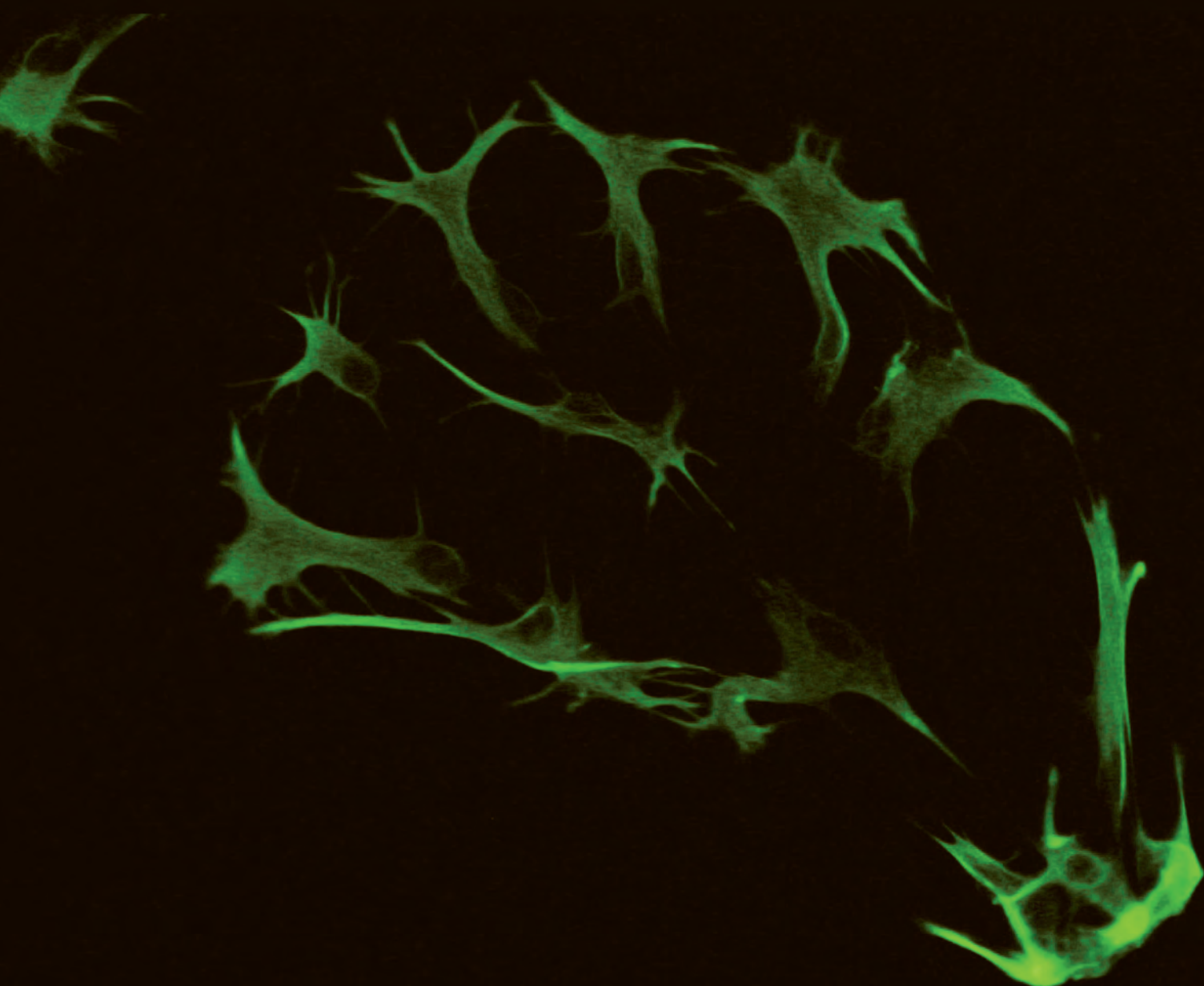


# Institut de Neurociències

Memoria 2004-2007





# **Institut de Neurociències**

**Memoria 2004-2007**

Fotografía de la cubierta:

Ballet de estrellas astrocitarias. Autora: Roser Masgrau Juanola.

Fotografía obtenida con un microscopio de fluorescencia del Instituto de Neurociencias.

Ha sido premiada en el Primer Concurso de Fotografía Científica de la UAB.

Coordinación:

Universitat Autònoma de Barcelona

Institut de Neurociències

Edifici M

08193 Bellaterra (Cerdanyola del Vallès). Spain

[i.neurociencies@uab.es](mailto:i.neurociencies@uab.es)

<http://servet.uab.es/neurociencies/>

Edición:

Universitat Autònoma de Barcelona

Servei de Publicacions

Edifici A

08193 Bellaterra (Cerdanyola del Vallès). Spain

[sp@uab.cat](mailto:sp@uab.cat)

<http://publicacions.uab.es/>

Impresión:

Edugraf

Diputació, 343

08009 Barcelona

Impreso en España. Printed in Spain

Depósito legal: B-xxxxxx-2009

## ÍNDICE

Presentación .....	7
Servicios del Institut de Neurociències .....	9
Órganos de Gobierno .....	13
Seminarios organizados por el INC .....	14
Proyectos .....	17
Grupos de Investigación .....	19
Índice alfabético .....	109



## PRESENTACIÓN

Me es muy grato poder presentar la primera memoria científica del Institut de Neurociències de la Universitat Autònoma de Barcelona (INC-UAB). En ella podrán encontrar el compendio de las actividades realizadas entre los años 2004 i 2007. Durante este período, el INC-UAB ha seguido desarrollando los tres aspectos sobre los que gira la actividad de sus investigadores: la actividad científica, la actividad docente y la divulgación. Gracias a la dedicación del personal del INC-UAB, podemos constatar en esta memoria la calidad de las actividades realizadas durante este período. Sin embargo, todavía queda mucho por hacer. El INC-UAB tiene que seguir progresando. Posiblemente requiera de una reforma de sus estructuras internas y de una mayor inversión en infraestructuras para poder alcanzar el grado de excelencia que todos deseamos, para que pueda convertirse en un centro de referencia internacional en la investigación en neurociencias. Pero tenemos confianza en que la labor realizada durante estos años nos ha situado mucho más cerca de este objetivo y espero que así sea reconocido por todos los ámbitos que pueden ayudarnos a alcanzarlo en el futuro.

El INC-UAB nació en el año 2003 con el objetivo de aglutinar los grupos existentes en la UAB que se dedicaban a la investigación en neurociencias y que venían desarrollando su labor en diferentes departamentos universitarios. De este modo, se generó una estructura multidisciplinaria única en un centro de investigación en neurociencias del Estado, pero que carecía de colaboraciones estrechas entre sus miembros. En los últimos años se ha pretendido fomentar la colaboración entre los grupos del INC-UAB para poder aprovechar esa multidisciplinariedad en el enfoque de proyectos más ambiciosos. En paralelo, el INC-UAB ha seguido una política activa de incorporación de investigadores aprovechando los programas de reincorporación para poder reforzar líneas de investigación y permitir la puesta en marcha de nuevos proyectos. En la actualidad hay 22 grupos que tienen adscrita su actividad investigadora al INC-UAB. Otros 8 grupos tienen una adscripción parcial de su investigación al INC-UAB. Del núcleo central de 22 grupos, hay 8 que se han incorporado durante el período 2004-2007 al INC-UAB, lo que supone alrededor del 40 % del número de grupos actual con dedicación plena al INC-UAB. En total, el INC-UAB cuenta con 129 investigadores con dedicación completa, de los cuales 47 son de plantilla, mientras que 9 son contratados postdoctorales y 63 son investigadores predoctorales. Hay, además, 20 técnicos de laboratorio o servicios.

El INC-UAB focaliza su investigación en programas de investigación que se han definido alrededor de tres ejes principales:

- a) La potencialidad de los grupos ya existentes y de sus líneas de investigación.
- b) La visualización y definición de hacia donde se mueve la investigación en neurociencias.
- c) El acercamiento de la investigación básica a la comprensión de los mecanismos implicados en algunas de las patologías de sistema nervioso.

Teniendo en cuenta estos parámetros, el INC-UAB ha definido tres programas científicos alrededor de los cuales se centra la investigación que está desarrollándose actualmente:

Programa científico 1. Fundamentos celulares y moleculares de los procesos neurodegenerativos.

Programa científico 2. Neurociencia regenerativa y reparativa.

Programa científico 3. Modulación de procesos cognitivos y emocionales.

Un aspecto muy importante a la hora de desarrollar nuestros programas científicos es la coordinación con los grupos de investigación existentes en los hospitales vinculados a la UAB. En este sentido, ya se han realizado jornadas conjuntas con el Hospital de la Vall d'Hebron y con el Hospital de la Santa Creu i de Sant Pau. Con estos hospitales y con el Hospital Germans Trias i Pujol se ha comenzado a elaborar un protocolo para poder coordinar la investigación de carácter más básico que se realiza en nuestro centro con la investigación que se realiza

en los institutos de investigación de los mencionados hospitales.



En lo referente a la producción científica, he de constatar la evolución muy favorable que se ha seguido durante los últimos años. Mientras que el número total de artículos científicos sometidos a la evaluación por pares que han sido publicados se ha mantenido constante, alrededor de 60 por año (por ejemplo, 58 en el año 2002, 62 en el 2004, 64 en el 2006 y 73 en el 2007), sí que se ha observado un incremento del factor de impac-

to medio (Science Citation Index) a lo largo de los años. Así, podemos observar que se ha pasado de un factor de impacto promedio de 3,47 en el año 2001 a uno de 4,01 en el año 2004, y que en el 2007 se alcanzó un valor de 4,42. Este dato nos indica que, manteniendo el número anual constante, cada año se han ido publicando los artículos en revistas de mayor prestigio. De hecho, el factor de impacto promedio por artículo es similar al que tienen otros centros de investigación en neurociencias estatales con mayor tradición. El aumento en los indicadores de calidad de la producción científica ha sido paralelo al aumento del volumen de recursos captados en convocatorias de financiación competitivas. Desde 1.333.000 euros captados en el 2003, se ha pasado a más de 3.500.000 millones en el año 2007. En la actualidad existen 55 proyectos de investigación en curso, lo que indica que como promedio cada grupo de investigación tiene 2,5 proyectos vigentes. Creo que este aumento en la captación de recursos de convocatorias competitivas es también un buen reflejo de la calidad de la investigación que desarrollan los grupos de investigación del INC-UAB.

Pero la actividad del INC-UAB no se ha limitado a la vertiente investigadora –su principal actividad, por otro lado–, sino que también ha desarrollado una amplia labor docente como corresponde a su estatus de instituto universitario. Por ejemplo, en el año 2003 se generaron 15 tesis y trabajos de experimentación y en el año 2007 se generaron 23. Por otro lado, los investigadores del INC-UAB han sido los responsables de la docencia impartida en el programa de doctorado de Neurociencias de la UAB. Programa de doctorado que ha tenido la mención de calidad expedida por el Ministerio de Educación y Ciencia en el último quinquenio y que será sustituido a partir del próximo año por el máster de Neurociencias de la UAB, que ha sido diseñado desde el propio INC-UAB.



El INC-UAB también ha querido fomentar la divulgación científica y ha organizado múltiples seminarios, jornadas y simposios. Durante los cuatro años de actividad que se reflejan en esta memoria, se han organizado 57 seminarios científicos, dos jornadas abiertas en las que se ha divulgado la actividad de los grupos de investigación (años 2005 y 2007) y un simposio internacional sobre la enfermedad de Alzheimer (año 2006).

No puedo dejar de agradecer la extensa labor realizada por los responsables de los servicios técnicos de apoyo a la investigación y de la administración del INC-UAB. A pesar de que todavía no están plenamente dimensionados, han conseguido, a base de dedicación y eficacia, que el centro funcione adecuadamente en las áreas de su influencia.

En resumen, el compendio de actividades que presentamos no hubiera sido posible sin el esfuerzo y la dedicación de todos los miembros del INC-UAB. Han sido ellos los que han transmitido su vitalidad al centro y han conseguido que, a pesar de su juventud y de las carencias estructurales, el nivel científico haya aumentado hasta convertirse en un centro equiparable al resto de centros nacionales dedicados a la investigación en neurociencias.

José Rodríguez Álvarez  
Director

## SERVICIOS DEL INSTITUT DE NEUROCIÈNCIES

Los servicios comunes del INC facilitan a los investigadores la realización de aproximaciones experimentales diferentes a su especialización más directa, lo que permite enfoques multidisciplinarios que mejoran la calidad y la velocidad de ejecución de los trabajos de investigación. A través de los servicios es factible obtener resultados de forma más rápida y fiable para los grupos.

### Funciones

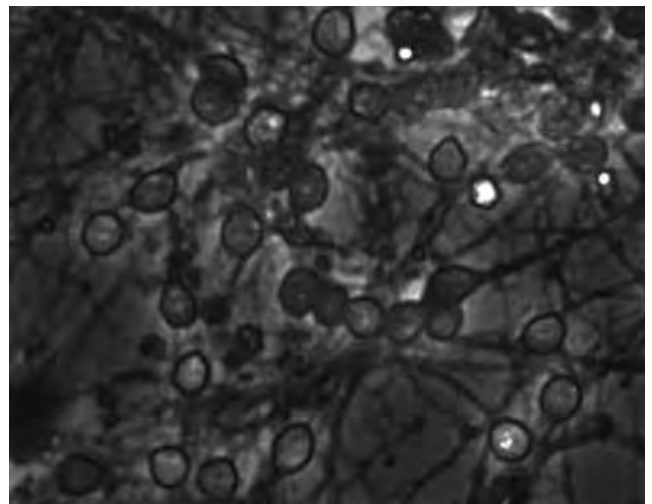
- Realización de procedimientos experimentales por parte del técnico especialista.
- Mantenimiento y coordinación de uso de aparatos comunes del INC correspondientes a su especialidad.
- Coordinación de la utilización de los equipos.
- Velar por la disponibilidad de material fungible y la eliminación correcta de los residuos generados.
- Realización/coordinación de las tareas básicas de mantenimiento (limpieza, calibración...).

Actualmente, el INC cuenta con dos servicios en marcha: el de cultivos de células y el laboratorio de histología.

### Servicio de cultivos celulares

En el caso del laboratorio de cultivos están incluidas las siguientes técnicas:

- Cultivos primarios
  - Neuronas granulares
  - Neuronas corticales
  - Neuronas hipocampales
  - Astrocitos de córtex y cerebelo
  - Microglia de mesencéfalo



- Mantenimiento de líneas celulares y almacenamiento en N<sub>2</sub>
- Facilitación de líneas celulares
- Test de micoplasma

Se puede ampliar la oferta en respuesta a necesidades específicas de cualquier grupo de investigación.

**Equipo disponible para el servicio de cultivos celulares:**

- 6 cámaras de flujo laminar vertical
- 1 cámara de flujo laminar horizontal
- 2 lupas para realizar disecciones
- 10 incubadoras de CO<sub>2</sub> distribuidas en dos salas de cultivos; cuatro de ellas pertenecen a la sala de primarios y seis, a la sala de líneas celulares
- 3 microscopios invertidos de contraste de fases. Leica y Nikon
- 2 centrifugas

Responsable:  
Cristina Gutiérrez Salvador  
inc.cultius@uab.cat

## Servicio de histología

Las técnicas que ofrece el laboratorio de histología incluyen:

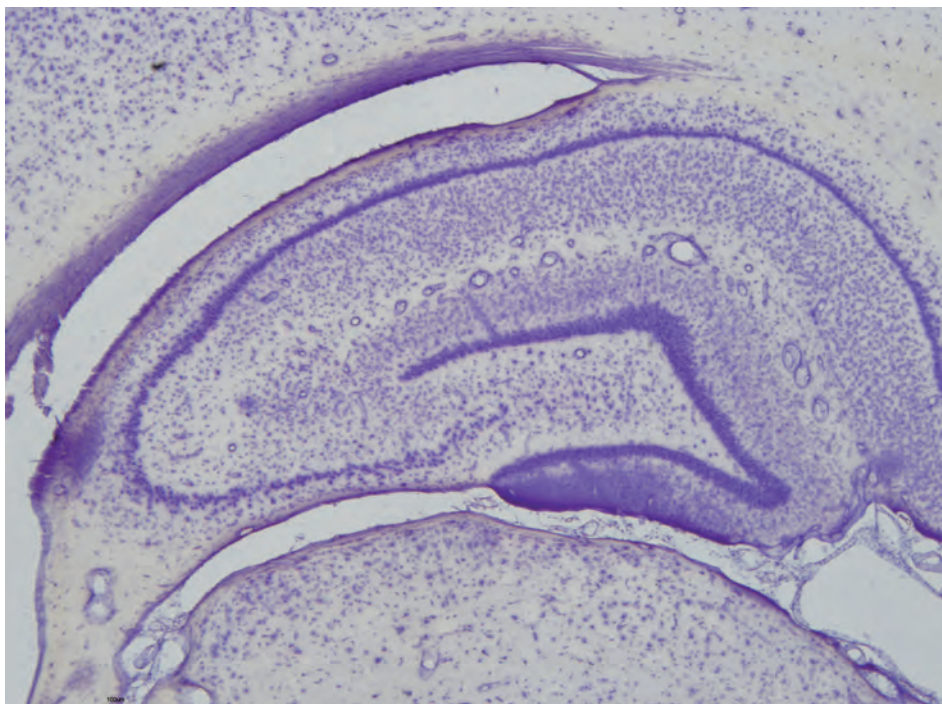
- Fijación por perfusión cardíaca
- Procesamiento histológico de inclusión en parafina
- Procesamiento histológico para congelación
- Microtomía i criotomía
- Tinciones (hematoxilina-eosina, tinción de Nissl/azul de toluidina)
- Técnicas histoquímicas e inmunohistoquímicas
- Así mismo, el servicio es responsable del mantenimiento y asesoramiento de microscopios para campo claro, fluorescencia y contraste de interferencia diferencial, propiedad del INC.

Se puede ampliar la oferta en respuesta a necesidades específicas de cualquier grupo de investigación.

### Equipo disponible para el servicio de histología:

- Estación formadora de bloques
- Baños de parafina = baños de flotación (2)
- Microtomo de rotación motorizado
- Placa calefactada
- 2 microtomos criostáticos / criostatos motorizados
- Sistema de inmunotinción: permite la realización de tinciones neurohistológicas e inmunohistoquímicas de forma automática, lo que aumenta la reproducibilidad. Se pueden procesar hasta 48 muestras y hacer distintos marcajes a la vez.
- 2 ultracongeladores
- 1 estufa/incubadora
- 2 microscopios: Nikon Eclipse (90i y 50i)

Responsable:  
Mar Castillo Ruiz  
inc.histologia@uab.cat



## ÓRGANOS DE GOBIERNO

### Dirección

José Rodríguez Álvarez, director

Enrique Claro Izaguirre, vicedirector

### Comisión ejecutiva

José Rodríguez Álvarez

Enrique Claro Izaguirre

Antonio Armario García

Joan X. Comella Carnicé

Melchor Cruz Murillo

Raúl Delgado Morales

Isabel Fernández Nicieza

Elena Galea Rodríguez de Velasco

Jesús Giraldo Arjonilla

Berta González de Mingo

Ignacio Morgado Bernal

Xavier Navarro Acebes

Albert Quintana Romero

Mercedes Unzeta López

### Equipo de dirección

José Rodríguez Álvarez

Enrique Claro Izaguirre

Antonio Armario García

Joan X. Comella Carnicé

Elena Galea Rodríguez de Velasco

Berta González de Mingo

Ignacio Morgado Bernal

## ADMINISTRACIÓN

Melchor Cruz Murillo, gestor

Isabel Fernández Nicieza, administrativa

Carlos Rodríguez Escuredo, auxiliar administrativo

## PERSONAL TÉCNICO

Mar Castillo Ruiz, técnica del servicio de cultivos celulares

Cristina Gutiérrez Salvador, técnica del servicio de histología

## SEMINARIOS ORGANIZADOS POR EL INC

### 2004

- 13 de febrero  
*Papel fisiopatológico de los adrenoceptores ALFA 1D constitutivamente activos*  
M. Pilar D'Ocon  
Universitat de València
- 4 de marzo  
*Experimental insights into pathogenic mechanisms of cerebral amyloid  $\beta$ -protein angiopathies*  
William E. Van Nostrand  
Department of Medicine Stony Brook University. Nueva York
- 25 de marzo  
*Information processing in the Basal Ganglia*  
Jean-Michel Deniau  
Collège de France. París
- 30 de abril  
*Re-Zinking ischemia*  
Stefano Sensi  
University of California, Irvine. Università Gabriele D'Annunzio, Chieti. Italia
- 30 de abril  
*The problem of prognosis after early brain injury. A case of professional delayed development?*  
David Johnson  
Royal Hospital for Sick Children. Edimburgo. Escocia
- 12 de noviembre  
*El laberinto de la neuroanatomía cuantitativa. Dédalo... y Ariadna*  
Carlos Avendaño  
Departamento de Morfología. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid

### 2005

- 6 de mayo  
*Modulación talámica de los ganglios basales*  
José Luis Lanciego  
Universidad de Navarra
- 13 de mayo  
*La complejidad de las interacciones astrocito-motoneurona en la esclerosis lateral amiotrófica*  
Luis Barbeito  
Instituto Clemente Estable. Montevideo. Uruguay
- 20 de mayo  
*Adicción a los opiáceos: implicación de los sistemas dopaminérgico y glutamatérgico en la recaída*  
José Miñarro  
Facultat de Psicologia. Universitat de València
- 27 de mayo  
*Paper neuroprotector del sistema noradrenérgico central*  
Elena Galea  
Investigadora ICREA. Institut de Neurociències. Universitat Autònoma de Barcelona
- 6 de junio

*Regulación de la respuesta a la luz en células fotorreceptoras de la retina*

Ana Méndez

Zilkha Neurogenetic Institute. University of Southern California

- 7 de junio  
*Lipidomics: some comments on a science where your diet may override your genes*  
Ephraim Yavin  
The Weizmann Institute of Science Rehovot. Rehovot (Israel)
- 8 de junio  
*Lipid asymmetry in cell function and in signal transduction*  
Annette Brand-Yavin  
The Weizmann Institute of Science Rehovot. Rehovot (Israel)
- 10 de junio  
*Papel de las presenilinas en la neurodegeneración de la enfermedad de Alzheimer*  
Carlos Saura  
Investigador Programa Ramón y Cajal. Institut de Neurociències. Universitat Autònoma de Barcelona
- 23 de junio  
*Modulación subcortical del bulbo olfatorio*  
Francisco J. Martínez Guijarro  
Universitat de València
- 1 de julio  
*Neuroinflamación y patologías desmielinizantes: aproximaciones terapéuticas*  
Carmen Guaza  
Instituto Cajal, CSIC. Madrid
- 30 de setiembre  
*AMPK ¿Nuevas funciones para el superregulador metabólico?*  
José Manuel López  
Investigador Programa Ramón y Cajal. Institut de Neurociències. Universitat Autònoma de Barcelona
- 4 de octubre  
*Ganglios basales y aprendizaje y memoria*  
Claudio Da Cunha  
Universidad Federal del Paraná. Curitiba. Brasil
- 3 de noviembre  
*Protease nexin-2/amyloid  $\beta$ -protein precursor limits cerebral thrombosis: keeping with the flow*  
William E. Van Nostrand  
Department de Medicina. Stony Brook University. Nueva York
- 25 de noviembre  
*Molecular determinants of learning and memory deficits in the 3xTgAD mice: reversal by immunotherapy*  
Frank M. LaFerla  
Department of Neurobiology and Behavior. University of California, Irvine
- 2 de diciembre  
*Fosforilando por el cerebro: papel de nuevas proteínas kinasas en neuronas*  
José Miguel Lizcano  
Investigador Programa Ramón y Cajal. Institut de Neurociències. Departament de Bioquímica i Biologia Molecular. Universitat Autònoma de Barcelona



## 2006

- 3 de enero  
*Neurodegeneration in X-adrenoleukodystrophy mouse models: lipids, stress and therapy*  
Aurora Pujol  
Institut de Recerca Oncològica (IRO). Barcelona
- 27 de enero  
*Multi-functional drugs for various CNS targets in the treatment of neurodegenerative disorders*  
Moussa B. H. Youdim  
Eve Topf and National Parkinson Foundation Centers  
Department of Pharmacology. Technion-Faculty of Medicine. Haifa. Israel
- 17 de febrero  
*Receptors acoblats a proteïnes G: reconeixement de lligands i activació del receptor*  
Leonardo Pardo  
Unitat de Bioestadística. Facultat de Medicina. Institut de Neurociències. Universitat Autònoma de Barcelona
- 3 de marzo  
*Las p38 MAP kinasas en las enfermedades neurodegenerativas*  
Ana Cuenda  
Departamento de Bioquímica. Universidad de Cáceres. Protein Phosphorylation Unit. Medical Research Council. Dundee. Reino Unido
- 24 de marzo  
*Alteracions del metabolisme energètic en la malaltia de Huntington: paper de la senyalització via PKA i Akt*  
Silvia Ginés  
Departament de Biologia Cel·lular i d'Anatomia Patològica. Facultat de Medicina. Universitat de Barcelona
- 7 de abril  
*El laberint de les citoquines en la inflamació cerebral: estudis amb animals transgènics*  
Albert Quintana  
Departament de Biologia Cel·lular, de Fisiologia i d'Immunologia. Facultat de Ciències. Institut de Neurociències. Universitat Autònoma de Barcelona
- 28 de abril  
*Neurogènesi adulta en mamífers*  
José Manuel García Verdugo  
Institut Cavanilles de Biodiversitat i Biologia Evolutiva i Departament de Parasitologia i Biologia Cel·lular. Universitat de València
- 19 de mayo  
*Immune surveillance and response in injured brain: what are the signals?*  
Gennadij Raivich  
Department of Anatomy, Obstetrics and Gynaecology. University College London. Reino Unido
- 2 de junio  
*Procesamiento de la información sináptica por los astrocitos*  
Alfonso Araque  
Instituto Cajal de Madrid
- 23 de junio  
(Sesión temática sobre la neurobiología de la adicción)  
*Evaluación de las propiedades reforzantes del éxtasis en*

*ratón. Implicación del transportador de serotonina*

José Manuel Trigo

Universitat Pompeu Fabra. Barcelona

*Regulation of addictive behavior by neuroadaptations in the mesolimbic dopamine system*

David Self

Department of Psychiatry. University of Texas. Southwestern Medical Center. Dallas. EUA

- 13 de julio  
*Cytokine-signalling in CNS inflammation and disease*  
Iain L. Campbell  
Scholl of Molecular and Microbial Biosciences. University of Sidney. Australia
- 14 de julio  
*The puzzling roles of CXCR3 and its chemokine ligands in CNS inflammation*  
Iain L. Campbell  
Scholl of Molecular and Microbial Biosciences. University of Sidney, Australia
- 8 de setiembre  
*Bases neuroquímicas i neuroanatòmiques de la vulnerabilitat o la protecció a la sensibilització a l'amfetamina*  
Marc Guitart-Masip  
Unitat de Psicologia Mèdica. Departament de Psiquiatria i de Medicina Legal. Institut de Neurociències. Universitat Autònoma de Barcelona
- 20 d'octubre  
*Implicació del GMPc en la regulació del citoesquelet en cèl·lules glials*  
Mariela Borán  
Institut de Biotecnologia i Biomedicina. Universitat Autònoma de Barcelona
- 10 de noviembre  
*Dolor neuropàtic: mecanismes moleculars i electrofisiològics*  
Jordi Serra Catafau  
Unitat de Dolor Neuropàtic. Hospital General de Catalunya i Grup de Neuroplasticitat i Regeneració. Institut de Neurociències. Universitat Autònoma de Barcelona
- 1 de diciembre  
*Funció dels receptors de mort i els seus moduladors en el sistema nerviós*  
Joan X. Comella  
Departament de Ciències Mèdiques Bàsiques. Laboratori de Recerca. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida
- 15 de desembre  
*Genética del aprendizaje y la memoria*  
Sandra Peña  
Directora del Departamento de Biología Molecular. Universidad de Puerto Rico

## 2007

- 12 de enero  
*Regulation of neuronal survival: lessons from cerebellar granule cells*  
José Rodríguez-Álvarez  
Director. Institut de Neurociències. Universitat Autònoma de Barcelona

- 19 de enero  
*Molecular mechanisms of neuron-glia interactions*  
Gabriel Corfas  
Neurobiology Program. Children's Hospital and Department of Neurology. Harvard Medical School. Boston. EUA
- 9 de febrero  
*Efecto de la exposición crónica al alcohol en el sistema nervioso central: cambios morfológicos y reactividad glial*  
Alicia Brusco  
Instituto de Biología Celular y Neurociencias «Profesor E. De Robertis»  
Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires. Argentina.
- 20 de febrero  
*Almonds and oxidative stress: implications for promoting health*  
Jeffrey Blumberg  
Antioxidants Research Laboratory, Jean Mayer USDA Human Nutrition Research Center on Aging, Friedman School of Nutrition Science and Policy Tufts, University of Boston. EUA
- 23 de febrero  
*Modulación de la transmisión sináptica durante la hipoxia: importancia de la interacción neurona-glia*  
Eduardo Daniel Martín  
Departamento de Ciencias Médicas. Facultad de Medicina. Universidad de Castilla-La Mancha. Albacete
- 16 de marzo  
*Heteromerització de receptors d'adenosina: un mecanisme de control de la neurotransmissió glutamatèrgica en l'estriat*  
Francisco Ciruela  
Departament de Bioquímica i de Biologia Molecular. Facultat de Biologia. Universitat de Barcelona
- 13 de abril  
*TAT-runner o somien les cèl·lules trabeculars en lamelipodis electrònics*  
Miguel Morales  
Laboratori de Neurofisiologia. IDIBAPS. Facultat de Medicina. Universitat de Barcelona
- 27 de abril  
*Estrés oxidativo en la muerte programada neuronal: papel de la NADPH-oxidasa*  
Julio Morán  
Departamento de Neurociencias. Instituto de Fisiología Celular. Universidad Nacional Autónoma de México
- 18 de mayo  
*El óxido nítrico y la plasticidad sináptica en el cerebro adulto*  
Bernado Moreno López  
Área de Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad de Cádiz
- 21 de junio  
*Neural stem cells and ischemic stroke*  
Zaal Kokaia  
Laboratorio de Biología Celular de Células Madre. Universidad de Lund. Suecia
- 13 de julio  
*Translational control of cell cycle*  
Raúl Méndez  
Programa d'Expressió Gènica. Centre de Regulació Genòmica (CRG). Barcelona
- 7 de setiembre  
*Noves estratègies terapèutiques en la malaltia de Parkinson*  
José Aguilera  
Institut de Neurociències y Departament de Bioquímica i de Biologia Molecular. Universitat Autònoma de Barcelona
- 17 de setiembre  
*New vistas in astrocyte biology: plastic responses relevant to cytoprotective mechanisms*  
Philip Beart  
Brain Injury & Repair Group. Howard Florey Institute. University of Melbourne. Australia
- 5 de octubre  
*Cannabinoides como posibles agentes antitumorales en gliomas*  
Guillermo Velasco  
Departamento de Bioquímica y de Biología Molecular. Facultad de Biología. Universidad Complutense de Madrid
- 26 de octubre  
*Patogénesis y reversibilidad de la enfermedad de Huntington*  
José Javier Lucas  
Centro de Biología Molecular «Severo Ochoa», CSIC y Universidad Autónoma de Madrid
- 16 de noviembre  
*Estratègies de teràpia gènica per a malalties del sistema nerviós*  
Assumpció Bosch  
Centre de Biotecnologia Animal i Teràpia Gènica (CBATEG). Universitat Autònoma de Barcelona
- 14 de diciembre  
*Nova funció de la subunitat  $\beta 1$  de la guanilil ciclase sensible a òxid nítric: regulació del cicle cel·lular per interacció amb els cromosomes*  
Maria Antònia Baltrons  
Institut de Neurociències e Institut de Biotecnologia i Biomedicina. Universitat Autònoma de Barcelona

## JORNADAS CIENTÍFICAS DEL INC

- 27 de enero de 2006
- 14/15 de junio de 2007

## SIMPOSIO INTERNACIONAL

- 29/30 de setiembre de 2007  
*Avenços en la malaltia d'Alzheimer*



## PROYECTOS

Volumen de ingresos generados por investigación básica y aplicada	euros
Año 2004	2.647.379,94
Año 2005	3.437.861,55
Año 2006	2.983.606,46
Año 2007	3.012.000,00

### Proyectos de investigación adjudicados por año

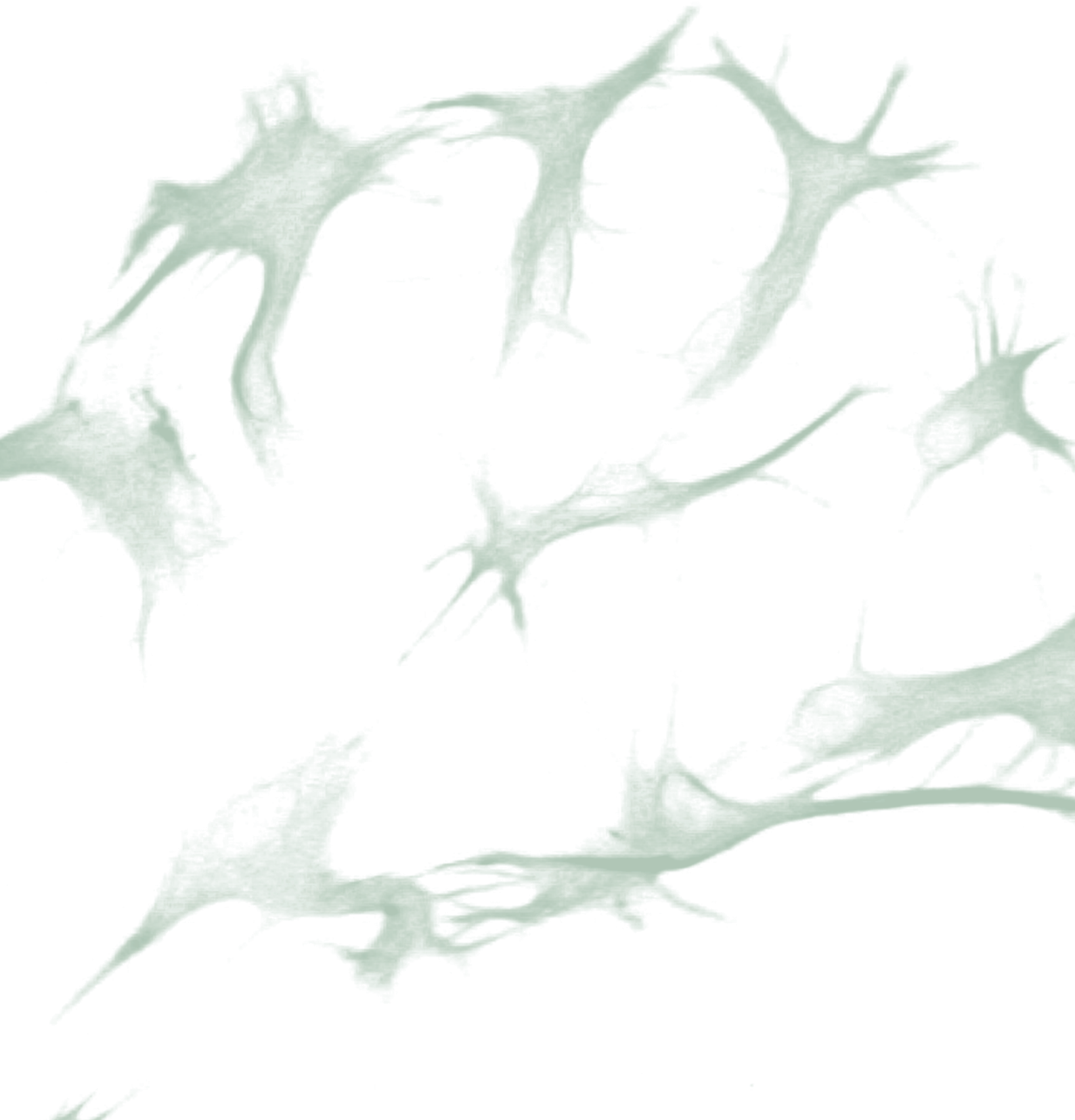
Año 2004	15
Año 2005	25
Año 2006	29
Año 2007	16
<b>Total</b>	<b>85</b>

### Entidades financiadoras de proyectos

Ministerio de Educación y Ciencia	61
Ministerio de Sanidad y Consumo	20
Ministerio de Industria, Turismo y Comercio	1
Generalitat de Catalunya	29
Marató TV3	7
Universitat Autònoma de Barcelona	8
Comunidad Europea	9
Convenios con fundaciones e industrias	10
<b>Total</b>	<b>145</b>



## Grupos de investigación





## MIEMBROS DEL EQUIPO

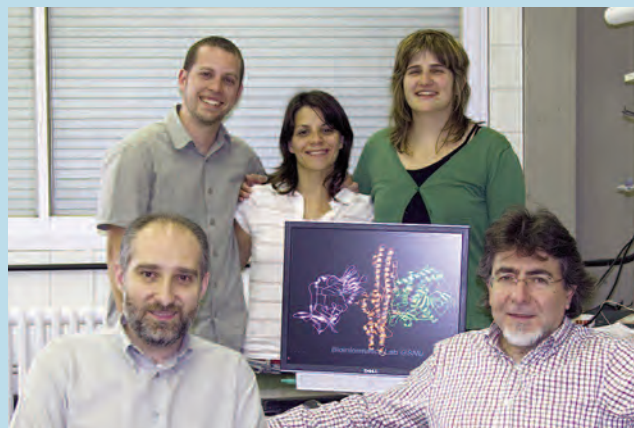
### MEMBERS OF RESEARCH TEAM

Investigador principal / Main researcher:

José Aguilera Ávila

*Profesor titular de universidad / Associate professor*

- Investigador *senior*: Carles Gil Giró  
*Profesor agregado / Associate professor*
- Roger Cubí Piqué  
*Profesor asociado / Assistant professor*
- Mireia Herrando Grabulosa  
*Técnica de soporte a la investigación / Research technician*
- Natalia Moreno Galarza  
*Profesora asociada / Assistant professor*



## OBJETIVOS ESTRATÉGICOS

Las neurotoxinas clostridiales producen patologías graves como el tétanos y el botulismo. Sin embargo, nuestro grupo estudia el potencial farmacológico del miembro más inexplorado, la toxina tetánica, y en especial del fragmento atóxico C-terminal de la cadena pesada (Hc-TeTx). El Hc-TeTx, por sus características de unión, internalización y transporte retroaxonal, podría utilizarse como vehículo de fármacos al SNC. Además, nuestro grupo ha descrito la acción neurotrófica de este fragmento como modulador selectivo del transporte de serotonina –por tanto, antidepresivo potencial–, así como su capacidad protectora frente a diversos agentes inductores de estrés neuronal. Resultados *in vivo* e *in vitro* nos animan a proponer al Hc-TeTx como neuroprotector en patologías neurodegenerativas y a estudiar los mecanismos de transducción de señal ligados a la capacidad trófica del fragmento.

## STRATEGIC OBJECTIVES

Clostridial neurotoxins produce severe pathologies, such as tetanus and botulism. In spite of this, our Group studies the pharmacological potential of the most unexplored member of the family, the tetanus toxin, and especially of the non-toxic C-terminal fragment of its heavy chain (Hc-TeTx). The Hc-TeTx, due to its characteristics of binding, internalization and retroaxonal transport, can be used as a vehicle to deliver compounds to the SNC. Moreover, our group described the neurotrophic action of this fragment, as well as the selective modulation of the serotonin transport fragment by Hc TeTx, therefore having a potential as antidepressant. Thus, our objective is to fully describe its protective capacity in front of

stress-inducing agents in neuronal systems. In vivo and in vitro results lead us to propose Hc-TeTx as a neuroprotector agent in neurodegenerative pathologies and to study the signaling mechanisms related to the trophic capacity of the fragment.

## PRINCIPALES LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Descripción de los receptores de alta afinidad de las neurotoxinas clostridiales, su localización subcelular y su dinámica de asociación con los dominios lipídicos ricos en colesterol y esfingolípidos (*lipid rafts*). Caracterización estructural y composicional de los *lipid rafts* en diferentes modelos neuronales y de su papel en diferentes fenómenos de la fisiología neuronal. Cinética farmacológica del fragmento Hc-TeTx como agente proserotoninérgico. Determinación de la capacidad neuroprotectora en procesos degenerativos asociados a enfermedades mentales y, por tanto, exploración del fragmento Hc-TeTx en su tratamiento. Caracterización de la acción neurotrófica del fragmento C-terminal de la toxina tetánica: evaluación de su capacidad terapéutica en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas.

## MAIN RESEARCH LINES

Identification of the high affinity receptors of the clostridial neurotoxins, their subcellular localization and their dynamic association with the cholesterol- and sphingolipid-enriched lipid domains (*lipid rafts*). Structural and compositional characterization of lipid rafts in different neuronal models and of their role in different events of the neuronal physiology. Determination of the pharmacological kinetics of the Hc-TeTx fragment as a proserotonergic agent. Determination of the neu-

roprotective capacity of the Hc-TeTx in degenerative processes associated with mental diseases. Characterization of the neurotrophic action conducted by the Hc-TeTx fragment: evaluation of its therapeutic capacity in the treatment of neurodegenerative diseases.

## PUBLICACIONES PUBLICATIONS

MIÑANO, A.; CERBÓN, M. A.; XIFRÓ, X.; MALAGELADA, C.; AGUILERA, J.; RODRÍGUEZ-ÁLVAREZ, J.

«17beta-estradiol does not protect cerebellar granule cells from excitotoxicity or apoptosis»  
*J. Neurochem.* 2007 Jul; 102 (2): 354-64.

GIL, C.; CUBÍ, R.; AGUILERA, J.

«Shedding of the p75NTR neurotrophin receptor is modulated by lipid rafts»  
*FEBS Lett.* 2007 May 1; 581 (9): 1851-8.

GIL, C.; CUBÍ, R.; BLASI, J.; AGUILERA, J.

«Synaptic proteins associate with a sub-set of lipid rafts when isolated from nerve endings at physiological temperature»  
*Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2006 Oct 6; 348 (4): 1334-42.

GIL, C.; SOLER-JOVER, A.; BLASI, J.; AGUILERA, J.

«Synaptic proteins and SNARE complexes are localized in lipid rafts from rat brain synaptosomes»  
*Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2005 Apr 1; 329 (1): 117-24.

Chaib-Oukadour, I.; Gil, C.; Aguilera, J.

«The C-terminal domain of the heavy chain of tetanus toxin rescues cerebellar granule neurones from apoptotic death: involvement of phosphatidylinositol 3-kinase and mitogen-activated protein kinase pathways»  
*J. Neurochem.* 2004 Sep; 90 (5): 1227-36.

## PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN RESEARCH PROJECTS

Título del proyecto: *Caracterización de la acción neurotrófica del fragmento C-terminal de la toxina tetánica: evaluación de su capacidad terapéutica en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas*  
Entidad financiadora: *Ministerio de Educación y Ciencia. Dirección General de Investigación. Subdirección General de Proyectos de Investigación*

Duración: 2006–2009

Aportación económica: 133.100 euros

IP: José Aguilera

Título del proyecto: *Lligands de receptors H3 d'histamina en models d'addicció*

Entidad financiadora: *Ministerio de Educación y Ciencia. Dirección General de Investigación. Subdirección General de Proyectos de Investigación*

Duración: 2005–2006

Aportación económica: 35.700 euros

IP: Jordi Ortiz

Título del proyecto: *Receptores y transportadores glutamatérgicos: señalización y regulación de la expresión genética II.*

Entidad financiadora: *Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología de México*

Duración: 2004–2007

Aportación económica: 60.000 euros (gastos de ejecución)

IP: José Rodríguez

Título del proyecto: *Determinación de los receptores proteicos de muy alta afinidad de las neurotoxinas clostridiales: implicación de los receptores en los procesos de internalización por endocitosis, translocación y transporte retroaxonal*

Entidad financiadora: *Ministerio de Ciencia y Tecnología. Dirección General de Investigación. Subdirección General de Proyectos de Investigación*

Duración: 2001–2004

Aportación económica: 60.000 euros (gastos de ejecución)

IP: José Aguilera

## MIEMBROS DEL EQUIPO MEMBERS OF RESEARCH TEAM

Investigador principal / Main researcher:  
Antonio Armario García, *catedrático de universidad/professor*

- Raul Andero Galí, *becario predoctoral / Ph. D. Student*
- Francesc Xavier Belda Poyato, *profesor ayudante / assistant professor*
- Javier Carrasco Trancoso, *técnico superior de apoyo a la investigación / research technician*
- Norma Coria Palma, *estudiante de tercer ciclo / graduate student*
- Núria Daviu Abant, *técnica de apoyo a la investigación / research technician*
- Raúl Delgado Morales, *becario predoctoral / Ph.D. Student*
- Rosa M. Escorihuela Agulló, *profesora titular de universidad / associate professor*
- Silvia Fuentes García, *becaria predoctoral / Ph. D. Student*
- Humberto Gagliano, *profesor asociado / assistant professor*
- Almudena Gómez Román, *técnica superior de apoyo a la investigación / Research technician*



- Cristina Muñoz Abellán, *becaria predoctoral / Ph. D. Student*
- Roser Nadal Alemany, *profesora titular de universidad / Associate professor*
- Cristina Rabasa Papió, *becaria predoctoral / Ph. D. Student*
- David Rotllant Pozo, *técnico superior de apoyo a la investigación / research technician*
- Rui Pedro Santos Rosa, *becario predoctoral / Ph. D. Student*

## OBJETIVOS ESTRATÉGICOS

1. Mecanismos implicados en la adaptación al estrés crónico.
2. Estudio del impacto del estrés en psicopatología y los mecanismos neurobiológicos subyacentes, con especial interés en el estrés postraumático, la depresión y la adicción.
3. Caracterización de las bases neurobiológicas de la susceptibilidad al estrés y a la adicción, con especial énfasis en la contribución de rasgos conductuales (ansiedad, búsqueda de novedades) y del eje hipotalámico-pituitario-adrenal.

