

Flora de Pablo

Profesora de Investigación
fdepablo@cib.csic.es



MD, 1975
PhD, 1979
Universidad de Salamanca
Postdoctoral Visiting Fellow, 1980-1982
Visiting Scientist, 1984-1991
National Institutes of Health (Bethesda, USA)
Visiting Scientist, 1996
California Institute of Technology,
(Pasadena, California, USA)
Directora General, 2007
Instituto de Salud Carlos III
Investigadora Científica, 1991
Profesora de Investigación, 2003
CIB, CSIC

Enrique J. de la Rosa

Investigador Científico
ejdelarosa@cib.csic.es



PhD, 1984
Universidad Autónoma de Madrid
CBM, CSIC
Postdoctoral, 1986-1992
Instituto Max-Planck de Biología del Desarrollo
(Tübingen, Alemania)
Instituto Cajal, CSIC (Madrid)
Científico Titular, 1993
Investigador Científico, 2002
CIB, CSIC

Otros miembros | Other lab members:

Alberto M. Hernández Pinto
Patricia Vázquez Pérez
Ana M. Robles Lobo
Noemí L. Álvarez Lindo
Jose Luis Martínez San Martín
Cayetana Murillo Gómez
Ruth Blanco

Andrés De la Rocha
Beatriz Villarejo
María Platón
María Luisa Peláez
María Jesús Cano
Miguel Marchena

Investigadoras del equipo | Staff scientists:

Teresa Suárez
Catalina Hernández Sánchez

@ <http://www.cib.csic.es/es/grupo.php?idgrupo=20>

Laboratorio 3D: Desarrollo, Diferenciación y Degeneración

Perseguimos entender cómo se regula la proliferación, la diferenciación, la competición y la muerte celulares durante el desarrollo, y su alteración en procesos degenerativos del sistema nervioso. Para facilitar la traslación biomédica de nuestras observaciones, utilizamos modelos murinos de Retinosis pigmentaria y enfermedad de Alzheimer. Usando micropartículas nanoestructuradas, buscamos la monitorización de funciones celulares.

Hemos caracterizando la incidencia y regulación de la apoptosis y la autofagia, tanto durante el desarrollo del sistema nervioso, especialmente en la neurorretina, como en modelos neurodegenerativos. También abordamos los procesos de generación y reparación de roturas de doble hebra en el DNA, subyacentes a una fase temprana de muerte en neuronas recién

generadas. En modelos neurodegenerativos, basándonos en el potente efecto antiapoptótico de la proinsulina y en colaboración con *ProRetina Therapeutics S.L.* (*spin-o* impulsada por nuestro grupo), hemos logrado una nueva prueba de concepto en modelos animales de retinosis pigmentaria. Por otro lado, empleamos *Dictyostelium discoideum* para encontrar nuevas proteínas implicadas en los mecanis-

mos universales de diferenciación celular y estamos identificando los mecanismos moleculares que intervienen en la competición celular. Así mismo, estudiamos el papel de las catecolaminas, especialmente el papel del enzima Tirosina Hidroxilasa (TH), en la diferenciación de las células β pancreáticas, de los adipocitos marrones y en neuroinmunomodulación.

