

Disseny i maquetació  
Leticia Ucín

Any d'edició 2012

Fotografia de portada  
Arnaldo Parra y Carlos A. Saura

**Localization of the  
transcriptional coactivator CRTC1  
in the brain**

The fluorescence microscope  
image shows the localization of  
CRTC1 (red) in dendrites (green)  
and nucleus (blue) of CA3  
hippocampal neurons./

**Localización del coactivador  
transcripcional CRTC1 en el  
cerebro**

La imagen de microscopía de  
fluorescencia muestra la  
localización de CRTC1 (rojo) en  
dendritas (verde) y núcleos (azul)  
de neuronas en la región CA3 del  
hipocampo./ [Localització del  
coactivador transcripcional  
CRTC1 en el cervell](#)

La imatge de microscòpia de  
fluorescència mostra la  
localització de CRTC1 (vermell) en  
dendrites (verd) i nuclis (blau) de  
neurones en la regió CA3 de  
l'hipcamp.



**Memòria  
científica  
2008 - 2011**



Institut de  
Neurociències  
de la UAB

# **Index/ Índice/ Índex**

Presentation/ Presentación/ Presentació	04
Governing Body/ Órganos de gobierno/ Órgans de govern	07
Core Facilities/ Servicios científico-técnicos/ Serveis científico-tècnics	08
Seminars/ Seminarios/ Seminaris	17
Funded Projects/ Proyectos Financiados/ Projectes Finançats	20
Research groups/ Grupos de investigación/ Grups d'Investigació	21
Index/ Índice alfabético/ Índex alfabètic	181



José Aguilera Ávila / Director

## Presentation

**I**t is an honor for me to present the second scientific report of the Institute of Neurosciences of the Universitat Autònoma de Barcelona (INC-UAB). Here you will find a compendium of scientific, educational and social activities developed during the years 2008-2011.

The INC was created in 2003, bringing together existing quality groups at UAB dedicated to neuroscience research within the departments. This created a critical mass of neuroscientist unique in Spain and also boosted the multi-disciplinary interaction and collaboration between groups, which has received national and international recognition for his research in neurodegenerative and mental diseases.

Since the begining, the INC has pursued an active policy of integration of researchers taking advantage of reintegration programs to enhance the implementation of new projects. Currently, staff is grouped into twelve INC SGR groups (group of recognized quality by the government of Catalunya). Altogether, these groups bring together approximately 150 full-time researchers (60 with a tenure track position), 20 laboratory technicians and 6 administrative staff.

To achieve the objectives of cohesion, cooperation, efficiency and transfer of knowledge, the INC has focused its research in 3 scientific research programs:

1. Cellular and molecular mechanisms of neurodegenerative diseases.
2. Regenerative and reparative Neuroscience.
3. Modulation of cognitive and emotional processes.

A very important aspect when developing our scientific programs is the coordination with the existing research groups in hospitals linked to the UAB. In this sense, we have already made joint projects with the Hospital Vall d'Hebron and the Hospital de la Santa

Creu i Sant Pau. With these hospitals we have begun to develop protocols to coordinate the research performed in our center with the more clinical approach done in the research institutes of these hospitals.

With regard to the scientific production of the INC, I want to remark the positive increase in quality during the last years. The total number of scientific peer-review papers published has remained between 70-90 per year and the mean impact factor (Science Sitation Index) is around 4.5-5.0, well above the initial impact factors 10 years ago (3.15 in 2002). The average impact factor per paper is similar to that of other well-established neuroscience research centers in Spain. The increase in the quality indicators of scientific production has paralleled the increase in volume of funds collected from competitive calls (from the 1,333,000 euros raised in 2008 to the 2,365,394 euros raised in 2011). Currently there are 90 ongoing research projects in the INC, indicating that on average each group SGR has 7 ongoing projects. I believe that this increase in competitive grant resources is also a good reflection of the quality of research developed by research groups of the INC at the UAB.

But the activity of the INC has not been limited to the research field, since the INC also develops a postgraduate teaching programs in neuroscience. The INC has a Masters in neuroscience and a competitive PhD program, which has been considered of excellence by the Spanish Ministry of Education.

The INC also wanted to promote neuroscience to the scientific community and also to society. With this aim, the INC has organized numerous seminars, conferences and symposia. During the four years of activity reflected here, 57 scientific seminars have been organized. Moreover, we have organized a one-day symposia (in 2008 and 2010) to communicate to an open audience our research activity. Finally, two international symposia on Neuroregeneration in the spinal cord (2009) and on synaptic dysfunction and neurodegenerative diseases (2011).

The year 2012 will be marked by the improvement of the center. We will have an extra 1500 m<sup>2</sup> dedicated to research, 250 m<sup>2</sup> to management and a new animal house of 750 m<sup>2</sup> for behavioural studies. These new facilities, together with existing ones, will provide a further boost to the quality of our research.

In summary, I want to acknowledge to all the people in the INC. Without them, the present report of activities would not have been possible. They are responsible for the vitality that the INC and also for the high the scientific level that is continuously increasing. Nowadays we are already a leading center in spanish neuroscience. We are confident, despite the economic crisis, that during the coming years we will continue this privileged position and will become an important actor in the neuroscience field in Europe.

I would like to end this presentation, paying special tribute to our young companion Dra. Laia Acarin (1970-2011). Her enthusiasm and scientific talent will always shine above us in the INC.

## Presentación

**E**s un honor para mí poder presentar la segunda memoria científica del Institut de Neurociències de la Universitat Autònoma de Barcelona (INC-UAB). En ella podrán encontrar un compendio de las actividades científicas, docentes y de divulgación realizadas entre los años 2008-2011.

El INC fue creado en el año 2003, agrupando grupos de calidad existentes en la UAB dedicados a la investigación en neurociencias en el seno de los departamentos. Con ello, no sólo se creó una masa crítica única en España, también potenció la interacción multidisciplinar y la colaboración entre los grupos, que ha recibido el reconocimiento nacional e internacional a su actividad investigadora en enfermedades neurodegenerativas y mentales.

Desde su fundación, el INC ha seguido una política activa de afiliación 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, el personal del INC está agrupado en doce grupos SGR (Grupos de calidad reconocidos por La Generalitat de Catalunya), integrados por aproximadamente, 150 investigadores con dedicación completa, 60 de los cuales de plantilla, 20 técnicos de laboratorio o servicios y 6 administrativos de gestión.

El INC, para conseguir los objetivos de cohesión, colaboración, eficacia y transferencia, ha focalizado su investigación en 3 programas científicos de investigación:

1. Fundamentos celulares y moleculares de los procesos neurodegenerativos.
2. Neurociencia regenerativa y reparativa.
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 se ha comenzado a elaborar protocolos para poder coordinar la investigación de carácter más básico que se realiza en nuestro Centro con la 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. El número total de artículos publicados a lo largo de estos años científicos sometidos a la evaluación por pares se ha mantenido constante, alrededor de 81 por año. El índice de impacto medio (Science Sitation Index) se ha mantenido entre 4,5 y 5,4, muy por encima del factor de impacto que teníamos 10 años atrás (3,15 en 2002). 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 de los indicadores de calidad de producción científica ha sido paralelo al aumento de volumen de recursos captados en campañas de financiación competitivas. Desde 1.333.000 euros captados en el 2008, se ha pasado a más de 1.600.000 euros en el año 2011. En la actualidad existen 90 proyectos de investigación en curso, lo que indica que como promedio cada grupo SGR tiene 7 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 de la UAB.

Pero, la actividad del INC no se ha limitado únicamente a la vertiente investigadora, sino que también desarrolla una amplia actividad docente como corresponde a su estatus de instituto universitario. El INC posee un Máster en neurociencias y un programa de Doctorado Competitivo, que ha sido considerado de Excelencia por el Ministerio de Educación.

El INC 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 2008 y 2010) y dos simposios internacionales sobre Neuroregeneración espinal (2009) y sobre disfunciones sinápticas en las enfermedades neurodegenerativas (2011).

El año 2012 estará marcado por las obras de ampliación del centro. Remodelación de 1500 m<sup>2</sup> dedicados a la investigación, 250 m<sup>2</sup> a la gestión y un estabulario y salas de comportamiento de 750 m<sup>2</sup>, todo ello junto a las instalaciones actuales, darán un nuevo impulso a la calidad en la investigación animal.

En resumen, el compendio de actividades que presentamos no hubiera sido posible sin el esfuerzo y la dedicación de todos los miembros del INC de la UAB. Han sido ellos los que han transmitido su vitalidad al Centro y han conseguido que, a pesar de su juventud y las carencias estructurales del centro, aún no disponemos de un edificio propio, el nivel científico haya aumentado hasta convertirse en un centro líder entre los centros nacionales dedicados a la investigación en neurociencias. Confiamos, a pesar de la crisis económica, que en los próximos años sigamos teniendo esta posición de privilegio y consigamos ser un centro de solvencia internacional.

Me gustaría acabar esta presentación, rindiendo un sincero homenaje a nuestra joven compañera Laia Acarin (1970-2011). Ella dedicó toda su ilusión y talento al INC desde su creación. Esperamos heredar su entusiasmo y su buen hacer científico.

## Presentació

És un honor per a mi poder presentar la segona memòria científica de l'Institut de Neurociències de la Universitat Autònoma de Barcelona (INC-UAB). En ella hi podran trobar un recull de les activitats científiques, docents i de divulgació realitzades entre els anys 2008-2011.

L'INC va ser creat l'any 2003, aglutinant grups de qualitat existents a la UAB dedicats a la recerca en neurociències en el si dels departaments. Amb això, no només es va crear una massa crítica única a Espanya, també va potenciar la interacció multidisciplinària i la col-laboració entre els grups, que ha rebut el reconeixement nacional i internacional a la seva activitat investigadora en malalties neurodegeneratives i mentals.

Des de la seva fundació, l'INC ha seguit una política activa d'affiliació d'investigadors aprofitant els programes de reincorporació per a poder reforçar línies de recerca i permetre la posada en marxa de nous projectes. En l'actualitat, el personal de l'INC està agrupat en dotze grups SGR (Grups de qualitat reconeguts per La Generalitat de Catalunya), integrats per aproximadament 150 investigadors amb dedicació completa, 60 dels quals de plantilla, 20 tècnics de laboratori o serveis i 6 administratius de gestió.

L'INC, per aconseguir els objectius de cohesió, col-laboració, eficàcia i transferència, ha focalitzat la seva recerca en 3 programes científics d'investigació:

1. Fonaments cel·lulars i moleculars dels processos neurodegeneratius.
2. Neurociència regenerativa i reparativa.
3. Modulació de processos cognitius i emocionals.

Un aspecte molt important a l'hora de desenvolupar els nostres programes científics és la coordinació amb els grups de recerca existents en els hospitals vinculats a la UAB. En aquest sentit, ja s'han realitzat jornades conjuntes amb l'Hospital de la Vall d'Hebron i amb l'Hospital de la Santa Creu i de Sant Pau. Amb aquests hospitals s'ha començat a elaborar protocols per a poder coordinar la investigació de caràcter més bàsic que es realitza al nostre Centre amb la investigació que es realitza als instituts de recerca dels esmentats hospitals.

Pel que fa a la producció científica, he de constatar l'evolució molt favorable que s'ha seguit durant els darrers anys. El nombre total d'articles científics publicats al llarg dels anys sotmesos a l'avaluació per parells s'ha mantingut constant, al voltant de 81 per any i l'index d'impacte mitjà (Science Citation Index) entre 4,5 i 5,4. El factor d'impacte mitjà per article és similar al que tenen altres centres de recerca en neurociències estatals amb més tradició. El manteniment dels indicadors de qualitat de producció científica ha estat paral·lel a l'augment de volum de recursos captats en campanyes de finançament

competitives. Des de 1.333.000 euros captats el 2008, s'ha passat a més de 2.400.000 euros l'any 2011. En l'actualitat existeixen 90 projectes de recerca en curs, el que indica que com a mitjana cada grup SGR té 7 projectes vigents. Crec que aquest augment en la captació de recursos de convocatòries competitives és també un bon reflex de la qualitat de la recerca que desenvolupen els grups de recerca de l'INC de la UAB.

Però, l'activitat de l'INC no s'ha limitat únicament a la vessant investigadora, sinó que també desenvolupa una àmplia activitat docent com correspon al seu estatus d'institut universitari. L'INC té un Màster en neurociències i un programa de Doctorat Competitiu, que ha estat considerat d'Excel·lència pel Ministerio de Educación.

L'INC també ha volgut fomentar la divulgació científica i ha organitzat múltiples seminaris, jornades i simposis. Durant els quatre anys d'activitat que es reflecteixen en aquesta memòria, s'han organitzat 57 seminaris científics, dues jornades obertes en les quals s'ha divulgat l'activitat dels grups de recerca (anys 2008 i 2010) i dos simposis internacionals sobre neurodegeneració espinal (2009) i sobre disfuncions sinàptiques i malalties neurodegeneratives (2011).

L'any 2012 estarà marcat per les obres d'ampliació del centre. Remodelació de 1500 m<sup>2</sup> dedicats a la investigació, 250 m<sup>2</sup> a la gestió i un estabulari y sales de comportament de 750 m<sup>2</sup>, tot això al costat de les instal·lacions actuals, donaran un nou impuls a la qualitat en la investigació animal.

En resum, el compendi d'activitats que presentem no hagués estat possible sense l'esforç i la dedicació de tots els membres de l'INC de la UAB. Han estat ells els que ha transmès la seva vitalitat al Centre i han aconseguit que, malgrat la seva joventut i les mancances estructurals del centre, encara no disposem d'un edifici propi, el nivell científic hagi augmentat fins a esdevenir un centre líder entre els centres nacionals dedicats a la recerca en neurociències.

Confiem, tot i la crisi econòmica, que els propers anys seguim tenint aquesta posició de privilegi i aconseguim ser un centre de solvència internacional.

M'agradaria acabar aquesta presentació, rendint un sincer homenatge a la nostra jove companya Laia Acarin (1970-2011). Ella va dedicar tota la seva il·lusió i talent a l'INC des de la seva creació. Esperem heretar el seu entusiasme i el seu bon fer científic.

## Governing Body

Órganos de gobierno/ Órgans de govern

Director/ Director/ Director

José Aguilera Ávila

Vice director/ Sub-Directora/ Sub-Directora

Roser Nadal Alemany

Administrative Manager/ Gestor/ Gestor

Juan J. Rodríguez Cabedo

Administrative assistants/ Administrativos/ Administratius

Isabel Fernández Nicieza  
Juan A. Fraile Juárez  
Pedro M. González Hernández  
M. Isabel Iglesias Fonseca  
Vanessa Leo López  
Enrique Molina Ramírez

Board of Directors/ Equipo de Dirección/  
Equip de Direcció

Laia Acarin Pérez-Simó  
Margarita Martí Nicolovius  
Roser Nadal Alemany  
José Rodríguez Álvarez  
Carlos A. Saura Antolín

Executive Board/ Comisión Ejecutiva/  
Comissió Executiva

Laia Acarin Pérez-Simó  
José Aguilera Ávila  
Núria Daviu Abant  
Alberto Fernández Teruel  
Jesús Giraldo Arjonilla  
Berta González de Mingo  
Cristina Gutiérrez Salvador  
Margarita Martí Nicolovius  
Roser Nadal Alemany  
Xavier Navarro Acebes  
José Rodríguez Álvarez  
Juan J. Rodríguez Cabedo  
Carlos A. Saura Antolín

Organization of Seminars/ Organización de Seminarios/ Organització de Seminaris

Roser Nadal Alemany

Master Coordinator/ Coordinador del Máster en Neurociencias/ Coordinador del Màster en Neurociències

Enrique Claro Izaguirre

PhD Program Coordinator/ Coordinador de Doctorado/ Coordinador de Doctorat

José Rodríguez Álvarez

Technical staff/ Personal técnico/ Personal tècnic

Mar Castillo Ruiz  
Cristina Gutiérrez Salvador

Webmaster

Juan A. Fraile Juárez

## Presentación de INc core facilities

The main objective of the INc's research core facilities is to facilitate the implementation of different experimental approaches, improving the quality of research. To this end, the INc has qualified and experienced technical staff and a large number of equipment with many features, difficult to be acquired and redeemed by individual groups.

The INc's common services improve the quality of training of neuroscientists at the UAB, which provides a vehicle for communication among researchers from different disciplines.

Currently, the INc has two ongoing core facilities, the CELL CULTURE UNIT and the HISTOLOGY UNIT. And the Microscope Facility will be implanted in 2013. These services and their equipment are available to INc groups, UAB researchers and public and private entities.

### **The tasks offered by INc technicians include among others:**

- 1.** Management and maintenance of INc's common equipments.
- 2.** Training in research techniques developed by the specialist technician.
- 3.** Mandatory training of INc's common devices users in self-service regime.
- 4.** Execution of experimental procedures by the specialist technician.

## Presentación de los servicios del INc

El objetivo principal de los servicios comunes del INc es facilitar la realización de distintas aproximaciones experimentales, mejorando la calidad de los trabajos de investigación. Para ello, el INc cuenta con personal técnico cualificado y experimentado así como una gran cantidad de equipos con muchas prestaciones, difícil de poder ser adquirido y amortizado por grupos individuales. Otros objetivos de los servicios comunes del INc son los de mejorar la calidad de la formación de los neurocientíficos formados en la UAB y servir de vehículo para la comunicación entre investigadores de distintas disciplinas.

Actualmente el INc cuenta con 2 servicios en marcha, el **Servicio de cultivos y el servicio de histología**. Estos servicios y equipos están a disposición de los grupos del INc, investigadores de la UAB e instituciones públicas y privadas.

### **Las tareas que realizan los técnicos del INc son:**

- 1.** Mantenimiento y coordinación del uso de aparatos comunes del INc de su especialidad, y facilitación de acceso a aparatos comunes de otras especialidades.
- 2.** Formación en técnicas especializadas desarrolladas por el técnico especialista.
- 3.** Formación obligatoria de los usuarios de aparatos comunes del INc en régimen de autoservicio.
- 4.** Realización de procedimientos experimentales por parte del técnico especialista.

## Presentació dels serveis de l'INc

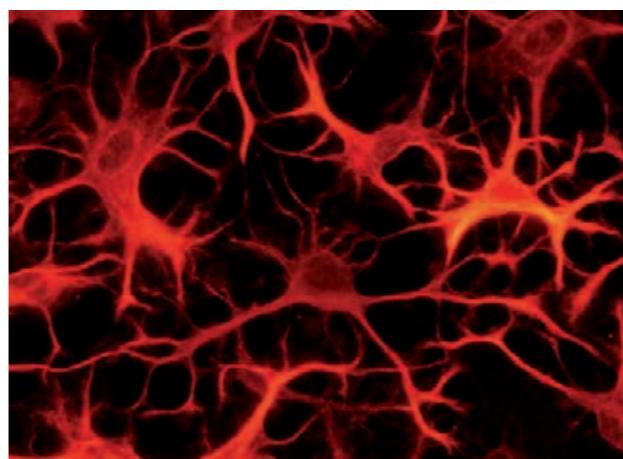
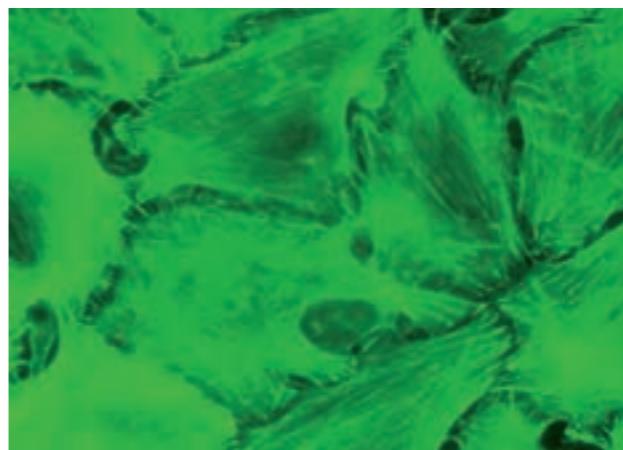
L'objectiu principal dels serveis comuns de l'INc és facilitar la realització de diferents aproximacions experimentals, millorant la qualitat dels treballs de recerca. Per això, l'INc compta amb personal tècnic qualificat i experimentat així com una gran quantitat d'equips amb moltes prestacions, difícils de poder ser adquirits i amortitzats per grups individuals.

Altres objectius dels serveis comuns de l'INc són els de millorar la qualitat de la formació dels neurocientífics formats a la UAB i servir de vehicle per a la comunicació entre investigadors de diferents disciplines.

Actualment l'INc té 2 serveis en funcionament, el **Servei de cultius i el servei d'histologia**. Aquests serveis i equips estan a disposició dels grups de l'INc, investigadors de la UAB i institucions públiques i privades.

### **Les tasques que realitzen els tècnics de l'INc són:**

- 1.** Manteniment i coordinació de l'ús d'aparells comuns de l'INc de la seva especialitat, i facilitació d'accés a aparells comuns d'altres especialitats.
- 2.** Formació en tècniques especialitzades desenvolupades pel tècnic especialista.
- 3.** Formació obligatòria dels usuaris d'aparells comuns de l'INc en règim d'autoservei.
- 4.** Realització de procediments experimentals per part del tècnic especialista.



## Cell culture unit

### SERVICES OFFERED

- Primary neuronal cultures: cerebellar granular, cortical and hippocampal neurons
- Primary glial cultures: cortical and cerebellar astrocytes, oligodendrocytes, Schwann cells of sciatic nerves
- Mixed and co-cultures of neurons and astrocytes.
- Organotypic hippocampal cultures
- Cell lines:
  - Defrost maintenance and cryopreservation.
  - Storage of cell lines in liquid N<sub>2</sub>
  - Test for mycoplasma by PCR and subsequent disinfection where appropriate
  - Cell viability test by MTT
  - Cell differentiation of PC12 and P19 cells

We have facilities to work with viruses at Biosafety Level 2.

### EQUIPMENT

There are three rooms divided in primary cultures and cell lines.

- 4 biological safety cabinets containment level 2 (1 Telstar Bio II A, 2 Telstar Biostar, 1 Flufrance Biohit)
- 2 vertical laminar flow chambers (1Telstar AV-100, 1 Telstar Mini-V/PCR)
- 1 horizontal laminar flow cabinet (Telstar)
- 1 Chamber of hypoxia (Ruskinn In vivo, 200-200)
- 2 binocular stereo magnifiers (Nikon SMZ ZOOM-645)
- 8 CO<sub>2</sub> incubators. (5 Heraeus heracell150, 2 Jouan IGO 150, Nuaire A-4750)
- 4 phase contrast inverted microscopes (Nikon Eclipse TS-100, Leica DM IL, Meiji)
- 2 centrifuges (Jouan B4i, Jouan B3.11)
- Water bath, minicentrifuges (Galaxy ministar) ...
- 2 tanks of liquid nitrogen (Taylor Warton LS750, Air Liquide Arpege 170)
- 3 autoclaves from 15 to 75 liters. (Autester Penta-E, Selecta Autester-E 75 Dry, Selecta Mediclave)
- 1 dry heat sterilizer (Selecta Poupinel Drytime)

### PERSON IN CHARGE

Cristina Gutiérrez Salvador

## Servicio cultivos celulares

### TÉCNICAS OFERTADAS

#### Cultivos primarios:

- Neuronas granulares
- Neuronas corticales
- Neuronas hipocampales
- Astroцитos de córtex
- Astroцитos de cerebelo
- Cultivos mixtos de neuronas y astrocytes.
- Co-cultivos de neuronas y astrocytes.
- Cultivos organotípicos de hipocampo.
- Oligodendrocitos de cortex
- Células de Schwann de nervios ciáticos

#### Líneas celulares:

- Descongelación mantenimiento y criogenización. Realización de stocks celulares.
  - Almacenamiento en N<sub>2</sub> líquido y facilitación de líneas celulares.
  - Test de micoplasma por PCR y desinfección posterior si procede.
  - Siembra en placas a densidad determinada y bajo pedido específico posterior tratamiento y test de viabilidad celular por MTT.
  - Diferenciación celular de PC12 y P19.
- Tenemos instalaciones adecuadas para trabajo con virus de nivel de bioseguridad 2.

