tienen las llamadas células mesenquimáticas, —un tipo de células madre adultas— para dar origen a los principales tipos de cardíacos (células del corazón). Según Pilar Sepúlveda, una de las redactoras del artículo, «el estudio hace hipótesis en los mecanismos que las células madre inducen a activarse y a diferenciar en las propias del tejido cardíaco».

Los científicos de La Fe-CIPF pusieron a punto la técnica para realizar el cultivo a distintos tiempos y manejando en algunos casos a largos plazos las células madre cardíacas. Para Sepúlveda, esto constituye una novedad en el campo científico, ya que los estudios de cultivos en contacto directo realizados hasta el momento no habían superado los siete días.

Las células mesenquimáticas se encuentran en diversos tejidos del

Diario Médico

21 de octubre de 2009

Miércoles, 21 de octubre de 2009

MEDICINA

ONCOLOGÍA SE INHIBEN EN LA MITOCONDRIA

■ Un estudio español ha determinado que la inhibición de las proteínas Bcl, ligadas al cáncer, tiene lugar en la mitocondria.

■ **Resumen**
Un hallazgo de un equipo español, que se ha publicado en *Nature Structural and Molecular Biology*, ha identificado un importante mecanismo en la regulación de la apoptosis. Los investigadores, pertenecientes al Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF) de Valencia, dirigido por Rubén Moreno, han descubierto que la inhibición de las proteínas Bcl, reguladoras de este proceso, tiene lugar principalmente en la membrana de la mitocondria.

■ **Pro y antiapoptóticas**
Uno de los objetivos prioritarios de la investigación en cáncer es la inhibición de las proteínas en células tumorales. Entre ellas, las algunas resistentes a tratamientos de quimioterapia. Enrique Pérez-Payá, responsable del grupo de Biología y Fisiología del CIPF y uno de los autores, señala que con esta investigación se ha intentado indagar en el mecanismo molecular y aproximarse a ello para entenderlo, como



Susana Rubio Tirado, Ana Gutiérrez Giner, Alicia García Jarabo, Elena Silvert Segura, Immaculada Mico Mata, Ana Gorbat, Mónica Sancho Medina, Mar Orcáez Calatayud, Guillermo García Lázaro, Tatiana Guerra Rizo, Yadira Palacios Rodríguez y Enrique Pérez-Payá, investigador principal del Laboratorio de Peptidos y Proteínas.

ma y trasladadas en otras ocasiones a la membrana externa de la mitocondria.

■ **Purificación de proteínas**
Con el propósito de estudiar su mecanismo de acción, García-Sáez, principal del artículo, del centro de Dresden, utilizó una variante de corrión cruzada de espectroscopía de fluorescencia (FC-FLIM) al CIPF al momento de la disección, preparación, purificación y cristalización de las proteínas Bcl-xL y otra antiapoptótica (Bcl-xS), explica Pérez-Payá.

Los científicos han comprobado que la interacción entre las proteínas que inducen y las que inhiben la muerte celular no es la misma cuando se encuentran en disolución (en el citosol

de la célula) que cuando se encuentran en la membrana mitocondrial.

Estos resultados abren nuevas vías para el desarrollo de fármacos que bloquen Bcl-xL en la membrana mitocondrial y las localizaciones de una nueva diana molecular. Según Pérez-Payá y García-Sáez, «en el futuro habrá que centrarse en el desarrollo de fármacos que inhiban las interacciones entre los complejos de estas proteínas cuando están insertadas en la membrana mitocondrial».

■ (*Nature Structural and Molecular Biology* 2009; DOI: 10.1038/nsmb.1676).

Salut i Força

Buscar

Primer periódico de divulgación sanitaria independiente de las Islas Baleares

Científicos del CIPF- UVEG hallan el funcionamiento de un gen implicado en la diferenciación hacia neuronas de las células madre del cerebro



E.P.

Un equipo de investigadores de las universidades de California, Standford, Hanover y Valencia, entre los que se encuentra el español José Manuel García Verdugo, ha descubierto que la activación del gen MLL permite que, después del nacimiento, las células madre se diferencien en neuronas. El trabajo, dirigido por Álvarez-Buylla desde la Universidad de California, se publica en la revista 'Nature'.

La expresión genética está regulada, al menos en parte, por la estructura de la cromatina, el complejo de nucleótidos y proteínas que componen los cromosomas. Se sabe que el gen MLL influye en la estructura de la cromatina y los investigadores muestran ahora que este gen es esencial para que las células madre neurales formen neuronas. El gen, sin embargo, no forma en el cerebro tras el nacimiento células de glía, aquellas que dan soporte a las neuronas.

Según explicó José Manuel García Verdugo a Europa Press, «las células madre podrían ser muy útiles en medicina regenerativa, pero antes tenemos que saber más sobre biología. Ya sabemos que en el cerebro las células madre están localizadas alrededor de los ventrículos laterales y en la fascia dentada del hipocampo y que se identifican por la expresión de una proteína denominada GFAP. Sin embargo, se desconocía cómo estas células derivan hacia neuronas o hacia células de glía». García Verdugo es catedrático de Biología Celular de la Universidad de Valencia y pertenece al Centro de Investigación Príncipe Felipe.

Los investigadores describen en su trabajo la función del gen MLL (*Mixed Lineage Leukemia*) que codifica una proteína histona metil-transferasa implicada en la diferenciación neuronal. Mediante la utilización de ratones transgénicos y experimentos *in vitro*, los científicos han demostrado que la carencia de este gen no interfiere en la tasa de proliferación ni en la diferenciación de las células gliales. Sin embargo, la diferenciación en neuronas o neurogénesis se ve gravemente alterada.

En concreto, el gen MLL modula la expresión de Dlx2, un regulador clave en la diferenciación neuronal. En ausencia de MLL no se produce adecuadamente la transcripción de Dlx2 y se impide la diferenciación neuronal. La expresión excesiva de Dlx2 en cultivos celulares carentes de MLL recupera la diferenciación hacia neurona corroborando su relación.

Los laboratorios de Álvarez-Buylla y José Manuel García Verdugo llevan más de 14 años colaborando. Entre sus descubrimientos se encuentran la identificación de las células madre en el cerebro de ratones y posteriormente en humanos. Los investigadores han determinado también la existencia de una estructura que es la antena receptora por la que las células madre responden a las señales de proliferación.

Recientemente estos científicos han realizado un estudio detallado de la organización de la célula madre en el cerebro de mamíferos, incorporando un nuevo tipo celular. En el trabajo publicado ahora en *Nature*, los investigadores han dado un nuevo paso al descubrir un gen que modula la diferenciación hacia una estirpe celular u otra.

El equipo de García Verdugo ha estudiado las células madre tanto de animales controles como de los mutantes y ha establecido las diferencias que confirmaron los estudios moleculares.

Diario Médico

3 de noviembre de 2009

EL REPORTAJE DEL DÍA

INVESTIGACIÓN El Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF), de Valencia, representa como muy pocos lo que significa una apuesta decidida por la investigación biomédica y su traslado a la clínica, en un ambiente de trabajo cooperativo y multidisciplinar. El modo de operar de sus tres áreas

principales—Medicina Regenerativa, Descubrimiento de Nuevos Fármacos y Biomédica—es un claro ejemplo de la filosofía del centro. A su vez, los datos de proyectos desarrollados y profesionales formados son una muestra de la dimensión que el CIPF ha alcanzado.

Tecnología y experiencia al servicio de la I+D

■ Carlos Mozo

Tarrasa
Aunque nació en el marco del Programa Operativo Integrado de la Comunidad Valenciana para el año 2000, el gerente del Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF) se remonta más atrás, cuando se creó el Instituto de Investigaciones Clínicas de Valencia, fundado a principios de los 80 y gestionado por la Fundación Valenciana de Investigación Biomédica.

Gracias a un convenio de colaboración con la Administración valenciana, esta actualmente denominada Fundación de la Comunidad Valenciana de Investigación Príncipe Felipe, animó la construcción y el equipamiento de las instalaciones que hoy albergan el diseño de su estrategia. Las obras, sufragadas en parte por la Generalitat, la Agencia Regional de la Unión Europea y la Conselleria de Sanidad, se iniciaron en 2002, y el edificio lo inauguró oficialmente los Príncipes de Asturias el 27 de junio de 2005. En mayo de 2009 la gestión del centro reverterá a la Generalitat Valenciana.