## STRATEGIC OBJECTIVES

1. Mechanisms involved in adaptation to chronic stress.
2. The impact of stress in psychopathology and the underlying neurobiological mechanisms, with special focus on post-traumatic stress disorder, depression and drug addiction.
3. Characterization of neurobiological bases of susceptibility to stress and addiction, with special emphasis in the contribution of behavioral traits (anxiety and novelty-seeking), the hypothalamus-pituitary-adrenal axis and the altered functioning of the hippocampus.

## PRINCIPALES LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

1. **Mecanismos implicados en la adaptación al estrés crónico**  
Se estudian los posibles procesos de aprendizaje implicados en la adaptación de los animales al estrés crónico repetido, su sustrato neurobiológico y el valor de parámetros biológicos como marcadores del proceso de adaptación

y de los cambios que tienen lugar en la regulación neuroendocrina como consecuencia de la exposición crónica al estrés.

### 2. Estrés y psicopatología

Actualmente estamos estudiando las consecuencias conductuales y fisiológicas de una sola exposición a situaciones de estrés supuestamente traumáticas para los animales o los efectos de la exposición a un modelo de estrés crónico variable. En el primer caso, el objetivo fundamental es caracterizar un modelo animal de estrés postraumático y los cambios neurobiológicos que determinan los efectos a largo plazo de una sola exposición al estrés. En el segundo caso, estudiar qué consecuencias tiene una historia previa de estrés sobre la respuesta conductual y neuroendocrina a nuevas situaciones de estrés.

### 3. Estrés y adicción

Puesto que existe una estrecha relación entre estrés y adicción, el objetivo es caracterizar las áreas del SNC y las poblaciones neuronales en las cuáles se basa la interacción funcional entre ambos estímulos. Para ello se cuantifica la inducción de genes de expresión temprana (v.g. c-fos) como marcadores de activación neuronal. Esta interacción se investiga tanto durante la exposición simultánea al estrés y a las drogas como tras la exposición previa a uno de los factores.

### 4. Factores individuales de vulnerabilidad al estrés y a la adicción

Se estudia, en primer lugar, la posible relación entre los rasgos conductuales de ansiedad y novelty-seeking y la reac-



tividad al estrés y a las drogas (valorada mediante variables conductuales y fisiológicas). En segundo lugar, cómo la propia actividad del eje hipotalámico-pituitario-adrenal, la exposición temprana a situaciones de estrés en la etapa infantil o los defectos funcionales en el hipocampo pueden ser factores de vulnerabilidad al estrés y a la adicción.

## MAIN RESEARCH LINES

### 1. Mechanisms involved in adaptation to chronic stress

We are studying the putative learning processes involved in adaptation of animals to chronic repeated stress, their neurobiological substrates and the usefulness of biological variables as markers of both the adaptation process and the changes in neuroendocrine regulation caused by chronic stress.

### 2. Stress and psychopathology

We are studying the long-term behavioral and physiological consequences of a single exposure to traumatic stressors or exposure to a paradigm of chronic variable stress. In the first case, the main purpose is to characterize an animal model of post-traumatic stress disorder and the neurobiological mechanisms underlying long-term effects. In the second case, we are studying which are the consequences of a previous history of chronic stress on behavioral and physiological responsiveness to superimposed acute stressors.

### 3. Stress and drug addiction

Since it is known that there is a close relationship between stress and addiction, the purpose is to characterize the brain areas and neuronal populations which constitute the bases for the functional interaction between the two types of stimuli. To this end, we quantify the induction of immediate early genes (e.g. c-fos) as markers of neuronal activation after simultaneous exposure to stress and drugs and also studied how previous exposure to one stimulus is able to alter the response to the other one.

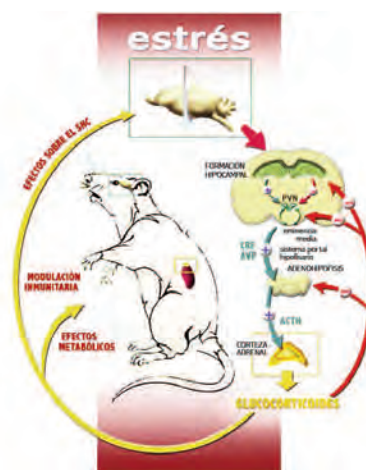
### 4. Individual factors determining vulnerability to stress and addiction.

We study: first the relationship between behavioral traits (anxiety and novelty-seeking) and responsiveness to stress and drugs, as evaluated by means of behavioral and physiological variables; second, how the activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis, previous exposure to stress in early life (just after weaning) or the dysfunction of the hippocampus can be factors of vulnerability to stress and addiction.

## PUBLICACIONES

### PUBLICATIONS

- GAGLIANO, H.; FUENTES, S.; NADAL, R.; ARMARIO, A.  
«Previous exposure to immobilisation and repeated exposure to a novel environment demonstrate a marked dissociation between behavioral and pituitary-adrenal responses»  
*Behav. Brain Res.* 2008 Mar 5; 187 (2): 239-45. Epub 2007 Sept 14.
- DIMITSANTOS, E.; ESCORIHUELA, R. M.; FUENTES, S.; ARMARIO, A.; NADAL, R.  
«Litter size affects emotionality in adult male rats»  
*Physiol. Behav.* 2007; 92 (4): 708-16.
- ROTLLANT, D.; NADAL, R.; ARMARIO, A.  
«Differential effects of stress and amphetamine administration on Fos-like protein expression in corticotropin releasing factor-neurons of the rat brain»  
*Dev. Neurobiol.* 2007; 67 (6): 702-14.



TRNECKOVÁ, L.; ROTLLANT, D.; KLENEROVÁ, V.; HYNIE, S.; ARMARIO, A.  
«Dynamics of immediate early gene and neuropeptide gene response to prolonged immobilization stress: evidence against a critical role of the termination of exposure to the stressor»  
*J. Neurochem.* 2007; 100 (4): 905-14.

DALLEY, J. W.; FRYER, T. D.; BRICHARD, L.; ROBINSON, E. S.; THEOBALD, D. E.; LÄÄNE, K.; PEÑA, Y.; MURPHY, E. R.; SHAH, Y.; PROBST, K.; ABAKUMOVA, I.; AIGBIRHIO, F. I.; RICHARDS, H. K.; HONG, Y.; BARON, J. C.; EVERITT, B. J.; ROBBINS, T. W.  
«Nucleus accumbens D2/3 receptors predict trait impulsivity and cocaine reinforcement»  
*Science.* 2007; 315 (5816): 1267-70.

DALLEY, J.W.; LÄÄNE, K.; THEOBALD, D. E.; PEÑA, Y.; BRUCE, C. C.; HUSZAR, A. C.; WOJCIESZEK, M.; EVERITT, B. J.; ROBBINS, T. W.  
«Enduring deficits in sustained visual attention during withdrawal of intravenous methylenedioxymethamphetamine self-administration in rats: results from a comparative study with d-amphetamine and methamphetamine»  
*Neuropsychopharmacology.* 2007; 32 (5): 1195-206.

ARMARIO, A.  
«The hypothalamic-pituitary-adrenal axis: what can it tell us about stressors?»  
*CNS Neurol. Disord. Drug Targets.* 2006 Oct; 5 (5): 485-501. Review.

VALLÈS, A.; MARTÍ O.; ARMARIO, A.  
«Long-term effects of a single exposure to immobilization: A C-fos mRNA study of the response to the homotypic stressor in the rat brain»  
*J. Neurobiol.* 2006 May; 66 (6): 591-602.

RIBEIRO DO COUTO, B.; AGUILAR, M. A.; MANZANEDO, C.; RODRÍGUEZ-ARIAS, M.; ARMARIO, A.; MINARRO, J.  
«Social stress is as effective as physical stress in reinstating morphine-induced place preference in mice»  
*Psychopharmacology (Berl).* 2006 May; 185 (4): 459-70.

TRNECKOVA, L.; ARMARIO, A.; HYNIE, S.; SIDA, P.; KLENEROVA, V.  
«Differences in the brain expression of c-fos mRNA after restraint stress in Lewis compared to Sprague-Dawley rats»  
*Brain Res.* 2006 Mar 10; 1077 (1): 7-15.

MÁRQUEZ, C.; NADAL, R.; ARMARIO, A.  
«Influence of reactivity to novelty and anxiety on hypothalamic-pituitary-adrenal and prolactin responses to two different novel environments in adult male rats»  
*Behav. Brain Res.* 2006 Mar 15; 168 (1): 13-22.

PENA, Y.; PRUNELL, M.; DIMITSANTOS, V.; NADAL, R.; ESCORIHUELA, R. M.  
«Environmental enrichment effects in social investigation in rats are gender dependent»  
*Behav. Brain Res.* 2006 Nov 1; 174 (1): 181-7.



ARMARIO, A.

«The contribution of immediate early genes to the understanding of brain processing of stressors». En: *Immediate early genes in sensory processing, cognitive performance and neurological disorders*. R. Pinaud and L. Tremere Eds., Springer, 2006.

NADAL, R.; ESCORIHUELA, R. M.; ARMARIO, A.

«The elevated plus-maze test of anxiety: methodological considerations». En: *Tasks and techniques: a sampling of methodologies for the investigation of animal learning, behavior and cognition*. Nueva York: M. A. Anderson Ed., Nova Sci, 2006.

NADAL, R.; ROTLLANT, D.; MÁRQUEZ, C.; ARMARIO, A.

«Perseverance of exploration in novel environments predicts morphine place conditioning in rats»  
*Behav. Brain Res.* 2005 Nov 30; 165 (1): 72-9.

VALLÈS, A.; MARTÍ, O.; ARMARIO, A.

«Mapping the areas sensitive to long-term endotoxin tolerance in the rat brain: a c-fos mRNA study»  
*J. Neurochem.* 2005 Jun; 93 (5): 1177-88.

BELDA, X.; ONS, S.; CARRASCO, J.; ARMARIO, A.

«The effects of chronic food restriction on hypothalamic-pituitary-adrenal activity depend on morning versus evening availability of food».  
*Pharmacol. Biochem. Behav.* 2005 May; 81 (1): 41-6.

ROTLLANT, D.; ARMARIO, A.

«A single dose of metyrapone caused long-term dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the rat»  
*Neuroscience.* 2005; 130(2): 427-34.

MÁRQUEZ, C.; NADAL, R.; ARMARIO, A.

«Responsiveness of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis to different novel environments is a consistent individual trait in adult male outbred rats»  
*Psychoneuroendocrinology.* 2005 Feb; 30 (2): 179-87.

DALLEY, J. W.; LAANE, K. PENA, Y.; THEOBALD, D. E.; EVERITT, B. J.; ROBINS, T. W.

«Attentional and motivational deficits in rats withdrawn from intravenous self-administration of cocaine or heroin»  
*Psychopharmacology (Berl).* 2005 Nov; 182 (4): 579-87.

BELDA, X.; MÁRQUEZ, C.; ARMARIO, A.

«Long-term effects of a single exposure to stress in adult rats on behavior and hypothalamic-pituitary-adrenal responsiveness: comparison of two outbred rat strains»  
*Behav. Brain. Res.* 2004 Oct 5; 154 (2): 399-408.

ARMARIO, A.; MARTÍ, O.; VALLÈS, A.; DAL-ZOTTO, S.; ONS, S.

«Long-term effects of a single exposure to immobilization on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: neurobiologic mechanisms»  
*Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2004 Jun; 1018: 162-72. Review.

DAL-ZOTTO, S.; MARTÍ, O.; DELGADO, R.; ARMARIO, A.

«Potentiation of glucocorticoid release does not modify the long-term effects of a single exposure to immobilization stress»  
*Psychopharmacology (Berl).* 2004 Dec; 177 (1-2): 230-7.

ONS, S.; MARTÍ, O.; ARMARIO, A.

«Stress-induced activation of the immediate early gene Arc (activity-regulated cytoskeleton-associated protein) is restricted to telencephalic areas in the rat brain: relationship to c-fos mRNA.»  
*J. Neurochem.* 2004 Jun; 89 (5): 1111-8.

MÁRQUEZ, C.; NADAL, R.; ARMARIO, A.

«The hypothalamic-pituitary-adrenal and glucose responses to daily repeated immobilisation stress in rats: individual differences»  
*Neuroscience.* 2004; 123 (3): 601-12.

ARMARIO, A.; VALLÈS, A.; DAL-ZOTTO, S.; MÁRQUEZ, C.; BELDA X.

«A single exposure to severe stressors causes long-term desensitization of the physiological response to the homotypic stressor»  
*Stress.* 2004 Sep; 7 (3): 157-72. Review.

## PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

### RESEARCH PROJECTS

Título del proyecto: *La preexposición a la cocaína como factor de vulnerabilidad al estrés: posible sustrato biológico y papel del CRF.*

Entidad financiadora: Ministerio de Sanidad y Consumo, Plan Nacional sobre Drogas.

Duración: 2007-2009

Aportación económica: incluyendo overhead 143.000 euros.

IP: Antonio Armario García

Título del proyecto: Red de Trastornos Adictivos: Estrés y Adicción

Entidad financiadora: Instituto de Salud Carlos III, Redes temáticas de Investigación Cooperativa en salud

Duración: 2007-2009

Aportación económica: anual incluyendo overhead 63.600 euros

IP: Antonio Armario García

Título del proyecto: *Efectos a largo plazo de la exposición a un estímulo estresante severo sobre el eje hipotalámico-pituitario-adrenal y la ansiedad en roedores: a la búsqueda del sustrato neurobiológico del síndrome de estrés post-traumático.*

Entidad financiadora: DGI

Duración: 2006 - 2008

Aportación económica: 196.000 euros

IP: Antonio Armario

Título del proyecto: Red de Trastornos Adictivos: Estrés Y Adicción.

Entidad financiadora: Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad

Duración: 2006

Aportación económica: 5.800 euros

IP: Antonio Armario García

Título del proyecto: *Efectos neuroendocrinos de diversos compuestos con actividad psicotrópica*

Entidad financiadora: Laboratorios SERVIER

Duración: 2005 - 2006

Aportación económica: 158.730 euros

IP: Antonio Armario

Título del proyecto: *Puesta a punto y valoración de leucopríde por radioinmunoanálisis*

Entidad financiadora: Laboratorios Pierre-Fabre

Duración: 2003 - 2006

Aportación económica: 52.850 euros

IP: Antonio Armario

Título del proyecto: *Mecanismos moleculares y áreas del sistema nervioso central implicadas en los efectos a largo plazo de una sola exposición al estrés sobre el eje hipotalámico-pituitario-adrenal*

Entidad financiadora: Ministerio de Educación y Ciencia

Duración: 2003 - 2005

Aportación económica: 140.000 euros

IP: Antonio Armario

Título del proyecto: Red de trastornos adictivos: investigación básica, clínica y epidemiológica

Entidad financiadora: Instituto de Salud Carlos III

Duración: 2003 - 2005

Aportación económica: 26.000 euros/año

IP: Antonio Armario



## MIEMBROS DEL EQUIPO

### MEMBERS OF RESEARCH TEAM

Investigadores principales / Main Researchers:

Albert Badia Sancho, *profesor catedrático de universidad / professor*

Victòria Clos Guillén, *profesora titular de universidad / associate professor*

- Daniela Martínez de la Mora, *técnica de soporte a la investigación / research technician*
- Marta Pera Muñoz, *becaria / Ph. D. student*
- Miriam Ratia García, *becaria / Ph. D. student*

## OBJETIVOS ESTRATÉGICOS

El objetivo central del proyecto es el estudio de las distintas acciones de los IACHe que no están relacionadas con el mecanismo principal de estos fármacos y que pueden intervenir en las mejoras observadas en el tratamiento a largo plazo de pacientes con enfermedad de Alzheimer. Los fármacos objeto de estudio serán las huprinas, compuestos con una de las mayores potencias inhibitoras sobre la enzima y potenciadores de la actividad de la ACh sobre el receptor nicotínico y los derivados diméricos huprina y tacrina con posible acción sobre el locus periférico de la AChE, ya que permite pensar en una posible acción inhibitora de la agregación de la proteína  $\beta$ -amiloide inducida por la AChE mediada por estos compuestos.

## ESTRATEGIC OBJECTIVES

The central goal of this project is to study several actions of AChEI not related with the main mechanism of these drugs that can participate in the improvement observed in the long term treatment of Alzheimer's disease patients. The drugs that will be used in this study, huprines, are compounds with one of the highest inhibitory activity of the enzyme and some of them show a potentiator (allosteric) effect on nicotinic receptors, and huprine-tacrine heterodimers with possible action on peripheral locus of AChE. This action allows us to think on a possible inhibitory action of these compounds on  $\beta$ -amyloid protein aggregation induced by AChE.

## PRINCIPALES LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

**Neurofarmacología de enfermedades neurodegenerativas (Albert Badia y Victòria Clos)**

Estudio de las propiedades no canónicas de anticolinérgicos híbridos tacrina-huperzina A (huprinas) y de los derivados diméricos huprina-tacrina de potencial utilidad en la enfermedad de Alzheimer.

## MAIN RESEARCH LINES

**Pharmacology of neurodegenerative disorders (Albert Badia and Victòria Clos)**

The research focusses on the noncanonical properties of tacrine-huperzine A hybrids and dimeric huprine-tacrine derivatives, and their putative utility in the treatment of Alzheimer's disease.

## PUBLICACIONES

### PUBLICATIONS

CLOS, M. V.; PERA, M.; RATIA, M.; ROMÁN, S.; CAMPS, P.; MUÑOZ-TORRERO, D.; COLOMBO, L.; SALMONA, M.; BADIA, A.

«Effect of acetylcholinesterase inhibitors on AChE-induced PrP106-126 aggregation»

*J. Mol. Neurosci.* 2006; 30 (1-2): 89-90

CAMPS, P.; GÓMEZ, E.; MUÑOZ-TORRERO, D.; BADIA, A.; CLOS, M. V. CURUTCHET, C.; MUÑOZ-MURIEDAS, J.; LUQUE, F. J.

«Binding of 13-amidohuprines to acetylcholinesterase: exploring the ligand-induced conformational change of the gly117-gly118 peptide bond in the oxyanion hole»

*J. Med. Chem.* 2006; 49: 6833-40.

PERA, M.; ROMÁN, S.; RATIA, M.; CAMPS, P.; MUÑOZ-TORRERO, D.; COLOMBO, L.; MANZONI, C.; SALMONA, M.; BADIA, A.; CLOS, M. V.

«Acetylcholinesterase triggers the aggregation of PrP 106-126»  
*Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2006; 346: 89-94.

ROMÁN, S.; BADIA, A.; CAMPS, P.; MUÑOZ-TORRERO, D.; CLOS, M. V.  
«Nicotinic-receptor potentiator drugs, huprine X and galantamine, increase ACh release by blocking AChE activity but not acting on nicotinic receptors»  
*Brain Res.* 2005; 1061 (2): 73-9.

ALCALÁ, M. M.; MADERUELO, A.; VIVAS, N. M.; CAMPS, P.; MUÑOZ-TORRERO, D.; CLOS, M. V.; BADIA, A.  
«Effects of (+/-)-huprine Y and (+/-)-huprine Z, two new anticholinesterasic drugs, on muscarinic receptors»  
*Neurosci. Lett.* 2005; 379 (2): 106-9.

CAMPS, P.; FORMOSA, X.; MUÑOZ-TORRERO, D.; PETRIGNET, J.; BADIA, A.; CLOS, M. V.  
«Synthesis and pharmacological evaluation of huprine-tacrine heterodimers: subnanomolar dual binding site acetylcholinesterase inhibitors»  
*J. Med. Chem.* 2005; 48: 1701-4.

ROMÁN, S.; BADIA, A.; CAMPS, P.; CLOS, M. V.  
«Potentiation effects of (+/-)-huprine X, a new acetylcholinesterase inhibitor, on nicotinic receptors in rat cortical synaptosomes»  
*Neuropharmacology.* 2004; 46: 95-102.

## PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN RESEARCH PROJECTS

Título del proyecto: *Estudio de las acciones no canónicas de los anticolinesterásicos y su importancia en la enfermedad de Alzheimer: papel de los derivados de las huprinas*  
Entidad financiadora: Ministerio de Ciencia y Tecnología  
Duración: 2006-2009  
Aportación económica: 100.000 euros  
IP: Victòria Clos

Título del proyecto: *Estudio de las acciones no canónicas de los anticolinesterásicos y su importancia en la enfermedad de Alzheimer: papel de los derivados de las huprinas*  
Entidad financiadora: Proyecto puente de la UAB  
Duración: 2006-2007  
Aportación económica: 6.000 euros  
IP: Victòria Clos

Título del proyecto: *Efectos nicotínicos, neuroprotectores y anti-apoptóticos de los distintos anticolinesterásicos en la enfermedad de Alzheimer: estudio con distintas huprinas.*  
Entidad financiadora: Ministerio de Ciencia y Tecnología  
Duración: 2002-2005  
Aportación económica: 77.150 euros  
IP: Victòria Clos

## MIEMBROS DEL EQUIPO MEMBERS OF RESEARCH TEAM

Investigador principal / Main researcher: Ferran Balada i Nicolau, *profesor titular de universidad / associate professor*

- Adriana Garau Florit, *profesora titular de universidad / associate professor*
- Sunsi Martí Carbonell, *profesora titular de universidad / associate professor*

## OBJETIVOS ESTRATÉGICOS

El objetivo básico de nuestro equipo de investigación es el estudio de los efectos de las hormonas tiroideas sobre la conducta y la morfología neuronal. Dos aspectos han guiado nuestra investigación durante estos años (ver más adelante).

## STRATEGIC OBJECTIVES

The basic objective of our research team has been the study of the effect of thyroid hormones on behaviour and neuronal morphology. Two questions have guided our research effort during these years (see below).

## LÍNEAS PRINCIPALES DE INVESTIGACIÓN

### 1. Caracterización conductual del distiroidismo en función del periodo de afectación

Diferentes estudios han mostrado que las alteraciones en la actividad tiroidea produce importantes efectos conductuales. Nuestro grupo estudia el efecto conductual de la modificación de los niveles de hormonas tiroideas en diferentes periodos de la vida, especialmente en el periodo perinatal y en la vida adulta. A partir de los resultados existentes en la bibliografía y de los obtenidos por nuestro grupo, conocemos que los efectos de la manipulación tiroidea durante el periodo perinatal (efecto organizacional) son diferentes a los producidos por la manipulación realizada durante la vida adulta (efecto activacional). La caracterización de los efectos conductuales producidos por el distiroidismo en cada uno de estos periodos nos facilitará el conocimiento de las bases neuroendocrinas de dichas alteraciones.

### 2. Estudio de los cambios en la morfología neuronal del hipocampo inducidos por el distiroidismo.

Diversos estudios han mostrado la implicación del hipocampo en algunas de las conductas que se han visto alteradas por el distiroidismo. Por otra parte, esta estructura es muy sensible a las alteraciones tiroideas. Por todo ello consideramos importante caracterizar los cambios producidos por el distiroidismo en la morfología de las neuronas de dicha estructura. Utilizamos uno de los métodos más adecuados para el estudio de la morfología neuronal: la tinción de Golgi. Nuestro objetivo consiste en comprobar si los efectos del distiroidismo sobre la morfología neuronal en el hipocampo es diferente en función del periodo de afectación.

## MAIN RESEARCH LINES

### 1. Behavioral characterization from dysthyroidism in relation to dysthyroid period of affectation

Several studies have showed dysthyroidism, mainly perinatal dysthyroidism, provokes important effects on behavior. Our team has studying the thyroid hormone alterations to assess the behavioral effects in adult rat behavior. It has firmly established from the literature, and ourselves results are in line (are in agreement?) with it, that effects of thyroid manipulation during perinatal period (organizational effect) are different to the ones from adult manipulation (activation effect). Characterization of the behavioral effects produced from dysthyroidism on each one period will facilitate to understand more about neuroendocrinological bases of these behavioural alterations.

## 2. Analysis of hippocampal neural alterations from dysthyroidism

Different studies have demonstrated hippocampus implication on several behaviors that have been disturbed from dysthyroidism, i.e. in learning process.

The hippocampus is a neural structure highly sensitive to the actions of thyroid hormones due to its high content of thyroid hormone receptors. The most significant and specific regions of the hippocampus are: dentate gyrus, CA3 and CA1. We use a modified Golgi method for the morphological analysis of these pyramidal and granular hippocampal cells. Is for that we consider very important to characterize the morphological structure of pyramidal and granular neurons affected for dysthyroidism.

Our studies aim to investigate if effects from dysthyroidism on the morphology of hippocampal neurons are different in relation to period of affectation.

## PUBLICACIONES

### PUBLICATIONS

DARBRA, S.; BALADA, F.; MARTÍ-CARBONELL, M. A.; GARAU, A.  
«Perinatal hypothyroidism effects on step-through passive avoidance task in rats»

*Physiol. Behav.* 2004 Sep. 15; 82 (2-3): 497-501.

## PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

### RESEARCH PROJECTS

Título del proyecto: El déficit tiroideo perinatal: ¿Un modelo animal del trastorno de déficit de atención e hiperactividad?

Entidad financiadora: Plan Nacional de I + D + I 2004-2007, Ministerio de Educación y Ciencia

Duración: 2007-2010

Aportación económica: 21.780 euros

IP: Ferran Balada

## MIEMBROS DEL EQUIPO

### MEMBERS OF RESEARCH TEAM

Investigador principal / Main researcher: José Ramón Bayascas Ramírez, *investigador del Programa Ramón y Cajal / Ramón y Cajal research associate*



## OBJETIVOS ESTRATÉGICOS

1. Generar mediante cruce genético ratones *knock-in* condicionales de PDK1 que expresen los alelos mutantes de PDK1 Lys465Glu y Leu155Glu en linajes neuronales específicos.
2. Analizar el fenotipo de los ratones *knock-in* condicionales PDK1.
3. Evaluar la contribución relativa de las isoformas de PKB frente a otros sustratos de PDK1 en el control de la supervivencia y diferenciación de cultivos neuronales mediada por factores neurotróficos y ante situaciones de estrés.
4. Analizar la participación de los diferentes sustratos de PDK1 en la señalización intracelular inducida por factores neurotróficos, con especial atención a las diferentes dianas fisiológicas de PKB relacionadas con procesos de supervivencia celular, así como de los sustratos de p70S6K implicados en el control de la síntesis de proteína y el crecimiento celular.

## STRATEGIC OBJECTIVES

1. To generate by genetic crosses PDK1 conditional knock-in mice expressing the PDK1 Lys465Glu and Leu155Glu mutant alleles in neurone-specific manner.
2. To analyse the PDK1 conditional knock-in mice phenotype.
3. To investigate the relative contribution of the PKB isoforms, when compared to the rest of the PDK1 substrates, to neuronal survival and differentiation of neuronal primary cultures upon stimulation with neurotrophic factors and under cellular stress.
4. To elucidate the involvement of the PDK1 substrates in the intracellular signalling pathways induced by neurotrophic

factors. The activation and phosphorylation of those PKB physiologic targets involved in cellular survival, as well as of the p70S6K targets involved in protein synthesis and cell growth control, will be evaluated.

## PRINCIPALES LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

**Contribución de la vía de PDK1 a la supervivencia y diferenciación neuronales: caracterización de ratones *knock-in* de PDK1 específicos de neurona**

Se propone la caracterización de dos ratones portadores de sendos alelos condicionales de PDK1 que contienen las mutaciones Lys465Glu (K465E) y Leu155Glu (L155E). Estos alelos codifican para formas defectivas de PDK1 incapaces de mediar la activación de PKB, en el primer caso, y del resto de sustratos de PDK1 (p70S6K, SGK, p90rsk y PKC), en el segundo caso. La inducción de la expresión del alelo condicional correspondiente en poblaciones neuronales específicas, mediante la tecnología de la recombinasa Cre, permitirá evaluar la contribución relativa de las isoformas de PKB frente a otros sustratos de PDK1 en la supervivencia y diferenciación de estas poblaciones neuronales.

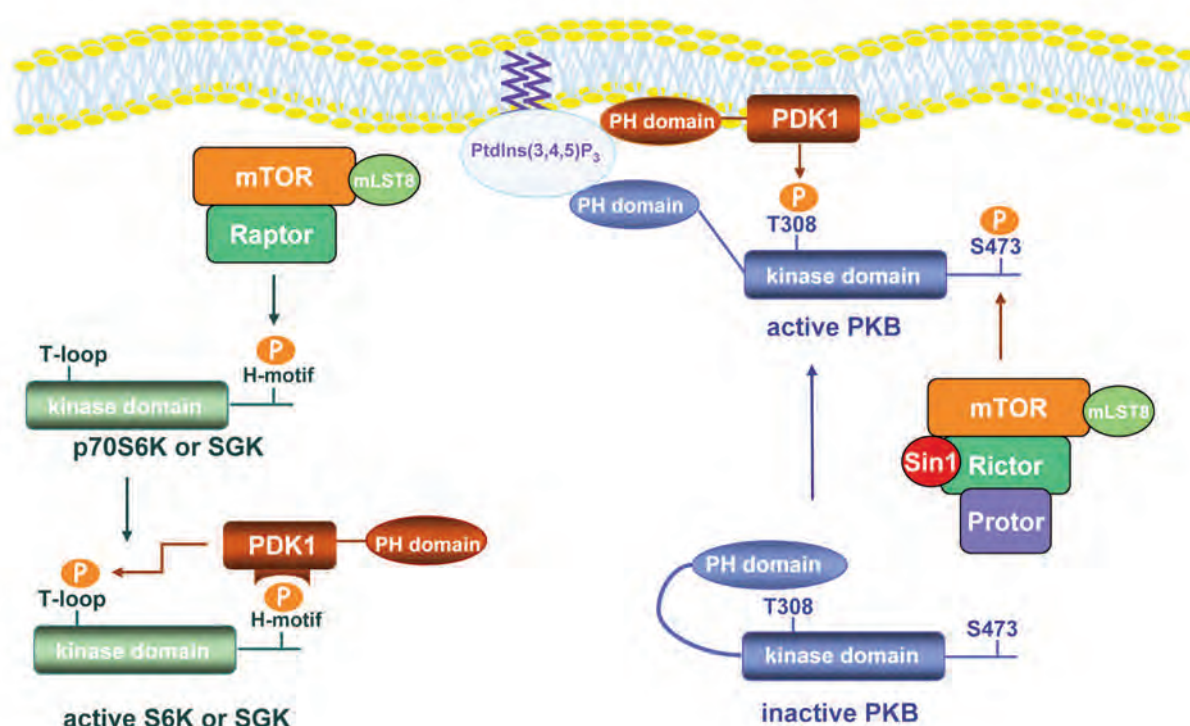
## MAIN RESEARCH LINES

**The role of the PDK1 signalling pathway in neuronal survival: Generation of neuronal-specific PDK1 conditional knock-in mice**

The main goal of this project is to characterise two mice strains that expresses two PDK1 conditional knock-in alleles containing the Lys465Glu (K465E) and the Leu155Glu (L155E) mutations. These alleles produce PDK1 mutant forms which are not longer able to activate the PKB isoforms, or substrates



## Two mechanisms of regulation by PDK1



other than PKB (p70S6K, SGK, p90rsk and PKC), respectively. The PDK1 conditional allele will be expressed in specific neuronal populations by means of the Cre-Recombinase technology to evaluate the relative contribution of the PKB isoforms, compared with that of the other PDK1 substrates, to the cell survival of those specific neurons.

### PUBLICACIONES

#### PUBLICATIONS

SEGURA, M. F.; SOLÉ, C.; PASCUAL, M.; MOUBARAK, R. S.; PÉREZ-GARCÍA, M. J.; GOZZELINO, R.; IGLESIAS, V.; BADIOLA, N.; BAYASCAS, J. R.; LLECHA, N.; RODRÍGUEZ-ÁLVAREZ, J.; SORIANO, E.; YUSTE, V. J.; COMELLA, J. X. «The long form of Fas apoptotic inhibitory molecule is expressed specifically in neurons and protects them against death receptor-triggered apoptosis» *Journal of Neuroscience* 27: 11228-11241 (2007)

BAYASCAS, J. R.; SAKAMOTO, K.; ARMIT, L.; ARTHUR, J. S.; ALESSI, D. R. «Evaluation of approaches to generation of tissue-specific knock-in mice» *The Journal of Biological Chemistry* 276: 22323-22331 (2006)

ALESSI, D. R.; SAKAMOTO, K.; BAYASCAS, J. R. «LKB1-Dependent Signaling Pathways» *Annual Reviews of Biochemistry* 75: 137-163 (2006)

BAYASCAS, J. R.; LESLIE, N. R.; PARSONS, R.; FLEMING, S.; ALESSI, D. R. «Hypomorphic mutation of PDK1 suppresses tumorigenesis in PTEN(+/-) mice» *Current Biology* 15: 1839-46 (2005)

BAYASCAS, J. R.; ALESSI, D. R. «Regulation of Akt/PKB Ser473 phosphorylation» *Molecular Cell* 18: 143-5 (2005)

YUSTE, V. J.; SÁNCHEZ-LÓPEZ, I.; SOLÉ, C.; MOUBARAK, R. S.; BAYASCAS, J. R.; DOLCET, X.; ENCINAS, M.; SUSIN, S. A.; COMELLA, J. X. «The contribution of apoptosis-inducing factor, caspase-activated

DNase, and inhibitor of caspase-activated DNase to the nuclear phenotype and DNA degradation during apoptosis» *Journal of Biological Chemistry* 280: 35670-83 (2005)

SOLÉ, C.; DOLCET, X.; SEGURA, M. F.; GUTIÉRREZ, H.; DÍAZ-MECO, M. T.; GOZZELINO, R.; SANCHIS, D.; BAYASCAS, J. R.; GALLEGU, C.; MOSCAT, J.; DAVIES, A. M.; COMELLA, J. X. «The death receptor antagonist FAIM promotes neurite outgrowth by a mechanism that depends on ERK and NF- $\kappa$ B signaling» *The Journal of Cell Biology* 167: 479-492 (2004)

BAYASCAS, J. R.; YUSTE, V. J.; SOLÉ, C.; SÁNCHEZ-LÓPEZ, I.; SEGURA, M. F.; PERERA, R.; COMELLA, J. X. «Characterization of splice variants of human caspase-activated DNase with CIDE-N structure and function» *FEBS Letters* 566: 234-40 (2004)

### PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

#### RESEARCH PROJECTS

Título del proyecto: *Contribución de la vía de PDK1 a la supervivencia y diferenciación neuronales: caracterización de ratones knock-in de PDK1 específicos de neurona*  
Entidad financiadora: Dotación adicional del Programa Ramón y Cajal 2006. Ministerio de Educación y Ciencia  
Duración: 2007-2009  
Aportación económica: 15.000 euros  
IP: José Ramón Bayascas

Título del proyecto: *Contribución de la vía de PDK1 a la supervivencia y diferenciación neuronales: caracterización de ratones knock-in de PDK1 específicos de neurona*  
Entidad financiadora: Ministerio de Sanidad y Consumo, Fondos de Investigación Sanitaria, Plan Nacional I + D + I 2004-2007  
Duración: 2007-2010  
Aportación económica: 174000 euros  
IP: José Ramón Bayascas



## MIEMBROS DEL EQUIPO

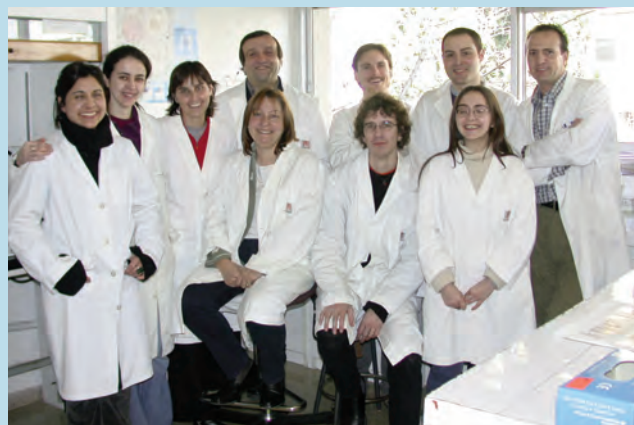
### MEMBERS OF RESEARCH TEAM

Investigadores principales / Main researchers:

Bernardo Castellano López, *profesor catedrático de universidad / professor*

Berta González de Mingo, *profesora titular de universidad / associate professor*

- Laia Acarín Pérez, *profesora titular de universidad / associate professor*
- Beatriz Almolda Ardid, *becaria predoctoral / Ph. D. student*
- Óscar Campuzano Larrea, *becario predoctoral / Ph. D. student*
- Maria del Mar Castillo Ruiz, *estudiante de tercer ciclo / graduate student*
- Miguel Ángel Martil García, *técnico de laboratorio / research technician*
- Maryam Faiz, *becaria predoctoral / Ph. D. student*
- María González Figueras, *técnica de laboratorio / research technician*
- Pau González Sánchez, *becario predoctoral / Ph. D. student*



- Hugo Peluffo Zavala, *becario predoctoral / Ph. D. student*
- Dani Ribó Almoyner, *becario predoctoral / Ph. D. student*
- Sònia Villapol Salgado, *becaria predoctoral / Ph. D. student*

## OBJETIVOS ESTRATÉGICOS

1. Determinar las dinámicas de proliferación y muerte de células gliales en el cerebro inmaduro tras una lesión experimental.
2. Determinar la expresión diferencial de integrinas, moléculas de matriz extracelular y enzimas proinflamatorios y antiinflamatorios tras diferentes tipos de daño neuronal.
3. Investigar el papel neuroprotector que los dominios RGD ejercen.
4. Interaccionar con vías de activación glial en el cerebro inmaduro, adulto y viejo.
5. Establecer la posible utilización de vectores no víricos para sobreexpresar genes con posible acción neuroprotectora.
6. Determinar la posible acción neuroprotectora de salicilatos fluorados en modelos animales de esclerosis múltiple.

## STRATEGIC OBJECTIVES

1. To investigate the proliferative and death glial cell dynamics in the immature brain after experimental damage.
2. To establish the differential expression of integrins, ECM, proinflammatory and antiinflammatory enzymes after experimental injury in the immature and adult brain.
3. To investigate the putative neuroprotective role than RGD domains exerts in the immature, adult and old brain through glial cell pathway activation interaction.
4. To find out the putative use of non-viral vectors as tools for gene overexpression with putative neuroprotective function.
5. To determine the neuroprotective effect of fluorinated salicylate administration in different models of multiple sclerosis.

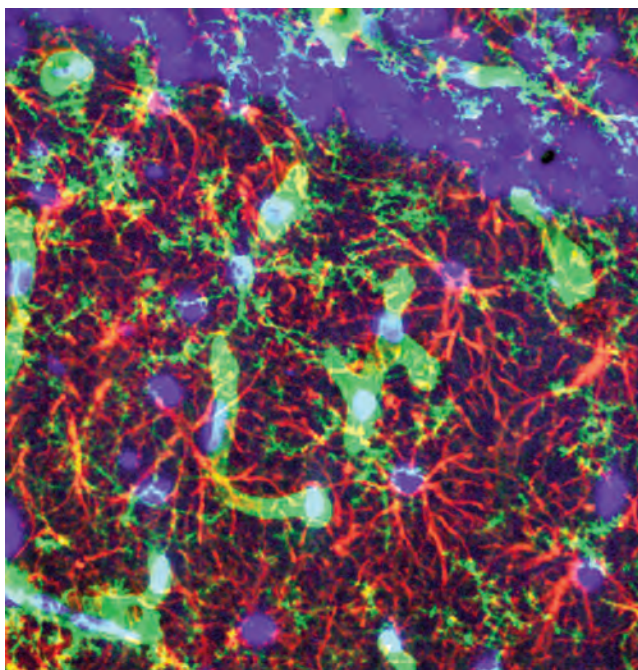
## PRINCIPALES LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

1. Estudio de la señalización diferencial y mecanismos moleculares implicados en la modulación de la activación, proliferación y muerte de las células gliales tras lesiones excitotóxicas experimentales en corteza cerebral y núcleos del estriado, en ratas postnatales, adultas y viejas.
2. Caracterización de la reactividad glial y su relación con la regulación del sistema inmunitario en modelos de esclerosis múltiple en la rata Lewis. Especialmente estamos interesados en estudiar la regulación que ejercen las células gliales modulando la entrada de linfocitos y la activación de la población de células dendríticas.
3. Estudiar los cambios en la expresión de moléculas de la matriz extracelular y de sus receptores celulares, las integrinas, en neuronas y células gliales en diferentes paradigmas de daño cerebral: excitotoxicidad, axotomía y encefalopatía experimental en ratas y ratones normales y también en ratones transgénicos que sobreexpresan citoquinas inflamatorias bajo promotores gliales.
4. Interacción con los mecanismos que regulan en el SNC la expresión de enzimas y citoquinas inflamatorias de origen glial mediante la utilización de fármacos, tales como los salicilatos fluorados y otros, inhibidores de los factores de transcripción implicados en la activación de microglía y astrogliá, con el objeto de reducir la muerte neuronal secundaria subsiguiente a una lesión experimental
5. Estudiar la posible utilización de complejos moleculares de origen no-vírico que incorporan dominios RGD, (receptores de integrinas) como vectores en estrategias de terapia génica para sobreexpresar en neuronas y células gliales

moléculas cuya actividad antiinflamatoria pueda traducirse en un mecanismo de neuroprotección.

## MAIN RESEARCH LINES

1. Study of signalling mechanisms involved in modulation of glial activation, proliferation and death after cortical and striatal excitotoxic lesions in the immature, adult and old rat brain.
2. Characterization of glial activation and reactivity and its relationship with the modulation of the immune response in models of Multiple Sclerosis in the Lewis rat. We are interested in the study of the putative regulation that exert glial cells in the events of entry of lymphocytes and activation of dendritic cells.
3. Study of changes in the expression of extracellular matrix proteins and their receptors, integrins, in both neurons and glial cells in different paradigms of cerebral injury: excitotoxicity, axotomy an experimental encephalopathy in normal rats an mice, but also in transgenic mice overexpressing inflammatory cytokines under glial promoters.
4. Interaction with mechanisms modulating the expression of inflammatory products, such as cytokines and enzymes, from glial origin, by means of the administration of specific inhibitors of transcription factors involved in the activation of microglia and astroglia in order to reduce the secondary neuronal death that follows an experimental injury.
5. Studies on gene therapy using non-viral-molecular-constructions-holding-RGD-domains (integrin receptors) as vectors, to overexpress antiinflammatory products in both neurons and glial cells in order to achieve neuroprotection.



## PUBLICACIONES PUBLICATIONS

- PELUFFO, H.; GONZÁLEZ, P.; ARÍS, A.; ACARIN, L.; SAURA, J.; VILLAYERDE, A.; CASTELLANO, B.; GONZÁLEZ, B.  
«RGD domains neuroprotect the immature brain by a glial-dependent mechanism»  
*Ann. Neurol.* 2007, 62: 251-61.
- VILLAPOL, S.; ACARIN, L.; FAIZ, M.; CASTELLANO, B.; GONZÁLEZ, B.  
«Distinct spatial and temporal activation of caspase pathways in neurons and glial cells after excitotoxic damage to the immature rat brain»  
*J. Neurosci. Res.* 2007, 85: 3545-3556
- ACARIN, L.; VILLAPOL, S.; FAIZ, M.; ROHN, T. T.; CASTELLANO, B.; GONZÁLEZ, B.  
«Caspase-3 activation in astrocytes following postnatal excitotoxic damage correlates with cytoskeletal remodeling but not with cell death or proliferation»  
*Glia.* 2007, 55: 954-65.
- ROMERO, E.; ALI, C.; MOLINA-HOLGADO, E.; CASTELLANO, B.; GUAZA, C.; BORRELL, J.  
«Neurobehavioral and immunological consequences of prenatal immune activation in rats. Influence of antipsychotics»  
*Neuropsychopharmacology.* 2007, 32: 1791-804.
- CASTILLO-RUIZ, M. M.; CAMPUZANO, O.; ACARIN, L.; CASTELLANO, B.; GONZÁLEZ, B.  
«Delayed neurodegeneration and early astrogliosis after excitotoxicity to the aged brain»  
*Exp. Gerontol.* 2007, 42: 343-54.
- PELUFFO, H.; ACARIN, L.; ARIS, A.; GONZÁLEZ, P.; VILLAYERDE, A.; CASTELLANO, B.; GONZÁLEZ, B.  
«Neuroprotection from NMDA excitotoxic lesion by Cu/Zn superoxide dismutase gene delivery to the postnatal rat brain by a modular protein vector»  
*BMC Neurosci.* 2006, 7: 35.
- FAIZ, M.; ACARIN, L.; PELUFFO, H.; VILLAPOL, S.; CASTELLANO, B.; GONZÁLEZ, B.  
«Antioxidant Cu/Zn SOD: expression in postnatal brain progenitor cells»  
*Neurosci. Lett.* 2006, 401: 71-76
- PELUFFO, H.; ACARIN, L.; FAIZ, M.; CASTELLANO, B.; GONZÁLEZ, B.  
«Cu/Zn superoxide dismutase expression in the postnatal rat brain following an excitotoxic injury»  
*J. Neuroinflammation.* 2005, 2: 12.
- FAIZ, M.; ACARIN, L.; CASTELLANO, B.; GONZÁLEZ, B.  
«Proliferation dynamics of germinative zone cells in the intact and excitotoxically lesioned postnatal rat brain»  
*BMC Neurosci.* 2005, 6: 26.
- ACARIN, L.; PELUFFO, H.; BARBEITO, L.; CASTELLANO, B.; GONZÁLEZ, B.  
«Astroglial nitration after postnatal excitotoxic damage: correlation with nitric oxide sources, cytoskeletal, apoptotic and antioxidant proteins»  
*J. Neurotrauma.* 2005, 22: 189-200.
- CASTELLANO, B.; GONZÁLEZ, B.  
«Células gliales»  
*Mente y Cerebro (Investigación y Ciencia)*, núm. 13: 83-8. 2005.
- CASTELLANO, B.; NIETO-SAMPEDRO, M. (eds.)  
*Glial cell function.*  
Amsterdam: Elsevier, 2004.

## PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

### RESEARCH PROJECTS

Título del proyecto: *Estudio del posible papel neuroprotector de los salicilatos fluorados en el tratamiento de dos modelos animales de esclerosis múltiple*

Entidad financiadora: La Marató de TV3 (061710)

Duración: 2006-2009

Aportación económica: 185.211 euros

IP: Berta González de Mingo

Título del proyecto: *Activación y modulación de la reactividad glial mediante interacción con integrinas*

Entidad financiadora: Ministerio de Ciencia y Tecnología (BFU2005-02783)

Duración: 2005-2008

Aportación económica: 243.943 euros

IP: Berta González de Mingo

Título del proyecto: *Grupo de Investigación en células gliales*

Entidad financiadora: Dirección General de Recerca (DGR) de la Generalitat de Catalunya (TSR2003-12)

Duración: 2004-2008

Aportación económica: 112.396,75 euros

IP: Berta González de Mingo

Título del proyecto: *Potencial Terapéutico del Triflusal en Patologías Desmielinizantes*

Entidad financiadora: Fundación Uriach

Duración: 2003-2004

Aportación económica: 210.000 euros

IP: Bernardo Castellano López

Título del proyecto: *Activación / inhibición del factor de transcripción NF- $\kappa$ B en neuronas y células gliales mediante la utilización de vectores no-viricos*

Entidad financiadora: Ministerio de Ciencia y Tecnología (BFI2002-02079)

Duración: 2002-2005

Aportación económica: 188.000 euros

IP: Bernardo Castellano López

Título del proyecto: *Grupo de Investigación en células gliales*

Entidad financiadora: Dirección General de Recerca (DGR) de la Generalitat de Catalunya (2001SGR 00212)

Duración: 2001-2005

Aportación económica: 16.227,33 euros

IP: Bernardo Castellano López

Título del proyecto: *Choque endotóxico prenatal en rata: modelo experimental de esquizofrenia con posible valor heurístico*

Entidad financiadora: Fundació La Marató de TV3 (014930) (5694)

Duración: 2001-2004

Aportación económica: 126.040 euros

IP: Bernardo Castellano López

Título del proyecto: *Regeneración y Reparación del Sistema Nervioso, coordinada por Antonio del Río*

Entidad financiadora: Generalitat de Catalunya, III Pla de Recerca a Catalunya (2000XT0097)

Duración: 2001-2006

IP: Bernardo Castellano López

Título del proyecto: *Model Organisms for CNS Disease. Coordinado por Mara Diersen*

Entidad financiadora: Generalitat de Catalunya, III Pla de Recerca a Catalunya (2000XT0083)

Duración: 2001-2006

IP: Bernardo Castellano López





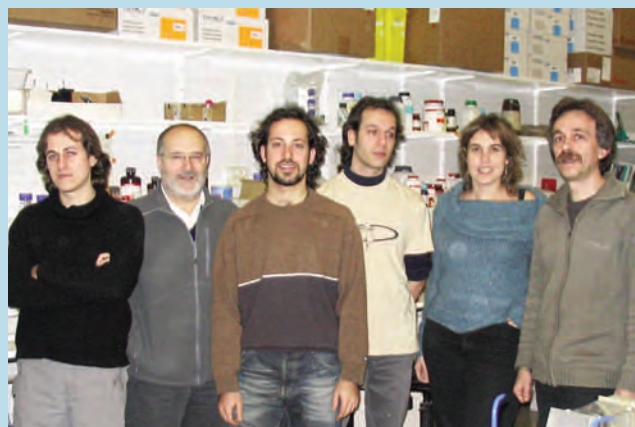
## MIEMBROS DEL EQUIPO MEMBERS OF RESEARCH TEAM

Investigadores principales / *main researchers:*

Enrique Claro Izaguirre, *profesor titular de universidad / Associate professor*

Fernando Picatoste Ramón, *profesor catedrático de universidad / professor*

- Miquel Barceló Torns, *becario del Ministerio de Educación y Ciencia / Ph. D. student*
- David Barneda Ciurana, *becario de la Generalitat de Catalunya / Ph. D. student*
- Albert Gubern Burset, *becario de la Universitat Autònoma de Barcelona / Ph. D. student*



## OBJETIVOS ESTRATÉGICOS

Nuestro grupo está interesado en el estudio de la implicación del metabolismo lipídico en procesos como inducción de muerte celular programada, autofagia y secreción. La fosfatidilcolina es un fosfolípido mayoritario en las membranas celulares, cuya implicación en la fisiología y la patología del sistema nervioso es poco conocida. Ciertas enfermedades infecciosas del sistema nervioso causan degeneración neuronal debido a la inhibición de la síntesis de este fosfolípido, aunque se desconocen los mecanismos implicados. Tampoco se conoce el mecanismo por el cual un intermediario en la vía de síntesis de este fosfolípido, la CDP-colina o citocolina, resulta efectivo en la reducción de la muerte neuronal isquémica.

## STRATEGIC OBJECTIVES

We want to explain some roles of phospholipid metabolism in physiological processes such as programmed cell death, autophagy, and secretion. Phosphatidylcholine (PtdCho) is the major phospholipid in cell membranes, but its implication in many aspects of physiology and pathology, some of them relevant to the nervous system, is just beginning to be unraveled: Certain infectious diseases of the nervous system take place with neuronal degeneration caused by inhibition of PtdCho synthesis. Likewise, CDP-choline, which is an intermediary for PtdCho synthesis, is effective in the treatment of ischemic neuronal death.

## PRINCIPALES LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

### 1. Mecanismos de inducción de muerte celular por inhibición de la síntesis de fosfatidilcolina

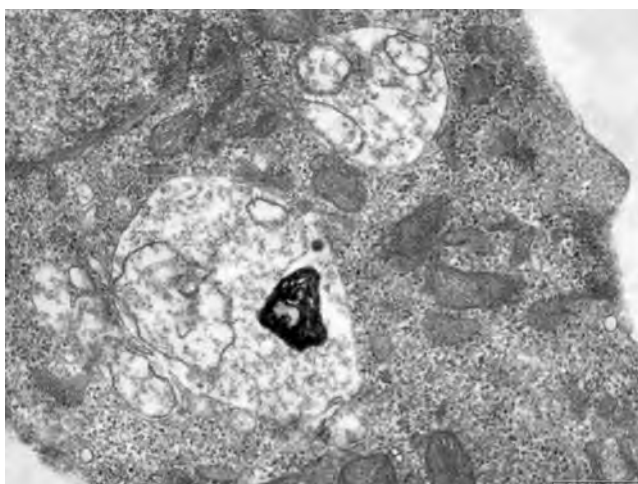
Varios fármacos inhiben la vía de síntesis de fosfatidilcolina mediante su interacción con la CTP: fosfocolina citidiltransferasa (CCT), una de las tres enzimas implicadas en la ruta de la CDP-colina. Estamos investigando el proceso de muerte celular en células CHO MT58, que poseen una CCT termosensible y a temperatura restrictiva mueren por inhibición de la síntesis de fosfatidilcolina, con características propias de la autofagia. En colaboración con Suzanne Jackowski, por otra parte, hemos estudiado macrófagos KO para la CCT-alfa, en los que hemos visto defectos en la ruta de secreción. Finalmente, estamos investigando estrategias de facilitación de la vía de síntesis de fosfatidilcolina con fines citoprotectores.

### 2. Modulación de la funcionalidad glial por litio

El litio es un fármaco muy usado en la terapia de la enfermedad bipolar, aunque no se conoce su mecanismo de actuación. Hemos observado que su efecto es muy distinto frente a neuronas y frente a astrocitos en cultivo, aunque en los dos tipos de células, el litio, que es citoprotector frente a varios citotóxicos, estimula la síntesis *de novo* de fosfatidilcolina. En astrocitos, esta estimulación se ve reflejada en una gran potenciación de la secreción de citoquinas como el TNF $\alpha$ .

### 3. Mecanismos moleculares de generación de gotas lipídicas intracelulares

Las gotas lipídicas intracelulares (*lipid droplets*, LD) son orgánulos de almacenamiento de triglicéridos y ésteres de



colesterol, similares en cierto modo a la gran gota lipídica de los adipocitos, y que aparecen en prácticamente todos los tipos celulares. Sabemos que diversas situaciones de estrés metabólico (inhibición de la síntesis de fosfatidilcolina, de la síntesis de ácidos grasos, etc.) inducen la generación de LD, así como que la dinámica de estos orgánulos depende de la fase del ciclo celular. Hemos puesto a punto un método de determinación cuantitativa de LD mediante citometría de flujo, que nos ha permitido establecer la implicación de la cPLA2 (PLA2 tipo IVA) en la generación de estos orgánulos. Actualmente estamos investigando las señales *upstream* y *downstream* que ligan la actividad PLA2 IVA con la generación de LD.

## MAIN RESEARCH LINES

### 1. Mechanisms of cell death caused by inhibition of PtdCho synthesis

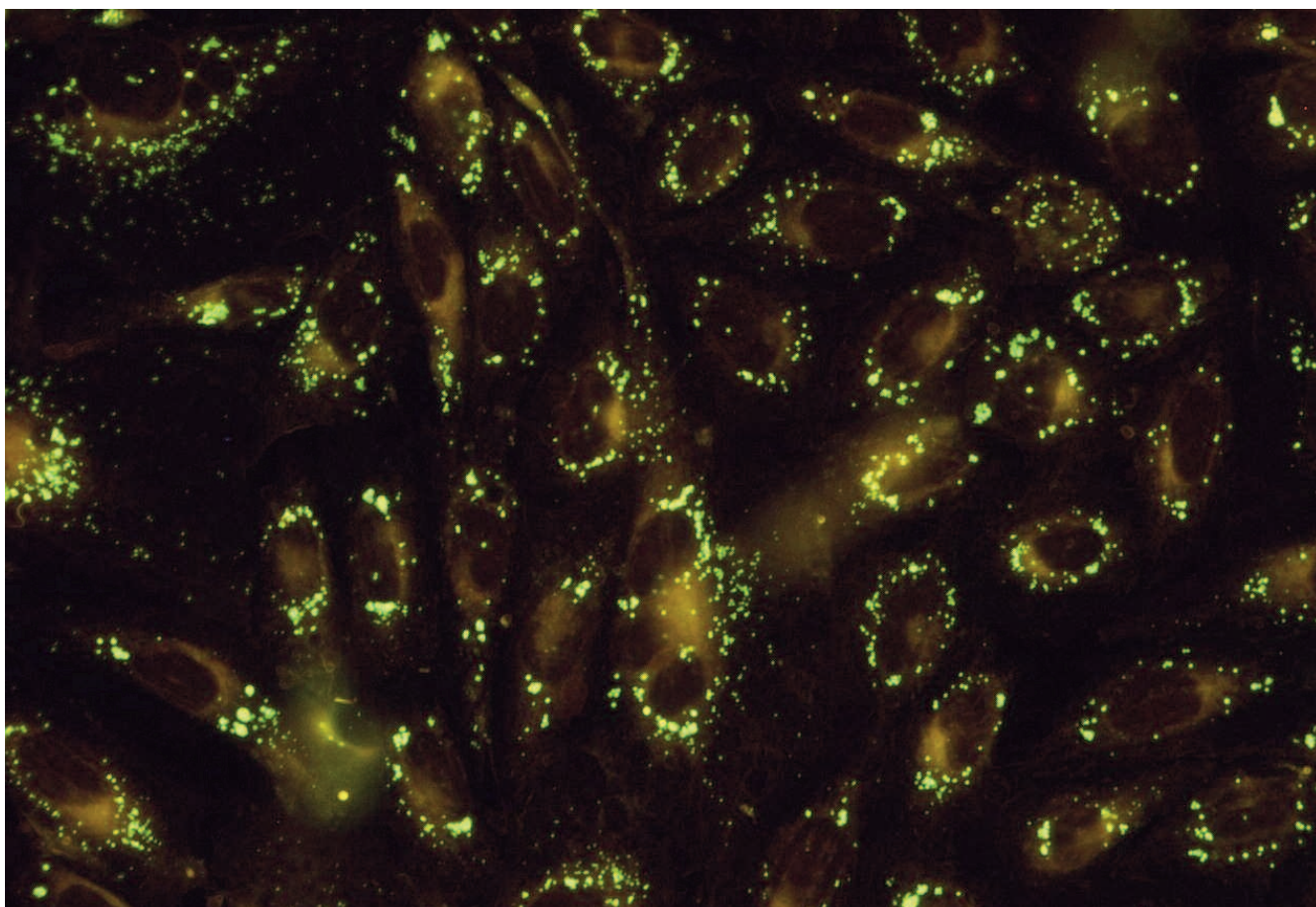
A variety of drugs inhibit PtdCho synthesis after their interaction with CTP:phosphocholine cytidyltransferase (CCT), one of the three enzymes of the CDP-choline pathway, and this results in the induction of cell death. We are currently studying CHO-MT58 cells, which possess a mutated, thermosensitive CCT $\alpha$  enzyme. The process of cell death does not imply apoptotic mechanisms, and apparently takes place with typical autophagic features.

### 2. Modulation of glial function by lithium

Lithium is widely used in the therapy of bipolar syndrome, although its mechanism of action remains unknown. We know that its effects are very different in neurons and in astrocytes, in particular with regards to the MEK/ERK signaling cascade. However, lithium is cytoprotective in a wide variety of cell types, including neurons and astrocytes, and we have found that it stimulates PtdCho synthesis. In particular, in astrocytes, this effect on PtdCho is mirrored by an enhanced capacity for cytokine secretion.

### 3. Molecular mechanisms for the generation of intracellular lipid droplets

Lipid droplets (LD) are triglyceride and cholesterylester-storing organelles, somehow similar to the huge droplet present in adipocytes, but found in virtually all cell types. We know that the dynamics of this organelle is dependant on the cell cycle, and that many kinds of metabolic stress induce the appearance of LD. After setting up a flow-cyto-



metric approach to measure LD in a quantitative way, we have identified cPLA2 as a necessary enzyme for the appearance of these organelle. We are currently exploring mechanisms up- and downstream of cPLA2 which could account for the generation of LD under different physiological situations.

## PUBLICACIONES

### PUBLICATIONS

FERNÁNDEZ-ULIBARRI, I.; VILELLA, M.; LÁZARO-DIÉGUEZ, F.; MARTÍNEZ, S. E.; JIMÉNEZ, N.; CLARO, E.; MÉRIDA, I.; KOERT, N.; BURGER, J.; EGEA, G.

«Diacylglycerol is required for the formation of Cop1 vesicles in the golgi-to-er transport pathway»

*Mol. Biol. Cell.* 2007 Sep.; 18 (9): 3250-63.

RUJANO, M. A.; PINA, P.; SERVITJA, J. M.; AHUMADA, A. M.; PICATOSTE, F.; FARRÉS, J.; SABRIA, J.

«Retinoic acid-induced differentiation into astrocytes and glutamatergic neurons is associated with expresión of functional and activable phospholipase D»

*Biochem. Biophys. Res. Común.* 2004 Apr. 2; 316 (2)

## PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

### RESEARCH PROJECTS

Título del proyecto: *Muerte celular inducida por inhibición de la CTP: fosfolina citidililtransferasa: mecanismos moleculares de una posible estrategia antitumoral*

Entidad financiadora: Ministerio de Educación y Ciencia

Duración: 2004-2007

Aportación económica: 103.500 euros

IP: Enrique Claro

Título del proyecto: *Evaluación del tratamiento con litio como citoprotector, gliostático y neuroplástico: estudios in vitro e in vivo tras lesión traumática del córtex cerebral en ratas.*

Entidad financiadora: Instituto de Salud Carlos III

Duración: 2003-2005

Aportación económica: 38.755 euros

IP: Enrique Claro

Título del proyecto: *Apoptosis inducida por ceramida en células del sistema nervioso: estudio de la alteración del metabolismo de fosfatidilcolina como mecanismo desencadenante y guía para el desarrollo de estrategias citoprotectoras.*

Entidad financiadora: Ministerio de Ciencia y Tecnología

Duración: 2001-2004

Aportación económica: 114.793 euros

IP: Fernando Picatoste





## MIEMBROS DEL EQUIPO

### MEMBERS OF RESEARCH TEAM

Investigador principal / Main researcher: Joan X. Comella, *profesor catedrático de universidad / professor*

- Victoria Iglesias, *becaria de la Direcció General de Recerca / Ph.D. student*
- Joaquim López, *contrato posdoctoral / postdoctoral fellow*
- Rana Moubarak, *contrato posdoctoral / postdoctoral fellow*
- Stéphanie Reix, *contrato posdoctoral / postdoctoral fellow*



## OBJETIVOS ESTRATÉGICOS

La muerte celular apoptótica es un mecanismo fisiológico que contribuye a regular el número de células de un organismo. Éste es un proceso estrictamente regulado a través de la activación de las caspasas. Éstas se activan por la salida de citocromo c de la mitocondria o la activación de receptores de muerte situados en la membrana plasmática como Fas o el receptor para el TNF. Pretendemos caracterizar los mecanismos que regulan la muerte neuronal inducida por receptores de muerte y la relevancia de los antagonistas intracelulares de estos receptores (*lifeguard*, FAIM-L y FLIP). Además, pretendemos analizar la función de la activación de NFκB (por parte del propio receptor) y sus genes dianas en el antagonismo de la función del receptor de muerte en neuronas. Este conocimiento puede ser especialmente relevante para entender la patogenia y el tratamiento de determinadas enfermedades neurodegenerativas como la de Alzheimer o la de Parkinson.

## STRATEGIC OBJECTIVES

Apoptotic cell death physiologically contributes to the homeostasis in the cell number of the organism. Apoptosis is tightly controlled by caspase activation. Caspases activate when cytochrome C is released from the intermembrane space of the mitochondria or by activation of plasma membrane death receptors (Fas or TNF receptor). We aim to characterize the mechanisms that regulate neuronal death induced by death receptors. We also want to assess the physiological relevance of intracellular death receptor antagonists (*lifeguard*, FAIM-L and FLIP). Another important aspect of our activity is devoted to characterize the effects of NFκB activation (induced by

death receptor engagement) on the prevention of death receptor induced apoptosis. The knowledge from this approach should be used to better understand the pathogenesis and treatment of neurodegenerative diseases such as Alzheimer or Parkinson.

## PRINCIPALES LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

1. Continuar la caracterización del modo de actuación del antagonista de los receptores de muerte (FAIM-L, *lifeguard* y FLIP) en el sistema nervioso mediante técnicas moleculares que alteran sus niveles (sobreexpresión o regulación descendente por RNAi) y buscando proteínas que modifiquen su función o la puedan explicar (aislamiento de proteínas que interaccionen con estas proteínas mediante la técnica del doble híbrido).
2. Analizar la relevancia funcional de la activación de NFκB por TNFR1 como mecanismo antiapoptótico en el sistema nervioso. Para ello pretendemos conocer cuáles son los genes regulados por NFκB que son capaces de antagonizar la función de TNF. También pretendemos caracterizar cuál es el modo de inducción de muerte por TNF a través de la vía JNK y la mitocondria.
3. Caracterizar los mecanismos moleculares que inducen la activación de las vías ERK MAPK y PI3K/Akt por estimulación del TNFR y analizar las consecuencias funcionales de esta activación sobre la supervivencia, diferenciación y apoptosis neuronales.

## MAIN RESEARCH LINES

1. Further characterize the mechanism of death receptor antagonism of FAIM-L, lifeguard and FLIP in the nervous system by techniques that either increase or decrease the intracellular levels. We also will look for molecules that can physically interact with lifeguard and FAIM-L (by the two hybrid technology) and could contribute to explain the mode of action.
2. Validate the functional relevance of the NFkB activation by TNFR1 as an antiapoptotic strategy in the nervous system. We will analyze the antiapoptotic genes that are dependent on NFkB transcription activation and could antagonise TNFR1 activation. We will also want to further analyse how JNK activation and mitochondria participate in TNF induced cell death.
3. Analyse how TNFR1 activates ERK MAPK and PI3K/Akt intracellular signalling pathways and the relationship to neuronal survival, differentiation and death.

## PUBLICACIONES PUBLICATIONS

PÉREZ-GARCÍA, M. J.; GOU-FÁBREGAS, M.; PABLO, Y. D.; LLOVERA, M.; COMELLA, J. X.; SOLER, R.M.  
«Neuroprotection by neurotrophic factors and membrane depolarization is regulated by calmodulin kinase IV»  
*J. Biol. Chem.* 2008 Feb. 15; 283 (7): 4133-44. Epub 2007 Dec. 13.

SIMÓ, S.; PUJADAS, L.; SEGURA, M. F.; LA TORRE, A.; DEL RÍO, J. A.; UREÑA, J. M.; COMELLA, J. X.; SORIANO, E.  
«Reelin induces the detachment of subventricular zone cells and the expression of the Egr-1 transcription factor through the activation of Erk1/2»  
*Cerebral Cortex.* 2007, 17: 294-303.

GÓMEZ-LÁZARO, M.; GALINDO, M. F.; MELERO-FERNÁNDEZ DE MERA, R. M.; FERNÁNDEZ-GÓMEZ, F. J.; CONCANNON, C. G.; SEGURA, M. F.; COMELLA, J. X.; PREHN, J. H. M.; JORDAN, J.  
«Reactive oxygen species and p38 MAPK activate Bax to induce mitochondrial cytochrome c release and apoptosis in response to malonate»  
*Molecular Pharmacology.* 2007, 71: 736-43.

MOUMEN, A.; IERACI, A.; PATANÉ, S.; SOLÉ, C.; COMELLA, J. X.; DONO, R.; MAINA, F.  
«Met signals hepatocyte survival by preventing Fas-triggered FLIP degradation in a PI3K dependent manner»  
*Hepatology.* 2007, 45: 1210-7.

FERNÁNDEZ, M.; SEGURA, M. F.; SOLÉ, C.; COLINO, A.; COMELLA, J. X.; CEÑA, V.  
«Lifeguard/neuronal membrane protein 35 regulates Fas-mediated apoptosis in neurons via microdomain recruitment»  
*Journal of Neurochemistry.* 2007, 103: 190-203.

CHAVARRÍA, T.; VALENCIANO, A. I.; MAYORDOMO, R.; EGEA, J.; COMELLA, J. X.; HALLBOOK, F.; DE PABLO, F.; DE LA ROSA, E.J.  
«Differential, age-dependent MEK-ERK and PI3K-Akt activation by insulin acting as a survival factor during embryonic retinal development»  
*Developmental Neuroscience.* 2007, 67: 1777-88.

SEGURA, M. F.; SOLÉ, C.; PASCUAL, M.; PÉREZ-GARCÍA, M. J.; GOZZELINO, R.; BADIOLA, N.; BAYASCAS, J. R.; LLECHA, N.; MOUBARAK, R. S.; RODRÍGUEZ-ÁLVAREZ, J.; SORIANO, E.; YUSTE, V. J.; COMELLA, J. X.  
«The long form of FAS apoptotic inhibitory molecule (FAIM-L) is specifically expressed in neurons and protects them against death receptor-triggered apoptosis»  
*The Journal of Neuroscience.* 2007, 27: 11228-41.

GÓMEZ-LÁZARO, M.; GALINDO, M. F.; CONCANNON, C. G.; SEGURA, M. F.;

FERNÁNDEZ-GÓMEZ, F. J.; LLECHA, N.; COMELLA, J. X.; PREHN, L. H. M.; JORDAN, J.  
«6-Hydroxydopamine activates the mitochondrial apoptosis pathway through p38 MAPKmediated, p53-independent activation of Bax and PUMA»  
*Journal of Neurochemistry.* 2007 Nov. 6; [Epub. ahead of print]

SANCHIS, D.; LLOVERA, M.; BALLESTER, M.; COMELLA, J. X.  
«An alternative view of apoptosis in heart development and disease»  
*Cardiovasc. Res.* 2007 Nov 22; [Epub. ahead of print]

ZHANG, J.; BAHÍ, N.; ZUBIAGA, A. M.; COMELLA, J. X.; LLOVERA, M.; SANCHIS, D.  
«Developmental silencing and independency from E2F of apoptotic 3 gene expression in postmitotic tissues»  
*FEBS Lett.* 2007 Dec. 22; 581 (30): 5781-6.

DEPABLO, Y.; PÉREZ-GARCÍA, M. J.; GEORGIEVA, M. V.; SANCHIS, D.; LINDQVIST, N.; SOLER, R. M.; COMELLA, J. X.; LLOVERA, M.  
«Tyr-701 is a new regulatory site for neurotrophin receptor TrkA trafficking and function»  
*J. Neurochem.* 2008 Jan; 104 (1): 124-39.

MAYORGA, M. E.; SANCHIS, D.; PÉREZ DE SANTOS, A. M.; VELASCO, A.; DOLCET, X.; CASANOVA, J. M.; BARADAD, M.; EGIDO, R.; PALLARÉS, J.; ESPURZ, N.; BENÍTEZ, D.; MILA, J.; MALVEHY, J.; CASTEL, T.; COMELLA, J. X.; MATÍAS-GUIU, X.; VILELLA, R.; MARTÍ, R. M.  
«Antiproliferative effect of ST1571 on cultured human cutaneous melanoma-derived cell lines»  
*MELANOMA RESEARCH.* 2006, 16: 127-35.

DOLCET, X.; LLOBET, D.; ENCINAS, M.; PALLARÉS, J.; CABERO, A.; SCHOENENBERGER, J. A.; COMELLA, J. X.; MATÍAS-GUIU, X.  
«Proteasome inhibitors induce death but activate NF-kB on endometrial carcinoma cell lines and primary culture explants»  
*Journal of Biological Chemistry.* 2006, 281: 22118-30.

BAHÍ, N.; ZHANG, J.; LLOVERA, M.; BALLESTER, M.; COMELLA, J. X.; SANCHIS, D.  
«Switch from caspase-dependent to -independent death during heart development: Essential role of EndoG in ischemia-induced DNA processing of differentiated cardiomyocytes»  
*Journal of Biological Chemistry.* 2006, 281: 22943-52.

BENITO-GUTIÉRREZ, E.; GARCÍA-FERNÁNDEZ, J.; COMELLA, J. X.  
«Origin and evolution of the Trk family of neurotrophic receptors»  
*Molecular and Cellular Neuroscience.* 2006, 31: 179-92.

FERNÁNDEZ-GÓMEZ, F. J.; GALINDO, M. F.; GÓMEZ-LÁZARO, M.; YUSTE, V.; COMELLA, J.X.; AGUIRRE, N.; JORDÁN, J.  
«Malonate induces cell death via mitochondrial potential collapse and delayed swelling through a ROS-dependent pathway»  
*British Journal of Pharmacology.* 2005, 144: 528-37.

BENITO-GUTIÉRREZ, E.; NAEKE, C.; LLOVERA, M.; COMELLA, J. X.; GARCÍA-FERNÁNDEZ, J.  
«The single AmphiTrk receptor highlights increased complexity of neurotrophin signalling in vertebrates, and suggests an early role in developing sensory neuroepidermal cell»  
*Development.* 2005, 132: 2191-202.

DOLCET, X.; LLOBET, D.; PALLARÉS, J.; RUE, M.; COMELLA, J. X.; MATÍAS-GUIU, X.  
«Flip is frequently expressed in endometrial carcinoma and has a role in resistance to trail-induced apoptosis»  
*Laboratory Investigation.* 2005, 85: 885-94

YUSTE, V. J.; SÁNCHEZ-LÓPEZ, I.; SOLÉ, C.; MOUBARAK, R. S.; BAYASCAS, J. R.; DOLCET, X.; ENCINAS, M.; SUSIN, S. A.; COMELLA, J. X.  
«The contribution of apoptosis inducing factor, caspase-activated DNase, and inhibitor of caspase-activated DNase to the nuclear phenotype and DNA degradation during apoptosis»  
*Journal of Biological Chemistry.* 2005, 280: 35670-83.

BENITO-GUTIÉRREZ, E.; ILLAS, M.; COMELLA, J.X.; GARCÍA-FERNÁNDEZ, J.  
«Outlining the nascent nervous system of Branchiostoma floridae

(amphioxus) by the panneural marker AmphiElav»  
*Brain Research Bulletin*. 2005, 66: 518-21.

LLOVERA, M.; DEPABLO, Y.; EGEA, J.; ENCINAS, M.; PEIRO, S.; MARTÍN-ZANCA, D.; ROCAMORA, N.; COMELLA, J. X.

«Trk is a calmodulin-binding protein: implications for receptor processing»

*Journal of Neurochemistry*. 2004, 88: 422-33.

PÉREZ, M. J.; DEPABLO, Y.; LLOVERA, M.; COMELLA, J. X.; SOLER, R. M.  
«Glial cell line-derived neurotrophic factor increases intracellular calcium concentration: role of calcium/calmodulin in the activation of the phosphatidylinositol 3-kinase pathway»

*Journal of Biological Chemistry*. 2004, 279: 6132-42.

GAVALDÀ, N.; PÉREZ-NAVARRO, E.; GRATACÓS, E.; COMELLA, J. X.; ALBERCH, J.  
«Differential involvement of phosphatidylinositol 3-kinase and extracellular-regulated kinases in brain-derived neurotrophic factor-induced trophic effects on cultured striatal neurons»

*Molecular and Cellular Neuroscience*. 2004, 25: 460-8.

LIU, Y.; ENCINAS, M.; COMELLA, J. X.; ALDEA, M.; GALLEGU, C.

«bHLH proteins bind to TrkB and p21Cip1 promoters linking differentiation and cell cycle arrest in neuroblastoma cells»

*Molecular and Cellular Biology*. 2004, 24: 2662-72.

BAYASCAS, J. R.; YUSTE, V. J.; SOLÉ, C.; SÁNCHEZ-LÓPEZ, I.; SEGURA, M. F.; PERERA, R.; COMELLA, J. X.

«Characterization of splice variants of human caspase-activated DNase with CIDE-N structure and function»

*FEBS Letters*. 2004, 566: 234-40.

MAYORGA, M.; BAHÍ, N.; BALLESTER, M.; COMELLA, J. X.; SANCHIS, D.

«Bcl-2 is a key factor for cardiac fibroblast resistance to programmed cell death»

*Journal of Biological Chemistry*. 2004, 279: 34882-9.

SOLÉ, C.; DOLCET, X.; SEGURA, M. F.; GUTIÉRREZ, H.; DÍAZ-MECO, M. T.; GOZZELINO, R.; SANCHIS, D.; BAYASCAS, J. R.; GALLEGU, C.; MOSCAT, J.; DAVIES, A. M.; COMELLA, J. X.

«The death receptor antagonist FAIM promotes neurite outgrowth by a mechanism that depends on ERK and NF-kappa B signalling»

*Journal of Cell Biology*. 2004, 167: 479-92.

## PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

### RESEARCH PROJECTS

Admitido como grupo en el CIBERNED de enfermedades neurodegenerativas del Instituto de Salud Carlos III en la convocatoria de admisión de nuevos grupos de abril de 2007 (resolución preliminar en noviembre de 2007). Pendiente de recibir financiación.

Título del proyecto: *Caracterización del proceso de muerte neuronal inducido por el factor de necrosis tumoral*

Entidad financiadora: Dirección General de Investigación. Ministerio de Educación y Ciencia (SAF2007-60287).

Duración: 2007-2009

Aportación económica: 143.000 euros

IP: Joan X. Comella

Título del proyecto: *Desarrollo y caracterización de anticuerpos monoclonales para uso en investigación*

Entidad financiadora: Dirección General de Investigación. Ministerio de Educación y Ciencia (PET2006-0799)

Duración: 2007-2008

Aportación económica: 159.686 euros

IP: Joan X. Comella

Título del proyecto: *Senyalització cel·lular i apoptosi*

Entidad financiadora: Generalitat de Catalunya. Direcció General de Recerca. Convocatòria de Suport als Grups de Recerca (2005SGR00628).

Duración: 2005-2008.

Aportación económica: 37.600 euros

IP: Joan X. Comella

Título del proyecto: *Papel de la mitocondria en la muerte neuronal. Relevancia de la vía JNK y de los receptores de muerte en la muerte neuronal.*

Entidad financiadora: Instituto de Salud Carlos III. Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS)

Duración: 2005-2007

Aportación económica: 124.775 euros

IP: Joan X. Comella

Título del proyecto: *Implicación de los receptores de muerte (Fas) y sus antagonistas funcionales en la muerte neuronal apoptótica*

Entidad financiadora: Fundación «La Caixa»

Duración: 2003-2006

Aportación económica: 147.442 euros

IP: Joan X. Comella

Título del proyecto: *Mecanismos moleculares de muerte neuronal en modelos animales y patología humana*

Entidad financiadora: Instituto de Salud Carlos III. Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS). Convocatoria de Red de Grupos

Duración: 2002-2006

Aportación económica: 85.166 euros

IP: Joan X. Comella



## MIEMBROS DEL EQUIPO MEMBERS OF RESEARCH TEAM

Investigador principal / Main researcher: Alberto Fernández Teruel, *profesor titular de universidad / associate professor*

Bárbara Baró Sastre, *becaria / Ph. D. student*

- Gloria Blázquez Romero, *técnica de soporte a la investigación (TSR) / research technician*
- Antoni Cañete Ramírez, *técnico de laboratorio (laboral) / research technician*
- Lydia Giménez Llort, *profesora agregada / associate professor*
- Marc Guitart Masip, *becario / Ph. D. student*
- Alicia Gutiérrez Martínez, *Becaria / Ph. D. student*
- R. Esther Martínez Membrives, *becaria / Ph. D. student*



- Paula Ramírez Boix, *becaria / Ph. D. student*
- Wilber Romero Fernández, *becario / Ph. D. student*
- Adolf Tobeña Pallarés, *profesor catedrático de universidad / professor*
- Èlia Vicens Costa, *becaria / Ph. D. student*

## OBJETIVOS ESTRATÉGICOS

La investigación actual y futura de nuestro grupo/laboratorio se dirige a mejorar el conocimiento de las bases psicológicas, neurobiológicas y genéticas de varias enfermedades mentales y neurológicas. El progreso hacia estos objetivos se basa en el uso de diversos recursos y aproximaciones experimentales, a saber:

1. La cepas de ratas RHA-I y de RLA-I, psicogenéticamente seleccionadas por criterios relacionados con la ansiedad/emotividad, que presentan marcadas diferencias en respuestas (conductuales y hormonales) de ansiedad/estrés y en la susceptibilidad al refuerzo y a las drogas adictivas, son un buen modelo para estudiar las bases neurobiológicas y genéticas de la ansiedad y de la adicción a drogas.
2. Además del uso de estas cepas, RHA-I y RLA-I, el stock de ratas genéticamente heterogéneas N/Nih-HS (mantenidas en nuestro laboratorio) constituye un recurso crucial para la investigación genética-cuantitativa de alta resolución que permite el «mapeo» fino de «locus» genéticos (cuantitativos) relacionados con fenotipos (conductuales o biológicos) a su vez relacionados con enfermedades o rasgos de base genética compleja, como la ansiedad, la depresión, la esclerosis múltiple, la presión arterial, la diabetes y otros rasgos endocrinos e inmunológicos.
3. Los ratones 3 x TgAD son también un modelo de gran alcance para la enfermedad de Alzheimer, que se utiliza en nuestro laboratorio para investigar las posibilidades de prevención o retardo de la aparición de síntomas neuropatológicos

y del comportamiento típicos de la demencia. Los tratamientos «preventivos» que estamos investigando en dichos ratones son el enriquecimiento ambiental y la estimulación postnatal.

## STRATEGIC OBJECTIVES

Current and future research of our group/laboratory is aimed at improving knowledge on the psychological, neurobiological and genetic basis of several psychological and neurological diseases. Progress towards these objectives is based on the use of several resources and experimental approaches, namely:

1. The psychogenetically-selected RHA-I and RLA-I inbred rats, which markedly differ in anxious/stress (behavioural and hormonal) responses and incentive/drug-seeking, are a good model to study the neurobiological and genetic basis of anxiety and drug addiction.
2. Besides the use of these RHA-I and RLA-I strains, the N/Nih-HS genetically heterogeneous rat stock (maintained at our lab) is a powerful resource which is being used for fine (high resolution) genetic mapping of complex disease-related phenotypes like anxiety/fearfulness/ depression, multiple sclerosis, blood pressure, diabetes-related traits and other endocrine and immunological traits.
3. The triple transgenic 3xTgAD mice are also a powerful model for Alzheimer dementia, which is used at our lab to investigate the possibilities of preventing or delaying the appearance of neuropathological and behavioural symptoms of dementia following infantile/juvenile environmentally-enriched treatments.



## PRINCIPALES LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

### Neurogenética de la ansiedad y bases genéticas de fenotipos relacionados con enfermedades mentales y neurológicas

Usando ratas heterogéneas N/Nih-HS y cepas RHA/RLA, y financiada por SAF-2003-03480 (IP: A. Fernández-Teruel), por la Wellcome Trust (J. Flint, Reino Unido) y por un proyecto europeo-FP6 (IP: Timothy Aitman, Londres; IP del *partner* 11: A. Fernández-Teruel), esta línea de investigación se realiza en colaboración con los grupos de los doctores Jonathan Flint (Oxford), Peter Driscoll (Suiza), Tomas Olsson (Suecia), Dominique Gauguier (Oxford), Norbert Hubner (Berlín), Rickard Holdmdal (Suecia), Ana Dominizak (Scotland) y otros diez laboratorios de investigación europeos.

### Efectos de la estimulación postnatal y del enriquecimiento ambiental sobre anomalías neuromorfológicas, neuroquímicas y del comportamiento relacionadas con el envejecimiento y la demencia

En colaboración con el Dr. F. M. La Ferla (California). Se utiliza una colonia de ratones 3 x TgAD (un modelo muy reciente de Alzheimer) establecida en nuestro laboratorio. La financiación para la investigación se ha obtenido de fondos para I + D (Ministerio de Educación y Ciencia, 2006-2008) y de la Marató de TV3 (IP: Lydia Giménez-Llort; colaboradores: Dr. F. M. La Ferla (UCI, EUA), Dr. B. Johansson (Instituto Karolinska, Estocolmo) y Dr. C. Sanfeliu (CSIC, Barcelona, España).

### Enriquecimiento ambiental, ejercicio físico y/o dietas especiales en roedores: efectos del comportamiento y bioquímicos a largo plazo

Esta línea de investigación se está desarrollando en colaboración con la profesora Margarita Prunell (Universidad de La Laguna, España), la Dra. Yolanda Peña (Universidad de Essex, Reino Unido), la profesora Mercedes Unzeta (Departamento de Bioquímica de la UAB), los profesores Juan Hidalgo y Antonio Armario (Departamento de Biología Celular y de Fisiología) y la profesora Roser Nadal (Área de Psicobiología, Facultat de Psicologia de la UAB).

## MAIN RESEARCH LINES

### Neurogenetics of anxiety and genetics of disease-related neural (and non neural) phenotypes in rats

Using the N/Nih-HS and RHA/RLA rats, and funded by SAF-2003-03480 (IP: A. Fernandez-Teruel), by the Wellcome Trust (J. Flint, UK) and by a FP6 european grant (IP: Timothy Aitman, London. IP Partner 11: A. Fernández-Teruel), this research line is carried out in collaboration with the groups of Drs. Jonathan Flint (Oxford), Peter Driscoll (Switzerland), Tomas Olsson (Sweden), Dominique Gauguier (Oxford), Norbert Hubner (Berlin), Rickard Holdmdal (Sweden), Anna Dominizak (Scotland) and ten other european research labs.

### Effects of postnatal stimulation (neonatal handling) and environmental enrichment on neuromorphological, neurochemical and behavioural anomalies related with aging and dementia

In collaboration with Dr. F. M. La Ferla (California, USA), a colony of 3 x TgAD mice (a very recent Alzheimer model) has been established in our lab. Funding for this research line has been obtained from I + D (Spanish Ministry of Education and Science, 2006-2008) and Marató de TV3 (IP: Lydia Giménez-Llort; collaborators: Dr. F.M. La Ferla (UCI, USA), Dr. B.

Johansson (Karolinska Institute, Stockholm) and Dr. C. Sanfeliu (CSIC, Barcelona, Spain).

### Environmental enrichment, physical exercise and/or special diets in rodents: long term behavioral and biochemical effects

This research line is being developed in collaboration with Prof. Margarita Prunell (University of La Laguna, Spain), Dr. Yolanda Peña (University of Essex, UK), Prof. Mercedes Unzeta (Dep. of Biochemistry, UAB), Profs. Juan Hidalgo and Antonio Armario (Dept. of Cell Biology and Physiology), and Prof. Roser Nadal (Area of Psychobiology, Faculty of Psychology, UAB).

## PUBLICACIONES PUBLICATIONS

LÓPEZ-AUMATELL, R.; GUITART-MASIP, M.; VICENS-COSTA, E.; GIMÉNEZ-LLORT, L.; VALDAR, W.; JOHANNESSON, M.; FLINT, J.; TOBEÑA, A.; FERNÁNDEZ-TERUEL, A.

«Fearfulness in a large N/Nih genetically heterogeneous rat stock: differential profiles of timidity and defensive flight in males and females» *Behav. Brain Res.* 2008 Mar 17; 188 (1): 44-55. Epub 2007 Oct 26.

ROSAS, J. M.; CALLEJAS-AGUILERA, J. E.; ESCARABAJAL, M. D.; GÓMEZ, M. J.; DE LA TORRE, L.; AGÜERO, A.; TOBEÑA, A.; FERNÁNDEZ-TERUEL, A.; TORRES, C.

«Successive negative contrast effect in instrumental runway behaviour: a study with Roman high- (RHA) and Roman low- (RLA) avoidance rats» *Behav. Brain Res.* 2007 Dec 11; 185 (1): 1-8.

TORRES, C.; ESCARABAJAL, M. D.; CÁNDIDO, A.; DE LA TORRE, L.; GÓMEZ, M. J.; MALDONADO, A.; TOBEÑA, A.; FERNÁNDEZ-TERUEL, A.

«One-way avoidance learning and diazepam in female roman high-avoidance and low-avoidance rats» *Behav. Pharmacol.* 2007 May; 18 (3): 251-3.

MALDONADO, A.; TORRES, C.; ESCARABAJAL, M. D.; CÁNDIDO, A.; DE LA TORRE, L.; GÓMEZ, M. J.; TOBEÑA, A.; FERNÁNDEZ-TERUEL, A.

«Successive positive contrast in one-way avoidance behavior with Roman low-avoidance rats» *Physiol. Behav.* 2007 Apr 23; 90 (5): 803-8.

GIMÉNEZ-LLORT, L.; BLÁZQUEZ, G.; CAÑETE, T.; JOHANSSON, B.; ODDO, S.; TOBEÑA, A.; LA FERLA, F. M.; FERNÁNDEZ-TERUEL, A.

«Modeling behavioral and neuronal symptoms of Alzheimer's disease in mice: a role for intraneuronal amyloid» *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2007; 31 (1): 125-47. Review.

GUITART-MASIP, M.; JOHANSSON, B.; FERNÁNDEZ-TERUEL, A.; CAÑETE, T.; TOBEÑA, A.; TERENIUS, L.; GIMÉNEZ-LLORT, L.

«Divergent anatomical pattern of D1 and D3 binding and dopamine- and cyclicAMP-regulated phosphoprotein of 32 kDa mRNA expression in the Roman rat strains: Implications for drug addiction» *Neuroscience.* 2006 Nov 3; 142 (4): 1231-43.

FERNÁNDEZ-TERUEL, A.; BLÁZQUEZ, G.; PÉREZ, M.; AGUILAR, R.; CAÑETE, T.; GUITART, M.; GIMÉNEZ-LLORT, L.; TOBEÑA, A.

«Latent inhibition threshold in Roman high-avoidance rats: a psychogenetic model of abnormalities in attentional filter?» *Actas Esp. Psiquiatr.* 2006 Jul-Aug; 34 (4): 257-63. Spanish.

GUITART-MASIP, M.; GIMÉNEZ-LLORT, L.; FERNÁNDEZ-TERUEL, A.; CAÑETE, T.; TOBEÑA, A.; OGREN, S. O.; TERENIUS, L.; JOHANSSON, B.

«Reduced ethanol response in the alcohol-preferring RHA rats and neuropeptide mRNAs in relevant structures» *Eur. J. Neurosci.* 2006 Jan; 23 (2): 531-40.

GIMÉNEZ-LLORT, L.; CAÑETE, T.; GUITART-MASIP, M.; FERNÁNDEZ-TERUEL, A.; TOBEÑA, A.

«Two distinctive apomorphine-induced phenotypes in the Roman high- and low-avoidance rats» *Physiol. Behav.* 2005 Nov 15; 86 (4): 458-66.

TORRES, C.; CÁNDIDO, A.; ESCARABAJAL, M. D.; DE LA TORRE, L.; MALDONADO, A.; TOBEÑA, A.; FERNÁNDEZ-TERUEL, A.

«Successive negative contrast in one-way avoidance learning in female Roman rats»  
*Physiol. Behav.* 2005 Jul 21; 85 (4): 377-82.

FERNÁNDEZ-TERUEL, A.; GIMÉNEZ-LLORT, L.; AGUILAR-HERAS, R.; TOBEÑA A.  
«Modelos animales en psiquiatría»

En: VALLEJO RUILOBA, J.; LEAL CERCÓS, C. (eds.). *Tratado de psiquiatría*. Vol. I. Barcelona: Psiquiatría / Ars Médica, 2005. P. 341-56.

GIMÉNEZ-LLORT, L.

«Mi ratón tiene Alzheimer: modelos animales para esta enfermedad»  
*Revista de Psicogeriatría* 2005; 5: 3-4.

GIMÉNEZ-LLORT, L.; MASINO, S. A.; DIAO, L.; FERNÁNDEZ-TERUEL, A.; TOBEÑA, A.; HALLDNER, L.; FREDHOLM, B. B.

«Mice lacking the adenosine A1 receptor have normal spatial learning and plasticity in the CA1 region of the hippocampus, but they habituate more slowly»  
*Synapse*. 2005 Jul; 57 (1): 8-16.

CORDA, M. G.; PIRAS, G.; LECCA, D.; FERNÁNDEZ-TERUEL, A.; DRISCOLL, P.; GIORGI, O.

«The psychogenetically selected Roman rat lines differ in the susceptibility to develop amphetamine sensitization»  
*Behav. Brain Res.* 2005 Feb 10; 157 (1): 147-56.

AGUILAR, R.; GIL, L.; FERNÁNDEZ-TERUEL, A.; TOBEÑA, A.

«Genetically-based behavioral traits influence the effects of Shuttle Box avoidance overtraining and extinction upon intertrial responding: a study with the Roman rat strains»  
*Behav. Processes*. 2004 Apr 30; 66 (1): 63-72.

TOBEÑA, A.

«Neurociencia sin (o con) psicología»  
*Cognitiva* 2004; 16: 239-42.

TOBEÑA, A.