### EQUIPAMIENTO

Hay dos salas de cultivos divididas en cultivos primarios y líneas celulares.

- 4 cabinas de seguridad biológica de nivel de contención 2 (1 Telstar Bio II A, 2 Telstar Biostar ,1 Flufrance Biohit)
- 2 cámaras de flujo laminar vertical (1Telstar AV-100, 1 Telstar Mini-V/PCR)
- 1 cámara de flujo laminar horizontal (Telstar)
- 1 Cámara de hipoxia (Ruskinn In vivo-2-200)
- 2 lupas estereoscópicas binoculares (Nikon, ZOOM smz-645)
- 8 incubadores de CO<sub>2</sub>. (5 Heraeus heracell150, 2 Jouan IGO 150, Nuaire UN-4750)
- 4 microscopios invertidos de contraste de fases. (Nikon Eclipse TS-100, Leica DM IL, Meiji)
- 2 centrífugas (Jouan B4i, Jouan B3.11)
- Baños, minicentrífugas (Galaxy ministar)...
- 2 tanques de nitrógeno líquido (Taylor Warton LS750, Air liquide Arpege 170)
- 3 autoclaves de 15 a 75 litros de capacidad. (Penta autester-E, Selecta autester-E 75 Dry, Selecta Mediclave)
- 1 esterilizador por calor seco. (Selecta Poupinel Drytime)

### RESPONSABLE

Cristina Gutiérrez Salvador

## Servei cultius cel·lulars

### TÈCNIQUES OFERIDES

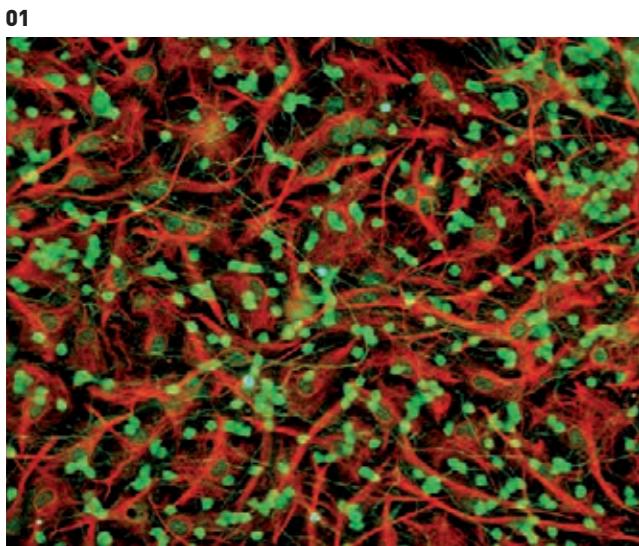
#### Cultius primaris:

- Neurones granulars
- Neurones corticals
- Neurones hipocampals
- Astròcits de córtex
- Astròcits de cerebel
- Cultius mixtes de neuronas i astròcits.
- Co-cultius de neuronas i astròcits.
- Cultius organotípics de hipocamp.
- Oligodendròcits de córtex
- Cèl-lules de Schwann de nervis ciàtics

#### Línies mòbils:

- Descongelació manteniment i criogenització. Realització d'estocs mòbils.

**01. Neuronas y astros**  
 Primary culture from newborn rodent brain. Double immunohistochemistry was performed to detect astrocytes using GFAP (Red, conjugated with Alexa 568) and MAP-2 for neurons (Green, conjugated with Alexa 488). Image from tissue culture inverted microscope./ **Neuronas y astros** Cultivo primario proveniente de un cerebro neonatal. Marcaje inmumohistoquímico doble para la demostración de astrocitos [Rojo, marcaje con Alexa 568] y de neuronas utilizando MAP-2 [verde, marcaje con Alexa 488]. Imagen tomada en microscopio invertido/  
**Neuronas i astres** Cultiu primari provinent d'un cervell neonatal. Marcatge inmumohistoquímico doble per a la demostració d'astròcits [Vermell, marcatge amb Alexa 568] i de neurones utilitzant MAP-2 (verd, marcatge amb Alexa 488). Imatge presa en microscopi invertit.



**02. Tissue culture inverted microscope.** Equipment used for unstained cell culture observation./ **Microscopio de luz invertida.** Equipo utilizado para la observación de cultivos celulares vivos./ **Microscopi de llum invertida.** Equip utilitzat per a l'observació de cultius cel·lulars vius.

02



## Histology unit



- Emmagatzematge en N2 líquid i facilitació de línies mòbils.
- Test de micoplasma per PCR i desinfecció posterior si escau.
- Sembra en plaques a densitat determinada i sota comanda específica posterior tractament i test de viabilitat cel·lular per MTT.
- Diferenciació cel·lular de PC12 i P19. Tenim instal·lacions adequades per a treballar amb virus de nivell de bioseguretat 2.

## EQUIPAMENT

Hi ha dues sales de cultius dividides en cultius primaris i línies cel·lulars.

- 4 cabines de seguretat biològica de nivell de contenció 2 (1 Telstar Bio II A, 2 Telstar Biostar, 1 Flufrance Biohit)
- 2 cambres de flux laminar vertical (1Telstar AV-100, 1 Telstar Mini-V/PCR)
- 1 càmera de flux laminar horitzontal (Telstar)
- 1 Cambra de hipòxia (Ruskinn In vivo-2-200)
- 2 lutes estereoscòpiques binoculars (Nikon, ZOOM SMZ-645)
- 8 incubadores de CO<sub>2</sub>. (5 Heraeus heracell150, 2 Jouan IGO 150, Nuaire UN-4750)
- 4 microscopis invertits de contrast de fases. (Nikon Eclipse TS-100, Leica DM IL, Meiji)
- 2 centrifugues (Jouan B4i, Jouan B3.11)
- Banys, minicentrífugues (Galaxy Minister) ...
- 2 tancs de nitrogen líquid (Taylor Warton LS750, Air liquidi Arpege 170)
- 3 autoclaus de 15 a 75 litres de capacitat. (Penta autester-E, Selecta autester-E 75 Dry, Selecta Mediclave)
- 1 esterilitzador per calor seca. (Selecta Poupinel Drytime)

## RESPONSABLE

Cristina Gutiérrez Salvador

## TECHNIQUES OFFERED:

- Histological processing for paraffin embedding (only by technician)
- Histological processing for freezing
- Microtomy, Criotomy and vibratome sectioning
- Stains: hematoxylin-eosin, toluidine blue, cresyl violet
- Histochemical and immunohistochemical techniques
- bright-field and epi-fluorescence microscopy (only self-service)

## EQUIPMENT:

- 2 ultrafreezers -80 ° C (REVCO Value)
- 1 refrigerator with freezer (Daewoo ERF386N)
- Paraffin embedding station (Leica EG1150H) and cold plate (Leica EG1150 C)

## Servicio histología

- rotation microtome (Leica RM2255)
- flotation bath (JP Selecta, Termofin 3000459)
- Thermal plate (Leica HII220)
- Stove (55 INNOVENS JOUAN EB1)
- Magnetic stirrer with heat source (JP selected, AGIMATIC EC)
- Orbital shaker plate (Heidolph Titramax 100)
- Cryostat (Thermo Shandon 77,210,160)
- Cryostat (Leica CM3050S)
- Vibratome (Leica VT1000S)
- immunostaining system (Dako Autostainer plus)
- binocular magnifier (Nikon SMZ800) camera (Nikon DS-5M)
- bright field microscope (Nikon Eclipse 50i)
- 2 bright field and epifluorescence microscopes (Nikon Eclipse 80i and 90i) with camera (DXM1200F)

### PERSON IN CHARGE:

Mar Castillo Ruiz

### TÉCNICAS OFERTADAS

- Procesamiento histológico de inclusión en parafina (solo por parte de técnico especialista)
- Procesamiento histológico para congelación
- Microtomía y Criotomía
- Coloraciones: *Hematoxilina-Eosina; Azul de toluidina; violeta de cresilo*
- Técnicas histoquímicas e inmunohistoquímicas
- Microscopía óptica de campo claro y epi-fluorescencia (solo como autoservicio)

### EQUIPAMIENTO

- 2 ultracongeladores -80°C (REVCO Value)
- 1 nevera combi (Daewoo ERF386N)
- Centro de inclusión de parafina: estación de parafina (Leica EG1150H) y placa fría (Leica EG1150 C)
- Microtomo de rotación (Leica RM2255)
- Baño de flotación (JP selecta, Termofin 3000459)
- Placa térmica (Leica HII220)
- Estufa (JOUAN INNOVENS 55 EB1)
- Agitador magnético con fuente de calor (JP selecta, AGIMATIC E-C)
- Agitador orbital para placas (Heidolph Titramax 100)
- Criostato (Thermo shandon 77210160)
- Criostato (Leica CM3050S)
- Vibratomo (Leica VT1000S)
- Sistema de inmunotinción (Dako Autostainer plus)
- Lupa binocular (Nikon SMZ800) con cámara (Nikon DS-5M)
- Microscopio campo claro (Nikon eclipse 50i)
- 2 Microscopios campo claro y epifluorescencia (Nikon eclipse 80i e 90i) con cámara (DXM1200F)

### RESPONSABLE

Mar Castillo Ruiz

## Servei histologia

### TÈCNIQUES OFERIDES

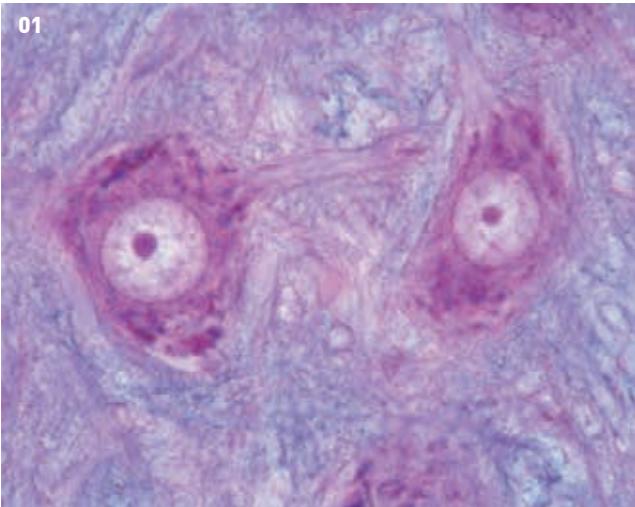
- Processament histològic d'inclusió en parafina (només per part de tècnic especialista)
- Processament histològic per congelació
- Microtomia i Criotomia
- Coloracions: *Hematoxilina-Eosina, Blau de toluïdina, violeta de cresil*
- Tècniques histoquímiques i immunohistoquímiques
- Microscòpia òptica de camp clar i epi-fluorescència (només com autoservei)

### EQUIPAMENT

- 2 ultracongeladors -80 °C (REVCO Value)
- 1 nevera combi (Daewoo ERF386N)
- Centre d'inclusió de parafina: estació de parafina (Leica EG1150H) i placa freda (Leica EG1150C)
- micròtom de rotació (Leica RM2255)
- Bany de flotació (JP selecta, Termofin 3.000.459)
- Placa tèrmica (Leica HII220)
- Estufa (Jouan INNOVENS 55 EB1)
- Agitador magnètic amb font de calor (JP selecta, AGIMATIC EC)
- Agitador orbital per plaques (Heidolph Titramax 100)
- criostat (Thermo Shandon 77.210.160)
- criostat (Leica CM3050S)
- Vibratom (Leica VT1000S)
- Sistema d'immunotinció (Dako Autostainer plus)
- Lupa binocular (Nikon SMZ800) amb càmera (Nikon DS-5M)
- Microscopi camp clar (Nikon eclipsi 50i)
- 2 Microscopis camp clar i epifluorescència (Nikon eclipsi 80i i 90i) amb càmera (DXM1200F)

### RESPONSABLE

Mar Castillo Ruiz



**01. Kluver-Barrera Staining.** Staining used for demonstration of neurons (Nissl corpuscles and nucleolus, violet) and myelin (blue). Image optic microscope, high magnification./ **Tinció de Kluver-Barrera.** Técnica utilizada para el marcado de neuronas (Corpúsculos de Nissl y nucleolo, Violeta) y la mielina (Azul). Imagen tomada a gran aumento utilizando un microscopio de luz transmitida./

**Tinció de Kluver-Barrera.** Técnica utilizada para el marcado de neuronas (Corpúsculos de Nissl i nuclèol, violeta) i la mielina (Blava). Imatge presa a gran augment utilitzant un microscopi de llum transmesa

**02. Microtome.** Device used for thin tissue preparation, which will be used, for example, for histological staining or electron microscopy./ **Micrótomo.** Equipo utilizado para la preparación de muestras finas de tejido, las cuales serán utilizadas, por ejemplo, para

tinciones histológicas o inmunohistoquímicas./ **Microtom.** Equip utilitzat per a la preparació de mostres fines de teixit, les quals seran utilitzades, per exemple, per tincions histològiques o immunohistoquímiques.

## Seminars/ Seminarios/ Seminars 2008

### 11 JANUARY/ ENERO/ GENER

Control de la Supervivencia Neuronal i de la Plasticitat Sináptica per CREB  
ÁNGEL BARCO

Institut de Neurociències d'Alacant

### 01 FEBRUARY/ FEBRERO/ FEBRER

Dissecting the Role of the 3-Phosphoinositide-dependent Protein kinase-1 (PDK1) Signaling with a Knock-in Mutation  
JOSÉ R. BAYASCAS

Institut de Neurociències, UAB, Barcelona

### 22 FEBRUARY/ FEBRERO/ FEBRER

Zinc and Copper in the Brain: Unraveling the Role of Metallothionein-3  
MILAN VASAK

Department of Biochemistry, University of Zurich, Switzerland

### 04 APRIL/ ABRIL/ ABRIL

Rac1-Myc Signaling in Stem Cell Dynamics: Lessons from Epidermal Stem Cells  
SALVADOR AZNAR-BENITAH

Centre de Regulació Genòmica (CRG), Barcelona

### 25 APRIL/ ABRIL/ ABRIL

Senyals Metabòliques Involucrades en el Control Neuroendocrí de la Funció Reproductora  
LEONOR PINILLA

Facultad de Medicina, Universidad de Córdoba

### 16 MAY/ MAYO/ MAIG

De la Poiata a la Taula: Disseny d' Aliments Neuroprotectors a partir de l'Estudi de la Patologia Cerebrovascular en la Malaltia d'Alzheimer  
MERCEDES UNZETA

Institut de Neurociències i Departament de Bioquímica i Biología Molecular, UAB, Barcelona

### 30 MAY/ MAYO/ MAIG

New Morphogenetic Mechanisms in Controlling Head Development and Nervous System Connectivity  
JOAQUIM EGEA

Max-Planck Institute of Neurobiology, München, Germany

### 12 JUNE/ JUNIO/ JUNY

The Oncogenic Role of TGF-Beta in Glioma  
JOAN SEOANE

Programa d'Oncologia Mèdica. Institut d'Investigació, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona

### 27 JUNE/ JUNIO/ JUNY

Receptors Nuclears com a Diana Terapèutica en la Isquèmia Cerebral  
MARÍA ANGELES MORO

Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid

### 19 SEPTEMBER/ SEPTIEMBRE/ SETEMBRE

The Second Messenger NAADP in the SNC  
GRANT CHURCHILL

Oxford University, UK

### 26 SEPTEMBER/ SEPTIEMBRE/ SETEMBRE

Conferència Inaugural Màster Neurociències  
A life in Neurosciences  
KJELL FUXE  
Karolinska Institute, Stockholm, Sweden

### 10 OCTOBER/ OCTUBRE/ OCTUBRE

Neural Stem Cells in Alzheimer's Disease  
AMELIA MARUTLE  
Karolinska Institute, Stockholm, Sweden

### 31 OCTOBER/ OCTUBRE/ OCTUBRE

Stress and Depression during Adolescence  
FRANCISCA GÓMEZ OLIVER  
Universidad Complutense de Madrid

### 21 NOVEMBER/ NOVIENBRE/ NOVIEMBRE

Activity Dependent Control of Glial-Neuronal Interactions  
ARTURO ORTEGA  
Centre for Research and Advanced Studies, Mexico City, Mexico  
Log in Alzheimer's disease/ Sesión enfermedad de Alzheimer/  
Sessió malaltia d'Alzheimer

### 02 DECEMBER/ DICIEMBRE/ DESEMBRE 12.00h

Steroids Beyond Sex: Dissecting the Role of Hormones on Cognition and Alzheimer's disease  
GEMMA CASADESUS  
Departament de Patología, Case Western Reserve University Cleveland, Ohio, EEUU  
Log in Alzheimer's disease/ Sesión enfermedad de Alzheimer/  
Sessió malaltia d'Alzheimer

### 02 DECEMBER/ DICIEMBRE/ DESEMBRE

Causes and Consequences of Oxidative Stress in Alzheimer's Disease  
MARK A. SMITH  
Departament de Patología, Case Western Reserve University Cleveland, Ohio, EEUU

### 12 DECEMBER/ DICIEMBRE/ DESEMBRE

Brain Imaging Analysis of Strategic Thinking  
ROSEMARIE NAGEL  
Departament de Economia, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona

## 2009

### 16 JANUARY/ ENERO/ GENER

Dendritic Spines in Neocortex  
JAVIER DÉ FELIPE  
Institut Cajal, Madrid

### 23 JANUARY/ ENERO/ GENER

Proteasome and Endoplasmic Reticulum Stress in Aging  
DIEGO RUANO  
Universidad de Sevilla

### 06 FEBRUARY/ FEBRERO/ FEBRER

Motorneuron Survival and Degeneration  
ROSA SOLER  
Universitat de Lleida

### 20 FEBRUARY/ FEBRERO/ FEBRER

Intracranial Self-Stimulation, Learning and Memory  
IGNACIO MORGADO  
Universitat Autònoma de Barcelona

**20 MARCH/ MARZO/ MARÇ**

MRI in Acute Stroke  
MHAIRIE MACRAE  
University of Glasgow

**17 APRIL/ ABRIL/ ABRIL**

Synaptic Plasticity in Hippocampus and Associative Learning  
AGNES GRUART  
Universidad Pablo de Olavide, Sevilla

**08 MAY/ MAYO/ MAIG**

Matrix Metalloproteases in Cerebral Ischemia  
JOAN MONTANER  
Institut de Recerca, Hospital de la Vall d'Hebrón, Barcelona

**22 MAY/ MAYO/ MAIG**

Neurobiology of Sensation Seeking  
MARVIN ZUCKERMAN  
University of Delaware, EEUU

**29 MAY/ MAYO/ MAIG**

Adenosine and the Lesch-Nyhan Syndrome  
ROSA TORRES  
Hospital Universitario La Paz, Madrid

**19 JUNE/ JUNIO/ JUNY**

Mad, Bad, Sad? Neural Correlates to Puberal Stress  
Psychopathology  
CRISTINA MÁRQUEZ  
Brain and Mind Institute, Lausanne, Switzerland

**10 SEPTEMBER/ SEPTIEMBRE/ SETEMBRE**

Thymic Hormones and Aging  
RODOLFO G. GOYA  
Universidad Nacional de La Plata, Argentina

**14 SEPTEMBER/ SEPTIEMBRE/ SETEMBRE**

Targeting Astrocytes as a Strategy to Protect Neurons from Forebrain Ischemia  
RONA GIFFARD  
Stanford University, EEUU

**23 SEPTEMBER/ SEPTIEMBRE/ SETEMBRE**

Alpha-Synuclein in Parkinson's Disease  
LEONIDAS STEFANIS  
Biomedical Research Foundation, Athens, Greece

**09 OCTOBER/ OCTUBRE/ OCTUBRE**

Conferencia de Inauguració, II Edició Máster de Neurociències. A life in science  
PATRIZIA POPOLI  
Istituto Superiore di Sanità, Rome, Italy.