El objetivo principal del CIPF es el avance científico en la medicina regenerativa y el desarrollo de la tecnología que la sirve a la práctica clínica. Para ello verifica su progreso en las principales áreas. El programa de Medicina Regenerativa es el resultado de la combinación de observación y estudio de células madre para el tratamiento de enfermedades.

En el caso de las enfermedades de Nuevos Fármacos aglutina nueve laboratorios que trabajan en las que dirige las fármacos y estudian las propiedades que deben tener para combatirlas. Una de las líneas de investigación de especial interés es la base en la terapéutica, tanto farmacológica como no farmacológica, para tratar efectos secundarios de los tratamientos con aplicación en la regeneración de tejidos y órganos. El tratamiento de tumores, el tratamiento de riñones, hígado y riñones independientes.

200 profesionales
Para alentar una actividad el centro cuenta con alrededor de 300 profesionales entre investigadores de diversos departamentos y el trabajo de numerosos grupos investigadores en formación, de más de 25 nacio-

nalesidades. Según Rubén Moreno, director general del CIPF, "el desarrollo de las ciencias sanitarias es lo que impone un especial significado al centro". Permite "hacer abordajes mucho más complejos y globales". Una buena muestra de ello es que el 47 de los proyectos que se realizan en el CIPF en 2008 contaban con participes varias áreas.

Y si algo ejemplifica la apuesta por la innovación y las nuevas tecnologías en el CIPF es la creación de la Cátedra de Genómica. Según Do-

glas, "la responsabilidad principal es la transferencia de los conocimientos que se generan en el centro a las diferentes fases y, por tanto, de la investigación básica a mover la colaboración". En este sentido, ha mencionado la necesidad de que se genere lazos entre el centro y el medio científico: "La investigación ha pasado del cuaderno al ordenador y las bases de datos complejas son una gama a otros similares en complejidad".

Además, ha apuntado una nueva tendencia a la "multidisciplinariedad". La bioinformática es sólo para analizar datos de los demás, pero que empieza a ser una disciplina en su propia margen de la investigación más metodológica sobre el desarrollo de la enfermedad. Un paso lógico, ya que los bioinformáticos son quienes venimos los temas con más profundidad".

Otra línea de investigación es la de las áreas con mayores perspectivas en la de

medicina regenerativa, la biomédica. En el CIPF se utilizan los datos de las diferentes fases y el sustrato ideal para promover la colaboración

Medicina Regenerativa, en la que se trabaja en la obtención de tejidos y de células madre para el desarrollo terapéutico. Considera Carlos Simón, responsable del CIPF, "la medicina regenerativa es la única que tiene la posibilidad de aplicar la investigación en líneas celulares en uno de los grandes desafíos de la biomedicina de nuestra época".

La futura aplicación clínica de los avances de la investigación en líneas celulares es uno de los grandes desafíos de la biomedicina de nuestra época

En este camino, el Banco de Sangre del CIPF ha sido pionero en la que impone un especial significado al centro: "Permitir hacer abordajes mucho más complejos y globales". Una buena muestra de ello es que el 47 de los proyectos que se realizan en el CIPF en 2008 contaban con participes varias áreas.

Y si algo ejemplifica la apuesta por la innovación y las nuevas tecnologías en el CIPF es la creación de la Cátedra de Genómica. Según Do-

glas, "la responsabilidad principal es la transferencia de los conocimientos que se generan en el centro a las diferentes fases y, por tanto, de la investigación básica a mover la colaboración". En este sentido, ha mencionado la necesidad de que se genere lazos entre el centro y el medio científico: "La investigación ha pasado del cuaderno al ordenador y las bases de datos complejas son una gama a otros similares en complejidad".

Además, ha apuntado una nueva tendencia a la "multidisciplinariedad". La bioinformática es sólo para analizar datos de los demás, pero que empieza a ser una disciplina en su propia margen de la investigación más metodológica sobre el desarrollo de la enfermedad. Un paso lógico, ya que los bioinformáticos son quienes venimos los temas con más profundidad".

Otra línea de investigación es la de las áreas con ma-



En mayo de 2009 la gestión del CIPF reverterá a la Generalitat Valenciana, a raíz del acuerdo suscrito para su nombramiento.



Rubén Moreno.



Joaquín Dopazo.



Carlos Simón.

Lo que otorga un especial significado al centro es la multidisciplinariedad, ya que permite hallar abordajes mucho más fáciles y originales

Otro área de investigación es la de las bases de datos complejas, tanto en el alcoholismo y sindrome alcohólico, y hepatopatía, diabetes, cáncer, entre otras. Una mitocondrial, degeneración neuronal o enfermedad de Alzheimer.

200 profesionales
Para alentar una actividad el centro cuenta con alrededor de 300 profesionales entre investigadores de diversos departamentos y el trabajo de numerosos grupos investigadores en formación, de más de 25 nacio-

nalesidades.

EE UU acaba de autorizar un ensayo con este tipo de células

Al preservar la blastómera se evitan rechazos morales

Dad en las mismas condiciones que un embrión obtenido en vitro. Hay de una diferencia muy importante, ya que de esta forma se salvan los rechazos morales que existían en el caso de las técnicas que daban la clave de la obtención de tejidos y órganos que sirvieran para reparar lesiones.

Todo esto, de momento es futuro, aunque solo unas meses. En Estados Unidos se acaba de iniciar un ensayo, el primero basado en estos cérvulos madre embrionarios, para tratar la ceguera de regeneración de retina.

Y todo esto, pasa necesariamente por lograr una fuente óptima de células madre. Aquí es donde entra en juego el trabajo de los investigadores valencianos. Ya lo consiguieron en 2005, aunque entonces, para lograrlo era necesario sacarlos de embriones. La técnica permitió aísla-

los óvulos y las células madre que se divide y prolifera hasta presentar las características de

las células madre: capacidad de crecimiento limitado en estado de indiferenciación.

El consejero de Sanidad, Manuel Carrión, presentó ayer en el CIPF el embrión que se obtiene mediante el uso de deuterio (blastómera) que se extrae de la célula madre y la que se divide y prolifera hasta presentar las características de

las células madre: capacidad de crecimiento limitado en estado de indiferenciación.

El consejero de Sanidad, Ma-

uel Carrión, presentó ayer en el CIPF el embrión que se obtiene mediante el uso de deuterio (blastómera) que se extrae de la célula madre y la que se divide y prolifera hasta presentar las características de

las células madre: capacidad de crecimiento limitado en estado de indiferenciación.

El consejero de Sanidad, Ma-

uel Carrión, presentó ayer en el CIPF el embrión que se obtiene mediante el uso de deuterio (blastómera) que se extrae de la célula madre y la que se divide y prolifera hasta presentar las características de

las células madre: capacidad de crecimiento limitado en estado de indiferenciación.

El consejero de Sanidad, Ma-

uel Carrión, presentó ayer en el CIPF el embrión que se obtiene mediante el uso de deuterio (blastómera) que se extrae de la célula madre y la que se divide y prolifera hasta presentar las características de

las células madre: capacidad de crecimiento limitado en estado de indiferenciación.

El consejero de Sanidad, Ma-

uel Carrión, presentó ayer en el CIPF el embrión que se obtiene mediante el uso de deuterio (blastómera) que se extrae de la célula madre y la que se divide y prolifera hasta presentar las características de

las células madre: capacidad de crecimiento limitado en estado de indiferenciación.

El consejero de Sanidad, Ma-

uel Carrión, presentó ayer en el CIPF el embrión que se obtiene mediante el uso de deuterio (blastómera) que se extrae de la célula madre y la que se divide y prolifera hasta presentar las características de

las células madre: capacidad de crecimiento limitado en estado de indiferenciación.

El consejero de Sanidad, Ma-

uel Carrión, presentó ayer en el CIPF el embrión que se obtiene mediante el uso de deuterio (blastómera) que se extrae de la célula madre y la que se divide y prolifera hasta presentar las características de

las células madre: capacidad de crecimiento limitado en estado de indiferenciación.

El consejero de Sanidad, Ma-

uel Carrión, presentó ayer en el CIPF el embrión que se obtiene mediante el uso de deuterio (blastómera) que se extrae de la célula madre y la que se divide y prolifera hasta presentar las características de

las células madre: capacidad de crecimiento limitado en estado de indiferenciación.