«Individual factors in suicide terrorism»  
*Science* 2004; 304: 47-51.

TOBEÑA, A.

«Ocultación del pensamiento científico: de las tricheras de la divulgación a los mandarinos ilustrados»  
En: CABRÉ, M. Teresa; ESTOPÀ, Rosa (eds.). *Objetividad científica y lenguaje: la terminología de las ciencias de la salud*. Barcelona: Edicions a Petició, 2004. P. 49-62.

TOBEÑA, A.

*Mártires mortíferos: biología del altruismo letal (un itinerario por el cerebro de los suicidas atacantes)*. Valencia: Sin Fronteras, 2004.

## PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

### RESEARCH PROJECTS

Título del proyecto: *Estimulación cognitiva en la enfermedad de Alzheimer: estudios en ratones triple transgénicos 3 x TgAD, un modelo único para esta enfermedad*

Entidad financiadora: Ministerio de Educación y Ciencia

Duración: 2007-2009

Aportación económica: 123.000 euros

IP: Lydia Giménez Llort

Título del proyecto: *Contrarrestando la progresión de la demencia de Alzheimer: efectos de los tratamientos ambientales precoces en los ratones triple transgénicos 3 x TgAD*

Entidad financiadora: Fundació Marató TV3

Duración: 2007-2009

Aportación económica: 144.381 euros

IP: Lydia Giménez Llort

Título del proyecto: *European rat tools for functional genomics*

Entidad financiadora: Projecte de la CE (PF6 Prioridad 1 en Life Sciences, Genomics and Biotechnology for Health)

Duración: 2006-2010

Aportación Económica: 360.000 euros (al Partner 11- Unitat de Psicologia Mèdica)

IP: Albert Fernández Teruel

Título del proyecto: *Models animals de malalties mentals i neurològiques (SGR)*

Entidad financiadora: Generalitat de Catalunya

Duración: 2005-2008

Aportación económica: 35.500 euros

IP: Albert Fernández Teruel

Título del proyecto: *Marcadores genéticos de la ansiedad en ratas*

Entidad financiadora: Ministerio de Educación y Ciencia

Duración: 2004-2006

Aportación económica: 110.950 euros

IP: Albert Fernández Teruel

Título del proyecto: *Un modelo psicogenético de vulnerabilidad a las psicosis: filtraje atencional, sensibilización dopaminérgica y marcadores moleculares en ratas Roman-RHA*

Entidad financiadora: Fundació Marató de TV3

Duración: 2002-2005

Aportación económica: 81.004 euros

IP: Adolf Tobeña Pallarés

Título del proyecto: *Efectos del enriquecimiento ambiental en tareas de atención y memoria operativa en roedores. Regulación de genes de expresión inmediata y modulación neuroquímica*

Entidad financiadora: Ministerio de Educación y Ciencia

Duración: 2002-2004

Aportación económica: 65.000 euros

IP: Rosa María Escorihuela Agulló





## MIEMBROS DEL EQUIPO

### MEMBERS OF RESEARCH TEAM

Investigador principal / main researcher: Núria Ferré Suana, *profesora titular de universidad / associate professor*

- Mercedes Sabater Mora, *becaria / Ph. D. student*

## OBJETIVOS ESTRATÉGICOS

### Investigación sobre alcoholismo

El objetivo es identificar el sustrato neuronal donde actúa el alcohol para producir la falta de control por el consumo de bebidas alcohólicas, y estudiar el funcionamiento en condición de abstinencia. Esto debería de permitir diseñar terapias farmacológicas más eficaces para el alcoholismo.

### Investigación sobre modelo de esquizofrenia

Proporcionar una base para la evaluación preclínica que permita calificar los fármacos en atención a las particularidades de su perfil respecto a los síntomas esquizofrénicos, para poder hacer una prescripción más personalizada y un mejor ajuste de las dosis, cosa que permitiría reducir los efectos indeseables.

## STRATEGIC OBJECTIVES

### Research on alcoholism

The aim is to identify the neural substrate which acts alcohol to produce the lack of control by the consumption of alcoholic beverages, and to study its functional role in the condition of abstinence. This should allow design more effective pharmacological therapies for alcoholism.

### Research model of schizophrenia

Provide a basis for enabling preclinical evaluation score drugs in response to the particularities of their profile regarding schizophrenic symptoms, in order to make a more personalized prescription and a better adjustment of the doses, which would reduce the undesirable effects.

## PRINCIPALES LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

### Psicobiología del alcoholismo

Estudio de los efectos crónicos del alcohol en el SNC, en los circuitos implicados en el comportamiento adictivo en ratas alcohólicas.

### Modelo neuroevolutivo de esquizofrenia para la valoración preclínica de fármacos antipsicóticos

Estudio de los efectos de la inhibición de la síntesis de óxido nítrico, en período perinatal, con el objetivo de modelar síntomas esquizotípicos sensibles a la acción de los diferentes fármacos antipsicóticos.

## MAIN RESEARCH LINES

### Psychobiology of alcoholism

Study on the effects of chronic alcohol at SNC, in the circuits involved in the addictive behavior in alcoholic rats.

### Neuroevolutionary model of schizophrenia for the preclinical evaluation of antipsychotic drugs

Study on the effects of the inhibition of nitric oxide synthesis in perinatal period, with the goal of shaping schizotypal symptoms sensitive to the action of different antipsychotic drugs.

## PUBLICACIONES

### PUBLICATIONS

GARCÍA-REBOLLO, Y.; DARBRA, S.; FERRÉ, N.

«Intrahippocampal nicotine in alcohol drinking rats-effects on lever-press response»

*European Neuropsychopharmacology*, 2005, 15 (1): 43-9.

DARBRA, S.; PALLARÉS, M.; FERRÉ, N.

«Effects of voluntary alcohol intake on nicotine-induced behaviour-al sensitisation in rats»

*Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 2004, 77 (4): 815-22.

## PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

### RESEARCH PROJECTS

Título del proyecto: *Modulación por neuroesteroides de la función colinérgica y regulación farmacodinámica del receptor nicotínico en ratas alcohólicas: efectos en el aprendizaje*

Entidad financiadora: Ministerio de Ciencia y Tecnología

Duración: 3 años

Aportación económica: 39.289,15 euros

IP: Núria Ferré

Título del proyecto: *Modelo neuroevolutivo de esquizofrenia, para la valoración preclínica de fármacos antipsicóticos*

Entidad financiadora: Fundació La Marató de TV3

Duración: 4 años

Aportación económica: 37.797,65 euros

IP: Núria Ferré



## MIEMBROS DEL EQUIPO MEMBERS OF RESEARCH TEAM

Investigadora principal / Main researcher: Elena Galea Rodríguez de Velasco, *investigadora ICREA / ICREA researcher*

- Paulina Carriba Aramburu, *postdoctoranda Marató-TV3 / Postdoctoral fellow*
- Gema Huesa Rodríguez, *postdoctoranda Juan de la Cierva / Postdoctoral fellow*
- Mateu Lichtenstein, *becario FPI / Ph. D. student*



## OBJETIVOS ESTRATÉGICOS

Palabras clave: neuroinflamación, neurodegeneración, sistema noradrenérgico, endotelio cerebral, glía, factor básico de fibroblastos, CREB, ibuprofeno, Rho-GTPasas, citoesqueleto. Nuestra investigación se centra en la neuroinflamación utilizando modelos de rata/ratón de enfermedades neurodegenerativas (enfermedad de Alzheimer y esclerosis múltiple) y cultivos celulares (astrocitos y endotelio cerebral). Los focos de atención han sido a) los vasos cerebrales; b) la regulación por neurotransmisores y c) la regulación por fármacos antiinflamatorios (ibuprofeno, pioglitazón).

## STRATEGIC OBJECTIVES

Key words: neuroinflammation, neurodegeneration, noradrenergic system, cerebral endothelium, glia, basic fibroblast growth factor, CREB, ibuprofen, Rho-GTPases, cytoskeleton. We are interested in neuroinflammation with a focus on: a) cerebral vessels; b) regulation by neurotransmitters; and c) regulation by anti-inflammatory drugs (ibuprofen, pioglitazone). Studies are undertaken in rodent models of neurodegenerative diseases such as Alzheimer or Multiple Sclerosis, and in cell cultures (astrocytes and cerebral endothelium).

## PRINCIPALES LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

### Línea 1. Regulación de la inflamación cerebral por la noradrenalina

Nuestra investigación está encaminada a testar la hipótesis de que la alteración de la transmisión noradrenérgica contribuye al desarrollo de las enfermedades neurodegenerativas porque los procesos inflamatorios y neurodegenerativos se ven potenciados por la disminución de la liberación de nor-

adrenalina. Usamos modelos de inflamación *in vivo* con degeneración farmacológica del *locus coeruleus* y cultivos de astrocitos para estudios mecanísticos.

### Línea 2. Efecto de antiinflamatorios en enfermedades neurodegenerativas

Estudios epidemiológicos han demostrado que los antiinflamatorios no esteroideos (AINS), como el ibuprofeno, reducen hasta un 80 % el riesgo de padecer la enfermedad de Alzheimer. Nuestra hipótesis de trabajo es que el ibuprofeno regula las RhoGTPasas que controlan el citoesqueleto de actina y, por lo tanto, procesos que implican motilidad y plasticidad celular.

## MAIN RESEARCH LINES

### Project 1. Regulation of brain inflammation by noradrenaline:

We seek to test the hypothesis that the alteration of noradrenergic transmission contributes to the development of neurodegenerative diseases because the inflammatory processes are exacerbated. To investigate this idea we use models *in vivo*, where we induce the pharmacological degeneration of noradrenergic fibers, and astrocyte cultures for mechanistic studies.

### Project 2. Effect of anti-inflammatory drugs in neurodegenerative diseases:

Epidemiological studies have shown that non steroidal anti-inflammatory drugs (AINS) like ibuprofen reduce up to 80% the risk of Alzheimer's disease. The working hypothesis is that the effect of ibuprofen is mediated by the Rho-GTPases, which control the actin cytoskeleton and hence regulate processes like motility and cellular plasticity.

## PUBLICACIONES PUBLICATIONS

LLEO, A.; GALEA, E.; SASTRE, M.

«Molecular targets of non steroidal anti-inflammatory drugs in neurodegenerative diseases»

*Cell Mol. Life Sci.* 2007 64: 1403-18.

KALININ, S.; FEINSTEIN, D. L.; XU, H. L.; HUESA, G.; PELLIGRINO, D. A.; GALEA, E.

«Degeneration of noradrenergic fibres from the locus coeruleus causes tight-junction disorganisation in the rat brain»

*Eur. J. Neurosci.* 2006 Dec; 24 (12): 3393-400.

GALEA, E.; FEINSTEIN, D. L.; LACOMBE, P.

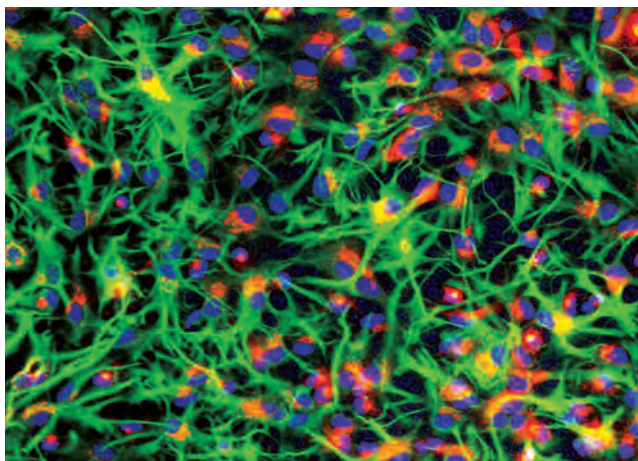
«Pioglitazone does not increase cerebral glucose utilisation in a murine model of Alzheimer's disease and decreases it in wild-type mice»

*Diabetologia.* 2006 Sep; 49 (9): 2153-61. Epub 2006 Jul 8.

LACOMBE, P.; MATHEWS, P. M.; SCHMIDT, S. D.; BREIDERT, T.; HENKA, M. T.; LANDRETH, G. E.; FEINSTEIN, D. L.; GALEA, E.

«Effect of anti-inflammatory agents on transforming growth factor beta over-expressing mouse brains: a model revised»

*J. Neuroinflammation.* 2004 Jul 2; 1 (1): 11.



## PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN RESEARCH PROJECTS

Título del proyecto: *Estudio del mecanismo preventivo de los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos en la enfermedad de Alzheimer: papel de las Rho-GTPasas*

Entidad financiadora: Fundació Marató-TV3

Duración: 2007-2009

Aportación económica: 180.000 euros

IP: Elena Galea

Título del proyecto: *Regulación de la inflamación cerebral por la noradrenalina*

Entidad financiadora: Ministerio de Educación y Ciencia

Duración: 2004-2007

Aportación económica: 115.000 euros

IP: Elena Galea

Título del proyecto: *Mecanismos moleculares de los mecanismos inmunomoduladores del factor básico de fibroblastos en células gliales*

Entidad financiadora: Universidad Autónoma de Barcelona

Duración: 2004-2005

Aportación económica: 6.000 euros

IP: Elena Galea

## MIEMBROS DEL EQUIPO MEMBERS OF RESEARCH TEAM

Investigador principal / Main researcher: **Jesús Giraldo Arjonilla**, *profesor titular de universidad / associate professor*

- **David Roche Vallès**, *becario / Ph. D. student*
- **Xavier Rovira Algans**, *becario / Ph. D. student*
- **Juan Serra Mari**, *becario / Ph. D. student*



## OBJETIVOS ESTRATÉGICOS

El Grup Biomatemàtic de Recerca es un equipo interdisciplinario compuesto de químicos, biólogos y matemáticos. Nuestro objetivo general es la investigación de los mecanismos moleculares implicados en la respuesta biológica. Con esta finalidad, se han seleccionado dos sistemas biológicos, uno del campo de la farmacología: los receptores acoplados a las proteínas G (GPCR), y otro del área de la biología molecular: la ribonucleasa barnasa. Hemos desarrollado metodología novedosa en diferentes temas relacionados con la modelización matemática de la función de los GPCR, en particular, el análisis de las curvas concentración-efecto; la dependencia del coeficiente de Hill del modelo empírico usado; el cambio de la respuesta funcional de un receptor después de ser mutado; y la adaptación para los agonistas inversos de los métodos clásicos de la estimación de la constante de afinidad de los antagonistas.

## STRATEGIC OBJECTIVES

The Grup Biomatemàtic de Recerca is an interdisciplinary team composed of chemists, biologists and mathematicians. Our general goal is the investigation of the functional mechanisms involved in the biological response. To this end, two biological systems, one in the pharmacology field: G protein-coupled receptors (GPCR) and the other in the molecular biology area: the ribonuclease barnase, have been selected. We have developed new methodology in different topics related with the mathematical modeling of GPCR function; in particular, the analysis of concentration-effect curves; the dependence of the Hill coefficient on the empirical model used; the change in the functional response of a receptor after

mutation; and the adaptation for inverse agonists of the classical methods of antagonist affinity constant estimation.

## PRINCIPALES LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

### 1. Modelización matemática de la función de los receptores acoplados a las proteínas G (GPCR)

Pretendemos facilitar a los científicos experimentales ecuaciones apropiadas para la caracterización de propiedades farmacológicas típicas tales como agonismo parcial, agonismo inverso, dimerización de receptores, cooperatividad y modulación alostérica. Con este fin, dedicaremos nuestros esfuerzos especialmente a los receptores metabotrópicos de glutamato, los cuales, por su complejidad, pueden considerarse un paradigma de la modelización matemática.

### 2. Modelización molecular de la catálisis de barnasa y de la rotura enzimática de fosfodiéster

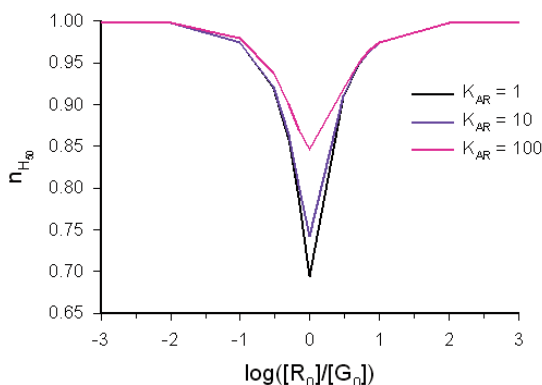
Nuestro objetivo es mejorar el conocimiento de los determinantes moleculares de la catálisis enzimática. Actualmente, estamos estudiando la rotura del enlace P-O en los diésteres de fosfato (ARN) por las ribonucleasas, en particular la barnasa. El análisis de la estereoquímica de la reacción y la participación de los residuos proteicos en la estabilización del estado de transición con el subsiguiente incremento de la eficiencia catalítica puede generar nuevos datos para una mejor comprensión de la catálisis enzimática.

### 3. Bioinformática

Nuestro objetivo es la construcción de nuevas herramientas bioinformáticas para un análisis de datos más eficiente.



te y riguroso. Actualmente, hemos desarrollado un programa de evolución computacional que permite obtener satisfactoriamente las estimaciones de los parámetros de ecuaciones que contienen muchos parámetros y mínimos locales. Otro campo de interés es la técnica conocida por el nombre de minería de datos y su aplicación a diferentes áreas biológicas, como el análisis de datos de *microarrays*.



## MAIN RESEARCHER LINES

### 1. Mathematical modeling of G protein-coupled receptors (GPCR) function

We aim at facilitating experimentalists equations for the characterization of typical pharmacological properties such as partial agonism, inverse agonism, receptor dimerization, cooperativity, and allosteric modulation. To this end, especial interest is devoted to metabotropic glutamate receptors which, for their complexity, may be considered as a paradigm for mathematical modeling.

### 2. Molecular modeling of barnase catalysis and phosphodiester cleavage

Our objective is to provide new insights on the molecular determinants of enzyme catalysis. Currently, we are studying the breaking of the P-O bond in phosphate diesters (RNA) by ribonucleases, in particular barnase. The analysis of the stereochemistry of the reaction and the participation of protein residues in the transition state stabilization with the subsequent increase of the catalytic efficiency may yield new data for the understanding of enzyme catalysis.

### 3. Bioinformatics

Our objective is the construction of new bioinformatics tools for a more rigorous and efficient data analysis. Currently, we have developed a computational evolutionary program, which can successfully obtain the parameter estimates of equations with many parameters and local minima. Other field of interest is data mining and its application to different biological areas amongst others microarray data analysis.

## PUBLICACIONES PUBLICATIONS

JIMÉNEZ-ALTAYÓ, F.; MARTÍN, A.; ROJAS, S.; JUSTICIA, C.; BRIONES, A. M.; GIRALDO, J.; PLANAS, A. M.; VILA, E.  
«Transient middle cerebral artery occlusion causes different structural, mechanical, and myogenic alterations in normotensive and hypertensive rats»  
*Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2007; 293 (1): H628-35.

GIRALDO, J.; SERRA, J.; ROCHE, D.; ROVIRA, X.  
«Assessing receptor affinity for inverse agonists: Schild and Cheng-Prusoff methods revisited»  
*Curr. Drug Targets.* 2007; 8 (1): 197-202

FISAS, A.; CODONY, X.; ROMERO, G.; DORDAL, A.; GIRALDO, J.; MERCE, R.; HOLLENZ, J.; HEAL, D.; BUSCHMANN, H.; PAUWELS, P. J.  
«Chronic 5-HT<sub>6</sub> receptor modulation by E-6837 induces hypophagia and sustained weight loss in diet-induced obese rats»  
*Br. J. Pharmacol.* 2006; 148 (7): 973-83

GIRALDO, J.; ROCHE, D.; ROVIRA, X.; SERRA, J.  
«The catalytic power of enzymes: conformational selection or transition state stabilization?»  
*FEBS Lett.* 2006; 580 (9): 2170-7

JIMÉNEZ-ALTAYÓ, F.; BRIONES, A. M.; GIRALDO, J.; PLANAS, A. M.; SALAICES, M.; VILA, E.  
«Increased superoxide anion production by interleukin-1 $\beta$  impairs nitric oxide-mediated relaxation in resistance arteries»  
*J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2006; 316 (1): 42-52

BRIONES, A. M.; MONTOYA, N.; GIRALDO, J.; VILA, E.  
«Ageing affects nitric oxide synthase, cyclooxygenase and oxidative stress enzymes expression differently in mesenteric resistance arteries»  
*Auton. Autacoid. Pharmacol.* 2005; 25 (4): 155-62

DE LA CHICA, R. A.; RIBAS, I.; GIRALDO, J.; EGOZCUE, J.; FUSTER, C.  
«Chromosomal instability in amniocytes from fetuses of mothers who smoke»  
*JAMA.* 2005; 293 (10): 1212-22.

VILADEVALL, L.; SERRANO, R.; RUIZ, A.; DOMÈNECH, G.; GIRALDO, J.; BARCELÓ, A.; ARIÑO, J.  
«Characterization of the calcium-mediated response to alkaline stress in *Saccharomyces cerevisiae*»  
*J. Biol. Chem.* 2004; 279 (42): 43614-24.

GIRALDO, J.; DE MARÍA, L.; WODAK, S. J.  
«Shift in nucleotide conformational equilibrium contributes to increased rate of catalysis of GpAp versus GpA in barnase»  
*Proteins.* 2004; 56 (2): 261-76.



GIRALDO, J.  
«Agonist induction, conformational selection, and mutant receptors»  
*FEBS Lett.* 2004; 556 (1-3): 13-8.

## PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN RESEARCH PROJECTS

Título del proyecto: *Modelización matemática de los receptores acoplados A proteínas G*  
Entidad financiadora: Ministerio de Educación y Ciencia  
Duración: 2007-2009  
Aportación económica: 119.000 euros  
IP: Jesús Giraldo



Título del proyecto: *Convenio entre la Universidad Autónoma de Barcelona y laboratorios del Dr. Esteve*  
Entidad financiadora: Laboratorios del Dr. Esteve  
Duración: 2007  
Aportación económica: 40.808 euros  
IP: Jesús Giraldo

Título del proyecto: *Transducción de señales en células eucariotas*  
Entidad financiadora: Generalitat de Catalunya. Direcció General de Recerca  
Duración: 2005-2008  
Aportación económica: 36.600 euros  
IP: Joaquín Ariño

Título del proyecto: *Modelización matemática de los mecanismos de transducción de señales asociados a los receptores acoplados a proteínas G*  
Entidad financiadora: Ministerio de Educación y Ciencia  
Duración: 2004-2007  
Aportación económica: 16.600 euros  
IP: Jesús Giraldo

Título del proyecto: *Análisis transcripcional global durante el desarrollo de encefalopatías espongiformes transmisibles*  
Entidad financiadora: Ministerio de Ciencia y Tecnología  
Duración: 2002-2005  
Aportación económica: 61.600 euros  
IP: Joaquín Ariño

Título del proyecto: *Fosforilación de Proteínas y Señalización de Stress*  
Entidad financiadora: Ministerio de Ciencia y Tecnología  
Duración: 2002 - 2005  
Aportación económica: 120.000 euros  
IP: Joaquín Ariño

Título del proyecto: *Análisis estadísticos en estudios preclínicos*  
Entidad financiadora: Laboratorios Dr. Esteve, SA (convenio empresa-universidad)  
Duración: 2001-2006  
Aportación económica: 147.807 euros  
IP: Jesús Giraldo

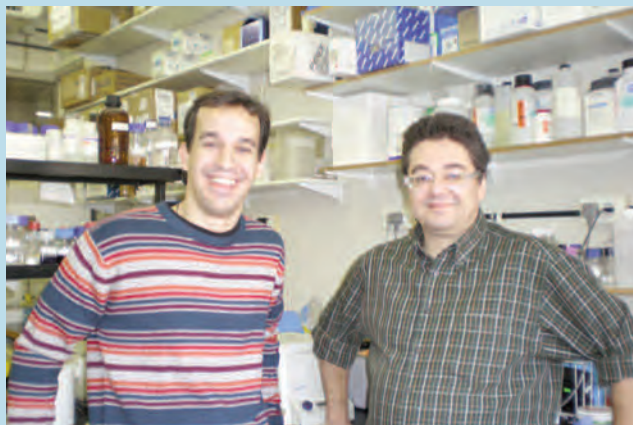
Título del proyecto: *Transducción de señales en células eucariotas*  
Entidad financiadora: Generalitat de Catalunya. Direcció General de Recerca  
Duración: 2001-2004  
Aportación económica: 22.238 euros  
IP: Joaquín Ariño



## MEMBERS OF RESEARCH TEAM

Investigador principal / Main researcher: Néstor Gómez Trias, *profesor titular de universidad / associate professor*

- Josep Espadamala Morató, *becario predoctoral / Ph. D. student*



## OBJETIVOS ESTRATÉGICOS

ERK5 es una nueva proteína de la familia de las MAP quinasas activada en respuesta a factores de crecimiento, neurotrofinas y diferentes tipos de estrés. Se ha demostrado que ERK5 desempeña un importante papel en la especificación del fenotipo neuronal en células corticales de embrión de rata así como durante los procesos de vasculogénesis y angiogénesis. Debido al escaso número de sustratos de ERK5 identificados, los mecanismos a través de los cuales regula estos procesos son prácticamente desconocidos. La identificación de genes regulados en respuesta a la activación selectiva de ERK5 resultará clave para averiguar su función fisiológica así como en la identificación de factores de transcripción regulados por esta enzima.

## STRATEGIC OBJECTIVES

ERK5 is a new protein of the MAP kinase family activated in response to growth factors, neurotrophins and different types of stress. It has been shown that ERK5 plays an important role in cortical neuronal fate specification in rat embryo as well as during vasculogenesis and angiogenesis processes. Because of just a few number of ERK5 substrates are known, the exactly mechanisms by which ERK5 regulated this processes is unknown. The identification of genes regulated in response to ERK5 and which are the transcription factors involved would be crucial to understand the physiological role of this enzyme.

## PRINCIPALES LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

**Regulación de la vía de señalización MEK5/ERK5 y su papel en la expresión génica.**

### Identificación de genes regulados por ERK5

Uno de los mecanismos generalizados en la regulación de la expresión génica es la fosforilación de factores de transcripción. La activación selectiva de ERK5 mediante la expresión de la forma constitutivamente activa de MEK5 (MEK5DD) regulada a través de un promotor Tet-On y la utilización de *microarrays* nos permitirá la identificación de los genes regulados por ERK5.

### Identificación de los aminoácidos de ERK5 implicados en el reconocimiento de sustratos y reguladores

En la especificidad de sustrato de las MAP quinasas desempeñan un papel muy importante una serie de aminoácidos alejados del centro activo llamados *docking sites*. Nuestro grupo ha demostrado la existencia de un *docking site* en ERK5, y en la actualidad estamos caracterizando los aminoácidos implicados en estas interacciones. Esto nos permitirá diseñar inhibidores dirigidos específicamente contra estos centros.

### Estudio de las proteínas fosfatasa implicadas en la regulación de la vía ERK5

Nuestro grupo ha demostrado que, contrariamente a lo observado en otras vías de MAP quinasas, el ácido okadaico, un potente inhibidor de la Ser/Thr fosfatasa PP2A, inhibe la activación de ERK5 por diferentes estímulos. Por tanto, otro de nuestros objetivos es determinar el papel de esta fosfatasa en la vía de activación de ERK5.

## MAIN RESEARCH LINES

### Regulation of MEK5/ERK5 signalling pathway and its role in gene expression

#### Identification of genes regulated by ERK5

Transcription factor phosphorylation is a general mechanism involved in gene expression regulation. The specific activation of ERK5 by the regulated expression of a constitutively active form of its activator MEK5 (MEK5DD) using a Tet-On system and the use of microarrays will allow us the identification of genes regulated by ERK5.

#### Identification of ERK5 amino acids involved in the recognition of substrata and regulators

In the specific MAP kinase substrates, a series of amino acids removed from the active centre, known as “docking sites” play an important role. Our research group has demonstrated the existence of a docking site in ERK5, and we are currently characterising the amino acids involved in these interactions. This enables us to design inhibitors directed specifically against these centres.

#### Study of protein phosphatases in the regulation of the ERK5 pathway

Our research group has demonstrated that contrary to observations of other MAP kinase pathways, okadaic acid, a powerful inhibitor of the Ser/Thr phosphatase PP2A, inhibits the activation of ERK5 by different stimulants. Another of our objectives is therefore to determine the role played by this phosphatase in the ERK5 activation pathway.

## PUBLICACIONES

### PUBLICATIONS

LLORENS, F.; MIRÓ, F. A.; CASANAS, A.; ROHER, N.; GARCÍA, L.; PLANA, M.; GÓMEZ, N.; ITARTE, E.

«Unbalanced activation of ERK1/2 and MEK1/2 in apigenin-induced HeLa cell death»

*Exp. Cell Res.* 299 (2004): 15-26

## PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

### RESEARCH PROJECTS

Título del proyecto: *Caracterización molecular y funcional de la MAP quinasa ERK5*

Entidad financiadora: Ministerio de Educación y Ciencia (Dirección General de Investigación)

Duración: 2007-2010

Aportación económica: 121.000 euros

IP: José Miguel Lizcano

Título del proyecto: *Regulación de la vía de señalización MEK5/ERK5 y su papel en la expresión génica*

Entidad financiadora: Ministerio de Educación y Ciencia (Dirección General de Investigación)

Duración: 2004-2006

Aportación económica: 63.250 euros

IP: Néstor Gómez

## MIEMBROS DEL EQUIPO MEMBERS OF RESEARCH TEAM

Investigador principal / Main researcher: Juan Hidalgo Pareja, *profesor titular de universidad / associate professor*

- Javier Carrasco Trancoso, *técnico superior de soporte a la investigación / research technician*
- Gemma Comes Orpinell, *técnica de soporte a la investigación / research technician*
- Sergi Florit Carbonell, *becario / Ph. D. student*
- Mercè Giralt Carbonell, *profesora titular de universidad / associate professor*
- Jazmina Manso Sanz, *becaria / Ph. D. student*
- Amalia Molinero Egea, *profesora titular de universidad / associate professor*
- Albert Quintana Romero, *becario / Ph. D. student*



- Lorena Ramírez Corpas, *becaria / Ph. D. student*
- Raquel Ramos Hidalgo, *becaria / P. D. student*

## OBJETIVOS ESTRATÉGICOS

Los objetivos fundamentales del grupo se centran en el estudio de los mecanismos básicos de la neuroinflamación y el estrés oxidativo, con un particular énfasis en modelos animales de enfermedades neurodegenerativas como la de Alzheimer y la esclerosis múltiple (EM). Tras algunos años usando ratones modificados genéticamente proporcionados por otros investigadores, actualmente estamos generando nuestros propios ratones transgénicos.

## STRATEGIC OBJECTIVES

The main objectives of the group are focused in the basic mechanisms of neuroinflammation and oxidative stress, with particular emphasis in animal models of neurodegenerative diseases such as Alzheimer and multiple sclerosis (MS). After several years using genetically modified mice produced by other investigators, at present we are producing our own transgenic mice.

## PRINCIPALES LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

### 1. Papel de las citoquinas en el SNC

Citoquinas como la IL-6 y el TNF $\alpha$  están involucradas en la respuesta del SNC a lesiones traumáticas; mediante el uso de ratones transgénicos continuaremos nuestro análisis de su importancia, incluyendo la expresión génica global mediante *microarrays*.

### 2. Modelos de Alzheimer

Uno de los modelos de Alzheimer más usado es el ratón APP2576; la importancia del estrés oxidativo en este modelo se está evaluando analizando el fenotipo de ratones APP cruzados con ratones con niveles alterados de la proteína antioxidante metalotioneína.

### 3. Modelos de esclerosis múltiple

Existen varios modelos de EM, y uno de los más utilizados es la encefalitis autoinmune experimental (EAE). En un futuro inmediato analizaremos la importancia de la IL-6 en este modelo.

### 4. Ejercicio y obesidad

Importancia de la IL-6 en la respuesta al ejercicio y a la obesidad inducida por dietas grasas.

## MAIN RESEARCH LINES

### 1. Role of cytokines in CNS

Cytokines such as IL-6 and TNF $\alpha$  are involved in the response of CNS to brain injury; by means of transgenic mice we will continue our analysis of their importance, including global gene expression by microarrays.

### 2. Alzheimer disease models

One of the animal models of Alzheimer disease more often used in the APP2576 mouse; the importance of oxidative stress in this model is being evaluated by analyzing the phenotype of the APP mice crossed with mice with altered expression of the antioxidant protein metallothionein.

### 3. Animal models of multiple sclerosis.

There are a number of models of MS, being experimental autoimmune encephalitis (EAE) one of the more studied. We will evaluate the importance of the cytokine IL-6 in this model.

### 4. Exercise and obesity

The importance of IL-6 in the response to exercise and diet-induced obesity.

## PUBLICACIONES PUBLICATIONS

QUINTANA, A.; MOLINERO, A.; FLORIT, S.; MANSO, Y.; COMES, G.; CARRASCO, J.; GIRALT, M.; BORUP, R.; NIELSEN, F. C.; CAMPBELL, I. L.; PENKOWA, M.; HIDALGO, J.

«Diverging mechanisms for TNF- $\alpha$  receptors in normal mouse brains and in functional recovery after injury. From gene to behavior»  
*J. Neurosci. Res.* 85 (2007): 2668-85

WESTBERG, J. A.; SERLACHIUS, M.; LANKILA, P.; PENKOWA, M.; HIDALGO, J.; ANDERSSON, L. C.

«Hypoxic preconditioning induces neuroprotective stanniocalcin-1 in brain via IL-6 signaling»  
*Stroke* 38 (2007): 1025-30

MAZZUCOTELLI, A.; VIGUERIE, N.; TIRABY, C.; ANNICOTTE, J. S.; MAIRAL, A.; KLIMCAKOVA, E.; LEPIN, E.; DELMAR, P.; DEJEAN, S.; TAVERNIER, G.; LEFORT, C.; HIDALGO, J.; PINEAU, T.; FAJAS, L.; CLÉMENT, K.; LANGIN, D.  
«The transcriptional coactivator peroxisome proliferator activated receptor (PPAR)gamma coactivator-1 alpha and the nuclear receptor PPAR alpha control the expression of glycerol kinase and metabolism genes independently of PPAR gamma activation in human white adipocytes»  
*Diabetes* 56 (2007): 2467-75

QUINTANA, A.; MOLINERO, A.; BORUP, R.; NIELSEN, F. C.; CAMPBELL, I. L.; PENKOWA, M.; HIDALGO, J.

«Effect of astrocyte-targeted production of IL-6 on traumatic brain injury and its impact on the cortical transcriptome»  
*Dev. Neurobiol.* 2007 Nov 13. Epub ahead of print

QUINTANA, A.; GIRALT, M.; MOLINERO, A.; CAMPBELL, I. L.; PENKOWA, M.; HIDALGO, J.  
«Analysis of the cerebral transcriptome in mice subjected to traumatic brain injury. Importance of IL-6»  
*Neuroimmunomodulation.* 2007; 14 (3-4): 139-43. Epub 2007 Dec 5

PENKOWA, M.; TIÓ, L.; GIRALT, M.; QUINTANA, A.; MOLINERO, A.; ATRIAN, S.; VASAK, M.; HIDALGO, J.

«Specificity and divergence in the neurobiological effects of different metallothioneins after brain injury»  
*J. Neurosci. Res.* 83 (2006): 974-84

LATSHAW, M. W.; GLASS, T.; PARSON, P.; HIDALGO, J.; SCHWARTZ, B.

«Predictors of blood mercury levels in older urban residents»  
*J. Occup. Environ. Med.* 48 (2006): 715-22

REINECKE, F.; LEVANETS, O.; OLIVIER, Y.; LOUW, R.; SEMETE, B.; GROBLER, A.; HIDALGO, J.; SMEITNIK, J.; OLCKERS, A.; VAN DER WESTHUIZEN, F. H.  
«Metallothionein-IIa expression is inducible and protects against ROS-mediated cell death in rotenone treated HeLa cells»  
*Biochem. J.* 395 (2006): 405-15

HIDALGO, J.; PENKOWA, M.; ESPEJO, C.; MARTÍNEZ-CÁCERES, E. M.; CARRASCO, J.; QUINTANA, A.; MOLINERO, A.; FLORIT, S.; GIRALT, M.; ORTEGA-AZNAAR, A.  
«Expression of metallothionein-I&II and III in Alzheimer disease and animal models of neuroinflammation»  
*Exp. Biol. Med.* 231 (2006): 1450-8

PENKOWA, M.; CÁCERES, M.; BORUP, R.; NIELSEN, F. C.; POULSEN, C. B.; QUINTANA, A.; MOLINERO, A.; CARRASCO, J.; FLORIT, S.; GIRALT, M.; HIDALGO, J.  
«Novel roles for metallothionein-I+II (MT-I+II) in defense responses, neurogenesis and tissue restoration after traumatic brain injury: insights from global gene expression profiling in wildtype and MT-I+II knockout mice»  
*J. Neurosci. Res.* 84 (2006): 1452-74

CARRASCO, J.; ADLARD, P.; COTMAN, C.; QUINTANA, A.; PENKOWA, M.; XU, F.; VAN NOSTRAND, W.; HIDALGO, J.

«Metallothionein-I&III expression in animal models of Alzheimer disease»  
*Neuroscience* 143 (2006): 911-22

NOVAK, J. P.; KIM, S. Y.; XU, J.; MODLICH, O.; VOLSKY, D. J.; HONYS, D.; SLONCZEWSKI, J. L.; BELL, D. A.; BLATTNER, F. R.; BLUMWALD, E.; BOERMA, M.; COSÍO, M.; GATALICA, Z.; HAJDUCH, M.; HIDALGO, J.; MCINNIS, R. R.; MILLER III, M. C.; PENKOWA, M.; ROLPH, M. S.; SOTTOSANTO, J.;

ST-ARNAUD, R.; SZEGO, M. J.; TWELL, D.; WANG, C.

«Generalization of DNA microarray dispersion properties: microarray equivalent of t-distribution»  
*Biol. Direct.* 1 (2006): 27

RUDERMAN, N. B.; KELLER, C.; RICHARD, A. M.; SAHA, A. K.; LUO, Z.; XIANG, X.; GIRALT, M.; RITOV, V. B.; KELLEY, D. E.; HIDALGO, J.; PEDERSEN, B.; KELLY, M.  
«Interleukin-6 regulation of AMPK: Potential role in the systemic response to exercise and prevention of the metabolic syndrome»  
*Diabetes* 55 (2006): S48

POULSEN, C. B.; PENKOWA, M.; BORUP, R.; NIELSEN, F. C.; CÁCERES, M.; QUINTANA, A.; MOLINERO, A.; CARRASCO, J.; GIRALT, M.; HIDALGO, J.  
«Brain response to traumatic brain injury in wild type and IL-6 knockout mice: a microarray analysis»  
*J. Neurochem.* 92 (2005): 417-32

PENKOWA, M.; KELLER, P.; KELLER, C.; HIDALGO, J.; GIRALT, M.; PEDERSEN, B. K.  
«Exercise-induced metallothionein expression in human skeletal muscle fibers»  
*Exp. Physiol.* 90 (2005): 477-86

KELLER, P.; PENKOWA, M.; KELLER, C.; STEENSBERG, A.; FISCHER, C. P.; GIRALT, M.; HIDALGO, J.; PEDERSEN, B. K.

«Interleukin-6 receptor expression in contracting human skeletal muscle: regulating role of IL-6»  
*Faseb. J.* 19 (2005): 1181-3

SCHÉEDE-BERGDAHL, C.; PENKOWA, M.; HIDALGO, J.; OLSEN, D. B.; SCHJERLING, P.; PLOUGH, T.; BOUSHEL, R.; DELA, F.  
«Metallothionein-mediated antioxidant defense system and its response to exercise training are impaired in human type 2 diabetes»  
*Diabetes* 54 (2005): 3089-94

QUINTANA, A.; GIRALT, M.; ROJAS, S.; PENKOWA, M.; CAMPBELL, I. L.; HIDALGO, J.; MOLINERO, A.

«Differential role of TNF-receptors in mouse brain inflammatory responses in cryolesion brain injury»  
*J. Neurosci. Res.* 82 (2005): 701-16

HIDALGO, J.

«Respuesta del sistema nervioso central a lesiones traumáticas: papel de las proteínas antioxidantes metalotioneínas»  
*Ciencia al Día Internacional* 5 (2004): 1-12

HIDALGO, J.

«Astrocyte metallothioneins and physiological and pathological consequences to brain injury»  
En: ASCHNER, M.; COSTA, L. (eds.). *The role of glia in neurotoxicity*. 2a ed. Boca Raton: CRC Press LLC, 2004. P. 191-205

HIDALGO, J.

«Metallothioneins and brain injury: what transgenic mice tell us»  
*Environ. Hlth. Prev. Med.* 9 (2004): 87-94

PENKOWA, M.; QUINTANA, A.; CARRASCO, J.; GIRALT, M.; MOLINERO, A.; HIDALGO, J.

«Metallothionein prevents neurodegeneration and CNS cell death after treatment with gliotoxin 6-aminonicotinamide»  
*J. Neurosci. Res.* 77 (2004): 35-53.

KELLY, M.; KELLER, C.; AVILUCEA, P. R.; KELLER, P.; LUO, Z.; XIANG, X.; GIRALT, M.; HIDALGO, J.; SAHA, A. K.; PEDERSEN, B. K.; RUDERMAN, N. B.  
«AMPK activity is depressed in tissues of the IL-6 knockout mice: the effect of exercise»  
*Biochem. Biophys. Res. Commun.* 320 (2004): 449-54

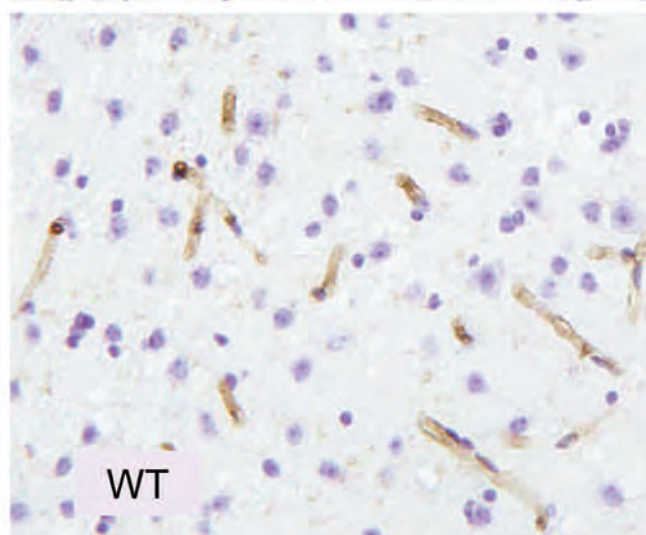
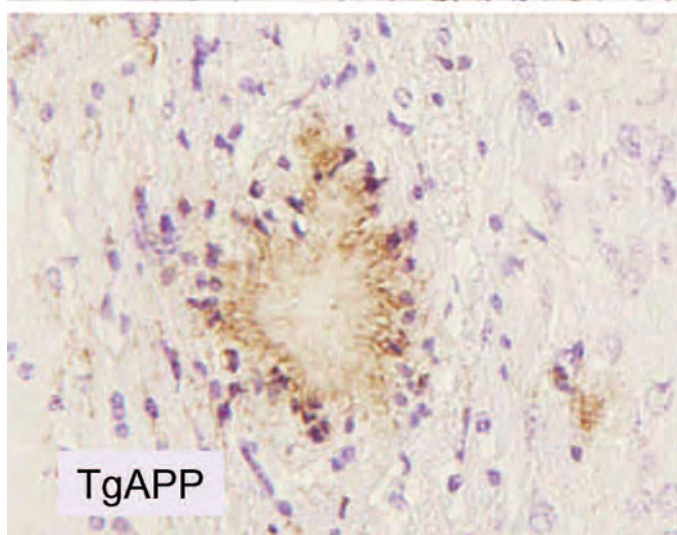
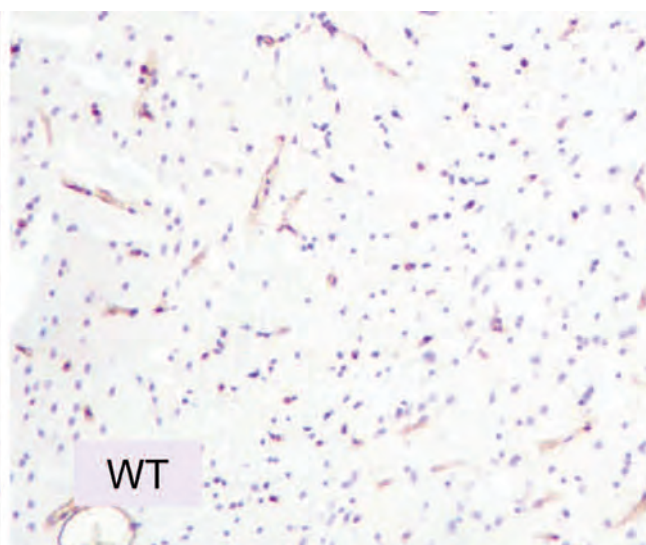
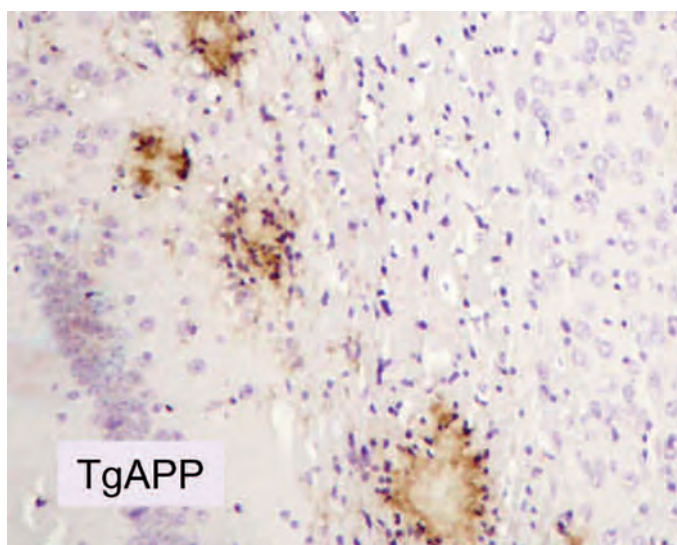
KELLER, C.; GIRALT, M.; HIDALGO, J.; PEDERSEN, B. K.

