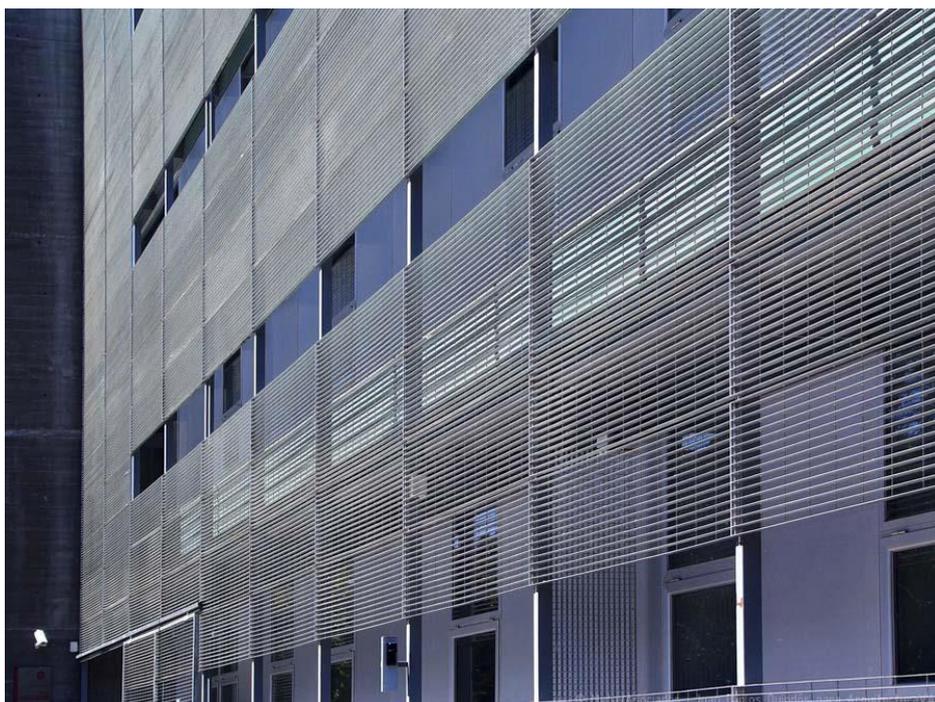


MEMORIA CIENTIFICA 2018

Instituto de Biología y Genética Molecular (IBGM)



Universidad de Valladolid y CSIC

INTRODUCCIÓN

¿Quiénes somos?

El Instituto de Biología y Genética Molecular (IBGM), es un Centro Mixto de Investigación Biomédica de la Universidad de Valladolid (UVa) y el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) que fue fundado en 1998.

El IBGM cuenta actualmente con cerca de 120 empleados (unos 40 del CSIC y 80 del UVa), incluidos 10 investigadores del personal del CSIC y 32 profesores de la UVA, así como investigadores predoctorales y posdoctorales, técnicos y personal de administración y servicios. El IBGM se organiza actualmente en 21 grupos de investigación divididos en 3 unidades denominadas:

- *Fisiología Celular y Molecular*
- *Inmunidad Innata e Inflamación*
- *Genética Molecular de la Enfermedad*

El IBGM alberga a su vez hasta 8 Grupos de Investigación Reconocida (GIR) de la Universidad de Valladolid y 8 Unidades de Investigación Consolidada (UIC) de la Junta de Castilla y León.

Grupos de Investigación Reconocida (GIR) de la Universidad de Valladolid en el IBGM

Calcio y Función Celular

IP Javier García-Sancho. Teresa Alonso, Jonathan Rojo, Carlos Villalobos, Lucía Núñez.

Edición Génica para el Estudio de Canales Iónicos Vasculares y Proteínas

Mitocondriales

IP José Ramón López López. Miguel Angel de la Fuente, Teresa Pérez García, Pilar Ciudad,

Estudio de una Población Estromal Medular para Tratamiento de Enfermedades Degenerativas

IP Ana Sánchez. Mercedes Alberca, Thomas Schimmang.

Inmunidad de las Mucosas y Alergia: de la Inmunopatología a la Terapia

IP Eduardo Arranz. José Antonio Garrote, Alicia Armentia, Elena Burón

Quimiorreceptores Arteriales y Fisiopatología Vascul

IP Ana Obeso. Asunción Rocher, Ricardo Rigual, Angela Gómez Niño

Transporte Iónico Celular

IP Javier Alvarez Martín. Mayte Montero, Rosalba Fonteriz

Enfermedades Metabólicas y Neurodegeneración

IP M^a Dolores Ganfornina. Diego Sánchez, Irene Cózar, M^a Carmen Domínguez, Alfredo Moreno, Beatriz Merino, Miriam Corraliza, Raquel Pascua.

Mercedes Durán y Eladio Velasco, miembros del IBGM, son además miembros del GIR de la UVA **Farmacogenética, Genética del Cáncer, Polimorfismos Genéticos y Farmacoepidemiología** (IP. Luís Hermenegildo Martín Arias).

Unidades de Investigación Consolidada (UIC) de la Junta de Castilla y León en el IBGM

UIC 041 IP Teresa Pérez García (UVA).

José R. López, Pilar Ciudad, Miguel Angel de la Fuente, Mercedes Roqué.

UIC 043, IP Mariano Sánchez Crespo (CSIC).

Carmen García, Nieves Fernández, Andrés Alonso, Yolanda Bayón.

UIC 059, IP Jesús Balsinde Rodríguez (CSIC).

M^a Angeles Balboa, Clara Meana, Julio Rubio.

UIC 093, IP Carlos Villalobos Jorge (CSIC).

Lucía Núñez, Eva Muñoz, Javier Núñez.

UIC 138, IP Javier García-Sancho (UVA).

Ana Sánchez, Thomas Schimmang, Teresa Alonso, Mercedes Alberca, Beatriz Durán, Jonathan Rojo.

UIC 211, IP Asunción Rocher Martín (UVA).

Ana Obeso, Ricardo Rigual, Angela Gómez, Elvira González.

UIC 224, IP Dolores Ganfornina (UVA).

Diego Sánchez, Irene Cózar, Germán Perdomo, Carmen Domínguez, Alfredo Moreno.

UIC 236, IP Eladio Velasco Sampredro (CSIC).

M^a José Caloca, Concepción Lázaro, Miguel de la Hoya.

¿Qué hacemos?

El IBGM estudia las bases celulares y moleculares de los grupos más importantes de enfermedades, incluidas las enfermedades cardiovasculares y respiratorias, el sistema inmunológico, las enfermedades inflamatorias y metabólicas, el cáncer, el envejecimiento y las enfermedades neurológicas y neurodegenerativas asociadas, así como métodos avanzados de diagnóstico molecular y nuevas terapias, particularmente la terapia celular y la inmunoterapia.

¿Qué producimos?

El IBGM produce unas 40-60 publicaciones científicas por año, la gran mayoría en el primer cuartil, y unas 15-20 publicaciones en el primer decil.

El IBGM proporciona esencialmente todos los docentes para el Máster en Investigación Biomédica (15 estudiantes / año) y el Programa de Doctorado en Investigación Biomédica (50 estudiantes aproximadamente) de la Universidad de Valladolid, que produce cada año entre 5 y 10 nuevos doctores cada año.

El IBGM participa en una creciente serie de ensayos clínicos de terapia celular y medicina regenerativa en toda España, habiendo generado una compañía de base tecnológica (Citospin). El IBGM también es el origen y principal contribuyente al diagnóstico genético de los tipos de cáncer de mama y colon familiares en Castilla y León, España.



¿Cómo se financia la Investigación en el IBGM?

Los investigadores de IBGM captan la mayor parte de su financiación de modo competitivo que asciende a 1 - 1.5 M € / año en fondos de investigación competitivos que contribuyen aproximadamente 250.000 € en gastos generales a ambas instituciones. Estos fondos cubren los gastos de los proyectos de investigación, incluido el personal contratado de estos fondos.

La financiación competitiva se obtiene principalmente del plan estatal de I + D + i del Gobierno de España, proyectos europeos, fondos regionales de Castilla y León, diversas fundaciones como la AECC, La Caixa, BBVA, etc. y contratos de investigación con empresas (PharmaMar, Matarromera, etc.).

El IBGM recibe fondos para sus gastos actuales de UVa (aproximadamente € 20,000 / año) y del CSIC (aproximadamente € 60,000 / año). La UVa cubre los gastos de funcionamiento, incluidos los gastos de teléfono, agua, electricidad, seguridad y limpieza del edificio Benito Herreros (por alrededor de € 80,000 / año), y el CSIC proporciona los "gastos generales" de los proyectos de investigación de los miembros del CSIC. Por lo tanto, los gastos de funcionamiento totales del IBGM son de alrededor de 150,000-200,000 € / año que se pagan esencialmente en partes iguales por UVa y CSIC.



Edificio "Benito Herreros" sede del IBGM, localizado tras el Hospital Clínico Universitario de Valladolid

Publicaciones Científicas

67 publicaciones científicas indexadas en 2018

47 publicaciones (70%) son del primer cuartil o Q1

20 publicaciones (30%) son del primer decil o D1

Factor de Impacto Total (TIF): 323

31 Publicaciones (47%) con autor principal del IBGM

18 publicaciones (26%) son colaboraciones internacionales

28 publicaciones (42%) son colaboraciones nacionales

12 publicaciones (18%) son colaboraciones intramurales

Recibidor del Edificio "Benito Herreros" sede del IBGM



Unidad de Fisiología Celular y Molecular

29 publicaciones (44% del total), 21 publicaciones Q1 (72%), 9 publicaciones D1 (31%), IFT 177. 13 artículos (48%) con autor principal del IBGM, 11 colaboraciones internacionales (38%), 9 colaboraciones nacionales (31%) y una colaboración intramural (3%).

1. Rojo-Ruiz J, Rodríguez-Prados M, Delrio-Lorenzo A, **Alonso MT, García-Sancho J** (2018) Caffeine chelates calcium in the lumen of the endoplasmic reticulum. *Biochem J*. 2018 Nov 28; 475(22):3639-3649. doi: 10.1042/BCJ20180532. **IF 3.620 / Q1.**
2. García-Casas P, Arias-Del-Val J, Alvarez-Illera P, **Fonteriz RI, Montero M, Alvarez J** (2018) Inhibition of sarco-endoplasmic reticulum Ca²⁺ ATPase extends the lifespan in *C. elegans* worms. *Front Pharmacol*. 2018 Jun 25;9:669. doi: 10.3389/fphar.2018.00669. eCollection 2018. **IF: 3.950 / Q1 D1.**
3. **Núñez L**, Bird GS, Hernando-Pérez E, Pérez-Riesgo E, Putney JW, **Villalobos C** (2018) Store-operated Ca²⁺ entry and Ca²⁺ responses to hypothalamic-releasing hormones in anterior pituitary cells from Orai1 and heptaTRPC knockout mice. *Biochim Biophys Acta Mol Cel Res* Nov 16. pii: S0167-4889(18)30504-4. **IF: 5.128 / Q1.**
4. **Villalobos C**, Gutiérrez LG, Hernández-Morales M, del Bosque D, **Núñez L** (2018) Mitochondrial control of store-operated Ca²⁺ channels in cancer: pharmacological implications. *Pharmacol Res* 135, 136-143. **IF: 4.897 / Q1 D1.**
5. **Núñez L**, Calvo-Rodríguez M, Caballero E, García-Durillo M, **Villalobos C** (2018) Neurotoxic Ca²⁺ signalling induced by amyloid oligomers in aged hippocampal neurons in vitro. *Methods Mol Biol* 1779, 341-354. **IF: 1.500 / Q2**
6. Sanz-Blasco S, Calvo-Rodríguez M, Caballero E, García-Durillo M, **Núñez L, Villalobos C** (2018) Is it all said for NSAIDs in Alzheimer's disease? Role of mitochondrial calcium uptake. *Curr Alzheimer Res* 15, 1-7. **IF: 3.145 / Q1**
7. Humeau J, Bravo-San Pedro JM, **Núñez L, Villalobos C**, Kroemer G, Senovilla L (2018) Calcium signaling and cell cycle: progression or death. *Cell Calcium* 70, 3-15. **IF: 3,707 / Q1**
8. Cazaña-Pérez V, Ciudad P, Donate-Correa J, Martín-Núñez E, **López-López JR, Pérez-García MT**, Giraldez T, Navarro-González JF, Alvarez de la Rosa D (2018) Phenotypic Modulation of Cultured Primary Human Aortic Vascular Smooth Muscle Cells by Uremic Serum. *Front Physiol*. 2018 Feb 12;9:89. doi: 10.3389/fphys.2018.00089. eCollection 2018. **IF 3.660 / Q1**
9. **López-López JR**, Ciudad P, **Pérez-García MT** (2018) Kv channels and vascular smooth muscle cell proliferation. *Microcirculation*. 2018 Jan;25(1). doi: 10.1111/micc.12427. **IF 2.83 / Q1**
10. **Pérez-García MT**, Ciudad P, **López-López JR** (2018) The secret life of ion channels: Kv1.3 potassium channels and proliferation. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2018 Jan 1;314(1):C27-C42. doi: 10.1152/ajpcell.00136.2017. **IF 3.454 / Q1**

11. Olea E, Gonzalez-Obeso E, Agapito T, **Obeso A, Rigual R, Rocher A, Gomez-Niño A** (2018) Adrenal Medulla Chemo Sensitivity Does Not Compensate the Lack of Hypoxia Driven Carotid Body Chemo Reflex in Guinea Pigs. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1071:167-174. doi: 10.1007/978-3-319-91137-3_21. IF 1.67 / Q2
12. Docio I, Olea E, Prieto-Lloret J, Gallego-Martin T, **Obeso A, Gomez-Niño A, Rocher A** (2018) Guinea Pig as a Model to Study the Carotid Body Mediated Chronic Intermittent Hypoxia Effects. *Front Physiol*. 2018 Jun 5;9:694. doi: 10.3389/fphys.2018.00694. eCollection 2018. IF 3.66 / Q1
13. Gomez-Niño A, Docio I, Prieto-Lloret J, **Simarro M, de la Fuente MA, Rocher A** (2018) Mitochondrial Complex I Dysfunction and Peripheral Chemoreflex Sensitivity in a FASTK-Deficient Mice Model. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1071:51-59. doi: 10.1007/978-3-319-91137-3_6. IF 1.67 / Q2
14. Ribeiro MJ, Sacramento JF, Gallego-Martin T, Olea E, Melo BF, Guarino MP, Yubero S, **Obeso A, Conde SV** (2018) High fat diet blunts the effects of leptin on ventilation and on carotid body activity. *J Physiol*. 2018; 596(15):3187-3199. doi: 10.1113/JP275362. IF 3.44 / Q1
15. **Prieto-Lloret J**, Snetkov VA, Shaifta Y, Docio I, Connolly MJ, MacKay CE, Knock GA, Ward JPT, Aaronson PI (2018) Role of reactive oxygen species and sulfide-quinone oxoreductase in hydrogen sulfide-induced contraction of rat pulmonary arteries. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2018 Apr 1;314(4):L670-L685. doi: 10.1152/ajplung.00283.2016. IF 4.22 / Q1 D1
16. Heikal L, Starr A, Hussein D, **Prieto-Lloret J**, Aaronson P, Dailey LA, Nandi M (2018) L-Phenylalanine Restores Vascular Function in Spontaneously Hypertensive Rats Through Activation of the GCH1-GFRP Complex. *JACC Basic Transl Sci*. 2018 May 30;3(3):366-377. doi: 10.1016/j.jacbts.2018.01.015. eCollection 2018. IF 2.32 / Q1
17. Sacramento JF, Chew DJ, Melo BF, Donegá M, Dopson W, Guarino MP, Robinson A, **Prieto-Lloret J**, Patel S, Holinski BJ, Ramnarain N, Pikov V, Famm K, Conde SV. Bioelectronic modulation of carotid sinus nerve activity in the rat: a potential therapeutic approach for type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2018 Mar;61(3):700-710. doi: 10.1007/s00125-017-4533-7. IF 5.09 / Q1 D1
18. Porras G, Díaz-Marrero AR, de la Rosa JM, D'Croz L, de Pablo N, Perdomo G, **Cózar-Castellano, I**, Darias J, Cueto M (2018) Cembranoids from *Eunicea* sp enhance insulin-producing cells proliferation. *Tetrahedron* 74 (16): 2056-62. IF: 2.651 / Q2
19. Villa-Pérez P, Merino B, Fernández-Díaz CM, Ciudad P, **Lobatón CD, Moreno A**, Muturi HT, Ghadieh HE, Najjar SM, Leissring MA, **Cózar-Castellano I**, Perdomo G (2018) Liver-specific ablation of insulin-degrading enzyme causes hepatic insulin resistance and glucose intolerance, without affecting insulin clearance in mice. *Metabolism*. 2018 Nov;88:1-11. doi: 10.1016/j.metabol.2018.08.001. IF: 5.36 / Q1 D1
20. Fernández-Díaz CM, Escobar-Curbelo L, López-Acosta JF, **Lobatón CD, Moreno A**, Sanz-Ortega J, Perdomo G, **Cózar-Castellano I** (2018) Insulin degrading enzyme is up-regulated in pancreatic β cells by insulin treatment. *Histol Histopathol*. 2018 Nov;33(11):1167-1180. doi: 10.14670/HH-11-997. IF 2.025 / Q2

21. Gallardo AB, Díaz-Marrero AR, de la Rosa JM, D'Croz L, Perdomo G, **Cózar-Castellano I**, Darias J, Cueto M (2018) Chloro-Furanocembranolides from *Leptogorgia* sp. Improve Pancreatic Beta-Cell Proliferation. *Mar Drugs*. 2018 Feb 2;16(2). pii: E49. doi: 10.3390/mQ1D16020049. IF: 4.379 / Q1.
22. Contreras Muruaga MM, Reig G, Vivancos J, González A, Cardona P, Ramírez-Moreno JM, Martí-Fábregas J, Suárez Fernández C; en nombre de los investigadores del estudio ALADIN; Listado de investigadores del estudio ALADIN (2018) Factors associated with poor anticoagulation control with vitaminK antagonists among outpatients attended in Internal Medicine and Neurology. The ALADIN study. *Rev Clin Esp*. 2018 Oct;218(7):327-335. doi: 10.1016/j.rce.2018.04.020. IF 1.184 / Q2
23. Bang OY, Toyoda K, **Arenillas JF**, Liu L, Kim JS (2018) Intracranial Large Artery Disease of Non-Atherosclerotic Origin: Recent Progress and Clinical Implications. *J Stroke*. 2018 May;20(2):208-217. doi: 10.5853/jos.2018.00150. IF 3.52 / Q1
24. Ramos-Araque ME, Rodriguez C, Vecino R, Cortijo Garcia E, de Lera Alfonso M, Sanchez Barba M, Colàs-Campàs L, Purroy F, **Arenillas JF**, Almeida A, Delgado-Esteban M (2018) The Neuronal Ischemic Tolerance Is Conditioned by the Tp53 Arg72Pro Polymorphism. *Transl Stroke Res*. 2018 Apr 23. doi: 10.1007/s12975-018-0631-1. IF: 6.38 / Q1 D1
25. Masjuan J, Gállego J, Aguilera JM, **Arenillas JF**, Castellanos M, Díaz F, Portilla JC, Purroy F (2018) Use of cardiovascular polypills for the secondary prevention of cerebrovascular disease. *Neurologia*. 2018 Jan 8. pii: S0213-4853(17)30366-3. doi: 10.1016/j.nrl.2017.10.013. IF 0,53 / Q2
26. **Arenillas JF**, Cortijo E, García-Bermejo P, Levy EI, Jahan R, Liebeskind D, Goyal M, Saver JL, Albers GW (2018) Relative cerebral blood volume is associated with collateral status and infarct growth in stroke patients in SWIFT PRIME. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2018 Oct;38(10):1839-1847. doi: 10.1177/0271678X17740293. IF. 5.070 / Q1 D1
27. Pagola J, Juega J, Francisco-Pascual J, Moya A, Sanchis M, Bustamante A, Penalba A, Usero M, Cortijo E, **Arenillas JF** et al. , CryptoAF investigators (2018) Yield of atrial fibrillation detection with Textile Wearable Holter from the acute phase of stroke: Pilot study of Crypto-AF registry. *Int J Cardiol*. 2018 Jan 15;251:45-50. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.10.063. IF 4.034 / Q1
28. Román LS, Menon BK, Blasco J, (...**Arenillas JF**...), Keshvara R, Cunningham J (2018) Imaging features and safety and efficacy of endovascular stroke treatment: a meta-analysis of individual patient-level data. *The Lancet Neurol* 17(10), 895-904. IF. 9.390 / Q1 D1
29. Amarenco P et al. TIAregistry.org Investigators. Five-Year Risk of Stroke after TIA or Minor Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2018 Jun 7;378(23):2182-2190. doi: 10.1056/NEJMoa1802712. IF. 79.258 / Q1 D1

Unidad de Fisiología Celular y Molecular

Grupo de Calcio y Función Celular

Equipo de Investigación

Investigadores Principales:

María Teresa Alonso (UVA), talonso@ibgm.uva.es

Javier García-Sancho (UVA), jgsancho@ibgm.uva.es

Investigadores Postdoctorales: Jonathan Rojo, Letizia Albarrán

Investigadores Predoctorales: Alba del Río, Patricia Torres

Técnicos de laboratorio: Jesús Fernández, Miriam García, Carla Rodríguez a través de la red de Terapia Celular (véase grupo de Terapia Celular).