El consejero de Sanidad, Ma-

uel Carrión, presentó ayer en el CIPF el embrión que se obtiene mediante el uso de deuterio (blastómera) que se extrae de la célula madre y la que se divide y prolifera hasta presentar las características de

las células madre: capacidad de crecimiento limitado en estado de indiferenciación.

El consejero de Sanidad, Ma-

uel Carrión, presentó ayer en el CIPF el embrión que se obtiene mediante el uso de deuterio (blastómera) que se extrae de la célula madre y la que se divide y prolifera hasta presentar las características de

las células madre: capacidad de crecimiento limitado en estado de indiferenciación.

El consejero de Sanidad, Ma-

uel Carrión, presentó ayer en el CIPF el embrión que se obtiene mediante el uso de deuterio (blastómera) que se extrae de la célula madre y la que se divide y prolifera hasta presentar las características de

las células madre: capacidad de crecimiento limitado en estado de indiferenciación.

El consejero de Sanidad, Ma-

uel Carrión, presentó ayer en el CIPF el embrión que se obtiene mediante el uso de deuterio (blastómera) que se extrae de la célula madre y la que se divide y prolifera hasta presentar las características de

las células madre: capacidad de crecimiento limitado en estado de indiferenciación.

El consejero de Sanidad, Ma-

uel Carrión, presentó ayer en el CIPF el embrión que se obtiene mediante el uso de deuterio (blastómera) que se extrae de la célula madre y la que se divide y prolifera hasta presentar las características de

las células madre: capacidad de crecimiento limitado en estado de indiferenciación.

El consejero de Sanidad, Ma-

uel Carrión, presentó ayer en el CIPF el embrión que se obtiene mediante el uso de deuterio (blastómera) que se extrae de la célula madre y la que se divide y prolifera hasta presentar las características de

las células madre: capacidad de crecimiento limitado en estado de indiferenciación.

El consejero de Sanidad, Ma-

uel Carrión, presentó ayer en el CIPF el embrión que se obtiene mediante el uso de deuterio (blastómera) que se extrae de la célula madre y la que se divide y prolifera hasta presentar las características de

las células madre: capacidad de crecimiento limitado en estado de indiferenciación.

El consejero de Sanidad, Ma-

uel Carrión, presentó ayer en el CIPF el embrión que se obtiene mediante el uso de deuterio (blastómera) que se extrae de la célula madre y la que se divide y prolifera hasta presentar las características de

las células madre: capacidad de crecimiento limitado en estado de indiferenciación.

El consejero de Sanidad, Ma-

uel Carrión, presentó ayer en el CIPF el embrión que se obtiene mediante el uso de deuterio (blastómera) que se extrae de la célula madre y la que se divide y prolifera hasta presentar las características de

las células madre: capacidad de crecimiento limitado en estado de indiferenciación.

El consejero de Sanidad, Ma-

uel Carrión, presentó ayer en el CIPF el embrión que se obtiene mediante el uso de deuterio (blastómera) que se extrae de la célula madre y la que se divide y prolifera hasta presentar las características de

las células madre: capacidad de crecimiento limitado en estado de indiferenciación.

El consejero de Sanidad, Ma-

uel Carrión, presentó ayer en el CIPF el embrión que se obtiene mediante el uso de deuterio (blastómera) que se extrae de la célula madre y la que se divide y prolifera hasta presentar las características de

las células madre: capacidad de crecimiento limitado en estado de indiferenciación.

El consejero de Sanidad, Ma-

uel Carrión, presentó ayer en el CIPF el embrión que se obtiene mediante el uso de deuterio (blastómera) que se extrae de la célula madre y la que se divide y prolifera hasta presentar las características de

las células madre: capacidad de crecimiento limitado en estado de indiferenciación.

El consejero de Sanidad, Ma-

uel Carrión, presentó ayer en el CIPF el embrión que se obtiene mediante el uso de deuterio (blastómera) que se extrae de la célula madre y la que se divide y prolifera hasta presentar las características de

las células madre: capacidad de crecimiento limitado en estado de indiferenciación.

El consejero de Sanidad, Ma-

uel Carrión, presentó ayer en el CIPF el embrión que se obtiene mediante el uso de deuterio (blastómera) que se extrae de la célula madre y la que se divide y prolifera hasta presentar las características de

las células madre: capacidad de crecimiento limitado en estado de indiferenciación.

El consejero de Sanidad, Ma-

uel Carrión, presentó ayer en el CIPF el embrión que se obtiene mediante el uso de deuterio (blastómera) que se extrae de la célula madre y la que se divide y prolifera hasta presentar las características de

las células madre: capacidad de crecimiento limitado en estado de indiferenciación.

El consejero de Sanidad, Ma-

uel Carrión, presentó ayer en el CIPF el embrión que se obtiene mediante el uso de deuterio (blastómera) que se extrae de la célula madre y la que se divide y prolifera hasta presentar las características de

las células madre: capacidad de crecimiento limitado en estado de indiferenciación.

El consejero de Sanidad, Ma-

uel Carrión, presentó ayer en el CIPF el embrión que se obtiene mediante el uso de deuterio (blastómera) que se extrae de la célula madre y la que se divide y prolifera hasta presentar las características de

las células madre: capacidad de crecimiento limitado en estado de indiferenciación.

El consejero de Sanidad, Ma-

uel Carrión, presentó ayer en el CIPF el embrión que se obtiene mediante el uso de deuterio (blastómera) que se extrae de la célula madre y la que se divide y prolifera hasta presentar las características de

las células madre: capacidad de crecimiento limitado en estado de indiferenciación.

El consejero de Sanidad, Ma-

uel Carrión, presentó ayer en el CIPF el embrión que se obtiene mediante el uso de deuterio (blastómera) que se extrae de la célula madre y la que se divide y prolifera hasta presentar las características de

las células madre: capacidad de crecimiento limitado en estado de indiferenciación.

El consejero de Sanidad, Ma-

uel Carrión, presentó ayer en el CIPF el embrión que se obtiene mediante el uso de deuterio (blastómera) que se extrae de la célula madre y la que se divide y prolifera hasta presentar las características de

las células madre: capacidad de crecimiento limitado en estado de indiferenciación.

El consejero de Sanidad, Ma-

uel Carrión, presentó ayer en el CIPF el embrión que se obtiene mediante el uso de deuterio (blastómera) que se extrae de la célula madre y la que se divide y prolifera hasta presentar las características de

las células madre: capacidad de crecimiento limitado en estado de indiferenciación.

El consejero de Sanidad, Ma-

uel Carrión, presentó ayer en el CIPF el embrión que se obtiene mediante el uso de deuterio (blastómera) que se extrae de la célula madre y la que se divide y prolifera hasta presentar las características de

las células madre: capacidad de crecimiento limitado en estado de indiferenciación.

El consejero de Sanidad, Ma-

uel Carrión, presentó ayer en el CIPF el embrión que se obtiene mediante el uso de deuterio (blastómera) que se extrae de la célula madre y la que se divide y prolifera hasta presentar las características de

las células madre: capacidad de crecimiento limitado en estado de indiferenciación.

El consejero de Sanidad, Ma-

uel Carrión, presentó ayer en el CIPF el embrión que se obtiene mediante el uso de deuterio (blastómera) que se extrae de la célula madre y la que se divide y prolifera hasta presentar las características de

las células madre: capacidad de crecimiento limitado en estado de indiferenciación.

El consejero de Sanidad, Ma-

uel Carrión, presentó ayer en el CIPF el embrión que se obtiene mediante el uso de deuterio (blastómera) que se extrae de la célula madre y la que se divide y prolifera hasta presentar las características de

las células madre: capacidad de crecimiento limitado en estado de indiferenciación.

El consejero de Sanidad, Ma-

uel Carrión, presentó ayer en el CIPF el embrión que se obtiene mediante el uso de deuterio (blastómera) que se extrae de la célula madre y la que se divide y prolifera hasta presentar las características de

las células madre: capacidad de crecimiento limitado en estado de indiferenciación.

El consejero de Sanidad, Ma-

uel Carrión, presentó ayer en el CIPF el embrión que se obtiene mediante el uso de deuterio (blastómera) que se extrae de la célula madre y la que se divide y prolifera hasta presentar las características de

las células madre: capacidad de crecimiento limitado en estado de indiferenciación.