«Exercise normalises over-expression of TNF- $\alpha$  in knockout mice»  
*Biochem. Biophys. Res. Commun.* 321 (2004): 179-82.

PENKOWA, M.; FLORIT, S.; GIRALT, M.; QUINTANA, A.; MOLINERO, A.; CARRASCO, J.; HIDALGO, J.

«Metallothionein reduces CNS inflammation, neurodegeneration and cell death following kainic acid-induced epileptic seizures»  
*J. Neurosci. Res.* 79 (2004): 522-34





## PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN RESEARCH PROJECTS

Título del proyecto: *Health benefits of exercise: identification of genes and signalling pathways involved in effects of exercise on insulin resistance, obesity and the metabolic syndrome (Exgenesis)*  
Entidad financiadora: Comisión Europea FP6  
Duración: 2005-2009  
Aportación económica: 428.449 euros  
IP de la UAB: Juan Hidalgo

Título del proyecto: *Citoquinas, estrés oxidativo, neuroinflamación y genómica: análisis del papel de la IL-6, TNF y metalotioneínas mediante microarrays y la generación de nuevos modelos animales transgénicos*  
Entidad financiadora: Ministerio de Educación y Ciencia  
Duración: 2005-2008  
Aportación económica: 154.700 euros  
IP: Juan Hidalgo

Título del proyecto: *Respuesta inflamatoria en el sistema nervioso central: papel de la IL-6, TNF- $\alpha$  y metalotioneínas. Análisis del uso terapéutico de las metalotioneínas, incluyendo un modelo animal de Alzheimer*  
Entidad financiadora: Ministerio de Ciencia y Tecnología  
Duración: 2002-2005  
Aportación económica: 147.250 euros  
IP: Juan Hidalgo

Título del proyecto: *Grupo de neurobiología de los procesos inflamatorios y otras situaciones de estrés (grupos de investigación de Catalunya)*  
Entidad financiadora: Generalitat de Catalunya  
Duración: 2001-2004  
Aportación económica: 27.045 euros  
IP: Juan Hidalgo





## MIEMBROS DEL EQUIPO MEMBERS OF RESEARCH TEAM

Investigadora principal / Main researcher: Amparo Hurtado Albir, *profesora catedrática de universidad / professor*

- Allison Beeby Lonsdale, *profesora titular de universidad / associate professor*
- Mónica Fernández Rodríguez, *profesora ayudante / assistant professor*
- Olivia Fox Kennedy, *profesora titular de universidad / associate professor*
- Inna Kozlova, *profesora asociada / assistant professor*
- Anna Kuznik, *investigadora en formación / Ph. D. student*
- Sílvia Llena, *becaria de colaboración / Ph. D. student*
- Wilhelm Neunzig, *profesor asociado / assistant professor*



- Patricia Rodríguez Inés, *profesora ayudante / assistant professor*
- M. Guadalupe Romero Ramos, *profesora ayudante / assistant professor*

## OBJETIVOS ESTRATÉGICOS

El grupo PACTE (Proceso de Adquisición de la Competencia Traductora y Evaluación) se formó el octubre de 1997. El objetivo de nuestra investigación es analizar mediante una investigación empírico-experimental la competencia traductora y su adquisición en traducción escrita. Esta investigación se lleva a término desde dos puntos de vista complementarios: el proceso de la traducción y el producto de la traducción. Este estudio se efectúa con seis combinaciones lingüísticas: inglés-catalán, inglés-castellano, francés-catalán, francés-castellano, alemán-catalán i alemán-castellano. La investigación está estructurada en dos etapas: 1) Estudio empírico de la competencia traductora; 2) estudio empírico de la adquisición de la competencia traductora.

## STRATEGIC OBJECTIVES

The PACTE Group (Process in the Acquisition of Translation Competence and Evaluation) was formed in October 1997. Our aim is to carry out an empirical-experimental study into translation competence and its acquisition in written translation. Our research will be carried out from the dual perspective of studying the translation process and the translation product, and is divided into two main phases: 1) an empirical study of translation competence and 2) an empirical study of the acquisition of translation competence. Six language combinations are involved: English-Catalan; English-Spanish; French-Catalan; French-Spanish; German-Catalan; German-Spanish.

## PRINCIPALES LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

En el grupo PACTE se conjugan dos líneas de investigación fundamentales: una línea cognitiva, centrada en el estudio de los procesos cognitivos de la traducción; y otra línea centrada en el estudio del producto utilizando los presupuestos del análisis del discurso. Además, para realizar nuestra investigación integramos tres líneas de investigación afines: TIC aplicadas a la traducción; metodología de la investigación empírico-experimental y procesos de aprendizaje. Las líneas de investigación son:

### Investigación cognitiva sobre la competencia traductora (estudio del proceso traductor)

Recogida y análisis de datos mediante estudios experimentales sobre los procesos mentales implicados y las competencias y habilidades requeridas cuando se traduce. Se comparan dos grupos experimentales: traductores profesionales y profesores de lenguas extranjeras sin experiencia en traducción.

### Investigación cognitiva sobre el proceso de adquisición de la competencia traductora

Recogida y análisis de datos mediante estudios experimentales sobre el proceso de adquisición de la competencia traductora. Los sujetos experimentales son estudiantes de traducción y los grupos del experimento de la competencia traductora actúan como grupos de referencia. Se utiliza un diseño experimental de medidas repetidas (*repeated measurement*).

### Estudio del producto de la traducción (análisis del discurso)

Para el estudio del producto de la traducción se han seleccionado «puntos ricos» de los textos originales y se han

establecido criterios de aceptabilidad, semiaceptabilidad y no aceptabilidad. Además, se elabora un corpus electrónico con las traducciones de los sujetos y en su análisis se utilizan presupuestos del análisis del discurso.

### Metodología de la investigación empírico-experimental

Se adopta una perspectiva multimetodológica que persigue la triangularización de datos; se utilizan estudios experimentales y la metodología de corpus electrónicos y se hacen análisis estadísticos. Debido a la falta de tradición de investigación empírico-experimental en traductología, con la consecuente carencia de instrumentos de recogida de datos validados, se diseñan diversos instrumentos que se ensayan en pruebas exploratorias y piloto.

### Tecnologías aplicadas a la traducción: programario y estudio del producto (metodología de corpus), programario y estudio del proceso (monitorización de usuarios; *screencast*)

Para el estudio del proceso, se utilizan los programas informáticos Proxy y Camtasia. Proxy es un programa de monitorización de usuarios que permite el control remoto de ordenadores y de usuarios conectados a una misma red. Camtasia permite grabar las actuaciones del sujeto en tiempo real y guardar las grabaciones para un visionado y una recogida de datos posteriores.

## MAIN LINES OF RESEARCH

The main lines of PACTE's research project are: 1) the study of the cognitive processes at work in translation; and 2) the study of the translation product, based on discourse analysis. Three other closely associated lines of research are also involved: new technologies in translation; empirical-experimental research methodology; and learning processes. Our main lines of research are, therefore:

### Research into cognitive aspects of translation competence (study of the translation process)

Collection and analysis of data obtained in experimental studies of the mental processes, competences and skills involved in translation. Two experimental groups are compared: one comprising professional translators with at least 5 years experience in translation, and the other comprising teachers of foreign languages with no experience in translation.

### Research into cognitive aspects of the process of acquiring translation competence

Collection and analysis of data obtained from experimental studies carried out into the process of acquisition of translation competence. An experimental group of trainee translators will be used as subjects in a longitudinal study using repeated measurement over an extended period of time. The group of professional translators that participated in the experiment on translation competence will serve as a reference group.

### Research into the product of translation (discourse analysis)

In order to study the product of translation, a number of 'rich points' were selected in the source texts chosen for translation in the experiment on translation competence, and criteria of acceptability, semi acceptability and unacceptability established for the solutions found for the translation of each of these points. An electronic corpus of the texts translated by subjects participating in the experiment will be construct-

ed and the fundamentals of discourse analysis used for text analysis.

### Empirical-experimental research methodology

A multi-methodological approach is used in our research so that results may be triangulated. Our research makes use of experimental studies, electronic corpus methodology, and statistical analysis. Given the lack of empirically-tested translation competence models and validated data-collecting instruments, exploratory and pilot tests were carried out to trial instruments designed by the group before embarking on the final experiment.

### New technologies applied to translation: new technologies in translation are used to study both the translation product (corpus methodology), and the translation process (monitoring the user; *screencast*)

To study the translation process, commercially available software programs (Proxy, Camtasia) were used. Proxy is a program that allows the remote control and monitoring of users at different workstations connected to the same network. Camtasia records users' actions in real time and saves the recordings for subsequent viewing and collection of data.

## PUBLICACIONES PUBLICATIONS

### PACTE

«Zum Wesen der Übersetzungskompetenz. Grundlagen für die experimentelle Validierung eines Ük-Modells».

En: WOTJAK, G. (ed.). *Quo vadis Translatologie? Ein halbes Jahrhundert universitäre Ausbildung von Dolmetschern und Übersetzern in Leipzig*. 2006. P. 327-42

### PACTE

«Investigating translation competence: conceptual and methodological issues»

*Meta* 50 (2), 2005: 609-19

### NEUNZIG, W.; TANQUEIRO, H.

«Teacher feedback in online education for trainee translators»

*Meta* 50 (4), 2005. CD-ROM

### PACTE

«Primeros resultados de un experimento sobre la competencia traductora»

*Actas del II Congreso Internacional de la AIETI: Información y documentación*. Madrid: Publicaciones de la Universidad Pontificia Comillas, 2005. P. 573-87. CD-ROM

### HURTADO ALBIR, A.

«A aquisição da competência tradutória: aspectos teóricos e didáticos»

En: *Competência em tradução. Cognição e discurso*. Belo Horizonte: UFMG, 2005. P. 19-57

### PRESAS, M

«Contributions de la psychologie cognitive à l'explication de la compétence de traduction»

En: PEETERS, J. (ed.). *On the relationships between translation theory and translation practice*. Frankfurt: Peter Lang, 2005. P. 177-87

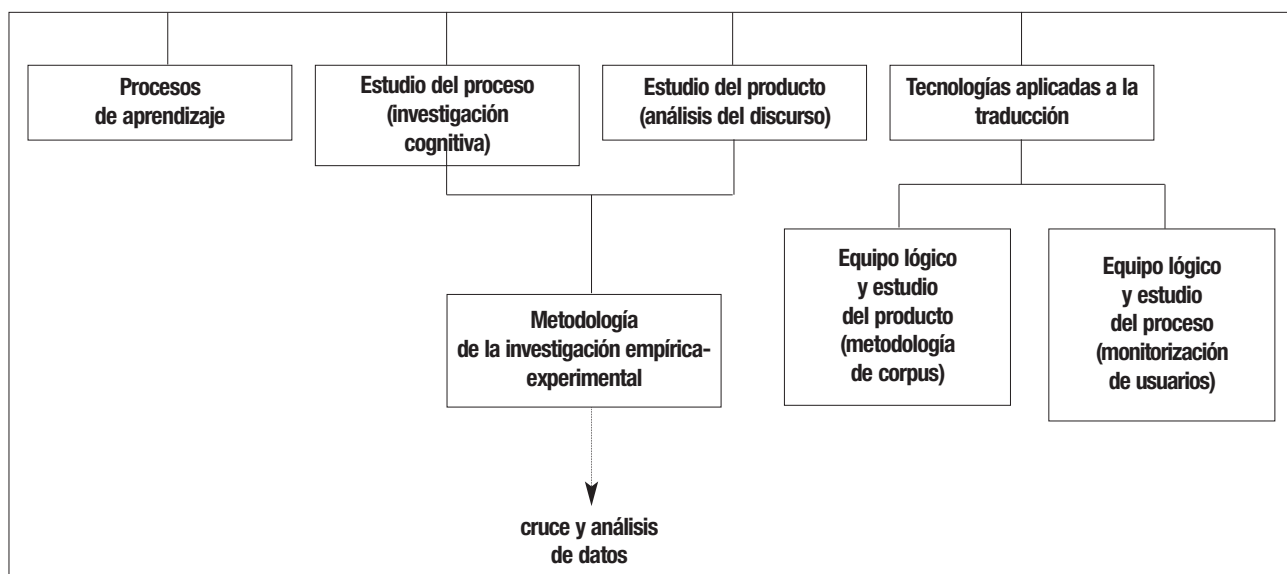
### NEUNZIG, W.

«Das Semantische Differential zur Erfassung der Textrezeption»

FLEISCHMANN, E. A.; SCHMITT, P.; WOTJAK, G. (eds.). *Translationskompetenz*. Tübingen: Stauffenburg, 2004. P. 159-73

## PACTE

### Línies d'investigació



## PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

### RESEARCH PROJECTS

Título del proyecto: *Ajuts per donar suport als grups de recerca consolidats de Catalunya (SGR)*

Entidad financiadora: Generalitat de Catalunya

Duración: 2005-2008

Aportación económica: 37.600 euros

IP: Amparo Hurtado Albir

Título del proyecto: *Un enfoque cognitivo-discursivo en la formación de traductores: una investigación empírico-experimental del producto y del proceso de la traducción con la aplicación de las nuevas tecnologías*

Entidad financiadora: Programa Hispano-Brasileño de Cooperación Interuniversitaria del Ministerio de Educación, Cultura y Deporte entre el grup Pos-Lin Net de la Universidade Minas Gerais i PACTE

Duración: 2002-2006

Aportación económica: 62.551,29 euros

IP: Amparo Hurtado Albir

Título del proyecto: *Ajuts per donar suport als grups de recerca consolidats de Catalunya (SGR)*

Entidad financiadora: Generalitat de Catalunya

Duración: 2002-2005

Aportación económica: 14.022 euros

IP: Amparo Hurtado Albir

Título del proyecto: *Estudio empírico sobre la competencia traductora*

Entidad financiadora: Ministerio de Ciencia y Tecnología

Duración: 2001-2005

Aportación económica: 46.999,14 euros

IP: Amparo Hurtado Albir



## MIEMBROS DEL EQUIPO

### MEMBERS OF RESEARCH TEAM

Investigador principal / Main researcher: Marcelo Jiménez Farrerons, *profesor titular de universidad / associate professor*

- Jordi Aleu Vilalta, *investigador postdoctoral / postdoctoral fellow*
- Patrocinio Vergara Esteras, *profesora titular de universidad / associate professor*
- Diana Gallego, *becaria FPU / Ph. D. student*
- Ester Jorge, *becaria FPU / Ph. D. student*
- M. Teresa Martín Ibáñez, *profesora lectora / lecturer*
- Estefanía Traver, *becaria FPU / Ph. D. student*

## OBJETIVOS ESTRATÉGICOS

La línea de investigación del grupo considera el estudio de diversos aspectos de la motilidad digestiva y su regulación, tanto en condiciones fisiológicas como en diversas patologías gastrointestinales. Los estudios se llevan a cabo en tejido humano y en modelos animales. Nuestro interés fundamental es entender el funcionamiento del sistema nervioso entérico desde distintos puntos de vista, como son la neurotransmisión, la relación con la actividad marcapasos y la relación entre el sistema inmunitario y el sistema nervioso entérico.

### STRATEGIC OBJECTIVES

Our goal of research is focussed on the study of gastrointestinal motility in physiologic conditions and in several pathologic states. Our studies are performed in human tissue and in animal models of disease. Our main research is based on the study of neurogastroenterology from different point of views including neurotransmission in the enteric nervous system, pacemaker activity and relationship between the immune system and the enteric nervous system.

## PRINCIPALES LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

**Motilidad digestiva:** estudio de la motilidad gastrointestinal y su regulación tanto nerviosa como hormonal. Estudios farmacológicos.

**Neurogastroenterología:** función marcapasos, relación neurona-músculo. Estudio de las células intersticiales de Cajal. **Óxido nítrico:** función del óxido nítrico en la regulación de la función digestiva tanto normal como en intestino inflamado. Mecanismos de acción. Inhibidores de la NOS.

**Mastocitos:** estudio de los mastocitos de la mucosa intestinal y su implicación en los procesos inflamatorios y alérgicos del tracto digestivo.

**Síndrome del intestino irritable (IBS):** desarrollo de modelos animales para el estudio de las alteraciones motoras y posibles tratamientos experimentales.

**Enfermedad inflamatoria intestinal:** desarrollo de modelos animales para el estudio de las alteraciones motoras y posibles tratamientos experimentales.

**Neuropatía diabética:** alteraciones de la motilidad intestinal, histopatología y relación nervio músculo en modelos experimentales de diabetes.

## MAIN RESEARCH LINES

**Gastrointestinal motility:** study of gastrointestinal motility and its hormonal and nervous regulation. Pharmacologic studies.

**Neurogastroenterology:** pacemaker function, relationship between motor neurons and smooth muscle. Interstitial cells of Cajal (ICC).

**Nitric oxide:** role of NO in the regulation of gastrointestinal motility in normal and inflamed tissue. Mechanism of action. Inhibitors of NO synthesis.

**Mast cells:** study of mast cells from intestinal mucosa and its role in inflammatory processes and allergy in the gastrointestinal tract.

**Irritable bowel syndrome (IBS):** development of animal models to study the impairment of gastrointestinal motility in IBS. Pharmacological approach of treatment of IBS.

**Inflammatory bowel disease:** development of animal models to study the impairment of gastrointestinal motility in



intestinal inflammation. Pharmacological approach of the treatment of altered motor patterns during intestinal inflammation.

**Diabetic neuropathy: impairment of gastrointestinal motility in diabetes, histopathological approach and study of relationship between motor neurons and smooth muscle in animal models of diabetes.**

## PUBLICACIONES

### PUBLICATIONS

PORRAS, M.; MARTIN, M. T.; TERAN, E.; MOURELLE, M.; VERGARA, P.  
«The NO-donor LA-419 prevents intestinal dysmotility, bacterial translocation and inflammation in a rat model of enteritis»  
*J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2008 Feb; 324 (2): 740-8. Epub 2007 Oct 24

GALLEGO, D.; VANDEN, B. P.; FARRÉ, R.; TACK, J.; JIMÉNEZ, M.  
«P2Y(1) receptors mediate inhibitory neuromuscular transmission and enteric neuronal activation in small intestine»  
*Neurogastroenterol Motil.* 2008 Feb; 20 (2): 159-68. Epub 2007 Oct 17.

ALBERTI, E.; MIKKELSEN, H. B.; WANG, X. Y.; DÍAZ M.; LARSEN, J. O.; HUIZINGA, J. D.; JIMÉNEZ, M.  
«Pacemaker activity and inhibitory neurotransmission in the colon of Ws/Ws mutant rats»  
*American J. Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology* 292; 1499-510, 2007.

FARRÉ, R.; WANG, X. Y.; VIDAL, E.; DOMÉNECH, A.; PUMAROLA, M.; CLAVE, P.; HUIZINGA, J. D.; JIMÉNEZ, M.  
«Interstitial cells of Cajal and neuromuscular transmission in the rat lower oesophageal sphincter»  
*Neurogastroenterology and Motility* 19; 484-96. 2007

GALLEGO, D.; HERNÁNDEZ, P.; CLAVE, P.; JIMÉNEZ, M.  
«P2Y1 receptors mediate inhibitory purinergic neuromuscular transmission in the human colon»  
*Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 291; G584-G594, 2006.

PORRAS, M.; MARTIN, M. T.; TORRES, R.; VERGARA, P.  
«Cyclical upregulated iNOS and long-term downregulated nNOS are the bases for relapse and quiescent phases in a rat model of IBD»  
*Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 290: G423-G430, 2006

PORRAS, M.; MARTÍN, M. T.; YANG, P. C.; JURY, J.; PERDUE, M. H.; VERGARA, P.  
«Correlation between cyclical epithelial barrier dysfunction and bacterial translocation in the relapses of intestinal inflammation»  
*Inflamm. Bowel Dis.* 12: 843-52, 2006

SERNA, H.; PORRAS, M.; VERGARA, P.  
«Mast cell stabilizer ketotifen [4-(1-methyl-4-piperidylidene)-4h-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen-10(9 H)-one fumarate] prevents mucosal mast cell hyperplasia and intestinal dysmotility in experimental *Trichinella spiralis* inflammation in the rat»  
*J. Pharmacol. Exp. Ther.* 319: 1104-11, 2006

SILVA, M. A.; PORRAS, M.; JURY, J.; VERGARA, P.; PERDUE, M. H.  
«Characterization of ileal dendritic cell distribution in a rat model of acute and chronic inflammation»  
*Inflamm. Bowel Dis.* 12: 457-70, 2006

TANOVIC, A.; FERNÁNDEZ, E.; JIMÉNEZ, M.  
«Alterations in intestinal contractility during inflammation are caused by both smooth muscle damage and specific receptor-mediated mechanisms»  
*Croat. Med. J.* 47: 318-26, 2006

ALBERTI, E.; JIMÉNEZ, M.  
«Effect of 4-aminopyridine (4-AP) on the spontaneous activity and neuromuscular junction in the rat colon»  
*Pharmacol. Res.* 52: 447-56, 2005

ALBERTI, E.; MIKKELSEN, H. B.; LARSEN, J. O.; JIMÉNEZ, M.  
«Motility patterns and distribution of interstitial cells of Cajal and nitr-

ergic neurons in the proximal, mid- and distal-colon of the rat»  
*Neurogastroenterol. Motil.* 17: 133-47, 2005

SAAVEDRA, Y.; VERGARA, P.  
«Hypersensitivity to ovalbumin induces chronic intestinal dysmotility and increases the number of intestinal mast cells»  
*Neurogastroenterol. Motil.* 17: 112-22, 2005

PORRAS, M.; MARTIN, M. T.; SOLER, M.; VERGARA, P.  
«Intestinal motor disorders associated with cyclical bacterial overgrowth in a rat model of enteritis»  
*Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 287: G58-G64, 2004

## PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

### RESEARCH PROJECTS

Título del proyecto: *Mecanismos intercelulares implicados en la relación de la musculatura lisa intestinal humana y sus alteraciones en las neuropatías intrínsecas.* BFU2006- 05055/BFI  
Entidad financiadora: Dirección General de Investigación  
Duración: 2007-2010  
Aportación económica: 75.000 euros  
IP: Marcel Jiménez

Título del proyecto: *Función de los mastocitos en la remodelación nerviosa implicada en el componente motor-secretor de la respuesta defensiva intestinal.* BFU2007-62794  
Entidad financiadora: Dirección General de Investigación. Ministerio de Educación y Ciencia  
Entidades participantes: Universitat Autònoma de Barcelona  
Duración: 2007-2010  
Aportación económica: 104.000 euros  
IP: Patri Vergara Esteras

Título del proyecto: *Grup de recerca per a l'estudi de la motilitat gastrointestinal*  
Entidad financiadora: Comissionat per a Universitats i Recerca  
Duración: 2006-2009  
Aportación económica: 26.600 euros  
IP: Patrocinio Vergara

Título del proyecto: *Valoración del efecto del compuesto LA419 y de análogos estructurales en la inflamación intestinal crónica.* PET2005-0127  
Entidad financiadora: Secretaría de Estado de Universidades e Investigación. Ministerio de Educación y Ciencia  
Entidades participantes: Universitat Autònoma de Barcelona, Laboratorios LACER  
Duración: 2006-2008  
Aportación económica: 37.842 euros  
IP: Patri Vergara Esteras

Título del proyecto: *Red de Investigación en Neurogastroenterología*  
Entidad financiadora: Comisió Interdepartamental de Recerca i Tecnologia (CIRIT). Generalitat de Catalunya  
Duración: 2004-2006  
Aportación económica: 5.995 euros  
IP: Marcel Jiménez

Título del proyecto: *Alteraciones de la motilidad gastrointestinal debidas a neuropatía del sistema nervioso autónomo y entérico basadas en la diabetes mellitus*  
Entidad financiadora: Dirección General de Investigación  
Duración: 2003-2006  
Aportación económica: 60.000 euros  
IP: Marcel Jiménez

Título del proyecto: *Grup de recerca per a l'estudi de la motilitat gastrointestinal*  
Entidad financiadora: Comissionat per a Universitats i Recerca. Ajuts de suport als grups de recerca de Catalunya (SGR)  
Duración: 2002-2005  
Aportación económica: 29.450 euros  
IP: Patrocinio Vergara

Título del proyecto: *Mecanismos fisiopatológicos implicados en la dismotilidad intestinal asociada a enfermedades intestinales crónicas: síndrome del intestino irritable y enfermedad inflamatoria intestinal*

Entidad financiadora: Dirección General de Investigación. Ministerio de Ciencia y Tecnología

Duración: 2002-2005

Aportación económica: 90.000 euros

IP: Patrocinio Vergara

Título del proyecto: *Mecanismos fisiopatológicos implicados en la dismotilidad*. Título del proyecto: *Red de Investigación en Neurogastroenterología*

Entidad financiadora: Comisió Interdepartamental de Recerca i Tecnologia (CIRIT). Generalitat de Catalunya

Duración: 2002-2004

Aportación económica: 7.950 euros

IP: Marcel Jiménez



## MIEMBROS DEL EQUIPO

### MEMBERS OF RESEARCH TEAM

Investigador principal / Main researcher: José Miguel Lizcano de Vega, *profesor agregado / associate professor*

- Margarita Espona Fiedlher, *profesora asociada / assistant professor*
- Ana Moreno Iglesias, *estudiante de doctorado (beca Generalitat) / Ph. D. student*
- Arantza Rodríguez Asiain, *estudiante de doctorado. Becaria FPU (MEC) / Ph. D. student*
- Walter Romero Merino, *estudiante de tercer ciclo / graduate student*
- Gerard Ruiz, *estudiante de tercer ciclo / graduate student*



## OBJETIVOS ESTRATÉGICOS

La mayoría de eventos que configuran la vida celular están regulados por la fosforilación reversible de proteínas, por lo que la identificación de los sustratos/proteínas diana de las proteínas quinasas permite la comprensión de la fisiología celular. A su vez, la fosforilación anómala de proteínas está directamente asociada a diversos procesos patológicos, tales como cáncer o desórdenes neurodegenerativos. Nuestro laboratorio está implicado en el estudio de dos nuevas vías de señalización celular en el sistema nervioso central: la vía de MAP quinasas MEK5-ERK5 (implicada en la supervivencia neuronal); y la vía regulada por LKB1-BRSK (que regula los procesos de sinaptogénesis y liberación de neurotransmisores).

### STRATEGIC OBJECTIVES

Nearly all aspects of cell life are controlled by the reversible phosphorylation of proteins. Therefore, our understanding of the molecular control of cell physiology requires the identification of the substrates targeted by specific protein kinases. Many studies have identified alterations in genes that encode kinases, which cause diseases such as cancer or neurodegenerative diseases. Our research is focused on the study of two new signalling pathways; the MAP kinase MEK5-ERK5 pathway involved in neuronal survival, and the LKB1-BRSK pathway that regulates both, synaptogenesis and neurotransmitter release.

## PRINCIPALES LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

**Caracterización de la vía de señalización regulada por la proteína MAP Kinasa ERK5 en cerebro**

ERK5 y su activador MEK5 configuran una nueva vía de transducción de señales que desempeña un papel importante en células neuronales, ya que se activa en respuesta a señales que promueven la supervivencia celular (neurotrofinas), o en respuesta a estrés oxidativo (implicado en la mediación del daño neuronal). Sin embargo, su preciso papel en estos procesos no ha sido caracterizado debido en gran parte al escaso número de sustratos identificados. Nuestro laboratorio se centra en la identificación de nuevos sustratos de ERK5 y en el estudio de la modulación de la vía MEK5-ERK5 por las proteínas que interaccionan con ERK5 (identificadas recientemente en nuestro laboratorio mediante ensayo TAP).

**Papel de la proteína Kinasa BRSK en sinaptogénesis y polaridad neuronal**

Recientemente hemos clonado una nueva proteína kinasa específicamente expresada en cerebro: *brain specific kinase* (BRSK, también llamada SAD kinasa). BRSK se localiza principalmente en vesículas presinápticas y su actividad está regulada por la proteína kinasa supresora de tumores LKB1. El uso de ratones KO ha permitido establecer que esta proteína kinasa regula los procesos de polaridad neuronal, sinaptogénesis y liberación de neurotransmisores. Nuestro grupo pretende identificar los mecanismos de regulación de BRSK, así como la identificación de sus sustratos *in vivo*, lo que permitirá avanzar en el estudio de los mecanismos que regulan la estructura y función de la región presináptica.

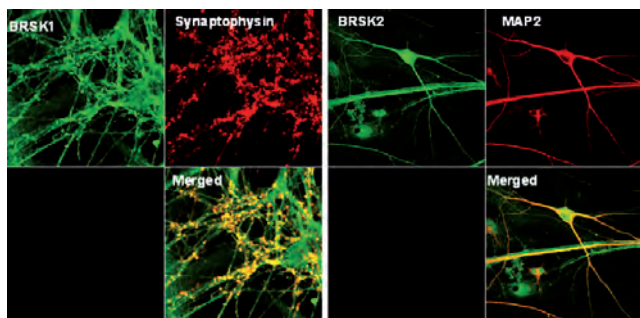
## MAIN RESEARCH LINES

### Characterization of the ERK5 MAP kinase signaling pathway in the brain

The MEK5-ERK5 signaling pathway plays an important role in neuronal cells. It is activated in response to neuronal survival factors and to oxidative stress (involved in the injury of the brain). However, the precise role that this pathway plays in such biological processes has not been assessed, mainly due to the fact that only few substrates have been identified so far. The aim of our research is to identify new ERK5 substrates, as well as to study the regulation of the MEK5-ERK5 pathway by its interacting proteins (identified in our laboratory using the TAP methodology).

### Role of BRSK protein kinase in synaptogenesis and neuron polarity

We recently cloned a new protein kinase that is specifically expressed at the brain (BRSK Brain Specific Kinase, also called SAD kinase). BRSK activity, which is mainly located at the membrane of presynaptic vesicles, is regulated by the tumour suppressor protein kinase LKB1. BRSK KO mice show that this protein regulates neuronal processes such as, neuron polarity, synaptogenesis and neurotransmitter release. Our research is focussed on the identification of the in vivo BRSK substrates, as well as on the study of the mechanisms involved in the regulation of BRSK activity.



## PUBLICACIONES

### PUBLICATIONS

JALEEL, M.; MCBRIDE, A.; LIZCANO, J. M.; DEAK, M.; TOTH, R.; MORRICE, N. A.; ALESSI, D. R.

«Identification of the sucrose non-fermenting related kinase SNRK, as a novel LKB1 substrate»

*FEBS Lett.* 2005; 579 (6): 1417-23

LIZCANO, J. M.; GORANSSON, O.; TOTH, R.; DEAK, M.; MORRICE, N. A.; BOUDEAU, J.; HAWLEY, S. A.; UDD, L.; MAKELA, T. P.; HARDIE, D. G.; ALESSI, D. R.

«LKB1 is a master kinase that activates 13 kinases of the AMPK sub-family, including MARK/PAR-1»

*EMBO J.* 2004; 23 (4): 833-43

CANTO, C.; SUÁREZ, E.; LIZCANO, J. M.; GRINO, E.; SHEPHERD, P. R.; FRYER, L. G.; CARLING, D.; BERTRAN, J.; PALACÍN, M.; ZORZANO, A.; GUMÀ, A.

«Neuregulin signaling on glucose transport in muscle cells»

*J. Biol. Chem.* 2004; 279 (13): 12260-8.

SCHUTKOWSKI, M.; REIMER, U.; PANSE, S.; LIZCANO, J. M.; ALESSI, D. R.; SCHEIDER-MERGENGER, J.

«High-content peptide microarrays for deciphering kinase specificity and biology»

*Angewandte Chemie International Edition.* 2004 43 (20): 2671-74.

## PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

### RESEARCH PROJECTS

Título del proyecto: *Caracterización molecular y funcional de la MAP quinasa ERK5*

Entidad financiadora: Ministerio de Educación y Ciencia (Dirección General de Investigación)

Duración: 2007-2010

Aportación económica: 121.000 euros

IP: José Miguel Lizcano

Título del proyecto: *Caracterización de la vía de señalización MEK5-ERK5 en células neuronales*

Entidad financiadora: Ministerio de Educación y Ciencia

Duración: 2004-2007

Aportación económica: 111.250 euros

IP: José Miguel Lizcano

## MIEMBROS DEL EQUIPO MEMBERS OF RESEARCH TEAM

Investigador principal / Main researcher: José Manuel López Blanco, *investigador del Programa Ramón y Cajal / Ramón y Cajal research associate*

- Tània Martíáñez Canales, *estudiante de tercer ciclo / graduate student*



## OBJETIVOS ESTRATÉGICOS

Nuestro grupo está interesado en analizar la función de diversos reguladores homeostáticos en el control de la apoptosis y el desarrollo embrionario temprano. En *Xenopus laevis* (rana africana) se ha detectado apoptosis en los primeros estadios del desarrollo embrionario, durante la inducción neural y la formación de la placa neural. Se ha propuesto que la apoptosis podría estar regulando la neurogénesis primaria. Uno de los principales reguladores homeostáticos intracelulares es la proteína quinasa activada por AMP (AMPK). Esta proteína se expresa de forma abundante durante el desarrollo del cerebro y controla la homeostasis energética. Se han descrito funciones pro y antiapoptóticas para la AMPK, lo que sugiere que es un importante regulador de la supervivencia celular. También se ha descrito que la AMPK puede tener un papel en la maduración meiótica de los oocitos.

## STRATEGIC OBJECTIVES

Our research group is interested in the control of apoptosis and early embryonic development by homeostatic regulators. In *Xenopus laevis* (African frog), there is apoptosis in the first stages of embryonic development, during neural induction and the formation of the neural plate. It has been proposed that apoptosis could regulate neurogenesis at these stages. One of the main intracellular homeostatic regulators is the AMP-activated protein kinase (AMPK). This protein is expressed abundantly during brain development and controls energy homeostasis. It has been reported pro and anti-apoptotic functions for the AMPK, suggesting that it is an important regulator of cell survival. In addition, it has been described that AMPK could have a role in meiotic maturation of the oocytes.

## PRINCIPALES LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

1. Estudiar el mecanismo de acción del medicamento huérfano acadesina (un activador de la AMPK) en el tratamiento de la leucemia linfática crónica de tipo B

El objetivo principal de este proyecto es determinar el agente responsable de la apoptosis inducida por acadesina y el papel de la AMPK en este proceso. Para ello se utiliza una aproximación novedosa: la microinyección de acadesina y sus derivados fosforilados en los oocitos de *Xenopus*.

2. Caracterizar la AMPK de *Xenopus* y estudiar su regulación en oocitos y durante el desarrollo embrionario temprano

El objetivo principal de este proyecto es determinar el papel de la AMPK en la maduración meiótica, en la respuesta ante diversos tipos de estrés y en el desarrollo del sistema nervioso. Para ello se ha clonado la AMPK de *Xenopus* y se microinyectará un dominante negativo en los oocitos y en los embriones de 2/4 células.

3. Estudiar la función de Jun N-terminal kinase (JNK) en la maduración meiótica y la apoptosis inducida por progesterona

En los oocitos de *Xenopus* se sabe que JNK responde ante estímulos fisiológicos y patológicos de forma biestable, lo que da lugar a una respuesta digital (todo o nada). El objetivo de este proyecto es investigar el papel de JNK en procesos biológicos irreversibles como la maduración y/o muerte del oocito. Se estudiará también la posible interrelación entre la AMPK y JNK.



## MAIN RESEARCH LINES

### 1. To study the mechanism of action of the orphan drug Acadesine (an activator of the AMPK) in the treatment of B-cell chronic lymphocytic leukemia

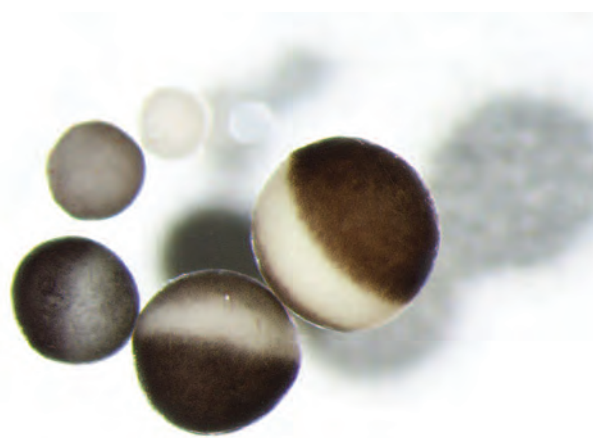
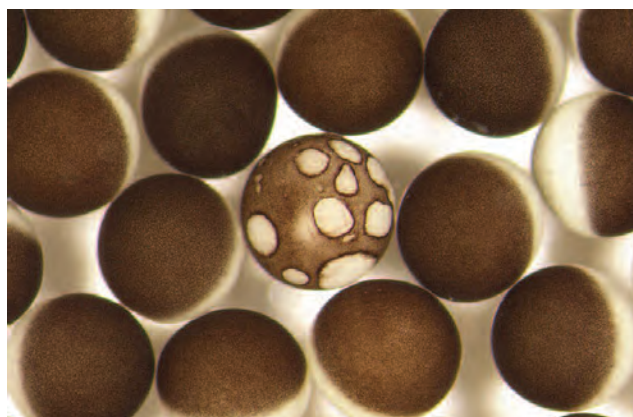
The aim of this project is to determine the agent responsible of Acadesine-induced apoptosis and the role of AMPK in this process. For this purpose we are using a novel approach: the microinjection of Acadesine and its phosphorylated forms in *Xenopus* oocytes.

### 2. To characterize the *Xenopus* AMPK and to study its regulation in the oocytes and during early embryonic development

The main aim of this project is to determine the role of AMPK in meiotic maturation, in the response to several stress stimuli, and in the development of the nervous system. We already have cloned the *Xenopus* AMPK and we will inject a dominant negative in the oocytes and in the embryos of 2/4 cells.

### 3. To study the function of the Jun N-terminal kinase (JNK) in meiotic maturation and apoptosis induced by progesterone.

It is known that JNK in *Xenopus* oocytes respond to physiological and pathological stimulus in a bistable and digital (all or none) manner. The aim of this project is to investigate the role of JNK in irreversible biological processes like the maturation and/or the death of the oocyte. We will also study a potential interaction between AMPK and JNK.



## PUBLICACIONES

### PUBLICATIONS

PIQUÉ, M.; LÓPEZ, J. M.; MÉNDEZ, R.

«Cytoplasmic mRNA polyadenylation and translation assays»

*Methods in Molecular Biology*. Vol. 322; *Xenopus Protocols: Cell Biology and Signal Transduction*. P. 183-98. Humana Press Inc. 2006

LÓPEZ, J. M.; FERNÁNDEZ, M. A.; PIQUÉ, M.; GIL, J.

«Aspirin-induced apoptosis in Jurkat cells is not mediated by peroxisome proliferator-activated receptor delta»

*Molecular and Cellular Biochemistry*. Vol. 266. P. 57- 63. 2004.

## PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

### RESEARCH PROJECTS

Título del proyecto: *Nueva estrategia para determinar el mecanismo de acción del medicamento huérfano acadesina en el tratamiento de la leucemia linfática crónica de tipo B.*

Entidad financiadora: Ministerio de Sanidad y Consumo

Duración: 2006-2008

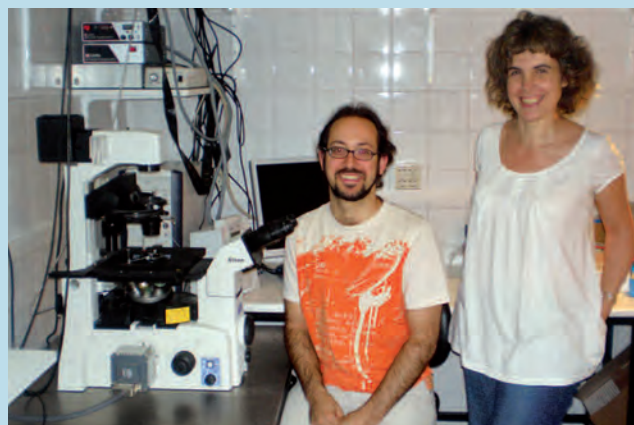
Aportación económica: 63.000 euros

IP: José Manuel López

## MIEMBROS DEL EQUIPO MEMBERS OF RESEARCH TEAM

Investigador principal / Main Researcher: Roser Masgrau Juanola, *investigadora del Programa Ramón y Cajal / Ramón y Cajal research associate*

- *Investigadores: Miquel Barceló Torns, estudiante de doctorado FPI / Ph. D. student*



## OBJETIVOS ESTRATÉGICOS

Para crear una señal de calcio con determinadas características temporales y espaciales, los estímulos extracelulares seleccionarían distintos orgánulos subcelulares mediante la generación de segundos mensajeros. Así, el inositol 1,4,5 trifosfato y la ADP ribosa cíclica liberan calcio del retículo endoplasmático, mientras que el ácido nicotínico adenina difosfato (NAADP) moviliza calcio de depósitos intracelulares ácidos de tipo lisosomal. Nuestro grupo de investigación explora la señalización vía NAADP y orgánulos lisosomales en neuronas y astrocitos y estudia sus implicaciones en la muerte celular y en la exocitosis de gliotransmisores. Formamos parte de un macrogrupo de investigación dedicado al análisis de la movilización de calcio y el metabolismo lipídico implicados en la muerte celular y en la secreción en el tejido nervioso. El grupo está dirigido por el Dr. Fernando Picatoste, el Dr. Enrique Claro y la Dra. Roser Masgrau.

## STRATEGIC OBJECTIVES

In order to create calcium signals with specific spatio-temporal characteristics, extracellular stimuli release calcium from different subcellular organelles through the generation of second messengers. Inositol 1,4,5 triphosphate and cyclic ADP ribose mobilizes calcium from the endoplasmatic reticulum whereas Nicotinic Acid Adenine Phosphate (NAADP) releases calcium from acidic lysosomal-like vesicles. Our research group investigates NAADP and lysosomal signalling in neurons and astrocytes and studies its role in secretion and cell death. We are part of a bigger research group lead by professor Fernando Picatoste, doctor Enrique Claro and Doctor Roser Masgrau which analyses the role of intracellular calcium mobilization and metabolism of lipids in secretion and cell death in the SNC.

grau which analyses the role of intracellular calcium mobilization and metabolism of lipids in secretion and cell death in the SNC.

## PRINCIPALES LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

### NAADP y movilización de calcio de vesículas ácidas en neuronas hipocampales

Estudio de la hipótesis que las vesículas ácidas de tipo lisosomal son reservorios intracelulares de calcio y de si el NAADP es un segundo mensajero en neuronas hipocampales capaz de liberar calcio de los lisosomas. Implicación de la movilización de calcio de los lisosomas en la permeabilidad lisosomal, liberación de cadepsinas y consecuente muerte celular.

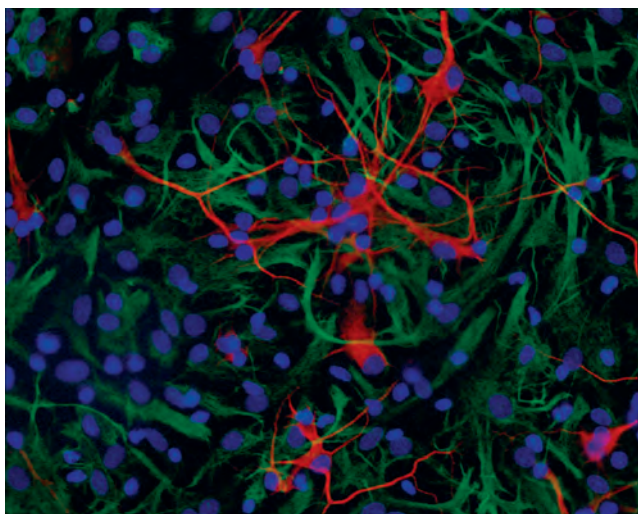
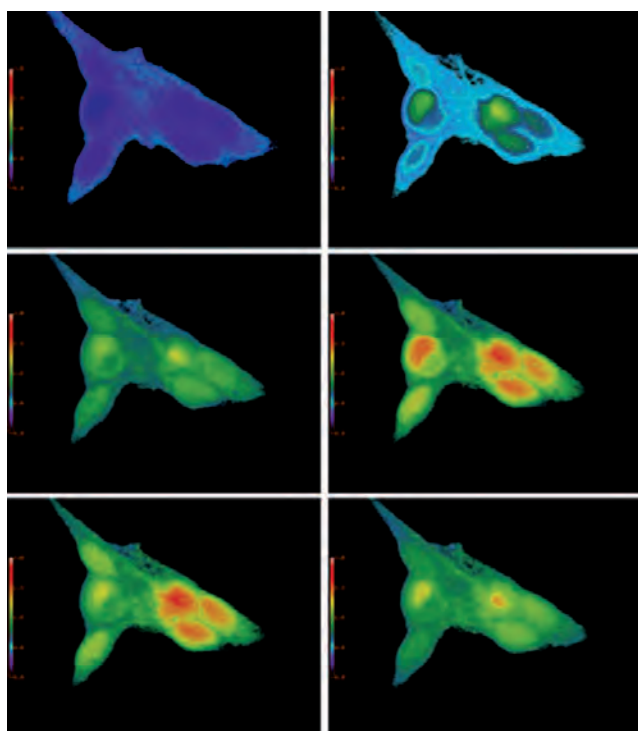
### NAADP y movilización de vesículas ácidas en astrocitos corticales

Estudio de la hipótesis que las vesículas ácidas de tipo lisosomal son reservorios intracelulares de calcio y de si el NAADP es un segundo mensajero en astrocitos corticales capaz de liberar calcio de los lisosomas. Implicación de la movilización de calcio de los lisosomas en la secreción de gliotransmisores y en la permeabilidad lisosomal responsable de la muerte celular.

## MAIN RESEARCH LINES

### NAADP and calcium mobilization from acidic lysosomal-like vesicles in hippocampal neurons

Project based on the hypothesis that acidic lysosomal-like vesicles are intracellular calcium stores and NAADP a second messenger in hippocampal neurons. Study of the role of calcium mobilization from lysosomes in lysosomal permeability, cathepsin release to the cytosol and cell death.



### NAADP and calcium mobilization from acidic lysosomal-like vesicles in cortical astrocytes

Project based on the hypothesis that acidic lysosomal-like vesicles are intracellular calcium stores and NAADP a second messenger in cortical astrocytes. Study of the role of calcium mobilization from lysosomes both in secretion of gliotransmitters and cell death.