Líneas de Investigación

El grupo de investigación fundado por el Prof. **Javier García-Sancho** y dirigido también por la Prof. **María Teresa Alonso** tiene una amplia experiencia en el estudio de los fenómenos de activación celular, especialmente en relación con el papel del Ca^{2+} intracelular como segundo mensajero. El trabajo en este campo comenzó en 1984, después de presenciar el nacimiento del primer indicador de calcio intracelular durante una estancia sabática en Cambridge. Conscientes del potencial de esta nueva herramienta, ensamblamos y mejoramos la técnica en Valladolid, implementando en 1988, mediciones de microfluorescencia y análisis de imágenes en células vivas, con resolución a nivel de células individuales.



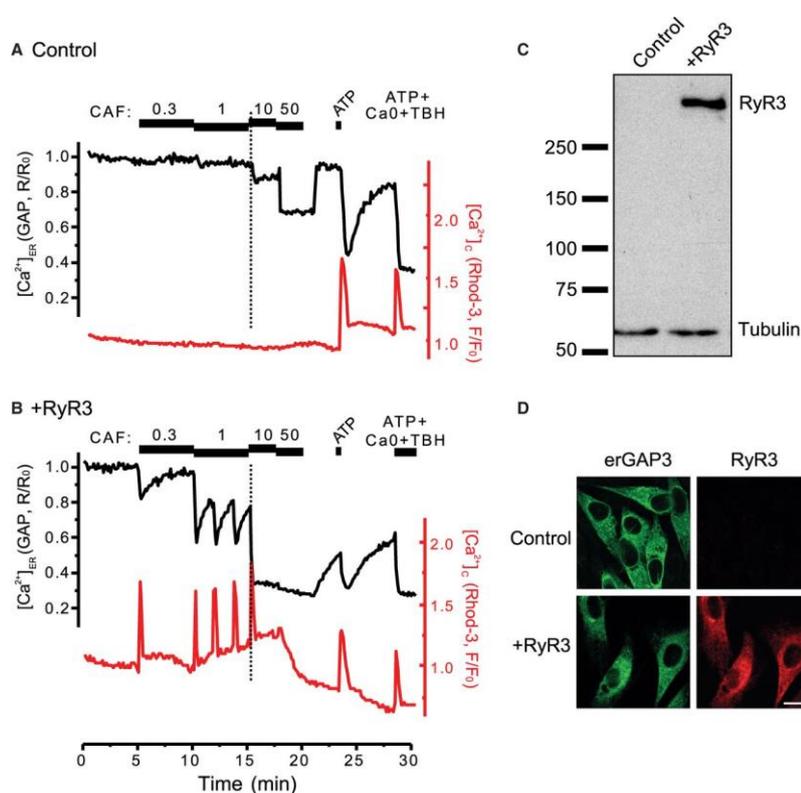
Durante los últimos 30 años, el grupo ha abordado cuestiones relacionadas con el control por mensajeros intracelulares de diferentes funciones, incluida la secreción por las células beta del páncreas, las células de la hipófisis anterior o las células cromafines, varios aspectos de la fisiología de las células sanguíneas y la inflamación. , la organización de la actividad espontánea en los circuitos neuronales, el control de la diferenciación celular o las implicaciones del Ca^{2+} en el daño isquémico neuronal. Actualmente, nuestro interés continúa centrándose principalmente en la activación celular, especialmente en

los procesos regulados por el Ca^{2+} intracelular y en su acción como segundo mensajero y en los mecanismos biofísicos que contribuyen a su homeostasis.

En los últimos años, el grupo ha estado interesado en la posibilidad de restaurar la función perdida en enfermedades destructivas o degenerativas a través de tratamientos de terapia celular. En estrecha colaboración con grupos hospitalarios, hemos participado en estudios de regeneración, tanto a nivel básico como clínico, y hemos promovido la colaboración transversal entre diferentes grupos y la investigación traslacional a través de la Red de Terapia Celular.

Publicaciones in 2018

Rojo-Ruiz J, Rodríguez-Prados M, Delrio-Lorenzo A, **Alonso MT**, **García-Sancho J** (2018) Caffeine chelates calcium in the lumen of the endoplasmic reticulum. *Biochem J.* 2018 Nov 28;475(22):3639-3649. doi: 10.1042/BCJ20180532. IF 3.62 /Q1.



Comparación de las respuestas a cafeína en células HeLa control (A) y en células que expresan RyR3-expressing (B).

Proyectos de Investigación Iniciados en 2018

Title: *Calcio y Función Celular*

Plan Nacional I+D+I, Ministerio de Economía y Competitividad (BFU2017 83066-P)
De 2018 a 2021.

Financiación: 363.000 €

Investigadores Principales María T. Alonso y Javier García-Sancho

Unidad de Fisiología Celular y Molecular

Grupo de Calcio y Envejecimiento

Equipo de Investigación

Investigadores Principales:

Javier Alvarez (UVA), jalvarez@ibgm.uva.es

M^a Teresa Montero (UVA), mmontero@ibgm.uva.es

Investigador de Plantilla: Rosalba I Fonteriz

Investigadores Postdoctorales: Pilar García Illera

Investigadores Predoctorales: Paloma García Casas

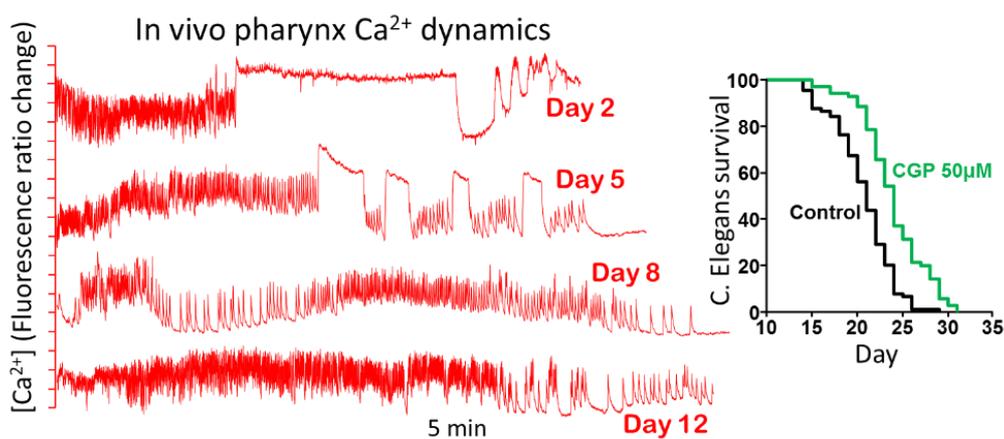


Líneas de Investigación

Nuestro Equipo de Investigación de investigación tiene una larga experiencia de aproximadamente 30 años trabajando en la homeostasis intracelular de Ca^{2+} , con especial énfasis en la dinámica del Ca^{2+} en orgánulos subcelulares: mitocondrias, retículo endoplásmico y vesículas secretoras. En los últimos años, hemos desarrollado un sistema para la monitorización in vivo de la $[\text{Ca}^{2+}]$ en la faringe de los gusanos *C. elegans*, y hemos podido obtener y dar un significado funcional a los registros dinámicos de la $[\text{Ca}^{2+}]$ en el citosol y las mitocondrias de Faringe de *C. elegans* a lo largo del envejecimiento, tanto en gusanos de tipo salvaje de *C. elegans* como en varios mutantes. Además, estamos estudiando los efectos de diferentes moduladores de los flujos de Ca^{2+} en la longevidad en *C. elegans*.

Hemos podido verificar que los inhibidores de SERCA (la bomba de Ca^{2+} del retículo sarcoendoplásmico) como thapsigargina y 2.5 benzohidroquinona (2.5-BHQ) produce aumentos significativos en la vida media de *C. elegans* en dosis intermedias (dosis más bajas y más altas producen menos efectos), que muestra que la inhibición submáxima de las bombas SERCA tiene un efecto pro-longevidad.

Esto sugiere que la señalización de Ca^{2+} juega un papel importante en el proceso de envejecimiento y que podría ser una novedosa y prometedora vía de acción sobre el envejecimiento. Asimismo, el inhibidor del intercambiador mitocondrial de $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ CGP37157, a dosis submáximas, produce un importante alargamiento de la vida de los gusanos. Actualmente estamos investigando el mecanismo específico y las rutas involucradas en el aumento de la longevidad inducida por estos compuestos. Otro objetivo importante que también tenemos en progreso es el estudio del efecto de estos y otros compuestos en los gusanos que son modelos de diversas enfermedades neurodegenerativas, como el Alzheimer, el Parkinson o el Huntington. De hecho, el nematodo *C. elegans* se utiliza cada vez más como modelo de múltiples enfermedades humanas en virtud de las sorprendentes similitudes que existen entre su genoma y los humanos, que abarcan hasta el 65% de los genes responsables de las enfermedades. Nuestra esperanza es que los moduladores de los flujos de Ca^{2+} también puedan tener un efecto positivo en estas enfermedades que son especialmente frecuentes en la vejez.



Publicaciones en 2018

García-Casas P, Arias-Del-Val J, Alvarez-Illera P, **Fonteriz RI, Montero M, Alvarez J** (2018) Inhibition of sarco-endoplasmic reticulum Ca^{2+} ATPase extends the lifespan in *C. elegans* worms. *Front Pharmacol.* 2018 Jun 25;9:669. doi: 10.3389/fphar.2018.00669. eCollection 2018. IF: 3.950 / Q1 D1.

Proyectos de Investigación Iniciados en 2018

Papel de la señalización por Ca²⁺ en longevidad y neuroprotección en el modelo Caenorhabditis elegans.

Plan Nacional I+D+I, Ministerio de Economía y Competitividad (BFU2017-83509R)

De 2018 a 2021

Financiación: 217.800 €

Investigador Principal: Javier Alvarez Martín, M^a Teresa Montero Zoccola

Longevidad, Neuroprotección y Señalización por Calcio

Junta de Castilla y León (VA011G18)

de 2018 a 2020

Financiación: 12.000 €

Investigador Principal: Javier Alvarez Martín

Tesis Doctorales en 2018

Título: ***Calcium dynamics in "Caenorhabditis elegans" pharynx***

Autor: **Álvarez Illera, María Pilar**

Directores: Montero Zoccola, M^a Teresa; Álvarez Martín, Javier; Fonteriz García, Rosalba

Año: 2018

Grado: Doctor por la Universidad de Valladolid

Título: ***Effects of AMP-activated kinase modulators on intracellular Ca²⁺ signalling and C. elegans lifespan***

Autor: **Arias del Val, Jessica**

Director: Alvarez Martín, Javier; Fonteriz García, Inés; Montero Zoccola, María Teresa

Año: 2018

Grado: Doctor por la Universidad de Valladolid

Unidad de Fisiología Celular y Molecular

Grupo de Fisiopatología del Calcio Intracelular

Equipo de Investigación

Investigadores Principales

Carlos Villalobos (CSIC), carlosv@ibgm.uva.es

Lucía Núñez (UVA), nunezl@ibgm.uva.es

Investigadores Postdoctorales: Sendoa Tajada

Investigadores Predoctorales: Lucía G. Gutiérrez, Enrique Pérez Riesgo, Verónica Feijóo, Elena Hernando.

Técnicos de laboratorio: David del Bosque

Estudiantes: Sara López (Prácticas de Máster), Agueda Prieto (Prácticas de Grado)



Líneas de Investigación

Nuestro grupo estudia el papel del calcio intracelular, las mitocondrias y la remodelación de los canales de calcio en la proliferación y muerte celular, así como su posible contribución al desarrollo de enfermedades proliferativas y neurodegenerativas como el cáncer, la proliferación excesiva de células musculares lisas vasculares y la enfermedad de Alzheimer. Por otro lado, investigamos el posible uso de canales de calcio como dianas de nuevos medicamentos para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades previas, especialmente el mecanismo quimiopreventivo y neuroprotector de la aspirina y varios medicamentos antiinflamatorios no esteroideos. Para este propósito, se utilizan metodologías de Fisiología Celular y Molecular, incluida la monitorización del calcio citosólico y subcelular por medio de imágenes de fluorescencia y bioluminiscencia, registro de canales iónicos a través de electrofisiología automática o planar y otras metodologías de Biología Molecular que incluyen qRT-PCR, Western blot y siRNA.

Publicaciones en 2018

Núñez L, Bird GS, Hernando-Pérez E, Pérez-Riesgo E, Putney JW, **Villalobos C** (2018) Store-operated Ca^{2+} entry and Ca^{2+} responses to hypothalamic-releasing hormones in anterior pituitary cells from Orai1 and heptaTRPC knockout mice. *Biochim Biophys Acta Mol Cel Res* Nov 16. pii: S0167-4889(18)30504-4. IF: 5.128 / Q1.

Villalobos C, Gutiérrez LG, Hernández-Morales M, del Bosque D, **Núñez L** (2018) Mitochondrial control of store-operated Ca^{2+} channels in cancer: pharmacological implications. *Pharmacol Res* 135, 136-143. IF: 4.897 / Q1 D1.

Núñez L, Calvo-Rodríguez M, Caballero E, García-Durillo M, **Villalobos C** (2018) Neurotoxic Ca^{2+} signalling induced by amyloid oligomers in aged hippocampal neurons in vitro. *Methods Mol Biol* 1779, 341-354. IF: 1.500 / Q2

Sanz-Blasco S, Calvo-Rodríguez M, Caballero E, García-Durillo M, **Núñez L**, **Villalobos C** (2018) Is it all said for NSAIDs in Alzheimer's disease? Role of mitochondrial calcium uptake. *Curr Alzheimer Res* 15, 1-7. IF: 3.145 / Q1

Humeau J, Bravo-San Pedro JM, **Núñez L**, **Villalobos C**, Kroemer G, Senovilla L (2018) Calcium signaling and cell cycle: progression or death. *Cell Calcium* 70, 3-15. IF: 3.707 / Q1

Proyectos de Investigación iniciados 2018

Bases celulares y moleculares del envejecimiento neuronal y de la susceptibilidad asociada a las enfermedades neurodegenerativas Ref. VA294P18

Junta de Castilla y León, Consejería de Educación

De 2018 a 2020.

Financiación 120.000 €

Investigador Principal: Lucía Núñez Llorente

Docencia

Carlos Villalobos ha contribuido a la docencia de los cursos "Introducción a la Investigación Biomédica" (30 h) y "Fisiología del transporte" en el Máster en Investigación Biomédica de la Universidad de Valladolid (4 h).

Lucía Núñez ha contribuido a la docencia de los cursos de "Fisiología Humana" en el Grado en Medicina, Grado en Nutrición y Grado en Logopedica de la Universidad de Valladolid. El número total de horas es de 120 h.

Comunicaciones a Congresos Científicos

Núñez L, Bird GS, Hernando-Pérez E, Pérez-Riesgo E, Birnbaumer L, Villalobos C and Putney JW. *Store-operated Ca^{2+} entry and Ca^{2+} responses to hypothalamic releasing hormones in anterior pituitary cells from *Orai1* and *heptaTRPC* knockout mice*. XV International Meeting of the European Calcium Society (ECS2018). Hamburg, Germany. 9-13 September 2018.

Pérez-Riesgo E, Villalobos C. *Illuminating transcriptomics of Ca^{2+} remodeling in colorectal cancer*. XV International Meeting of The European Calcium Society (ECS2018). Hamburg, Germany. 9-13 September 2018.

Hernando-Pérez E, García-Durillo M, Villalobos C, Núñez L. *In vitro aging of rat hippocampal neurons is associated to changes in calcium responses to NMDA and expression of IP_3 receptor isoforms*. XXXIX Congreso de la Sociedad Española de Ciencias Fisiológicas (SECF). Cádiz, Spain. 18-21 September 2018. Oral Communication.

Pérez-Riesgo E, Villalobos. *Illuminating transcriptomics of Ca^{2+} remodeling in colorectal cancer*. XXXIX Congreso de la Sociedad Española de Ciencias Fisiológicas (SECF). Cádiz, Spain. 18-21 September 2018.

Unidad de Fisiología Celular y Molecular

Grupo de Canales Iónicos y Fisiopatología Vascul

Equipo de Investigación

Investigadores Principales:

M^a Teresa Pérez García (UVA), tperez@ibgm.uva.es

José Ramón López López (UVA), jrlopez@ibgm.uva.es

Investigadores Postdoctorales: Pilar Ciudad

Investigadores Predoctorales: Nuria Daghbouche, Lucía Alonso, Inés Alvarez, Mary Carmen Arévalo, Sara Moreno.

Técnicos de Laboratorio: Esperanza Alonso



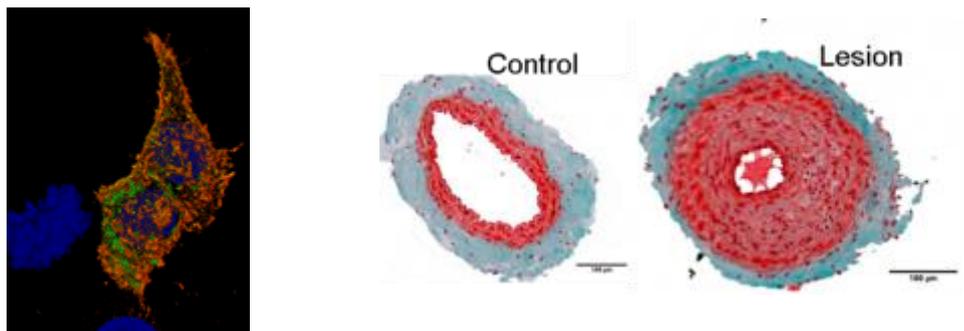
Líneas de Investigación

Caracterización del papel de los canales iónicos en la función vascular, con especial énfasis en la hipertensión esencial y la hiperplasia de la íntima.

Hipertensión esencial. El aumento en el tono vascular durante la hipertensión es el resultado del cambio en los niveles de expresión de diferentes canales iónicos. Actualmente estamos involucrados en la caracterización molecular y funcional de varios canales iónicos en células del músculo liso vascular de diferentes lechos arteriales en un modelo de ratón hipertenso. Con esta caracterización, pretendemos aclarar algunos de los mecanismos involucrados en la hiperreactividad vascular característica de los animales hipertensos.

Además, pretendemos encontrar nuevas dianas terapéuticas que permitan abordar el tratamiento de la hipertensión de manera efectiva.

Hiperplasia íntima. La hiperplasia de la íntima se desarrolla en respuesta a estímulos nocivos para la pared arterial (mecánica, química o inmunológica) y conduce a un cambio en la arquitectura vascular debido al engrosamiento de la neointima. Este engrosamiento es el resultado de la proliferación y migración de las células del músculo liso vascular desde la capa arterial media a la íntima.



Recientemente hemos caracterizado el cambio en la expresión de los canales iónicos asociados con el cambio fenotípico de las células musculares lisas y hemos identificado los canales Kv1.3 como elementos moduladores de la respuesta proliferativa. En los próximos años, proponemos caracterizar los mecanismos moleculares involucrados y explorar las posibilidades de utilizar estos canales como objetivos terapéuticos en el tratamiento de la hiperplasia de la íntima, uno de los factores limitantes más importantes para el éxito a largo plazo de los procedimientos de rutina en los que se realiza bypass arterial.