El consejero de Sanidad, Ma-

uel Carrión, presentó ayer en el CIPF el embrión que se obtiene mediante el uso de deuterio (blastómera) que se extrae de la célula madre y la que se divide y prolifera hasta presentar las características de

las células madre: capacidad de crecimiento limitado en estado de indiferenciación.

El consejero de Sanidad, Ma-

uel Carrión, presentó ayer en el CIPF el embrión que se obtiene mediante el uso de deuterio (blastómera) que se extrae de la célula madre y la que se divide y prolifera hasta presentar las características de

las células madre: capacidad de crecimiento limitado en estado de indiferenciación.

El consejero de Sanidad, Ma-

uel Carrión, presentó ayer en el CIPF el embrión que se obtiene mediante el uso de deuterio (blastómera) que se extrae de la célula madre y la que se divide y prolifera hasta presentar las características de

las células madre: capacidad de crecimiento limitado en estado de indiferenciación.

El consejero de Sanidad, Ma-

uel Carrión, presentó ayer en el CIPF el embrión que se obtiene mediante el uso de deuterio (blastómera) que se extrae de la célula madre y la que se divide y prolifera hasta presentar las características de

las células madre: capacidad de crecimiento limitado en estado de indiferenciación.

El consejero de Sanidad, Ma-

uel Carrión, present

MEDICINA

NEUROCIENCIA HALLAN UN MECANISMO DE ACCIÓN DIFERENTE AL DE REPARACIÓN DE TEJIDOS

Las células madre neurales actúan en el sistema inmune

→ Las células madre adultas pueden proteger al sistema nervioso central, o promover su reparación, modulando el sistema inmune, según concluye un estudio que se publica en *PLoS ONE* y en el que participa el Centro de Investigación Príncipe Felipe, de Valencia.

Sonia Moreno
La inyección subcutánea de células madre neurales en la zona subventricular promueve la recuperación en el modelo murino de esclerosis múltiple. Pero la razón de esta mejoría no se encuentra en la reparación de tejidos dañados, como se viene observando en otros trabajos que emplean este tipo de células adultas, sino en la modulación de los mecanismos de otras células, en este caso implicadas en la destrucción de mielina.

Así lo ha comprobado un trabajo que firman investigadores del Hospital de San Rafael, en Milán, del Instituto de Santa Lucía, en Roma, del Instituto de Ciencias Biomédicas Abel Salazar, de la Universidad de Porto, y del Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF) y la Universidad de Valencia.

Uno de los autores, José Manuel García-Verdugo, catedrático de Biología Molecular y responsable del Laboratorio de Morfología Celular del CIPF, sintetiza que han constatado cómo las células madre neurales injertadas en el cerebro de los animales se desplazaron y sobrevivieron más de dos meses en los ganglios linfáticos. Allí, esas células madre permanecieron indiferenciadas y modificaron el microambiente al bloquear la activación de las células dendriticas, que, a su vez, no activaron a los linfocitos T ni tam-



José Manuel García-Verdugo, del CIPF, de Valencia.

poco, siguiendo el mecanismo en cadena característico de la esclerosis múltiple, atacaron a la mielina.

La presencia de las células

inyectadas en los ganglios linfáticos resultó una sorpresa para los investigadores: "Vemos que la enfermedad mejoraba con la inyección experimental, aunque aún

es muy pronto para plantearse extrapolaciones a la enfermedad humana.

El siguiente paso es combinar la reparación de tejidos dañados con el efecto de la terapia celular como reguladora del sistema inmune, y comprobar si ese doble ataque reduce aún más los picos de destrucción de la mielina.

García-Verdugo reconoce que el hallazgo tiene importantes consecuencias en el ámbito de la investigación experimental, aunque aún

es muy pronto para plantearse extrapolaciones a la enfermedad humana.

El siguiente paso es combinar la reparación de tejidos dañados con el efecto de la terapia celular como reguladora del sistema inmune, y comprobar si ese doble ataque reduce aún más los picos de destrucción de la mielina.

García-Verdugo reconoce que el hallazgo tiene importantes consecuencias en el ámbito de la investigación experimental, aunque aún

PUBLICAN UN ESTUDIO SOBRE EL MECANISMO MOLECULAR CIPF y CSIC avanzan en el desarrollo de fármacos contra el cáncer

Actualización: 16/10/2009 - 13:14h

El hallazgo supone un paso más en la búsqueda de tratamientos más efectivos

Redacción. Valencia

El Laboratorio de Peptidos y Proteínas ubicado en el Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF) y puesto en marcha de forma conjunta entre el CIPF y el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), ha participado en un importante avance respecto a la búsqueda de fármacos y terapias más eficaces para el tratamiento de distintas enfermedades como el cáncer.



Equipo del Laboratorio de Peptidos y Proteínas del CIPF-CSIC, cuyo responsable es el investigador Enrique Pérez Payá.

El estudio se ha publicado en la revista *Nature Structural and Molecular Biology* y se ha llevado a cabo dentro de un proyecto del Centro de Biotecnología de la Universidad de Dresden (Alemania), que ha contado con la colaboración del Laboratorio del CIPF-CSIC. El hallazgo consiste en la identificación de un importante mecanismo implicado en la regulación de un proceso conocido como "apoptosis" o muerte celular programada. Los investigadores han descubierto que la inhibición de las llamadas "proteínas de la muerte", reguladoras de este proceso, tiene lugar principalmente en la membrana de la mitocondria.

Rubén Moreno, director del CIPF, ha afirmado que "este descubrimiento supone un avance muy relevante en la apuesta del Centro de Investigación Príncipe Felipe por los proyectos centrados en el desarrollo de nuevos fármacos más efectivos y seguros". Por su parte, Enrique Pérez Payá, responsable del Laboratorio de Peptidos y Proteínas del CIPF-CSIC y uno de los autores del artículo, ha asegurado que con esta investigación "se ha intentado indagar en el mecanismo molecular y aproximarse a él para entenderlo, como primer paso para desarrollar fármacos en base al mismo en un futuro".

En los resultados del estudio, los científicos han comprobado que la interacción entre las proteínas que inducen y las que inhiben la muerte celular no es la misma cuando se encuentran en disolución (en el citosol de la célula) que cuando se analiza en modelos de membrana mitocondrial. El papel de la membrana mitocondrial en la investigación de las proteínas relacionadas con la muerte celular no se había estudiado en profundidad en anteriores investigaciones. Así, el artículo publicado aporta nuevos datos sobre la interacción de estas proteínas en la membrana.

Estos resultados abren nuevas posibilidades para el desarrollo de nuevos medicamentos que bloquen la proteína "Bcl-XL" en la membrana, y supone la localización de una nueva diana molecular para el desarrollo de fármacos. Según los investigadores Pérez Payá y Ana García-Sanz, autora principal del artículo del Centro de Biotecnología de la Universidad de Dresden, "la conclusión es que en un futuro habrá que centrarse en el desarrollo de fármacos más dirigidos que rompan los complejos de estas proteínas cuando estén insertadas en la membrana mitocondrial, con el objetivo de aumentar su efectividad".

El estudio en el que ha colaborado el CIPF es de gran importancia para la investigación biomédica y, sobre todo, para la finalidad última de trasladar los resultados a la práctica clínica, en la que los pacientes podrían beneficiarse de potenciales tratamientos. En posteriores estudios, este equipo de científicos plantea comprobar la eficacia de distintos inhibidores de proteínas que regulan la muerte celular, y que actúan en la membrana, y correlacionar los resultados con los obtenidos en estudios de otros fármacos cuya eficacia está siendo ya evaluada en ensayos clínicos.

Hallada la clave de la creación de neuronas

JAIME PRATS, Valencia

Primero fue el hallazgo de que el cerebro de los animales adultos generaba neuronas nuevas. Luego se demostró que los humanos también tienen esta facultad, haciendo trizas uno de los mitos clásicos de la medicina, que negaba la neurogénesis adulta.