### PUBLICACIONES PUBLICATIONS

LEWIS, A. M.\*; MASGRAU, R.\*; VASUDEVAN, S. R.; YAMASAKI, M.; O'NEILL, J. S.; GARNHAM, C.; JAMES, K.; MACDONALD, A.; ZIEGLER, M.; GALIONE, A.; CHURCHILL, G. C.

«Refinement of a radioreceptor binding assay for nicotinic acid adenine dinucleotide phosphate»

*Anal. Biochem.* 2007 Dec 1;371(1):26-36.

\*equal contribution

Masgrau, R.\*; Yamasaki, M.\*; Morgan, A. J.; Churchill, G. C.; Patel, S.; Ashcroft, S. J.; Galione, A.

«Organelle selection as a key to agonist-specific Ca<sup>2+</sup> signals»

*Journal of Biological Chemistry.* 2004. Vol. 279; 7234-40

\*equal contribution

### PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN RESEARCH PROJECTS

Título del proyecto: *Mecanismos de la permeabilización lisosomal en procesos apoptóticos neuronales. Papel de la homeostasis del calcio*

Entidad financiadora: Ministerio de Salud. Instituto de Salud Carlos III

Duración: 2006-2008

Aportación económica: 51.980 euros

IP: Roser Masgrau

Título del proyecto: *New intracellular calcium stores and apoptosis mechanisms in neurons*

Entidad financiadora: Comisión Europea

Duración: 2005-2006

Aportación económica: 40.000 euros

IP: Roser Masgrau Juanola, José Rodríguez

Título del proyecto: *Caracterización de nuevos depósitos intracelulares de calcio y mecanismos apoptóticos en neuronas*

Entidad financiadora: Ministerio de Educación y Ciencia. Programa Ramón y Cajal

Duración: 2004-2009

Aportación económica: 6000 euros

IP: Roser Masgrau



## MIEMBROS DEL EQUIPO

### MEMBERS OF RESEARCH TEAM

Investigador principal / Main researcher: Ignacio Morgado Bernal, *profesor catedrático de universidad / professor*

- Laura Aldavert Vera, *profesora titular de universidad / associate professor*
- Núria Boix Trelis, *becaria / Ph. D. student*
- Anna Carballo Márquez, *becaria / Ph. D. student*
- Margalida Coll Andreu, *profesora titular de universidad / associate professor*
- David Costa Miserachs, *profesor titular de universidad / associate professor*
- Silvia García Capdevila, *becaria / Ph. D. student*
- Gemma Guillazo Blanch, *profesora titular de universidad / associate professor*
- Patricia Jurado Berbel, *becaria / Ph. D. student*
- Margarita Martí Nicolovius, *profesora titular de universidad / associate professor*
- Isabel Portell Cortés, *profesora titular de universidad / associate professor*
- M. Fernanda Quiroz Padilla, *becaria / Ph. D. student*
- Diego Antonio Redolar Ripio, *profesor asociado /*



*assistant professor*

- Jessica Ruiz Medina, *becaria / Ph. D. student*
- Pilar Segura Torres, *profesora titular de universidad / associate professor*
- Meritxell Torras García, *profesora asociada / assistant professor*
- Anna M. Vale Martínez, *profesora titular de universidad / associate professor*

## OBJETIVOS ESTRATÉGICOS

Identificar estructuras y mecanismos neurales implicados en los procesos de formación y modulación del aprendizaje y la memoria en ratas normales o con limitaciones cognitivas naturales o relacionadas con el envejecimiento o daño cerebral.

### STRATEGIC OBJECTIVES

Identify neural structures and mechanisms involved in learning and memory processes and modulation in normal or cognitively handicapped rats because of aging or brain damaged.

## PRINCIPALES LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

### Grupo 1

Potenciación y recuperación de la memoria mediante auto-estimulación eléctrica intracraneal en ratas con y sin daño cerebral: conducta, mecanismos neurales y moleculares.

Investigadora principal: Pilar Segura; otros investigadores: Laura Aldavert, Ignacio Morgado Diego Redolar; becarios: Jessica Ruiz.

### Grupo 2

Facilitación de la memoria en animales normales y con daño cerebral: adrenalina y ejercicio físico.

Investigadora principal: Isabel Portell; otros investigadores: Margalida Coll, David Costa, Meritxell Torras; becarios: Patricia Jurado, Silvia García.

### Grupo 3

Mecanismos neurofisiológicos involucrados en la modulación de los procesos cognitivos complejos por los sistemas de alerta del procencéfalo basal y el tálamo cortical.

Investigadora principal: Margarita Martí; otros investigadores: Gemma Guillazo, Anna Vale; becarios: Núria Boix, María Fernanda Quiroz, Anna Carvallo, Irene Villarejo.

## MAIN RESEARCH LINES

### Group 1

Potentiation and recovery of memory by intracranial self-stimulation in rats with or without brain damage: behaviour, neural and molecular mechanisms.

Main Research: Pilar Segura; others researchers: Laura Aldavert, Ignacio Morgado Diego Redolar; fellowships: Jessica Ruiz.

### Group 2

Memory facilitation in normal or brain lesioned animals: epinephrine and physical exercise.

Main Research: Isabel Portell; others researchers: Margalida Coll, David Costa, Meritxell Torras; fellowships: Patricia Jurado, Silvia García.

### Group 3

Neurophysiological mechanisms involved in complex cognitive processes modulation by the basal forebrain and the thalamocortical arousal systems.

Investigadora principal: Margarita Martí; otros investigadores: Gemma Guillazo, Anna Vale; fellowships: Núria Boix, María Fernanda Quiroz, Anna Carvallo, Irene Villarejo.

## PUBLICACIONES PUBLICATIONS

ANDERO, R.; TORRAS-GARCÍA, M.; QUIROZ-PADILLA, M. F.; COSTA-MISERACHS, D.; COLL-ANDREU, M.

«Electrical stimulation of the pedunculo-pontine tegmental nucleus in freely moving awake rats: time- and site-specific effects on two-way active avoidance»

*Neurobiology of Learning and Memory*. 2007; 87: 510-21.

Carballo-Márquez, A.; Vale-Martínez, A.; Guillazo-Blanch, G.; Torras-García, M.; Boix-Trelis, N.; Martí-Nicolóvius, M.

«Differential effects of muscarinic receptor blockade in prelimbic cortex on acquisition and memory formation of an odor-reward task»  
*Learn. Mem.* 2007; Sep 6; 14 (9): 616-24.

SORIANO-MAS, C.; REDOLAR-RIPOLL, D.; GUILLAZO-BLANCH, G.; MORGADO-BERNAL, I.; SEGURA-TORRES, P.

«Intracranial self-stimulation after memory reactivation: immediate and late effects»

*Brain Res. Bull.* 2007 Sep 14; 74 (1-3): 51-7.

QUIROZ-PADILLA, M. F.; GUILLAZO-BLANCH, G.; VALE-MARTÍNEZ, A.; TORRAS-GARCÍA, M.; MARTÍ-NICOLÓVIUS, M.

«Effects of parafascicular excitotoxic lesions on two-way active avoidance and odor-discrimination»

*Neurobiology of Learning and Memory*. 2007 Sep; 88 (2): 198-207

BOIX-TRELIS, N.; VALE-MARTÍNEZ, A.; GUILLAZO-BLANCH, G.; MARTÍ-NICOLÓVIUS, M.

«Muscarinic cholinergic receptor blockade in the rat prelimbic cortex impairs the social transmission of food preference»

*Neurobiology of Learning and Memory*. 2007 May; 87 (4): 659-68.

MORGADO, I.

*Emociones e inteligencia social. Una alianza entre los sentimientos y la razón*. Barcelona: Ariel, 2007

*Emocions i intel·ligència social. Una aliança entre els sentiments i la raó*. Barcelona: Mina, 2006

HOMS-ORMO, S.; TORRAS-GARCÍA, M.; PORTELL-CORTÉS, I.; EDO-IZQUIERDO, S.; MORGADO-BERNAL, I.; COLL-ANDREU, M.

«Effects of post-training damage to the pedunculo-pontine tegmental nucleus on conditioned stimulus transfer in two-way active avoidance in rats»

*Behavioral Neuroscience*. 2007; 121 (2): 411-21

SORIANO-MAS, C.; REDOLAR-RIPOLL, D.; GUILLAZO-BLANCH, G.; MORGADO-BERNAL, I.; SEGURA-TORRES, P.

«Intracranial self-stimulation after memory reactivation: immediate and late effects»

*Brain Research Bulletin*. 2007; 14; 74 (1-3): 51-7

BOIX-TRELIS, N.; VALE-MARTÍNEZ, A.; GUILLAZO-BLANCH, G.; COSTA-MISERACHS, D.; MARTÍ-NICOLÓVIUS, M.

«Effects of nucleus basalis magnocellularis stimulation on a socially transmitted food preference and c-Fos expression»  
*Learn. Mem.* 2006, Nov-Dec; 13 (6): 783-93

QUIROZ-PADILLA, M. F.; GUILLAZO-BLANCH, G.; VALE-MARTÍNEZ, A.; MARTÍ-NICOLÓVIUS, M.

«Excitotoxic lesions of the parafascicular nucleus produce deficits in a socially transmitted food preference»

*Neurobiology of Learning and Memory*. 2006 Nov; 86 (3): 256-63.

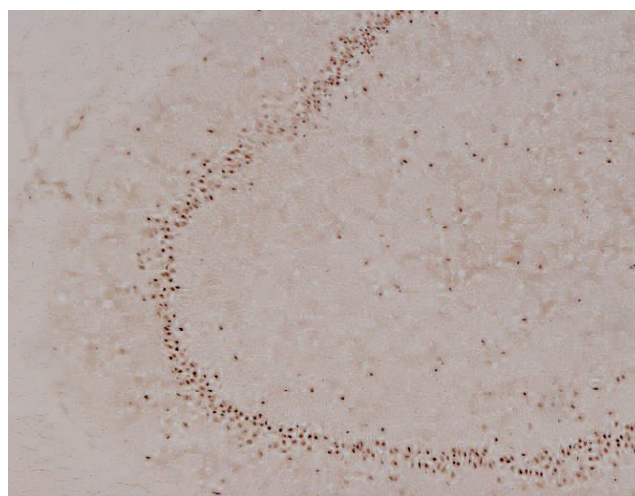
BOIX-TRELIS, N.; VALE-MARTÍNEZ, A.; GUILLAZO-BLANCH, G.; COSTA-MISERACHS, D.; MARTÍ-NICOLÓVIUS, M.

«Effects of nucleus basalis magnocellularis stimulation on a socially transmitted food preference and c-Fos expression»  
*Learning and Memory* 2006 13 (6): 783-93

NORDBY, T.; TORRAS-GARCÍA, M.; PORTELL-CORTÉS, I.; COSTA-MISERACHS, D.

«Posttraining epinephrine treatment reduces the need for extensive training»

*Physiology & Behaviour*, 2006, 89, 718-23



MORGADO, I.

«Psicobiología del aprendizaje y la memoria: fundamentos y avances recientes»

*Revista de Neurología*, 2005, 40 (5), 289-97

«Psicobiología del aprendizaje y la memoria»

*Cuadernos de Información y Comunicación*. Madrid: Universidad Complutense, 2005. P. 221-33

*Psicobiología: de los genes a la cognición y el comportamiento*  
Barcelona: Ariel, 2005

«¿Qué es la mente? ¿Cómo nos hace inteligentes y sociales?»

En: MORGADO, I. (ed.). *Psicobiología: de los genes a la cognición y el comportamiento*. Barcelona: Ariel, 2005

«Memoria implícita vs explícita en el aprendizaje de lenguas»

En: MATUTE, E. (coord.). *Aprender a leer y escribir en diferentes lenguas y realidades*. México: Universidad de Guadalajara, 2005. P. 123-34

SORIANO-MAS, C.; REDOLAR-RIPOLL, D.; ALDAVERT-VERA, L.; MORGADO-BERNAL, I.; SEGURA-TORRES, P.

«Post-training intracranial self-stimulation facilitates a hippocampus-dependent task»

*Behavioural Brain Research* 2005, 160, 141-7.

SATORRA-MARÍN, N.; HOMS-HORMO, S.; ARÉVALO-GARCÍA, R.; MORGADO-BERNAL, I.; COLL-ANDREU, M.

«Effects of pre-training pedunculo-pontine tegmental nucleus lesions on delayed matching- and non-matching - to- position in a T-maze in rats»

*Behavioural Brain Research* 2005, 160, 115-24.



COLL-ANDREU, M.; TORRAS-GARCIA, M.  
«Psicobiologia del desenvolupament ontogenètic de l'aprenentatge i la memòria» («Psicobiología del desarrollo ontogenético del aprendizaje y la memoria»).

*Desenvolupament Infantil i Atenció Precoç*, 2005, 25-26: 35-47.

TORRAS-GARCIA, M.; COSTA-MISERACHS, D.; COLL-ANDREU, M.; PORTELL-CORTÉS, I.

«Decreased anxiety levels related to aging»  
*Experimental Brain Research*, 2005, 164, 177-84.

TORRAS-GARCIA, M.; LELONG, J.; TRONEL, S.; SARA, S. J.

«Reconsolidation after remembering an odor-reward association requires NMDA expression».  
*Learning and Memory*, 2005, 12 (1): 18-22.

MONTERO-PASTOR, A.; VALE-MARTÍNEZ, A.; GUILLAZO-BLANCH, G.; MARTÍ-NICOLOVIUS, M.

«Effects of electrical stimulation of the nucleus basalis on two-way active avoidance acquisition, retention, and retrieval»  
*Behavioural Brain Research* 2004, 154 (1): 41-54.

## PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

### RESEARCH PROJECTS

Título del proyecto: *Reversión de deficiencias cognitivas en un modelo animal de daño cerebral traumático: adrenalina y ejercicio físico*

Entidad financiadora: Ministerio de Educación y Ciencia. Plan Nacional I + D + I

Duración: 2006-2009

Aportación económica: 81.070 euros

IP: Isabel Portell

Título del proyecto: *Mecanismes neurofisiològics involucrats en la modulació dels processos cognitius complexos pels sistemes d'arousal del procencèfal basal i el tàlem cortical.*

Entidad financiadora: Ministerio de Educación y Ciencia. Plan Nacional I + D + I

Duración: 2005-2008

Aportación económica: 125.640,2 euros

IP: Margarita Martí

Título del proyecto: *Potenciación y recuperación de la memoria mediante autoestimulación eléctrica intracraneal en ratas con y sin daño cerebral: conducta, mecanismos neurales y moleculares.*

Entidad financiadora: Ministerio de Educación y Ciencia. Plan Nacional I + D + I

Duración: 2005-2008

Aportación económica: 59.500 euros

IP: Pilar Segura

Título del proyecto: *Potenciació i recuperació de la memòria en rates normals i amb dany cerebral*

Entidad financiadora: Generalitat de Catalunya (2005SGR00551).

Duración: 2005-2008

Aportación económica: 46.600 euros

IP: Ignacio Morgado

PEIR 2005

Entidad financiadora: Generalitat de Catalunya. Convocatoria d'Equipament i Infraestructura destinats a la Recerca (2005PEIR 0050/36)

Aportación económica: 22.276,35.00 euros

IP: Ignacio Morgado

Título del proyecto: *Facilitación de la memoria y reversión de déficits cognitivos mediante la activación de sistemas neuromoduladores: adrenalina y sistema colinérgico troncoencefálico*

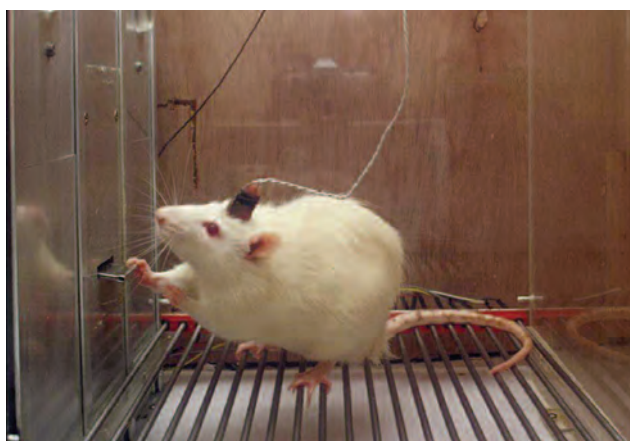
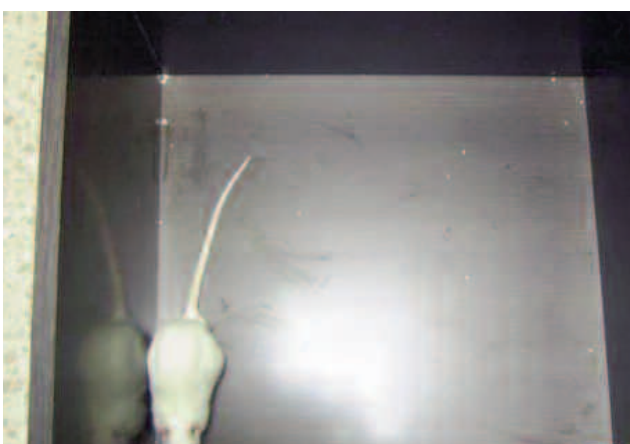
Entidad financiadora: Ministerio de Educación y Ciencia. Plan Nacional I + D + I

Duración: 2003-2006

Aportación económica: 82.700 euros

IP: Isabel Portell

Título del proyecto: *Mecanismos neurofisiológicos implicados en la reversión funcional, mediante estimulación eléctrica del cerebro, de*





*alteraciones cognitivas en modelos animales de Alzheimer y amnesia diencefálica.*

Entidad financiadora: Ministerio de Educación y Ciencia. Plan Nacional I + D + I

Duración: 2002-2005

Aportación económica: 41.400 euros

IP: Margarita Martí

Título del proyecto: *Potenciación y recuperación de la memoria mediante estimulación cerebral reforzante (autoestimulación eléctrica intracraneal)*

Entidad financiadora: Ministerio de Ciencia y Tecnología. Plan Nacional I + D + I

Duración: 2002-2005

Aportación económica: 36.800 euros

IP: Pilar Segura

Título del proyecto: *Potenciació i recuperació de la memòria en rates normals i amb dany cerebral*

Entidad financiadora: Generalitat de Catalunya 2002 SGR-00080

Duración: 2002-2004

Aportación económica: 20.484 euros

IP: Ignacio Morgado

## MIEMBROS DEL EQUIPO

### MEMBERS OF RESEARCH TEAM

Investigador principal / Main researcher: Xavier Navarro Acebes, *profesor catedrático de universidad / professor*

- Elena Asensio Pinillo, *becaria predoctoral / Ph. D. student*
- Catalina Casas Louzao, *investigadora del programa Juan de la Cierva / Postdoctoral fellow*
- Laura Casals Díaz, *becaria predoctoral / Ph. D. student*
- Jordi Cuadras Mas, *profesor titular de universidad / associate professor*
- Mónica S. Guzmán Lenis, *profesora asociada / assistant professor*
- Jessica Jaramillo Rodríguez, *técnica de soporte a la investigación / research technician*
- Natàlia Lago Pérez, *profesora asociada / assistant professor*
- Clara Penas Pérez, *becaria predoctoral / Ph. D. student*
- Jordi Serra Catafau, *investigador contratado / research*
- Esther Udina Bonet, *profesora lectora / lecturer*



- Elena Valderrama Vallés, *profesora catedrática de universidad / professor*
- Carolina Vallejo Ibáñez, *becaria predoctoral / Ph. D. student*
- Enrique Verdú Navarro, *profesor titular de universidad / associate professor*
- Meritxell Vivó Abelairas, *investigadora postdoctoral / postdoctoral fellow*

## OBJETIVOS ESTRATÉGICOS

Los objetivos de investigación general del Grupo de Neuroplasticidad y Regeneración consisten en la búsqueda de los mecanismos implicados en la regeneración nerviosa y el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas para la restitución funcional después de lesiones graves del sistema nervioso periférico y central. Con estas finalidades los objetivos estratégicos del grupo se centran en tres áreas de investigación pluridisciplinares:

- Lesiones y regeneración de nervios periféricos
- Reparación de lesiones de la médula espinal
- Neuroprótesis e interfaces neurales

## STRATEGIC OBJECTIVES

### Group of Neuroplasticity and Regeneration

The Group of Neuroplasticity and Regeneration of the UAB is a multidisciplinary research group working on regeneration and recovery after peripheral nerve and spinal cord lesions. The group is also part of the Institute of Neuroscience of the UAB. The members of the group have combined expertise in microsurgery, neurophysiology, morphology, cell culture, molecular neurobiology and bioelectronics. The research projects of the group during the last years have dealt with: regeneration and reinnervation after peripheral nerve injuries, biocompatible artificial nerve grafts, glial cell transplants for the repair of injuries in the peripheral and central nervous system, and neural electrodes for interfacing the injured nervous system.

## PRINCIPALES LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

El equipo investigador en neuroplasticidad y regeneración inició sus trabajos en la UAB en 1989, y desde entonces ha congregado, bajo un tema de interés común, los fenómenos de regeneración y plasticidad del sistema nervioso, a integrantes que aportan conocimientos y experiencias complementarias en diversas áreas de la neurobiología: neurofisiología, microcirugía, histología, bioquímica y bioelectrónica. Las líneas de investigación seguidas durante estos años se resumen a continuación:

### Regeneración y reinervación en lesiones del nervio periférico

- Reinervación por diferentes tipos de axones después de diferentes lesiones y reparaciones
- Cambios con la edad en el nervio periférico y en la regeneración
- Especificidad de la reinervación de dianas periféricas y plasticidad espinal

### Mecanismos fisiopatológicos y terapia de neuropatías periféricas

- Alteraciones neurofisiológicas e inmunohistoquímicas en modelos de neuropatía experimental inducida por agentes tóxicos y antitumorales
- Terapia génica por la neuropatía diabética experimental
- Variaciones funcionales y morfométricas con el envejecimiento.
- Colaboraciones en el estudio de la neuropatía en pacientes con diabetes mellitus, con alcoholismo crónico y con síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

### Fisiopatología del dolor neuropático

- Evaluación y tratamiento del dolor neuropático después de lesiones nerviosas en modelos experimentales.
- Mecanismos fisiopatológicos de la hiperexcitabilidad en fibras nerviosas lesionadas.
- Modulación del dolor neuropático en pacientes con lesiones de médula espinal.

### Desarrollo de un injerto nervioso artificial biocompatible

- Evaluación experimental de la reparación por tubulización en lesiones de nervios, definición de los parámetros físicos idóneos de la cámara neural y análisis de nuevos materiales de tubulización.
- Efectos de factores neurotróficos, matrices acelulares y constituyentes de membrana basal en guías neurales.
- Transplantes de células de Schwann para la reparación de lesiones de nervios periféricos.
- Efectos de ligandos de inmunofilinas para aumentar la regeneración nerviosa.

### Reparación de lesiones de médula espinal y transplantes de células gliales

- Transplante de glía envolvente olfatoria para la reparación de lesiones de médula espinal y de lesiones de raíces espinales.
- Estrategias moleculares y celulares para estimular la regeneración axonal central.
- Diferenciación de células madre embrionarias por la sustitución neuronal después de lesiones de médula espinal.

### Desarrollo y aplicación de neuroprótesis

- Electrodo neurales por la interficie con el sistema nervioso periférico.
- Evaluación de electrodos regenerativos: neurobiología y neuroelectrónica
- Plasticidad del sistema nervioso central por interfaces neuroprótesis

## MAIN RESEARCH LINES

### Regeneration and reinnervation after peripheral nerve injuries

- Target reinnervation by different types of axons after different injuries and repairs
- Changes with ageing in the peripheral nerve and in nerve regeneration
- Specificity of target reinnervation and spinal plasticity

### Physiopathological mechanisms and therapies of peripheral neuropathies

- Evaluation by neurophysiological and immunohistochemical methods of experimental neuropathies induced by toxic and antitumoral agents
- Gene therapy for experimental diabetic neuropathy
- Functional and morphometrical changes with ageing
- Collaborations in the study of patients with neuropathies in diabetes, alcoholism and AIDS

### Physiopathology of neuropathic pain

- Evaluation and treatment of neuropathic pain after nerve injury in experimental models
- Physiopathological mechanisms of hyperexcitability in injured nerve fibers
- Modulation of neuropathic pain in spinal cord injured patients

### Development of a biocompatible artificial nerve graft

- Experimental evaluation of tube repair, study of the physical parameters that influence regeneration and assessment of new tube materials
- Effects of extracellular matrices and basement membrane constituents in neural guides
- Schwann cell transplants for the repair of peripheral nerve injuries
- Effects of immunophilin ligands to enhance nerve regeneration

### Glial cell transplants for the repair of spinal cord injuries

- Olfactory ensheathing glia transplants for the repair of dorsal root and spinal cord injuries
- Molecular and cellular strategies to enhance axonal regeneration
- Differentiation of embryonic stem cells for cell replacement after spinal cord injury

### Development and application of neuroprostheses

- Evaluation of neural electrodes for interfacing the peripheral nervous system
- Regenerative electrodes for stimulation and recording of regenerating axons
- Plasticity of the central nervous system for neuroprosthetic interfaces

## PUBLICACIONES PUBLICATIONS

NAVARRO, X.; VIVÓ, M.; VALERO-CABRÉ, A.

«Neural plasticity after peripheral nerve injury and regeneration»  
*Progr. Neurobiol.* 2007, 82: 163-201

RODRÍGUEZ-CHEU, L. E.; AGUILAR, M. E.; CUXAR, A.; NAVARRO, X.; CASALS A.

«Perceptual feedback of grasping forces to prosthetic hand users»  
En: *Challenges for assistive technology-AAATE 07*. IOS Press. Ed.: G. Eizmendi, J. M. Azkoitia, G. M. Craddock. ISBN: 978-1-58603-791-8. P. 553-7, 2007

PENAS, C.; GUZMÁN-LENIS, M. S.; VERDÚ, E. FORÉS, J.; NAVARRO, X.; CASAS, C.

«Spinal cord injury induces endoplasmic reticulum stress with different cell-type dependent response»  
*J. Neurochem.* 2007, 102: 1242-55

SORIA, J. M.; MARTÍNEZ RAMOS, C.; BAHAMONDE, O.; GARCÍA CRUZ, D.; M. SALMERÓN SÁNCHEZ, M.; GARCÍA ESPARZA, M. A.; CASAS, C.; GUZMÁN, M.; NAVARRO, X.; GÓMEZ RIBELLES, J. L.; GARCÍA VERDUGO, J. M.; MONLEÓN PRADAS, M.; BARCIA, J. A.

«Influence of the substrate's hydrophilicity on the in vitro Schwann cells viability»  
*J. Biomed. Mater. Res. A.* 2007, 83: 463-7

NAVARRO, X.; LAGO, N.; VIVÓ, M.; YOSHIDA, K.; KOCH, K. P.; POPPENDIECK, W.; MICERA, S.

«Neurobiological evaluation of thin-film longitudinal intrafascicular electrodes as a peripheral nerve interface»  
En: *Proceedings of the IEEE 10th International Conference on Rehabilitation Robotics*. 2007. P. 643-9

LAGO, N.; RODRÍGUEZ, F. J.; GUZMÁN, M. S.; JARAMILLO, J.; NAVARRO, X.  
«Effects of motor and sensory nerve transplants on amount and specificity of sciatic nerve regeneration»  
*J. Neurosci. Res.* 2007, 85: 2800-12

LAGO, N.; NAVARRO, X.

«Evaluation of the long-term regenerative potential in an experimental nerve amputee model»  
*J. Peripher. Nerv. System* 2007, 12: 108-20

- LAGO, N.; UDINA, E.; RAMACHANDRAN, A.; NAVARRO X.  
«Neurobiological assessment of regenerative electrodes for bidirectional interfacing injured peripheral nerves»  
*IEEE Trans. Biomed. Eng.* 2007, 54: 1129-37
- LAGO, N.; YOSHIDA, K.; KOCH, K. P.; NAVARRO, X.  
«Assessment of biocompatibility of chronically implanted polyimide and platinum intrafascicular electrodes»  
*IEEE Trans. Biomed. Eng.* 2007, 54: 281-90
- LÓPEZ-VALES, R.; FORÉS, J.; NAVARRO, X.; VERDÚ, E.  
«Chronic transplantation of olfactory ensheathing cells promotes partial recovery after complete spinal cord transection in the rat»  
*Glía* 2007, 55: 303-11
- NAVARRO, X.; VERDÚ, E.  
«Degeneración y regeneración nerviosa»  
En: SERRA, J. (ed.). *Tratado de dolor neuropático*. Madrid: Panamericana, 2007. ISBN 84-7903-973-6. P. 75-86
- VERDÚ, E.; NAVARRO, X.  
«Neuroquímica de la transmisión nociceptiva»  
En: SERRA, J. (ed.). *Tratado de dolor neuropático*. Madrid: Panamericana, 2007. ISBN 84-7903-973-6. P. 87-98
- LAGO, N.; UDINA, E.; NAVARRO, X.  
Anatomía funcional de los receptores nerviosos cutáneos y viscerales.  
En: SERRA, J. (ed.). *Tratado de dolor neuropático*. Madrid: Panamericana, 2007. ISBN 84-7903-973-6. P. 29-40
- GEORGE, A.; SERRA, J.; NAVARRO, X.; BOSTOCK, H.  
«Velocity recovery cycles of single C fibres innervating rat skin»  
*J. Physiol.* 2007, 578: 213-32
- LÓPEZ-VALES, R.; FORÉS, J.; NAVARRO, X.; VERDÚ, E.  
«Olfactory ensheathing glia graft in combination with FK506 administration promote repair after spinal cord injury»  
*Neurobiol. Dis.* 2006, 24: 443-54
- GARCÍA-ALÍAS, G.; VALERO-CABRÉ, A.; LÓPEZ-VALES, R.; FORÉS, J.; VERDÚ, E.; NAVARRO, X.  
«Differential motor and electrophysiological outcome in rats with mid thoracic or high lumbar incomplete spinal cord injuries»  
*Brain Res.* 2006, 1108: 195-204
- CASAS, C.; NAVARRO, X.  
Reseña del libro: *Stem cells: controversy at the frontiers of science*, de E. Finkel.  
*J. Integr. Neurosci.* 2006, 5: 327-9
- LÓPEZ-VALES, R.; GARCÍA-ALÍAS, G.; GUZMÁN-LENIS, M.; FORÉS, J.; CASAS, C.; NAVARRO, X.; VERDÚ, E.  
«Effects of COX-2 and iNOS inhibitors alone or in combination with olfactory ensheathing cell grafts after spinal cord injury»  
*Spine* 2006, 31: 1100-6
- RAMACHANDRAN, A.; SCHUETTLER, M.; LAGO, N.; DOERGE, T.; KOCH, K. P.; NAVARRO, X.; HOFFMANN, K. P.; STIEGLITZ, T.  
«Design, in vitro and in vivo assessment of a multi-channel sieve electrode with integrated multiplexer»  
*J. Neural. Eng.* 2006, 3: 114-24
- LAGO, N.; UDINA, E.; NAVARRO, X.  
«Regenerative electrodes for interfacing injured peripheral nerves: neurobiological assessment».  
*IEEE Proceedings Bio. Rob.* 2006. En CD.
- LAGO, N.; NAVARRO, X.  
«Correlation between target reinnervation and distribution of motor axons in the injured rat sciatic nerve»  
*J. Neurotrauma.* 2006, 23: 227-40
- LÓPEZ-VALES, R.; FORÉS, J.; VERDÚ, E.; NAVARRO, X.  
«Acute and delayed transplantation of olfactory ensheathing cells promote partial recovery after complete transection of the spinal cord»  
*Neurobiol. Dis.* 2006, 21: 57-68
- KRUEGER, T. B.; REISCHL, M.; LAGO, N.; BURMEISTER, O.; MIKUR, R.; RUFF, R.; HOFFMANN, K. P.; NAVARRO, X.; STIEGLITZ, T.  
«Analysis of microelectrode-signals in the peripheral nervous system, in-vivo and post-processing»  
*Proceedings of the Conference on Microsystem Technology*, 2005: 69-72
- CUADRAS, J.; NAVARRO, X.  
«Neuroaxonal functional anatomy»  
*Riv. Neuroradiol.* 2005, 18: 407-18
- LÓPEZ-VALES, R.; GARCÍA-ALÍAS, G.; FORÉS, J.; UDINA, E.; GOLD, B. G.; NAVARRO, X.; VERDÚ, E.  
«FK506 reduces tissue damage and prevents functional deficit after spinal cord injury in the rat»  
*J. Neurosci. Res.* 2005, 81: 827-36
- GARCÍA-ALÍAS, G.; LÓPEZ-VALES, R.; VERDÚ, E.; NAVARRO, X.; SUSO, S.; FORÉS, J.  
«El trasplante de células de la glía envolvente del bulbo olfatorio tras lesión de la médula espinal: estudio experimental en ratas»  
Premio SECOT 2003.  
*Rev. Ortop. Traumatol.* 2005, 49: 301-6
- LÓPEZ-VALES, R.; VERDÚ, E.; NAVARRO, X.  
«Lesión medular y estrategias reparadoras».  
En: *Lesiones medulares: presente y futuro*. ISBN 84-7100-721-5. Madrid: Mapfre, 2005. P. 115-37
- NAVARRO, X.  
Reseña del libro: *Modern neurosurgery-clinical translation of neuroscience advances*, de D. A. Turner (ed).  
*Clin. Neurophysiol.* 2005, 116: 1744
- BRUNA, J.; NAVARRO, X.  
«Neuropatía autonómica en la diabetes mellitus»  
*Rev. Neurol.* 2005, 40: 102-10.
- NAVARRO, X.; KRUEGER, T.; LAGO, N.; MICERA, S.; STIEGLITZ, T.; DARIO, P.  
«A critical review of interfaces with the peripheral nervous system for the control of neuroprostheses and hybrid bionic systems»  
*J. Periph. Nerv. System* 2005, 10: 229-58
- LAGO, N.; CEBALLOS, D.; RODRÍGUEZ, F. J.; STIEGLITZ, T.; NAVARRO, X.  
«Long term assessment of axonal regeneration through polyimide regenerative electrodes to interface the peripheral nerve»  
*Biomaterials* 2005, 26: 2021-31
- MARANILLO, E.; LEÓN, X.; QUER, M.; ORÚS, C.; SAÑUDO, J. R.  
«Variability in nerve patterns of the adductor muscle group supplied by the recurrent laryngeal nerve»  
*Laryngoscope* 2005, 115: 358-62
- LÓPEZ-VALES, R.; GARCÍA-ALÍAS, G.; FORÉS, J.; VELA, J. M.; NAVARRO, X.; VERDÚ, E.  
«Transplanted olfactory ensheathing cells modulate the inflammatory response in the injured spinal cord»  
*Neuron. Glía Biol.* 2004, 1: 1-9.
- URANGA, A.; NAVARRO, X.; BARNIOLS, N.  
«Integrated CMOS amplifier for ENG signal recording»  
*IEEE Trans. Biomed. Eng.* 2004, 51: 2188-94
- RUIZ, G.; CEBALLOS, D.; BAÑOS, J. E.  
«Behavioral and histological effects of endoneurial administration of nerve growth factor: possible implications in neuropathic pain»  
*Brain Res.* 2004, 1011: 1-6
- RODRÍGUEZ, F. J.; VALERO-CABRÉ, A.; NAVARRO, X.  
«Regeneration and functional recovery following peripheral nerve injuries»  
*Drug. Discovery Today: Disease Models* 2004, 1: 177-85
- NAVARRO, X.; FERRER, T.  
«Trastornos del sistema nervioso autónomo»  
En: ROZMAN, C. (dir.). *Medicina interna*. Madrid: Elsevier, 2004. 15a ed. P. 1393-7



NEGREDO, P.; CASTRO, J.; LAGO, N.; NAVARRO, X.; AVENDAÑO, C.  
«Differential growth of axons from sensory and motor neurons through a regenerative electrode: a stereological, retrograde tracer, and functional study in the rat»  
*Neuroscience* 2004, 128: 605-15

PALACIOS, G.; MURO, A.; VERDÚ, E.; PUMAROLA, M.; VELA, J. M.  
«Immunohistochemical localization of the sigma1 receptor in Schwann cells of rat sciatic nerve»  
*Brain Res.* 2004, 1007: 65-70

LÓPEZ-VALES, R.; GARCÍA-ALÍAS, G.; FORÉS, J.; NAVARRO, X.; VERDÚ, E.  
«Increased expression of cyclo-oxygenase 2 and vascular endothelial growth factor in lesioned spinal cord by transplanted olfactory ensheathing cells»  
*J. Neurotrauma.* 2004, 21: 1031-43

VALERO-CABRÉ, A.; FORÉS, J.; NAVARRO, X.  
«Reorganization of reflex responses mediated by different afferent sensory fibers after spinal cord transection»  
*J. Neurophysiol.* 2004, 91: 2838-48

GOLD, B. G.; UDINA, E.; BOURDETTE, D.; NAVARRO, X.  
«Neuroregenerative and neuroprotective actions of neuroimmunophilin compounds in traumatic and inflammatory neuropathies»  
*Neurol. Res.* 2004, 26: 371-80

NAVARRO, X.; VERDÚ, E.  
«Cell transplants and artificial guides for nerve repair»  
En: HERDEGEN, T.; DELGADO-GARCÍA, J. M. (eds.). *Brain damage and repair*. Dordrecht (NL): Kluwer Academic Pub, 2004. P. 451-71.

UDINA, E.; RODRÍGUEZ, F. J.; VERDÚ, E.; ESPEJO, M.; GOLD, B. G.; NAVARRO, X.  
«FK506 enhances regeneration of axons across long peripheral nerve gaps repaired with collagen guides seeded with allogeneic Schwann cells»  
*Glia* 2004, 47: 120-9

UDINA, E.; GOLD, B. G.; NAVARRO, X.  
«Comparison of continuous and discontinuous FK506 administration on autograft or allograft repair of sciatic nerve resection»  
*Muscle Nerve* 2004, 29: 812-22

UDINA, E.; VERDÚ, E.; NAVARRO, X.  
«Effects of the immunophilin ligand FK506 on nerve regeneration in collagen guides seeded with Schwann cells in rats»  
*Neurosci. Lett.* 2004, 357: 99-102

VALERO-CABRÉ, A.; TSIRONIS, K.; SKOURAS, E.; NAVARRO, X.; NEISS, W. F.  
«Peripheral and spinal motor reorganization after nerve injury and repair»  
*J. Neurotrauma.* 2004, 21: 95-108

GARCÍA-ALÍAS, G.; LÓPEZ-VALES, R.; FORÉS, J.; NAVARRO, X.; VERDÚ, E.  
«Acute transplantation of olfactory ensheathing cells or Schwann cells promotes recovery after spinal cord injury in the rat»  
*J. Neurosci. Res.* 2004, 75: 632-41

NAVARRO, X.; KENNEDY, W. R.  
«Neuropathy»  
En: GRUENBERGER, R. W. G.; SUTHERLAND, D. E. R. (eds.). *Transplantation of the pancreas*. Nueva York: Springer-Verlag, 2004. P. 483-96

## PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN RESEARCH PROJECTS

Título del proyecto: *Neurophysiologic, morphometric, and immunohistochemical characterization of Bortezomib-induced neuropathy in mice.*  
Entidad financiadora: Convenio de investigación con Millennium Pharmaceuticals  
Duración: 2007-2008  
Aportación económica: 40.000 euros  
IP: Xavier Navarro

Título del proyecto: *Neural regeneration and plasticity (Nereplas), COST Action B30*  
Entidad financiadora: Programa COST, European Framework Programme  
Duración: 2006-2010  
IP: Xavier Navarro

Título del proyecto: *Terapia fármaco-celular para la reparación de la médula espinal lesionada*  
Entidad financiadora: Ministerio de Educación y Ciencia  
Duración: 2006-2009  
Aportación económica: 130.000 euros  
IP: Enrique Verdú

Título del proyecto: *Transplantes gliales combinados con neuroprotección y restitución neuronal para la reparación de lesiones de raíces espinales*  
Entidad financiadora: Instituto de Salud Carlos III  
Duración: 2006-2009  
Aportación económica: 69.000 euros  
IP: Xavier Navarro

Título del proyecto: *Reparació de les lesions de medul·la espinal*  
Entidad financiadora: UAB  
Duración: 2006-2007  
Aportación económica: 6.000 euros  
IP: Xavier Navarro

Título del proyecto: *Effects of TTX on electrophysiological nerve excitability properties and on ectopic discharges in an animal model of neuropathic pain*  
Entidad financiadora: Convenio de investigación con Laboratorios Esteve  
Duración: 2006-2006  
Aportación económica: 42.000 euros  
IP: Xavier Navarro

Título del proyecto: *Regeneració i reparació del sistema nerviós (xarxa temàtica)*  
Entidad financiadora: Generalitat de Catalunya, DGR  
Duración: 2005-2008  
Aportación económica: 8.000 euros  
IP: José A. del Río

Título del proyecto: *Neuropròtesis per a la rehabilitació (xarxa temàtica)*  
Entidad financiadora: Generalitat de Catalunya, DGR  
Duración: 2005-2008  
Aportación económica: 8.000 euros  
IP: Joan Vidal

Título del proyecto: *The fusion of neuroscience and robotics (Neuro-robotics)*  
Entidad financiadora: Programa IST-FET, Comisión de la UE  
Duración: 2004-2007  
Aportación económica: 329.000 euros  
IP: Xavier Navarro

Título del proyecto: *Use of embryonic stem cells and organotypic spinal cord slice preparations to establish cell-based therapies for spinal cord injury*  
Entidad financiadora: Marie-Curie Reintegration Grant, Comisión Europea  
Duración: 2004-2005  
Aportación económica: 39.000 euros  
IP: Xavier Navarro

Título del proyecto: *Modulación de la reactividad glial y la función de la médula espinal de la rata tras lesiones traumática y fotoquímica*  
Entidad financiadora: Ministerio de Ciencia y Tecnología  
Duración: 2002-2005  
Aportación económica: 76.000 euros  
IP: Xavier Navarro

Título del proyecto: *Development of a cybernetic hand prosthesis*

(Cyberhand)

Entidad financiadora: Programa IST, Comission of the European Communities

Duración: 2002-2005

Aportación económica: 311.517 euros

IP: Xavier Navarro

Título del proyecto: *Ayuda complementaria a un proyecto concedido por la UE*

Entidad financiadora: Ministerio de Ciencia y Tecnología

Duración: 2002-2005

Aportación económica: 55.100 euros

IP: Xavier Navarro

Título del proyecto: *Grup de Neuroplasticitat i Regeneració*

Entidad financiadora: Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca, Generalitat de Catalunya

Duración: 2002-2004

Aportación económica: 24.800 euros

IP: Xavier Navarro

Título del proyecto: *Efectos de las inmunofilinas sobre la regeneración nerviosa y los trasplantes gliales*

Entidad financiadora: Beca de Investigación Básica de la Academia de Ciencias Médicas de Cataluña y Baleares

Duración: 2001-2004

Aportación económica: 18.000 euros

IP: Enrique Verdú

Título del proyecto: *Regeneració i reparació del sistema nerviós (xarxa temàtica)*

Entidad financiadora: Generalitat de Catalunya, DGR

Duración: 2001-2004

Aportación económica: 8.000 euros

IP: Xavier Navarro





## MIEMBROS DEL EQUIPO MEMBERS OF RESEARCH TEAM

Investigador principal / Main researcher: Jordi Ortiz de Pablo, *profesor agregado / associate professor*

- Isaac Blanco Fernández, *catedrático emérito / professor*
- Marta González Sepúlveda, *estudiante de tercer ciclo / graduate student*
- David Moreno Delgado, *profesor asociado / assistant professor*
- Santiago Rosell Vilar, *técnico de soporte a la investigación / research technician*
- Josefa Sabrià Pau, *profesora titular de universidad / associate professor*
- Lubka Todorova, *estudiante de segundo ciclo / student*



## OBJETIVOS ESTRATÉGICOS

Nuestro objetivo es contribuir a generar nuevos fármacos para el tratamiento de trastornos adictivos y mentales. Para ello investigamos las adaptaciones de los sistemas neuronales implicados en conductas adictivas, así como otras conductas medibles en animales, dando especial importancia a las posibles dianas de nuevos psicofármacos y a sus mecanismos bioquímicos. En particular, estudiamos las interacciones entre receptores de dopamina e histamina y otros neurotransmisores, sus mecanismos de transducción de señal en tejido cerebral, la localización neuronal de los receptores y la modificación de la conducta producida por ligandos de los receptores. También nos interesan los mecanismos neuronales que contribuyen a explicar el deseo de recaída en la autoadministración de drogas y la predisposición hacia otros trastornos mentales.

## STRATEGIC OBJECTIVES

Our goal is to contribute to generate new pharmacological tools for the treatment of addictive and mental disorders. To this end we investigate the adaptations of the neuronal systems involved in addictive behaviors, as well as other behaviors that can be measured in animals, giving special relevance to the possible targets of new drugs and their biochemical mechanisms. In particular we study the interactions between receptors for dopamine, histamine and other neurotransmitters, their signal transduction pathways in cerebral tissue, the neuronal localization of the receptors, and the behavioral changes elicited by their ligands. We are also interested in the neuronal mechanisms contributing to drug craving leading to relapse in self-administration and vulnerability to other mental disorders.

## PRINCIPALES LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Actualmente estamos usando modelos animales de autoadministración de cocaína bajo la hipótesis de trabajo de que los fármacos histaminérgicos pueden modular el deseo por la droga basándonos en resultados recientes de autoadministración de metamfetamina y alcohol.

Simultáneamente, estudiamos los efectos de ligandos histaminérgicos sobre la síntesis y liberación de dopamina y sobre la fosforilación del factor de transcripción CREB en cortes de tejido cerebral obtenidos de regiones de innervación dopaminérgica.

## MAIN RESEARCH LINES

At present we use animal models of cocaine self-administration under the working hypothesis that histaminergic agents can modulate drug seeking, based on recent results obtained with methamphetamine and alcohol self-administration.

Simultaneously we study the effects of histaminergic ligands on dopamine synthesis and release and phosphorylation of the transcription factor CREB in brain slices obtained from regions innervated by dopaminergic neurons.

## PUBLICACIONES

### PUBLICATIONS

MORENO-DELGADO, D.; BLANCO, I.; ORTIZ, J.