Publicaciones en 2018

Cazaña-Pérez V, Ciudad P, Donate-Correa J, Martín-Núñez E, **López-López JR**, **Pérez-García MT**, Giraldez T, Navarro-González JF, Alvarez de la Rosa D (2018) Phenotypic Modulation of Cultured Primary Human Aortic Vascular Smooth Muscle Cells by Uremic Serum. *Front Physiol*. 2018 Feb 12;9:89. doi: 10.3389/fphys.2018.00089. eCollection 2018. **IF 3.66 / Q1**

López-López JR, Ciudad P, **Pérez-García MT** (2018) Kv channels and vascular smooth muscle cell proliferation. *Microcirculation*. 2018 Jan;25(1). doi: 10.1111/micc.12427. **IF 2.83 / Q1**

Pérez-García MT, Ciudad P, **López-López JR** (2018) The secret life of ion channels: Kv1.3 potassium channels and proliferation. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2018 Jan 1;314(1):C27-C42. doi: 10.1152/ajpcell.00136.2017. **IF 3.454 / Q1**

Unidad de Fisiología Celular y Molecular

Grupo de Fisiología y Fisiopatología de la Sensibilidad a O₂

Equipo de Investigación

Investigadores Principales:

Asunción Rocher (UVA), rocher@ibgm.uva.es

Ana Obeso (UVA), aobeso@ibgm.uva.es

Investigadores de Plantilla: Ricardo Rigual, Angela Gómez Niño, M^a Teresa Agapito.

Investigadores Postdoctorales: Jesús Prieto-Lloret, Elena Olea Fraile, Elvira González Obeso

Investigadores Predoctorales: Immaculada Docio.

Técnicos de laboratorio: María Llanos, Ana Gordillo.

Este grupo es miembro de la red de Enfermedades Respiratorias CIBERES



Líneas de Investigación

Nuestras tres principales líneas de investigación son las siguientes:

- Efectos fisiopatológicos de la apnea obstructiva del sueño (OSA): estudio multiparamétrico en un modelo animal en hipoxia crónica intermitente.
- Efectos de la hipoxia crónica intermitente, como modelo de OSA, sobre la tumorigénesis espontánea en un modelo murino.
- Caracterización de la hipertensión pulmonar asociada a hipoxia crónica en un modelo de rata: estudio hemodinámico y caracterización vascular.

Publicaciones en 2018

Olea E, Gonzalez-Obeso E, Agapito T, **Obeso A**, Rigual R, **Rocher A**, Gomez-Niño A (2018) Adrenal Medulla Chemo Sensitivity Does Not Compensate the Lack of Hypoxia Driven Carotid Body Chemo Reflex in Guinea Pigs. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1071:167-174. doi: 10.1007/978-3-319-91137-3_21. **IF 1,76 / Q2**

Docio I, Olea E, Prieto-Lloret J, Gallego-Martin T, **Obeso A**, Gomez-Niño A, **Rocher A** (2018) Guinea Pig as a Model to Study the Carotid Body Mediated Chronic Intermittent Hypoxia Effects. *Front Physiol*. 2018 Jun 5;9:694. doi: 10.3389/fphys.2018.00694. eCollection 2018. **IF 3,66 / Q1**

Gomez-Niño A, Docio I, Prieto-Lloret J, **Simarro M, de la Fuente MA, Rocher A** (2018) Mitochondrial Complex I Dysfunction and Peripheral Chemoreflex Sensitivity in a FASTK-Deficient Mice Model. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1071:51-59. doi: 10.1007/978-3-319-91137-3_6. **IF 1,76 / Q2**

Ribeiro MJ, Sacramento JF, Gallego-Martin T, Olea E, Melo BF, Guarino MP, Yubero S, **Obeso A**, Conde SV (2018) High fat diet blunts the effects of leptin on ventilation and on carotid body activity. *J Physiol*. 2018; 596(15):3187-3199. doi: 10.1113/JP275362. **IF 4.54 / D1**

Prieto-Lloret J, Snetkov VA, Shaifita Y, Docio I, Connolly MJ, MacKay CE, Knock GA, Ward JPT, Aaronson PI (2018) Role of reactive oxygen species and sulfide-quinone oxoreductase in hydrogen sulfide-induced contraction of rat pulmonary arteries. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2018 Apr 1;314(4):L670-L685. doi: 10.1152/ajplung.00283.2016. **IF 4,22 / D1**

Heikal L, Starr A, Hussein D, **Prieto-Lloret J**, Aaronson P, Dailey LA, Nandi M (2018) L-Phenylalanine Restores Vascular Function in Spontaneously Hypertensive Rats Through Activation of the GCH1-GFRP Complex. *JACC Basic Transl Sci*. 2018 May 30;3(3):366-377. doi: 10.1016/j.jacbts.2018.01.015. eCollection 2018. **IF 2,32 / Q1**

Sacramento JF, Chew DJ, Melo BF, Donegá M, Dopson W, Guarino MP, Robinson A, **Prieto-Lloret J**, Patel S, Holinski BJ, Ramnarain N, Pikov V, Famm K, Conde SV (2018). Bioelectronic modulation of carotid sinus nerve activity in the rat: a potential therapeutic approach for type 2 diabetes. *Diabetologia*. Mar;61(3):700-710. doi: 10.1007/s00125-017-4533-7. **IF 6.02 / D1**

Proyectos de Investigación Iniciados en 2018

Un nuevo efecto patológico de la hipoxia intermitente que ocurre en la apnea del sueño: tumorigénesis espontánea e implicaciones fisiopatológicas.

Junta de Castilla y León. Convocatoria de apoyo de los GIR a iniciar en 2018

(VA106G18)

De 2018 a 2020

Financiación: 12.000 €

Investigador Principal: Ana Obeso

Unidad de Fisiología Celular y Molecular

Grupo de Diabetes y Célula β Pancreática

Equipo de Investigación

Investigador Principal:

Irene Cózar Castellano (UVA), irene.cozar@ibgm.uva.es

Investigadores en Plantilla: M^a Carmen D. Lobatón, Alfredo Moreno

Investigadores postdoctorales: Beatriz Merino, Cristina Parrado

Investigadores predoctorales: Cristina Fernández Díaz, Carlos González Casimiro



Líneas de Investigación

Una de las características comunes a los dos tipos de diabetes más prevalentes en la población (tipo 1 dependiente de insulina y tipo 2 resistente a la insulina) es la pérdida de masa funcional beta-pancreática (masa de células productoras de insulina). Hay una pérdida de aproximadamente el 70-100% en la diabetes tipo 1 y hasta el 65% en la diabetes tipo 2. Las células adultas beta, pancreáticas, roedoras y humanas pueden generarse a partir de la proliferación de células beta-pancreáticas diferenciadas. Por lo tanto, la búsqueda de nuevas dianas terapéuticas que preserven y / o induzcan la masa funcional de las células beta-pancreáticas es esencial para el tratamiento de la diabetes. También es importante encontrar nuevos objetivos terapéuticos involucrados en la producción y secreción de insulina y glucagón, las principales hormonas pancreáticas involucradas en el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa. El principal objetivo de nuestro laboratorio es: "Estudio de estrategias para el mantenimiento de la masa beta-pancreática funcional como terapia para la diabetes". Esto se especifica en tres líneas de acción: buscar pequeñas moléculas que induzcan la regeneración / protección

de las células beta-pancreáticas y mejorar su función, el estudio de proteínas involucradas en la función de las células beta y alfa-pancreáticas y el estudio de la relación de Diabetes mellitus con enfermedades neurodegenerativas.

Publicaciones en 2018

Porras G, Díaz-Marrero AR, de la Rosa JM, D'Croz L, de Pablo N, Perdomo G, **Cózar-Castellano I**, Darias J, Cueto M (2018) Cembranoids from *Eunicea* sp enhance insulin-producing cells proliferation. *Tetrahedron* 74 (16): 2056-62. IF: 2.651 / Q2

Villa-Pérez P, Merino B, Fernández-Díaz CM, Ciudad P, **Lobatón CD**, **Moreno A**, Muturi HT, Ghadieh HE, Najjar SM, Leissring MA, **Cózar-Castellano I**, Perdomo G (2018) Liver-specific ablation of insulin-degrading enzyme causes hepatic insulin resistance and glucose intolerance, without affecting insulin clearance in mice. *Metabolism*. 2018 Nov;88:1-11. doi: 10.1016/j.metabol.2018.08.001. IF: 5.36 / Q1 D1

Fernández-Díaz CM, Escobar-Curbelo L, López-Acosta JF, **Lobatón CD**, **Moreno A**, Sanz-Ortega J, Perdomo G, **Cózar-Castellano I** (2018) Insulin degrading enzyme is up-regulated in pancreatic β cells by insulin treatment. *Histol Histopathol*. 2018 Nov;33(11):1167-1180. doi: 10.14670/HH-11-997. IF 2.025 / Q2

Gallardo AB, Díaz-Marrero AR, de la Rosa JM, D'Croz L, Perdomo G, **Cózar-Castellano I**, Darias J, Cueto M (2018) Chloro-Furanocembranolides from *Leptogorgia* sp. Improve Pancreatic Beta-Cell Proliferation. *Mar Drugs*. 2018 Feb 2;16(2). pii: E49. doi: 10.3390/mQ1 D16020049. IF: 4.379 / Q1.

Proyectos de Investigación Iniciados en 2018

Role of insulin-degrading enzyme (ide) in hepatic insulin resistance
 European Foundation for the Study of Diabetes for Fundación general de la universidad de Valladolid
 70.000 €
 de 2018 a 2020
 Investigador Principal Irene Cózar Castellano

Tesis Doctorales en 2018

Título: ***Role Insulin-Degrading Enzyme (IDE) in Diabetes mellitus and Insuline resistance***
 Autor: Pablo Villa Pérez
 Directores: Cózar Castellano, Irene; Perdomo Hernández, Germán; Domínguez Lobatón, M^a Carmen
 Año: 2018
 Grado: Doctor por la Universidad de Valladolid

Unidad de Fisiología Celular y Molecular

Grupo de Patología Neurovascular

Equipo de Investigación

Investigador Principal:

Juan F. Arenillas (UVA), juanfrancisco.arenillas@uva.es

Investigador Postdoctoral: Jesús Agulla Freire



Líneas de Investigación

La filosofía del grupo es partir del problema clínico para obtener respuestas aplicadas de la investigación básica. En todas nuestras líneas de investigación estratégica, intentamos hacer un enfoque multimodal de los problemas, combinando información clínica y muestras biológicas con experimentos in vitro e in vivo, con un papel clave en la neuroimagen. Trabajamos con otros grupos en la Universidad de Valladolid en la optimización y el uso de la RM para experimentos experimentales en animales in vivo y postmortem. Perseguimos estratégicamente los avances en el campo de la imagen molecular aplicada a enfermedades neurológicas.

La actividad de investigación del GIPN se organiza en torno a cuatro líneas estratégicas principales:

1. Fase aguda del ictus isquémico y hemorrágico. Reperusión cerebral. Colateral de circulación.
2. Aterosclerosis intracraneal y deterioro cognitivo vascular.
3. Neuroreparación después del accidente cerebrovascular.
4. Prevención: corazón y cerebro

Publicaciones en 2018

Contreras Muruaga MM, Reig G, Vivancos J, González A, Cardona P, Ramírez-Moreno JM, Martí-Fábregas J, Suárez Fernández C; en nombre de los investigadores del estudio ALADIN; Listado de investigadores del estudio ALADIN (2018) Factors associated with poor anticoagulation control with vitaminK antagonists among outpatients attended in Internal Medicine and Neurology. The ALADIN study. *Rev Clin Esp*. 2018 Oct;218(7):327-335. doi: 10.1016/j.rce.2018.04.020. **IF 1.184 / Q2**

Bang OY, Toyoda K, **Arenillas JF**, Liu L, Kim JS (2018) Intracranial Large Artery Disease of Non-Atherosclerotic Origin: Recent Progress and Clinical Implications. *J Stroke*. 2018 May;20(2):208-217. doi: 10.5853/jos.2018.00150. **IF 3.52 / Q1**

Ramos-Araque ME, Rodriguez C, Vecino R, Cortijo Garcia E, de Lera Alfonso M, Sanchez Barba M, Colàs-Campàs L, Purroy F, **Arenillas JF**, Almeida A, Delgado-Esteban M (2018) The Neuronal Ischemic Tolerance Is Conditioned by the Tp53 Arg72Pro Polymorphism. *Transl Stroke Res*. 2018 Apr 23. doi: 10.1007/s12975-018-0631-1. **IF: 6.38 / Q1 D1**

Masjuan J, Gállego J, Aguilera JM, **Arenillas JF**, Castellanos M, Díaz F, Portilla JC, Purroy F (2018) Use of cardiovascular polypills for the secondary prevention of cerebrovascular disease. *Neurologia*. 2018 Jan 8. pii: S0213-4853(17)30366-3. doi: 10.1016/j.nrl.2017.10.013. **IF 0.53 / Q2**

Arenillas JF, Cortijo E, García-Bermejo P, Levy EI, Jahan R, Liebeskind D, Goyal M, Saver JL, Albers GW (2018) Relative cerebral blood volume is associated with collateral status and infarct growth in stroke patients in SWIFT PRIME. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2018 Oct;38(10):1839-1847. doi: 10.1177/0271678X17740293. **IF. 5.070 / Q1 D1**

Pagola J, Juega J, Francisco-Pascual J, Moya A, Sanchis M, Bustamante A, Penalba A, Usero M, Cortijo E, **Arenillas JF**, Calleja AI, Sandin-Fuentes M, Rubio J, Mancha F, Escudero-Martinez I, Moniche F, de Torres R, Pérez-Sánchez S, González-Matos CE, Vega Á, Pedrote AA, Arana-Rueda E, Montaner J, Molina CA; CryptoAF investigators (2018) Yield of atrial fibrillation detection with Textile Wearable Holter from the acute phase of stroke: Pilot study of Crypto-AF registry. *Int J Cardiol*. 2018 Jan 15;251:45-50. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.10.063. **IF 4.034 / Q1**

Román LS, Menon BK, Blasco J, (...), Keshvara R. Cunningham J (2018) Imaging features and safety and efficacy of endovascular stroke treatment: a meta-analysis of individual patient-level data. *The Lancet Neurol* 17(10), 895-904. IF. 9.390 / Q1 D1

Amarenco P et al., TIAregistry.org Investigators. Five-Year Risk of Stroke after TIA or Minor Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2018 Jun 7;378(23):2182-2190. doi: 10.1056/NEJMoa1802712. IF. 79.258 / Q1 D1

Unidad de Inflamación e Inmunidad Innata

17 publicaciones (26% del total), 11 Q1 (65%), 5 D1 (29%), IFT 72. 7 artículos (41%) con autor principal del IBGM. 2 colaboraciones internacionales (12%), 10 colaboraciones nacionales (59%) y 7 colaboraciones intramurales

1. **García-Rodríguez C**, Parra-Izquierdo I, Castaños-Mollor I, López J, San Román JA, **Sánchez Crespo M** (2018) Toll-Like Receptors, Inflammation, and Calcific Aortic Valve Disease. *Front Physiol.* 2018 Mar 12;9:201. doi: 10.3389/fphys.2018.00201. eCollection 2018. **IF 3.66 / Q1**
2. Parra-Izquierdo I, Castaños-Mollor I, López J, Gómez C, San Román JA, **Sánchez Crespo M**, **García-Rodríguez C** (2018) Calcification Induced by Type I Interferon in Human Aortic Valve Interstitial Cells Is Larger in Males and Blunted by a Janus Kinase Inhibitor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018 Sep;38(9):2148-2159. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.311504. **IF: 6.086 / Q1 D1**
3. Herrero-Sánchez MC, Angomás EB, de Ramón C, **Tellería JJ**, Corchete LA, Alonso S, Ramos MDC, Peñarrubia MJ, Márquez S, Fernández N, García Frade LJ, **Sánchez Crespo M** (2018) Polymorphisms in receptors involved in opsonic and non-opsonic phagocytosis and the risk of infection in oncohematological patients. *Infect Immun.* 2018 Oct 1. pii: IAI.00709-18. doi: 10.1128/IAI.00709-18. **IF: 3.256 / Q2**
4. Vázquez P, Hernández-Sánchez C, Escalona-Garrido C, Pereira L, Contreras C, López M, **Balsinde J**, de Pablo F, Valverde ÁM (2018) Increased FGF21 in brown adipose tissue of tyrosine hydroxylase heterozygous mice: implications for cold adaptation. *J Lipid Res.* 2018 Dec;59(12):2308-2320. doi: 10.1194/jlr.M085209. **IF 4.52 / Q1**
5. Meana C, García-Rostán G, Peña L, Lordén G, Cubero Á, Orduña A, Gyórfy B, **Balsinde J**, **Balboa MA** (2018) The phosphatidic acid phosphatase lipin-1 facilitates inflammation-driven colon carcinogenesis. *JCI Insight.* 2018 Sep 20;3(18). pii: 97506. doi: 10.1172/jci.insight.97506.
6. Rubio JM, Astudillo AM, Casas J, **Balboa MA**, **Balsinde J** (2018) Regulation of Phagocytosis in Macrophages by Membrane Ethanolamine Plasmalogens. *Front Immunol.* 2018 Jul 24;9:1723. doi: 10.3389/fimmu.2018.01723. eCollection 2018. **IF 5.62 / Q1**
7. Astudillo AM, **Balboa MA**, **Balsinde J** (2018) Selectivity of phospholipid hydrolysis by phospholipase A2 enzymes in activated cells leading to polyunsaturated fatty acid mobilization. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids.* 2018 Jul 17. pii: S1388-1981(18)30152-5. doi: 10.1016/j.bbalip.2018.07.002. **IF 5.02 / Q1**

8. Astudillo AM, Meana C, Guijas C, Pereira L, Lebrero P, **Balboa MA, Balsinde J** (2018) Occurrence and biological activity of palmitoleic acid isomers in phagocytic cells. *J Lipid Res.* 2018 Feb;59(2):237-249. doi: 10.1194/jlr.M079145. **IF 4.52 / Q1**
9. Marín-Royo G, Ortega-Hernández A, Martínez-Martínez E, Jurado-López R, Luaces M, Islas F, Gómez-Garre D, Delgado-Valero B, Lagunas E, Ramchandani B, García-Bouza M, **Nieto ML**, Cachofeiro V (2018) The Impact of Cardiac Lipotoxicity on Cardiac Function and Mirnas Signature in Obese and Non-Obese Rats with Myocardial Infarction. *Sci Rep.* 2019 Jan 24;9(1):444. doi: 10.1038/s41598-018-36914-y. **IF 4.36 / Q1 D1**
10. Marín-Royo G, Gallardo I, Martínez-Martínez E, Gutiérrez B, Jurado-López R, López-Andrés N, Gutiérrez-Tenorio J, Rial E, Bartolomé MAV, **Nieto ML**, Cachofeiro V (2018) Inhibition of galectin-3 ameliorates the consequences of cardiac lipotoxicity in a rat model of diet-induced obesity. *Dis Model Mech.* 2018 Feb 5;11(2). pii: dmm032086. doi: 10.1242/dmm.032086. **IF 4.28 / Q1 D1**
11. Marín-Royo G, Martínez-Martínez E, Gutiérrez B, Jurado-López R, Gallardo I, Montero O, Bartolomé MV, San Román JA, Salices M, **Nieto ML**, Cachofeiro V (2018) The impact of obesity in the cardiac lipidome and its consequences in the cardiac damage observed in obese rats. *Clin Investiq Arterioscler.* 2018 Jan - Feb;30(1):10-20. doi: 10.1016/j.arteri.2017.07.004. **IF 0.24 / Q3.**
12. Núñez C, **Garrote JA, Arranz E**, Bilbao JR, Fernández Bañares F, Jiménez J, Perucho T, Ruiz Casares E, Sánchez-Valverde F, Serrano JI (2018) Recommendations to report and interpret HLA genetic findings in coeliac disease. *Rev Esp Enferm Dig.* 2018 Jul;110(7):458-461. doi: 10.17235/reed.2018.5269/2017. **IF 0.7 / Q3**
13. Ochoa JP et al. (2018) Formin Homology 2 Domain Containing 3 (FHOD3) Is a Genetic Basis for Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2018 Nov 13;72(20):2457-2467. doi: 10.1016/j.jacc.2018.10.001. **IF 16.83 / Q1 D1**
14. Cabanillas R et al. , (2018) Comprehensive genomic diagnosis of non-syndromic and syndromic hereditary hearing loss in Spanish patients. *BMC Med Genomics.* 2018 Jul 9;11(1):58. doi: 10.1186/s12920-018-0375-5. **IF 3.41 / Q2**
15. Olivares M, Benítez-Páez A, de Palma G, Capilla A, Nova E, Castillejo G, Varea V, Marcos A, **Garrote JA**, Polanco I, Donat E, Ribes-Koninckx C, Calvo C, Ortigosa L, Palau F, Sanz Y (2018) Increased prevalence of pathogenic bacteria in the gut microbiota of infants at risk of developing celiac disease: The PROFICEL study. *Gut Microbes.* 2018 Nov 2;9(6):551-558. doi: 10.1080/19490976.2018.1451276. **IF 4.73 / Q1 D1**
16. Casado-Medrano V, Baker MJ, Lopez-Haber C, Cooke M, Wang S, **Caloca MJ**, Kazanietz MG (2018) The role of Rac in tumor susceptibility and disease progression: from biochemistry to the clinic. *Biochem Soc Trans.* 2018 Aug 20;46(4):1003-1012. doi: 10.1042/BST20170519. **IF 3.23 / Q2**