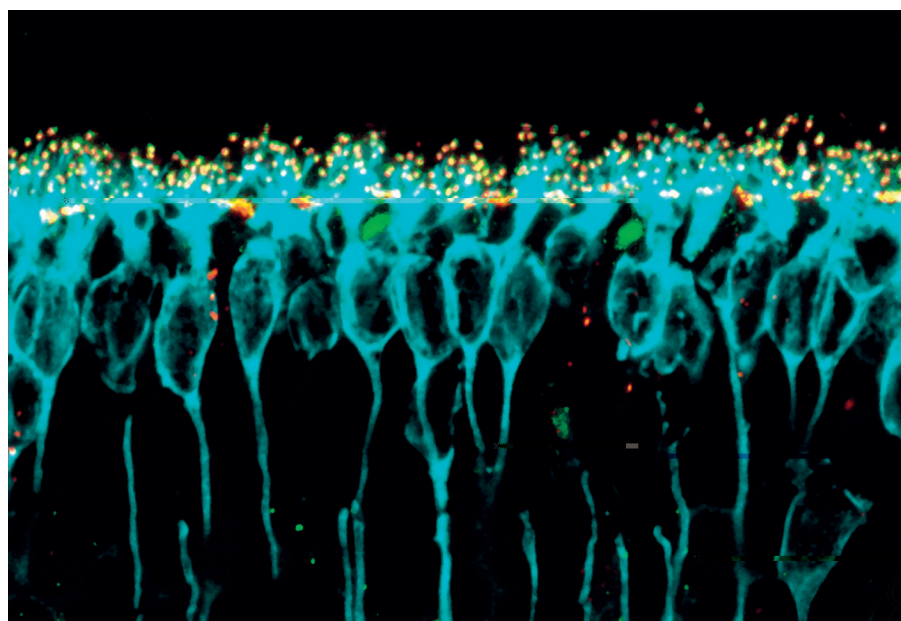
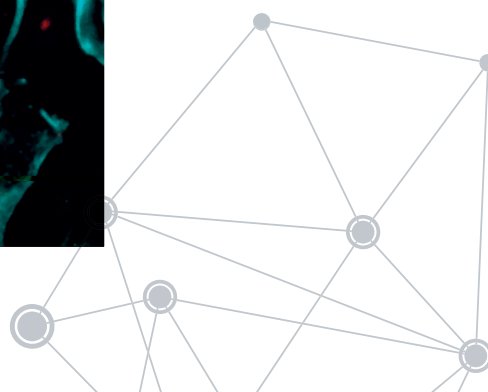


Figura 1 | Figure 1

En la retina, los fotorreceptores conectan sinápticamente con las neuronas bipolares (cian/anti-PKCa). Esta conexión puede visualizarse marcando una proteína pre-sináptica en la terminal axónica del fotorreceptor (verde/anti-basson) y una post-sináptica en la terminal dendrítica de la célula bipolar (rojo/anti-mGluR6). En la Retinosis Pigmentaria hay desestructuración temprana de pares sinápticos.

The retinal photoreceptors establish synapses with bipolar neurons (cyan/anti-PKCa). This connection is visualized labeling a presynaptic protein in the axonic terminal (green/anti-basson) and a postsynaptic protein in the dendritic terminal of the bipolar cell (red/ anti-mGluR6). The loss of structured synaptic pairs is an early histological sign, preceding cell death. (A.H.P. unpublished).



3D Lab: Development, Differentiation & Degeneration

Our research aims to understanding the regulation of cell proliferation, differentiation, competition and death during development, and their deregulation in degenerative diseases of the nervous system. We actively pursue the biomedical translation of our findings, therefore, we use murine models of Retinitis pigmentosa and Alzheimer disease. We also explore the possibility of using silicon microchips for monitoring cell functions.

We have characterized the incidence and regulation of apoptosis and autophagy in development and degenerative diseases of the nervous system, specially in the retina. We demonstrated that double DNA strand breaks are generated and repaired in retina, and these processes impact on the newly generated neurons death. Based on the potent antiapoptotic effect of proinsulin and in collaboration with *ProRetina Therapeutics S.L.* (*spin-o* promoted by our group), we have a new proof of concept in animal models of Retinitis pigmentosa. Additionally, we use *Dictyostellium discoideum* to find new proteins involved in the universal mechanisms of cell differentiation and we are identifying the molecular mechanisms implicated in cellular competition. Additionally, we are characterizing the role of catecholamines, particularly that of the enzyme Tyrosine Hydroxylase, in differentiation of the β cells of the pancreas, brown adipocytes and as neuroimmunomodulators.

Financiación | Funding

- SAF2013-41059-R (MINECO)
- CONSOLIDER-Ingenio 2010 CDS2010-00045 (MICINN)
- INNPACTO IPT-2011-0798-010000 (MICINN)
- BFU-BMC 2010-15868 (MICINN)
- SAF2010-21879-C02-01 (MICINN)