«Phosphatases regulate histamine synthesis in rat brain»  
*Neuroscience*. 2007 Dec 12; 150 (3): 616-24. Epub 2007 Sep 21

MORENO-DELGADO, D.; TORRENT, A.; GÓMEZ-RAMÍREZ, J.; DE ESCH, I.; BLANCO, I.; ORTIZ, J.

«Constitutive activity of H3 autoreceptors modulates histamine synthesis in rat brain through the cAMP/PKA pathway»  
*Neuropharmacology* 2006; 51: 517-23

ROBLES, N.; SABRIÀ, J.

«Ethanol consumption produces changes in behavior and on hippocampal alpha7 and alpha4beta2 nicotinic receptors»  
*J. Mol. Neurosci.* 2006; 30 (1-2): 119-20.

TORRENT, A.; MORENO-DELGADO, D.; GÓMEZ-RAMÍREZ, J.; RODRÍGUEZ-AGUDO, D.; RODRÍGUEZ-CASO, C.; SÁNCHEZ-JIMÉNEZ, F.; BLANCO, I.; ORTIZ, J.

«H3 autoreceptors modulate histamine synthesis through calcium/calmodulin- and cAMP-dependent protein kinase pathways»  
*Molecular Pharmacology*, 2005; 67: 195-203

GÓMEZ-RAMÍREZ, J.; BLANCO, I.; ORTIZ, J.

«Sensitive enzymatic analysis of histidine decarboxylase using HPLC»  
En: *HPLC of Proteins & Peptides, Methods and Protocols. Methods in Molecular Biology*, 2004; 251: 365-76

MALAGELADA, C.; XIFRÓ, X.; SABRIÀ, J.; RODRÍGUEZ-ÁLVAREZ, J.

«Histamine H2-receptor antagonist ranitidine protects against neuronal death induced by oxygen-glucose deprivation»  
*Stroke*, 2004; 35: 2396-401

## PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

### RESEARCH PROJECTS

Título del proyecto: *Modulación de la adicción a la cocaína por receptores de histamina*

Entidad financiadora: Ministerio de Educación y Ciencia

Duración: 2006-2009

Aportación económica: 157.300 euros

IP: Jordi Ortiz

Título del proyecto: *Receptores H3 de histamina en modelos de adicción*

Entidad financiadora: Ministerio de Educación y Ciencia

Duración: 2006-2006

Aportación económica: 30.000 euros

IP: Jordi Ortiz

Título del proyecto: *Nous fàrmacs histaminèrgics en models d'addició*

Entidad financiadora: Universidad Autónoma de Barcelona

Duración: 2005-2007

Aportación económica: 6.000 euros

IP: Jordi Ortiz

Título del proyecto: *Esquizofrenia y expresión, en linfocitos, de genes implicados en la neurotransmisión (PNL2004-45)*

Entidad financiadora: Universidad Autónoma de Barcelona

Duración: 2004-2005

Aportación económica: 6.000 euros

IP: María Josefa Sabrià

Título del proyecto: *Mecanismos moleculares mediados por el receptor H3 que intervienen en el control de la síntesis y la liberación de histamina en el sistema nervioso central*

Entidad financiadora: Programa Nacional de Promoción General del Conocimiento

Duración: 2002-2005

Aportación económica: 78.000 euros

IP: Isaac Blanco

## MIEMBROS DEL EQUIPO

### MEMBERS OF RESEARCH TEAM

Investigador principal / Main researcher: Marc Pallarés Añó, *profesor titular de Universidad / associate professor*

- Sònia Darbra Marges, *profesora agregada / associate professor*
- Elena Martín García, *profesora asociada / associate professor*



## OBJETIVOS ESTRATÉGICOS

Caracterización del papel de los neuroesteroides endógenos perinatales en la maduración del sistema GABAérgico a través de un modelo animal de psicopatología basado en el desarrollo, analizando los efectos de la alteración de los niveles de allopregnanolona neonatal sobre la conducta en edad adulta (conducta ansiosa, síntomas de depresión y de esquizofrenia).

Caracterización del papel de los neuroesteroides GABA-positivos en diferentes aspectos de la adicción alcohólica (tolerancia, síndrome de abstinencia, recaída, etc.). Determinar si la vulnerabilidad al alcoholismo está relacionada con la alteración de los niveles perinatales endógenos de neuroesteroides.

### STRATEGIC OBJECTIVES

Characterization of the perinatal endogenous neurosteroids role in the GABA systems maturation using an animal model of psychopathology based on the development, analyzing the alteration of neonatal allopregnanolone levels on adult behaviour (anxious behaviour, depressive and psychotic symptoms).

Characterization of the GABA-positive neurosteroids role in different aspects of the alcohol addiction (tolerance, withdrawal, relapse, etc.). Determinate the relations between the alteration of the endogenous perinatal neurosteroids levels and the vulnerability to alcoholism.

## PRINCIPALES LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

### 1. Alteración perinatal de los niveles endógenos de neuroesteroides, desarrollo del cerebro y efectos sobre la conducta en edad adulta.

Los neuroesteroides participan en la maduración del SN durante el desarrollo (p.e. hipocampo y sistema tálamo-cortical). La alteración de los niveles perinatales de allopregnanolona en rata provoca alteraciones del comportamiento en edad adulta (p.e. exploración inducida por la novedad), y que los sujetos no reaccionen adecuadamente a los fármacos ansiolíticos. Se enfatiza en los modelos de psicopatologías basados en alteraciones del desarrollo del SN.

### 2. Neuroesteroides y conducta adictiva

Estudiamos los efectos de diferentes neuroesteroides sobre la adicción al alcohol en ratas, y sobre algunos de los efectos del alcoholismo, como el deterioro cognitivo, el síndrome de abstinencia o sus efectos ansiolíticos.

## MAIN RESEARCH LINES

1. The neurosteroids participate in the NS maturation during the development (i.e. hippocampus and thalamus-cortical system). The alteration of the perinatal allopregnanolone levels induces behavioral alterations in the adult age (i.e. novelty induced exploration), and decreases the efficacy of anxiolytic drugs. We emphasize in psychopathology models based on alterations in the NS development.

2. Effects of different neurosteroids on alcohol addiction in rats, and also on several alcoholism effects, as the cognitive impairment, withdrawal, or the alcohol anxiolytic effects.

## PUBLICACIONES PUBLICATIONS

MARTÍN-GARCÍA, E.; DARBRA, S.; PALLARÉS, M.

«Implicación de los neuroesteroides en la conducta normal y patológica»

*Revista de Neurología* 2007 44 (11): 661-76

MARTÍN-GARCÍA, E.; DARBRA, S.; PALLARÉS, M.

«Intrahippocampal allopregnanolone decreases voluntary chronic alcohol consumption in non-selected rats»

*Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry* 2007 31 (4): 823-31

PALLARÉS, M.

«Neuroesteroides y adicción alcohólica»

*Revista Española de Drogodependencias* 2007. En prensa (vol. 32 nº 4). Aceptado 26/6/07

MARTÍN-GARCÍA, E.; PALLARÉS, M.

«Intrahippocampal nicotine and neurosteroids effects on the anxiety-like behaviour in voluntary and chronic alcohol-drinking rats»

*Behavioural Brain Research* 2005 164 (1): 117-27

«Effects of intrahippocampal nicotine and neurosteroid administration on withdrawal in voluntary and chronic alcohol-drinking rats»

*Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 2005 29 (9): 1654- 63

«The neurosteroid pregnenolone sulfate neutralized the learning impairment induced by intrahippocampal nicotine in alcohol-drinking rats»

*Neuroscience* 2005 136 (4): 1109-19

«The intrahippocampal administration of the neurosteroid allopregnanolone blocks the audiogenic seizures induced by nicotine»

*Brain Research* 2005 1062 (1-2): 144-50

GARCÍA-REBOLLO, Y.; DARBRA, S.; FERRÉ, N.

«Intrahippocampal nicotine in alcohol drinking rats: effects on lever-press response»

*European Neuropsychopharmacology* 2005 15 (1): 43-9

DARBRA, S.; PALLARÉS, M.; FERRÉ, N.

«Effects of voluntary alcohol intake on nicotine-induced behavioural sensitisation in rats»

*Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 2004 77 (4): 815-22

DARBRA, S.; GEORGE, O.; BOUYER, J. J.; PIAZZA, P. V.; LEMOAL, M.; MAYO, W.

«Sleep-wake states and cortical synchronization control by pregnenolone sulfate into the pedunculopontine nucleus»

*Journal of Neuroscience Research* 2004 76 (5): 742-7

DARBRA, S.; BALADA, F.; MARTÍ-CARBONELL, M. A.; GARAU, A.

«Perinatal hypothyroidism effects on step-through passive avoidance task in rats»

*Physiology and Behavior* 2004 82 (2-3): 497

## PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN RESEARCH PROJECTS

Título del proyecto: *Efectos de la alteración de los niveles perinatales del neuroesteroide allopregnanolona sobre los procesos cognitivos complejos*

Entidad financiadora: Ministerio de Educación y Ciencia

Duración: 2006-2009

Aportación económica: 33.880 euros

IP: Marc Pallarés

Título del proyecto: *Administració postnatal primerenca i en edat adulta del neuroesteroide allopregnanolona en rates: efectes sobre la conducta emocional i els sistemes atencionals centrals*

Entidad financiadora: UAB: Preparació de Noves Línies de Recerca

Duración: 2005-2006

Aportación económica: 6.000 euros

IP: Marc Pallarés

## MIEMBROS DEL EQUIPO MEMBERS OF RESEARCH TEAM

Investigadora principal / Main researcher: Olga Pol Rigau, *investigadora estabilizada del Sistema Nacional de Salud (ISCIII) / research associate*

- Sergi Léanez Morilla, *técnico de laboratorio FP-II / research technician*



## OBJETIVOS ESTRATÉGICOS

Los principales objetivos de nuestro grupo han sido estudiar: 1) el papel que ejerce el sistema opioide endógeno durante la inflamación periférica (intestinal, articular) y el dolor experimental (visceral, neuropático) en animales y 2) los mecanismos moleculares que regulan la expresión génica de los receptores opioides durante los procesos inflamatorios, valorando específicamente el papel del óxido nítrico.

## STRATEGIC OBJECTIVES

The main objectives of our group have been to study: 1) the role that the endogenous opioid system exerts during the peripheral inflammation (intestinal, articular) and the experimental pain (visceral, neuropathic) in animals, and 2) the molecular mechanisms which regulate the expression of opioid receptors during inflammatory processes, specifically evaluating the role of the nitric oxide.

## PRINCIPALES LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

### 1. Caracterización conductual y molecular de los receptores opioides durante la inflamación y/o lesión periférica.

La inflamación periférica aumenta los efectos antinociceptivos y antitránsito de los agonistas opioides mediante la activación de receptores opioides periféricos, cuya expresión también aumenta durante el dolor inflamatorio y la inflamación intestinal. En contraste, el dolor neuropático disminuye tanto la eficacia antinociceptiva como la expresión génica de los receptores opioides  $\mu$ .

### 2. Regulación de la expresión génica de los receptores opioides durante procesos inflamatorios: papel del óxido nítrico.

Nuestros estudios muestran que el óxido nítrico derivado de la enzima iNOS inducida durante la inflamación intestinal modula los efectos antitránsito y antiinflamatorios de los agonistas opioides. El óxido nítrico es también uno de los principales responsables de la aumentada transcripción génica de los receptores opioides  $\mu$  durante la inflamación intestinal.

## MAIN RESEARCHER LINES

### 1. Behavioural and molecular characterization of the opioid receptors during peripheral injury and/or inflammation.

Peripheral inflammation enhances the antinociceptive and antitransit effects of opioid receptor agonists through the activation of peripheral opioid receptors whose expression also increases during inflammatory pain and intestinal inflammation. On the contrary, neuropathic pain diminishes the antinociceptive efficacy of opioids as well as the expression of peripheral  $\mu$ -opioid receptors.

### 2. Regulation of the expression of opioid receptors during inflammatory processes: the role of nitric oxide.

Our studies show that the nitric oxide, derived from the increased iNOS induced by intestinal inflammation, modulates the antitransit and antiinflammatory effects of opioid receptor agonists. Nitric oxide is also involved in the enhanced expression of  $\mu$ -opioid receptors which takes place in the inflamed gut.



## PUBLICACIONES PUBLICATIONS

FERNÁNDEZ-DUEÑAS, V.; POL, O.; GARCÍA-NOGALES, P.; HERNÁNDEZ, L.; PLANAS, E.; PUIG, M. M.

«Tolerance to the antinociceptive and antiexudative effects of morphine in a murine model of peripheral inflammation»

*J. of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2007, 322: 360-8

POL, O.

«The involvement of the nitric oxide in the effects and expression of opioid receptors during peripheral inflammation»

*Current Medicinal Chemistry*. 2007, 14: 1945-55

POL, O.; MURTRA, P.; CARACUEL, L.; VALVERDE, O.; PUIG, M. M.; MALDONADO, R.

«Expression of opioid receptors and c-fos in CB1 knockout mice exposed to neuropathic pain»

*Neuropharmacology*. 2006 Jan; 50 (1):123-32

DURSTELER, C.; MASES, A.; FERNÁNDEZ, V.; POL, O.; PUIG, M. M.

«Interaction between tramadol and two anti-emetics on nociception and gastrointestinal transit in mice»

*Eur. J. Pain*. 2006 Oct; 10 (7): 629-38

JIMÉNEZ, N.; PUIG, M. M.; POL, O.

«Antixudative effects of opioids and expression of kappa- and delta-opioid receptors during intestinal inflammation in mice: involvement of nitric oxide»

*J. Pharmacol. Exp. Ther*. 2006 Jan; 316 (1): 261-70

POL, O.; SASAKI, M.; JIMÉNEZ, N.; DAWSON, V. L.; DAWSON, T. M.; PUIG, M. M.

«The involvement of nitric oxide in the enhanced expression of mu-opioid receptors during intestinal inflammation in mice»

*Br. J. Pharmacol*. 2005 Jul; 145 (6): 758-66

ROMERO, A.; PLANAS, E.; POVEDA, R.; SÁNCHEZ, S.; POL, O.; PUIG, M. M.

«Anti-exudative effects of opioid receptor agonists in a rat model of carrageenan-induced acute inflammation of the paw»

*Eur. J. Pharmacol*. 2005 Mar 28; 511 (2-3): 207-17

FERNÁNDEZ-GALINSKI, S.; BERMEJO, S.; MANSILLA, R.; POL, O.; PUIG, M. M.

«Comparative assessment of the effects of alfentanil, esmolol or clonidine when used as adjuvants during induction of general anaesthesia»

*Eur. J. Anaesthesiol*. 2004 Jun; 21 (6): 476-82

POL, O.; PUIG, M. M.

«Expression of opioid receptors during peripheral inflammation»

*Curr. Top. Med. Chem*. 2004; 4 (1): 51-61. Review.

## PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN RESEARCH PROJECTS

Título del proyecto: *Caracterización molecular y conductual del papel del óxido nítrico sobre la expresión de receptores opioides durante la inflamación periférica*.

Entidad financiadora: Fondo de Investigación Sanitaria

Duración: 2006-2008

Aportación económica: 51.170 euros

IP: Olga Pol

Título del proyecto: *Xarxa de recerca en neurogastroenterologia*

Entidad financiadora: Ayudas destinadas a la creación, el desarrollo y la consolidación de redes temáticas dinamizadoras y de transferencia de tecnología

Duración: 2004-2006

Aportación económica: 5.995 euros

IP: Marcel Jiménez

Título del proyecto: *Características y prevención de la tolerancia aguda y crónica a los opioides durante procesos que cursan con dolor e inflamación. Mecanismos implicados*

Entidad financiadora: Fondo de Investigación Sanitaria

Duración: 2004-2006

Aportación económica: 95.795 euros

IP: Margarita Puig

Título del proyecto: *Acción del óxido nítrico sobre la expresión de receptores opioides  $\mu$  y  $\delta$  durante la inflamación osteoarticular en ratón. Caracterización molecular y conductual*.

Entidad financiadora: Ministerio de Ciencia y Tecnología

Duración: 2003-2006

Aportación económica: 117.750 euros

IP: Olga Pol

Título de proyecto: *Investigación en Red de las Enfermedades Neurológicas (RedCien)*

Entidad financiadora: Fondo de Investigación Sanitaria: ayudas para el desarrollo de redes temáticas de investigación cooperativa

Duración: 2003-2005

Aportación económica: 70.449 euros

IP: Margarita Puig

Título del proyecto: *Xarxa temàtica de recerca multidisciplinària i epidemiologia del dolor*

Entidad financiadora: Ayudas destinadas a la creación, el desarrollo y la consolidación de redes temáticas dinamizadoras y de transferencia de tecnología

Duración: 2003-2004

Aportación económica: 4.100 euros

IP: Jordi Miró

Título de proyecto: *Grup de recerca clínica/bàsica en el tractament del dolor*

Entidad financiadora: III Pla de Recerca de Catalunya: suport als grups de recerca de Catalunya

Duración: 2002-2004

Aportación económica: 27.646,55 euros

IP: Margarita Puig

Título de proyecto: *Xarxa de recerca en neurogastroenterologia*

Entidad financiadora: Ayudas destinadas a la creación, el desarrollo y la consolidación de redes temáticas dinamizadoras y de transferencia de tecnología

Duración: 2002-2004

Aportación económica: 7.950 euros

IP: Marcel Jiménez



## MIEMBROS DEL EQUIPO

### MEMBERS OF RESEARCH TEAM

Investigador principal / Main researcher: José Rodríguez-Alvarez, *profesor titular de universidad / associate professor*

- Nahuai Badiola Benito, *becario predoctoral del Gobierno Vasco / Ph. D. student*
- Bruna Barneda Zahonero, *becaria predoctoral de la UAB / Ph. D. student*
- Rut Fadó Andrés, *becaria predoctoral de la Generalitat de Catalunya / Ph. D. student*
- Alfredo Jesús Miñano Molina, *contratado postdoctoral Cibermed / postdoctoral fellow*



## OBJETIVOS ESTRATÉGICOS

Desde el año 2000, nuestro objetivo básico ha sido el estudio de los mecanismos celulares y moleculares implicados en la muerte neuronal como una aproximación directa a la comprensión de la neurodegeneración en diversas patologías. Aunque la muerte neuronal en las patologías neurodegenerativas tiene una etiología compleja, parecen existir unas características comunes a todas ellas. Así, nos hemos interesado en la regulación de la apoptosis en el SNC. Dos preguntas han guiado nuestra investigación durante estos años (ver más adelante).

### STRATEGIC OBJECTIVES

From year 2000, the basic objective of our research team has been the study of the cellular and molecular mechanisms involved in the neuronal death as a straight approach for the understanding of neurodegeneration in diverse pathologies. Although the neuronal death in these pathologies has a complex ethiology, it seems that some common features exist between them. In particular, we have been interested in the regulation of the apoptosis in the SNC. Two questions have guided our research effort during these years (see below).

## LÍNEAS PRINCIPALES DE INVESTIGACION

**¿Qué mecanismos moleculares están implicados en la apoptosis neuronal?**

Uno de los modelos que utilizamos para responder esta pregunta es un sistema que mimetiza *in vitro* la situación que sufre el tejido cerebral como consecuencia de un episodio de isquemia cerebral. Utilizando este modelo, nos hemos interesado en el papel de las proteasas en la muerte por isquemia *in vitro* así como del TNF $\alpha$  y del estrés del retículo endoplásmico. En la

actualidad estamos interesados en describir los cambios en la actividad génica asociados a la muerte en dicho sistema, así como en la eventual acción neuroprotectora de diversas proteínas inhibidoras de la vía extrínseca de la apoptosis.

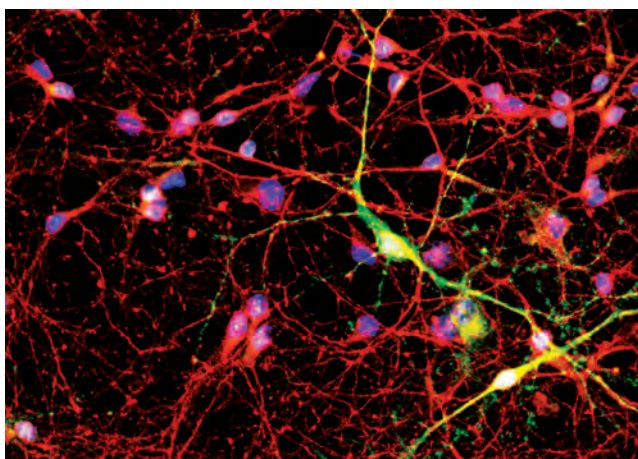
### ¿Cómo contribuyen la actividad sináptica y otros factores a inhibir la apoptosis neuronal?

Se ha descrito que la pérdida de actividad sináptica parece preceder la muerte apoptótica en la enfermedad de Alzheimer y que el péptido A inhibe la neurotransmisión excitatoria. Creemos que el mantenimiento de la actividad de la neurotransmisión excitatoria puede prevenir la muerte apoptótica asociada a las enfermedades neurodegenerativas. En este contexto estamos interesados en el estudio de los mecanismos moleculares por los que la activación de los receptores para aminoácidos excitadores puede inhibir la muerte apoptótica. Asimismo, nos interesa conocer los eventos moleculares que producen una disminución en la transmisión glutamatérgica por el péptido A  $\beta$ .

### MAIN RESEARCH LINES

**What molecular mechanisms are implied in the neuronal apoptosis?**

One of the models that we used to answer this question is a system that simulates *in vitro* deprivation of oxygen and glucose that is characteristic of cerebral ischemia. Using this model we have been interested in the role of proteases, TNF $\alpha$  and reticular stress in the apoptotic death in this *in vitro* model of cerebral ischemia. At present we are interested in the changes in gene expression associated to this system. Particular attention is being paid to the role of several transcription factors. Also, we are exploring the eventual neuroprotective role of some proteins that act as inhibitors of the extrinsic apoptotic pathway.



### How synaptic activity and other factors could be able to inhibit neuronal apoptosis?

It has been described that impairment in synaptic activity seems to precede the neuronal death observed in Alzheimer disease. Also, it is known that  $\beta$ -amyloid inhibits excitatory neurotransmission. We think that the maintenance of excitatory neurotransmission could help to reduce the apoptotic death associated to neurodegenerative diseases. In this context we are interested in the study of the molecular mechanisms that link the activation of glutamate receptors to the inhibition of apoptosis. We are also interested in the molecular events that are responsible for the decrease in glutamatergic neurotransmission elicited by the beta-amyloid.

### PUBLICACIONES PUBLICATIONS

BADIOLA, N.; SEGURA, M. F.; COMELLA, J. X.; RODRÍGUEZ-ÁLVAREZ, J.  
«Receptores de muerte e isquemia cerebral»  
En: MONTANER, J. (ed.). *Fisiopatología de la isquemia cerebral*.  
Barcelona: Marge Medica Books. P. 77-89

SEGURA, M.F.; SOLÉ, C.; PASCUAL, M.; MOUBARAK, R.; PÉREZ-GARCÍA, J. M.;  
GOZZELINO, R.; IGLESÍAS, V.; BADIOLA, N.; BAYASCAS, J. R.; LLECHA, N.;  
RODRÍGUEZ-ÁLVAREZ, J.; SORIANO, E.; YUSTE, V. J.; COMELLA, J. X.  
«The long form of Fas apoptotic inhibitory molecule (FAIML) is specifically expressed in neurons and protects them against death-receptor-triggered apoptosis»  
*J. Neurosci.* 42, 2007: 11228-41

MIÑANO, A.; CERBÓN, M. A.; XIFRO, X.; MALAGELADA, C.; AGUILERA, J.;  
RODRÍGUEZ-ÁLVAREZ, J.  
«Estradiol does not protect cerebellar granule cells from neither excitotoxicity nor apoptosis»  
*J. Neurochem.* 102, 2007: 354-64

PÉREZ, V.; SOSTI, V.; RUBIO, A.; BARBANO J. M.; RODRÍGUEZ-ÁLVAREZ, J.;  
KULISEVSKY, J.  
«Modulation of the motor response to dopaminergic drugs in a parkinsonian model of combined dopaminergic and noradrenergic degeneration»  
*Eur. J. Pharmacol.* 576, 2007: 83-90

XIFRO, X.; MIÑANO, A.; RODRÍGUEZ-ÁLVAREZ, J.  
«Survival of cerebellar granule neurons. Role of protein kinases pathways»  
En: MASSIEU, L.; ARIAS, C.; MORÁN, J. (eds.). *Neurochemistry of neuronal death*. Trivandrum (India): Research Signpost, 2007. P. 157-74

AUBERT, N.; FALLUEL-MOREL, A.; VAUDRY, D.; XIFRO, X.; RODRÍGUEZ-ÁLVAREZ, J.; FISCH, C.; DE JOUFFREY, S.; LEBIGOT, J. F.; FOURNIER, A.;  
VAUDRY, H.; GONZÁLEZ, B. J.  
«PACAP and C2-ceramide generate different AP-1 complexes through a MAP-kinase-dependent pathway: involvement of c-Fos in PACAP-

induced Bcl-2 expression.»  
*J. Neurochem.* 99, 2006: 1237-50

XIFRO, X.; FALLUEL-MOREL, A.; MINANO, A.; AUBERT, N.; FADO, R.; MALAGELADA, C.; VAUDRY, D.; VAUDRY, H.; GONZÁLEZ, B.; RODRÍGUEZ-ÁLVAREZ, J.  
«N-methyl-D-aspartate blocks activation of JNK and mitochondrial apoptotic pathway induced by potassium deprivation in cerebellar granule cells»  
*J. Biol. Chem.* 281, 2006: 6801-12

MALAGELADA, C.; XIFRO, X.; MINANO, A.; SABRIA, J.; RODRÍGUEZ-ÁLVAREZ, J.  
«Contribution of caspase-mediated apoptosis to the cell death caused by oxygen-glucose deprivation in cortical cell cultures»  
*Neurobiol. Dis.* 20: 27-37 (2005).

XIFRO, X.; MALAGELADA, C.; MINANO, A.; RODRÍGUEZ-ÁLVAREZ, J.  
«Brief exposure to NMDA produces long-term protection of cerebellar granule cells from apoptosis»  
*Eur. J. Neurosci.* 27, 2005: 827-40

MALAGELADA, C.; XIFRO, X.; BADIOLA, N.; SABRIA, J.; RODRÍGUEZ-ÁLVAREZ, J.  
«Histamine H2-receptor antagonist ranitidine protects against neuronal death induced by oxygen-glucose deprivation»  
*Stroke.* 35, 2004: 2396-401

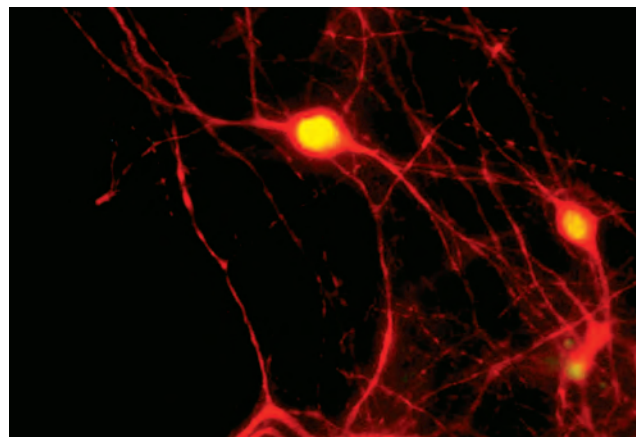
DOT, J.; LLUCH, M.; BLANCO, I.; RODRÍGUEZ-ÁLVAREZ, J.  
«Polyamine uptake in cultured cerebellar granule neurons»  
*Neurochem. Int.* 44, 2004: 549-56

### PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN RESEARCH PROJECTS

Título del proyecto: *Mecanismos implicados en la muerte apoptótica por TNF $\alpha$  en isquemia cerebral*  
Entidad financiadora: Programa Nacional de Biomedicina, Ministerio de Educación y Ciencia  
Duración: 2005-2008  
Aportación económica: 148.750 euros  
IP: José Rodríguez

Título del proyecto: *Mecanismos moleculares de muerte neuronal en modelos animales y patología humana*  
Entidad financiadora: Convocatoria Redes de grupos. Ministerio de Sanidad y Consumo (G03/167)  
Duración: 2003-2006  
Aportación económica: 105.943 euros  
IP: José Rodríguez

Título del proyecto: *Caracterización genómica y proteómica de la enfermedad del Parkinson.*  
Título del subproyecto: *Interacciones proteína-proteína con potencial relevancia para la fisiopatología de la enfermedad de Parkinson*  
Entidad financiadora: Acción especial de genómica y proteómica. Ministerio de Ciencia y Tecnología  
Duración: 2003-2005  
Aportación económica: 117.300 euros  
IP: José Rodríguez





## MIEMBROS DEL EQUIPO MEMBERS OF RESEARCH TEAM

Investigador principal: Carlos A. Saura Antolín, *investigador del Programa Ramón y Cajal / Ramón y Cajal research associate*

- Judith España Agustí, *becaria FPI. Ministerio de Sanidad / Ph. D. student*
- Lucía Labrada Moreda, *contratada postdoctoral / postdoctoral fellow*
- Vidalba Rocher Ros, *becaria FPU. Generalitat / Ph. D. student*



## OBJETIVOS ESTRATÉGICOS

Para estudiar los mecanismos moleculares implicados en la disfunción neuronal y la pérdida de memoria causadas por la acumulación del A $\beta$  y  $\tau$  en la enfermedad de Alzheimer, nuestro grupo ha generado ratones transgénicos de la proteína precursora de A $\beta$  (APP Tg) y condicionales *knockout* de las presenilinas (PS), los componentes de la  $\gamma$ -secretasa que generan el A $\beta$ . Estos estudios han demostrado que las PS tienen un papel esencial en la acumulación del A $\beta$  y los déficits de memoria en ratones transgénicos APP Tg (Saura *et al.*, 2001; Saura *et al.*, 2005). Además, la inactivación de las presenilinas en el cerebro causa alteraciones en la plasticidad sináptica, déficits cognitivos y neurodegeneración (Saura *et al.*, 2004; Beglopoulos *et al.*, 2004). Actualmente, nuestro grupo estudia las vías de señalización alteradas por el A $\beta$  soluble o oligomérico, así como el uso de inmunoterapias y fármacos que prevengan o reviertan los déficits cognitivos y la neurodegeneración en los modelos transgénicos de la enfermedad de Alzheimer.

## STRATEGIC OBJECTIVES

To study the molecular mechanisms underlying synaptic dysfunction and memory loss caused by toxic A $\beta$  and  $\tau$  in Alzheimer's disease, our group has generated and characterized transgenic mice expressing the A $\beta$ -amyloid precursor protein (APP Tg) and Presenilin (PS) conditional knockout mice. Our studies have demonstrated that PS play an essential role on A $\beta$  accumulation and memory loss in APP Tg mice (Saura *et al.*, 2001; Saura *et al.*, 2005). PS inactivation in the brain causes altered synaptic plasticity, cognitive deficits and neurodegeneration (Saura *et al.*, 2004; Beglopoulos *et al.*, 2004). We

are now investigating the molecular mechanisms regulated by A $\beta$  and A $\beta$  oligomers that underlie synaptic dysfunction and memory loss in APP Tg mice. Moreover, we use novel therapies based on A $\beta$  immunization and activators of these signaling cascades to prevent synaptic dysfunction, memory loss and neurodegeneration in our transgenic mouse models.

## PRINCIPALES LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

### 1. Mecanismos de toxicidad causados por el péptido A $\beta$ y nuevas estrategias terapéuticas en la enfermedad de Alzheimer

El objetivo de este proyecto es estudiar los mecanismos moleculares implicados en la disfunción neuronal y la pérdida de memoria causados por el A $\beta$  soluble y oligomérico en ratones APP Tg, así como aplicar nuevas terapias farmacológicas y de inmunoterapia con anticuerpos anti-A $\beta$  para prevenir o revertir la pérdida de memoria y la neurodegeneración en los ratones APP Tg.

### 2. Mecanismos moleculares regulados por las presenilinas durante la pérdida de memoria y la neurodegeneración en la enfermedad de Alzheimer

En este proyecto estudiamos las vías de señalización reguladas por la  $\gamma$ -secretasa/presenilina durante el desarrollo neuronal, la sinapsis y la supervivencia neuronal.

### 3. Regulación de las vías de señalización dependientes de las presenilinas en cáncer de piel

Este proyecto tiene como objetivo el estudio del papel de las vías de señalización reguladas por las PS (Notch,  $\beta$ -catenina y EGF) en el desarrollo del cáncer de piel.

## MAIN RESEARCH LINES

### 1. Mechanisms underlying the toxic effects of A $\beta$ and novel therapeutic strategies in Alzheimer's disease

The goal of this project is to study the molecular mechanisms regulated by A $\beta$  and A $\beta$  oligomers that underlie synaptic dysfunction and memory loss in APP Tg mice. We use novel therapeutic strategies based on A $\beta$  immunization and activators of these signaling cascades to prevent or reverse synaptic dysfunction, memory loss and neurodegeneration in our transgenic mouse models.

### 2. Molecular mechanisms regulated by Presenilins on memory loss and neurodegeneration in Alzheimer's disease

In this project we investigate the biological and pathological function of  $\gamma$ -secretase/presenilin during neuronal development, synaptic function and neuronal survival.

### 3. Regulation of Presenilin-dependent signaling pathways in skin carcinogenesis

This project focuses on the role of signaling pathways regulated by Presenilins (Notch,  $\beta$ -catenin and EGF) on skin carcinogenesis and tumor progression.

## PUBLICACIONES

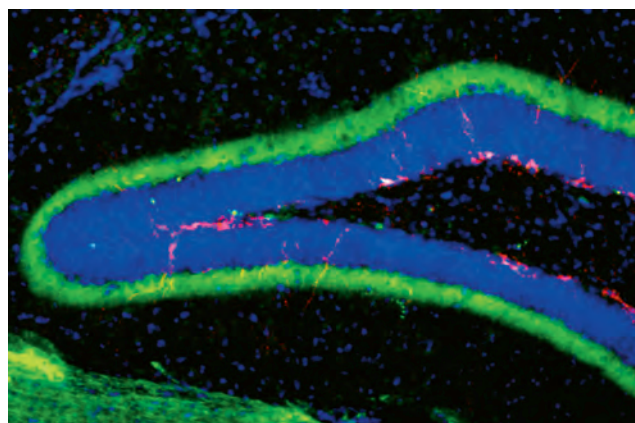
### PUBLICATIONS

SAURA, C. A.; CHEN, G.; MALKANI, S.; CHOI, S. Y.; TAKAHASHI, R. H.; ZHANG, D.; GOURAS, G. K.; KIRKWOOD, A.; MORRIS, R. G.; SHEN, J.  
«Conditional inactivation of presenilin 1 prevents amyloid accumulation and temporarily rescues contextual and spatial working memory impairments in amyloid precursor protein transgenic mice»  
*J. Neurosci.* 2005 Jul 20; 25 (29): 6755-64

BEGLOPOULOS, V.; SUN, X.; SAURA, C. A.; LEMERE, C. A.; KIM, R. D.; SHEN, J.  
«Reduced beta-amyloid production and increased inflammatory responses in presenilin conditional knock-out mice»  
*J. Biol. Chem.* 2004 Nov 5; 279 (45): 46907-14. Epub 2004 Sep 1

CERVANTES, S.; SAURA, C. A.; POMARES, E.; GONZÁLEZ-DUARTE, R.; MARFANY, G.  
«Functional implications of the presenilin dimerization: reconstitution of gamma-secretase activity by assembly of a catalytic site at the dimer interface of two catalytically inactive presenilins»  
*J. Biol. Chem.* 2004 Aug 27; 279 (35): 36519-29. Epub 2004 Jun 25

SAURA, C. A.; CHOI, S. Y.; BEGLOPOULOS, V.; MALKANI, S.; ZHANG, D.; SHANKARANARAYANA RAO, B. S.; CHATTARJI, S.; KELLEHER, R. J. 3RD, KANDEL, E. R.; DUFF, K.; KIRKWOOD, A.; SHEN, J.  
«Loss of presenilin function causes impairments of memory and synaptic plasticity followed by age-dependent neurodegeneration»  
*Neuron.* 2004 Apr 8; 42 (1): 23-36



## PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

### RESEARCH PROJECTS

Título del proyecto: *Regulation of presenilin-dependent signaling pathways in skin carcinogenesis*

Entidad financiadora: Marató Fundació TV3-2005

Duración: 2006-2009

Aportación económica: 216.250 euros

IP: Carlos A. Saura

Título del proyecto: *Molecular mechanisms underlying neuron dysfunction and degeneration in pathological conditions*

Entidad financiadora: Instituto Carlos III-Ministerio de Sanidad

Duración: 2006-2009

Aportación económica: 74.000 euros/año

IP: José Rodríguez

Título del proyecto: *Study of the role of Apo E and cholesterol on amyloid and tau pathology in an Alzheimer's disease mouse model*

Entidad financiadora: Integrated Actions Program Greece-Spain. Ministerio de Educación y Ciencia

Duración: 2006-2008

Aportación económica: 11.220 euros

IP: Carlos A. Saura

Título del proyecto: *Las vías de señalización de CREB y Reelina en la enfermedad de Alzheimer: activación de la expresión génica regulada por CREB como estrategia terapéutica*

Entidad financiadora: Instituto Carlos III. Ministerio de Sanidad

Duración: 2005-2007

Aportación económica: 143.000 euros

IP: Carlos A. Saura

Título del proyecto: *Papel del colesterol en la generación de  $\beta$ -amiloide: implicaciones para la enfermedad de Alzheimer*

Entidad financiadora: Ministerio de Sanidad

Duración: 2005-2007

Aportación económica: 116.725 euros

IP: Alberto Lleó (Hospital de la Santa Creu i de Sant Pau)

Título del proyecto: *Mechanisms of memory loss and neurodegeneration caused by loss of presenilin function in Alzheimer's disease*

Entidad financiadora: Marie Curie International Reintegration Grant. 6th FrameWork Programme European Union

Duración: 2005-2007

Aportación económica: 80.000 euros

IP: Carlos A. Saura

## MIEMBROS DEL EQUIPO

### MEMBERS OF RESEARCH TEAM

Investigador principal / Main researcher: Rafael Torrubia Beltri, *profesor titular de universidad / associate professor*

- Xavier Caseras Vives, *profesor lector / lecturer*
- Miquel A. Fullana Rivas, *profesor asociado / assistant professor*
- Beatriz Molinuevo Alonso, *profesora asociada / assistant professor*
- Yolanda Pardo Cladellas, *becaria / Ph. D. student*



## OBJETIVOS ESTRATÉGICOS

Estudio de la vulnerabilidad a diferentes trastornos mentales (trastornos de la personalidad, trastornos de ansiedad y trastornos afectivos) relacionada con el funcionamiento de los sistemas neurales aversivo y apetitivo. Dicho objetivo se concreta en la investigación de los procesos psicológicos básicos implicados en la aparición y el mantenimiento de los trastornos, las diferencias individuales en dichos procesos y las estructuras neurobiológicas relevantes. La metodología de investigación incluye: desarrollo y adaptación de instrumentos de evaluación para la selección de las muestras de estudio; tareas neuropsicológicas de laboratorio; medidas psicofisiológicas; y técnicas de neuroimagen estructural y funcional.

### STRATEGIC OBJECTIVES

The study of vulnerability to a number of mental disorders (personality disorders, anxiety disorders and affective disorders) related to the functioning of the aversive and the appetitive neural systems. This aim implies research on the basic psychological processes involved in the onset and maintenance of the disorders, individual differences in these processes and the relating neurobiological structures. Research methodology includes: development and adaptation of assessment scales for the selection of samples; neuropsychological laboratory tasks; psychophysiological measures; and structural and functional neuroimage techniques.

## PRINCIPALES LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

### Psicofisiología de la vulnerabilidad a los trastornos de ansiedad

Investigación en población subclínica de los mecanismos psicológicos básicos implicados en los procesos de adquisición del miedo y la ansiedad utilizando el reflejo de sobresalto y la actividad electrodermal como índices de procesamiento afectivo.

### Correlatos neurobiológicos de los trastornos mentales mediante técnicas de neuroimagen

Investigación, mediante técnicas de resonancia magnética funcional, del funcionamiento cerebral asociado a determinados trastornos mentales (fundamentalmente de ansiedad) y de posibles factores de vulnerabilidad a sufrir estos trastornos.

### Los sistemas neurales aversivo y apetitivo como dimensiones de vulnerabilidad a la psicopatología

Estudio del papel de los sistemas aversivo y apetitivo como factores de vulnerabilidad a diversos trastornos (obsesivo-compulsivo, depresión mayor, trastorno bipolar y personalidad psicopática). Se utiliza metodología psicométrica en población clínica y subclínica y, en algunos casos, pruebas de laboratorio neuropsicológicas y de aprendizaje.

### Adaptación y estandarización de instrumentos para el diagnóstico y la evaluación psicológica

Esta línea de investigación pretende poner al alcance de la comunidad científica algunos instrumentos de evaluación relevantes para la investigación y la clínica mediante la adaptación a nuestro contexto cultural de cuestionarios ya publicados en otros países o la construcción de nuevos instrumentos psicométricos.



## MAIN RESEARCH LINES

### Psychophysiology of vulnerability to anxiety disorders

Research of the basic psychological mechanisms involved in the processes of fear and anxiety acquisition in subclinical populations using startle reflex and electrodermal activity as indexes of affective processing.

### Neurobiological correlates of mental disorders using neuroimaging techniques

Research, using fMRI techniques, of the brain functioning associated with a number of mental disorders (mainly anxiety) and of possible vulnerability factors for suffering these disorders.

### The aversive and appetitive neural systems as vulnerability dimensions to psychopathology

Study of the role of aversive and appetitive systems as vulnerability factors to several disorders (obsessive-compulsive, major depression, bipolar disorder and psychopathic personality). A psychometric methodological approach is used in clinical and subclinical populations and, in some cases, neuropsychological and learning laboratory tasks.

### Adaptation and standardization of instruments for psychological diagnosis and assessment

This line of research has the aim of providing the scientific community with a number of assessment instruments which are relevant for research and clinical purposes. It encompasses the adaptation of published questionnaires to our cultural context and the development of new ones.

## PUBLICACIONES

### PUBLICATIONS

CASERAS, X.; MOGG, K.; GARNER, M.; BRADLEY, B. P.

«Biases in visual orienting to negative and positive scenes in dysphoria: an eye movement study»

*Journal of Abnormal Psychology*. 2007; 116, 491-7

CASERAS, X.; MATAIX-COLS, D.; AN, S. K.; LAWRENCE, N. S.; SPECKENS, A.; GIAMPIETRO, V.; BRAMMER, M. J.; PHILLIPS, M. L.

«Sex differences in neural responses to disgusting visual stimuli: Implications for disgust-related psychiatric disorders»

*Biological Psychiatry*. 2007; 62, 464-71

GUTIÉRREZ, F.; PERI, J. M.; TORRES, X.; CASERAS, X.; VALDÉS, M.

«Three dimensions of coping and a look at their evolutionary origin»

*Journal of Research in Personality*. 2007; 41, 1032-53

SALAVERT, J.; CASERAS, X.; TORRUBIA, R.; FUREST, S.; SAN, L.; ARRANZ, B.; DUEÑAS, R.

«The functioning of the behavioral activation and inhibition systems in bipolar I euthymic patients and its influence in subsequent episodes over a six-month period»

*Personality and Individual Differences*. 2007; 42, 1323-31

CARRILLO-DE-LA-PEÑA, M. T.; BAILLÈS, E.; CASERAS, X.; MARTÍNEZ, A.; ORTET, G.; PÉREZ, J.

«Formative assessment and academic achievement in pre-graduate students of health sciences»

*Adv. Health. Sci. Educ. Theory Pract.* 2007 Oct 31; [Epub ahead of print]

BORNAS, X.; LLABRÉS, J.; TORTELLÀ-FELIU, M.; FULLANA, M. A.; MONTOYA, P.; LÓPEZ, A.; NOGUERA, M.; GELABERT, J. M.

«Vagally mediated heart rate variability and heart rate entropy as predictors of treatment outcome in flight phobia»

*Biological Psychology*. 2007; 76, 188-95

LÁZARO, C.; BAÑOS, J. E.; TORRUBIA, R.

«Principios de psicometría aplicados a la evaluación del dolor»

*Dolor*. 2007; 22, 12-25

«Métodos de valoración del dolor en el ámbito clínico»

*Dolor*. 2007; 22, 26-34

SANZ RUIZ, A.; VILLAMARÍN CID, F.; ÁLVAREZ MOLEIRO, M.; TORRUBIA BELTRI, R.

«Sensitivity to punishment as a moderator of the relationship between self-efficacy and cardiovascular reactivity»

*Personality and Individual Differences*. 2007; 43, 143-54

FULLANA, M. A.; TORTELLÀ-FELIU, M.; CASERAS, X.; TABERNER, J.; TORRUBIA, R.; MATAIX-COLS, D.

«Temporal stability of obsessive-compulsive symptom dimensions in an undergraduate sample: A prospective 2-year follow-up study»

*Behavior Modification*. 2007; 31, 815-24

BATISTA-MIRANDA, J. E.; MOLINUEVO, B.; PARDO, Y.

«Impact of lower urinary tract symptoms on quality of life using functional assessment cancer therapy scale»

*Urology*. 2007; 69, 285-8

MOLINUEVO ALONSO, B.; DE PABLO RABASSÓ, J.

*Pràcticum de Psicologia Mèdica I*.

Bellaterra: Servei de Publicacions de la UAB, 2007. Materials, 196.

PARDO, Y.; AGUILAR, R.; MOLINUEVO, B.; TORRUBIA, R.

«Alcohol use as a behavioural sign of disinhibition: evidence from J. A. Gray's model of personality»

*Addictive Behaviors*. PMID: 17407802 [PubMed. in process]

PINTO-MEZA, A.; CASERAS, X.; SOLER, J.; PUIGDEMONT, D.; PÉREZ, V.; TORRUBIA, R.

«Behavioural inhibition and behavioural activation systems in current and recovered major depression participants»

*Personality and Individual Differences*. 2006; 40: 215-26

FULLANA, M. A.; CASERAS, X.; RIBA, J.; BARBANOJ, M.; TORRUBIA, R.

