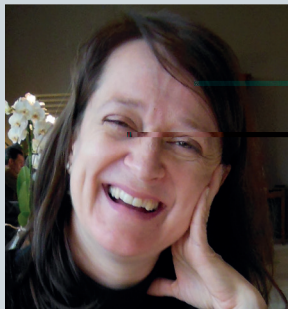


Patricia Boya

Científica titular
pboya@cib.csic.es



PhD, 2000

Universidad de Navarra

Postdoctoral, 2001-2005

CNRS (Paris, Francia)

University of Cambridge (UK)

Contrato, 2005-2009

Ramón y Cajal

Científica Titular, 2009

CIB, CSIC

Otros miembros | Other lab members:

Lorena Esteban Martínez

Raquel Gómez Sintés

Lucía García Ledo

Esther Seco Martín

Ana Serrano Puebla

Sergio Rivas Muñoz

Elena Sierra Filardi

<http://www.cib.csic.es/es/grupo.php?idgrupo=73>

Funciones de la Autofagia en la Fisiopatología de los Organismos

En nuestro laboratorio utilizamos modelos celulares y animales para comprender el papel de la autofagia en la fisiología y la patología de los organismos. Este es un proceso de degradación intracelular que permite la eliminación y el reciclaje de componentes celulares. Es una importante respuesta frente al ayuno nutricional, participa en la degradación de orgánulos celulares y permite la supervivencia en situaciones de estrés.

El interés de nuestro laboratorio se centra en entender por qué el proceso de la autofagia es esencial para mantener la homeostasis de las células y qué patologías subyacen a alteraciones de este mecanismo de degradación intracelular.

La importancia del proceso de autofagia queda patente por la letalidad embrionaria de animales deficientes en algunos de los genes Atg. En nuestro grupo estudiamos la relación de la autofagia con procesos esenciales para las células como la proliferación, diferenciación y la muerte celular. Hemos demostrado que este proceso es importante para la diferenciación neuronal ya que animales deficientes de autofagia no generan neuronas maduras y poseen defectos en neuritogenesis. Por otro lado hemos demostrado que la inducción temprana de la autofagia durante procesos neurodegenerativos supone una respuesta citoprotectora. Daño axonal producido *in vivo* en animales deficientes de autofagia aumenta los niveles de muerte celular y por el contrario la inducción farmacológica de este proceso retrasa el proceso de neurodegeneración. Estamos así mismo interesados en la relación de la autofagia con procesos de envejecimiento del sistema nervioso y hemos demostrado una disminución de la actividad de autofagia que podría en parte estar compensado por otros mecanismos de degradación lisosomal como la autofagia mediada por chaperonas.

Además y estrecha colaboración con empresas españolas estamos buscando nuevos productos que sean capaces de modular estos procesos. Hemos puesto a punto varios métodos de cribado para la determinación de nuevos compuestos que induzcan o bloqueen el proceso de autofagia y que puedan luego ser aplicados a la terapia para enfermedades humanas.

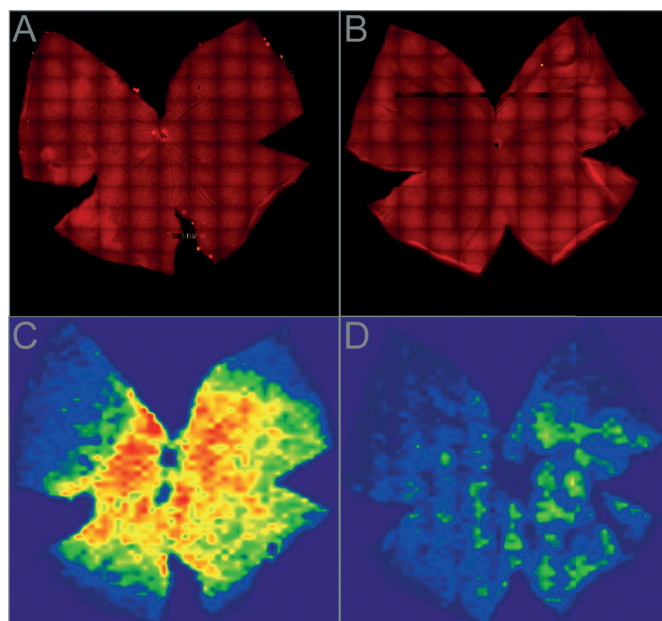


Figura 1 | Figure 1

Distribución de la población total del células ganglionares de la retina de ratón montada en plano y teñidas para el factor de transcripción Brn3a (A y B), y representación del mapa de isodensidades de número de células ganglionares (C y D).

Retinal ganglion cell distribution in mouse retinal flatmounts stained for the transcription factor Brn3a (A and B). Isodensity map of retinal ganglion cell numbers (C and D).



Roles of Autophagy in Health and Disease

In our group we use cellular and animal models to understand the role of autophagy in the physiology and pathology of organisms. Autophagy is an intracellular degradative process that allows the elimination and recycling of cellular constituents. This process is induced in many stress situations acting as a cytoprotective response.