**29 OCTOBER/ OCTUBRE/ OCTUBRE**

Function and Dysfuntion of Synaptic Neurexins  
FRANCISCO GÓMEZ SCHOLL  
Universidad de Sevilla

**20 NOVEMBER/ NOVIENBRE/ NOVEMBRE**

How can a Stressed Brain learn? Role of NCAM  
CESAR VENERO  
Psicobiología, Facultad de Psicología, UNED

**11 DECEMBER/ DICIEMBRE/ DESEMBRE**

Conferència Plenària, III Jornades Científiques i Musicals de l'INC  
ÓSCAR MARÍN  
Instituto de Neurociencias, Alicante

**2010****15 JANUARY/ ENERO/ GENER**

Plasticidad Retiniana y Conducta Predatoria en Peces Teleósteos  
JOAQUÍN DE JUAN  
Universitat d'Alacant

**05 FEBRUARY/ FEBRERO/ FEBRER**

Stress and Amygdala Modulation of Hippocampal Activity and Plasticity  
GAL RICHTER-LEVIN  
University of Haifa, Israel

**26 FEBRUARY/ FEBRERO/ FEBRER**

Cell Fat or Fate: a Story of Lipid Droplets in the Plenty or in Stress  
ENRIQUE CLARO  
Institut de Neurociències, UAB, Barcelona

**19 MARCH/ MARZO/ MARÇ**

Microglial NADPH Oxidases in Development and Pathologies  
MICHEL MALLAT  
INSERM, Paris, France

**09 APRIL/ ABRIL/ ABRIL**

Analysis of a Model Organism by Systems Biology: how Complicated Life can be?  
LUÍS SERRANO  
Centre de Regulació Genòmica (CRG), Barcelona

**30 APRIL/ ABRIL/ ABRIL**

The Transcriptional Repressor DREAM in Neurodegeneration  
JOSÉ RAMÓN NARANJO  
Centro Nacional de Biotecnología, Madrid

**21 MAY/ MAYO/ MAIG**

Deficit Cognitivo en Pacientes de Parkinson  
JOSÉ OBESO  
Universidad de Navarra

**11 JUNE/ JUNIO/ JUNY**

Nitric Oxide, Opioid & Cannabinoid Receptors and Chronic Pain  
OLGA POL  
Institut de Neurociències, UAB, Barcelona

**02 JULY/ JULIO/ JULIOL**

Endocannabinoides en la Esclerosis Múltiple  
CARMEN GUAZA  
Instituto Cajal, Madrid

**17 SEPTEMBER/ SEPTIEMBRE/ SETEMBRE**

Inauguració III Edició Màster de Neurociències. A life in Neuroscience: "The many faces of synaptic plasticity"  
WASHINGTON BUÑO  
Instituto Cajal, Madrid

**08 OCTOBER/ OCTUBRE/ OCTUBRE**

Revisitando la Neurobiología de la Orientación Sexual  
FERNANDO MARTÍNEZ-GARCÍA  
Universitat de València

**29 OCTOBER/ OCTUBRE/ OCTUBRE**

MCP-1 in Noradrenaline-Mediated Neuroprotection  
JOSE LUIS MUÑOZ MADRIGAL  
Universidad Complutense de Madrid

**26 NOVEMBER/ NOVIENBRE/ NOVEMBRE**

The Small Fish Living in the Oceans of Pluripotency  
MICHAEL EDEL  
Centre de Medicina Regenerativa, Barcelona

**17 DECEMBER/ DICIEMBRE/ DESEMBRE**

El Cerebro Transexual  
ANTONIO GUILLAMÓN  
Universidad Nacional de Educación a Distancia (UNED)

**2011****07 JANUARY/ ENERO/ GENER**

Learning to be an Opiate Addict: Implications for Pain Management  
JOSÉ A. MORÓN  
Columbia University Medical Center; New York, EEUU

**14 JANUARY/ ENERO/ GENER**

Single Cell Calcium Imaging as a Tool to Identify Cell Phenotypes from Neural Stem Cell Cultures  
JOAO JOSE OLIVEIRA MALVA  
Universidade de Coimbra, Portugal

**04 FEBRUARY/ FEBRERO/ FEBRER**

Synaptic Proteome Complexity and Evolution: The Case of the Human Postsynaptic Density and its Role in Disease  
ÀLEX BAYÉS  
Wellcome Trust Genome Campus; Cambridge, UK

**18 FEBRUARY/ FEBRERO/ FEBRER**

A Recessive Mutation in the APP Gene with Dominant-Negative Effect on Amyloidogenesis  
MARIO SALMONA  
Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri," Milan, Italy

**08 MARCH/ MARZO/ MARÇ**

Génesis de la Enfermedad de Alzheimer: Activación Microglial en el Envejecimiento y su Modulación por TGFβ  
ROMMY VON BERNHARDI MONTGOMERY  
Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago de Chile

**25 MARCH/ MARZO/ MARÇ**

Regulación del Balance Inflamatorio/Antiinflamatorio en Cerebro tras la Exposición a Estrés. Del laboratorio a la clínica  
JUAN CARLOS LEZA  
Universidad Complutense de Madrid

**15 APRIL/ ABRIL/ ABRIL**

Search for Pharmacological Treatments for Cocaine Addiction  
JORDI ORTIZ,  
Institut de Neurociències, UAB, Barcelona

**06 MAY/ MAYO/ MAIG**

Regulación del Peso Corporal y la Homeostasis Energética  
ROSA SEÑARIS  
Universidad de Santiago de Compostela

**27 MAY/ MAYO/ MAIG**

Dinámica Mitocondrial en los Procesos de Muerte Celular  
JOAQUÍN JORDÁN  
Universidad de Castilla-La Mancha

**17 JUNE/ JUNIO/ JUNY**

Modeling Executive Functioning by a Dimensional Approach in Rodents  
FRANÇOISE DELLU-HAGEDORN,  
Université Bordeaux 2, França

**15 JULY/ JULIO/ JULIOL**

The Role of Vasopressin in Stress-Related Psychopathologies: Studies in Brattleboro Rats  
DÓRA ZELENA  
Hungarian Academy of Sciences, Hungary

**15 SEPTEMBER/ SEPTIEMBRE/ SETEMBRE**

Learning to be an Opiate Addict: Implications for Pain Management  
JOSÉ A. MORÓN  
Columbia University Medical Center; New York. EEUU

**30 SEPTEMBER/ SEPTIEMBRE/ SETEMBRE**

Conferència inaugural "Màster en Neurociències", curs acadèmic 2011-12  
A Life in Neurosciences  
STEVEN F. MAIER  
Department of Psychology & the Center for Neuroscience, University of Colorado at Boulder, EEUU

**07 OCTOBER/ OCTUBRE/ OCTUBRE**

Efectos de la Adrenalina sobre la Consolidación de la Memoria  
ISABEL PORTELL  
Unitat de Psicobiologia, Institut de Neurociències, UAB, Barcelona

**28 OCTOBER/ OCTUBRE/ OCTUBRE**

MERCÈ BOADA  
Fundació ACE. Institut Català de Neurociències Aplicades, i Hospital General Universitari de la Vall d'Hebron, Barcelona

**04 NOVEMBER/ NOVIENBRE/ NOVEMBRE**

AMPc y Neuroinflamación: Estudio de Proteínas implicadas en la Regulación de los Niveles de AMPc en la Encefalomielitis Autoinmune Experimental  
GUADALUPE MENGD  
Instituto de Investigaciones Biomédicas de Barcelona (IIBB), CSIC, IDIBAPS, CIBERNED

**02 DECEMBER/ DICIEMBRE/ DESEMBRE**

Modelos Animales Transgénicos para el Estudio de la Adicción a Drogas de Abuso  
PATRICIA ROBLEDO  
IMIM (Institut de Recerca Hospital del Mar), PRBB, Barcelona

**16 DECEMBER/ DICIEMBRE/ DESEMBRE**

Nitric Oxide Signaling and Opioid/Cannabinoid Receptor Regulation in Chronic Pain  
OLGA POL  
Institut de Neurociències i Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, UAB, Barcelona

# Funded Projects

Proyectos Financiados / Projectes Finançats

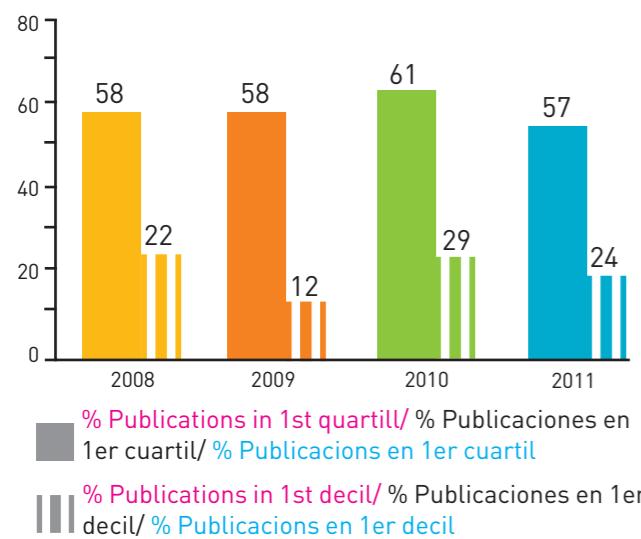
Volume of revenues generated by Basic and applied research/ Volumen de ingresos generados por Investigación básica y aplicada/ Volum d'ingressos generats per Recerca bàsica i aplicada

Año	Euros
2008	3.038.708,00
2009	2.242.884,21
2010	1.242.191,31
2011	707.323,01

Research projects awarded for year/ Proyectos de investigación adjudicados por año/ Projectes d'investigació adjudicats per any

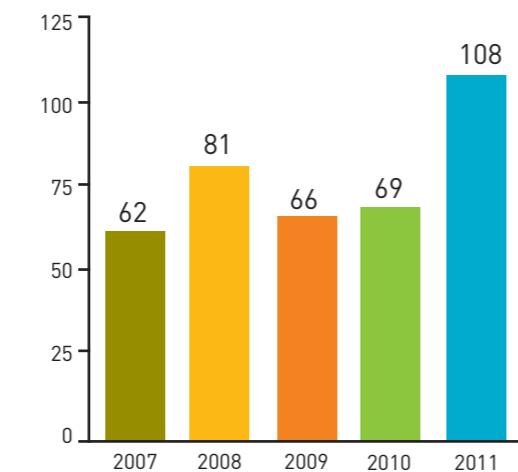
Año	Proyecto
2008	30
2009	31
2010	21
2011	22
<b>Total</b>	<b>104</b>

Project funders/ Entidades finanziadoras de Proyectos/ Entitats finançadores de Projectes



Impact factor paper (mean)/ Factor de Impacto artículo (media)/ Factor d'impacte article (mitjana)

Ministerio de Ciencia e Innovación	62
Ministerio de Sanidad y Consumo	02
Ministerio de Industria, Turismo y Comercio	03
Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad	01
Instituto de Salud Carlos III	13
Generalitat de Catalunya	16
Marató TV3	08
Universitat Autònoma de Barcelona	01
Comunidad Europea	08
Marie Curie	02
Ajuntament de Barcelona	01
Cibernet	03
Convenios con Fundaciones e Industrias	23
<b>Total</b>	<b>143</b>



Total Research Papers/ Artículos científicos / Articles científics

# SGR Groups

grupos SGR/ grups SGR

## Group leaders

Coordinadores de los grupos/ Coordinadors dels grups

### Antonio Armario García

Neurobiology of Stress and Addiction/ Neurobiología del Estrés y la Adicción/ Neurobiologia de l'Estrès i l'Addicció

### Bernardo Castellano López

Research Group in Glial Cells/ Grupo de Investigación en Células Gliales/ Grup d'Investigació en Cèl·lules Glials

### Joan Xavier Comella Carnicé

Cell Signaling and Apoptosis/ Señalización Celular y Apoptosis/ Senyalització Cel·lular i Apoptosis

### Ester Fernández Gimeno

Research Group on Inflammation and Tolerance: New therapeutic approaches/ Grupo de Investigación en Inflamación y Tolerancia: Nuevas aproximaciones terapéuticas/ Grup d'Investigació en Inflamació i Tolerància: Noves aproximacions terapèutiques

### Alberto Fernández Teruel

Animal and Human Models in Mental Disorders/ Modelos Animales y Humanos en Transtornos Mentales/ Models Animals i Humans en Transtorns Mentals

### Jesús Giraldo Arjonilla

Systems Pharmacology and Bioinformatics/ Farmacología de Sistemas y Bioinformática/Farmacologia de Sistemes i Bioinformàtica

### Juan Hidalgo Pareja

Neuroinflammation and Oxidative Stress/ Neuroinflamación y Estrés Oxidativo/ Neuroinflamació i Estrés Oxidatiu

### José M. Lizcano de Vega

Protein kinases in Neuronal Differentiation and Survival/ Proteínas Quinasas en la Diferenciación y Supervivencia Neuronal/ Proteïnes Quinases en la Diferenciació i Supervivència Neuronal

### Ignacio Morgado Bernal

Memory Potentiation and Recovery in Normal and Brain Damaged Rats/ Potenciación y Recuperación de la Memoria en Ratones Normales y con Daño Cerebral/ Potenciació i Recuperació de la Memòria en Rates Normals i amb Dany Cerebral

### Xavier Navarro Acebes

Neuroplasticity and Regeneration/ Neuroplasticidad y Regeneración/ Neuroplasticitat i Regeneració

### Jordi Ortiz de Pablo

Biochemical Psychofarmacy Research Group/ Grupo de Investigación Bioquímica de nuevos Psicofármacos/ Grup d'Investigació Bioquímica de Nous Psicofarmacs

### José Rodríguez Álvarez

Cell Survival Mechanisms Group/ Grupo de Mecanismos de Supervivencia Celular/ Grup de Mecanismes de Supervivència Cel·lular

### Patrocinio Vergara Esteras

Research Group for the Study of Digestive Motility and its Alteration in Chronic diseases/ Grupo de Investigación para el Estudio de la Motilidad Digestiva y su Alteración en las Enfermedades Crónicas/ Grup de Recerca per a l'Estudi de la Motilitat Digestiva i la Seva Alteració en les Malalties Cròniques

# 01

Group leader/ Coordinador del grupo/  
Coordinador del grup

Antonio Armario  
García

Principal investigators/ Investigadores  
principales/ Investigadors principals

Antonio Armario García  
& Roser Nadal Alemany

# Neurobiology of Stress and Addiction

Neurobiología del Estrés y la Adicción/  
Neurobiologia de l'Estrès i l'Addicció

Ref: SGR2009-0019



Principal investigators/  
Investigadores principales/  
Investigadors principals

Antonio Armario García  
Professor/ Catedrático de  
universidad numerario/ Catedràtic  
d'universitat numerari

Roser Nadal Alemany  
Associate professor/ Profesora  
titular de universidad numeraria/  
Professora titular d'universitat  
numerària

Group member/ Miembros del  
grupo/ Membres del grup

Francesc X. Belda Poyato  
Research technician/ Técnico  
especialista de apoyo a la  
investigación/ Tècnic especialista  
de suport a la recerca

Javier Carrasco Trancoso  
Research technician/ Cuerpo técnico  
de gestión/ Cos tècnic de gestió

Nuria Daviu Abant Ph. D.  
student/ Becaria de investigación/  
Becària d'investigació

Silvia Fuentes García  
Research technician/ Técnica  
superior de apoyo a la investigación/  
Tècnica superior de suport a la  
recerca/ Ph.D. student/ Becaria de  
investigación/ Becària d'investigació

Humberto Gagliano Research  
technician/ Técnico superior de  
apoyo a la investigación/ Tècnic  
especialista de suport a la recerca,  
assistant professor/ Profesor  
asociado/ Professor associat

Pedro Garrido Vega  
Postdoctoral fellow/ Investigador  
postdoctoral/ Investigador  
postdoctoral

Almudena Gómez Román  
Ph. D. student/ Becaria de  
investigación/ Becària d'investigació

Ignacio Javier Marín Blasco  
Ph.D. student/ Becario de  
investigación/ Becari d'investigació

Cristina Muñoz Abellán  
Research technician/ Técnica  
superior de apoyo a la  
investigación/ Tècnica superior de  
suport a la recerca/ Ph.D. student,  
Becaria de investigación/ Becària  
d'investigació

Cristina Rabasa Papió  
Research technician/ Técnica  
superior de apoyo a la investigación/  
Tècnica superior de suport a la  
recerca/ Ph.D. student/ becaria de  
investigación/ Becària d'investigació

David Rotllant Pozo Research  
technician/ Técnico superior de  
apoyo a la investigación/ Tècnic  
superior de suport a la recerca

Rui Pedro Santos Rosa  
Research technician/ Técnico  
superior de apoyo a la investigación/  
Tècnic superior de suport a la  
recerca/ Ph.D. student/ Becario de  
investigación/ Becari d'investigació

Ancor Sanz García Ph. D.  
student/ Becario de investigación/  
Becari d'investigació

#### STRATEGIC OBJECTIVES

1. Understanding brain processing of stressors and the usefulness of different biological markers of neuronal activation.
2. Processes and mechanisms involved in adaptation to chronic stress.
3. The impact of stress in psychopathology and the underlying neurobiological mechanisms.

#### MAIN RESEARCH LINES

1. To identify brain areas and neuronal phenotypes activated by exposure to emotional and pharmacological (i.e. addictive drugs) stressors. We use expression of immediate early genes (IEGs) such as c-fos and arc and epigenetic changes (i.e. histone phosphorylation and acetylation). Our hypothesis is that epigenetic changes are more restricted than expression of IEGs and can help identifying critical brain areas and neurons. With these tools we are exploring how simultaneous exposure to
- two stressors or to stressors and addictive drugs interact in the brain.
2. After repeated exposure to a wide range of predominantly emotional stressors, there is a reduction of the response to the same (homotypic) stressor that is observed at physiological (i.e. hypothalamic-pituitary-adrenal hormones) and behavioural levels. Adaptation is also observed in brain expression of IEGs. Our main purposes are to identify cognitive/emotional processes involved in adaptation as well as the brain areas and neurochemical mechanisms involved. One of our main hypotheses is that adaptation to repeated stress is not a simple habituation process, as usually assumed, but a complex brain process that may involve cognitive aspects and associative signals. A second one is that adaptation to stress is so difficult to block pharmacologically or by brain lesions because it likely involves several different brain pathways and neurochemical processes acting in a parallel and redundant way.
3. It has been known for decades that exposure to stress

in humans is involved in the development of psychopathologies including anxiety, depression and drug addiction. More recently, it has been demonstrated that a single exposure to certain severe stressors can result in long-lasting neuroendocrine, cognitive and emotional changes, reminiscent of post-traumatic stress disorder (PTSD). Our purpose is to characterize the characteristics of stressors that determine their psychopathological impact, as well as the biological basis of individual differences in resilience or vulnerability to the consequences of stress. In this regard, one of our main focuses is the activation of the HPA axis and its key brain regulator, the corticotropin-releasing factor/hormone (CRF or CRH), which has been demonstrated to constitute a critical biological link between stress and psychopathology. In addition, we have obtained evidence that activation of BDNF-trkB pathways in critical areas such as the hippocampal formation and the amygdala may also be important to limit the negative consequences of severe stressors.

#### OBJETIVOS ESTRATÉGICOS

1. Comprender el procesamiento cerebral de los estímulos estresantes y la utilidad de los diferentes marcadores biológicos de la activación neuronal.
2. Procesos y mecanismos involucrados en la adaptación al estrés crónico.
3. Impacto del estrés en psicopatología y mecanismos neurobiológicos subyacentes

#### PRINCIPALES LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

1. Identificar las áreas cerebrales y los fenotipos neuronales activados por la exposición a estímulos estresantes emocionales y farmacológicos (p.e. drogas adictivas). Utilizamos genes de expresión inmediata (IEGs) como el c-fos y el arc y cambios epigenéticos (p.e. fosforilación y acetilación de histonas). Nuestra hipótesis es que los cambios epigenéticos están más restringidos que la expresión de los IEGs y pueden ayudar a identificar áreas y neuronas cerebrales críticas. Con estas herramientas estamos explorando cómo la exposición simultánea a dos estímulos estresantes o a un estímulo estresante y a una droga adictiva interaccionan en el cerebro.
2. Despues de la exposición repetida a un rango amplio de estímulos estresantes predominantemente emocionales, existe una reducción de la respuesta al mismo (homotípico) estímulo estresante que se observa a nivel fisiológico (p.e. hormonas del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal o HPA) y conductual. La adaptación se observa también en la expresión cerebral de los IEGs. Nuestros objetivos principales son identificar los procesos cognitivos y emocionales involucrados en la adaptación, así como las áreas cerebrales y los mecanismos neuroquímicos involucrados. Una de nuestras hipótesis principales es que la adaptación al estrés repetido no es un simple proceso de habituación, como se considera habitualmente, sino que es un proceso cerebral complejo que involucra aspectos cognitivos y señales asociativas. Una segunda hipótesis es que la adaptación al estrés es
2. Després de l'exposició repetida a un rang ampli d'estímuls estressants predominantment emocionals, hi ha una reducció de la resposta al mateix (homotípic) estímul estressant, la qual s'observa a nivell fisiològic (ex. hormones de l'eix hipotàlem-hipofisàri-adrenal o HPA) i conductual. L'adaptació també s'observa a nivell de l'expressió cerebral dels IEGs. Els nostres objectius principals són identificar els processos cognitius i emocionals involucrats en l'adaptació, així com les àrees cerebrals i els mecanismes neuroquímics involucrats.

tan difícil de bloquear farmacológicamente o mediante lesiones cerebrales porque probablemente involucra diferentes circuitos cerebrales y procesos neuroquímicos que actúan de forma paralela y redundante.

3. Ha sido reconocido durante décadas que la exposición al estrés en humanos está involucrada en el desarrollo de psicopatologías incluyendo los trastornos de ansiedad, depresión y conducta adictiva. Más recientemente, se ha demostrado que una simple exposición a ciertos estímulos estresantes de naturaleza severa puede producir cambios neuroendocrinos, cognitivos y emocionales a largo plazo, semejantes a los que se encuentran en el trastorno de estrés post-traumático (PTSD). Nuestro propósito es caracterizar las propiedades de los estímulos estresantes que determinan su impacto psicopatológico, así como las bases biológicas de las diferencias individuales en la resistencia o vulnerabilidad a las consecuencias del estrés. En este sentido, uno de nuestros centros de interés es la activación del eje HPA y su regulador cerebral, el factor/hormona liberador de corticotropina (CRF o CRH), el cual se ha demostrado que constituye un nexo biológico crítico entre el estrés y la psicopatología. Además, hemos obtenido evidencias de que la activación de las vías del BDNF-trkB en áreas críticas como la formación hipocampica y la amígdala pueden ser importantes para mitigar las consecuencias negativas de estímulos estresantes severos.

#### OBJECTIUS ESTRATÈGICS

1. Comprendre del processament cerebral dels estímuls estressants i la utilitat dels diferents marcadors biològics de l'activació neuronal.
2. Processos i mecanismes involucrats en l'adaptació a l'estrès crònic.
3. Impacte de l'estrès en psicopatologia i mecanismes neurobiològics subjacents.

#### PRINCIPALS LÍNIES D'INVESTIGACIÓ

1. Identificar les àrees encefàliques i els fenotipus neuronals activats per l'exposició als estímuls estressants emocionals i farmacològics (ex. drogues addictives). Utilitzem gens d'expressió immediata (IEGs) com el c-fos i l'arc i canvis epigenètics (ex. fosforilació i acetilació d'histones). La nostra hipòtesi és que els canvis epigenètics estan més restringits que l'expressió dels IEGs i que poden ajudar a identificar àrees cerebrals i tipus de neurones crítiques. Amb aquestes eines estem explorant com l'exposició simultània a dos estímuls estressants, o a un estímul estressant i una droga addictiva, interacciona en el cervell.
2. Després de l'exposició repetida a un rang ampli d'estímuls estressants predominantment emocionals, hi ha una reducció de la resposta al mateix (homotípic) estímul estressant, la qual s'observa a nivell fisiològic (ex. hormones de l'eix hipotàlem-hipofisàri-adrenal o HPA) i conductual. L'adaptació també s'observa a nivell de l'expressió cerebral dels IEGs. Els nostres objectius principals són identificar els processos cognitius i emocionals involucrats en l'adaptació, així com les àrees cerebrals i els mecanismes neuroquímics involucrats.

Una de les nostres hipòtesis principals és que l'adaptació a l'estrés repetit no és un simple procés d'habitació, com s'assumeix normalment, sinó que és un procés cerebral complex que involucra aspectes cognitius i senyals associatius. Una segona hipòtesi és que l'adaptació a l'estrés és tan difícil de bloquejar farmacològicament o mitjançant lesions cerebrals perquè probablement involucra diferents àrees cerebrals i diferents processos neuroquímics que actuen en paral·lel i de forma redundant.