17. Barrio-Real L, Lopez-Haber C, Casado-Medrano V, Goglia AG, Toettcher JE, **Caloca MJ**, Kazanietz MG (2018) P-Rex1 is dispensable for Erk activation and mitogenesis in breast cancer. *Oncotarget*. 2018 Jun 19;9(47):28612-28624. doi: 10.18632/oncotarget.25584. eCollection 2018 Jun 19. **IF 4.65 / Q1**

Unidad de Inmunidad Innata e Inflamación

Grupo de daño tisular mediado por inmunidad e inmunidad innata

Equipo de Investigación

Investigador Principal:

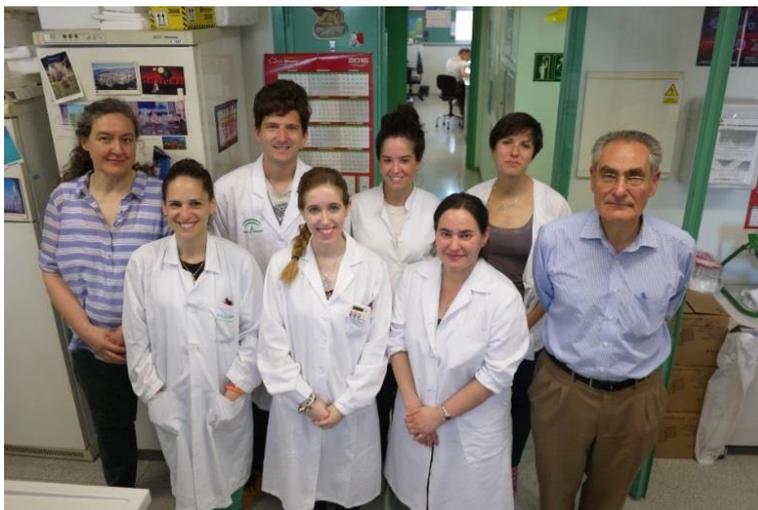
Mariano Sánchez Crespo (CSIC), mscres@ibgm.uva.es

Investigadores de Plantilla: Nieves Fernández

Investigadores Postdoctorales: Carmen Herrero

Investigadores Predoctorales: Cristina Martón, Cristina Mancebo, Saioa Márquez

Técnicos de laboratorio: Sara Alonso



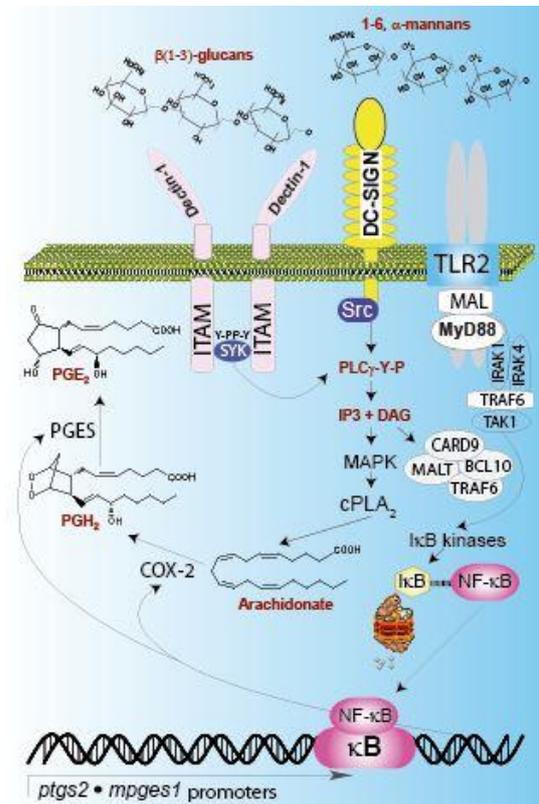
Miembros del grupo de Sánchez Crespo

Líneas de Investigación

Nuestro trabajo cubre los mecanismos moleculares involucrados en el desarrollo del daño tisular por el mecanismo inmune y la caracterización de los principales mediadores químicos que se generan después de la ocupación de los receptores para los patrones moleculares asociados con los patógenos y los receptores para la porción Fc de Anticuerpos de la clase IgG. La cooperación entre estos receptores explica los modelos actuales de funcionamiento del sistema inmunológico, según los cuales los ligandos

poco solubles y particulados son los desencadenantes de la reacción inflamatoria aguda y el inicio de la respuesta adaptativa.

Estos hechos son extremadamente relevantes para comprender la patogenia de las enfermedades autoinmunes y la defensa contra la invasión microbiana.



Publicaciones en 2018

Herrero-Sánchez MC, Angomás EB, de Ramón C, **Tellería JJ**, Corchete LA, Alonso S, Ramos MDC, Peñarrubia MJ, Márquez S, Fernández N, García Frade LJ, **Sánchez Crespo M** (2018) Polymorphisms in receptors involved in opsonic and non-opsonic phagocytosis and the risk of infection in oncohematological patients. *Infect Immun*. 2018 Oct 1. pii: IAI.00709-18. doi: 10.1128/IAI.00709-18. IF: 3.256 / Q2

García-Rodríguez C, Parra-Izquierdo I, Castaños-Mollor I, López J, San Román JA, **Sánchez Crespo M** (2018) Toll-Like Receptors, Inflammation, and Calcific Aortic Valve Disease. *Front Physiol*. 2018 Mar 12;9:201. doi: 10.3389/fphys.2018.00201. eCollection 2018. IF 3.66 / Q1

Parra-Izquierdo I, Castaños-Mollor I, López J, Gómez C, San Román JA, **Sánchez Crespo M**, **García-Rodríguez C** (2018) Calcification Induced by Type I Interferon in Human Aortic Valve Interstitial Cells Is Larger in Males and Blunted by a Janus Kinase Inhibitor.

Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2018 Sep;38(9):2148-2159. doi:
10.1161/ATVBAHA.118.311504. IF: 6.086 / Q1 D1

Proyectos Iniciados en 2018

El eje metabolismo epigenoma en la polarización de la respuesta inmune.

Plan Nacional I+D+I, Ministerio de Economía y Competitividad (SAF2017-83079-R)
de 2019 a 2021.

121.000 €

IP: Mariano Sánchez Crespo

Unidad de Inmunidad Innata e Inflamación

Grupo de Lípidos Bioactivos y Lipidómica

Equipo de Investigación

Investigador Principal:

Jesús Balsinde (CSIC), jbalsinde@ibgm.uva.es

Investigadores Postdoctorales: Alma Astudillo

Investigadores Predoctorales: Miguel Angel Bermúdez, Laura Pereira, Patricia Lebrero, Patricia Monge, Alvaro Garrido

Técnicos de laboratorio: Montserrat Duque

Este grupo es miembro de Eicosanoid Research Division y la red CIBERDEM



ciberdem isciiii

Líneas de Investigación

En nuestro laboratorio intentamos delinear los mecanismos a través de los cuales ciertos lípidos median la inflamación y contribuyen a la patogénesis de una variedad de enfermedades. Los monocitos y macrófagos son células de inmunidad innata y adaptativa que participan y regulan la inflamación al producir una serie de moduladores, como citoquinas, quimiocinas y eicosanoides. Los eicosanoides se derivan de la oxigenación enzimática del ácido araquidónico, un compuesto que inicialmente está presente como un ácido graso esterificado en los fosfolípidos de membrana. Este ácido graso se libera de las membranas en situaciones de activación por varios mecanismos, el más importante de los cuales es la participación de las fosfolipasas A2.

Publicaciones en 2018

Vázquez P, Hernández-Sánchez C, Escalona-Garrido C, Pereira L, Contreras C, López M, **Balsinde J**, de Pablo F, Valverde ÁM (2018) Increased FGF21 in brown adipose tissue of tyrosine hydroxylase heterozygous mice: implications for cold adaptation. *J Lipid Res.* 2018 Dec;59(12):2308-2320. doi: 10.1194/jlr.M085209. IF 4.52 / Q1

Meana C, García-Rostán G, Peña L, Lordén G, Cubero Á, Orduña A, Gyórfy B, **Balsinde J**, **Balboa MA** (2018) The phosphatidic acid phosphatase lipin-1 facilitates inflammation-driven colon carcinogenesis. *JCI Insight.* 2018 Sep 20;3(18). pii: 97506. doi: 10.1172/jci.insight.97506.

Rubio JM, Astudillo AM, Casas J, **Balboa MA**, **Balsinde J** (2018) Regulation of Phagocytosis in Macrophages by Membrane Ethanolamine Plasmalogens. *Front Immunol.* 2018 Jul 24;9:1723. doi: 10.3389/fimmu.2018.01723. eCollection 2018. IF 5.62 / Q1

Astudillo AM, **Balboa MA**, **Balsinde J** (2018) Selectivity of phospholipid hydrolysis by phospholipase A2 enzymes in activated cells leading to polyunsaturated fatty acid mobilization. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids.* 2018 Jul 17. pii: S1388-1981(18)30152-5. doi: 10.1016/j.bbalip.2018.07.002. IF 5.02 / Q1

Astudillo AM, Meana C, Guijas C, Pereira L, Lebrero P, **Balboa MA**, **Balsinde J** (2018) Occurrence and biological activity of palmitoleic acid isomers in phagocytic cells. *J Lipid Res.* 2018 Feb;59(2):237-249. doi: 10.1194/jlr.M079145. IF 4,52 / Q1

Unidad de Inmunidad Innata e Inflamación

Grupo de Enfermedades Inflamatorias Degenerativas

Equipo de Investigación

Investigador Principal:

María Luisa Nieto (CSIC), mlnieto@ibgm.uva.es

Investigador en Plantilla: Marita Hernández

Investigador Postdoctoral: Yolanda Alvarez

Investigadores Predoctorales: Isabel Gallardo, Beatriz Rosa, Inmaculada Simón

Técnicos de laboratorio: Isabel Cabero

Este grupo es miembro de la red CIBERCV

*ciber*CV *isciii*



Líneas de Investigación

Nuestro laboratorio está interesado en los mecanismos de transducción de señales que regulan los procesos inflamatorios y degenerativos en células de relevancia cardiovascular. Nuestro trabajo se centra en la participación de ciertas proteínas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral α (TNF α) o la fosfolipasa A2 secretada (sPLA2) en el desarrollo de lesiones ateroscleróticas.

Nuestro modelo de sistema es la línea celular monocítica THP-1, en la que hemos descrito que tanto TNF α como sPLA2 pueden inducir diferentes acciones, que van desde la expresión de genes, la diferenciación celular, la migración y la apoptosis.

Los análisis de las cascadas de señalización activadas por estas proteínas incluyen activación de GTPasa de peso molecular pequeño, activación de MAPK y participación de PKB / Akt. La definición correcta de los pasos implicados en la generación de señales bioquímicas eventualmente nos permitirá probar diferentes medicamentos.

Ya hemos iniciado estudios con los medicamentos anti-lipidémicos estatinas y los inhibidores de 2-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA. También estamos interesados en definir las bases moleculares de un proceso llamado astrogliosis, que ocurre cuando los astrocitos proliferan y cambian de forma en respuesta a la agresión externa. Estas células también liberan una variedad de factores tales como moléculas de adhesión, citoquinas y factores de crecimiento. Estos eventos pueden ser de especial relevancia durante la isquemia. Trabajamos con células gliales y las estimulamos con diferentes agonistas (trombina, TNF α , sPLA2, ácido lisofosfatídico). También estamos interesados en las posibles interacciones entre estos ligandos en el nivel de transactivación del receptor, señalización cooperativa o desensibilización.

Publicaciones in 2018

Marín-Royo G, Ortega-Hernández A, Martínez-Martínez E, Jurado-López R, Luaces M, Islas F, Gómez-Garre D, Delgado-Valero B, Lagunas E, Ramchandani B, García-Bouza M, **Nieto ML**, Cachofeiro V (2018) The Impact of Cardiac Lipotoxicity on Cardiac Function and Mirnas Signature in Obese and Non-Obese Rats with Myocardial Infarction. *Sci Rep*. 2019 Jan 24;9(1):444. doi: 10.1038/s41598-018-36914-y. **IF 4.36 / Q1 D1**

Marín-Royo G, Gallardo I, Martínez-Martínez E, Gutiérrez B, Jurado-López R, López-Andrés N, Gutiérrez-Tenorio J, Rial E, Bartolomé MAV, **Nieto ML**, Cachofeiro V (2018) Inhibition of galectin-3 ameliorates the consequences of cardiac lipotoxicity in a rat model of diet-induced obesity. *Dis Model Mech*. 2018 Feb 5;11(2). pii: dmm032086. doi: 10.1242/dmm.032086. **IF 4.28 / Q1 D1**

Marín-Royo G, Martínez-Martínez E, Gutiérrez B, Jurado-López R, Gallardo I, Montero O, Bartolomé MV, San Román JA, Salaices M, **Nieto ML**, Cachofeiro V (2018) The impact of obesity in the cardiac lipidome and its consequences in the cardiac damage observed in obese rats. *Clin Investig Arterioscler*. 2018 Jan - Feb;30(1):10-20. doi: 10.1016/j.arteri.2017.07.004. **IF 0.24 / Q3**

Unidad de Inmunidad Innata e Inflamación

Grupo de Metabolismo Lipídico e Inflamación

Equipo de Investigación

Investigador Principal:

M^a Angeles Balboa (CSIC), mbalboa@ibgm.uva.es

Investigadores Postdoctorales: Clara Meana, Javier Casas

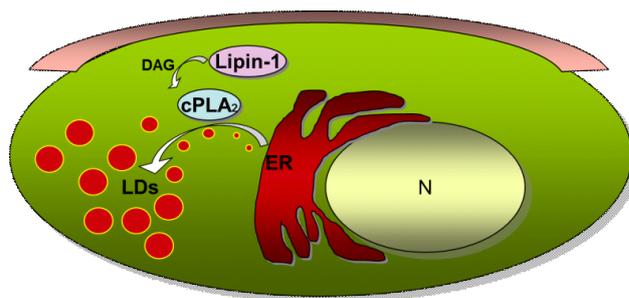
Investigadores Predoctorales: Lidia Fernández-Caballero, Miren Itziar, Nagore de Pablo

Este grupo es miembro de Eicosanoid Research Division y la red CIBERDEM

ciberdem isciü

Líneas de Investigación

Nuestras investigaciones anteriores han indicado que en las células humanas promonocíticas, la inhibición de la actividad de la lipina produce una desregulación profunda del metabolismo lipídico de estas células, disminuyendo la síntesis de fosfolípidos y triglicéridos, e incluso llegando a la apoptosis a través de la vía mitocondrial. Además, se ha encontrado que la lipina podría estar relacionada con la activación y expresión de enzimas importantes de la ruta biosintética de los mediadores lipídicos proinflamatorios. Por ejemplo, la inducción de la ciclooxigenasa 2 (COX-2), una enzima que metaboliza AA a las prostaglandinas, está bloqueada por inhibidores que disminuyen la actividad de la lipina. En ciertos sistemas celulares, el DAG generado por la lipina facilita la interacción de la fosfolipasa A2 citosólica del grupo IVA (cPLA2) con sus sustratos, produciendo la liberación de ácido araquidónico de los fosfolípidos de membrana. Recientemente, hemos observado que en los macrófagos humanos, la lipina-1 se encuentra en la superficie de los orgánulos de almacenamiento de TAG celulares conocidos como gotitas de lípidos (gotitas de lípidos). Otros experimentos de expresión génica mediante análisis de "arrays" muestran que la lipina 1 regula la expresión de múltiples genes en macrófagos peritoneales de ratón después de la activación con lipopolisacárido (LPS) de la pared bacteriana de E. coli. Estos genes incluyen la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS), que tiene un papel importante en la eliminación de microorganismos invasores, e IL-23, una interleuquina proinflamatoria que mantiene las respuestas Th17, importantes en la eliminación de patógenos y en la autoinmunidad



Nuestros objetivos son 1) definir qué metabolitos producidos o eliminados por la acción de la lipina controlan la generación de factores proinflamatorios en los macrófagos, cómo lo hacen y cuál es el impacto de todo esto en los modelos murinos de inflamación, 2) definir el papel de la lipina en la activación de macrófagos por ácidos grasos en la dieta, la disección de las vías de transducción de señales involucradas, 3) definir el papel de la lipina en la generación y mantenimiento de gotitas de lípidos, orgánulos celulares donde se almacenan los lípidos y que parecen desempeñar un papel importante en la respuesta inflamatoria de los macrófagos, y finalmente, 4) definir el impacto lipídico de la ausencia de lipinas en los macrófagos durante los procesos inflamatorios.

Publicaciones en 2018

Meana C, García-Rostán G, Peña L, Lordén G, Cubero Á, Orduña A, Gyórfy B, **Balsinde J, Balboa MA** (2018) The phosphatidic acid phosphatase lipin-1 facilitates inflammation-driven colon carcinogenesis. *JCI Insight*. 2018 Sep 20;3(18). pii: 97506. doi: 10.1172/jci.insight.97506.

Rubio JM, Astudillo AM, Casas J, **Balboa MA, Balsinde J** (2018) Regulation of Phagocytosis in Macrophages by Membrane Ethanolamine Plasmalogens. *Front Immunol*. 2018 Jul 24;9:1723. doi: 10.3389/fimmu.2018.01723. eCollection 2018. **IF 5.62 / Q1**

Astudillo AM, **Balboa MA, Balsinde J** (2018) Selectivity of phospholipid hydrolysis by phospholipase A2 enzymes in activated cells leading to polyunsaturated fatty acid mobilization. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 2018 Jul 17. pii: S1388-1981(18)30152-5. doi: 10.1016/j.bbalip.2018.07.002. **IF 5.02 / Q1**

Astudillo AM, Meana C, Guijas C, Pereira L, Lebrero P, **Balboa MA, Balsinde J** (2018) Occurrence and biological activity of palmitoleic acid isomers in phagocytic cells. *J Lipid Res*. 2018 Feb;59(2):237-249. doi: 10.1194/jlr.M079145. **IF 4.52 / Q1**

Unidad de Inmunidad Innata e Inflamación

Grupo de Receptores tipo Toll y Enfermedades Inflamatorias

Equipo de Investigación

Investigador Principal:

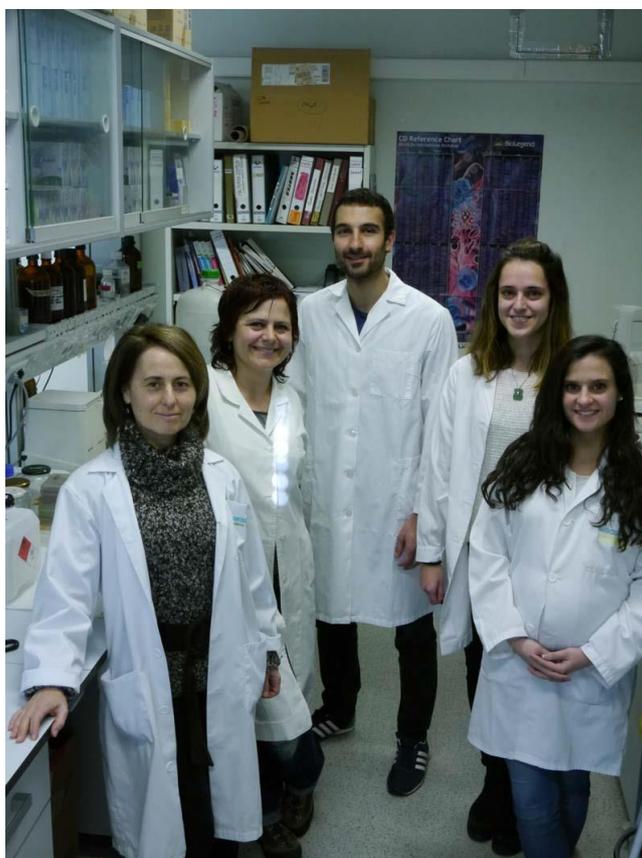
Carmen García Rodríguez (CSIC), cgarcia@ibgm.uva.es

Investigadores Predoctorales: Irene Castaños-Mollor, Ivan Parra-Izquierdo, Tania Sánchez-Bayuela

Técnicos de laboratorio: Cristina Gómez

Este grupo es miembro de la red CIBERCV

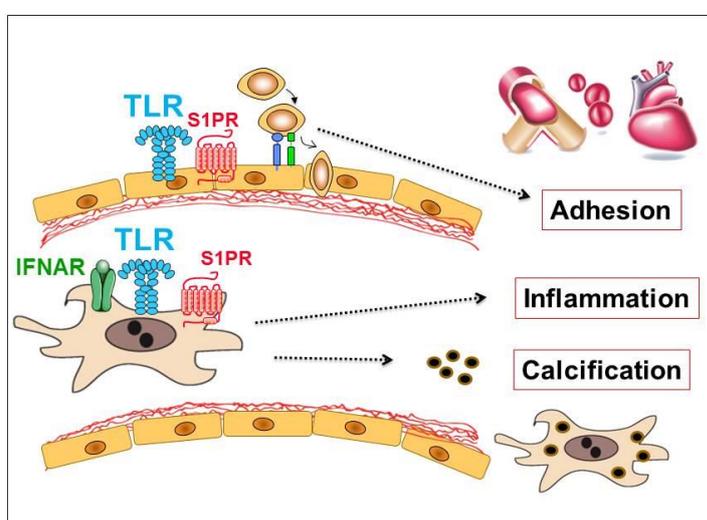
*ciber***cv** *isciii*



Miembros del Grupo de investigación

Líneas de Investigación

El interés científico del grupo es el papel de los receptores de la inmunidad innata en la fisiopatología de las enfermedades de base inflamatoria utilizando enfoques básicos y de traducción, biología molecular e inmunología, así como cultivos primarios de células humanas. Los receptores Toll o TLR, cuyos descubridores recibieron el Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 2011, actúan como centinelas del sistema inmunológico contra patógenos y moléculas endógenas del daño tisular, activando así los mecanismos de defensa y la inflamación. En particular, se estima que la inflamación está presente en aproximadamente dos tercios de las enfermedades. El grupo pertenece a la red CIBERCV (Enfermedades cardiovasculares), lo que permite el uso de un enfoque de traducción para investigar el papel de los TLR y otros inmunomoduladores como interferones en la fisiopatología de las enfermedades cardiovasculares con un componente inflamatorio, es decir, aterosclerosis y estenosis aórtica calcificada. El objetivo final es diseñar nuevas estrategias terapéuticas para su tratamiento y / o prevención.