Publicaciones Seleccionadas Selected Publications

- Rodríguez-Muela N, Hernández-Pinto AM, Serrano-Puebla A, García-Ledo L, Latorre SH, de la Rosa EJ, Boya P. [2015] *Lysosomal membrane permeabilization and autophagy blockade contribute to photoreceptor cell death in a mouse model of retinitis pigmentosa*. *Cell Death Differ*. doi: 10.1038/cdd.2014.203.
- Vázquez P, Robles AM, De Pablo F, Hernández-Sánchez C [2014] *Non-neural tyrosine hydroxylase, via modulation of endocrine pancreatic precursors, is required for normal development of β cells in the mouse pancreas*. *Diabetologia* 57: 2339-2347.
- Garciandía A, Suárez T [2013] *The NMRA/NMRAL1 homologue PadA modulates the expression of extracellular cAMP relay genes during aggregation in Dictyostellium discoideum*. *Dev Biol* 381:411-422.
- Gómez-Martínez R, Hernández-Pinto AM, Duch M, Vázquez P, Zinoviev K, de la Rosa EJ, Esteve J, Suárez T, Plaza JA [2013] *Silicon chips detect intracellular pressure changes in living cells*. *Nat Nanotechnol* 8: 1517-1521.
- Martínez-Campos E, Hernández San Miguel E, López-Sánchez C, De Pablo F, Hernández-Sánchez C [2013] *Alternative splicing variants of proinsulin mRNA and the effects of excess proinsulin on cardiac morphogenesis*. *FEBS letters* 587:2272-2277.
- Galardi-Castilla M, Fernández-Aguado I, Suárez T, Sastre L [2013] *Mef2A, a homologue of animal Mef2 transcription factors, regulates cell differentiation in Dictyostellium discoideum*. *BMC Dev Biol* 13:12.
- Rodríguez-Muela N, Koga H, García-Ledo L, de la Villa P, de la Rosa EJ, Cuervo AM, Boya P [2013] *Balance between autophagic pathways preserves retinal homeostasis*. *Aging Cell* 12:478-488.
- Fernández-Sánchez L, Lax P, Isiegas C, Ayuso E, Ruiz JM, de la Villa P, Bosch F, de la Rosa EJ, Cuenca N [2012] *Proinsulin Slows Retinal Degeneration and Vision Loss in the P23H Rat Model of Retinitis Pigmentosa*. *Hum Gene Ther* 23:1290-1300.
- Arroba AI, Álvarez-Lindo N, Van Rooijen N, de la Rosa EJ [2011] *Microglia-mediated IGF-I Neuroprotection in the rd10 Mouse Model of Retinitis Pigmentosa*. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52:9124-9130.

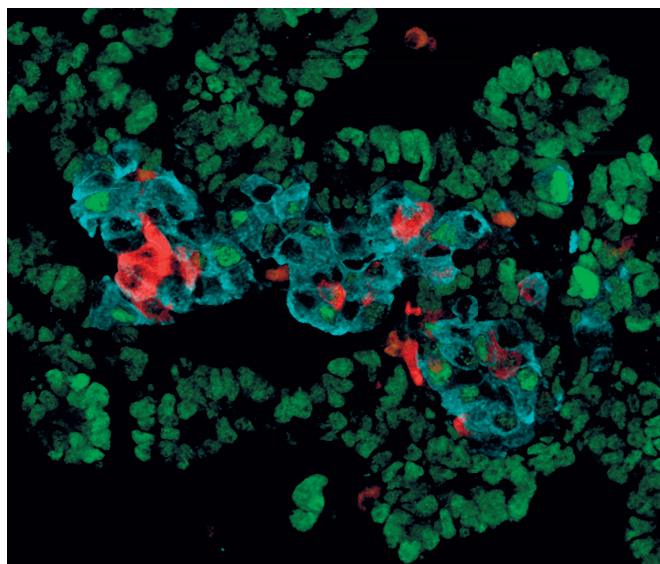


Figura 2 | Figure 2

El enzima de la ruta de síntesis de catecolaminas, tirosina hidroxilasa (TH), es necesaria para el desarrollo normal de las células β pancreáticas (Vázquez et al. *Diabetologia* 2014). La imagen confocal, un páncreas de embrión de ratón E12.5, muestra células Pdx1 positivas, inmunomarcadas en verde, las glucagón positivas en cian y las TH en rojo. Hay alta colocalización de TH y glucagón.

The enzyme of the catecholamine synthesis pathway, tyrosine hydroxylase (TH), is required for normal development of β -cells in the mouse pancreas (Vázquez et al. *Diabetologia* 2014). The image is a confocal micrograph from E12.5 mouse embryo pancreas. Pdx1 positive cells are immunostained in green, glucagon cells in cyan and TH cells in red. TH and glucagon cells showed high co-localization.