**3. S'ha reconegut durant dècades que l'exposició a l'estrés en humans està involucrada en el desenvolupament de psicopatologies incloent l'ansietat, la depressió i l'addicció a drogues. Més recentment s'ha demostrat que una simple exposició a certs estímuls estressants d'una certa intensitat pot produir canvis neuroendocrins, cognitius i emocionals de llarga durada, evocadors dels que es troben en el trastorn d'estrés post-traumàtic (PTSD). El nostre propòsit és caracteritzar les propietats dels estímuls estressants que determinen el seu impacte psicopatològic, així com les bases biològiques de les diferències individuals en la resistència o vulnerabilitat a les conseqüències de l'estrés. En aquest sentit, ens centrem especialment en l'activació de l'eix HPA i en el seu regulador cerebral clau, el factor/hormona alliberador de corticotropina (CRF o CRH) el qual s'ha demostrat ser un nexe biològic crític entre estrès i psicopatologia. A més, hem obtingut evidències que l'activació de les vies del BDNF-trkB en àrees crítiques com la formació hipocàmpica i l'amígdala poden ser també importants per limitar les conseqüències negatives dels estímuls estressants severs.**

#### PUBLICATIONS/ PUBLICACIONES/ PUBLICACIONES

López-Gallardo M, López-Rodríguez AB, Llorente-Berzal A, Rotllant D, Mackie K, Armario A, Nadal R, Viveros MP.  
Maternal deprivation and adolescent cannabinoids impact hippocampal astrocytes, CB1, and brain-derived neurotrophic factor in a sexually dimorphic fashion. Neuroscience, 2011, Epub ahead of print.  
Impact factor 3.215

Ribeiro Do Couto B, Daza-Losada M, Rodríguez-Arias M, Nadal R, Guerri C, Summaville T, Miñarro J, Aguilar MA.  
Adolescent pre-exposure to ethanol and 3,4-methylenedioxymethylamphetamine (MDMA) increases conditioned rewarding effects of MDMA and drug-induced reinstatement. Addict Biol. 2011; Oct 13:1369-1600.  
Impact factor 4.152

Hoffmann HM, Nadal R, Vignes M, Ortiz J.  
Chronic cocaine self-administration modulates ERK1/2 and CREB responses to dopamine receptor agonists in striatal slices. Addict Biol. 2011; Aug 4:1369-1600.  
Impact factor 4.152

Muñoz-Abellán C, Rabasa C, Daviu N, Nadal R, Armario A.  
Behavioral and endocrine consequences of simultaneous

exposure to two different stressors in rats: interaction or independence?

PLoS One. 2011;6(6):e21426.  
Impact factor 4.411

**Llorente-Berzal A, Fuentes S, Gagliano H, López-Gallardo M, Armario A, Viveros MP, Nadal R.**  
Sex-dependent effects of maternal deprivation and adolescent cannabinoid treatment on adult rat behaviour. Addict Biol. 2011; 16(4):624-637.  
Impact factor 4.152

**Alobid I, de Pablo J, Mullol J, Centellas S, Parramon G, Carrasco J, Armario A, Bernal-Sprekelsen M.**  
Increased cardiovascular and anxiety outcomes but not endocrine biomarkers of stress during performance of endoscopic sinus surgery: a pilot study among novice surgeons. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2011 May;137(5): 487-92.  
Impact factor 1.571

**Do Couto BR, Rodríguez-Arias M, Fuentes S, Gagliano H, Armario A, Miñarro J, Aguilar MA**  
Adolescent pre-exposure to ethanol or MDMA prolongs the conditioned rewarding effects of MDMA. Physiol Behav. 2011;103(5):585-93.  
Impact factor 2.891

**Rabasa C, Muñoz-Abellán C, Daviu N, Nadal R, Armario A.**  
Repeated exposure to immobilization or two different footshock intensities reveals differential adaptation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Physiol Behav. 2011; 103(2):125-33.  
Impact factor 2.891

**Rabasa C, Delgado-Morales R, Muñoz-Abellán C, Nadal R, Armario A.**  
Adaptation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and glucose to repeated immobilization or restraint stress is not influenced by associative signals. Behav Brain Res. 2011; 217(1):232-9.  
Impact factor 3.393

**Andero R, Daviu N, Escorihuela RM, Nadal R, Armario A.**  
7,8-dihydroxyflavone, a TrkB receptor agonist, blocks long-term spatial memory impairment caused by immobilization stress in rats. Hippocampus. 2010 Dec 6.  
Impact factor 4.609

**Andero R, Heldt SA, Ye K, Liu X, Armario A, Ressler KJ.**  
Effect of 7,8-Dihydroxyflavone, a Small-Molecule TrkB Agonist, on Emotional Learning. Am J Psychiatry. 2011;168(2):163-72.  
Impact factor 12.759

**Ons S, Rotllant D, Marín-Blasco IJ, Armario A.**  
Immediate-early gene response to repeated immobilization: Fos protein and arc mRNA levels appear to be less sensitive than c-fos mRNA to adaptation. Eur J Neurosci. 2010; 31(11):2043-52.  
Impact factor 3.658

#### Armario A.

Activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by addictive drugs: different pathways, common outcome. Trends Pharmacol Sci. 2010;31(7):318-25.  
Impact factor 11.050

**Daviu N, Fuentes S, Nadal R, Armario A.**  
A single footshock causes long-lasting hypoactivity in unknown environments that is dependent on the development of contextual fear conditioning. Neurobiol Learn Mem. 2010; 94(2):183-90.  
Impact factor 3.701

**Rotllant D, Márquez C, Nadal R, Armario A.**  
The brain pattern of c-fos induction by two doses of amphetamine suggests different brain processing pathways and minor contribution of behavioural traits. Neuroscience. 2010; 168(3):691-705.  
Impact factor 3.215

**Muñoz-Abellán C, Armario A, Nadal R.**  
Do odors from different cats induce equivalent unconditioned and conditioned responses in rats? Physiol Behav. 2010;99 (3):388-94.  
Impact factor 2.891

**Gagliano H, Andero R, Armario A, Nadal R.**  
Repeated amphetamine administration in rats revealed consistency across days and a complete dissociation between locomotor and hypothalamic-pituitary-adrenal axis effects of the drug. Psychopharmacology 2009; 207(3):447-59.  
Impact factor 3.817

**Muñoz-Abellán C, Daviu N, Rabasa C, Nadal R, Armario A.**  
Cat odor causes long-lasting contextual fear conditioning and increased pituitary-adrenal activation, without modifying anxiety. Horm Behav. 2009; 56(4):465-71.  
Impact factor 3.991

**Amador-Arjona A, Delgado-Morales R, Belda X, Gagliano H, Gallego X, Keck ME, Armario A, Dierssen M.**  
Susceptibility to stress in transgenic mice overexpressing TrkB, a model of panic disorder. J Psychiatr Res. 2010; 44(3):157-67.

**Belda X, Armario A.**  
Dopamine D1 and D2 dopamine receptors regulate immobilization stress-induced activation of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. Psychopharmacology 2009; 206(3):355-65.  
Impact factor 3.817

**Peña Y, Prunell M, Rotllant D, Armario A, Escorihuela RM.**  
Enduring effects of environmental enrichment from weaning to adulthood on pituitary-adrenal function, pre-pulse inhibition and learning in male and female rats Psychoneuroendocrinology. 2009; 34(9):1390-404.  
Impact factor 5.168

#### Belda X, Rotllant D, Fuentes S, Delgado R, Nadal R, Armario A.

Exposure to severe stressors causes long-lasting dysregulation of resting and stress-induced activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Ann N Y Acad Sci. 2008;1148: 165-73.  
Impact factor 2.847

**Belda X, Fuentes S, Nadal R, Armario A.**  
A single exposure to immobilization causes long-lasting pituitary-adrenal and behavioral sensitization to mild stressors. Horm Behav. 2008; 54(5):654-61.  
Impact factor 3.991

**Muñoz-Abellán C, Andero R, Nadal R, Armario A.**  
Marked dissociation between hypothalamic-pituitary-adrenal activation and long-term behavioral effects in rats exposed to immobilization or cat odor. Psychoneuroendocrinology. 2008; 33(8):1139-50.  
Impact factor 5.168

**Armario A, Escorihuela RM, Nadal R.**  
Long-term neuroendocrine and behavioural effects of a single exposure to stress in adult animals. Neurosci Biobehav Rev. 2008; 32(6):1121-35.  
Impact factor 9.015

**Carrasco J, Márquez C, Nadal R, Tobeña A, Fernández-Teruel A, Armario A.**  
Characterization of central and peripheral components of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis in the inbred Roman rat strains. Psychoneuroendocrinology. 2008; 33(4):437-45.  
Impact factor 5.168

**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; 187(2):239-45.  
Impact factor 3.393

#### RESEARCH PROJECTS/ PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN/ PROJECTES D'INVESTIGACIÓ

**Title/ títol/ títol:** Consecuencias de la Negligencia y el Maltrato Infantil sobre la Vulnerabilidad al Alcoholismo: Transmisión Intergeneracional a través de Modificaciones Epigenéticas en la Línea Germinal Paterna

**Funded by/** finançat per: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad, Plan Nacional sobre drogas

**Duration/ duración/ duració:** 2011-2014

**Amount/ importe/ import:** 90.377 €

**Principal Investigator/** investigador principal/  
**investigador principal:** Roser Nadal Alemany

**Title/ títol/ títol:** Programa de Técnicos de Apoyo

**Funded by/** finançat per: Ministerio Educación y Ciencia

**Duration/ duración/ duració:** 2011-2013

**Amount/ importe/ import:** 56.700 €  
**Principal Investigator/ investigador principal/ investigador principal:** Silvia Fuentes García

**Title/ título/ títol:** L'Any del Cervell a Barcelona  
**Funded by/ financiado por/ finançat per:** Geneneralitat de Catalunya (Departament d'Economia i Coneixement)  
**Duration/ duración/ duració:** 2011  
**Amount/ importe/ import:** 10.000 €  
**Principal Investigator/ investigador principal/ investigador principal:** Antonio Armario García  
**investigador principal:** Roser Nadal Alemany

**Title/ título/ títol:** L'Any del Cervell a Barcelona  
**Funded by/ financiado por/ finançat per:** Ajuntament de Barcelona (Institut de Cultura)  
**Duration/ duración/ duració:** 2011  
**Amount/ importe/ import:** 10.500 €  
**Principal Investigator/ investigador principal/ investigador principal:** Roser Nadal Alemany

**Title/ título/ títol:** Neurobiología del Estrés y la Adicción (REF. SGR2009-0019)  
**Funded by/ financiado por/ finançat per:** Generalitat de Catalunya, AGAUR, GRC  
**Duration/ duración/ duració:** 2009-2013  
**Amount/ importe/ import:** 41.600 €  
**Principal Investigator/ investigador principal/ investigador principal:** Antonio Armario García

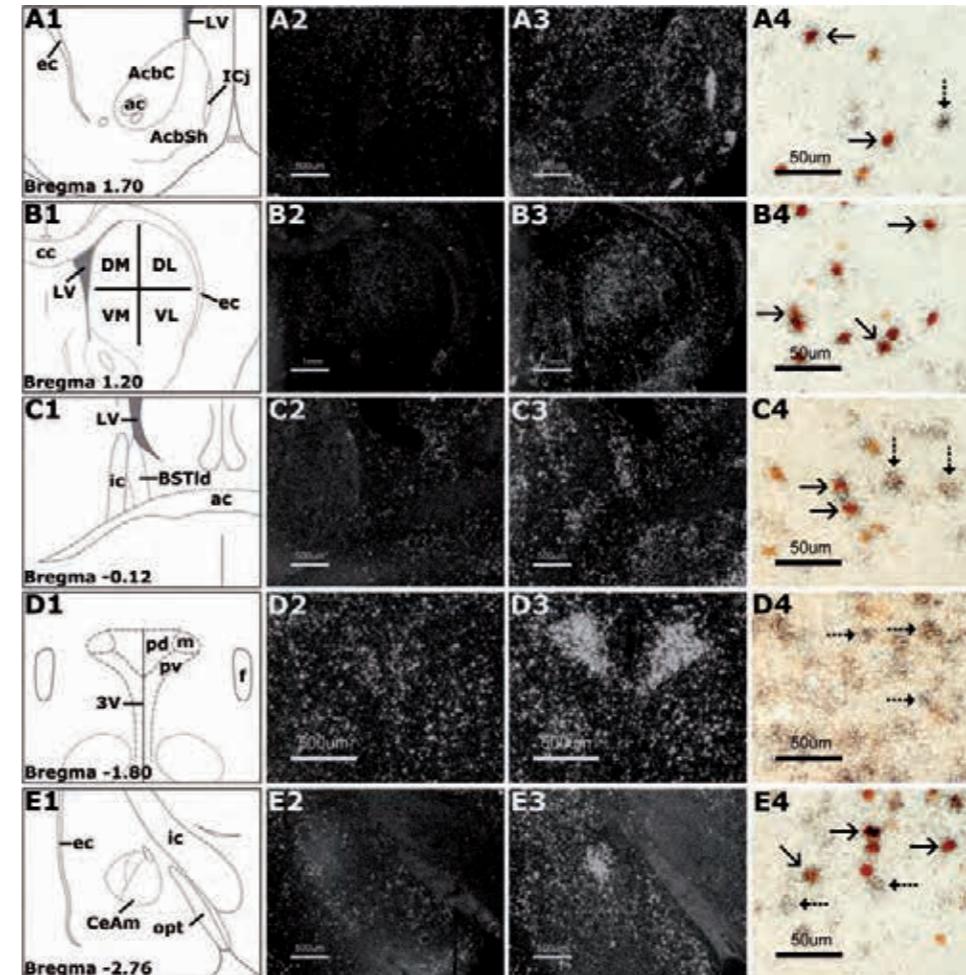
**Title/ título/ títol:** Papel de la Conducta Materna en el Desarrollo de la Conducta Depresiva en Ratas Brattelboro. (REF. HH2008-0027).  
**Funded by/ financiado por/ finançat per:** Acciones integradas de colaboración con Hungría 2008, Ministerio de Ciencia e Innovación.  
**Duration/ duración/ duració:** 2009-2010  
**Amount/ importe/ import:** 11.590 €  
**Principal Investigator/ investigador principal/ investigador principal:** Roser Nadal Alemany / Dora Zelena.

**Title/ título/ títol:** Nuevas Aproximaciones a la Caracterización del Substrato Neurobiológico de la Sensibilización a Largo Plazo Inducida por el Estrés: Papel del CRF y la Remodelación Cromatínica (SAF2008-01175)  
**Funded by/ financiado por/ finançat per:** DGICYT, Ministerio de Educación y Ciencia  
**Duration/ duración/ duració:** 2008-2011  
**Amount/ importe/ import:** 250.000 €  
**Principal Investigator/ investigador principal/ investigador principal:** Antonio Armario García

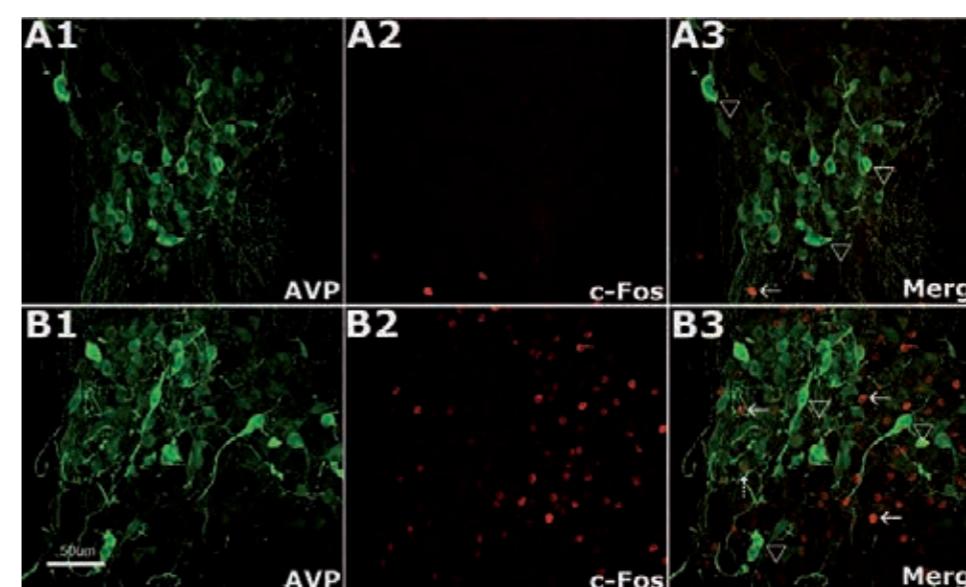
**Title/ título/ títol:** Red de Trastornos Adictivos: Estrés y Adicción  
**Funded by/ financiado por/ finançat per:** Instituto de Salud Carlos III, Redes temáticas de Investigación Cooperativa en salud [RD06/0001/0015]  
**Duration/ duración/ duració:** 2007-2012  
**Amount/ importe/ import:** Anual incluyendo overhead 63.600 € (2007-2010), prórroga 2011-2012: 35.000 €  
**Principal Investigator/ investigador principal/ investigador principal:** Antonio Armario García

**Title/ título/ títol:** La Preexposición a la Cocaína como Factor de Vulnerabilidad al Estrés: posible Sustrato Biológico y Papel del CRF  
**Funded by/ financiado por/ finançat per:** Ministerio de Sanidad y Consumo, Plan Nacional sobre drogas  
**Duration/ duración/ duració:** 2007-2010  
**Amount/ importe/ import:** incluyendo overhead 143.000 €  
**Principal Investigator/ investigador principal/ investigador principal:** Antonio Armario García

**Title/ título/ títol:** 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  
**Funded by/ financiado por/ finançat per:** DGICYT, Ministerio de Educación y Ciencia (SAF2005-00358)  
**Duration/ duración/ duració:** 2005-2008  
**Amount/ importe/ import:** 196.000 €  
**Principal Investigator/ investigador principal/ investigador principal:** Antonio Armario García



**01.** Double labelling IF-FISH for Fos and c-fos mRNA in the lateral septum in rats./ Doble marcaje de inmunofluorescencia e hibridación “in situ” fluorescente (IF-FISH) para Fos y c-fos ARNm en el septum lateral de rata./ Doble marcatge d'immunofluorescència i hibridació “in situ” fluorescent (IF-FISH) per Fos i c-fos ARNm en el septum lateral de rata.



**02.** Double labelling histochemistry for c-fos mRNA and phospho-(Ser-10)-histone H3 (pH3S10) immunoreactivity in several brain areas in rats./ Doble marcaje para ARNm de c-fos y fosfo-histona H3 (pH3S10) en diversas áreas encefálicas de rata./ Doble marcatge per ARNm de c-fos i fosfo-histona H3 (pH3S10) en diverses àrees encefàliques de rata.

**03.** Colocalization of AVP+ neurons with FLI nuclei in the paraventricular nucleus of the hypothalamus in rats./ Colocalización de neuronas AVP+ con núcleos FLI en el núcleo paraventricular del hipotálamo de rata./ Colocalització de neurones AVP+ amb nuclís FLI en el nucli paraventricular de l'hipotàlem de rata.

# 02

Group leader/ Coordinador del grupo/  
Coordinador del grup

Bernardo Castellano  
López

Principal investigators/ Investigadores  
principales/ Investigadors principals

Laia Acarin Pérez-Simó  
Bernardo Castellano López  
& Berta González de Mingo

## Research Group in Glial Cells

Grupo de Investigación en Células Gliales/  
Grup d'Investigació en Cèl·lules Glials

Ref: SGR2009-0110





## Glial and Inflammatory Response After Neonatal Brain Damage

Resposta Glial e Inflamatoria tras el Daño Cerebral Neonatal/ Resposta Glial i inflamatòria després de Dany Cerebral Neonatal

Principal investigator/ Investigador principal/ Investigador principal

Laia Acarin Pérez -Simó  
Associate professor/ Profesora titular de universidad numeraria/ Professora titular d'universitat numerària

Group members/ Miembros del grupo/ Membres del grup

Mariela Chertoff Marie Curie  
research associate/ Investigadora postdoctoral Marie Curie/  
Investigadora postdoctoral Marie Curie

Gemma Llovera García  
Master student/ Estudiante de máster / Estudiant de màster

Miguel A. Martí García  
Research technician/ Técnico de laboratorio/ Tècnic de laboratori

Mireia Recasens Torné  
Master student/ Estudiante de máster/ Estudiant de màster

Kalpana Shrivastava  
Postdoctoral fellow/ Investigadora postdoctoral/ Investigadora postdoctoral

### STRATEGIC OBJECTIVES

Insults during the perinatal period of brain development lead to major causes of neurological disabilities, ranging from mild cognitive deficits to severe impediments as cerebral palsy. Currently, despite major improvements in neonatal care, there are no established therapeutic procedures for the treatment of perinatal brain lesions. As development substantially influences the progression of brain injury, it is not possible to apply results of biomedical research performed on adult models of injury reliably to newborns.

In contrast to the adult, the immature brain displays distinct physiological and morphological features as a consequence of its ongoing postnatal development. As a consequence, the neonatal brain displays an increased susceptibility to excitotoxicity and to pro-inflammatory molecules together with an exacerbated injury-induced inflammatory response,

which determine its particular susceptibility to damage. Research on the immune system suggests that the anti-inflammatory state is not a condition resulting from an absence of inflammatory stimulus, but it requires the actions of several molecules responsible for the control of potentially inflammatory stimuli. In the innate immune system, endogenous checkpoints regulating inflammatory cell activation and their pro-inflammatory profile is achieved through the action of regulator/inhibitor cell membrane receptors playing a key role in modulation of inflammatory cell activation; anti-inflammatory cytokines adjusting inflammatory cell function and phenotype; and negative feedback mechanisms of intracellular signalling pathways modulating activation and termination of the main inflammation-related signalling mechanisms. The general aim of the group in the following years is to

explore mechanisms in the control of neuroinflammation following hypoxia/ischemia in the newborn brain, with special focus on the study of immune regulatory/inhibitory receptors, anti-inflammatory cytokines and negative feedback mechanisms of inflammatory signalling pathways.

### MAIN RESEARCH LINES

Microglial and astrogli development. Glial and inflammatory response after neonatal brain damage. Endogenous mechanisms controlling inflammation: anti-inflammatory cytokines and modulator/inhibitor receptors on microglia/macrophages.

### OBJETIVOS ESTRATÉGICOS

El daño cerebral asociado al periodo de desarrollo perinatal conduce a varios tipos de afecciones neurológicas, variando desde déficits cognitivos leves hasta discapacidades severas como la parálisis cerebral. Actualmente, todo y los grandes avances en medicina neonatal, no hay procedimientos terapéuticos establecidos para el tratamiento de lesiones cerebrales perinatales. A diferencia del cerebro adulto, el cerebro inmaduro presenta características morfológicas y fisiológicas como consecuencia del neurodesarrollo postnatal. Notablemente, estos eventos del desarrollo cerebral postnatal influencian sustancialmente la progresión del daño, de manera que el cerebro neonatal muestra una mayor susceptibilidad a la excitotoxicidad y la inflamación, que juntamente con una mayor respuesta inflamatoria inducida por daño cerebral, determinan su particular respuesta al daño. En este sentido, no es posible aplicar a neonatos los avances en investigación biomédica realizados en adultos.

Investigaciones en los últimos años en el sistema inmune han sugerido que el estado fisiológico anti-inflamatorio no es una condición resultante de una ausencia de estímulos inflamatorios, sino una consecuencia activa que requiere la participación de diferentes moléculas responsables de mantener esta condición, controlando los potenciales estímulos inflamatorios. En el sistema inmune, los mecanismos de control endógenos que regulan la activación de las células inflamatorias y su perfil pro-inflamatorio incluyen la acción de los receptores reguladores/inhibidores que regulan la activación de las células inflamatorias; las citocinas anti-inflamatorias que regulan la actividad y el fenotipo de las células inflamatorias; y mecanismos de feedback negativos terminadores de las principales vías de transducción de señales inflamatorias.

El objetivo general del grupo en los próximos años es explorar mecanismos reguladores de la neuroinflamación tras hipoxia/isquemia en el cerebro neonatal, con especial atención al estudio de los receptores inmunes reguladores/inhibidores, las citocinas anti-inflamatorias y los mecanismos de feedback negativos reguladores de las vías inflamatorias.

### PRINCIPALES LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Desarrollo postnatal de microglia i astroglia. Respuesta glial e inflamatoria tras daño cerebral neonatal. Mecanismos endógenos reguladores de la respuesta inflamatoria: citocinas anti-inflamatorias y receptores moduladores/inhibidores en células de microglía/macrófagos.