Ayer, investigadores valencianos dieron un paso más en el camino de desenmascarar los mecanismos relacionados con la creación de neuronas. Un equipo en el que participa José Manuel García-Verdugo, del Centro de Investigación Príncipe Felipe, ha descubierto el gen que decide si las células madre adultas que hay en el cerebro han de fabricar neuronas u otro tipo de células. Estos investigadores, dirigidos por Arturo Alvarez-Buylla, de la Universidad de California San Diego, publican hoy en *Nature* que el gen *MLL* es "el primero que da la orden" a la célula madre para que se diferencie y acabe siendo una neurona, como apunta García-Verdugo. En el cerebro hay un equilibrio entre neuronas y células de glía. Estas últimas tienen varios subtipos y se dedican a realizar funciones auxiliares de las primeras, como alimentarlas o fabricar la mielina que las recubre. Sin embargo, se desconocía dónde estaba el interruptor que activaba la fabricación de neuronas. Ahora está claro que está en este gen que, a su vez, regula la expresión de otro, el *Dlx2*. En pruebas con ratones, la eliminación del primero impide la activación del segundo y, por ello, la diferenciación neuronal.

Al final de este camino está la posibilidad de dirigir y controlar las células madre del cerebro para poder reparar lesiones. Sin embargo, aún quedan muchas incógnitas que resolver. Sin ir más lejos, cómo o cuándo se activa el *DLL*. "Estos son los próximos pasos", apunta García-Verdugo.

La Opinión de Murcia

3 de julio de 2009

laopiniondemurcia.es • Cultura y Sociedad

Salud

La inyección de células madre neurales protegen la inflamación en la esclerosis

El hallazgo del Laboratorio de Morfología Celular ubicado en el CIPF supone un "paso más" en la aplicación de las células madre adultas para el potencial tratamiento futuro de la enfermedad.



EFE Investigadores del Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF) y de la Universidad de Valencia han demostrado que la inyección de células madre del cerebro protege ante la inflamación que aparece en modelos animales de Esclerosis Múltiple, promoviendo la recuperación clínica y patológica.

Según un comunicado de esta institución, el hallazgo del Laboratorio de Morfología Celular ubicado en el CIPF supone un "paso más" en la aplicación de las células madre adultas para el potencial tratamiento futuro de la enfermedad y propone un mecanismo terapéutico complementario al de sustitución de las células dañadas.

El hallazgo se ha llevado a cabo dentro de un proyecto de colaboración internacional en el que han participado de forma conjunta investigadores del CIPF-UVEG, del Hospital de San Rafael en Milán, del Instituto de Santa Lucía en Roma y del Instituto de Ciencias Biomédicas Abel Salazar de la Universidad de Porto.

El estudio se ha publicado en la revista científica PLoS ONE, perteneciente al grupo de la publicación en internet Public Library of Science (PLoS), un conjunto de revistas científicas de acceso abierto en internet que cuentan con el reconocimiento de la comunidad científica internacional.

Hasta el momento, los estudios con las células madre han ido encaminados hacia la regeneración de tejidos y órganos dañados, pero en investigaciones como esta se ha comprobado que también son responsables de funciones reparadoras que tienen que ver con la producción de ciertas sustancias o factores requeridos para regular el comportamiento de otras células.

En el modelo experimental puesto en práctica por este estudio, los investigadores han probado que las células madre del cerebro (neuronas) inyectadas subcútaneamente se acumulan y sobreviven durante más de dos meses en los ganglios linfáticos.

En ellos, se ha demostrado que estas células madre permanecen indiferenciadas y modifican el microambiente bloqueando o dificultando la activación de otras células llamadas "dendriticas".

Estas células se encargan de dar la alarma ante elementos extraños y activan los "linfocitos T", que en la esclerosis atacan a la mielina que recubre las fibras nerviosas en un mecanismo autoinmune.

José Manuel García-Verdugo, uno de los autores del estudio, ha afirmado que al bloquear los contactos de la superficie de la célula dendrítica con los linfocitos, "estos no se activan, y por tanto no dañan a la mielina, de modo que la enfermedad no progresa en este modelo animal".

170

1. PRESENTATION

2. INTRODUCTION

3. GOVERNING BODIES

4. SCIENTIFIC PROGRAMMES

REGENERATIVE MEDICINE
Not. Stem Cell Bank
Molecular Neurotechnology
Biomaterials
HESC/PSC Differentiation
Epigenetic Architecture
Cellular Reprogramming
Cardioregeneration
Cellular Morphology
Dynamics
Stem Cell Differentiation

DRUG DISCOVERY
Sensory Biology
RNA Transport
Epithelial Cell Biology
Peptides and Proteins
Structural Biology
Organic Molecules
Mo. Structure and Simulation
Polymer Therapeutics
Bioinformatics and Genomics

BIOMEDICINE
Molecular Biology of Cancer
Cellular and Molecular Biology
Neurobiology
Cellular Pathology
Multiple Sclerosis
Autoimmune Pathology
Cellular Biology
Molecular Genetics
Cellular Organisation
Molecular Recognition

TECHNOLOGICAL SERVICES
Protocols
Sequencing
Microarray Analysis
Peptide Synthesis
Electron Microscopy
Molecular Screening
Confocal Microscopy
Nuclear Magnetic Resonance
Radioactivity Protection

5. SCIENTIFIC ACTIVITY
Scientific production
Competitive financing
Scientific collaboration
Awards

6. FACTS AND FIGURES
Personnel and administration
Training programme
Sponsorship and donations
Science outreach activities
Presence in the press

Salut i Força

12 de noviembre de 2009



: El equipo de investigadores del Laboratorio de Bioinformática del CIPF.

El CIPF ofrece una de las herramientas más utilizadas por los científicos para el análisis genético

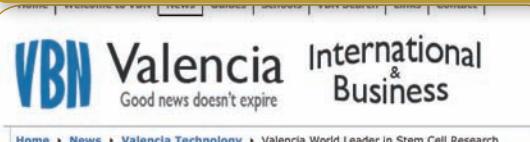
AMPARO SILLA

Científicos del departamento de Bioinformática del Centro de Investigación Príncipe Felipe han desarrollado una herramienta informática de análisis de genes que se ha convertido en una de las más citadas de su categoría, y por tanto en una de las más usadas por parte de otros investigadores en la obtención de los resultados de sus artículos científicos. La herramienta recibe el nombre de

Blast2GO y se utiliza en el campo de la investigación genómica para predecir la función de los genes desconocidos. En la actualidad, la investigación sobre los genomas da lugar a una ingente cantidad de datos sobre miles de genes extraídos de experimentos de secuenciación; y la única forma de operar con ellos es a través de métodos informáticos capaces de determinar la función de estos genes. Así, Blast2GO sirve para elaborar una primera predicción de la función de los genes encontrados, y convierte en manejable un extenso volumen de datos gracias a la bioinformática. El director del Centro de Investigación Príncipe Felipe, Rubén Moreno, señala que esta herramienta "es un ejemplo de la calidad de las avanzadas aplicaciones bioinformáticas que el CIPF pone a disposición de la comunidad científica, situándose como referente en el campo de la investigación genómica".

Valencia International and Business News

9 de abril de 2009



Valencia World Leader in Stem Cell Research

THURSDAY, 09 APRIL 2009

Second Only to the USA

A "stem" is the long part of a flower which protrudes from the ground and rises up to the petals, whereas a stem cell is "a cell that is taken from a person or animal at an early age of development and is capable of developing into cells of any type, for example nerve cells or blood cells". In Spanish they are known as 'mother cells', which may be one reason why their use in scientific development, even in research that can cure diseases and illness, is considered polemical by some.

For this reason it is a hopeful sign that Valencian researchers, led by Carlos Simón of the Prince Felipe Research Centre have become the first Europeans to successfully obtain stem cells without destroying the embryo.

The only other centres in the world that have achieved the same are in Boston and San Francisco, making the Valencian centre a world leader outside of the USA.

This success is the result of two years hard work, using techniques which consisted in isolating one of the seven cells that compose the embryo on its third day through micromanipulation and the use of a laser.

The research centre in Valencia is concentrating its work in the area of medullar and neuronal injuries and disorders, as well as test tube trials on new drugs, although with the change in policy introduced by President Obama, it is hoped that a wider variety of medical problems can be tackled.

The construction of the centre started in 2002 and was inaugurated by the Prince and Princess of Asturias on 17th March 2005.