Publicaciones en 2018

García-Rodríguez C, Parra-Izquierdo I, Castaños-Mollor I, López J, San Román JA, **Sánchez Crespo M** (2018) Toll-Like Receptors, Inflammation, and Calcific Aortic Valve Disease. *Front Physiol.* 2018 Mar 12;9:201. doi: 10.3389/fphys.2018.00201. eCollection 2018. IF 3.66 / Q1

Parra-Izquierdo I, Castaños-Mollor I, López J, Gómez C, San Román JA, **Sánchez Crespo M**, **García-Rodríguez C** (2018) Calcification Induced by Type I Interferon in Human Aortic Valve Interstitial Cells Is Larger in Males and Blunted by a Janus Kinase Inhibitor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018 Sep;38(9):2148-2159. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.311504. IF: 6.618. / Q1 D1

Proyectos Iniciados en 2018

El eje metabolismo epigenoma en la polarización de la respuesta inmune.

Plan Nacional I+D+I, Ministerio de Economía y Competitividad (SAF2017-83079-R) de 2019 a 2021.

121.000 €

IP: Mariano Sánchez Crespo,

co-IP M^a Carmen García Rodríguez

Docencia en 2018

Carmen García ha sido docente en los cursos titulados "Aplicaciones biomédicas de la biología molecular" e "Inmunidad e inflamación" en el Máster de Investigación Biomédica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid. El doctorando Iván Parra Izquierdo ha impartido clases prácticas en la asignatura de Bioquímica de la Facultad de Medicina.

Otras actividades en 2018 (divulgación y comités)

- Los miembros del grupo participaron en actividades divulgativas, en concreto 3 visitas guiadas de estudiantes de bachillerato al IBGM, y la impartición por parte de la directora del grupo de una charla informativa sobre "La carrera investigadora en el Consejo Superior de Investigaciones Científicas". en la Conferencia Inaugural del Programa de Doctorado en el curso de Investigación Biomédica 2018/2019 en la Universidad de Valladolid.
- La directora del grupo es miembro del Comité Académico del Doctorado en Investigación Biomédica de la Universidad de Valladolid y co-organizadora del ciclo de seminarios IBGM.

Unidad de Inmunidad Innata e Inflamación

Grupo de Fosfatasas de Tirosina en el Sistema Inmune

Equipo de Investigación

Investigadores Principales:

Andrés Alonso (CSIC), andres@ibgm.uva.es

Yolanda Bayón (UVA), ybayon@ibgm.uva.es



Grupo de Investigación

Líneas de Investigación

La fosforilación reversible en tirosinas es un mecanismo clave que regula la gran mayoría de los procesos celulares, desde la expresión génica hasta el ciclo celular, y está controlado por dos tipos de enzimas con acciones opuestas, quinasas y fosfatasas. Aunque durante las últimas décadas ha habido un gran avance en el conocimiento de las quinasas, las fosfatasas son mucho menos conocidas. En este sentido, recientemente se ha descrito que el genoma humano contiene 107 tirosina fosfatasas, algunas de las cuales aún no están caracterizadas.

Nuestro laboratorio está interesado en estudiar la función desempeñada por las fosfatasas en la respuesta inmune contra los patógenos. La unión del antígeno a los receptores TCR (receptor de células T), BCR (receptor de células B) y FcR (receptor de Fc) en las células inmunes activa las vías de señalización que se inician mediante la fosforilación de proteínas en residuos de tirosina. La interrupción de los niveles normales de fosforilación de proteínas en las proteínas que participan en esas vías de señalización puede conducir a diversas patologías, como enfermedades autoinmunes o inmunodeficiencias, ya sea por el aumento o la reducción de la estimulación celular, respectivamente.

En resumen, por un lado nos gustaría determinar las proteínas que se fosforilan en la tirosina en las células inmunes activadas por antígenos, y por otro lado, para determinar las fosfatasas que participan en su regulación y principalmente cuál es la función fisiológica de estos. Fosfatasas en el sistema inmunológico. En particular, nuestra atención se centra en un grupo de fosfatasas de tirosina denominadas fosfatasas de especificidad dual, entre las cuales estamos estudiando el papel que desempeña el VHR (relacionado con VH1) en las células T estimuladas a través del TCR.

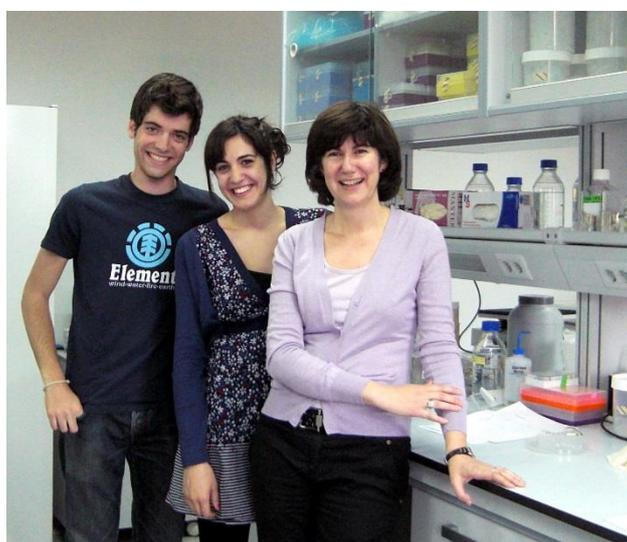
Unidad de Inmunidad Innata e Inflamación

Grupo de GTPasas Rho y Señalización Lipídica

Equipo de Investigación

Investigador Principal:

M^a José Caloca (CSIC), micaloca@ibgm.uva.es



Equipo de la Dra. Caloca

Líneas de Investigación

En nuestro laboratorio estamos estudiando una familia de proteínas GAP, quimerinas. La familia de las quimeras se compone de cuatro miembros: quimerinas $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta 1$ y $\beta 2$ -quimera. Estas proteínas tienen una estructura característica con un dominio C1 que se une a los ésteres de DAG y forbol, un dominio GAP que inactiva específicamente el Rac GTPasa, y un dominio SH2 N-terminal, solo presente en las isoformas $\alpha 2$ y $\beta 2$ -quimera. Estas características únicas de las quimerinas las colocan como moléculas clave que conectan la señalización de DAG con la activación de Rac. Nuestro laboratorio utiliza técnicas bioquímicas, biología celular, genética y modelos animales para analizar la regulación de estas proteínas, determinar las vías de señalización en las que participan y determinar su función en biología celular y fisiopatología.

Publicaciones en 2018

Casado-Medrano V, Baker MJ, Lopez-Haber C, Cooke M, Wang S, **Caloca MJ**, Kazanietz MG (2018) The role of Rac in tumor susceptibility and disease progression: from biochemistry to the clinic. *Biochem Soc Trans.* 2018 Aug 20;46(4):1003-1012. doi: 10.1042/BST20170519. IF 3.23 / Q2

Barrio-Real L, Lopez-Haber C, Casado-Medrano V, Goglia AG, Toettcher JE, **Caloca MJ**, Kazanietz MG (2018) P-Rex1 is dispensable for Erk activation and mitogenesis in breast cancer. *Oncotarget.* 2018 Jun 19;9(47):28612-28624. doi: 10.18632/oncotarget.25584. eCollection 2018 Jun 19. IF 4.65 / Q1

Unidad de Inmunidad Innata e Inflamación

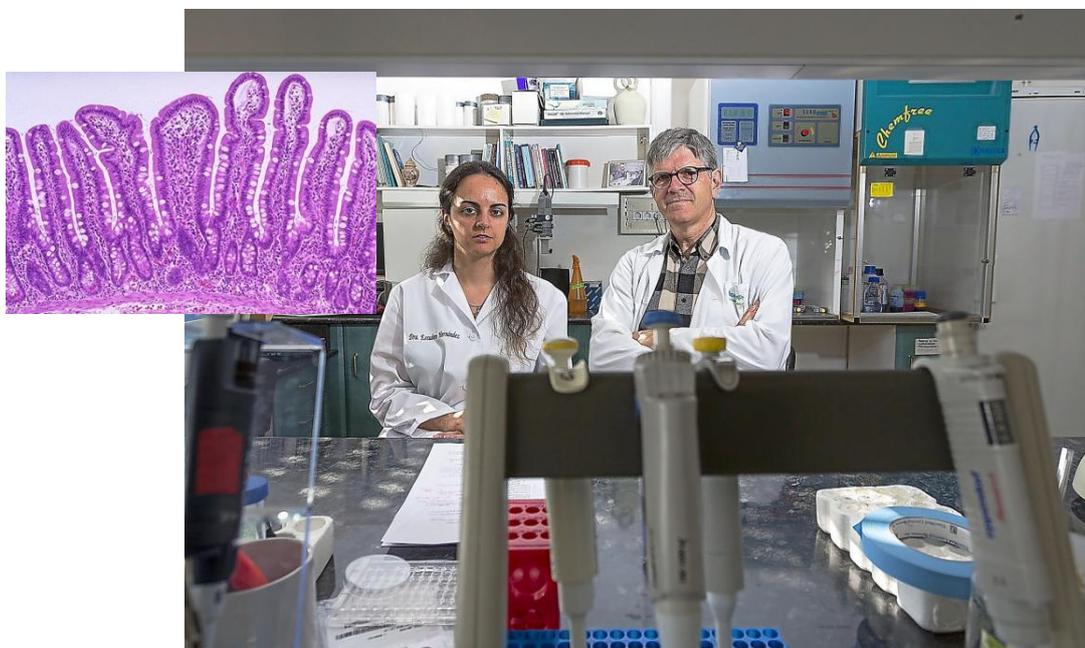
Grupo de Alergias e Inmunidad de las Mucosas

Equipo de Investigación

Investigadores Principales:

Eduardo Arranz (UVA), earranz@ibgm.uva.es

José Antonio Garrote (UVA)



Líneas de Investigación

Nuestros principales objetivos son los siguientes:

- Estudio de los mecanismos de la respuesta inmune normal y patológica en las membranas mucosas del tracto digestivo y respiratorio.
- Estudio de anomalías genéticas que se reflejan en enfermedades asociadas a la mucosa del aparato digestivo, respiratorio, calostro, etc.
- Diagnóstico inmunológico de enfermedades que tienen su origen en anomalías del sistema inmunitario de la mucosa, o que afectan la funcionalidad de dicho sistema.
- Desarrollo de nuevas terapias basadas en la inmunomodulación y evaluación de estrategias de vacunas para mejorar la eficacia y la vía de administración.

Publicaciones en 2018

Núñez C, **Garrote JA**, Arranz E, Bilbao JR, Fernández Bañares F, Jiménez J, Perucho T, Ruiz Casares E, Sánchez-Valverde F, Serrano JI (2018) Recommendations to report and interpret HLA genetic findings in coeliac disease. *Rev Esp Enferm Dig.* 2018 Jul;110(7):458-461. doi: 10.17235/reed.2018.5269/2017. **IF 0.7 / Q3**

Ochoa JP, Sabater-Molina M, García-Pinilla JM, Mogensen J, Restrepo-Córdoba A, Palomino-Doza J, Villacorta E, Martínez-Moreno M, Ramos-Maqueda J, Zorio E, Peña-Peña ML, García-Granja PE, Rodríguez-Palomares JF, Cárdenas-Reyes IJ, de la Torre-Carpente MM, Bautista-Pavés A, Akhtar MM, Cicerchia MN, Bilbao-Quesada R, Mogollón-Jimenez MV, Salazar-Mendiguchía J, Mesa Latorre JM, Arnaez B, Olavarri-Miguel I, Fuentes-Cañamero ME, Lamounier A Jr, Pérez Ruiz JM, Climent-Payá V, Pérez-Sánchez I, Trujillo-Quintero JP, Lopes LR, Repáraz-Andrade A, Marín-Iglesias R, Rodríguez-Vilela A, Sandín-Fuentes M, **Garrote JA**, Cortel-Fuster A, Lopez-Garrido M, Fontalba-Romero A, Ripoll-Vera T, Llano-Rivas I, Fernandez-Fernandez X, Isidoro-García M, Garcia-Giustiniani D, Barriales-Villa R, Ortiz-Genga M, García-Pavía P, Elliott PM, Gimeno JR, Monserrat L (2018) Formin Homology 2 Domain Containing 3 (FHOD3) Is a Genetic Basis for Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2018 Nov 13;72(20):2457-2467. doi: 10.1016/j.jacc.2018.10.001. **IF 16.83 / Q1 D1**

Cabanillas R, Diñeiro M, Cifuentes GA, Castillo D, Pruneda PC, Álvarez R, Sánchez-Durán N, Capín R, Plasencia A, Viejo-Díaz M, García-González N, Hernando I, Llorente JL, Repáraz-Andrade A, Torreira-Banzas C, Rosell J, Govea N, Gómez-Martínez JR, Núñez-Batalla F, **Garrote JA**, Mazón-Gutiérrez Á, Costales M, Isidoro-García M, García-Berrocal B, Ordóñez GR, Cadiñanos J (2018) Comprehensive genomic diagnosis of non-syndromic and syndromic hereditary hearing loss in Spanish patients. *BMC Med Genomics.* 2018 Jul 9;11(1):58. doi: 10.1186/s12920-018-0375-5. **IF 3.41 / Q2**

Olivares M, Benítez-Páez A, de Palma G, Capilla A, Nova E, Castillejo G, Varea V, Marcos A, **Garrote JA**, Polanco I, Donat E, Ribes-Koninckx C, Calvo C, Ortigosa L, Palau F, Sanz Y (2018) Increased prevalence of pathogenic bacteria in the gut microbiota of infants at risk of developing celiac disease: The PROFICEL study. *Gut Microbes.* 2018 Nov 2;9(6):551-558. doi: 10.1080/19490976.2018.1451276. **IF 4.73 / Q1 D1**

Polanco I, Montoro M, Fernández-Bañares F, **Arranz E**, Menchén LA, García Ruiz de Morales LJM, Arguelles F, Esteban B, Ortigosa L, Trujillo MM. Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celiaca. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS); 2018. Available in: http://portal.guiasalud.es/contenidos/iframes/documentos/opbe/2018-05/SESCS_2018_Protocolo_diag_precoz_EC.pdf

Docencia en 2018

Grado en Medicina por la Universidad de Valladolid. Temas Inmunología humana (2º año) e Inmunopatología y alergia (5º año. E. Arranz: coordinador); Bioquímica Clínica y Patología Molecular (5º año).

Grado en Nutrición Humana y Dietética por la Universidad de Valladolid. Temas: Biología (1er año) y Nutrición y sistema inmunológico (4º año).

Grado en Enfermería por la Universidad de Valladolid. Tema: Inmunología en Enfermería (3º año).

Máster en Investigación Biomédica de la Universidad de Valladolid. Tems Bases de la inmunología (E. Arranz: coordinador), e Inmunidad e inflamación: papel en la fisiología y patología (E. Arranz: coordinador).

Conferencias en 2018

E. Arranz. Title: Intestinal proteolysis of gluten peptides. In vitro effects in celular models Meeting: ESPHAN Masterclass on Celiac disease. Valencia, March 10th, 2018.

Otras Actividades

Eduardo Arranz ha sido Jefe de Departamento of Pediatría, Inmunología, Ginecología, Obstetricia, Nutrición y Bromatología, Psiquiatría e Historia de la Ciencia de la Universidad de Valladolid en 2018.

Unidad de Genética Molecular de la Enfermedad

21 publicaciones (30% del total), 14 Q1 (70%), 6 D1 (25%), Factor de Impacto 74.

11 artículos (55%) con el autor principal del IBGM. 4 colaboraciones internacionales (20%), 9 colaboraciones nacionales (45%) y 3 colaboraciones intramurales (15%).