### OBJECTIUS ESTRATÈGICS

El dany cerebral durant el període de desenvolupament perinatal conueix a diversos tipus de malalties neurològiques molt variades, incloent des de déficits cognitius lleus fins a discapacitats severes com la paràlisi cerebral. Actualment, tot i els grans avances en medicina neonatal, no hi ha procediments terapèutics establerts per al tractament de lesions cerebrals perinatales. A diferència del cervell adult, el cervell immadur presenta canvis morfològics i fisiològics com a conseqüència del neurodesenvolupament postnatal. Notablement, aquests esdeveniments del desenvolupament cerebral postnatal influeixen substancialment en la progrésio del dany, de manera que el cervell neonatal mostra una major susceptibilitat a l'excitotoxicitat i la inflamació, que juntament amb una major resposta inflamatòria induïda per el mateix dany cerebral, determinen la seva particular resposta. En aquest sentit, no és possible aplicar a neonats els avances en investigació biomèdica realitzats en adults.

Investigacions en els últims anys en el sistema immunitari han suggerit que l'estat fisiològic anti-inflamatori no és una condició resultant d'una absència d'estímuls inflamatoris, sinó una conseqüència activa que requereix la participació de diferents molècules responsables de mantenir aquesta condició, controlant els possibles estímuls inflamatoris. Al sistema immunitari, els mecanismes de control endònigs que regulen l'activació de les cèl·lules inflamatòries i el seu perfil proinflamatori inclouen l'acció dels receptors reguladors/inhibidors que regulen l'activació de les cèl·lules inflamatòries; les citocines anti-inflamatories que regulen l'activitat i el fenotip de les cèl·lules inflamatòries; i mecanismes de feedback negatius finalitzadors de les principals vies de transducció de senyals inflamatòries. L'objectiu general del grup en els pròxims anys és explorar mecanismes reguladors de la neuroinflamació després d'hipòxia/isquèmia al cervell neonatal, amb especial atenció a l'estudi dels receptors immunitaris reguladors/inhibidors, les citocines anti-inflamatories i els mecanismes de feedback negatius reguladors de les vies inflamatòries.

### PRINCIPALS LÍNIES D'INVESTIGACIÓ

Desenvolupament postnatal de micròglia i astròglia. Resposta glial i inflamatòria després de dany cerebral neonatal. Mecanismes endònigs reguladors de la resposta inflamatòria: citocines anti-inflamatories i receptors moduladors/inhibidors en cèl·lules de micròglia/macrófags.

**PUBLICATIONS/ PUBLICACIONES/ PUBLICACIONS****Campuzano O, Castillo-Ruiz MM, Acarin L, Castellano B, Gonzalez B.**

Decreased myeloperoxidase expressing cells in the aged rat brain after excitotoxic damage.

Exp Gerontol. 2011; 46(9):723-30.

Impact factor 3.804

**Campuzano O, Castillo-Ruiz MM, Acarin L, Castellano B, Gonzalez B.**

Increased levels of proinflammatory cytokines in the aged rat brain attenuate injury-induced cytokine response after excitotoxic damage.

J Neurosci Res. 2009; 87(11):2484-97.

Impact factor 2.958

**Gonzalez P, Burgaya F, Acarin L, Peluffo H, Castellano B, Gonzalez B.**

Interleukin-10 and interleukin-10 receptor-I are upregulated in glial cells after an excitotoxic injury to the postnatal rat brain.

J Neuropathol Exp Neurol. 2009; 68(4):391-403.

Impact factor 4.190

**Campuzano O, Castillo-Ruiz MM, Acarin L, Castellano B, Gonzalez B.**

Distinct pattern of microglial response, cyclooxygenase-2, and inducible nitric oxide synthase expression in the aged rat brain after excitotoxic damage.

J Neurosci Res. 2008; 86(14):3170-83.

Impact factor 2.958

**Viloslada P, Moreno B, Melero I, Pablos JL, Martino G, Uccelli A, Montalban X, Avila J, Rivest S, Acarin L, Appel S, Khouri SJ, McGeer P, Ferrer I, Delgado M, Obeso J, Schwartz M.**

Immunotherapy for neurological diseases.

Clin Immunol. 2008; 128(3):294-305.

Impact factor 3.932

**Faiz M, Acarin L, Villapol S, Schulz S, Castellano B, Gonzalez B.**

Substantial migration of SVZ cells to the cortex results in the generation of new neurons in the excitotoxically damaged immature rat brain.

Mol Cell Neurosci. 2008; 38(2):170-82.

Impact factor 3.861

**Villapol S, Acarin L, Faiz M, Castellano B, Gonzalez B.**

Survivin and heat shock protein 25/27 colocalize with cleaved caspase-3 in surviving reactive astrocytes following excitotoxicity to the immature brain.

Neuroscience. 2008; 153(1):108-19.

Impact factor 3.215

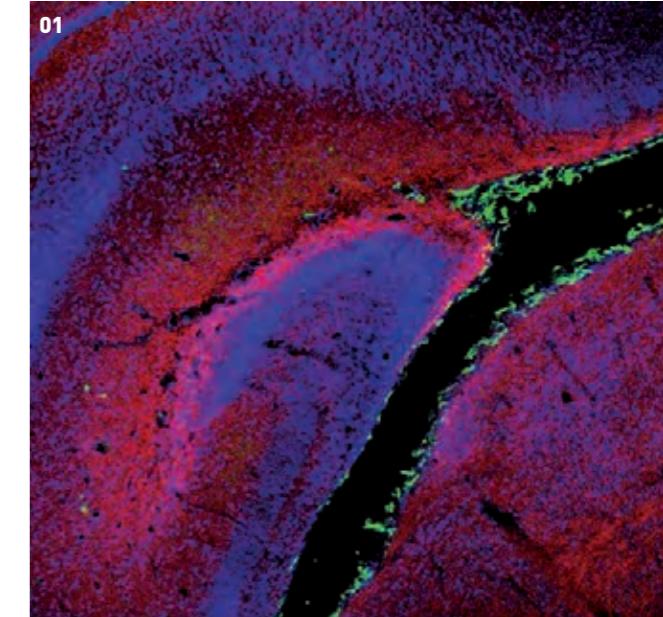
**RESEARCH PROJECTS/ PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN/ PROJECTES D'INVESTIGACIÓ****Title/ títol: Neonatal HI injury—Modulation of Triggering Receptor expressed in Myeloid cells 2 by Gene Transfer as Novel Neuroprotective Estrategy For Neonatal Hypoxic Ischemic Brain Injury Using Behavioural Outcome as Readout****Funded by/ finançado por/ finançat per:** Marie Curie action for International incoming fellows (IIF2009) (253110)**Duration/ duración/ duració:** 2011-2013**Amount/ importe/ import:** 160.000 €**Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal:** Laia Acarin Pérez-Simó**Title/ títol/ títol: Endogenous Mechanisms Modulating Inflammation, a New Perspective for Neuroprotection after Hypoxia / Ischemia Neonatal****Funded by/ finançado por/ finançat per:** Ministerio de Ciencia e Innovación (BFU2009-08805)**Duration/ duración/ duració:** 2010-2012**Amount/ importe/ import:** 90.000 €**Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal:** Laia Acarin Pérez-Simó**Title/ títol/ títol: Endogenous Mechanisms Regulating the Inflammatory Response Associated to Damage to the CNS: lessons From the Neonatal Brain****Funded by/ finançado por/ finançat per:** Ministerio de Ciencia e Innovación (BFU2008-00428)**Duration/ duración/ duració:** 2008-2009**Amount/ importe/ import:** 30.000 €**Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal:** Laia Acarin Pérez-Simó**01. NEONATAL****HIPPOCAMPUS.** Double immunohistochemistry was performed to detect the CD200 ligand (Red, conjugated with Alexa 568) and the immune receptor CD200R (Green, conjugated with Alexa 488) and nuclear contrast with DAPI (blue). Confocal laser microscopy./**HIPOCAMPO NEONATAL.**

Marcaje inmunohistoquímico triple con el ligando CD200 (Rojo, marcaje con Alexa 568), el receptor inmune CD200R (verde, marcaje con alexa 488) y contraste nuclear con DAPI (azul oscuro, marcaje con Cy5.5) i contraste nuclear con DAPI (azul claro). Imagen microscopia confocal./

**Resposta glial a hipòxia-isquèmia a l'hipocamp neonatal.**

Marcatge immunohistoquímic triple amb pSTAT3 (vermell, marcatge amb Alexa 568), GFAP per la demostració d'astròcits (verd, marcatge amb Alexa 488), lectina del teomàquet per la demostració de cèl.lules de microglia/macròfags (blau fosc, marcatge amb Cy5.5) i contrast nuclear amb DAPI (blau clar).

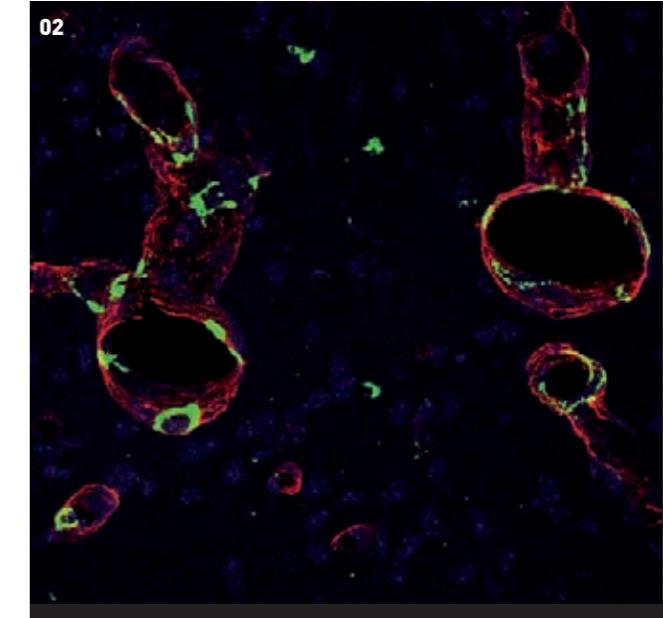
Imagen microscopia confocal. microglia/macròfags (blau fosc, marcatge amb Cy5.5) i contrast nuclear amb DAPI (blau clar). Imatge microscopia confocal.

**01****02. Perivascular macrophages in blood vessels.**

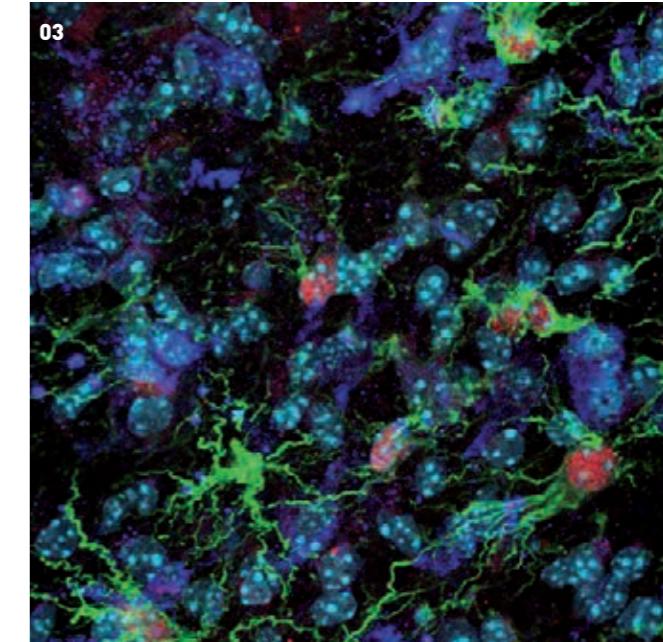
Double immunohistochemistry was performed to detect blood vessel using laminin (Red, conjugated with Alexa 568) and the immune receptor CD200R (Green, conjugated with Alexa 488). Confocal laser microscopy./

**Macròfags perivasculars en vasos sanguíneos.**

Marcatge immunohistoquímic amb laminina (vermell, marcatge amb Alexa 568) i el receptor inmune CD200R (verde, marcatge amb Alexa 488). Imatge microscopia confocal.

**02****03. Glial Response to hypoxia-ischemia in neonatal hippocampus.**

Triple immunohistochemistry was performed to detect pSTAT3 (Red, conjugated with Alexa 568), GFAP for astrocytes staining (Green, conjugated with Alexa 488), Tomato lectin for microglia/macrophages detection (Dark blue, conjugated with Cy5.5) and

**03**



## BBG - Glial Research Team

BBG - Grupo de Investigació en Células Gliales/ BBG – Grup d’Investigació en Cel·lules Glials

Principal investigators/ Investigadores principales/ Investigadors principals

Bernardo Castellano López  
Profesor/ Catedrático de universidad numerario/ Catedràtic d'universitat numerari

Berta González de Mingo  
Professor/ Catedrática de universidad/ Catedràtica d'universitat numeraria

Group members/ Miembros del grupo/ Membres del grup

Beatriz Almolda Ardid  
Postdoctoral fellow/ Investigadora postdoctoral/ Investigadora postdoctoral

Isabella Appiah  
Research technician/ Técnico de laboratorio/ Tècnic de laboratori

Iliana Barrera Sánchez  
Postdoctoral fellow/ Investigadora postdoctoral/ Investigadora postdoctoral

Anna Camps Puig  
Assistant professor/ Professora associada/ Profesora asociada

Ishar Dalmau Santamaría  
Assistant professor/ Profesor asociado/ Profesor associat

Carmen de Labra Pinedo  
Postdoctoral fellow/ Investigadora postdoctoral/ Investigadora postdoctoral

Miguel A. Martí García  
Research technician/ Técnico de laboratorio/ Tècnic de laboratori

Valentín Martín Pérez  
Assistant professor/ Profesor asociado/ Profesor associat

Nadia Villacampa Pérez  
Ph.D. student/ Becaria predoctoral F.P.I/ Becaria predoctoral F.P.I

### STRATEGIC OBJECTIVES

- To identify the signals modulating the activation of glial cells in different paradigms.
- To identify the signaling pathways that may be a putative interaction-target to prevent neurodegeneration and promote regeneration.
- To identify the presence of antigen presenting cells (APCs) in the CNS under both normal and pathological conditions.
- To identify the signals involved in regulating the inflammatory and immune responses in the CNS.

### MAIN RESEARCH LINES

1. Study of differential signalling and molecular mechanisms involved in modulating the activation, proliferation and glial cell death in different experimental models of innate and acquired immunity: excitotoxic injury, facial nerve axotomy, deafferentation of the dentate fascia of the hippocampus, induction experimental autoimmune encephalopathy (EAE), etc.
2. Characterization of the putative involvement of glial cells in the modulation of the inflammatory and immune responses. We are especially interested in studying the regulation exerted by microglial cells, macrophages and dendritic cells in the regulation of the infiltration, activation, proliferation, anergy and apoptosis of lymphocytes. These studies were developed in Lewis rats and in transgenic mice that over-express inflammatory (IL6) and anti-inflammatory (IL10) cytokines.
3. Study of changes in the expression of extracellular matrix molecules and their cellular receptors, integrins in neurons and glial cells in different paradigms of brain damage including exotoxicity, axotomy and EAE in normal rats and mice, as well as in transgenic mice over-expressing IL6 and IL10.
4. Interaction with the mechanisms that regulate CNS expression of enzymes and inflammatory cytokines from glial origin through the use of drugs that inhibit the transcription factors involved in the activation of microglia and astroglia, in order to reduce secondary neuronal death subsequent to experimental injury.
5. Evaluation of the possible use of molecular complexes from non-viral origin as vectors in gene therapy strategies to promote neuroprotection.

### OBJETIVOS ESTRATÉGICOS

- Identificar las señales que controlan la activación de las células gliales en diferentes paradigmas.
- Identificar las vías de señalización que pueden ser una posible diana de interacción para evitar la neurodegeneración y promover la regeneración.
- Identificar la presencia de células presentadoras de antígenos en el SNC tanto en condiciones normales como patológicas.
- Identificar las señales que intervienen en la regulación de la respuesta inflamatoria e inmunitaria en el SNC.

### 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 en diferentes modelos experimentales de inmunidad innata y adquirida: lesiones excitotóxicas, axotomía del nervio facial, deafferentación de la fascia dentada del hipocampo, inducción de encefalopatía autoinmune experimental (EAE), etc.

2. Implicación de las células gliales en la regulación de la respuesta inflamatoria e inmunitaria asociadas.

Especialmente estamos interesados en estudiar la regulación que ejercen las células microgliales, macrófagos y células dendríticas en la modulación de la entrada, activación, proliferación, anergia y apoptosis de linfocitos infiltrados. Estos estudios los desarrollamos en rata Lewis y también en ratones transgénicos que sobreexpresan citocinas inflamatorias (IL6) y antiinflamatorias (IL10).

3. Estudio de 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 EAE en ratas y ratones normales y también en ratones transgénicos que sobreexpresan IL6 e IL10.

4. Interacción con los mecanismos que regulan en el SNC la expresión de enzimas y citocinas inflamatorias de origen glial mediante la utilización de fármacos inhibidores de los factores de transcripción implicados en la activación de microglia y astroglia, con el objeto de reducir la muerte neuronal secundaria subsiguiente a una lesión experimental.

5. Evaluación de la posible utilización de complejos moleculares de origen no-vírico como vectores en estrategias de terapia génica para promover la neuroprotección.

### OBJECTIUS ESTRATÈGICS

- Identificar els senyals que controlen l'activació de les cèl·lules glials en diferents paradigmes.
- Identificar les vies de senyalització que poden ser una possible diana d'interacció per evitar la neurodegeneració i promoure la regeneració.
- Identificar la presència de cèl·lules presentadores d'antígens en el SNC tant en condicions normals com patològiques.
- Identificar les senyals que intervenen en la regulació de la resposta inflamatòria i immunitària en el SNC.

### PRINCIPALS LÍNIES D'INVESTIGACIÓ

1. Estudi de la senyalització diferencial i mecanismes moleculars implicats en la modulació de l'activació, proliferació i mort de les cèl·lules glials en diferents models experimentals d'immunitat innata i adquirida: lesions excitotòxiques, axotomia del nervi facial, desaferentització de la fàscia dentada de l'hipocamp, inducció d'encefalopatia autoimmune experimental (EAE), etc.

2. Implicació de les cèl·lules glials en la regulació de la resposta inflamatòria i immunitària associada. Especialment estem interessats en estudiar la regulació que exerceixen les cèl·lules microglials, macròfags i

cèl·lules dendrítiques en la modulació de l'entrada, activació, proliferació, anergia i apoptosi de limfòcits infiltrats. Aquests estudis els desenvolupem en rata Lewis i també en ratolins transgènics que sobreexpressen citocines inflamatòries (IL6) i antiinflamatòries (IL10).

**3. Estudi dels canvis en l'expressió de molècules de la matriu extracel·lular i dels seus receptors cel·lulars, les integrines, en neurones i cèl·lules glials en diferents paradigmes de dany cerebral: excitotoxicitat, axotomia i EAE en rates i ratolins normals i també en ratolins transgènics que sobreexpressen IL6 i IL10.**

**4. Interacció amb els mecanismes que regulen en el SNC l'expressió d'enzims i citocines inflamatòries d'origen glial mitjançant la utilització de fàrmacs inhibidors dels factors de transcripció implicats en l'activació de micròglia i astròglia, per tal de reduir la mort neuronal secundària subsegüent a una lesió experimental.**

**5. Avaluació de la possible utilització de complexos moleculars d'origen no-víric com a vectors en estratègies de teràpia gènica per promoure la neuroprotecció.**

#### PUBLICATIONS/ PUBLICACIONES/ PUBLICACIONES

**Almolda B, Costa M, Montoya M, González B, Castellano B.**  
Increase in Th17 and T-reg Lymphocytes and Decrease of IL22 Correlate with the Recovery Phase of Acute EAE IN Rat. PLoS One. 2011; 6(11). Impact factor 4.411

**Campuzano O, Castillo-Ruiz MM, Acarin L, Gonzalez B, Castellano B.**  
Decreased myeloperoxidase expressing cells in the aged rat brain after excitotoxic damage. Exp Gerontol. 2011; 46(9): 723-30. Impact factor 3.804

**Almolda B, González B, Castellano B.**  
Antigen presentation in EAE: role of microglia, macrophages and dendritic cells. Front . Biosci. 2011; 16: 1157-71. Impact factor 4.048

**Kendall GS, Hirstova M, Horn S, Dafou D, Acosta-Saltos A, Almolda B, Zbarsky V, Rumajogee P, Heuer H, Castellano B, Pfeffer K, Nedospasov SA, Peebles DM, Raivich G.**  
TNF gene cluster deletion abolishes lipopolysaccharide-mediated sensitization of the neonatal brain to hypoxic ischemic insult. Lab Invest. 2011; 91(3): 328-41. Impact factor 4.405

**Almolda B, González B, Castellano B.**  
Activated microglial cells acquire an immature dendritic cell phenotype and may terminate the immune response in an acute model of EAE. J Neuroimmunol. 2010; 223(1-2): 39-54. Impact factor 2.901

**Romero E, Guaza C, Castellano B, Borrell J.**  
Ontogeny of sensorimotor gating and immune

impairment induced by prenatal immune challenge in rats: implications for the etiopathology of schizophrenia. Mol Psychiatry. 2010; 15(4): 372-83. Impact factor 15.470

**Almolda B, Costa M, Montoya M, González B, Castellano B.**  
CD4 microglial expression correlates with spontaneous clinical improvement in the acute Lewis rat model. J Neuroimmunol. 2009; 209(1-2): 65-80. Impact factor 2.901

**Campuzano O, Castillo-Ruiz MM, Acarin L, Castellano B, Gonzalez B.**  
Increased levels of proinflammatory cytokines in the aged rat brain attenuate injury-induced cytokine response after excitotoxic damage. J Neurosci Res. 2009; 87(11): 2484-97. Impact factor 2.958

**Gonzalez P, Burgaya F, Acarin L, Peluffo H, Castellano B, Gonzalez B.**  
Interleukin-10 and interleukin-10 receptor-1 are upregulated in glial cells after an excitotoxic injury to the postnatal rat brain. J Neuropathol Exp Neurol. 2009; 68(4): 391-403. Impact factor 4.190

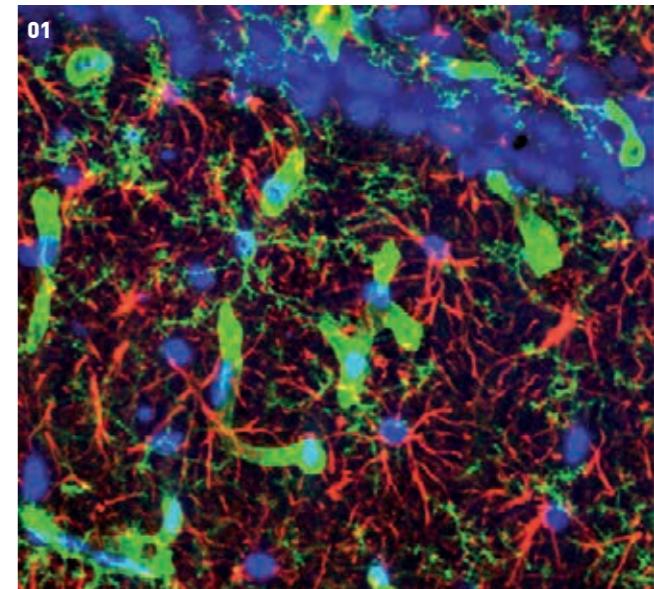
**Campuzano O, Castillo-Ruiz MM, Acarin L, Castellano B, Gonzalez B.**  
Distinct pattern of microglial response, cyclooxygenase-2, and inducible nitric oxide synthase expression in the aged rat brain after excitotoxic damage. J Neurosci Res. 2008; 86(14): 3170-83. Impact factor 2.958