CIPF's principal objective is the identification and validation of new molecular targets and the synthesis of compounds against these targets, through research in Biomedicine, Regenerative Medicine and Drug Discovery.

CIPF has established Framework and Collaboration Agreements with different centres and institutions, both on a national and international scale, such as the Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden and Vanderbilt University, Nashville, Tennessee, USA.

Heraldo de Aragón

8 de abril de 2009

HERALDO.es

Miércoles, 08 de Abril de 2009 - Actualizado a las: 17:52 hs.

Sociedad

NUEVOS AVANCES

Obtienen por vez primera en Europa una línea de células madre sin destruir el embrión

Las investigaciones se centran en materias que pueden tener una aplicación clínica en el presente y futuro en distintas enfermedades actualmente incurables

EFE, Valencia

El Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF) de Valencia ha obtenido por primera vez en Europa una línea de células madre sin destruir el embrión, inmunológica y genéticamente compatible con el embrión del que proceden y que podrán usarse en el diseño de terapias dirigidas a regenerar órganos y tejidos dañados.

La VAL10-B, en cuya obtención ha trabajado durante dos años un grupo de científicos del CIPF, ha sido presentada en rueda de prensa por el 'conseller' de Sanidad, Manuel Cervera, y el responsable del equipo, Carlos Simón.

Este investigador ha señalado que siempre existirán "debates éticos y morales" sobre estas investigaciones, aunque ha indicado que el objetivo de su equipo ha sido "obtener la mejor fuente de células madre", en este caso sin destruir el embrión.

La línea celular procede de un embrión en el tercer día de desarrollo y en estadio de siete células, y una de estas células, llamada blastostroma, se aísla mediante técnicas de "macromanipulación" manteniendo la viabilidad del embrión del que procede.

La derivación celular desde una blastostroma constituye un método alternativo para evitar la destrucción del embrión, además de crear una línea celular pluripotente perfectamente compatible con el niño que va a nacer.

Es la primera vez que se consigue una línea de células madre embrionarias manteniendo la viabilidad embrionaria en Europa y la tercera en el mundo, tras los grupos de investigadores de Boston y de la Universidad de San Francisco.

Carlos Simón ha señalado que las células madre obtenidas son inmunológica y genéticamente compatibles con el embrión del que proceden y poseen las mismas características que las células obtenidas por otros procedimientos de pluripotencialidad, inmortalidad e indiferenciación.

La pluripotencialidad significa que tienen capacidad de convertirse en todos los tipos celulares de los distintos tejidos del cuerpo sometiéndolas a una especie de "programación" para que den lugar a un tipo celular concreto de un determinado tejido, de acuerdo con las necesidades de cada investigación.

También se ha destacado la capacidad de crecimiento y proliferación ilimitada de las células en ese estado indiferenciado y que las investigaciones se centran en materias que pueden tener una aplicación clínica en el presente y futuro en distintas enfermedades actualmente incurables.

Así, pueden tener posibilidades terapéuticas para el tratamiento de la diabetes, programando las células para que produzcan insulina; de enfermedades neurodegenerativas como Parkinson, con la creación de neuronas dopaminafílicas (las dañadas por esta enfermedad); de la leucemia, reconstituyendo las células sanguíneas a partir de un trasplante de células, o de las enfermedades cardíacas y hepáticas.

También permitirá el diseño de terapias celulares dirigidas a regenerar órganos y tejidos dañados, prevenir y avanzar en el conocimiento de los defectos congénitos y trabajar en el ensayo de modelos "in vitro" de fármacos para el tratamiento de enfermedades.

Carlos Simón ha señalado que en los Estados Unidos ya hay un proyecto con células madre embrionarias, aprobado por el nuevo presidente de Estados Unidos, Barack Obama, para el tratamiento de pacientes con sección de médula espinal (tetraplejicos).

Manuel Cervera ha destacado que se trata de un "avance muy importante" y que reafirma el "liderazgo en medicina regenerativa" de la Comunitat Valenciana, y ha pedido al Gobierno que trate a esta autonomía "al mismo nivel que Cataluña y Sevilla", con las que el Instituto Carlos III de Investigación ha firmado convenios trianuales de investigación.

La Conselleria de Sanidad, a través del Banco Nacional de Líneas Celulares -Nodo de la Comunitat Valenciana ubicado en el CIPF-, ha solicitado al Ministerio de Ciencia e Innovación, por medio del Instituto de Salud Carlos III, el depósito de esta nueva línea celular.

DIARIO MEDICO.com

INICIO | ÁREA CIENTÍFICA | ÁREA PROFESIONAL | FORMACIÓN | OPINIÓN / PARTICIPACIÓN

tecnología

PATROCINADO POR SIEMEN

Inicio > Área Científica > Especialidades > Tecnología > TICs > Iniciativas útiles para que se puedan exportar

COMO EL 'BLAST2GO'

Iniciativas útiles para que se puedan exportar

Científicos españoles han desarrollado una herramienta bioinformática que es usada por investigadores de todo el mundo.

Enrique Mezquita. Valencia - Lunes, 9 de Noviembre de 2009 - Actualizado a las 00:00h.

5 votos | 0 comentarios

compartir ([¿qué es esto?](#))



A pesar de los avances en los últimos años, en España aún existe cierto complejo de inferioridad a la hora de competir con las primeras potencias científicas del mundo. Sin embargo, la realidad muestra que si se ofrecen productos de calidad, accesibles y prácticos, también podemos ser exportadores de iniciativas y proyectos al más alto nivel. Un buen ejemplo es una herramienta bioinformática desarrollada por el Departamento de Bioinformática y Genómica del Centro de Investigación Príncipe Felipe de Valencia (CIPF), Blast2GO, que se emplea en el campo de la investigación genómica para predecir la función de genes desconocidos.

Desde su creación en 2005 acumula más de 79.000 usos, alrededor de 200 citas por parte de artículos científicos y ha sido utilizada por alrededor de 4.800 científicos de todo el mundo, unas cifras que la convierten en la aplicación más empleada de las que realizan análisis similares en investigación genómica.

El proyecto, desarrollado por Ana Conesa y Stefan Götz, nació como una colaboración entre el Instituto Valenciano de Investigaciones Agrarias (IVIA) y la Universidad Politécnica de Valencia (UPV), pero su explosión fue pareja a su ubicación en el CIPF. Según ha explicado Conesa, Blast2GO se basa "en la búsqueda de similitudes con genes conocidos mediante el algoritmo Blast, ya conocido y empleado desde hace tiempo".

En este contexto, los investigadores han refinado el sistema, ya que "a partir de la gran cantidad de información que se genera por esta búsqueda de similitudes, somos capaces de extraer aquellas predicciones sobre la función que son más fiables". Los usuarios acceden de forma libre y gratuita a la web del CIPF y descargan la aplicación en sus ordenadores. No obstante, su uso requiere la conexión a los servidores del centro para acceder a sus bases de datos.

171

El Médico

13 de febrero de 2009

EL MEDICO interactivo

DIARIO ELECTRÓNICO DE LA SANIDAD

Número 2208 - 13 febrero 2009
Actualizado diariamente a las 22 hs.
Declarado de interés científico por la OMC

[Home](#) | [Última Hora](#) | [Actualidad](#) | [Noticias](#) | [Formación](#) | [M. Farmacéutica - Empresas](#) | [Hemeroteca](#) | [Servicios](#) | [Biblioteca](#) | [Encuentros ON-LINE](#) | [Staff](#) | [Grupos Sanidad](#)

NACIONAL

Científicos valencianos hallan el funcionamiento de un gen implicado en la diferenciación hacia neuronas de las células madre del cerebro

Redacción

Supone un paso más para aprender a controlar el comportamiento de estas células madre adultas



Valencia (13-02-09).- El laboratorio de Morfología Celular ubicado en el Centro de Investigación Príncipe Felipe y puesto en marcha de forma conjunta entre el CIPF y la Universidad de Valencia, ha participado en un importante avance en el conocimiento de las células madre adultas del cerebro. En concreto, este grupo de científicos encabezado por el doctor José Manuel García- Verdugo, ha estudiado los factores que determinan el proceso para que una célula madre del cerebro se diferencie o se especalice y dé lugar a neuronas.

José Manuel García- Verdugo, responsable del laboratorio de Morfología Celular del CIPF-UVEG, afirma que este trabajo "es un paso más para averiguar cómo se puede ejercer un control sobre estas células madre, o cómo responden a ciertas señales".

