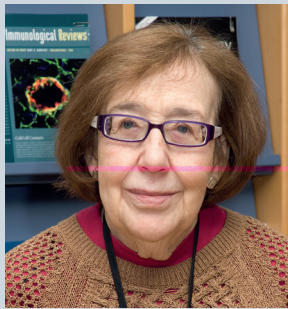


## María Ángeles Martín Requero

Investigadora científica  
amrequero@cib.csic.es



**PhD, 1978**  
Universidad Complutense de Madrid  
**Postdoctoral, 1979-1982**  
University of Pennsylvania (Philadelphia, USA)  
**Profesora Titular, 1982-1983**  
Universidad de Extremadura  
**Visiting Scientist, 1996-1997**  
University of California - UCLA  
(Los Angeles, USA)  
**Científico Titular, 1985**  
**Investigador Científico, 2008**  
CIB, CSIC

### Otros miembros | Other lab members:

Carolina Alquézar Burillo  
Ana de la Encarnación Salmerón  
Estíbaliz Barrio Alonso  
Alberto Becerro González

<http://www.cib.csic.es/es/departamento.php?iddepartamento=8>

# Bases Celulares y Moleculares de la Enfermedad de Alzheimer y otras Demencias

El interés de nuestro laboratorio es el estudio de los mecanismos que causan la muerte neuronal en la enfermedad de Alzheimer, la demencia frontotemporal y otras enfermedades neurodegenerativas. Estudiamos fundamentalmente alteraciones en el control del ciclo celular, apoptosis, función mitocondrial, estrés oxidativo y degradación de proteínas en modelos celulares de neurodegeneración que incluyen células extraneurales de pacientes.

## Publicaciones Seleccionadas Selected Publications

- Alquézar C, Esteras N, de la Encarnación A, Moreno F, López de Munain A, Martín-Requero A [2015] *Increasing progranulin levels and blockade of the ERK1/2 pathway: Upstream and downstream strategies for the treatment of progranulin deficient frontotemporal dementia. European Neuropsychopharmacology.* (2015) 25(3): 386-403.
- de la Encarnación A, Alquézar C, Esteras N, Martín-Requero A [2014] *Progranulin deficiency reduces CDK4/6/pRb activation and survival of human neuroblastoma SH-SY5Y cells. Mol Neurobiol* DOI: 10.1007/s12035-014-8965-5.
- Esteras N, Alquézar C, Bartolomé F, de la Encarnación A, Molina JA, Bermejo-Pareja F, Martín-Requero A [2014] *G1/S cell cycle checkpoint dysfunction in lymphoblasts from sporadic Parkinson's disease patients. Mol Neurobiol* DOI 10.1007/s12035-014-8870-y.
- Alquézar C, Esteras N, de la Encarnación A, Martín-Requero A [2013] *Therapeutic approaches for the treatment of Frontotemporal Lobar Degeneration. Current Topics in Pharmacology* 17 (1) 85-101.
- Esteras E, Alquézar C, de la Encarnación A, Villarejo A, Bermejo-Pareja F, Martín-Requero A [2013] *Calmodulin levels in blood cells as a potential biomarker of Alzheimer's disease. Alzheimer's Research & Therapy* 2013, 5:55.
- Alquézar C, Esteras N, Encarnación AS, Alzualde A, Moreno F, Lopez de Munain A, Martín-Requero A [2014] *PGRN haploinsufficiency increased Wnt5a signaling in peripheral cells from frontotemporal lobar degeneration-progranulin mutation carriers. Neurobiol Aging* 35: 886-898.
- Esteras N, Alquézar C, Bermejo-Pareja F, Bialopiotrowicz, Wojda U, Martín-Requero A [2013] *Downregulation of ERK1/2 activity by CaMKII modulates p21Cip1 levels and survival of immortalized lymphocytes from Alzheimer's disease patients. Neurobiol Aging* 34:1094-1100.

## Financiación | Funding

- SAF2011-28630 (MINECO)
- Fundación Ramón Areces 2012-2015 (Enfermedades Raras)

Las enfermedades neurodegenerativas se caracterizan por la pérdida neuronal irreversible en regiones específicas del cerebro. En los últimos años se ha puesto de manifiesto que la entrada aberrante de ciertas neuronas en el ciclo celular está asociada a la muerte neuronal. Por ello, hemos estudiado algunos de los mecanismos de control del ciclo celular y/o supervivencia, que pueden contribuir a la patología de la enfermedad de Alzheimer (EA), demencia frontotemporal (DFT) y la enfermedad de Parkinson, utilizando como modelo experimental linfocitos inmortalizados de pacientes y modelos neuronales de las distintas enfermedades. En relación a la EA, hemos detectado cambios en el control de proliferación y supervivencia celular, que en último término dependen de la señalización a través de  $Ca^{2+}$ /Calmodulina (CaM) interactuando con las rutas PI3K/Akt y ERK1/2. Hemos podido demostrar recientemente que la determinación de los niveles de CaM en linfocitos o plasma puede ser un biomarcador útil para el diagnóstico de la EA.

El término demencia lobar frontotemporal (DLFT) designa a un grupo heterogéneo de síndromes que comportan deterioro cognitivo, sintomatología motora, trastornos de comportamiento y de lenguaje con preservación inicial de la memoria. La mayor parte de los casos con historia familiar de DLFT presentan mutaciones en el gen *GRN*. Estas mutaciones

causan generalmente la haploinsuficiencia de progranulina. Estamos tratando de desvelar la influencia patogénica de mutaciones en *GRN* en DLFT. Para este fin, utilizamos células periféricas de pacientes portadores de una mutación en *GRN* c.709 1-G>A, así como células SH-SY5Y después de haber silenciado *GRN*. Nuestros resultados han desvelado un papel de la cascada Wnt5a/ERK1/2/CDK6/pRb en la patogénesis de DLFT (Figura 1). Estamos utilizando líneas linfoblásticas de pacientes de DGFT como plataforma para valorar la eficacia, a nivel pre-clínico, de drogas que interaccionan con esta cascada de señalización.