**Faiz M, Acarin L, Villapol S, Schulz S, Castellano B, Gonzalez B.**  
Substantial migration of SVZ cells to the cortex results in the generation of new neurons in the excitotoxically damaged immature rat brain. Mol Cell Neurosci. 2008; 38(2): 170-82. Impact factor 3.861

**Villapol S, Acarin L, Faiz M, Castellano B, Gonzalez B.**  
Survivin and heat shock protein 25/27 colocalize with cleaved caspase-3 in surviving reactive astrocytes following excitotoxicity to the immature brain. Neuroscience. 2008; 153 (1): 108-19. Impact factor 3.215

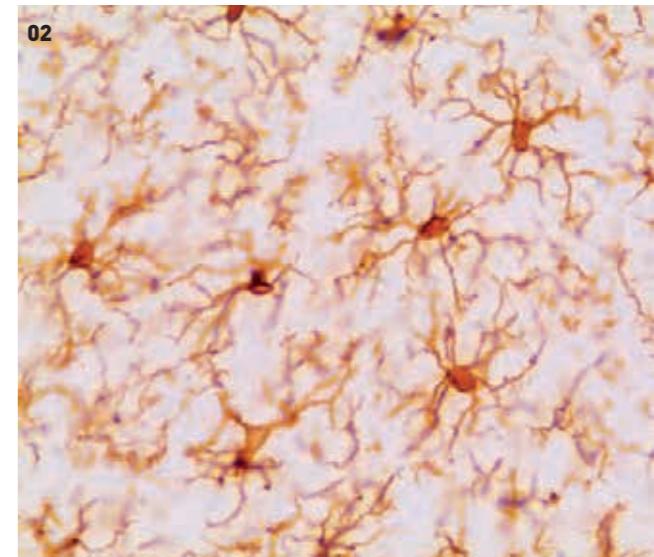
**RESEARCH PROJECTS/ PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN/ PROJETES D'INVESTIGACIÓ**  
**Title/ título/ títol:** Characterization of Cell Subpopulations of Microglia/ Macrophages of the CNS May Modulate Lymphocyte Function in Inflammatory and Anti-inflammatory Microenvironments  
**Funded by/ financiado por/ finançat per:** Ministerio de Ciencia e Innovación (BFU2008-04407/BFI)  
**Duration/ duración/ duració:** 2009-2011  
**Amount/ importe/ import:** 310.970 €  
**Principal investigator/ Main researcher/ investigador principal/ investigador principal:** Bernardo castellano

**Title/ título/ títol:** Putative Neuroprotective Potential of Fluorinated Salicylates Treatment in Two Animal Models of Multiple Sclerosis  
**Funded by/ financiado por/ finançat per:** Fundación La Marató de TV3  
**Duration/ duración/ duració:** 2006-2010  
**Amount/ importe/ import:** 185.211 €  
**Principal investigator/ Main researcher/ investigador principal/ investigador principal:** Berta González de Mingo



**01. Rat hippocampus process by histochemical and immunohistochemical techniques using immunofluorescence fluorochromes. The staining correspond to astrocytes in red (anti-GFAP antibody), in green the ramified microglial cells and blood vessels (lectin histochemistry). Also the nuclei of glial cells, endothelial cells and neurons are shown in blue (DAPI counterstaining). The blue band corresponds to neuronal cell bodies of CA1 in the hippocampus./** Muestra del hipocampo de la rata procesada mediante técnicas histoquímicas e inmunohistoquímicas mediante fluorocromos. inmunofluorescentes y donde se observa en rojo los astrocitos (anticuerpos contra GFAP) y en verde las células de microglia ramificadas y los vasos sanguíneos (técnica histoquímica de la lectina de tomate). Se observa también en azul los núcleos de células gliales, de las células endoteliales y de las neuronas (contraste con DAPI). La banda azul corresponde al estrato de somas neuronales de la CA1 del hipocampo./

**02. Mouse cerebral cortex section process with antibodies against Iba1, a marker of microglia./** Sección de corteza cerebral del ratón inmunoprocesada con anticuerpos contra Iba1, un marcador de células de microglia./



# 03

Group leader/ Coordinador del grupo/  
Coordinador del grup

Joan X. Comella  
Carnicé

Principal investigators/ Investigadores  
principales/ Investigadors principals

Joan X. Comella Carnicé  
Víctor J. Yuste Mateos

# Cell Signaling and Apoptosis

Ref: SGR2009-0346

Señalización Celular y Apoptosis/  
Senyalització Cel·lular i Apoptosi





## Death Receptor Antagonists in the Physiology and Pathology of the Nervous System

Antagonistas de Receptores de Muerte en la Fisiología y Patología del Sistema Nervioso/ Antagonistes de Receptores de Mort en la Fisiología i Patologia del Sistema Nerviós

Principal investigator/ Investigador principal/ Investigador principal

Joan X. Comella Carnicé  
Professor/ Catedrático de universidad numerario/ Catedrático d'universitat numerari

Group members/ Miembros del grupo/ Membres del grup

Paulina Carriba Domínguez  
CIBERNED researcher/ Investigador CIBERNED/ Investigador CIBERNED

Joaquín López Soriano  
CIBERNED researcher/ Investigador CIBERNED/ Investigador CIBERNED

Fernando Marqués  
Fernández Ph.D. student/ Becario de investigación/ Becari d'investigació

Rana Moubarak Juan de la Cierva researcher/ Investigador Juan de la Cierva/ Investigador Juan de la Cierva

Laura Planells Ferrer Ph.D. student/ Becaria de investigación/ Becària d'investigació

Stéphanie Reix CIBERNED researcher/ Investigador CIBERNED/ Investigador CIBERNED

Jorge Urresti Ibáñez Ph.D. student/ Becario de investigación/ Becari d'investigació

### STRATEGIC OBJECTIVES

Apoptotic cell death contributes to body homeostasis by controlling the cell number. 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 (like 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 NFkB 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.

### MAIN RESEARCH LINES

1. To characterize the mechanism of death receptor antagonism of FAIM-L, lifeguard and FLIP in the nervous system through techniques that either increase or

decrease their 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. To 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. To analyse how TNFR1 activates ERK/MAPK and PI3K/Akt intracellular signalling pathways and the relationship to neuronal survival, differentiation and death.

### OBJETIVOS ESTRATÉGICOS

La muerte celular apoptótica contribuye a la homeostasis del organismo controlando el número de células. Este tipo de muerte está finamente regulada por la activación de enzimas llamadas caspasas. Las caspasas se activan cuando se libera citocromo c del espacio intermembrana mitocondrial, o mediante la activación de receptores de membrana conocidos como receptores de muerte (Fas o TNFR1, por ejemplo). Nuestro interés se centra en caracterizar los mecanismos que regulan la muerte neuronal inducida por estos receptores. Asimismo, queremos estudiar la relevancia fisiológica de los antagonistas intracelulares de estos receptores: lifeguard, FAIM-L y FLIP. Otro aspecto importante de nuestra investigación se centra en caracterizar los efectos de la activación del factor de transcripción NFkB (promovido por la acción de receptores de muerte) en la prevención de la muerte apoptótica inducida por estos receptores. El conocimiento de estos mecanismos permitiría comprender la patogénesis de enfermedades neurodegenerativas como Alzheimer o Parkinson, y permitiría abrir nuevas estrategias terapéuticas.

### PRINCIPALES LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

1. Caracterización de los mecanismos de acción de los antagonistas de receptores de muerte FAIM-L, lifeguard y FLIP en sistema nervioso, mediante el uso de técnicas que incrementen o reduzcan sus niveles intracelulares. Además, buscamos moléculas capaces de interactuar físicamente con Lifeguard o FAIM-L (por la técnica "two hybrid") que expliquen su mecanismo de acción.
2. Validación funcional de la activación de NFkB por TNFR1 como estrategia antiapoptótica en el sistema nervioso. Analizaremos genes antiapoptóticos que son dependientes de la activación transcripcional de NFkB y que puedan antagonizar la activación de TNFR1. Además, analizaremos cómo la mitocondria o la activación de JNK participan en la muerte celular inducida por TNF.
3. Análisis de la activación de las vías de señalización ERK/MAPK y PI3K/Akt por TNFR1, y su relación con los procesos de supervivencia, diferenciación y muerte neuronales.

### OBJECTIUS ESTRATÈGICS

La mort cel·lular apoptòtica contribueix a l'homeòstasi de l'organisme controlant el nombre de cèl·lules. Aquest tipus de mort està finament regulada per l'activació d'enzims anomenats caspases. Les caspases s'activen quan s'allibera citocrom c de l'espai intermembrana mitocondrial, o mitjançant l'activació de receptors de membrana coneguts com receptors de mort (Fas o TNFR1, per exemple). El nostre interès se centra en caracteritzar els mecanismes que regulen la mort neuronal induïda per aquests receptors. Així mateix, volem estudiar la rellevància fisiològica dels antagonistes intracel·lulars d'aquests receptors: lifeguard, FAIM-L i FLIP. Un altre aspecte important de la nostra investigació se centra en caracteritzar els efectes de l'activació del factor de transcripció NFkB (promogut per l'acció de receptors de mort) en la prevenció de la mort apoptòtica induïda per aquests receptors. El coneixement d'aquests mecanismes permetria comprendre la patogènesi de malalties neurodegeneratives com ara Alzheimer o Parkinson, i permetria obrir noves estratègies terapèutiques.

### PRINCIPALS LÍNEES DE RECERCA

1. Caracterització dels mecanismes d'acció dels antagonistes de receptors de mort FAIM-L, lifeguard i FLIP en sistema nerviós, mitjançant l'ús de tècniques que incrementen o redueixin els seus nivells intracel·lulars. A més, cerquem molècules capaces d'interactuar físicament amb Lifeguard o FAIM-L (per la tècnica "two hybrid") que expliquin el seu mecanisme d'acció.
2. Validació funcional de l'activació de NFkB per TNFR1 com estratègia antiapoptòtica en el sistema nerviós. Analitzarem gens antiapoptòtics que són dependents de l'activació transcripcional de NFkB i que puguin antagonitzar l'activació de TNFR1. A més, analitzarem com la mitocondria o l'activació de JNK participen en la mort cel·lular induïda per TNF.
3. Anàlisi de l'activació de les vies de senyalització ERK/MAPK i PI3K/Akt per TNFR1, i la seva relació amb els processos de supervivència, diferenciació i mort neuronals.

### PUBLICATIONS/ PUBLICACIONES/ PUBLICACIONES

McDermott-Roe C, Ye J, Ahmed R, Sun XM, Serafín A, Ware J, Bottolo L, Muckett P, Cañas X, Zhang J, Rowe GC, Buchan R, Lu H, Braithwaite A, Mancini M, Hauton D, Martí R, García-Arumí E, Hubner N, Jacob H, Serikawa T, Zidek V, Papousek F, Kolar F, Cardona M, Ruiz-Meana M, García-Dorado D, Comella JX, Felkin LE, Barton PJ, Arany Z, Pravenec M, Petretto E, Sanchis D, Cook SA. Endonuclease G is a novel determinant of cardiac hypertrophy and mitochondrial function. *Nature*. 2011; 478(7367): 114-8. Impact factor 36.104

Badiola N, Penas C, Miñano-Molina A, Barneda-Zahonero B, Fadó R, Sánchez-Opazo G, Comella JX, Sabriá J, Zhu C, Blomgren K, Casas C, Rodríguez-Alvarez J. Induction of ER stress in response to oxygen-glucose

deprivation of cortical cultures involves the activation of the PERK and IRE-1 pathways and of caspase-12. Cell Death Dis. 2011; 2:e149

**Zhang J, Ye J, Altafaj A, Cardona M, Bahi N, Llovera M, Cañas X, Cook SA, Comella JX, Sanchis D.** EndoG links Bnip3-induced mitochondrial damage and caspase-independent DNA fragmentation in ischemic cardiomyocytes. PLoS One. 2011; 6(3): e17998. Impact factor 4.411

**Garcera A, Mincheva S, Gou-Fabregas M, Caraballo-Miralles V, Lladó J, Comella JX, Soler RM.** A new model to study spinal muscular atrophy: Neurite degeneration and cell death is counteracted by BCL-X(L) overexpression in motoneurons. Neurobiol Dis. 2011; 42(3): 415-26. Impact factor 5.121

**Georgieva MV, de Pablo Y, Sanchis D, Comella JX, Llovera M.** Ubiquitination of TrkA by Nedd4-2 regulates receptor lysosomal targeting and mediates receptor signaling. J Neurochem. 2011; 117(3): 479-93. Impact factor 4.337

**Moubarak RS, Solé C, Pascual M, Gutierrez H, Llovera M, Pérez-García MJ, Gozzelino R, Segura MF, Iglesias-Guimaraes V, Reix S, Soler RM, Davies AM, Soriano E, Yuste VJ, Comella JX.** The death receptor antagonist FLIP-L interacts with Trk and is necessary for neurite outgrowth induced by neurotrophins. J Neurosci. 2010; 30(17): 6094-105. Impact factor 7.271

**Zhang J, Bahi N, Llovera M, Comella JX, Sanchis D** Polypyrimidine tract binding proteins (PTB) regulate the expression of apoptotic genes and susceptibility to caspase-dependent apoptosis in differentiating cardiomyocytes. Cell Death Differ. 2009; 16(11): 1460-8. Impact factor 9.050

**Badiola N, Malagelada C, Llecha N, Hidalgo J, Comella JX, Sabriá J, Rodríguez-Alvarez J.** Activation of caspase-8 by tumour necrosis factor receptor 1 is necessary for caspase-3 activation and apoptosis in oxygen-glucose deprived cultured cortical cells. Neurobiol Dis. 2009; 35(3): 438-47. Impact factor 5.121

**Gou-Fabregas M, Garcera A, Mincheva S, Perez-Garcia MJ, Comella JX, Soler RM.** Specific vulnerability of mouse spinal cord motoneurons to membrane depolarization. J Neurochem. 2009; 110(6): 1842-54. Impact factor 4.337

**Gomez-Lazaro M, Galindo MF, Concannon CG, Segura MF, Fernandez-Gomez FJ, Llecha N, Comella JX, Prehn JH, Jordan J.** 6-Hydroxydopamine activates the mitochondrial apoptosis pathway through p38 MAPK-mediated, p53-independent activation of Bax and PUMA. J Neurochem. 2008; 104(6): 1599-612. Impact factor 4.337

**Sanchis D, Llovera M, Ballester M, Comella JX.** An alternative view of apoptosis in heart development and disease. Cardiovasc Res. 2008; 77(3): 448-51. Impact factor 6.051

**de Pablo Y, Pérez-García MJ, Georgieva MV, Sanchis D, Lindqvist N, Soler RM, Comella JX, Llovera M.** Tyr-701 is a new regulatory site for neurotrophin receptor TrkA trafficking and function. J Neurochem. 2008; 104(1): 124-39. Impact factor 4.337

**Pérez García MJ, De Pablo Y, Llovera M, Comella J.X., Soler R.M.** Calmodulin kinase IV regulates neuronal survival through the Phosphatidylinositol 3-kinase/Protein Kinase B pathway. J. Biol. Chem. 2008; 283: 4133-4144. Impact factor 5.328

**Gozzelino R, Sole C, Llecha N, Segura MF, Moubarak RS, Iglesias-Guimaraes V, Perez-Garcia MJ, Reix S, Zhang J, Badiola N, Sanchis D, Rodriguez-Alvarez J, Trullas R, Yuste VJ, Comella JX.** BCL-XL regulates TNF- $\beta$ -mediated cell death independently of NF- $\kappa$ B, FLIP and IAPs. Cell Research 18:1020-1036, 2008. Impact factor 9.417

**Encinas M, Rozen EJ, Dolcet X, Jain S, Comella JX, Milbrandt J, Johnson EM Jr.** Analysis of Ret knockin mice reveals a critical role for B-Raf, but not PI 3-K, in neurotrophic factor-induced survival of sympathetic neurons. Cell Death Differ. 2008; 15(9): 1510-21. Impact factor 9.050

**David MD, Yeramian A, Duñach M, Llovera M, Cantí C, de Herreros AG, Comella JX, Herreros J.**  $\beta$ -catenin phosphorylation by Neurotrophins and Hepatocyte Growth Factor signaling regulates axon morphogenesis. J Cell Sci. 2008; 121: 2718-30. Impact factor 6.290

**Marler KJ, Becker-Barroso E, Martínez A, Llovera M, Wentzel C, Poopalasundaram S, Hindges R, Soriano E, Comella J, Drescher U.** A TrkB - ephrinA interaction controls retinal axon branching and synaptogenesis. J Neurosci. 2008; 28(48): 12700-12. Impact factor 7.271

## RESEARCH PROJECTS/ PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN/ PROJECTES D'INVESTIGACIÓ

**Project Title/** título del proyecto/ **títol del projecte:**

**Activación Glial en el Proceso Neuroinflamatorio: una Potencial Diana Terapéutica para la Enfermedad de Alzheimer**

**Funded by/** financiado por/ **finançat per:**

CIBERNED (Proyectos Cooperativos)

**Duration/** duración/ **duració:** 2010 - 2012.

**Amount/ importe/ import:** 250.000 € (40.000 € para el subproyecto de Joan Comella)

**Principal investigator/** investigador principal/ **investigador principal:** Francisco Javier Vitorica Fernández (Universidad de Sevilla)

**Project Title/** título del proyecto/ **títol del projecte:**

**Senyalització Cel·lular i Apoptosi**

**Funded by/** financiado por/ **finançat per:** Generalitat de Catalunya – Direcció General de Recerca - Convocatòria de Suport al Grups de Recerca (SGR2009-346)

**Duration/** duración/ **duració:** 2009 - 2012.

**Amount/ importe/ import:** 45.760 €

**Principal investigator/** investigador principal/ **investigador principal:** Joan X. Comella Carnicé

**Project Title/** título del proyecto/ **títol del projecte:**

**Paper de la Proteïna Extracel·lular Reelin en l'Estudi**

**Cognoscitu i a la Patogènesi de la Malaltia d'Alzheimer**

**Funded by/** financiado por/ **finançat per:** Caixa Catalunya Obra Social

**Duration/** duración/ **duració:** 2008 - 2010.

**Amount/ importe/ import:** 75.000 € /año (25.000 € /año a Joan Comella)

**Principal investigator/** investigador principal/ **investigador principal:** Eduardo Soriano (PCB/UB) (UX. Comella por la UAB)

**Title/** título/ **títol:** Laboratorio de Señalización

**Celular i Apoptosis**

**Funded by/** financiado por/ **finançat per:** CIBERNED (ISCIPI)

**Duration/** duración/ **duració:** 2007 - 2011

**Principal investigator/** investigador principal/ **investigador principal:** Joan X. Comella Carnicé

**Project Title/** título del proyecto/ **títol del projecte:**

**Caracterización del Proceso de Muerte Neuronal inducido por el Factor de Necrosis Tumoral**

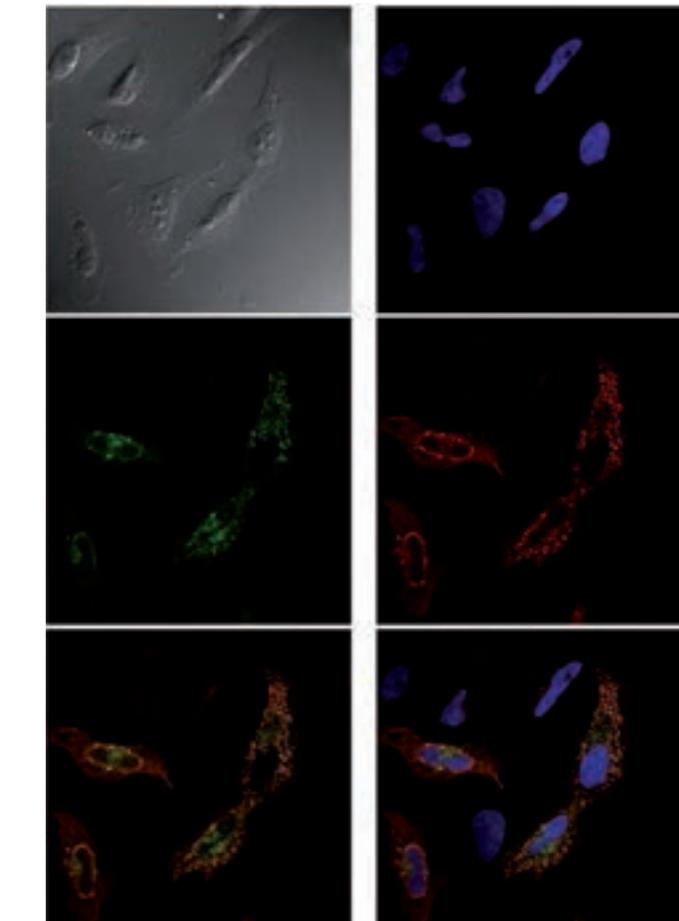
**Funded by/** financiado por/ **finançat per:** Dirección General de Investigación – Ministerio de Educación y Ciencia (SAF2007\_60287)

**Duration/** duración/ **duració:** 2007-2010

**Amount/ importe/ import:** 143.000 €

**Principal investigator/** investigador principal/ **investigador principal:** Joan X. Comella Carnicé

HeLa cells transfected with a GFP-LFG-FLAG plasmid. The immunostaining with antibody detecting C-terminus FLAG shows the distribution of LFG in the cytoplasm of the HeLa cells. This staining is colocalised with the N-terminus-fused GFP expression as control of the integrity of the protein./ Células HeLa transfectadas con un plásmido GFP-LFG-FLAG. La inmunotinción con anticuerpo contra el FLAG C-terminal muestra la distribución de LFG en el citoplasma de las células HeLa. La tinción colocaliza con la GFP unida al extremo N-terminal, expresada como control de integridad de la proteína./ Cél·lules HeLa transfectades amb un plàsmid GFP-LFG-FLAG. La immunotinció amb anticòs contra el FLAG C-terminal mostra la distribució de LFG en el citoplasma de les cèl·lules HeLa. La tinció colocalitza amb la GFP unida a l'extrem N-terminal, expressada com a control d'integritat de la proteïna.





## Cell Death, Senescence and Survival

Muerte Celular, Senescencia y Supervivencia/ Mort Cel·lular, Senescència i Supervivència

Principal investigator/ Investigador principal/ Investigador principal

Victor J. Yuste Mateos  
Ramón y Cajal research/  
Investigador Ramón y Cajal/  
Investigador Ramón y Cajal

Group members/ Miembros del grupo/ Membres del grup

Elisenda Casanelles Abella  
Ph.D. student/ Becaria de investigación/ Becària d'investigació

Gisela Gabernet Garriga  
Graduate student/ Alumno interno de investigación/ Alumne intern d'investigació

Mercè Garcia Belinchon  
PhD. student (FPI)/ Becaria de investigación (FPI)/ Becària d'investigació (FPI)

Estel Gil Guiñon Postdoctoral fellow/ Investigadora postdoctoral/ Investigadora postdoctoral

Victoria Iglesias Guimarais  
Ph.D. student (FPI)/ Becaria predoctoral (FPI)/ Becària predoctoral (FPI)

Maria Sánchez Osuna  
Master student/ Estudiante de máster/ Estudiant de màster

### STRATEGIC OBJECTIVES

1. To establish which chemical compounds are the most efficient inducing cell death in glioblastoma multiform cells (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.