«Influence of individual differences in Behavioral Inhibition System on the magnitude and time course of the fear-potentiated startle»

*International Journal of Psychophysiology*. 2006; 40: 323-9

CASERAS, F. X.; FULLANA, M. A.; RIBA, J.; BARBANOJ, M. J.; ALUJA, A.; TORRUBIA, R.

«Influence of individual differences in the behavioral inhibition system and stimulus content (fear vs. blood-disgust) on affective startle reflex modulation»

*Biological Psychology*. 2006; 72: 251-6

ÁVILA, C.; TORRUBIA, R.

«Personality differences in suppression of behavior as a function of the probability of punishment»

*Personality and Individual Differences*. 2006; 41: 249-60

TORRUBIA, R.

«Problemas de conducta»

EN: CALLABED, J. (comp.). *El adolescente, hoy*. Zaragoza: Certeza, 2006. P. 197-223

TORTELLÀ-FELIU, M.; FULLANA, M. A.; CASERAS, X.; ANDIÓN, O.; TORRUBIA, R.; MATAIX-COLS, D.

«Spanish version of the savings inventory-revised: adaptation, psychometric properties and relationship to personality variables»

*Behavior Modification*. 2006; 693-712

BARROS-LOSCERTALES, A.; MESEGUER, V.; SANJUÁN, A.; BELLOCH, V.; PARCET, M. A.; TORRUBIA, R.; ÁVILA, C.

«Behavioral inhibition system activity is associated with increased amygdala and hippocampal gray matter volume: a voxel-based morphometry study»

*Neuroimage*. 2006; 33: 1001-15

BARROS-LOSCERTALES, A.; MESEGUER, V.; SANJUÁN, A.; BELLOCH, V.; PARCET, M. A.; TORRUBIA, R.; ÁVILA, C.

«Striatum gray matter reduction in males with an overactive Behavioral Activation System (BAS).»

*European Journal of Neuroscience*. 2006; 24: 361-71

CASERAS, X.; MATAIX-COLS, D.; GIAMPIETRO, V.; RIMES, K. A.; BRAMMER, M.; ZELAYA, F.; CHALDER, T.; GODFREY, E.

«Probing the working memory system in chronic fatigue syndrome: an fMRI study using the n-back task»  
*Psychosomatic Medicine*. 2006; 68: 947-55

MALOUF, J.; ANDIÓN, O.; TORRUBIA, R.; CAÑELLAS, M.; BAÑOS, J. E.  
«A survey of perceptions with pain management in Spanish inpatients»  
*Journal of Pain and Symptom Management*. 2006; 32: 361-71

FARRÉ, J. M.; FULLANA, M. A.  
*Terapia cognitivo-conductual versus tratamiento psicofarmacológico*  
Barcelona: Masson, 2006

TORRUBIA, R.; CASERAS, X.; GUTIÉRREZ, F.  
Evaluación de la Personalidad  
Tratado de Psiquiatría. 2005; 1: 553-67

TORRUBIA, R.; PÉREZ, J.  
«La difícil objetividad de las pruebas de ensayo en la evaluación del rendimiento académico»  
*Educación Médica*, 2005; 8: 17-21

FULLANA, M. A.; TORTELLÀ-FELIU, M.; CASERAS, X.; ANDIÓN, O.; TORRUBIA, R.; MATAIX-COLS, D.  
«Psychometric properties of the Spanish version of the obsessive-compulsive inventory-revised in a non-clinical sample»  
*Journal of Anxiety Disorders*. 2005; 19: 893-903

FARRÉ, J. M.; FULLANA, M. A.  
*Recomendaciones terapéuticas en terapia cognitiva-conductual*  
Ars Médica, 2005

BORNAS, X.; LLABRÉS, J.; NOGUERA, M.; LÓPEZ, A.; BARCELÓ, F.; TORTELLÀ-FELIU, M.; FULLANA, M. A.  
«Looking at the heart of low and high HRV fearful flyers: self-reported anxiety when confronting feared stimuli»  
*Biological Psychology*. 2005; 70: 182-7

ÁVILA, C.; TORRUBIA, R.  
«Personality, expectations and response strategies in multiple-choice question examinations in university students: a test of Gray's hypotheses»  
*European Journal of Personality*. 2004; 18: 45-59

TORRUBIA, R.  
El delincuente Libro J. Sanmartín (coord.)  
El laberinto de la violencia. 2004; 267-276

ALUJA, A.; TORRUBIA, R.  
«Hostility-aggressiveness, sensation seeking, and sex hormones in men: reexploring their relationship»  
*Neuropsychobiology*. 2004; 50: 102-7

TORRUBIA, R.; MOLINUEVO, B.; PARDO, Y.; ANDIÓN, O.; CARBONÉS, J.; RIERA, R.; TARRÉ, N.; PLANA, M.; ISAS, R.; CASAS, M.; TURRILLAS, G.; BELTRÁN, C.; JANÉ, J. M.; CAPDEVILA, T.  
«Trastorns de conducta i trets de psicopatia en joves: estil educatiu dels pares com a possible factor de risc»  
*Invesbreu*. 2004; 27: 1-5

MOLINUEVO, B.; PARDO, Y.; ANDIÓN, O.; TORRUBIA, R.  
«Els estils educatius familiars com a factors de risc per a la inadaptació social i la conducta delictiva: un estudi retrospectiu en joves delinqüents i en mostres normatives»  
*Invesbreu*. 2004; 27: 5-8

FULLANA, M. A.; MATAIX-COLS, D.; TRUJILLO, J. L.; CASERAS, J.; SERRANO, F.; ALONSO, P.; MENCHÓN, J. M.; VALLEJO, J.; TORRUBIA, R.  
«Personality characteristics in obsessive-compulsive disorder and individuals with sub-clinical obsessive-compulsive problems»  
*British Journal of Clinical Psychology*. 2004; 43: 337-98

FULLANA, M. A.; MATAIX-COLS, D.; CASERAS, X.; ALONSO, P.; MENCHÓN, J. M.; VALLEJO, J.; TORRUBIA, R.  
«High sensitivity to punishment and low impulsivity in obsessive-compulsive patients with hoarding symptoms»  
*Psychiatry Research*. 2004; 129: 21-7

TORTELLÀ-FELIU, M.; SERVERA, M.; BALLE, M.; FULLANA, M. A.  
«Viabilidad de un programa de prevención selectiva de los problemas de ansiedad en la infancia aplicado a la escuela»  
*International Journal of Clinical and Health Psychology*. 2004; 4: 371-87

MATAIX-COLS, D.; FULLANA, M. A.; ALONSO, P.; MENCHÓN, J. M.; VALLEJO, J.  
«Convergent and discriminant validity of the Yale-Brown obsessive compulsive scale symptom checklist»  
*Psychotherapy and Psychosomatics*. 2004; 73: 190-6

## PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN RESEARCH PROJECTS

Título del proyecto: *El condicionamiento clásico y los orígenes de la ansiedad patológica: una aproximación a través de la metodología del reflejo de sobresalto*  
Entidad financiadora: Ministerio de Educación y Ciencia. Dirección General de Investigación  
Duración: 2006-2009  
Aportación económica: 21.038 euros  
IP: Rafael Torrubia

Título del proyecto: *Correlatos neurales del miedo a las heridas-sangre: una comparación con el miedo a las arañas*  
Entidad financiadora: Ministerio de Educación y Ciencia. Dirección General de Investigación  
Duración: 2006-2008  
Aportación económica: 26.150 euros  
IP: Xavier Caseras

Título del proyecto: *Dinámica no lineal de la ansiedad: nueva perspectiva en la evaluación y tratamiento de los trastornos fóbicos*  
Entidad financiadora: Ministerio de Ciencia y Tecnología  
Duración: 2005-2007  
Aportación económica: 27.600 euros  
IP: Jordi Llabrés

Título del proyecto: *El tratamiento del miedo a volar y la teoría de los sistemas dinámicos: hacia una mejor comprensión del cambio terapéutico*  
Entidad financiadora: Dirección General de Enseñanza Superior e Investigación Científica  
Duración: 2002-2005  
Aportación económica: 60.000 euros  
IP: Xavier Bornas

Título del proyecto: *Reflejo de sobresalto y personalidad: una aproximación desde la teoría de la sensibilidad a los estímulos reforzados de Gray (BSO 2001-2556)*  
Entidad financiadora: Dirección General de investigación. Ministerio de Ciencia y Tecnología  
Duración: 2001-2005  
Aportación económica: 15.541,74 euros  
IP: Rafael Torrubia

Título del proyecto: *La personalidad psicopática en adolescentes: evaluación, procesos cognitivos, emoción y conducta*  
Entidad financiadora: Fundació La Marató de TV3  
Duración: 2001-2004  
Aportación económica: 45.473,48 euros  
IP: Rafael Torrubia

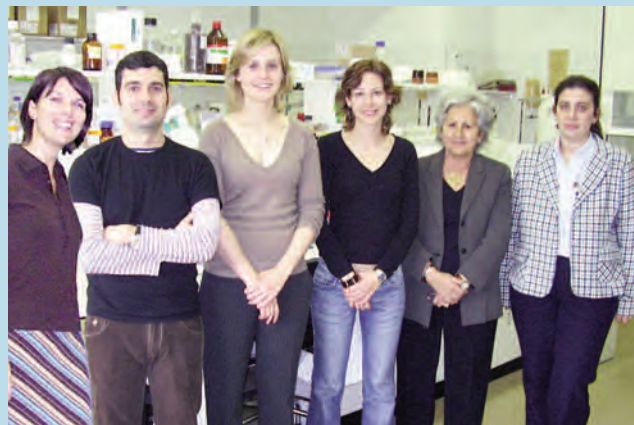
Título del proyecto: *Ajuts de suport als grups de recerca consolidats*  
Entidad financiadora: Departament d'Universitats, Recerca i Societat de la Informació. Generalitat de Catalunya  
Duración: 2001-2004  
Aportación económica: 18.631,38 euros  
IP: Adolf Tobeña



## MIEMBROS DEL EQUIPO MEMBERS OF RESEARCH TEAM

Investigadora principal / Main researcher: Mercedes Unzeta López, *profesora titular de Universitat / associate professor*

- Irene Bolea Tomás, *becaria predoctoral / Ph. D. student*
- Juan Tony De Sousa Valente, *técnico de soporte a la investigación / research technician*
- Juana García de Mateos Montalvo, *técnica de soporte a la investigación / research technician*
- Elisenda Sanz Iglesias, *becaria predoctoral / Ph. D. student*
- Montserrat Solé Piñol, *becaria predoctoral / Ph. D. Student*



## OBJETIVOS ESTRATÉGICOS

Los objetivos estratégicos son el estudio y la caracterización de las diferentes oxidasas y su implicación en las enfermedades neurodegenerativas como agentes generadores del estrés oxidativo. Asimismo, en este contexto estamos trabajando, en colaboración con un grupo de Madrid, expertos en síntesis en química orgánica, en el diseño y la evaluación biológica de nuevas moléculas como agentes moduladores de estas oxidasas, determinando las dianas moleculares de las mismas, mediante el uso de cultivos celulares y toxinas específicas como modelos experimentales. La finalidad es su posible aplicación terapéutica en el tratamiento de las enfermedades de Parkinson y de Alzheimer.

## STRATEGIC OBJECTIVES

The strategic aims are to study and characterize different Amine oxidases in human brain and to elucidate its possible contribution to the neurodegenerative diseases as inducers agents of the oxidative stress. In this context and in collaboration with another group in Madrid, expert in organic chemistry synthesis, we are designing, synthesizing and evaluating new multipotential molecules as modulators of the activity of these oxidases and its therapeutically application in the treatment of Parkinson and Alzheimer's disease.

## PRINCIPALES LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

1. Contribución de la actividad de la amino-oxidasa sensible a semicarbazida (SSAO) al estrés oxidativo y su implicación en la vasculopatía presente en la angiopatía cerebral amiloide (ACC) y la demencia tipo Alzheimer.

2. Diseño y evaluación biológica de nuevas moléculas como agentes moduladores de la actividad de las mencionadas oxidasas y su posible aplicación terapéutica en el tratamiento de las enfermedades de Parkinson y de Alzheimer.
3. Selección y análisis de una serie de principios activos presentes en productos naturales que disminuyan los factores de riesgo cardiovasculares y prevengan y retarden la demencia tipo Alzheimer.

## MAIN RESEARCH LINES

1. Contribution of the semicarbazide sensitive amine oxidase (SSAO) activity to the oxidative stress present in the neurodegenerative diseases and its possible involvement in the vasculopathy underlying the cerebral amiloide angiopathy (CAA) and the Alzheimer's diseases.
2. Design and biological evaluation of new multipotential molecules as modulators agents of the amine oxidases activities and its possible therapeutically application in the treatment of Parkinson and Alzheimer's disease.
3. Selection and analysis of active principles present in natural products, able to decrease the cardiovascular risks factors in order to avoid and delay the Alzheimer dementia.

## PUBLICACIONES PUBLICATIONS

BATTAGLIA, V.; SANZ, E.; SALVI, M.; UNZETA, M.; TONINELLO, A.  
«Protective effect of N-(2-propynyl)-2-(5-benzyloxy-indolyl) methy-  
lamine (PF9601N) on mitochondrial permeability transition»  
*Cell. Mol. Life Sci.* 2006 63 (12): 1440-8



GIMÉNEZ-XAVIER, P.; GÓMEZ-SANTOS, C.; CASTAÑO, E.; FRANCISCO, R.; UNZETA, M.; SANZ, E.; AMBROSIO, S.

«The decrease of NAD(P)H has a prominent role in dopamine oxycity»  
*Biochim. Biophys. Acta* 2006, 1762 (5): 564-74

HERNÁNDEZ, M.; SOLÉ, M.; BOADA, M.; UNZETA, M.

«Soluble semicarbazide sensitive amine oxidase (SSAO) catálisis induces apoptosis in vascular smooth muscle cells»  
*Biochim. Biophys. Acta* 2006, 1763 (2) 164-73

HERNÁNDEZ, M.; ESTEBAN, M.; SAZBO, P.; BOADA, M.; UNZETA, M.

«Human plasma semicarbazide sensitive amine oxidases (SSAO) beta-amyloid protein and aging»  
*Neuroscience Letters* 2005, August 12; 384 (1-2): 183-7

SANZ, E.; ROMERA, M.; BELYK, L.; MARCO, J. L.; UNZETA, M.

«Indolalkylamines derivatives as antioxidant and neuroprotective agents in an experimental model of Parkinson's disease»  
*Med. Sci. Monit.* 2004 Dec 10(12): BR 477-84

MARTÍ, L.; ABELLA, A.; DE LA CRUZ, X.; GARCÍA VICENTE, S.; UNZETA, M.; CARPENE, C.; PALACÍN, M.; TESTAR, X.; OROZCO, M.; ZORZANO, A.

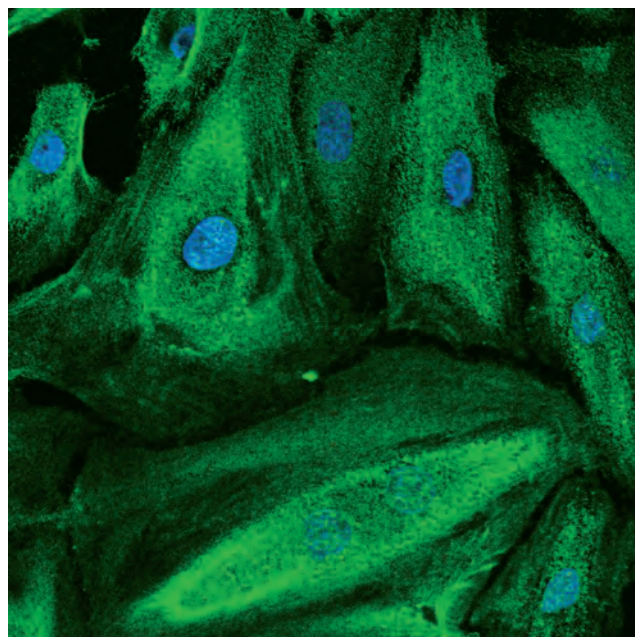
«Exploring the binding mode of semicarbazide-sensitive amine oxidase/VAP-1: identification of novel substrates with insulin-like activity»  
*J. Med. Chem.* 2004 Sep 23; 47 (20): 4865-74

GALLARDO-GODOY, A.; HERNÁNDEZ, M.; SANZ, E.; UNZETA, M.

«Synthesis of 4-Methyl-thio-phenyl-propylamine and the evaluation of its interaction with different Amine Oxidases»  
*Bioorganic and Medicinal Chemistry* 2004, Jan 2; 12 (1): 273-9

OLIVÉ, M.; UNZETA, M.; MORENO, D.; FERRER, I.

«Overexpression of semicarbazide-sensitive amine oxidase in human myopathies»  
*Muscle and Nerve* 2004 Feb 29 (2): 216-



## PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN RESEARCH PROJECTS

Título del proyecto: *Metodologías para el diseño y evaluación y validación de alimentos funcionales en la prevención de enfermedades cardiovasculares y de Alzheimer*

Entidad financiadora: Programa Ingenio 2010. Ministerio de Industria  
Duración: 2006-2010

Aportación económica: 1.400.000 euros

IP: Mercedes Unzeta

Título del proyecto: *Evaluación farmacológica de nuevas moléculas multipotentes para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer*

Entidad financiadora: Ministerio de Educación y Ciencia

Duración: 2006-2009

Aportación económica: 66.550 euros

IP: Mercedes Unzeta

Título del proyecto: *Efecto antiapoptótico del PF 9601N y derivados en neuroblastomas humanos tipo SHSY5Y tratados con MPP+ como modelo de toxicidad dopaminérgica: implicaciones terapéuticas en la enfermedad de Parkinson*

Entidad financiadora: DGES

Duración: 2003-2006

Aportación económica: 60.000 euros

IP: Mercedes Unzeta

Título del proyecto: *La actividad de la amino-oxidasa sensible a semicarbazida (SSAO) como marcador de la angiopatía cerebrovascular tipo amiloide: nuevas perspectivas terapéuticas*

Entidad financiadora: Instituto de Salud Carlos III

Duración: 2003-2006

Aportación económica: 84.000 euros

IP: Mercè Boada



## MIEMBROS DEL EQUIPO

### MEMBERS OF RESEARCH TEAM

Investigador principal / Main researcher: Elisabet Vila Calsina, *profesora catedrática de universidad / professor*

- Laura Caracuel Cano, *becaria UAB / Ph. D. student*
- Francesc Jiménez Altayó, *profesor asociado / assistant professor*
- Sonia Martínez Revelles, *becaria FPU / Ph. D. Student*

## OBJETIVOS ESTRATÉGICOS

Efecto de la isquemia cerebral sobre la función y la estructura de arterias cerebrales y mesentéricas. Influencia de la hipertensión.

### STRATEGIC OBJECTIVES

The main objective is the study of functional, structural, morphological and biochemical modifications induced at vascular level by either several pathologies as hypertension and cerebral ischemia or the ageing process.

## PRINCIPALES LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

### Estudio de la estructura tridimensional de arterias de resistencia de ratas hipertensas

Se ha estudiado de qué manera influye la hipertensión en la estructura de la arteria mesentérica de resistencia a nivel del vaso entero (miografía de perfusión) y a nivel celular. Se ha visto que se produce un proceso de remodelación vascular que va acompañada de alteraciones de la elastina.

### Estudio de receptores mediante ligandos fluorescentes y microscopia confocal

Se ha estudiado la localización y la función de receptores alfa y  $\beta$ -adrenérgicos a nivel de las distintas capas de la pared vascular utilizando arterias enteras.

### Estrés oxidativo y función vascular

Estudio de la influencia de los aniones superóxido sobre la reactividad vascular ahondando en los mecanismos productores de las disfunciones endoteliales observadas.

### Efecto de la isquemia cerebral (IC) sobre la función y la estructura en arterias cerebral media (ACM) y mesentéricas de resistencia (AMR). Influencia de la hipertensión

Se utilizan ratas normotensas (WKY) y espontáneamente hipertensas (SHR), a las que se les ocluye la ACM seguida de reperusión. Se evalúa el volumen de infarto y los niveles plasmáticos de citoquinas. Una de las conclusiones es que, en las ACM, las alteraciones estructurales debidas a la hipertensión condicionan la capacidad de reacción de la ACM, lo que sugiere que probablemente es la causa del mayor volumen de infarto observado en las SHR. En AMR se ha observado una disfunción endotelial acompañada de formación de aniones superóxido probablemente debido a la presencia de citoquinas circulantes.

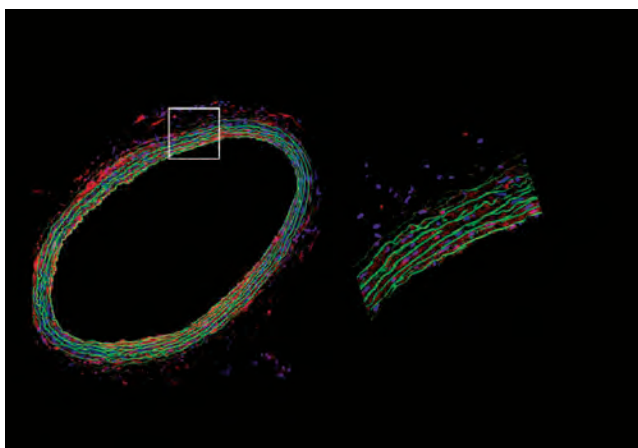
## MAIN RESEARCH LINES

### Dimensional structural study in resistance arteries of hypertensive rats

We have evaluated the influence of hypertension on mesenteric resistance artery structures in the whole vessel (perfusion myography) or at cellular level (confocal microscopy). We have observed that hypertension induces vascular remodeling together with alterations in the structure of elastine from the internal elastic lamina.

### Receptor study using fluoligands and laser confocal microscopy

$\beta$ - and alfa adrenoceptors have been localized in the three vascular layers using whole intact arteries.



### Oxidative stress and vascular function

Study of the influence of anion superoxide formation on the vascular reactivity. We have deeply analyzed the mechanisms responsible of the observed endothelial dysfunction.

### Effect of cerebral ischemia (CI) on middle cerebral artery (MCA) and mesenteric resistance artery (MRA) function and structure: Influence of hypertension.

Normotensives (WKY) and spontaneously hypertensive (SHR) are submitted to MCA occlusion (90 min) followed by reperfusion (24 h). Afterwards, the infarct volume and the cytokine plasma levels were measured. One of the main conclusions so far is that in MCA the structural alterations due to hypertension limit MCA capacity reaction and suggest that is likely the cause of a greater infarct volume observed in SHR. In addition after ischemia/reperfusion there is an endothelial dysfunction in the mesenteric resistance arteries together with an increase on superoxide anions. Plasma cytokines are likely to participate on the observed dysfunction.

## PUBLICACIONES

### PUBLICATIONS

Jiménez-Altayó, F.; Martín, A.; Rojas, S.; Justicia, C.; Briones, A. M.; Giraldo, J.; Planas, A. M.; Vila, E.

«Transient middle cerebral artery occlusion causes different structural, mechanical, and myogenic alterations in normotensive and hypertensive rats»

*Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2007; 293 H: 628-35

Briones, A. M.; Salaices, M.; Vila, E.

«Mechanisms underlying hypertrophic remodeling and increased stiffness of mesenteric resistance arteries from aged rats»

*J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2007; 62: 696-706

Arribas, S. M.; González, J. M.; Briones, A. M.; Somoza, B.; Daly, C. J.; Vila, E.; González, M. C.; McGrath, J. C.

«Confocal myography for the study of hypertensive vascular remodelling»

*Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2007; 37: 205-10

González, J. M.; Briones, A. M.; Somoza, B.; Daly, C. J.; Vila, E.; Starcher, B.; McGrath, J. C.; González, M. C.; Arribas, S. M.

«Postnatal alterations in elastic fiber organization precede resistance artery narrowing in SHR»

*Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2006 Aug; 291 (2): H804-12. Epub 2006 Mar 24

Jiménez-Altayó, F.; Briones, A. M.; Giraldo, J.; Planas, A. M.; Salaices, M.; Vila, E.

«Increased superoxide anion production by interleukin-1beta impairs nitric oxide-mediated relaxation in resistance arteries»

*J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2006 Jan; 316 (1): 42-52

Briones, A. M.; Montoya, N.; Giraldo, J.; Vila, E.

«Ageing affects nitric oxide synthase, cyclooxygenase and oxidative stress enzymes expression differently in mesenteric resistance arteries»

*Auton. Autacoid. Pharmacol.* 2005 Oct; 25 (4): 155-62

Briones, A. M.; Daly, C. J.; Jiménez-Altayó, F.; Martínez-Revelles, S.; González, J. M.; McGrath, J. C.; Vila, E.

«Direct demonstration of beta1- and evidence against beta2- and beta3-adrenoceptors, in smooth muscle cells of rat small mesenteric arteries»

*Br. J. Pharmacol.* 2005 Nov; 146 (5): 679-91

McGrath, J. C.; Deighan, C.; Briones, A. M.; Shafaroudi, M. M.; McBride, M.; Adler, J.; Arribas, S. M.; Vila, E.; Daly, C. J.

«New aspects of vascular remodelling: the involvement of all vascular cell types»

*Exp. Physiol.* 2005 Jul; 90 (4): 469-75. Review.

González, J. M.; Briones, A. M.; Starcher, B.; Conde, M. V.; Somoza, B.; Daly, C.; Vila, E.; McGrath, J. C.; González, M. C.; Arribas, S. M.

«Influence of elastin on rat small artery mechanical properties»

*Exp. Physiol.* 2005 Jul; 90 (4): 463-8

Briones, A. M.; Salaices, M.; Vila, E.

«Ageing alters the production of nitric oxide and prostanoids after IL-1beta exposure in mesenteric resistance arteries»

*Mech. Ageing Dev.* 2005 Jun-Jul; 126 (6-7): 710-21

Domenicali, M.; Ros, J.; Fernández-Varo, G.; Cejudo-Martín, P.; Crespo, M.; Morales-Ruiz, M.; Briones, A. M.; Campistol, J. M.; Arroyo, V.; Vila, E.; Rodes, J.; Jiménez, W.

«Increased anandamide induced relaxation in mesenteric arteries of cirrhotic rats: role of cannabinoid and vanilloid receptors»

*Gut.* 2005 Apr; 54 (4): 522-7

Vila, E.; Salaices, M.

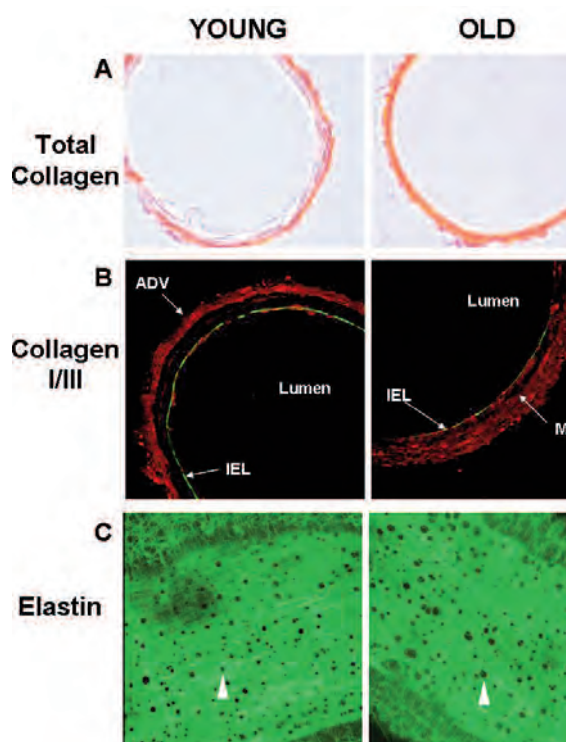
«Cytokines and vascular reactivity in resistance arteries»

*Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2005 Mar; 288 (3): H1016-21. Review.

Hernanz, R.; Briones, A. M.; Alonso, M. J.; Vila, E.; Salaices, M.

«Hypertension alters role of iNOS, COX-2, and oxidative stress in bradykinin relaxation impairment after LPS in rat cerebral arteries»

*Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2004 Jul; 287 (1): H225-34



## PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

### RESEARCH PROJECTS

Título del proyecto: *Estudio de las alteraciones vasculares (funcionales, bioquímicas y estructurales) inducidas por isquemia-reperusión: estrategias terapéuticas*

Entidad financiadora: Ministerio de Educación y Ciencia

Aportación económica: 123.000 euros

IP: Elisabet Vila Calsina

Título del proyecto: *Caracterización de la lesión isquémica cerebral en modelos experimentales de ictus: combinación de técnicas no invasivas de imagen con técnicas bioquímicas, moleculares e histológica*

Entidad financiadora: Ministerio de Sanidad

Duración: 2006-2008

Aportación económica: 60.000 euros

IP: Elisabet Vila

Título del proyecto: *Cambios bioquímicos, mecánicos y estructurales (3D) asociados a isquemia cerebral en arterias cerebrales de ratas SHR: papel del tratamiento farmacológico*

Entidad financiadora: Ministerio de Ciencia y Tecnología

Duración: 2003-2006

Aportación económica: 80.000 euros

IP: Elisabet Vila

Título del proyecto: *Ajuts per potenciar i donar suport als grups de recerca consolidats de Catalunya*

Entidad financiadora: AGAUR

Duración: 2001-2004

Aportación económica: 29.449 euros

IP: Elisabet Vila



## MIEMBROS DEL EQUIPO

### MEMBERS OF RESEARCH TEAM

Investigador principal / Main researcher: Víctor J. Yuste Mateos, *investigador del Programa Ramón y Cajal / Ramón y Cajal research associate*

- Victoria Iglesias (codirigida con el Dr. Joan X. Comella), *becaria de la Direcció General de Recerca / Ph. D. Student*

## OBJETIVOS ESTRATÉGICOS

1. Determinar la toxicidad de diferentes compuestos químicos sobre líneas celulares derivadas de glioblastoma multiforme humano; así como también el tipo de muerte provocado por las diferentes moléculas utilizadas.
2. Decorticar los diferentes componentes de la vía intracelular principal común con el objetivo de precisar el actor o los actores principales, tanto en líneas celulares como en tumores primarios.
3. Analizar el efecto y el mecanismo molecular de inducción de la apoptosis en nuestros cultivos primarios para estudiar su potencial terapéutico.
4. Efectuar un estudio *in vitro* sobre la respuesta fagocítica y/o inmunológica a partir de las líneas de GBM que han respondido adecuadamente a diferentes estímulos.

## STRATEGIC OBJECTIVES

1. To establish which chemical compounds are the most efficient inducing cell death in GBM-derived human cell lines and to determine which type of cell death is provoked.
2. To verify the existence of a main and common pathway among all the toxic drugs and to analyze the different components of this pathway to fix the major actors in both cell lines and primary tumors.
3. With the aim to study the therapeutic potential of the above described drugs, we will analyze the effect and the molecular mechanism involved in cell death induction in our primary cultures.
4. An *in vitro* study will be carried out to answer if there is a phagocytic and/or immune response stimulated by GBM cells that have been sensitive to different apoptotic stimuli.

## PRINCIPALES LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

### Análisis de los mecanismos involucrados en la resistencia del glioblastoma multiforme frente a la apoptosis inducida por la activación de los receptores de muerte

Se pretende establecer mecanismos moleculares, todavía no caracterizados, implicados en la resistencia inherente del glioblastoma multiforme (GBM) frente a la citotoxicidad mediada por TRAIL. Los datos obtenidos en diferentes laboratorios son desalentadores: la mayoría de los tumores han resultado ser resistentes a TRAIL y se hace necesaria la inhibición de la síntesis proteica para que las células adquieran sensibilidad. Por ello, se estudiará la implicación de los inhibidores funcionales endógenos del DISC en la resistencia de GBM y la importancia de los miembros anti-apoptóticos de la familia de Bcl-2 frente a la muerte celular apoptótica inducida por TRAIL. Además, se abordará el estudio de la relevancia de las endonucleasas apoptóticas en la regulación de la muerte celular apoptótica inducida por TRAIL en GBM.

## MAIN RESEARCH LINES

### Analysis of the mechanisms involved in the resistance against death receptor-triggered apoptosis in glioblastoma multiform cells

The main goal of the project is based on the study of the molecular mechanisms involved, and not yet characterized, in the inherent resistance of glioblastoma multiform cells (GBM) from TRAIL-mediated cytotoxicity. The data obtained in different research laboratories are disappointing: most of GBM are resistant to TRAIL-triggered apoptosis needing the addition of an inhibitor of the macromolecular synthesis to become sen-



sitive. For this reason, we will study the implication of the DISC endogenous inhibitors in the acquisition of this resistance, as well as the role that the anti-apoptotic members of Bcl-2's family play in TRAIL-induced cell death. Moreover, we will approach the study of the relevance of the apoptotic nucleases in the regulation of TRAIL-mediated apoptotic cell death.

## PUBLICACIONES

### PUBLICATIONS

YUSTE, V. J.; LORENZO, H.; SUSIN, S. A.

«AIFM1 (apoptosis-inducing factor, mitochondrion-associated, 1)»  
*Atlas Genet. Cytogenet. Oncol. Haematol.* 2007 October. (URL: <http://AtlasGeneticsOncology.org/Genes/AIFM1ID44053chXq25.html>)

SEGURA, M. F.; SOLÉ, C.; PASCUAL, M.; MOUBARAK, R. S.; PÉREZ-GARCÍA, M. J.; GOZZELINO, R.; IGLESIAS, V.; BADIOLA, N.; BAYASCAS, J. R.; LLECHA, N.; RODRÍGUEZ-ÁLVAREZ, J.; SORIANO, E.; YUSTE, V. J.; COMELLA, J. X.  
«The long form of Fas apoptotic inhibitory molecule is expressed specifically in neurons and protects them against death receptor-triggered apoptosis»  
*J. Neurosci.* 2007 Oct 17; 27 (42): 11228-41

BRAS, M.; YUSTE, V. J.; ROUE, G.; BARBIER, S.; SANCHO, P.; VIRELY, C.; RUBIO, M.; BAUDET, S.; ESQUERDA, J. E.; MERLE-BERAL, H.; SARFATI, M.; SUSIN, S. A.  
«Drp1 mediates caspase-independent type III cell death in normal and leukemic cells»  
*Mol. Cell. Biol.* 2007 Oct; 27 (20): 7073-88

MOUBARAK, R. S.; YUSTE, V. J.; ARTUS, C.; BOUHARROUR, A.; GREER, P. A.; MENISSIER-DE MURCIA, J.; SUSIN, S. A.  
«Sequential activation of poly(ADP-ribose) polymerase 1, calpains, and Bax is essential in apoptosis-inducing factor-mediated programmed necrosis»  
*Mol. Cell. Biol.* 2007 Jul; 27 (13): 4844-62

DELETTRE, C.; YUSTE, V. J.; MOUBARAK, R. S.; BRAS, M.; ROBERT, N.; SUSIN, S. A.  
«Identification and characterization of AIFsh2, a mitochondrial apoptosis-inducing factor (AIF) isoform with NADH oxidase activity»  
*J. Biol. Chem.* 2006 Jul 7; 281 (27): 18507-18

SANCHO, P.; FERNÁNDEZ, C.; YUSTE, V. J.; AMRAN, D.; RAMOS, A. M.; DE BLAS, E.; SUSIN, S. A.; ALLER, P.  
«Regulation of apoptosis/necrosis execution in cadmium-treated human promonocytic cells under different forms of oxidative stress»  
*Apoptosis* 2006 May; 11 (5): 673-86

DELETTRE, C.; YUSTE, V. J.; MOUBARAK, R. S.; BRAS, M.; LESBORDDES-BRION, J. C.; PETRES, S.; BELLALOU, J.; SUSIN, S. A.  
«AIFsh, a novel AIF proapoptotic isoform with potential pathological relevance in human cancer»  
*J. Biol. Chem.* 2006 Mar 10; 281 (10): 6413-27

GUERGON, J.; DESSAUGE, F.; DOMÍNGUEZ, V.; VIALLET, J.; BONNEFOY, S.; YUSTE, V. J.; MERCEREAU-PUIJALON, O.; CAYLA, X.; REBOLLO, A.; SUSIN, S. A.; BOST, P. E.; GARCÍA, A.  
«Use of penetrating peptides interacting with PP1/PP2A proteins as a general approach for a drug phosphatase technology»  
*Mol. Pharmacol.* 2006 Apr; 69 (4): 1115-24

YUSTE, V. J.; MOUBARAK, R. S.; DELETTRE, C.; BRAS, M.; SANCHO, P.; ROBERT, N.; D'ALAYER, J.; SUSIN, S. A.  
«Cysteine protease inhibition prevents mitochondrial apoptosis-inducing factor (AIF) release»  
*Cell. Death Differ.* 2005 Nov; 12 (11): 1445-8

YUSTE, V. J.; SÁNCHEZ-LÓPEZ, I.; SOLÉ, C.; MOUBARAK, R. S.; BAYASCAS, J. R.; DOLCET, X.; ENCINAS, M.; SUSIN, S. A.; COMELLA, J. X.  
«The contribution of apoptosis-inducing factor, caspase-activated DNase, and inhibitor of caspase-activated DNase to the nuclear phenotype and DNA»  
*J. Biol. Chem.* 2005 Oct 21; 280 (42): 35670-83

FERNÁNDEZ-GÓMEZ, F. J.; GALINDO, M. F.; GÓMEZ-LÁZARO, M.; YUSTE, V. J.; COMELLA, J. X.; AGUIRRE, N.; JORDAN, J.  
«Malonate induces cell death via mitochondrial potential collapse and delayed swelling through an ROS-dependent pathway»  
*Br. J. Pharmacol.* 2005 Feb; 144 (4): 528-37

DONDI, E.; ROUE, G.; YUSTE, V. J.; SUSIN, S. A.; PELLEGRINI, S.  
«A dual role of IFN-alpha in the balance between proliferation and death of human CD4+ T lymphocytes during primary response»  
*J. Immunol.* 2004 Sep 15; 173 (6): 3740-7

BAYASCAS, J. R.; YUSTE, V. J.; SOLÉ, C.; SÁNCHEZ-LÓPEZ, I.; SEGURA, M. F.; PERERA, R.; COMELLA, J. X.  
«Characterization of splice variants of human caspase-activated DNase with CIDE-N structure and function»  
*FEBS Lett.* 2004 May 21; 566 (1-3): 234-40.

## PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

### RESEARCH PROJECTS

Título del proyecto: Estudio de la alteración de las vías intracelulares proapoptóticas en el glioblastoma multiforme: relevancia y contribución en la resistencia a la quimioterapia.  
Entidad financiadora: dotación adicional del Programa Ramón y Cajal 2006. Ministerio de Educación y Ciencia  
Duración: 2007-2008  
Aportación económica: 15.000 euros  
IP: Víctor J. Yuste

## ÍNDICE ALFABÉTICO

Acarín Pérez, Laia, 33  
Aguilera Ávila, José, 21  
Aldavert Vera, Laura, 77  
Aleu Vilalta, Jordi, 67  
Almolda Ardid, Beatriz, 33  
Andero Galí, Raul, 23  
Armario García, Antonio, 23  
Asensio Pinillo, Elena, 81

Badia Sancho, Albert, 27  
Badiola Benito, Nahuai, 93  
Balada i Nicolau, Ferran, 29  
Barceló Torns, Miquel, 37, 75  
Barneda Ciurana, David, 37  
Barneda Zahonero, Bruna, 93  
Baró Sastre, Bárbara, 45  
Bayascas Ramírez, José Ramón, 31  
Beeby Lonsdale, Allison, 63  
Belda Poyato, Francesc Xavier, 23  
Blanco Fernández, Isaac, 87  
Blázquez Romero, Gloria, 45  
Boix Trelis, Núria, 77  
Bolea Tomás, Irene, 101

Campuzano Larrea, Oscar, 33  
Cañete Ramírez, Antoni, 45  
Caracuel Cano, Laura, 103  
Carballo Márquez, Anna, 77  
Carrasco Trancoso, Javier, 23, 59  
Carriba Aramburu, Paulina, 51  
Casals Díaz, Laura, 81  
Casas Louzao, Catalina, 81  
Caseras Vives, Xavier, 97  
Castellano López, Bernardo, 33  
Castillo Ruiz, Maria del Mar, 12, 33  
Claro Izaguirre, Enrique, 37  
Clos Guillén, Victoria, 27  
Coll Andreu, Margalida, 77  
Comella, Joan X., 41  
Comes Orpinell, Gemma, 59  
Coria Palma, Norma, 23  
Costa Miserachs, David, 77  
Cuadras Mas, Jordi, 81  
Cubí Piqué, Roger, 21

Darbra Marges, Sònia, 89  
Daviu Abant, Nuria, 23  
De Sousa Valente, Juan Tony, 101  
Delgado Morales, Raul, 23

Escorihuela Agulló, Rosa M., 23  
Espadamala Morató, Josep, 57  
España Agustí, Judith, 95  
Espona Fiedlher, Margarita, 71

Fadó Andrés, Rut, 93  
Faiz, Maryam, 33  
Fernández Rodríguez, Mónica, 63  
Fernández Teruel, Alberto, 45  
Ferré Suana, Núria, 49  
Florit Carbonell, Sergi, 59  
Fox Kennedy, Olivia, 63  
Fuentes García, Silvia, 23  
Fullana Rivas, Miquel A., 97

Gagliano, Humberto, 23  
Galea Rodríguez de Velasco, Elena, 51  
Gallego, Diana, 67  
Garau Florit, Adriana, 29  
García Capdevila, Sílvia, 77

García de Mateos Montalvo, Juana, 101  
Gil Giró, Carles, 21  
Gimenéz Llor, Lydia, 45  
Giraldo Arjonilla, Jesús, 53  
Giralt Carbonell, Mercè, 59  
Gómez Román, Almudena, 23  
Gómez Trias, Néstor, 57  
González de Mingo, Berta, 33  
González Figueras, Maria, 33  
González Sánchez, Pau, 33  
González Sepúlveda, Marta, 87  
Gubern Burset, Albert, 37  
Guillazo Blanch, Gemma, 77  
Guitart Masip, Marc, 45  
Gutiérrez Martínez, Alicia, 45  
Gutiérrez Salvador, Cristina, 11  
Guzmán Lenis, Mónica S., 81

Herrando Grabulosa, Mireia, 21  
Hidalgo Pareja, Juan, 59  
Huesa Rodríguez, Gema, 51  
Hurtado Albir, Amparo, 63

Iglesias, Victoria, 41, 107

Jaramillo Rodríguez, Jessica, 81  
Jiménez Altayó, Francesc, 103  
Jiménez Farrerons, Marcelo, 67  
Jorge, Ester, 67  
Jurado Berbel, Patricia, 77

Kozlova, Inna, 63  
Kuznik, Anna, 63

Labrada Moreda, Lucía, 95  
Lago Pérez, Natàlia, 81  
Léanez Morilla, Sergi, 91  
Lichtenstein, Mateu, 51  
Lizcano de Vega, José Miguel, 71  
Llena, Sílvia, 63  
López Blanco, José Manuel, 73  
López, Joaquim, 41

Manso Sanz, Jazmina, 59  
Martí Carbonell, Sunsi, 29  
Martí Nicolovius, Margarita, 77  
Martiañez Canales, Tània, 73  
Martil García, Miguel Angel, 33  
Martín García, Elena, 89  
Martín Ibáñez, M<sup>a</sup>Teresa, 67  
Martínez de la Mora, Daniela, 27  
Martínez Membrives, R Esther, 45  
Martínez Revelles, Sonia, 103  
Masgrau Juanola, Roser, 75  
Miñano Molina, Alfredo Jesús, 93  
Molinero Egea, Amalia, 59  
Molinuevo Alonso, Beatriz, 97  
Moreno Delgado, David, 87  
Moreno Galarza, Natalia, 21  
Moreno Iglesias, Ana, 71  
Morgado Bernal, Ignacio, 77  
Moubarak, Rana, 41  
Muñoz Abellan, Cristina, 23

Nadal Alemany, Roser, 23  
Navarro Acebes, Xavier, 75  
Neunzig, Wilhelm, 63

Ortiz de Pablo, Jordi, 81

Pallarés Añó, Marc, 89  
Pardo Cladellas, Yolanda, 97

Peluffo Zavala, Hugo, 33  
Penas Pérez, Clara, 81  
Pera Muñoz, Marta, 27  
Picatoste Ramón, Fernando, 37  
Pol Rigau, Olga, 91  
Portell Cortés, Isabel, 77

Quintana Romero, Albert, 59  
Quiroz Padilla, M.Fernanda, 77

Rabasa Papió, Cristina, 23  
Ramírez Boix, Paula, 45  
Ramírez Corpas, Lorena, 59  
Ramos Hidalgo, Raquel, 59  
Ratia García, Miriam, 27  
Redolar Ripio, Diego Antonio, 77  
Reix, Stéphanie, 41  
Ribó Almoynes, Dani, 33  
Roche Vallès, David, 53  
Rocher Ros, Vidalba, 95  
Rodríguez Asiain, Arantza, 71  
Rodríguez Inés, Patricia, 63  
Rodríguez Álvarez, José, 93  
Romero Fernández, Wilber, 45  
Romero Merino, Walter, 71  
Romero Ramos, M.Guadalupe, 63  
Rosell Vilar, Santiago, 87  
Rotllant Pozo, David, 23  
Rovira Algans, Xavier, 53  
Ruiz Medina, Jessica, 77  
Ruiz, Gerard, 71

Sabater Mora, Mercedes, 49  
Sabrià Pau, Josefa, 87  
Santos Rosa, Rui Pedro, 23  
Sanz Iglesias, Elisenda, 101  
Saura Antolín, Carlos A., 95  
Segura Torres, Pilar, 77  
Serra Catafau, Jordi, 81  
Serra Marí, Juan, 53  
Solé Piñol, Montserrat, 101

Tobeña Pallarés, Adolf, 45  
Todorova, Lubka, 87  
Torras García, Meritxell, 77  
Torrubia Beltri, Rafael, 97  
Traver, Estefanía, 67

Udina Bonet, Esther, 81  
Unzeta López, Mercedes, 101

Valderrama Vallés, Elena, 81  
Vale Martínez, Anna M., 77  
Vallejo Ibáñez, Carolina, 81  
Verdú Navarro, Enrique, 81  
Vergara Esteras, Patrocinio, 67  
Vicens Costa, Elia, 45  
Vila Calsina, Elisabet, 103  
Villapol Salgado, Sonia, 33  
Vivó Abelairas, Meritxell, 81

Yuste Mateos, Victor J., 107