# Cellular and Molecular Basis of Alzheimer's Disease and other Dementias

Our lab is interested in mechanisms that cause cell death in disorders such as Alzheimer's disease, frontotemporal dementia and other neurodegenerative disorders. The work focuses on cell cycle dysfunction, apoptosis, mitochondrial impairment, oxidative damage, and protein degradation using in vivo models of neurodegeneration and in vitro culture of cells, including peripheral cells from patients.

The characteristic of neurodegenerative diseases is a progressive neuronal loss in certain brain regions. In the last years, it has been considered the hypothesis that the attempt of certain neurons to enter the cell cycle might cause neuronal death. The main goal of our research work is to study some of the mechanisms that control cell cycle progression and cell survival using immortalized lymphocytes from control individuals and patients suffering from Alzheimer's disease (AD), Frontotemporal dementia (FTD) and Parkinson disease. Regarding AD, we detected changes in the control of proliferation/cell death that ultimately depend on signaling through  $\text{Ca}^{2+}$ /

Calmodulin (CaM) interacting with the PI3K/Akt and ERK1/2 pathways. We detected higher levels of CaM in lymphoblasts derived from AD patients and demonstrated that determination of CaM levels in lymphocytes or plasma could be a biomarker for AD diagnosis.

The clinical symptoms associated with Frontotemporal lobar degeneration (FTLD) include behavior and personality changes, language disorders of expression and comprehension, with early preservation of memory. Mutations in the Progranulin (*GRN*) gene are the major cause of familial FTLD. Most of the pathogenic mutations described are the result

of a null allele, suggesting that *GRN* haploinsufficiency is a major pathogenic mechanism. We are trying to evaluate the pathogenic influence of mutations on the *GRN* gene in cell survival. Peripheral cells from carriers of *GRN* mutation c.709 1-G>A, as well as neuronal cells SH-SY5Y after silencing *GRN* are used as experimental models. Our work allowed us to unveil an important role of the Wnt5a/ERK1/2CDK6/pRb in FTLD pathogenesis (Figure 1). We are using lymphoblastoid cell lines from FTLD patients as a platform to test the therapeutic potential of certain drugs impacting this cascade, in the treatment of this disease.

## PGRN HAPLOINSUFFICIENCY

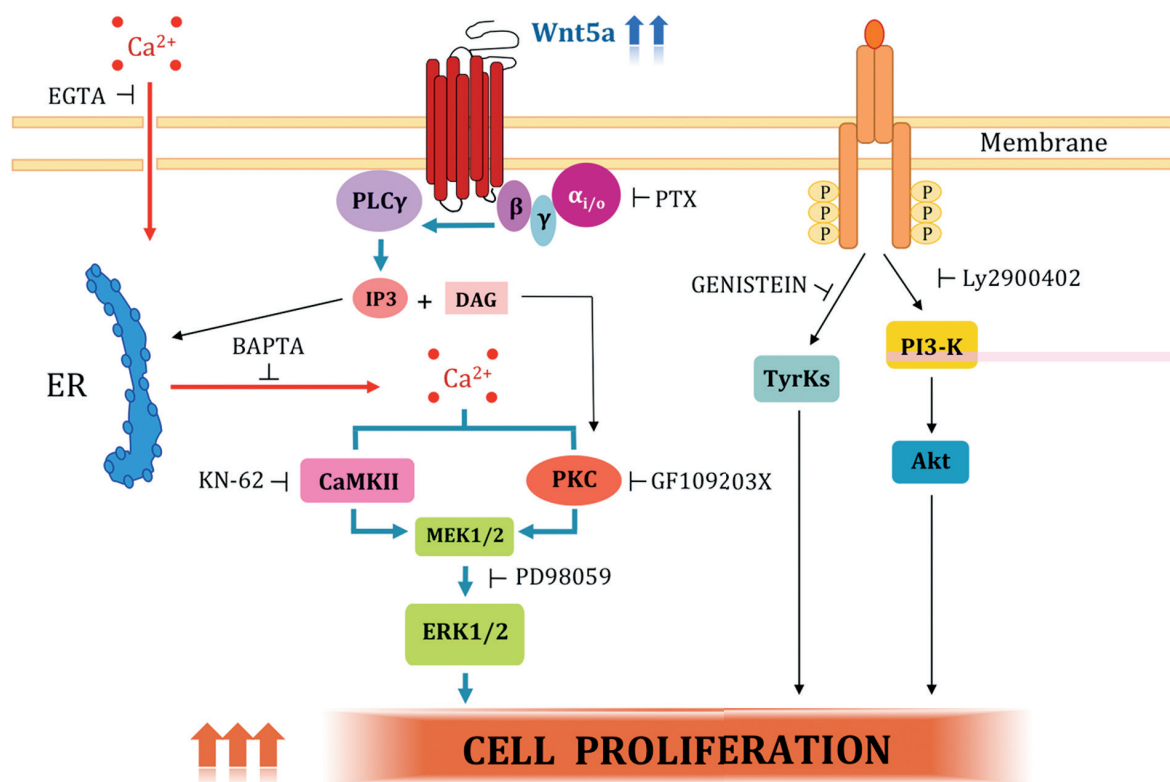


Figura 1 | Figure 1