### 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 sensitive. 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.

### OBJETIVOS ESTRATÉGICOS

1. Determinar qué compuestos químicos son los más eficientes para inducir la muerte celular en líneas celulares humanas derivadas de glioblastoma multiforme (GBM) qué tipo de muerte celular es provocada.
2. Verificar la existencia de una vía principal y común entre todas las drogas tóxicas, y analizar los diferentes componentes de esta vía para fijar los principales protagonistas de ambas líneas celulares y los tumores primarios.
3. Con el objetivo de estudiar el potencial terapéutico de los fármacos descritos anteriormente, se analizarán los efectos y los mecanismos moleculares implicados en la inducción de muerte celular en los cultivos primarios.
4. Se llevará a cabo un estudio in vitro para responder si hay una respuesta fagocítica y / o estimulada por las células GBM que han sido sensibles a diferentes estímulos apoptóticos.

### PRINCIPALES LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

**Análisis de los mecanismos implicados en la resistencia contra la apoptosis desencadenada por la muerte de los receptores en las células de glioblastoma multiforme**

El objetivo fundamental del proyecto se basa en el estudio de los mecanismos moleculares implicados, y aún no caracterizados, en la resistencia inherente de las células de glioblastoma multiforme (GBM) a la citotoxicidad mediada por TRAIL. Los datos obtenidos en diferentes laboratorios son decepcionantes: la mayoría de células GBM son resistentes a la apoptosis activada por TRAIL y necesitan la adición de un inhibidor de la síntesis de macromoléculas para ser sensibles. Por esta razón, vamos a estudiar la implicación de los inhibidores endógenos de DISC en la adquisición de esta resistencia, así como el papel que los miembros anti-apoptóticos de la familia Bcl-2 juegan en la-muerte celular inducida por Trail. Por otra parte, vamos a abordar el estudio de la pertinencia de las nucleasas apoptóticas en la regulación de la muerte celular apoptótica mediada por TRAIL.

### OBJECTIUS ESTRATÈGICS

1. Determinar quins compostos químics són els més eficients per induir la mort cel·lular en línies cel·lulars

humanes derivades de glioblastoma multiforme (GBM) quin tipus de mort cel·lular és provocada.

**2. Verificar l'existència d'una via principal i comú entre totes les drogues tòxiques, i analitzar els diferents components d'aquesta via per fixar els principals protagonistas d'ambdues línies cel·lulars i els tumors primaris.**

**3. Amb l'objectiu d'estudiar el potencial terapèutic dels fàrmacs descrits anteriorment, s'analitzaran els efectes i els mecanismes moleculars implicats en la inducció de mort cel·lular en els cultius primaris.**

**4. Es durà a terme un estudi in vitro per respondre si hi ha una resposta fagocítica i/o immunitària estimulada per les cèl·lules de GBM que han estat sensibles a diferents estímuls apoptòtics.**

### PRINCIPALS LÍNIES D'INVESTIGACIÓ

**Anàlisi dels mecanismes implicats en la resistència contra l'apoptosi desencadena per la mort dels receptors en les cèl·lules de glioblastoma multiforme**

L'objectiu fonamental del projecte es basa en l'estudi dels mecanismes moleculars implicats, i encara no caracteritzats, en la resistència inherent de les cèl·lules de glioblastoma multiforme (GBM) a la citotoxicitat mediada per TRAIL. Les dades obtingudes en diferents laboratoris són decebedors: la majoria de cèl·lules GBM són resistentes a l'apoptosi activada per TRAIL i necessiten l'addició d'un inhibidor de la síntesi de macromolècules per a ser sensibles. Per aquesta raó, anem a estudiar la implicació dels inhibidors endògens de DISC en l'adquisició d'aquesta resistència, així com el paper que els membres anti-apoptòtics de la família Bcl-2 juguen a la-muerte cel·lular induïda per Trail. D'altra banda, abordarem l'estudi de la pertinència de les nucleasas apoptòsiques en la regulació de la mort cel·lular apoptòtica mediada per TRAIL.

### PUBLICATIONS/ PUBLICACIONES/ PUBLICACIONES

Pérez-Álvarez S, Iglesias-Guimarais V, Solesio ME, Melero-Fernández de Mera RM, Yuste VJ, Galindo MF, Jordán J.

Methadone induces CAD degradation and AIF-mediated necrotic-like cell death in neuroblastoma cells. Pharmacol Res. 2011; 63(4): 352-60. Impact factor 3.612

Dieker J, Iglesias-Guimarais V, Décosas M, Stevenin J, van der Vlag J, Yuste VJ, Muller S. Early Apoptotic Reorganization of Spliceosomal Proteins Involves Caspases, CAD and Rearrangement of NuMA. Traffic. 2011 Oct 24. doi: 10.1111/j.1600-0854.2011.01307. Impact factor 5.278

López-Royuela N, Pérez-Galán P, Galán-Malo P, Yuste VJ, Anel A, Susín SA, Naval J, Marzo I. Different contribution of BH3-only proteins and caspases to doxorubicin-induced apoptosis in p53-deficient leukemia cells.

Biochem Pharmacol. 2010 Jun 15;79 (12):1746-58.  
Impact factor 4.889

**Artus C, Boujrad H, Bouharroud A, Brunelle MN, Hoos S, Yuste VJ, Lenormand P, Roussel JC, Namane A, England P, Lorenzo HK, Susin SA.**  
AI1 promotes chromatinolysis and caspase-independent programmed necrosis by interacting with histone H2AX. EMBO J. 2010; 29(9):1585-99.  
Impact factor 10.124

**Moubarak RS, Solé C, Pascual M, Gutierrez H, Llovera M, Pérez-García MJ, Gozzelino R, Segura MF, Iglesias-Guimaraes V, Reix S, Soler RM, Davies AM, Soriano E, Yuste VJ, Comella JX.**  
The death receptor antagonist FLIP-L interacts with Trk and is necessary for neurite outgrowth induced by neurotrophins. J Neurosci. 2010; 30(17): 6094-105.  
Impact factor 7.271

**Barbier S, Chatre L, Bras M, Sancho P, Roué G, Virely C, Yuste VJ, Baudet S, Rubio M, Esquerda JE, Sarfati M, Merle-Béral H, Susin SA.**  
Caspase-independent type III programmed cell death in chronic lymphocytic leukemia: the key role of the F-actin cytoskeleton. Haematologica. 2009; 94(4): 507-17.  
Impact factor 6.532

**Ter Avest PC, Fischer K, Mancuso ME, Santagostino E, Yuste VJ, van den Berg HM, van der Born JG.**  
CANAL Study Group. Risk stratification for inhibitor development at first treatment for severe hemophilia A: a tool for clinical practice. J Thromb Haemost. 2008; 6(12): 2048-54.  
Impact factor 5.439

**Gozzelino R, Sole C, Llecha N, Segura MF, Moubarak RS, Iglesias-Guimaraes V, Pérez-García MJ, Reix S, Zhang J, Badiola N, Sanchis D, Rodríguez-Álvarez J, Trullas R, Yuste VJ, Comella JX.**  
BCL-XL regulates TNF-alpha-mediated cell death independently of NF-kappaB, FLIP and IAPs. Cell Res. 2008; 18(10): 1020-36.  
Impact factor 9.417

**Ribas J, Yuste VJ, Garrofé-Ochoa X, Meijer L, Esquerda JE, Boix J.**  
7-Bromoindirubin-3'-oxime uncovers a serine protease-mediated paradigm of necrotic cell death. Biochem Pharmacol. 2008; 76(1): 39-52.  
Impact factor 4.889

#### RESEARCH PROJECTS / PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN / PROJECTES D'INVESTIGACIÓ

**Title/ título/ títol:** Detección de MicroRNAs Implicados en la Resistencia del Glioblastoma Multiforme a TRAIL: Desarrollo de Nuevas Aproximaciones Diagnósticas y Terapéuticas  
**Funded by/ financiado por/ finançat per:** Ministerio de Ciencia e Innovación (subprograma TRACE)  
**Duration/ duración/ duració:** 2010 - 2011  
**Amount/ importe/ import:** 90.266 €  
**Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal:** Víctor J. Yuste Mateos

**Title/ título/ títol:** Senyalització Cel·lular i Apoptosi  
**Funded by/ financiado por/ finançat per:** Generalitat de Catalunya – Conv. de Suport Grups de Recerca (2009SGR346)  
**Duration/ duración/ duració:** 2009 - 2013  
**Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal:** Joan X. Comella Carnicé

**Title/ título/ títol:** Señales Proapoptóticas en el Glioblastoma y Resistencia a TRAIL: la Mitocondria y las Endonucleasas  
**Funded by/ financiado por/ finançat per:** Ministerio de Ciencia e Innovación  
**Duration/ duración/ duració:** 2009 - 2011  
**Amount/ importe/ import:** 91.960 € (més becari FPI)  
**Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal:** Víctor J. Yuste Mateos

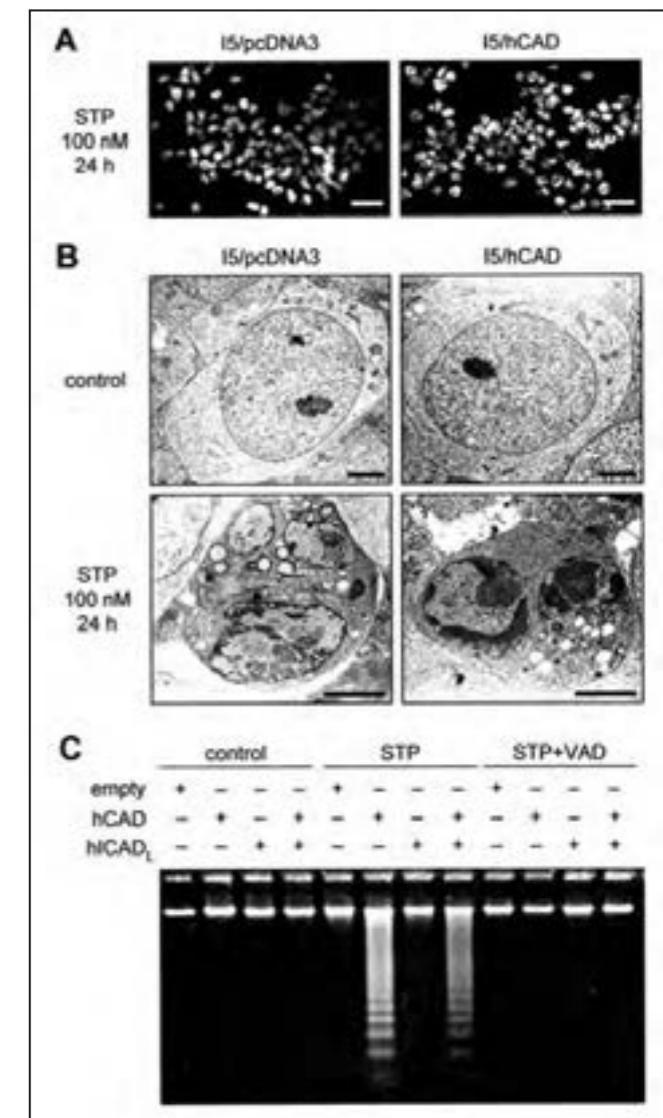
**Title/ título/ títol:** Estudio de la Alteración de las Vías Intracelulares Proapoptóticas en el Glioblastoma Multiforme: Relevancia y Contribución en la Resistencia a la Quimioterapia

**Funded by/ financiado por/ finançat per:** Ministerio de Educación y Ciencia  
**Duration/ duración/ duració:** 2007 - 2008  
**Amount/ importe/ import:** 15.000 €  
**Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal:** Víctor J. Yuste Mateos

**Title/ título/ títol:** Laboratorio de Señalización Celular i Apoptosis

**Funded by/ financiado por/ finançat per:** CIBERNED (ISCIII)  
**Duration/ duración/ duració:** 2007- 2011  
**Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal:** Joan X. Comella Carnicé

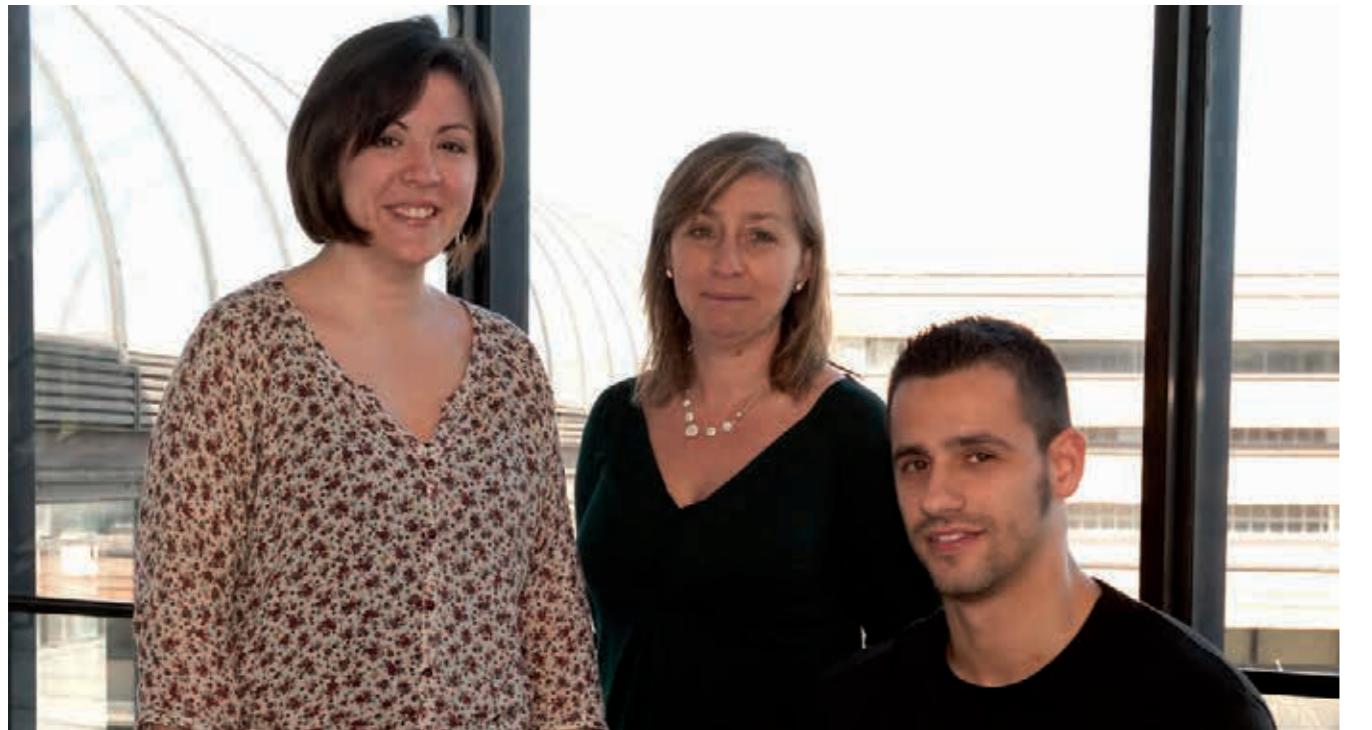
Overexpression of human CAD in IMR-5 cells restores oligonucleosomal DNA degradation and apoptotic nuclear morphology. A and B, IMR-5 cells transfected with empty pcDNA3 (left panels) or with pcDNA3/hCAD (right panels) were treated with 100 nm STP for 24 h [A and bottom panels in B] or left untreated [top panels in B]. Then cells were stained with Hoechst 33258 [A] or included in Durcupan and processed for electron microscopy [B]. Note that STP treatment of hCAD-transfected IMR-5 cells induces a higher chromatin condensation when compared with empty pcDNA3-transfected cells. The bars indicate 20 µm in A and 2 µm in B. C, IMR-5 cells transfected with empty pcDNA3, pcDNA3/hCAD, or pcDNA3/hICADL or double transfected with pcDNA3/hCAD and pcDNA3/hICADL were treated for 12 h with 500 nm STP (STP), 500 nm STP plus 50 µM z-VAD-fmk (STP + VAD), or left untreated [control]. DNA was extracted and analyzed by conventional agarose gel electrophoresis. La expression forzada de CAD humana (hCAD) en células IMR-5 recupera su capacidad tanto para degradar la cromatina en fragmentos de tamaño oligonucleosomal como para generar morfología nuclear apoptótica. A, tinción nuclear con bisbenzimida de Hoechst en células IMR-5 transfecadas con pcDNA3 (panel izquierdo) o con pcDNA3/hCAD (panel derecho) tratadas con 100 nM de STP durante 24 h. B, imágenes de microscopía electrónica mostrando el aspecto de la célula IMR-5, sobre-expresando hCAD (I5/hCAD) o no (I5/pcDNA3), tratadas con 100 nM de STP durante 24 h (paneles inferiores) o cultivadas con el medio de crecimiento de rutina (paneles superiores). Las barras indican 20 µm en A y 2 µm en B. C, células IMR-5 transfecadas con pcDNA3 vacío, pcDNA3/hCAD o pcDNA3/hICADL, o doblemente transfecadas con pcDNA3/hCAD y pcDNA3/hICADL y tratadas con 500 nM de STP (STP), 500 nM STP más 50 µM z-VAD-fmk (STP + VAD) durante 12 h. Es va extreure l'ADN i es va analitzar mitjançant electroforesi convencional en gel d'agarosa. Noteu com, únicament les cèl·lules transfecades amb hCAD són capaços tant de fragmentar el nucli com de degradar l'ADN apoptòticament, en forma d'escalera. / L'expressió forçada de CAD humana (hCAD) en cèl·lules IMR-5 recupera la seva capacitat per a degradar la cromatina en peces de tamany oligonucleosomal i per a la generació de la morfologia nuclear apoptòtica. A, tinció nuclear amb bisbenzimida de Hoechst en cèl·lules IMR-5 transfecades amb pcDNA3 (panell a l'esquerra) o amb pcDNA3/hCAD (panell a la dreta) tractades amb 100 nM de STP durant 24 h. B, imatges de microscopia electrònica mostrant l'aspecte de la cèl·lula IMR-5, sobre-expressant hCAD (I5/hCAD) o no (I5/pcDNA3), tractades amb 100 nM STP durant 24 h (paneells inferiors) o cultivades en el medi de creixement habitual (paneells superiors). Les barres indiquen 20 µm en A y 2 µm en B. C, cèl·lules IMR-5 transfecades amb pcDNA3/buit, pcDNA3/hCAD o pcDNA3/hICADL, o doblement transfecades amb pcDNA3/hCAD i pcDNA3/hICADL i mantingudes en absència (control) o en presència de 500 nM STP (STP) o 500 nM STP més 50 µM z-VAD-fmk (STP + VAD) durant 12 h. Es va extreure l'ADN i es va analitzar mitjançant electroforesi convencional en gel d'agarosa. Noteu com, únicament les cèl·lules transfecades amb hCAD són capaços tant de fragmentar el nucli com de degradar l'ADN apoptòticament, en forma d'escalera.



# 04

Group leader/ Coordinador del grupo/  
Coordinador del grup

Ester Fernández Gimeno



## Research Group on Inflammation and Tolerance: New therapeutic approaches.

Grupo de Investigación en Inflamación y Tolerancia: Nuevas aproximaciones terapéuticas/ Grup d'Investigació en Inflamació i Tolerància: Noves aproximacions terapèutiques

Principal investigator/ Investigador principal/ Investigador principal

Ester Fernández Gimeno  
Associate Professor/ Profesora titular de universidad numeraria/ Professora titular d'universitat numerària

Group members/ Miembros del grupo/ Membres del grup

Joan Francesc Burgueño Banús Research technician/ Técnico superior de soporte a la investigación/ Tècnic superior de suport a la recerca

Elena Eyre Sánchez  
Ph.D. student/ Becaria de investigación/ Becària d'Investigació.

Laura Gascón Crespi  
Collaborator/ Colaboradora/ Col·laboradora

Adolfo Río Fernández  
Assistant lecturer (part time)/ Professor associat a temps parcial/ Profesor asociado a tiempo parcial

# Research Group on Inflammation and Tolerance: New therapeutic approaches

Ref: SGR2009-0997

Grupo de Investigación en Inflamación y Tolerancia: Nuevas aproximaciones terapéuticas/ Grup d'Investigació en Inflamació i Tolerància: Noves aproximacions terapèutiques

### STRATEGIC OBJECTIVES

- To gain knowledge on the functions of enteric neurons and glia and their interactions with other cell types found in the intestine. We intend to progress in the understanding the role of the enteric nervous system in the innate immune response, the maintenance of tolerance and the switch between tolerance and inflammation and between inflammation and tumorigenesis.
- To explore the cross talk of toll-like receptors and other pattern recognition receptors with other signalling pathways.
- Our research combines molecular, cellular and whole animal approaches using a variety of techniques and models.
- Through these studies we intend to propose new strategies for therapeutic intervention based on the use of new tools, vehicles and targets including gene therapy vectors.

### MAIN RESEARCH LINES

- Therapeutic efficacy of gene knocking down in vitro and in vivo in animal models of inflammation (IBD) and colon cancer.
- Therapeutic efficacy of gene overexpression in vitro and in vivo in animal models of inflammation (IBD) and colon cancer.
- Immunomodulatory functions of enteric glial cells and enteric neurons.
- Pattern recognition receptors and Toll like receptor signalling. Cross talk with other signalling cascades.
- Mechanisms involved in acquired chemoresistance.

### OBJETIVOS ESTRATÉGICOS

- Progresar en el conocimiento de la función del sistema nervioso entérico y cómo interacciona con el resto de tipos celulares que se encuentran en el intestino para poder comprender cómo se regula en este nivel la respuesta inmune innata, el mantenimiento de la tolerancia y la transición de situaciones de tolerancia a inflamación y de infamación a tumorogénesis.
- Explorar la interacción entre los receptores de reconocimiento de patrones moleculares , -y en particular los receptores toll-like- con otras vía de señalización.
- Nuestra investigación combina aproximaciones moleculares, celulares y estudios en animales utilizando una amplia variedad de técnicas y modelos.
- Mediante estos estudios pretendemos plantear estrategias novedosas de intervención terapéutica basadas en el uso de nuevas herramientas, dianas y vehículos incluyendo vectores de terapia génica.

### PRINCIPALES LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

- Valoración de la eficacia terapéutica de estrategias de Knock down génico in vitro e in vivo en modelos animales de inflamación (EII) y cancer de colon.
- Valoración de la eficacia terapéutica de estrategias de sobreexpresión génica in vitro e in vivo en modelos animales de inflamación (EII) y cancer de colon.
- Funciones inmunomoduladoras de las neuronas y la glia entéricas.
- Interrelación de las vías activadas por la estimulación de receptores de reconocimiento de patrones moleculares y TLR con otras cascadas de señalización
- Mecanismos implicados en la quimio-resistència adquirida.