El artículo se ha publicado en la revista científica Nature, y forma parte de un proyecto internacional de carácter multidisciplinar en el que han trabajado de forma conjunta científicos de Estados Unidos y de España, concretamente del CIPF-UVEG, y de las Universidades de California de San Francisco, de Stanford y de Hanover.

El estudio parte de la base de que el cerebro cuenta con la presencia de células madre, un descubrimiento anterior de los grupos de García- Verdugo y que el doctor García- Verdugo coordina en España. Dichas células madre del cerebro son las responsables de la formación de "neurogénesis adulta", un fenómeno que consiste en la continua formación de nuevas neuronas que permite regenerar y reparar, y que ocurre en el cerebro de todos los mamíferos, concretamente en el hipocampo y en la zona subventricular- bulbo olfatorio.

Estas células madre del cerebro (neuronas) cuentan con la capacidad de diferenciarse o dar lugar a dos tipos celulares conocidos como células de glía (astrocitos y oligodendroctos), y neuronas. Según apunta García- Verdugo, "los mecanismos que regulan la diferenciación de las células madre hacia un tipo celular u otro son muy importantes para su potencial utilización terapéutica".

Hoy en día se desconocen en gran medida los factores que regulan la neurogénesis. Con este artículo, los investigadores del CIPF- UVEG se centran en los llamados "mecanismos epigenéticos", responsables de que determinados genes se expresen o no dependiendo de condiciones exteriores. Esta expresión de los genes está a su vez regulada por la estructura de la cromatina, que es el complejo de nucleótidos y de proteínas que forman los cromosomas, y que permite la expresión o silenciamiento de determinados genes.

De esta forma, los científicos del CIPF- UVEG han descubierto que la diferenciación hacia neuronas o neurogénesis está regulada por un gen denominado MLL (Mixed Lineage Leukemia), de manera que la carencia de este gen altera gravemente la diferenciación hacia neuronas, aunque no hacia fenótipo de célula glial.

Durante el proyecto, los científicos detectaron la presencia de factores responsables de determinar la diferenciación hacia neuronas y no hacia glia, y emprendieron la búsqueda de la señal que activa estos factores.

El artículo describe la función del gen "MLL", que regula a su vez la expresión de otro gen llamado "Dlx2", clave en la diferenciación neuronal. Los investigadores han demostrado que en ausencia de MLL, la transcripción de Dlx2 no se produce adecuadamente, impidiendo la diferenciación neuronal.

"Encontramos que el gen MLL es el jefe de obra, el arquitecto que diseña y decide que las células madre del cerebro se conviertan en neuronas y no en astrocitos ni oligodendroctos", señala García- Verdugo.

El resultado de la transcripción de genes determina el comportamiento que va a tener la célula, y MLL es el gen que ordena a las células madre que se diferencien hacia neuronas, y no hacia células de glía. "Si este gen está activo, la célula dará lugar a neuronas, si este gen está silenciado, la célula madre dará lugar a células de glía", agrega García- Verdugo.

Para llevar a cabo el trabajo, los científicos han empleado modelos animales de ratones transgénicos, así como experimentos in vitro. La participación de los investigadores del CIPF-UVEG se ha centrado en la caracterización morfológica de las células madre, y en los cambios de la cromatina, así como en todas las transformaciones morfológicas del cerebro del animal transgénico, mostrando sus diferencias cuando este factor existe o cuando es anulado.

Para José Manuel García- Verdugo, la importancia de este descubrimiento radica en que se trata de "un paso más, ya que si controlamos la diferenciación hacia neuronas, podemos dirigir este proceso hacia potenciales reparaciones o regeneraciones".

Asimismo, el científico señala que "si aprendemos más sobre ello, este factor podría activarse para conseguir neuronas a partir de células madre del cerebro, o podría silenciarse si lo que nos interesa es conseguir células de glía".

El artículo publicado en Nature es de gran relevancia a la hora de identificar y caracterizar los mecanismos que regulan la neurogénesis. Por ello, el trabajo de García- Verdugo nos lleva a conocer y comprender la biología de las células madre, y para poder establecer algún día un diálogo con ellos, que permita dirigirnos hacia el destino deseado. Estos nuevos conocimientos son cruciales para su potencial uso clínico en terapias regenerativas futuras.

El Dr. José Manuel García- Verdugo es reconocido como uno de los expertos mundiales en el conocimiento de las células madre adultas del cerebro. Es catedrático de Biología Celular de la Universidad de Valencia y miembro correspondiente de la Real Academia de las Ciencias Exactas, Físicas y Naturales. Su equipo de investigación es pionero en la caracterización e identificación morfológica de los nichos del cerebro donde se produce la neurogénesis, y ya ha sido avanzado por la comunidad científica en distintos hallazgos recientes como el descubrimiento del círculo primario (aparición de estas células madre) o la descripción del entorno en el que habitan.

Viernes, 8 de mayo de 2009

TECNOLOGÍA

DIARIO MÉDICO 19

INFORMÁTICA BASE DE DATOS DE ACCESO LIBRE SOBRE FÁRMACOS

Computación al servicio de la patología tropical

→ Las enfermedades tropicales pueden combatirse investigando nuevas indicaciones de fármacos existentes. Ése es uno de los objetivos de una base de datos computacional de acceso libre desarrollada por el CIPF.

Enrique Mezquita

Valencia

Según datos de la Organización Mundial de la Salud, las enfermedades tropicales afectan a cerca de mil millones de personas en el mundo, sobre todo en países en vías de desarrollo y pocos recursos. Aunque se trata de patologías con escasas dianas terapéuticas definidas, en los últimos tiempos la comunidad científica ha profundizado en su abordaje apoyándose en la secuenciación de genomas completos de organismos que las causan, la determinación de un gran número de estructuras de proteínas y la disponibilidad de aplicaciones bioinformáticas muy avanzadas. A ello se le ha sumado el potencial de internet como plataforma para compartir información libremente y la posibilidad de que fármacos desarrollados para otras enfermedades tropicales contra ocho enfermedades tropicales: malaria, tuberculosis, lepra, enfermedad de Chagas, tripanosomiasis humana africana, toxoplasmosis, criptococcosis y leishmaniasis.

El CIPF ha realizado con herramientas informáticas del Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF), de Valencia, en colaboración con investigadores de Estados Unidos y Australia, han implementado una base de

Se investigará sobre malaria, tuberculosis, lepra, enfermedad de Chagas, tripanosomiasis humana, toxoplasmosis, criptococcosis y leishmaniasis

Los responsables del proyecto actualizarán los datos cada seis meses, pero los investigadores externos pueden realizar aportaciones

datos de acceso libre para ayudar en la promoción y desarrollo de nuevas aportaciones farmacológicas contra ocho enfermedades tropicales: malaria, tuberculosis, lepra, enfermedad de Chagas, tripanosomiasis humana africana, toxoplasmosis, criptococcosis y leishmaniasis.

El CIPF ha obtenido por primera vez en Europa una línea de células madre sin destruir el embrión, inmunológica y genéticamente compatibles con el embrión del que proceden y que podrán usarse en el diseño de terapias dirigidas a regenerar órganos y tejidos dañados. Esta línea, la VAL10-B, en cuya obtención ha trabajado durante dos años un grupo de científicos del CIPF, ha sido presentada en rueda de prensa por el consejero de Sanidad, Manuel Cervera, y el responsable del equipo, Carlos Simón.

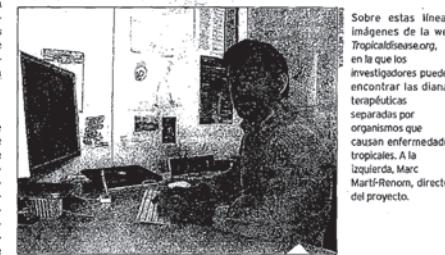
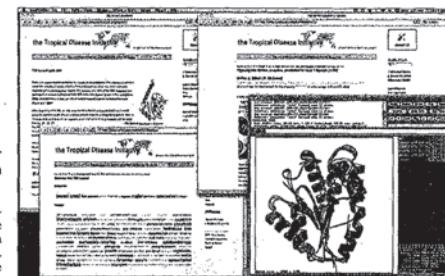
Este investigador ha señalado que siempre existirán "debates éticos y morales" sobre estas investigaciones, aunque ha indicado que el objetivo de su equipo ha sido "obtener la mejor fuente de células madre", en este caso sin destruir el embrión. La línea celular procede de un embrión en el tercer día de desarrollo y en estadio de siete células, y una de estas células, llamada blastómera, se aisla mediante técnicas de "macromanipulación" manteniendo la viabilidad del embrión del que procede.