1. Calonge M, Pérez I, Galindo S, Nieto-Miguel T, López-Paniagua M, Fernández I, Alberca M, **García-Sancho J**, **Sánchez A**, Herreras JM (2018) A proof-of-concept clinical trial using mesenchymal stem cells for the treatment of corneal epithelial stem cell deficiency. *Transl Res*. 2018 Nov 22. pii: S1931-5244(18)30216-0. doi: 10.1016/j.trsl.2018.11.003. **IF: 4.26 / Q1 D1**
2. Barbado J, Tabera S, **Sánchez A**, **García-Sancho J** (2018) Therapeutic potential of allogeneic mesenchymal stromal cells transplantation for lupus nephritis. *Lupus*. 2018 Nov;27(13):2161-2165. doi: 10.1177/0961203318804922. **IF 2.54 / Q2**
3. Redondo LM, García V, Peral B, Verrier A, Becerra J, **Sánchez A**, **García-Sancho J** (2018) Repair of maxillary cystic bone defects with mesenchymal stem cells seeded on a cross-linked serum scaffold. *J Craniomaxillofac Surg*. 2018 Feb;46(2):222-229. doi: 10.1016/j.jcms.2017.11.004. **IF 2.03 / Q1**
4. **Duran Alonso MB**, Lopez Hernandez I, **de la Fuente MA**, **García-Sancho J**, Giraldez F, **Schimmang T** (2018) Transcription factor induced conversion of human fibroblasts towards the hair cell lineage. *PLoS One*. 2018 Jul 6;13(7):e0200210. doi: 10.1371/journal.pone.0200210. eCollection 2018. **IF. 3.01 / Q1 D1**
5. Singer W, Manthey M, Panford-Walsh R, Matt L, Geisler HS, Passeri E, Baj G, Tongiorgi E, Leal G, Duarte CB, Salazar IL, Eckert P, Rohbock K, Hu J, Strotmann J, Ruth P, Zimmermann U, Rüttiger L, Ott T, **Schimmang T**, Knipper M (2018) BDNF-Live-Exon-Visualization (BLEV) Allows Differential Detection of BDNF Transcripts in vitro and in vivo. *Front Mol Neurosci*. 2018 Sep 27;11:325. doi: 10.3389/fnmol.2018.00325. eCollection 2018. **IF 4.34 / Q1**
6. Matt L, Eckert P, Panford-Walsh R, Geisler HS, Bausch AE, Manthey M, Müller NIC, Harasztosi C, Rohbock K, Ruth P, Friauf E, Ott T, Zimmermann U, Rüttiger L, **Schimmang T**, Knipper M, Singer W (2018) Visualizing BDNF Transcript Usage During Sound-Induced Memory Linked Plasticity. *Front Mol Neurosci*. 2018 Jul 31;11:260. doi: 10.3389/fnmol.2018.00260. eCollection 2018. **IF 4.34 / Q1**
7. Beer-Hammer S, Lee SC, Mauriac SA, Leiss V, Groh IAM, Novakovic A, Piekorz RP, Bucher K, Chen C, Ni K, Singer W, Harasztosi C, **Schimmang T**, Zimmermann U,

- Pfeffer K, Birnbaumer L, Forge A, Montcouquiol M, Knipper M, Nürnberg B, Rüttiger L (2018) Gai Proteins are Indispensable for Hearing. *Cell Physiol Biochem*. 2018;47(4):1509-1532. doi: 10.1159/000490867. **IF 4.83 / Q1**
8. Pascua-Maestro R, Corraliza-Gomez M, Diez-Hermano S, Perez-Segurado C, **Ganfornina MD, Sanchez D** (2018) The MTT-formazan assay: Complementary technical approaches and in vivo validation in Drosophila larvae. *Acta Histochem*. 2018 Apr;120(3):179-186. doi: 10.1016/j.acthis.2018.01.006. **IF 1.74 / Q2**
 9. García-Mateo N, Pascua-Maestro R, Pérez-Castellanos A, Lillo C, **Sanchez D, Ganfornina MD** (2018) Myelin extracellular leaflet compaction requires apolipoprotein D membrane management to optimize lysosomal-dependent recycling and glycocalyx removal. *Glia*. 2018 Mar;66(3):670-687. doi: 10.1002/glia.23274. **IF. 6.00 / Q1 D1**
 10. Fraile-Bethencourt E, Valenzuela-Palomo A, Díez-Gómez B, Acedo A, **Velasco EA** (2018) Identification of Eight Spliceogenic Variants in BRCA2 Exon 16 by Minigene Assays. *Front Genet*. 2018 May 24;9:188. doi: 10.3389/fgene.2018.00188. eCollection 2018. **IF 3.78 / Q1**
 11. Fraile-Bethencourt E, Valenzuela-Palomo A, Díez-Gómez B, **Infante M, Durán M, Marcos G, Lastra E, Gómez-Barrero S, Velasco EA** (2018) Genetic dissection of the BRCA2 promoter and transcriptional impact of DNA variants. *Breast Cancer Res Treat*. 2018 May 15. doi: 10.1007/s10549-018-4826-7. **IF 3.73 / Q1**
 12. Villate O, Ibarluzea N, Fraile-Bethencourt E, Valenzuela A, **Velasco EA, Grozeva D, Raymond FL, Botella MP, Tejada MI** (2018) Functional Analyses of a Novel Splice Variant in the CHD7 Gene, Found by Next Generation Sequencing, Confirm Its Pathogenicity in a Spanish Patient and Diagnose Him with CHARGE Syndrome. *Front Genet*. 2018 Jan 26;9:7. doi: 10.3389/fgene.2018.00007. eCollection 2018. **IF 3.78 / Q1**
 13. Montalban G, Fraile-Bethencourt E, López-Perolio I, Pérez-Segura P, **Infante M, Durán M, Alonso-Cerezo MC, López-Fernández A, Diez O, de la Hoya M, Velasco EA, Gutiérrez-Enríquez S** (2018) Characterization of spliceogenic variants located in regions linked to high levels of alternative splicing: BRCA2 c.7976+5G > T as a case study. *Hum Mutat*. 2018 Sep;39(9):1155-1160. doi: 10.1002/humu.23583. **IF 4,52 / Q1**
 14. Velázquez C, Esteban-Cardenosa EM, Lastra E, Abella LE, de la Cruz V, **Lobatón CD, Durán M, Infante M** (2018) A PALB2 truncating mutation: Implication in cancer prevention and therapy of Hereditary Breast and Ovarian Cancer. *Breast*. 2018 Nov 29;43:91-96. doi: 10.1016/j.breast.2018.11.010, **IF 3.00 / Q1 D1**
 15. Velázquez C, Esteban-Cardenosa EM, Lastra E, Abella LE, de la Cruz V, **Lobatón CD, Durán M, Infante M** (2018) Unraveling the molecular effect of a rare missense

- mutation in BRIP1 associated with inherited breast cancer. *Mol Carcinog.* 2019 Jan;58(1):156-160. doi: 10.1002/mc.22910. IF 3.40 / Q2
16. Rebbeck TR...(Velazquez C).. et al. Mutational spectrum in a worldwide study of 29,700 families with BRCA1 or BRCA2 mutations. *Hum Mutat.* 2018 May;39(5):593-620. doi: 10.1002/humu.23406. IF 4,52 / Q1
17. García Del Río A, Delmiro A, Martín MA, Cantalapiedra R, Carretero R, Durántez C, Menegotto F, Morán M, Serrano-Lorenzo P, **De la Fuente MA**, Orduña A, **Simarro M** (2018) The Mitochondrial Isoform of FASTK Modulates Nonopsonic Phagocytosis of Bacteria by Macrophages via Regulation of Respiratory Complex I. *J Immunol.* 2018 Nov 15;201(10):2977-2985. doi: 10.4049/jimmunol.1701075. IF 4.539 / Q1
18. Elkhali A, Rodriguez Cetina Bieffer H, **de la Fuente MA** (2018) Impact of Metabolism on Immune Responses. *J Immunol Res.* 2018 Jul 26;2018:5069316. doi: 10.1155/2018/5069316. eCollection 2018. IF 3.37 / Q2
19. Rodriguez Cetina Bieffer H, Heinbokel T, Uehara H, Camacho V, Minami K, Nian Y, Koduru S, El Fatimy R, Ghiran I, Trachtenberg AJ, **de la Fuente MA**, Azuma H, Akbari O, Tullius SG, Vasudevan A, Elkhali A (2018). Mast cells regulate CD4(+) T-cell differentiation in the absence of antigen presentation. *J Allergy Clin Immunol.* 2018 Dec;142(6):1894-1908.e7. doi: 10.1016/j.jaci.2018.01.038. IF 6.94 / Q1 D1.
20. March GA, Gutiérrez MP, López I, Muñoz MF, Ortiz de Lejarazu R, **Simarro M**, Orduña A, Bratos MÁ. (2018) Epidemiological surveillance and wild-type MIC distribution of Legionella pneumophila in north-western Spain. 2003-2016. *Enferm Infec Microbiol Clin.* 2018 Dec 24. pii: S0213-005X(18)30377-X. doi:10.1016/j.eimc.2018.11.006. IF 0.65 / Q4.
21. Cubero Á, Durántez C, Almaraz A, Fernández-Lago L, Gutiérrez MP, Castro MJ, Bratos MA, **Simarro M**, March GA, Orduña A. Usefulness of a single-assay chemiluminescence test (Tularaemia VIRCLIA IgG + IgM monotest) for the diagnosis of human tularemia. Comparison of five serological tests. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2018 Apr;37(4):643-649. doi: 10.1007/s10096-017-3155-9. IF 2.88 / Q2

Unidad de Genética Molecular de la Enfermedad

Grupo de Terapia Celular

Equipo de Investigación

Investigadores Principales:

Ana Sánchez (UVA), asanchez@ibgm.uva.es

Javier García-Sancho (UVA), jgsancho@ibgm.uva.es

Investigadores Postdoctorales: Mercedes Alberca, Verónica García, Margarita González-Vallinas

Investigadores Predoctorales: Africa Cubero

Técnicos de laboratorio: Jesús Fernández, Ana Amigo, Sandra Güemes, Berta Santa Úrsula, Vanesa de Santiago, Victoria Sáez, Juan Marcos García, Inés Bonilla, Raquel Díaz, Cristina Martón

Administración: Virginia Gordillo

Este grupo es miembro de la Red de Terapia Celular (TerCel) y fundador de la Empresa de Base Tecnológica Citospin



Grupo de Terapia Celular en el IBGM

Líneas de Investigación

En 2007, la Unidad de Producción Celular IBGM fue la primera sala blanca promovida por el sector público en comenzar su actividad en nuestro país, creada con el objetivo de respaldar los ensayos clínicos del sistema nacional de salud. Desde entonces, la Unidad de Producción Celular de IBGM (UPC-IBGM) ha formado técnicos, responsables de producción y calidad, que ahora constituyen un equipo de 17 personas. En 2010, se construyeron nuevas instalaciones de mayor tamaño, lo que ha posibilitado la participación de la UPC-IBGM en diversos ensayos clínicos de terapia celular destinados a comprobar la capacidad regenerativa de las células madre en el tratamiento de varias patologías: cardíaca (infarto de miocardio), enfermedades osteoarticulares (enfermedad degenerativa lumbar del disco intervertebral, gonartrosis articular), oftalmológica (reparación de la superficie ocular dañada), trastornos autoinmunes (lupus), con resultados muy prometedores que llevaron a la publicación de varios artículos científicos.

En 2011 la Dra. Ana Sánchez y el Dr. García-Sancho fundaron la empresa de base tecnológica o "spin-off" Citospin, que proporciona medicamentos de terapia avanzada producidos bajo normativa GMP para ser utilizados en terapia celular humana.

En 2017 se nos concedió el proyecto europeo "Respine" en la convocatoria Horizonte 2020, en el cual formamos parte de un consorcio de 9 socios que pertenecen a 5 países diferentes de la UE. La UPC-IBGM fabrica células madre alogénicas de médula ósea para pacientes que participan en este ensayo clínico en 8 hospitales de la UE. El objetivo del estudio es mejorar la sintomatología y la calidad de vida de los pacientes con dolor lumbar causado por la degeneración del disco intervertebral.

Publicaciones en 2018

Calonge M, Pérez I, Galindo S, Nieto-Miguel T, López-Paniagua M, Fernández I, Alberca M, **García-Sancho J, Sánchez A**, Herreras JM (2018) A proof-of-concept clinical trial using mesenchymal stem cells for the treatment of corneal epithelial stem cell deficiency. *Transl Res*. 2018 Nov 22. pii: S1931-5244(18)30216-0. doi: 10.1016/j.trsl.2018.11.003. **IF: 4.26 / Q1 D1**

Barbado J, Tabera S, **Sánchez A, García-Sancho J** (2018) Therapeutic potential of allogeneic mesenchymal stromal cells transplantation for lupus nephritis. *Lupus*. 2018 Nov;27(13):2161-2165. doi: 10.1177/0961203318804922. **IF 2.54 / Q2**

Redondo LM, García V, Peral B, Verrier A, Becerra J, **Sánchez A, García-Sancho J** (2018) Repair of maxillary cystic bone defects with mesenchymal stem cells seeded on a cross-linked serum scaffold. *J Craniomaxillofac Surg*. 2018 Feb;46(2):222-229. doi: 10.1016/j.jcms.2017.11.004. **IF 2.03 / Q1**

Este equipo también presta servicio de terapia celular a través de la compañía de base tecnológica o "spin off" Citospin.

Unidad de Genética Molecular de la Enfermedad

Grupo de Desarrollo y Regeneración del Oído Interno

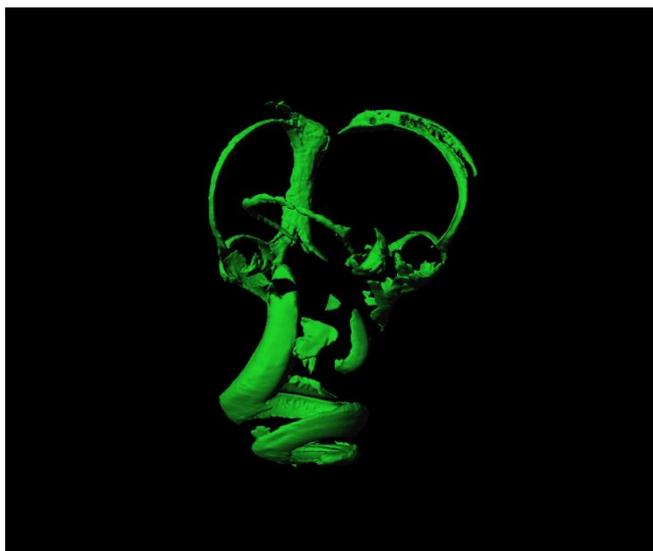
Equipo de Investigación

Investigador Principal:

Thomas Schimmang (CSIC), schimman@ibgm.uva.es

Investigador Postdoctoral: Beatriz Durán

Técnico de laboratorio: Iris López Hernández



Modelo 3D de la cóclea de mamífero

Líneas de Investigación

La pérdida de audición es uno de los principales defectos que afecta especialmente a las poblaciones de los países industrializados. Puede ser causado por la exposición al ruido, daño directo o heredado genéticamente con 1 de cada 1000 recién nacidos afectados. Sin embargo, especialmente en los países industrializados, la exposición a medicamentos (por ejemplo, aminoglucósidos para el tratamiento de infecciones graves) y el número creciente de personas con edad avanzada ha dado lugar a un aumento de la pérdida auditiva crónica.

La pérdida de la calidad de vida en las personas afectadas y los costos asociados para el diagnóstico y tratamiento de los pacientes es una carga social y económica considerable para nuestras sociedades. Nuestro interés se centra en varios aspectos fisiológicos del órgano auditivo, como su desarrollo e inervación, los procesos fisiopatológicos implicados en la lesión y la degeneración de las neuronas auditivas y las células ciliadas y la transferencia de genes en el oído interno.

A nivel molecular nos hemos concentrado en las neurotrofinas y sus receptores, los factores de crecimiento de los fibroblastos (FGF) y los diferentes factores de transcripción (*myc*, *otx2*, *meis2*). El análisis funcional de estos genes se lleva a cabo in vivo por ratones transgénicos. Estos experimentos se complementan con estudios in vitro que utilizan cultivos de células ciliadas y neuronas auditivas. Realizamos experimentos de ganancia de función (expresión viral, ratones transgénicos) y pérdida de función (ratones knock-out). Recientemente hemos introducido nuevas líneas de investigación que se dedican al diseño de protocolos para curar la pérdida auditiva a través de la terapia celular o genética.

Publicaciones en 2018

Duran Alonso MB, Lopez Hernandez I, **de la Fuente MA**, **Garcia-Sancho J**, Giraldez F, **Schimmang T** (2018) Transcription factor induced conversion of human fibroblasts towards the hair cell lineage. *PLoS One*. 2018 Jul 6;13(7):e0200210. doi: 10.1371/journal.pone.0200210. eCollection 2018. **IF 3.01 / Q1 D1**

Singer W, Manthey M, Panford-Walsh R, Matt L, Geisler HS, Passeri E, Baj G, Tongiorgi E, Leal G, Duarte CB, Salazar IL, Eckert P, Rohbock K, Hu J, Strotmann J, Ruth P, Zimmermann U, Rüttiger L, Ott T, **Schimmang T**, Knipper M (2018) BDNF-Live-Exon-Visualization (BLEV) Allows Differential Detection of BDNF Transcripts in vitro and in vivo. *Front Mol Neurosci*. 2018 Sep 27;11:325. doi: 10.3389/fnmol.2018.00325. eCollection 2018. **IF 4.34 / Q1**

Matt L, Eckert P, Panford-Walsh R, Geisler HS, Bausch AE, Manthey M, Müller NIC, Harasztosi C, Rohbock K, Ruth P, Friauf E, Ott T, Zimmermann U, Rüttiger L, **Schimmang T**, Knipper M, Singer W (2018) Visualizing BDNF Transcript Usage During Sound-Induced Memory Linked Plasticity. *Front Mol Neurosci*. 2018 Jul 31;11:260. doi: 10.3389/fnmol.2018.00260. eCollection 2018. **IF 4.34 / Q1**

Beer-Hammer S, Lee SC, Mauriac SA, Leiss V, Groh IAM, Novakovic A, Piekorz RP, Bucher K, Chen C, Ni K, Singer W, Harasztosi C, **Schimmang T**, Zimmermann U, Pfeffer K, Birnbaumer L, Forge A, Montcouquiol M, Knipper M, Nürnberg B, Rüttiger L (2018) Gαi Proteins are Indispensable for Hearing. *Cell Physiol Biochem*. 2018;47(4):1509-1532. doi: 10.1159/000490867. **IF 4.83 / Q1**

Unidad de Genética Molecular de la Enfermedad

Grupo de Desarrollo y Degeneración del Sistema Nervioso

Equipo de Investigación

Investigadores Principales:

M^a Dolores Ganfornina (UVA), opabinia@ibgm.uva.es

Diego Sánchez (UVA), larazarill@ibgm.uva.es

Investigadores Predoctorales: Miriam Corraliza

Técnicos de laboratorio: Cándido Pérez, Teresa Bermejo, Elisa Arribas



Líneas de Investigación

El objetivo de nuestro laboratorio es comprender los mecanismos que subyacen al desarrollo del SISTEMA NERVIOSO, entendiendo el DESARROLLO, como el proceso completo durante la vida de un organismo: desde el desarrollo embrionario hasta el envejecimiento. También estamos interesados en los procesos de NEURODEGENERACIÓN.

Nuestro trabajo de investigación se ha centrado en el análisis de una familia específica de proteínas, LIPOCALINAS y miembros de esta familia que se expresan en el sistema nervioso en momentos clave de DESARROLLO. Estas proteínas, llamadas así por su bien conservada estructura tridimensional en forma de copa que une en su mayoría a ligandos hidrófobos, constituyen una familia muy diversa presente en todos los ámbitos de la vida. Entre ellos se encuentra la lipocalina LAZARILLO (Laz) y sus parientes (el gen homólogo en los vertebrados se llama APOLIPOPROTEINA D, ApoD), que desempeña funciones importantes tanto en el desarrollo temprano como durante el envejecimiento fisiológico y la neurodegeneración: crecimiento axonal, modulación de la duración de la vida Y la neuroprotección son algunas de sus funciones conocidas.

Actualmente estamos tratando de identificar y analizar todos los aspectos de la fisiología Laz / ApoD que están relacionados con el desarrollo del sistema nervioso, así como su envejecimiento normal o patológico.

Publicaciones en 2018

Pascua-Maestro R, Corraliza-Gomez M, Diez-Hermano S, Perez-Segurado C, **Ganfornina MD, Sanchez D** (2018) The MTT-formazan assay: Complementary technical approaches and in vivo validation in Drosophila larvae. *Acta Histochem.* 2018 Apr;120(3):179-186. doi: 10.1016/j.acthis.2018.01.006. **IF 1.74 / Q2**

García-Mateo N, Pascua-Maestro R, Pérez-Castellanos A, Lillo C, **Sanchez D, Ganfornina MD** (2018) Myelin extracellular leaflet compaction requires apolipoprotein D membrane management to optimize lysosomal-dependent recycling and glycocalyx removal. *Glia.* 2018 Mar;66(3):670-687. doi: 10.1002/glia.23274. **IF. 6.00 / Q1 D1**

Proyectos de Investigación Iniciados en 2018

Papel de la enzima degradadora de insulina en el comportamiento de la microglía durante la enfermedad de Alzheimer en el contexto metabólico de diabetes mellitus
Junta de Castilla y León. Convocatoria de apoyo de los GIR a iniciar en 2018

(VA086G18)

de 2018 a 2020

12.000 euros

IP: María Dolores Ganfornina

Tesis Doctorales en 2018

Titulo ***Identification of a new mechanism for preserving lysosomal functional integrity upon oxidative stress***

Autor: Pascua Maestro, Raquel

Directores: Ganfornina Álvarez, María Dolores; Sánchez Romero, Diego

Año: 2018

Grado: Doctor por la Universidad de Valladolid.

Otras actividades en 2018

Profs. L. Ganfornina y D. Sánchez contribuyen a la docencia en los cursos de "Fisiología Humana", "Neurociencia Avanzada" e "Investigación Biomédica" de la Universidad de Valladolid, además del Máster en Investigación Biomédica: Curso sobre "Análisis de datos".

Diego Sánchez es "Director de las Instalaciones de Apoyo a la Investigación en la Universidad de Valladolid.

Lola Ganfornina es Secretaria Académica del Departamento de Bioquímica, Biología Molecular y Fisiología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid.

Diego Sánchez contribuyó a la organización del "Festival de la Pintura de la Ciencia de Salamanca" en 2018.