We want to understand why the process of autophagy is essential to maintain cellular homeostasis and how deregulations in this mechanism can influence several pathological situations.

Animals deficient for several autophagy regulators, the Atg genes, die during embryonic development revealing the importance of this process to maintain cellular homeostasis. In our group we study the relationship of autophagy with essential processes of proliferation, differentiation and cell death. We have recently demonstrated that autophagy is essential for neuronal differentiation since autophagy-deficient animals generate reduced numbers of neurons *in vitro* and have defects in neurogenesis. We have also shown that autophagy is an early cytoprotective response during several neurodegenerative conditions. Axonal damage in autophagy-deficient animals increases cell death and conversely, pharmacological upregulation of this process increases neuronal survival. In addition we are interested in the role of autophagy during the aging process in the nervous system and have recently found a decrease in the activity of macroautophagy that seems to be partially compensated by an upregulation of other lysosomal pathways as chaperone mediated autophagy.

We also collaborate with several companies in the search of new autophagy regulators. We have developed several screening methods to find new autophagy inducers and inhibitors that could be used as new therapies for the treatment of human diseases.

Publicaciones Seleccionadas Selected Publications

- Esteban-Martínez L, Boya P. [2015] *Autophagic flux determination in vivo and ex vivo*. **Methods**. Jan 30. pii: S1046-2023(15)00014-6. doi: 10.1016/j.ymeth.2015.01.008.
- Rodríguez-Muela N, Hernández-Pinto AM, Serrano-Puebla A, García-Ledo L, Latorre SH, de la Rosa EJ, Boya P [2014] *Lysosomal membrane permeabilization and autophagy blockade contribute to photoreceptor cell death in a mouse model of retinitis pigmentosa*. **Cell Death Differ**. 2014 Dec 12. doi: 10.1038/cdd.2014.203.
- Gabandé-Rodríguez E, Boya P, Labrador V, Dotti CG, Ledesma MD [2014] *High sphingomyelin levels induce lysosomal damage and autophagy dysfunction in Niemann Pick disease type A*. **Cell Death Differ** 2014, Jan 31 (doi: 10.1038/cdd.2014.4).
- Boya P, Díaz-Meco MT, Rubinsztajn D, Sass M. [2014] *Autophagy researchers*. **Autophagy**. Mar;10(3):393-6. doi: 10.4161/auto.27581.
- Wang F, Bexiga MG, Anguissola S, Boya P, Simpson JC, Salvati A, Dawson KA. [2013] *Time resolved study of cell death mechanisms induced by amine-modified polystyrene nanoparticles*. **Nanoscale**. 2013 Nov 21;5(22):10868-76. doi: 10.1039/c3nr03249c.
- Boya P, Codogno P. [2013] *Cell biology: Recycling in sight*. **Nature**. 2013 Sep 5;501(7465):40-2. doi: 10.1038/501040.
- Boya P, Reggiori F, Codogno P. [2013] *Emerging regulation and functions of autophagy*. **Nat Cell Biol**. 2013 Jul;15(7):713-20. doi: 10.1038/ncb2788.
- Oeste CL, Seco E, Patton WF, Boya P, Pérez-Sala D [2012] *Histochem Cell Biol*. 2013 May;139(5):659-70. doi: 10.1007/s00418-012-1057-6.
- 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**. 2013 Jun;12(3):478-88. doi: 10.1111/acer.12072.
- Marta Mauro-Lizcano, Lorena Esteban-Martínez, Esther Seco, Ana Serrano-Puebla, Lucía García-Ledo, Claudia Figueiredo-Pereira, Helena L A Vieira and Patricia Boya [2014] *New method to assess mitophagy flux by flow cytometry*. **Autophagy**, in press. <http://dx.doi.org/10.1080/15548627.2015.1034403>.

Financiación | Funding

- i-link0701 (CSIC 2014-2015)
- SAF2012-36079 (MINECO 2013-2016)
- INNPACTO IPT-010000-2010-48 (MICINN 2010-2013)
- CONSOLIDER CDS2010-00045 (MICINN 2011-2016)
- DSM 2013-2014
- Provital 2013-2016

Figura 2 | Figure 2

Corte de una retina de ratón que expresa constitutivamente el marcador de autofagosomas LC3 unido a la proteína fluorescente GFP (tinción en verde). En rojo se han marcado las mitocondrias que se han teñido utilizando el anticuerpo para la proteína mitocondrial TOMM20, y en azul se observan los núcleos teñidos con el marcador para DNA DAPI.

Section of a retina from the GFP-LC3 mouse, an animal model that constitutively expresses the autophagosomal marker LC3 coupled to the fluorescent protein GFP in green. Mitochondria stained with TOMM20 are labelled in red and nuclei are revealed with the DNA marker DAPI in blue.