La derivación celular desde una blastómera constituye un método alternativo para evitar la destrucción del embrión, además de crear una línea celular pluripotente perfectamente compatible con el niño que va a nacer. Es la primera vez que se consigue en Europa una línea de células madre embrionarias manteniendo la viabilidad embrionaria, y la tercera vez que se logra en el mundo, tras los grupos de investigadores de Boston y de la Universidad de San Francisco.

Carlos Simón ha señalado que las células madre obtenidas son inmunológica y genéticamente compatibles con el embrión del que proceden y poseen las mismas características que las células obtenidas por otros procedimientos de pluripotencialidad, inmortalidad e indiferenciación.

La pluripotencialidad significa que tienen capacidad de convertirse en todos los tipos celulares de los distintos tejidos del cuerpo sometiéndolas a una especie de "programación" para que den lugar a un tipo celular concreto de un determinado tejido, de acuerdo con las necesidades de cada investigación. También se ha destacado la capacidad de crecimiento y proliferación ilimitada de las células en ese estadio indiferenciado y que las investigaciones se centran en materias que pueden tener una aplicación clínica en el presente y el futuro en distintas enfermedades actualmente incurables.

Así, pueden tener posibilidades terapéuticas para el tratamiento de la diabetes, programando las células para produzcan insulina; de enfermedades neurodegenerativas como Parkinson, con la creación de neuronas dopamina (las dañadas por esta enfermedad); de la leucemia, reconstituyendo las células sanguíneas a partir de un trasplante de células, o de las enfermedades cardíacas y hepáticas. También permitirá el diseño de terapias celulares dirigidas a regenerar órganos y tejidos dañados, prevenir y avanzar en el conocimiento de los defectos congénitos y trabajar en el ensayo de modelos "in vitro" de fármacos para el tratamiento de enfermedades.



Sobre estas líneas, imágenes de la web [Tropicaldisease.org](http://www.tropicaldisease.org), en la que los investigadores pueden encontrar las dianas terapéuticas separadas por organismos que causan enfermedades tropicales. A la izquierda, Marc Martí-Renom, director del proyecto.

172

1. PRESENTATION

2. INTRODUCTION

3. GOVERNING BODIES

4. SCIENTIFIC PROGRAMMES

REGENERATIVE MEDICINE
Not Stem Cell Bank
Molecular Neurotechnology
Biomatериалs
HESC/PSC Differentiation
Epigenetic Architecture
Cellular Reprogramming
Cardioregeneration
Cellular Morphology
Cytomics
Stem Cell Differentiation

DRUG DISCOVERY
Sensory Biology
RNA Transport
Epithelial Cell Biology
Peptides and Proteins
Structural Biology
Organic Molecules
Mol. Structure and Simulation
Polymer Therapeutics
Bioinformatics and Genomics

BIOMEDICINE
Molecular Biology of Cancer
Cellular and Molecular Biology
Neurobiology
Cellular Pathology
Multiple Sclerosis
Autoimmune Pathology
Cellular Biology
Molecular Genetics
Cellular Organization
Molecular Recognition

TECHNOLOGICAL SERVICES
Proteomics
Sequencing
Microarray Analysis
Peptide Synthesis
Electron Microscopy
Molecular Screening
Confocal Microscopy
Nuclear Magnetic Resonance
Radioactivity Protection

5. SCIENTIFIC ACTIVITY
Scientific production
Competitive financing
Scientific collaboration
Awards

6. FACTS AND FIGURES
Personnel and administration
Training programme
Sponsorship and donations
Science outreach activities
Presence in the press

CIENCIA

Un centro de investigación valenciano logra una línea de células madre que mantiene la viabilidad del embrión

07.04.09 - 20:08 - EFE | MADRID

Es la tercera vez que se logra en el mundo, tras los grupos de investigadores de Boston y de la Universidad de San Francisco. Se trata de un "avance muy importante" y que reafirma el "liderazgo en medicina regenerativa", defiende el equipo investigador

El Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF) de Valencia ha obtenido por primera vez en Europa una línea de células madre sin destruir el embrión, inmunológica y genéticamente compatibles con el embrión del que proceden y que podrán usarse en el diseño de terapias dirigidas a regenerar órganos y tejidos dañados. Esta línea, la VAL10-B, en cuya obtención ha trabajado durante dos años un grupo de científicos del CIPF, ha sido presentada en rueda de prensa por el consejero de Sanidad, Manuel Cervera, y el responsable del equipo, Carlos Simón.

Este investigador ha señalado que siempre existirán "debates éticos y morales" sobre estas investigaciones, aunque ha indicado que el objetivo de su equipo ha sido "obtener la mejor fuente de células madre", en este caso sin destruir el embrión. La línea celular procede de un embrión en el tercer día de desarrollo y en estadio de siete células, y una de estas células, llamada blastómera, se aisla mediante técnicas de "macromanipulación" manteniendo la viabilidad del embrión del que procede.

La derivación celular desde una blastómera constituye un método alternativo para evitar la destrucción del embrión, además de crear una línea celular pluripotente perfectamente compatible con el niño que va a nacer. Es la primera vez que se consigue en Europa una línea de células madre embrionarias manteniendo la viabilidad embrionaria, y la tercera vez que se logra en el mundo, tras los grupos de investigadores de Boston y de la Universidad de San Francisco.

Pluripotencialidad de las células

Carlos Simón ha señalado que las células madre obtenidas son inmunológica y genéticamente compatibles con el embrión del que proceden y poseen las mismas características que las células obtenidas por otros procedimientos de pluripotencialidad, inmortalidad e indiferenciación.

La pluripotencialidad significa que tienen capacidad de convertirse en todos los tipos celulares de los distintos tejidos del cuerpo sometiéndolas a una especie de "programación" para que den lugar a un tipo celular concreto de un determinado tejido, de acuerdo con las necesidades de cada investigación. También se ha destacado la capacidad de crecimiento y proliferación ilimitada de las células en ese estadio indiferenciado y que las investigaciones se centran en materias que pueden tener una aplicación clínica en el presente y el futuro en distintas enfermedades actualmente incurables.

Así, pueden tener posibilidades terapéuticas para el tratamiento de la diabetes, programando las células para produzcan insulina; de enfermedades neurodegenerativas como Parkinson, con la creación de neuronas dopamina (las dañadas por esta enfermedad); de la leucemia, reconstituyendo las células sanguíneas a partir de un trasplante de células, o de las enfermedades cardíacas y hepáticas. También permitirá el diseño de terapias celulares dirigidas a regenerar órganos y tejidos dañados, prevenir y avanzar en el conocimiento de los defectos congénitos y trabajar en el ensayo de modelos "in vitro" de fármacos para el tratamiento de enfermedades.

Proyecto en EEUU

Carlos Simón ha señalado que en los Estados Unidos ya hay un proyecto con células madre embrionarias, aprobado por el nuevo presidente de Estados Unidos, Barack Obama, para el tratamiento de pacientes con sección de médula espinal (tetraplejicos).

Manuel Cervera ha destacado que se trata de un "avance muy importante" y que reafirma el "liderazgo en medicina regenerativa" de la Comunitat Valenciana, y ha pedido al Gobierno que trate esta autonomía "al mismo nivel que Cataluña y Sevilla", con las que el Instituto Carlos III de Investigación ha firmado convenios trieniales de investigación.

La Conselleria de Sanidad, a través del Banco Nacional de Líneas Celulares - Nodo de la Comunitat Valenciana ubicado en el CIPF- ha solicitado al Ministerio de Ciencia e Innovación, por medio del Instituto de Salud Carlos III, el depósito de esta nueva línea celular.



Foto microscópica en la que se ve la extracción del núcleo de cada huevo del ovo, durante un experimento. / Archivo





PRINCIPE FELIPE
CENTRO DE INVESTIGACION

Memoria Científica | 2009
Scientific Report