Unidad de Genética Molecular de la Enfermedad

Grupo de Splicing y Susceptibilidad a Cáncer

Equipo de Investigación

Investigador Principal:

Eladio Velasco (CSIC), eavelsam@ibgm.uva.es

Investigadores Predoctorales: Eugenia Fraile, Alberto Valenzuela, Lara Sanoguera

Técnicos de laboratorio: Beatriz Díez



Líneas de Investigación

Nuestro interés se centra en el síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario (HBOC, por sus siglas en inglés) que se caracteriza por una alta heterogeneidad genética y cuyo espectro de predisposición aún no se ha dilucidado. Hasta ahora, se han identificado mutaciones inactivadoras en al menos 25 genes responsables, incluidos BRCA1, BRCA2, TP53 (enfermedad de Li-Fraumeni), STK11 (síndrome de Peutz-Jeghers), PTEN (síndrome de Cowden), CDH1, PALB2, ATM, CHEK2, BARD1, Abraxas, XRCC2, MUTY, BRIP1, RAD50, RAD51C, RAD51D y NBS1 (Nielsen et al 2016). La mayoría de ellos están involucrados en la vía de reparación del ADN para mantener la integridad genómica. Los dos genes principales, BRCA1 y BRCA2, representan solo el 16% del riesgo de cáncer de mama familiar, mientras que el resto de los genes y los SNP (estudios GWAS) contribuyen hasta el 50% del riesgo familiar. Las pruebas genéticas de BRCA1 y BRCA2 proporcionan información esencial para el manejo clínico de las familias con HBOC, ya que permite la detección de portadores de mutaciones asintomáticas y facilita la toma de decisiones preventivas.

Por otro lado, 15-20% de los pacientes tienen una variante de ADN BRCA1 / 2 de importancia clínica desconocida (VUS), ya que no se sabe si son neutrales o causantes de enfermedades, lo que dificulta el diagnóstico genético y, por lo tanto, la prevención de enfermedades. Las mutaciones patógenas a menudo se predicen sobre la base de su impacto en la función de la proteína, pero otras etapas de la expresión génica, como la transcripción y el empalme, pueden ser interrumpidas por variantes de ADN e involucradas en una enfermedad.

Publicaciones en 2018

Fraile-Bethencourt E, Valenzuela-Palomo A, Díez-Gómez B, Acedo A, **Velasco EA** (2018) Identification of Eight Spliceogenic Variants in BRCA2 Exon 16 by Minigene Assays. *Front Genet.* 2018 May 24;9:188. doi: 10.3389/fgene.2018.00188. eCollection 2018. **IF 4.151 / Q1**

Fraile-Bethencourt E, Valenzuela-Palomo A, Díez-Gómez B, Infante M, Durán M, Marcos G, Lastra E, Gómez-Barrero S, **Velasco EA** (2018) Genetic dissection of the BRCA2 promoter and transcriptional impact of DNA variants. *Breast Cancer Res Treat.* 2018 May 15. doi: 10.1007/s10549-018-4826-7. **IF 3.626 / Q2**

Villate O, Ibarluzea N, Fraile-Bethencourt E, Valenzuela A, **Velasco EA**, Grozeva D, Raymond FL, Botella MP, Tejada MI (2018) Functional Analyses of a Novel Splice Variant in the CHD7 Gene, Found by Next Generation Sequencing, Confirm Its Pathogenicity in a Spanish Patient and Diagnose Him with CHARGE Syndrome. *Front Genet.* 2018 Jan 26;9:7. doi: 10.3389/fgene.2018.00007. eCollection 2018. **IF 4.151 / Q1**

Montalban G, Fraile-Bethencourt E, López-Perolio I, Pérez-Segura P, Infante M, Durán M, Alonso-Cerezo MC, López-Fernández A, Díez O, de la Hoya M, **Velasco EA**, Gutiérrez-Enríquez S (2018) Characterization of spliceogenic variants located in regions linked to high levels of alternative splicing: BRCA2 c.7976+5G > T as a case study. *Hum Mutat.* 2018 Sep;39(9):1155-1160. doi: 10.1002/humu.23583. **IF 5.36 / Q1**

Proyectos de Investigación Iniciados en 2018

Splicing aberrante en cáncer de mama hereditario. Análisis funcional de genes de susceptibilidad mediante minigenes híbridos. Ref. PI17/00227

Ministerio de Economía y Competitividad, Instituto de Salud Carlos III

De 2018 a 2020.

99.220 €.

IP: Eladio Velasco Sampedro

Desregulación del splicing en cáncer de mama hereditario. Análisis funcional de genes de susceptibilidad mediante minigenes híbridos. Ref. CSI242P18

Junta de Castilla y León, Consejería de Educación

de 2019 a 2021.

120.000 €.

IP: Eladio Velasco Sampedro

Este grupo también presta un Servicio de Minigenes

Una alta proporción de variantes patógenas en los genes responsables de la enfermedad interrumpe el procesamiento o empalme del ARNm previo (Lopez-Bigas et al 2005). El análisis directo del ARN de un paciente sería el método más confiable para establecer con certeza si una sustitución de ADN particular afecta el empalme, pero el ARN del paciente no siempre está disponible y, a menudo, es difícil de obtener. Los plásmidos informadores de empalme son herramientas alternativas útiles para estudiar el impacto de una variante en el empalme. El grupo de Splicing y susceptibilidad al cáncer del IBGM (CSIC, PI Eladio A. Velasco) diseñó y patentó el plásmido informador de empalme pSAD. Esto se ha utilizado para el desarrollo de esta línea de investigación a través de la construcción de una amplia batería de minigenes de genes de susceptibilidad al cáncer de mama (BRCA1, BRCA2, CHEK2, PALB2, ATM, RAD51C, RAD51D). En 2013, se ha desarrollado una instalación externa de minigenes con el objetivo de brindar apoyo en el estudio funcional de las variantes de empalme candidatas de otros genes responsables de la enfermedad. Estas pruebas facilitan la interpretación clínica de las variantes y la toma de decisiones sobre medidas preventivas y / o terapéuticas. Desde entonces, se han firmado acuerdos de apoyo tecnológico con diferentes instituciones públicas y empresas privadas para la construcción de minigenes y ensayos de variantes de los siguientes genes: MLH1 (síndrome de Lynch), COL1A1 (osteogénesis imperfecta), SERPINA1 (deficiencia de antitripsina α 1), CHD7 (Síndrome de carga, discapacidad intelectual), GRN (demencia frontotemporal) y UGT1A1 (síndromes de Gilbert y Crigler-Najjar). For further information, please contact Dr. Eladio Velasco at eavelsam@ibgm.uva.es or take a look at: <http://www.ibgm.med.uva.es/servicios/servicio-de-splicing-minigenes/>

Contratos de Apoyo Tecnológico en 2018

Functional splicing assay of the IVS7-1G> A mutation of the GRN gene (Frontotemporal Dementia) and construction of ad hoc minigenes.

Contrato asociado a la patente P201231427 del grupo

Fecha: 03/12/2018

Contrato con: ASSOCIATION BIOCRUCES INSTITUTE OF SANITARY RESEARCH. HOSPITAL UNIVERSITARIO CRUCES, Barakaldo, Bizkaia. 550 €

IP Eladio Andrés Velasco Sampedro

Functional splicing assay of variant c.996 + 2_996 + 5del of the UGT1A1 gene (Gilbert's syndrome) and ad hoc minigen construction. Functional study of splicing of DNA variants from minigenes based on the pSAD vector for Dr. Linda Gailite.

Contrato asociado a la patente P201231427 del grupo

Fecha: 30/10/2018

Contrato con Company SIA BioAVots and Riga Stradins University (Riga, Latvia). Amount: € 600

IP Eladio Andrés Velasco Sampedro

Unidad de Genética Molecular de la Enfermedad

Grupo de Genética Molecular del Cáncer Hereditario

Equipo de Investigación

Investigadores Principales:

Mercedes Durán (UVA), merche@ibgm.uva.es

Mar Infante (UVA), minfante@ibgm.uva.es

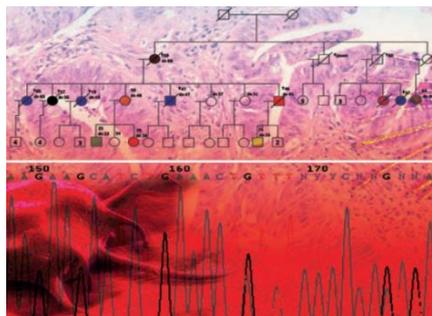
Investigador en plantilla: Carmen D. Lobatón (UVA)

Investigador Predoctoral: Carolina Velázquez

Técnico de laboratorio: Lara Hernández, Noemí Martínez



Equipo de Mercedes Duran y Mar Infante



Líneas de Investigación

El cáncer, entendido como un crecimiento celular descontrolado que puede invadir otros tejidos, es hoy en día uno de los principales problemas de salud pública en todo el mundo debido a su incidencia, prevalencia y mortalidad. Se estima que uno de cada tres hombres y una de cada cuatro mujeres serán diagnosticados con cáncer a lo largo de sus vidas. Además, aunque se ha avanzado mucho hacia la reducción de la incidencia, las tasas de mortalidad y la mejora de la supervivencia de los pacientes, el cáncer aún es responsable de más muertes que las enfermedades cardiovasculares en personas menores de 85 años.

La mayoría de los pacientes que desarrollan algún tipo de cáncer lo hacen esporádicamente, es decir, no existe un riesgo familiar o hereditario de padecer la enfermedad. En estos casos, la enfermedad aparece con frecuencia en edades avanzadas y como consecuencia de la acumulación de alteraciones genéticas producidas a lo largo de la vida del individuo. Sin embargo, existe un pequeño porcentaje de pacientes que padecen un síndrome canceroso hereditario (entre el 5 y el 10%), que se identifica en función de su historial personal o familiar, y que se debe a los factores de susceptibilidad genética que el paciente tiene. Individuo desde su nacimiento (germinalmente).

Los avances en el conocimiento de la base genética de las enfermedades actualmente permiten realizar una prevención dirigida a evitarlas o al menos minimizar sus consecuencias. La identificación de individuos y familias con un mayor riesgo de desarrollar cáncer permite, además de una evaluación individualizada del riesgo de desarrollar la enfermedad, recomendar estrategias adecuadas de prevención y diagnóstico temprano en cada caso.

Nuestro equipo proporciona un servicio de diagnóstico de susceptibilidad al riesgo de cáncer de mama y colon hereditario en aproximadamente la mitad de la población de Castilla y León. Además, seguimos dos líneas de investigación:

- Cáncer de mama: análisis de genes de penetrancia baja, estudio de mutaciones fundadoras, cáncer de mama en varones, evaluación de mutaciones de variantes de importancia incierta. Nuevas técnicas de detección de mutaciones. Secuenciación masiva
- Cáncer de colon: análisis de ADN tumoral: mutaciones en BRAF, metilación del promotor, estudio de la inestabilidad de microsatélites, mutaciones en KRAS. Estudio del cáncer colorrectal tipo X y tipo Lynch. Poliposis atenuada. Relación genotipo-fenotipo.

Publicaciones en 2018

Fraile-Bethencourt E, Valenzuela-Palomo A, Díez-Gómez B, **Infante M, Durán M**, Marcos G, Lastra E, Gómez-Barrero S, **Velasco EA** (2018) Genetic dissection of the BRCA2 promoter and transcriptional impact of DNA variants. *Breast Cancer Res Treat*. 2018 May 15. doi: 10.1007/s10549-018-4826-7. **IF 3.73 / Q1**

Montalban G, Fraile-Bethencourt E, López-Perolio I, Pérez-Segura P, **Infante M, Durán M**, Alonso-Cerezo MC, López-Fernández A, Díez O, de la Hoya M, **Velasco EA**, Gutiérrez-Enríquez S (2018) Characterization of spliceogenic variants located in regions linked to high levels of alternative splicing: BRCA2 c.7976+5G > T as a case study. *Hum Mutat*. 2018 Sep;39(9):1155-1160. doi: 10.1002/humu.23583. **IF 4.52 / Q1**

Velázquez C, Esteban-Cardenosa EM, Lastra E, Abella LE, de la Cruz V, **Lobatón CD, Durán M, Infante M** (2018) A PALB2 truncating mutation: Implication in cancer prevention and therapy of Hereditary Breast and Ovarian Cancer. *Breast*. 2018 Nov 29;43:91-96. doi: 10.1016/j.breast.2018.11.010, **IF 3.00 / Q1 D1**

Velázquez C, Esteban-Cardenosa EM, Lastra E, Abella LE, de la Cruz V, **Lobatón CD, Durán M, Infante M** (2018) Unraveling the molecular effect of a rare missense mutation in BRIP1 associated with inherited breast cancer. *Mol Carcinog*. 2019 Jan;58(1):156-160. doi: 10.1002/mc.22910. **IF 3.40 / Q2**

Rebbeck TR, ...(Velazquez C)... et al. Mutational spectrum in a worldwide study of 29,700 families with BRCA1 or BRCA2 mutations. *Hum Mutat*. 2018 May;39(5):593-620. doi: 10.1002/humu.23406. **IF 4.52 / Q1**

Este grupo también presta un Servicio de secuenciación genética

Secuenciación SANGER para la detección de mutaciones puntuales en el bioanalizador automático ABI3130XL. Detección de reordenamientos genómicos mediante la técnica de Amplificación de sonda dependiente de la ligadura multiplex (MLPA) y análisis de secuenciador automático.

Secuenciación masiva de NGS, paneles genéticos que utilizan la plataforma Ion S5 + ThermoFisher Chef.



Equipos de Secuenciación en el Servicio de Secuenciación del IBGM

Unidad de Genética Molecular de la Enfermedad

Grupo de Terapia Génica Dirigida

Equipo de Investigación

Investigadores Principales:

Miguel Angel de la Fuente (UVA), mafuelle@ibgm.uva.es

María Simarro (UVA), msimarrogrande@ibgm.uva.es

Investigador Senior: Juan José Tellería

Investigadores Predoctorales: Dino Joaquín Gobelli, Julia Serna Pérez, Carlos Durántez



Miembros del laboratorio de los Dres. de la Fuente y Simarro

Líneas de Investigación

La mayoría de las estrategias actuales de terapia génica y los ensayos clínicos relacionados utilizan vectores que se integran aleatoriamente en el genoma del huésped. Una desventaja importante es la variabilidad en el sitio y la frecuencia de integración del transgén: se pueden integrar varias copias, lo que puede causar la muerte celular o mutagénesis, lo que lleva a la transformación maligna de la célula tratada. Además, la estabilidad y expresión del transgén son impredecibles.

Un método ideal de terapia génica debería lograr la sustitución del gen mutado por uno normal en el lugar correspondiente sin la posibilidad de errores y, por lo tanto, evitar la inserción aleatoria. Esto se conoce como manipulación génica dirigida (segmentación de genes, GT), que ocurre a través del proceso de recombinación homóloga (recombinación homóloga, HR), gracias a la cual el transgén se recombina con su lugar natural en el genoma del huésped asegurando la transcripción correcta.

Hemos desarrollado una gran experiencia en biología molecular, y también en la producción y el uso de vectores virales (lentivirus y virus AAV). El uso del sistema CRISPR / Cas9 para la edición de genes nos ha permitido desarrollar varios modelos celulares de enfermedades humanas, incluida la generación de líneas celulares humanas que no expresan algunas de las proteínas de la familia FASTK (serina / treonina quinasa activada por Fas) de proteínas mitocondriales. Identificamos la familia integrada por FASTK (el miembro fundador) y sus homólogos FASTKD1-5 hace siete años y, desde entonces, hemos hecho contribuciones relevantes para comprender sus funciones. El estudio de sus mecanismos de acción representa el objetivo principal de nuestra primera línea de investigación. Son proteínas de unión al ARN que actúan como reguladores postranscripcionales de la expresión génica mitocondrial. Todos los miembros de la familia están relacionados con la arquitectura, pero cada uno de ellos tiene una función diferente en la regulación de la biología del ARN mitocondrial. Nuestros estudios se han centrado hasta ahora en dos miembros de la familia: FASTK y FASTKD3.

Nuestra segunda línea de investigación se inició recientemente y se centra en el desarrollo de nuevos vectores para la expresión de receptores de antígeno quimérico (CAR) en células T en combinación con la edición de ciertos genes con el objetivo de generar "terapéuticos" y Linfocitos T alogénicos "universales" que mejoran su efectividad antitumoral.

Publicaciones in 2018

García Del Río A, Delmiro A, Martín MA, Cantalapiedra R, Carretero R, Durántez C, Menegotto F, Morán M, Serrano-Lorenzo P, **De la Fuente MA**, Orduña A, **Simarro M** (2018) The Mitochondrial Isoform of FASTK Modulates Nonopsonic Phagocytosis of Bacteria by Macrophages via Regulation of Respiratory Complex I. *J Immunol*. 2018 Nov 15;201(10):2977-2985. doi: 10.4049/jimmunol.1701075. IF 4.539 / Q1

Elkhal A, Rodriguez Cetina Biefer H, **de la Fuente MA** (2018) Impact of Metabolism on Immune Responses. *J Immunol Res*. 2018 Jul 26;2018:5069316. doi: 10.1155/2018/5069316. eCollection 2018. IF 3.37 / Q2

Rodriguez Cetina Biefer H, Heinbokel T, Uehara H, Camacho V, Minami K, Nian Y, Koduru S, El Fatimy R, Ghiran I, Trachtenberg AJ, **de la Fuente MA**, Azuma H, Akbari O, Tullius SG, Vasudevan A, Elkhal A (2018). Mast cells regulate CD4(+) T-cell differentiation in the

absence of antigen presentation. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Dec;142(6):1894-1908.e7. doi: 10.1016/j.jaci.2018.01.038. **IF 6.94 / Q1 D1**.

March GA, Gutiérrez MP, López I, Muñoz MF, Ortiz de Lejarazu R, **Simarro M**, Orduña A, Bratos MÁ. (2018) Epidemiological surveillance and wild-type MIC distribution of *Legionella pneumophila* in north-western Spain. 2003-2016. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2018 Dec 24. pii: S0213-005X(18)30377-X. doi:10.1016/j.eimc.2018.11.006. **IF 0.65 / Q4**.

Cubero Á, Durántez C, Almaraz A, Fernández-Lago L, Gutiérrez MP, Castro MJ, Bratos MA, **Simarro M**, March GA, Orduña A. Usefulness of a single-assay chemiluminescence test (Tularaemia VIRCLIA IgG + IgM monotest) for the diagnosis of human tularemia. Comparison of five serological tests. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018 Apr;37(4):643-649. doi: 10.1007/s10096-017-3155-9. **IF 2.88 / Q2**

Unidad de Genética Molecular de la Enfermedad

Patobiología del cáncer: heterogeneidad intertumoral e intratumoral y dianas moleculares

Team

Investigador Principal:

Ginesa García-Rostán (UVA), ginesarostan@ibgm.uva.es

Investigador Asociado: Joaquín Fra Rodríguez

Investigadores Predoctorales: Noa Feás, Elena Pérez, Sara Gil

Estudiantes: José Javier Estébanez, Miriam Mayal



Coexistence of C228T *TERT* ρ mutation, *BRAF* V600E mutation and *KRAS*G12D mutation
Clonal / Subclonal nature of mutations - Spread to Distant metastasis

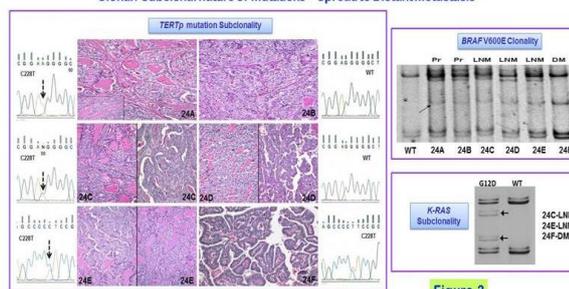


Figure-3

Líneas de Investigación

Continuamos desarrollando una investigación integrada en la interfaz entre la genética / genómica del cáncer, la biología celular, la patología molecular y el manejo clínico de los pacientes con cáncer.

Como revela el nombre del grupo, la principal consulta científica que impulsa nuestra investigación es cómo se transmiten las alteraciones moleculares a lo largo de los diferentes componentes de un tumor y cómo eso influye en la heterogeneidad y la plasticidad de las células tumorales. Queremos comprender cómo surgen las mutaciones en las células cancerosas y cómo se segregan en las subpoblaciones de células cancerosas a través del espacio y el tiempo.

La heterogeneidad de los tumores es una condición fundamental en nuestra comprensión del desarrollo y la evolución de los tumores. El análisis de genomas de cáncer individuales ha demostrado no solo una heterogeneidad intratumoral desconcertante, con alteraciones somáticas limitadas compartidas entre histotipos de tumores idénticos, sino también una heterogeneidad intratumoral complicada, que afecta áreas tumorales individuales dentro de una biopsia de tumor particular y biopsias de la misma Tumor separado en espacio y tiempo. El análisis secuencial de los tumores durante el curso de la enfermedad (tumor primario, recurrencias y metástasis durante el seguimiento) reveló que la heterogeneidad intratumoral también evoluciona durante el curso de la enfermedad.

Las células tumorales idean estrategias para evitar el efecto de los medicamentos contra el cáncer de moléculas pequeñas. La presión selectiva inducida por terapias dirigidas contra células tumorales que portan una mutación particular puede resultar en el predominio de un subclon minoritario presente en el tumor, que alberga alteraciones moleculares resistentes al fármaco dado o en la adquisición de mutaciones impulsoras adicionales o moléculas moleculares. Las aberraciones en el clon seleccionado o en nuevos subclones tumorales refractarios al inhibidor, que en ambos casos aumentan la actividad de vías de señalización alternativas que rescatan el crecimiento y la metástasis del tumor. Es importante rastrear la geografía de la diversidad clonal o la arquitectura subclonal a través del tratamiento. Para administrar terapias curativas a los pacientes con cáncer, será esencial desarrollar algoritmos terapéuticos que estimen la heterogeneidad y plasticidad de las células cancerosas inter e intra-tumorales durante la progresión del tumor, influenciados por los efectos de los tratamientos. La heterogeneidad intratumoral suele ser un factor de confusión en la evaluación del tumor para el diagnóstico y el tratamiento.

Publicaciones en 2018

Meana C, **García-Rostán G**, Peña L, Lordén G, Cubero Á, Orduña A, Gyórfy B, **Balsinde J**, **Balboa MA** (2018) The phosphatidic acid phosphatase lipin-1 facilitates inflammation-driven colon carcinogenesis. *JCI Insight*. 2018 Sep 20;3(18). pii: 97506. doi: 10.1172/jci.insight.97506.

Proyectos de Investigación Iniciados en 2018

Spatio-temporal Analysis of mutations underlying Sorafenib[Nexavar] response / resistance in advanced, metastatic, radioiodine resistant papillary thyroid carcinomas [CP-AMIR]. Ref.: GRS 1731/A/18

Consejería de Sanidad – Junta de Castilla y León – Convocatoria proyectos de investigación en biomedicina, gestión sanitaria y atención sociosanitaria GRS 2019.

2019.

15.704€.

IP: Joaquin Fra Rodríguez. Co-PI: Ginesa García Rostán

Cáncer de Tiroides. Ref.: 060/157341

Donación

Fundación General de la Universidad de Valladolid (FUNGE)

30.000 €.

IP: Ginesa García-Rostán

Trabajos Fin de Máster en 2018

"Prevalence of *TERT* promoter mutations in Anaplastic Thyroid Carcinomas. Concurrent activation of TERT and MAPK signalling pathway."

M^a Angeles Rodríguez García

MASTER EN INVESTIGACION BIOMEDICA UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

"Mutaciones en el factor de iniciación de la traducción protéica en eucariotas, EIF1AX, en carcinomas agresivos de tiroides"

Sara Gil Bernabé

MASTER EN INVESTIGACION BIOMEDICA UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

Docencia en 2018:

Grado en Medicina Universidad de Valladolid - Estudiantes de tercer año de medicina:
Clases de patología anatómica general y especial / quirúrgica - "Patología estructural y funcional" [220 h]

Máster en Investigación Biomédica Universidad de Valladolid [20 h]

Comunicaciones y Conferencias Invitadas en 2018

N. Feás; M. Vega Herrero, E. Pérez Martín; G. García-Rostán

"Phylogenetic relationships between paired primary papillary thyroid carcinomas and distant metastasis: Intra-tumor molecular heterogeneity and clonal evolution".

Poster Ref. 240

25th Biennial Congress of the European Association for Cancer Research (EACR).

Amsterdam, Holland, 30th June–3th July, 2018

ESMO Open, vol.3, suppl. 2, 2018

SEMINARIOS DE INVESTIGACION EN 2018

11 Enero, 2018. "*GAPs in insulin action*" **Dr. Hadi Al-Hasani.** Universitat Dusseldorf, Alemania. Invitado por la Dra. Irene Cózar



2 Febrero, 2018. "*E152K STIM1 mutation deregulates Ca²⁺ signaling contributing to chronic pancreatitis*" **Dr. Miguel Burgos.** Universidad de Castilla La Mancha. Invitado por el Dr. Carlos Villalobos

9 Febrero, 2018. "*Mecanismos moleculares asociados con el envejecimiento vascular*" **Dr. Ana Paula Dantas.** IDIBAPS, Barcelona. Invitado por la Prof. M^a Teresa Pérez-García.

16 Marzo, 2018. "*Purinergic signalling in health and disease*" **Dr. Carlos Matute.** Universidad del País Vasco. Invitado por el Dr. Diego Sánchez.



23 Marzo, 2018. "*Especificidad y promiscuidad en la señalización por corticosteroides*" **Dr. Diego Alvarez de la Rosa.** Universidad de la Laguna. Invitado por la Prof. M^a Teresa Pérez-García.

13 Abril, 2018. "*Papel clave del cuerpo carotideo en enfermedades con alteraciones autonómicas*" **Dr. Rodrigo Iturriaga.** Pontificia Universidad Católica de Chile. Invitado por la Prof. Asunción Rocher.



20 Abril, 2018. "*MicroRNA-dependent regulation of vascular smooth muscle function in health and disease*" **Dr. Sebastian Albinsson.** Lund University, Suecia. Invitado por la Prof. M^a Teresa Pérez-García.



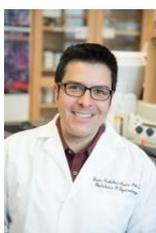
8 Junio, 2018. "*Molecular targets for enhancing pancreatic beta cell regeneration and survival*" **Dr. Maureen Gannon**. Vanderbilt University, EE.UU. Invitado por la Dra. Irene Cózar

12 Junio, "*New Biological Functions of Eicosanoids*" **Dr. Lucia Faccioli**. Universidad de Sao Paulo, Brasil. Invitada por la Dra. M^ª Angeles Balboa



6 Julio, 2018. "*In vitro bioguided assays to detect anti-inflammatory phytochemicals*" **Dr. Teresa Cruz**. Universidad de Coimbra, Portugal. Invitada por la Dra. Carmen García-Rodríguez.

7 Septiembre, 2018. "*Is hydrogen sulfide the oxygen sensor in HPV?*" **Dr. Philip Aaronson**. King's College, London, Reino Unido.



15 Noviembre, 2018. "*Unfolding anti-cancer immunity: New roles for ER stress sensors in the tumor microenvironment*" **Dr. Juan Rodrigo Cubillos**. Weill Cornell Medicine, NY, EE.UU. Invitado por el Prof. Mariano Sánchez-Crespo.

22 Noviembre, 2018. "*Inmunovigilancia de las células cancerosas: El caso de las células poliploides*" **Dr. Laura Senovilla**. INSERM, París, Francia. Invitada por la Dra. Lucía Núñez



14 Diciembre, 2018. "*Papel de inervación somatosensorial en la inflamación pulmonar*" **Dr. Ana I. Cáceres**. Duke University, NC, EE.UU. Invitada por la Prof. Asunción Rocher.

SERVICIOS DE APOYO A LA INVESTIGACION DEL IBGM

Servicio de Terapia Celular del IBGM / CITOSPIN

Citospin fabrica productos compatibles con GMP para la terapia celular humana. Nuestro catálogo incluye células madre mesenquimales de médula ósea de Valladolid * (MSV®), células madre del limbo, células madre mesenquimáticas grasas, equivalentes de piel, fibroblastos y condrocitos e ingeniería de tejidos en un andamio propietario con diferentes tipos de células. Las aplicaciones incluyen enfermedad del disco intervertebral, artrosis de rodilla, recarga de quistes óseos maxilares, cardiopatía isquémica crónica, lesiones corneales, úlceras diabéticas y úlceras venosas



Más información en la siguiente página web: <http://www.citospin.com/>

Citospin

CITOSPIN, S.L.

Unidad de Producción Celular
Edificio I+D, Paseo de Belén, 11
Campus Miguel Delibes
47011 Valladolid
N.I.F.: B-47673538

citospin@citospin.com

SERVICIOS DE APOYO A LA INVESTIGACION DEL IBGM

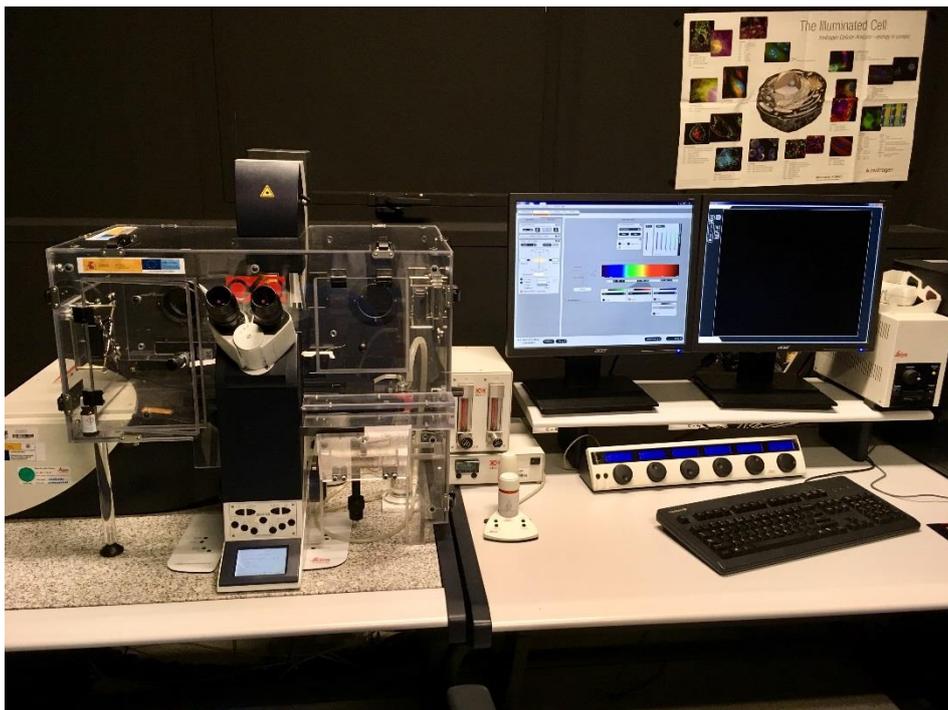
Servicio de Microscopía del IBGM

El Servicio de Microscopía de IBGM está ubicado en el segundo piso del edificio IBGM, Laboratorio D6. La Gerente de Investigación del Servicio es la Dra. María A. Balboa mbalboa@ibgm.uva.es, y los técnicos a cargo de su uso son Cristina Sánchez crissv@ibgm.uva.es y Yolanda Noriega ynoriega@ibgm.uva.es.

El Servicio de Microscopía ofrece sus servicios a todo el personal de IBGM, así como a cualquier persona fuera del IBGM que necesite usarlo, tanto de la Universidad de Valladolid como de cualquier entidad pública o privada. Para realizar cualquier consulta o sugerencia relacionada con el servicio de microscopía, solo tiene que ponerse en contacto por correo electrónico con los contactos anteriores o llamando al 983 18 48 26 (servicio de microscopía).

Equipamiento:

- Microscopio confocal Leica TCS SP5, con escáner de resonancia, láser blanco (470 nm - 670 nm), 5 líneas de láser de argón y una línea de 405. Objetivos: 10x, 20x, 40x (aceite) y 63x (aceite).
- Microscopio confocal BioRad, sistema de exploración láser Radiance 2100, equipado con tres líneas láser Ar (457,476, 488, 514 nm), HeNe (543 nm) y Diodo rojo (637 nm) con modelo de microscopio NIKON Eclipse TE2000-U, con objetivos motorizados por etapas : 10x, 20x, 40x y 60x (aceite).
- Microscopio de fluorescencia NIKON Eclipse 90i, asociado con la cámara CCD para tomar fotografías de la marca NIKON, modelo DS-Ri1. Objetivos: 4x, 10x, 20x, 40x, 60x y 100x (aceite). Filtros: UV-2A (Ex 330-380), B-2A (Ex 450-490) y G-2A (Ex 510-560).
- Microscopio de fluorescencia NIKON Eclipse 80i. Referido como Microscopio de Fluorescencia B. Objetivos: 1x, 2x, 4x, 10x, 20x, 40x, 60x (aceite). Filtros: UV-2A (Ex 330-380) y B-2A (Ex 450-490).



Servicio de Microscopía del IBGM

Actualmente, el microscopio confocal Leica TCS SP5 es el equipo que está abierto para uso externo, pero cualquiera de los otros equipos también podría utilizarse, si alguien tuviera esa necesidad. Para utilizar el microscopio confocal, solo es necesario realizar una reserva previa en la Intranet del IBGM en la sección Reservas - Microscopía - Confocal Leica SP5 (en el caso de que sea una persona del centro), o se envía un correo electrónico a cualquiera de los miembros del Servicio de microscopía, para especificar la fecha y la hora en que se realizará el servicio. El usuario traerá sus muestras ya ensambladas, aunque el técnico le aconsejará en la medida de lo posible en función de las necesidades de la primera. En este caso, es el técnico quien administra el equipo y el usuario solo buscará el campo / imagen que desea obtener.



SERVICIOS DE APOYO A LA INVESTIGACION DEL IBGM

Citometría de Flujo y Clasificación Celular en el IBGM

El servicio de citometría de flujo y clasificación celular de IBGM tiene como función principal el soporte y el asesoramiento técnico en el campo de la citometría para el instituto y para cualquier entidad, ya sea pública o privada, que esté interesada en estos servicios. Para ello, cuenta con dos equipos ópticos de alta precisión: por un lado, el citómetro analítico Gallios de Beckman Coulter, que brinda información sobre el tamaño, la complejidad y hasta 10 colores de fluorescencia, y por otro lado, los Facs El separador de células Aria de Beckton Dickinson, que proporciona información sobre el tamaño, la complejidad y los 9 colores de fluorescencia, y que también puede separar hasta 4 poblaciones celulares al mismo tiempo, lo que permite estudios de poblaciones específicas e incluso células individuales.

El servicio también tiene un software de análisis de datos de citometría único llamado software Kaluza.

La diversidad de estudios de estos equipos es muy amplia, ya que ofrece un estudio de partículas individualizados que van desde la inmunofenotipificación, las proteínas informadoras o la apoptosis y la necrosis, hasta el ciclo celular, los estudios de ROS, la proliferación o la fagocitosis. No solo células eucariotas, sino también bacterias, virus e incluso nanopartículas.

La coordinadora científica del servicio es la Dra. María Luisa Nieto mlnieto@ibgm.uva.es

El responsable técnico del servicio es Álvaro Martín amartinm@ibgm.uva.es.



NOTICIAS SOBRE EL IBGM en 2018

Nuevos pasos para obtener células humanas capaces de restaurar la audición. Científicos de Valladolid y Barcelona están intentando obtener, a partir de fibroblastos humanos, células humanas similares a las que se degeneran y originan la pérdida de audición, las células ciliadas. El trabajo se ha publicado en 'PLOS One'. <http://www.dicyt.com/viewNews.php?newsId=39238>

El IBGM de Valladolid, vanguardia en la lucha contra el Cáncer. El Norte de Castilla, 31 de octubre de 2018. <https://www.elnortedecastilla.es/valladolid/valladolid-vanguardia-lucha-20181026095638-nt.html>

En la senda del rescate de la audición (Diario de Valladolid, 11/09/2018) http://www.diariodevalladolid.es/noticias/innovadores/senda-rescate-audicion_128768.html

Una estrategia podría obtener células capaces de restaurar la audición (SINC 31/07/2018) <https://www.agenciasinc.es/Noticias/Una-estrategia-podria-obtener-celulas-capaces-de-restaurar-la-audicion>

Nuevos pasos para obtener células humanas capaces de restaurar la audición (NCYT, 27/07/2018) <https://noticiadelaciencia.com/art/29549/nuevos-pasos-para-obtener-celulas-humanas-capaces-de-restaurar-la-audicion>

La Asociación Española Contra el Cáncer (AECC) de Valladolid entrega dos becas de investigación por 180.000 euros, una de ellas al Instituto de Biología y Genética Molecular (IBGM) de Valladolid. Norte de Castilla, 24 de abril de 2018. <https://www.elnortedecastilla.es/valladolid/asociacion-cancer-valladolid-20180424133954-nt.html>

El Centro en Red de Terapia Celular cumple una década con 40 proyectos de investigación y 10 millones invertidos (Salud a Diario, 25/04/2018) <https://www.saludadiario.es/investigacion/centro-en-red-de-terapia-celular>

Ensayan un tratamiento con células madre de las lesiones en los tendones (La Vanguardia 11/04/2018) <https://www.lavanguardia.com/vida/20180411/442457893340/ensayan-un-tratamiento-con-celulas-madre-de-las-lesiones-en-los-tendones.html>

Visita al IBGM de la presidenta del CSIC Rosa Ménendez (RTVE-CyL 06/04/2018. Min. 22.30) <https://m.youtube.com/watch?list=PLEC9CEB536295FC7D&v=Ra34SV3Q1D1w4&feature=youtu.be>

Un centenar de alumnos de Bachillerato asisten al UniStem Day en la Universidad de Valladolid (UVa, 16/03/2018) <http://comunicacion.uva.es/export/sites/comunicacion/333d46c2-2926-11e8-9079-d59857eb090a/>

Las chicas son científicas y guerreras (Blog CEIP San Gil, Cuéllar, 11/02/2018) <http://bibliotecasangil.blogspot.com/2018/02/las-chicas-son-cientificas-y-guerreras.html>

El colegio San Gil de Cuéllar acerca la labor científica de las mujeres (El Norte de Castilla, 07/02/2018) <https://www.elnortedecastilla.es/segovia/colegio-cuellar-acerca-20180207114731-nt.html>

Las mujeres investigadoras abren el CEIP San Gil el Ciclo del Día de la Niña y la Mujer en la Ciencia (Es Cuellar, 06/02/2018) <http://escuellar.es/index.php/las-mujeres-investigadoras-abren-en-el-ceip-san-gil-el-ciclo-del-dia-de-nina-y-la-mujer-en-la-ciencia/>

Secretaria de Estado de I+D+i defiende papel del mecenazgo junto a la "responsabilidad ineludible" de la Administración (20 minutos, 23/01/2018) <https://www.20minutos.es/noticia/3241897/0/secretaria-estado-i-d-i-defiende-papel-mecenazgo-junto-responsabilidad-ineludible-administracion/>

VISITAS DE ESTUDIANTES AL IBGM

Los miembros de IBGM colaboran en muchas acciones diferentes destinadas a comunicar las actividades de investigación a la sociedad. Estamos particularmente orgullosos de las visitas que realizan los estudiantes de secundaria de nuestra ciudad y región en las que intentamos implementar el amor por la ciencia. Aquí está la lista de escuelas secundarias que nos visitaron durante 2018.

IES Zorrilla, Valladolid

IES Pinar de la Rubia, Valladolid

Centro Grial, Valladolid

IES Andrés Laguna, Laguna de Duero,
Valladolid

IES Victorio Macho, Palencia

IES Diego de Praves, Valladolid

Colegio La Inmaculada-Maristas,
Valladolid

IES Ramón y Cajal, Valladolid

IES Pardo de Tavera, Toro, Zamora

Colegio Ave María, Valladolid

Colegio la Inmaculada MSJO, Valladolid

IES Gregorio Fernández, Valladolid

IES González Allende, Toro, Zamora

Colegio San José, Valladolid

Colegio El Pilar, Valladolid

IES Fray Pedro de Urbina, Miranda de
Ebro, Burgos

Centro Grial, Valladolid

IES Pardo de Tavera, Toro, Zamora

Colegio San Agustín, Valladolid



PROGRAMAS DE FORMACION EN EL IBGM

Muchos de los investigadores del IBGM son miembros del Personal Docente e Investigador de la Universidad de Valladolid y llevan a cabo su docencia en la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid. Los profesores participan en la docencia de los Grados en Medicina, Nutrición, Logopedia, Optica y Enfermería de la Universidad de Valladolid en las áreas de Bioquímica y Biología Molecular, Fisiología, Inmunología, Neurociencia, Genética, Biología Celular y Enfermería.

Además, el IBGM colabora en la formación para estudiantes de pregrado y posgrado de otras universidades. Los miembros de IBGM colaboran con la actividad formativa de diferentes universidades a través de prácticas curriculares y extracurriculares entre junio y septiembre. En 2018 hemos recibido alumnos de la Universidad de Salamanca y de otras universidades.

Capacitación para técnicos: los miembros de IBGM colaboran en el programa de capacitación para estudiantes de patología anatómica y laboratorio clínico y biomédico. Se organiza a través de acuerdos con instituciones que brindan educación secundaria para técnicos de laboratorio en Valladolid. En 2018 recibimos alumnos de dos escuelas:

IES Ramón y Cajal. Especialidad Anatomía Patológica

Centro Grial. Especialidad Laboratorio Clínico y Biomédico

Programa “Alójate en el IBGM” de estudiantes que llegó a la final de las Olimpiadas de Biología de España.