### OBJECTIUS ESTRATÈGICS

- Progressar en el coneixement de la funció del sistema nerviós entèric i com interacciona amb la resta de tipus cel·lulars que es troben a l'intestí per a poder comprendre com es regula a aquest nivell la resposta immunitària innata, el manteniment de la tolerància i la transició de tolerància a inflamació i d'infamació a tumorogènesi.
- Explorar la interacció entre els receptors de reconeixement de patrons moleculars, -i particularment els receptors toll-like-, i altres vies de senyalització.
- La nostra recerca combina aproximacions moleculars, cel·lulars i estudis en animals utilitzant una àmplia varietat de tècniques i models.
- Mitjançant aquests estudis pretenem plantejar noves estratègies d'intervenció terapèutica basades en l'ús de noves eines, dianes i vehicles incloent vectors de teràpia genètica.

### PRINCIPALS LÍNIES D'INVESTIGACIÓ

- Valoració de l'eficàcia terapèutica d'estrategies de Knock down gènic in vitro i in vivo en models animals d'inflamació (MII) i càncer de còlon.
- Valoració de l'eficàcia terapèutica d'estrategies de sobreexpressió gènica in vitro i in vivo en models animals d'inflamació (MII) i càncer de còlon.
- Funcions immunomoduladores de les neurones i la glia entèriques.
- Inter-relació de les vies activades per l'estimulació de receptors de reconeixement de patrons moleculars i TLR amb altres cascades de senyalització
- Mecanismes implicats en la químio-resistència adquirida.

## PUBLICATIONS/ PUBLICACIONES/ PUBLICACIONS

Ocampo SM, Romero C, Aviño A, Burgueño J, Gassull MA, Bermúdez J, Eritja R, Fernandez E, Perales JC. Functionally enhanced siRNA targeting TNF $\alpha$  attenuates DSS-induced colitis and TLR-mediated immunostimulation in mice. Mol Ther. 2012 Feb;20(2):382-90. doi: 10.1038/mt.2011.236. Epub 2011 Nov 1. Impact factor 7.149. comentar Tina ¿12 u 11?

**Aulí M, Nasser Y, Ho W, Burgueño JF, Keenan CM, Romero C, Sharkey KA, Fernández E.**

Neuromuscular changes in a rat model of colitis. Auton. Neurosci-Basic Clin. 2008 Aug 18;141(1-2):10-21. Impact factor 1.671

**Río A, Gassull MA, Aldeguer X, Ojanguren I, Cabré E, Fernández E.**

Reduced liver injury in the interleukin-6 knockout mice by chronic carbon tetrachloride administration. Eur J Clin Invest. 2008 May;38(5):306-16. Impact factor 2.736

**Aulí M, Fernández E.**

Time course of neural and contractile disturbances in a rat model of colitis induced by *Trichinella spiralis*. Life Sci. 2007 Sep 15;81(14):1117-29. Impact factor 2.451

## RESEARCH PROJECTS/ PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN/ PROJECTES D'INVESTIGACIÓ

**Title/ título/ títol: Implicación de los TLR en la tumorigénesis intestinal: Estudios sobre modelos murinos de displasia espontánea, cáncer de colon esporádico y cancer asociado a colitis cancer.**

Funded by/ financiado por/ finançat per: Instituto de Salud "Carlos III"

Duration/ duración/ duració: 2010-2012

Amount/ importe/ import: 74.415 €

Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal: Ester Fernández Gimeno

**Title/ título/ títol: Grup de Recerca en Inflamació i Tolerància**

Funded by/ financiado por/ finançat per: Comissionat per a Universitats i Recerca. Ajuts de suport als grups de recerca de Catalunya (SGR)

Duration/ duración/ duració: 2010-2015

Amount/ importe/ import: 1 €

Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal: Ester Fernández Gimeno

**Title/ título/ títol: Estudio in Vivo del Papel de los Receptores Toll Like en la Tolerancia y en la Inflamación Intestinal**

Funded by/ financiado por/ finançat per:

Duration/ duración/ duració: 2006-2009

Amount/ importe/ import: 72.600 €

Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal: Ester Fernández Gimeno

**Title/ título/ títol: Noves Estratègies de Teràpia Gènica per al Tractament de la Malaltia Inflamatòria Intestinal: La Silenciació Gènica de TNF-Alfa i la Sobreexpressió d'IL-10**

Funded by/ financiado por/ finançat per: Fundació La Marató de TV3

Duration/ duración/ duració: 2004-2008

Amount/ importe/ import: 78.300 €

Acciones especiales Ministerio de Educación y Ciencia

Principal investigator/ investigador principal/

investigador principal: Ester Fernández Gimeno

**Title/ título/ títol: Renovación de la Red Temática Científico-Técnica IBDnet**

Funded by/ financiado por/ finançat per: Acciones especiales Ministerio de Educación y Ciencia

Duration/ duración/ duració: 2009-2010

Principal investigator/ investigador principal/

investigador principal: Ester Fernández Gimeno

**Title/ título/ títol: Enfermedades Hepáticas y Digestivas.**

Funded by/ financiado por/ finançat per: Instituto de Salud Carlos III Investigadora Colaboradora

Duration/ duración/ duració: 2010

Principal investigator/ investigador principal/

investigador principal: M.A. Gassull - E. Cabré

**Title/ título/ títol: Creación de una Red de Enfermedad Inflamatoria Intestinal (IBDnet)**

Funded by/ financiado por/ finançat per: Acciones Especiales Ministerio de Educación y Ciencia

Duration/ duración/ duració: 2006-2009

Principal investigator/ investigador principal/

investigador principal: M.A. Gassull

**Title/ título/ títol: Grupo de Investigación. Unidad de Patología Digestiva**

Funded by/ financiado por/ finançat per: Comissionat per a Universitats i Recerca

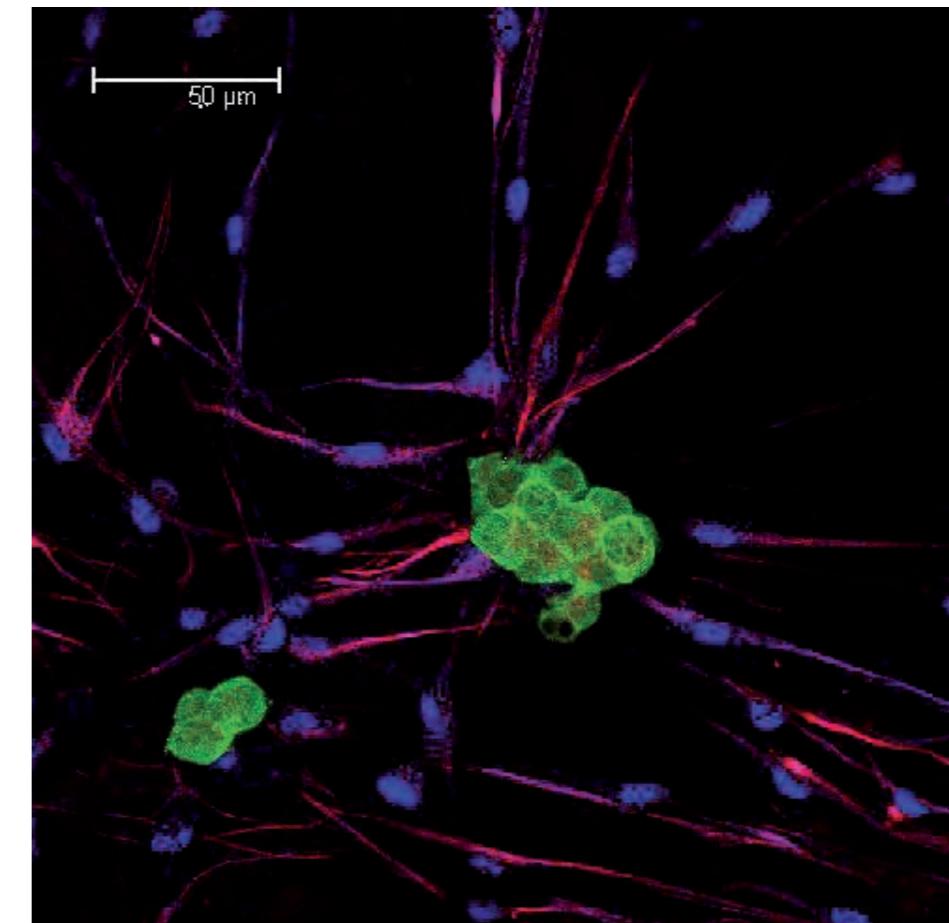
Duration/ duración/ duració: 2005-2009

Principal investigator/ investigador principal/

investigador principal: M.A. Gasull

Triple labelling with the pan neuronal marker PGP9.5 (green), the glial marker S100 (blue) and with anti TLR9 antibodies (red). The image is an overlay showing preferential glial expression of TLR9 in enteric ganglia developed from primary cultures of rat embryonic cells./ Triple marcaje con el marcador pan-neuronal PGP9.5 (verde), el marcador glial S100 (azul) y con anticuerpos anti receptor TLR9 (rojo). Imagen

mostrando la expresión preferentemente glial de TLR9 en ganglios de sistema nervioso entérico obtenidos a partir de cultivos primarios de células embrionarias de rata./ Triple marcatge amb el marcador pan-neuronal PGP9.5 (vert), el marcador glial S100 (blau) i amb anticossos contra el receptor TLR9 (vermell).En la matge es mostra l'expressió preferentment glial del receptor TLR9 en ganglis de sistema nerviós entèric obtinguts a partir de cultius primaris de cèl·lules embrionàries de rata.



# 05

Group leader/ Coordinador del grupo/  
Coordinador del grup

Alberto Fernández  
Teruel

Principal investigators/ Investigadores  
principales/ Investigadors principals

Alberto Fernández Teruel  
Lidya Giménez Llort  
Rafael Torrubia Beltri

# Animal and Human Models in Mental Disorders

Modelos Animales y Humanos en  
Transtornos Mentales/ Models Animals i  
Humans en Transtorns Mentals

Ref: SGR2009-0051



# Neurobiological and Genetic Basis of Mental and Neurological Diseases

Bases Neurobiológicas y Genéticas de Enfermedades Mentales y Neurológicas/ Bases Neurobiològiques i Genètiques de Malalties Mentals i Neurològiques

Principal investigator/ Investigador principal/ Investigador principal

Alberto Fernández Teruel  
Associate professor/ Profesor titular de universidad numerario/ Professor titular d'universitat numeràri

Group members/ Miembros del grupo/ Membres del grup

Gloria Blázquez Romero  
Research technician (IE)/ Técnico especialista de apoyo a la investigación (IE)/ Tècnic especialista de suport a la recerca (IE)

Antoni Cañete Ramírez  
Research technician/ Técnico especialista laboral/ Tècnic especialista laboral

Lydia Giménez Llort  
Associate professor/ Profesora agregada laboral/ Professora agregada laboral

Esther Martínez Membrives  
Research technician (IE)/ Técnica especialista de apoyo a la investigación (IE)/ Tècnic especialista de suport a la recerca (IE)

Adolf Tobeña Pallarés  
Professor/ Catedrático de universidad numerario/ Catedràtic d'universitat numerari

conocimiento sobre las bases psicológicas, neurobiológicas y genéticas de varias enfermedades psicológicas y neurológicas. El progreso hacia estos objetivos se basa en el uso de varios recursos y enfoques experimentales, a saber:

**1.** Ratas psicogenéticamente seleccionadas RHA-I y RLA-I que difieren notablemente en ansiedad/estrés (conductuales y hormonales) y las respuestas a los incentivos de búsqueda de drogas, representan un buen modelo para estudiar las bases neurobiológicas y genéticas de la ansiedad y la adicción a las drogas.

**2.** Además del uso de estas ARS-I y RLA-I cepas, el N / NIH-HS población de ratas genéticamente heterogéneas (que se mantienen en nuestro laboratorio) es un poderoso recurso que se utiliza para el mapeo genético del complejo fenotipos relacionados con la enfermedad como la ansiedad / miedo, depresión, esclerosis múltiple, la presión arterial, las características relacionadas con la diabetes y otros rasgos endocrinos e inmunológicos.

**3.** Los ratones triple transgénicos 3xTgAD son también un modelo de gran alcance para la demencia de Alzheimer, que se utiliza en nuestro laboratorio para investigar las posibilidades de prevenir o retrasar la aparición de los síntomas neuropatológicos y conductuales de la demencia infantil / juvenil con tratamientos del medio ambiente enriquecido.

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 Fisiología I), y la Profesora Roser Nadal (Psicobiología, Facultat de Psicologia, UAB).

## OBJECTIUS ESTRATÈGICS

Les investigacions actuals i futures del nostre grup de laboratori tenen com a objectiu millorar el coneixement sobre les bases psicològiques, neurobiològiques i genètiques de diverses malalties psicològiques i neurològiques. El progrés cap a aquests objectius es basa en l'ús de diversos recursos i enfocaments experimentals, a saber:

**1.** Les rates picogenèticament seleccionades RHA-I i RLA-I , que difereixen notablement en ansietat / estrès (conductuals i hormonals) i les respostes als incentius / de recerca de drogues, són un bon model per estudiar les bases neurobiològiques i genètiques de l'ansietat i l'addició a les drogues.

**2.** A més de l'ús d'aquestes soques ARS-I i RLA-I, la població de rates genèticament heterogènes N / NIH-HS (que es mantenen en el nostre laboratori) és un poderós recurs que s'utilitza pel mapeig genètic del complex fenotips relacionats amb la malaltia com l'ansietat / por, depressió, esclerosi múltiple, la pressió arterial, les característiques relacionades amb la diabetis i altres trets endocrins i immunològics.

**3.** Els ratolins triple transgènics 3xTgAD són també un model de gran abast per a la demència d'Alzheimer, que s'utilitza en el nostre laboratori per investigar les possibilitats de prevenir o retardar l'aparició dels símptomes neuropatològics i conductuals de la demència infantil / juvenil amb tractaments del medi ambient enriquit.

## PRINCIPALES LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

### Neurogenética de la ansiedad y de enfermedades relacionadas con fenotipos neuronales y no neuronales en ratas

Utilizando datos en N/NIH-HS y RHA/ratas RLA, y financiado por el SAF-2003-03480 (IP: A. Fernández-Teruel), por la Wellcome Trust (J. Flint, Reino Unido) y por una subvención europea FP6 (IP : Timothy Aitman, Londres IP colaborador 11: A. Fernández-Teruel), esta línea de investigación se lleva a cabo en colaboración con los grupos de los Dres. Jonathan Flint (Oxford), Peter Driscoll (Suiza), Tomas Olsson (Suecia), Dominique Gauguier (Oxford), Norbert Hubner (Berlín), Rickard Holdmdal (Suecia), Anna Dominizak (Escocia) y 10 laboratorios de otros centros de investigación europeos.

### Efectos de la estimulación postnatal (manejo de recién nacidos) y del enriquecimiento ambiental sobre anomalías en el comportamiento relacionadas con el envejecimiento y la demencia

En colaboración con el Dr. F.M. LaFerla (California, EE. UU.) una colonia de ratones 3xTgAD (un modelo de enfermedad de Alzheimer muy reciente) se ha establecido en nuestro laboratorio. La financiación de esta línea de investigación ha sido obtenida de I + D (Ministerio Español de Educación y Ciencia, 2006-2008) y "Maratón de TV3" (IP: Lydia Giménez-Llort, Colaboradores: Dr. FM LaFerla, UCI, EE.UU. i el Dr. B. Johansson, Instituto Karolinska, de Estocolmo, el Dr. C. Sanfeliu, Barcelona, CSIC, España).

### Enriquecimiento ambiental, ejercicio físico y/o dietas especiales en roedores: Efectos a largo plazo en el comportamiento y la bioquímica

Esta línea de investigación se está desarrollando en

## PRINCIPALS LÍNIES D'INVESTIGACIÓ

### Neurogenètica de l'ansietat i de malalties relacionades amb fenotips neuronals i no neuronals en rates

Utilitzant dades en N / NIH-HS i RHA / rates RLA, i finançat pel SAF-2003-03.480 (IP: A. Fernández-Teruel), per la Wellcome Trust (J. Flint, Regne Unit) i per una subvenció europea FP6 (IP: Timothy Aitman, Londres IP col·laborador 11: A. Fernández-Teruel), aquesta línia d'investigació es porta a terme en col·laboració amb els grups dels Drs. Jonathan Flint (Oxford), Peter Driscoll (Suïssa), Tomas Olsson (Suècia), Dominique Gauguier (Oxford), Norbert Hubner (Berlín), Rickard Holdmdal (Suècia), Anna Dominizak (Escòcia) i 10 laboratoris d'altres centres de recerca europeus

### Efectes de l'estimulació postnatal (manej de nadons) i de l'enriquiment ambiental sobre anomalies en el comportament relacionades amb l'enveliment i la demència

## 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.

## OBJETIVOS ESTRATÉGICOS

Las investigaciones actuales y futuras de nuestro grupo de investigación tienen como objetivo mejorar el

En col·laboració amb el Dr F.M. LaFerla (Califòrnia, EUA) una colònia de 3xTgAD ratolins (un model de malaltia d'Alzheimer molt recent) s'ha establert en el nostre laboratori. El finançament d'aquesta línia d'investigació ha estat obtinguda de R+D (Ministeri Espanyol d'Educació i Ciència, 2006-2008) i "Marató de TV3" (PI: Lydia Giménez-Llort, Col·laboradors: Dr FM LaFerla, UCI, EE . EUA. i el Dr. B. Johansson, Institut Karolinska, d'Estocolm, el Dr C. Sanfeliu, Barcelona, CSIC, Espanya).

#### **Enriquiment ambiental, exercici físic i/o dietes especials en rosegadors: Efectes a llarg termini en el comportament i la bioquímica**

Aquesta línia de recerca s'està desenvolupant en col·laboració amb la Professora Margarita Prunell (Universitat de La Laguna, Espanya), la Dra Yolanda Peña (Universitat de Essex, Regne Unit), Professora Mercedes Unzeta (Departament de Bioquímica de la UAB), els Professors. Juan Hidalgo i Antonio Armario (Departament de Biologia Cel·lular Fisiologia II), i la Professora Roser Nadal (Psicobiologia, Facultat de Psicologia, UAB).

#### **PUBLICATIONS/ PUBLICACIONES/ PUBLICACIONS**

López-Aumatell R, Martínez-Membrives E, Vicens-Costa E, Cañete T, Blázquez G, Mont-Cardona C, Johannesson M, Flint J, Tobeña A, Fernández-Teruel A.  
Effects of environmental and physiological covariates on sex differences in unconditioned and conditioned anxiety and fear in a large sample of genetically heterogeneous (N/Nih-HS) rats. Behav Brain Funct. 2011 Nov 25;7(1):48. Impact factor 2.305

Alam I, Koller DL, Sun Q, Roeder RK, Cañete T, Blázquez G, López-Aumatell R, Martínez-Membrives E, Vicens-Costa E, Mont C, Díaz S, Tobeña A, Fernández-Teruel A, Whitley A, Strid P, Diez M, Johannesson M, Flint J, Econos MJ, Turner CH, Foroud T.  
Heterogeneous stock rat: A unique animal model for mapping genes influencing bone fragility Bone. 2011 May 1; 48(5):1169-77. Impact factor 4.601

Sabariego M, Gómez MJ, Morón I, Torres C, Fernández-Teruel A, Tobeña A, Cañete T, Martínez-Conejero JA, Horcajadas JA, Esteban FJ.  
Differential gene expression between in bred Roman high- (RHA-I) and low- (RLA-I) avoidance rats. Neurosci Lett. 2011 Oct 31; 504(3):265-70. Epub 2011 Sep 29. Impact factor 2.055

Molinuevo B, Escorihuela RM, Fernández-Teruel A, Tobeña A, Torrubia R.  
How we train undergraduate medical students in decoding patients' nonverbal clues Med Teach. 2011; 33(10):804-7. Impact factor 1.494

Sánchez L, Díaz-Morán S, Grau-López L, Moreno A, Eiroa-Orosa FJ, Roncero C, Gonzalo B, Colom J, Casas M.  
Ambulatory group treatment for cocaine dependent patients combining cognitive behavioral therapy and motivational interviewing Psicothema. 2011 Feb; 23(1):107-13.

Díaz-Morán S, Tobeña A.  
Research contributions of Spanish Psychiatry (2004-2009): a bibliometric analysis of a university department Actas Esp Psiquiatr. 2011 Sep-Oct; 39(5):294-301. Impact factor 0.695

Hoekzema E, Carmona S, Ramos-Quiroga JA, Barba E, Bielsa A, Tremols V, Rovira M, Soliva JC, Casas M, Bulbena A, Tobeña A, Vilarroya O.  
Training-induced neuroanatomical plasticity in ADHD: a tensor-based morphometric study. Hum Brain Mapp. 2011 Oct;32(10):1741-9. Impact factor 5.107

Carmona S, Hoekzema E, Ramos-Quiroga JA, Richarte V, Canals C, Bosch R, Rovira M, Carlos Soliva J, Bulbena A, Tobeña A, Casas M, Vilarroya O.  
Response inhibition and reward anticipation in medication-naïve adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: A within-subject case-control neuroimaging study. Hum Brain Mapp. 2011 Aug 8. Impact factor 5.107

Hoekzema E, Carmona S, Tremols V, Gispert JD, Guitart M, Fauquet J, Rovira M, Bielsa A, Soliva JC, Tomas X, Bulbena A, Ramos-Quiroga A, Casas M, Tobeña A, Vilarroya O.  
Enhanced Neural Activity in Frontal and Cerebellar Circuits After Cognitive Training in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Hum Brain Mapp. 2010 Dec;31(12):1942-50. Impact factor 5.107

Morón I, Gómez MA, Escarabajal MA, de la Torre L, Cándido A, Maldonado A, Tobeña A, Fernández-Teruel A, Torres C.  
One-way avoidance learning in female inbred Roman high- and low-avoidance rats: effects of bilateral electrolytic central amygdala lesions. Neurosci Lett. 2010 Apr 19;474(1):32-6. Impact factor 2.055

Moreno M, Cardona D, Gómez MJ, Sánchez-Santed F, Tobeña A, Fernández-Teruel A, Campa L, Suñol C, Escarabajal MD, Torres C, Flores P.  
Impulsivity Characterization in the Roman High- and Low-Avoidance Rat Strains: Behavioral and Neurochemical Differences Neuropsychopharmacology. 2010 Apr;35(5):1198-208. Impact factor 6.685

Navarro-Fontestad C, González-Álvarez I, Fernández-Teruel C, García-Arieta A, Bermejo M, Casabó VG.

Computer simulations for bioequivalence trials: selection of analyte in BCS drugs with first-pass metabolism and two metabolic pathways. Eur J Pharm Sci. 2010 Dec 23;41(5):716-28. Impact factor 3.291

López-Aumatell R, Vicens-Costa E, Guitart-Masip M, Martínez-Membrives E, Valdar W, Johannesson M, Cañete T, Blázquez G, Driscoll P, Flint J, Tobeña A, Fernández-Teruel A.  
Unlearned anxiety predicts learned fear: a comparison among heterogeneous rats and the Roman rat strains. Behav Brain Res. 2009 Aug 24;202(1):92-101. Impact factor 3.393

Gómez MJ, Escarabajal MD, de la Torre L, Tobeña A, Fernández-Teruel A, Torres C.  
Consummatory successive negative and anticipatory contrast effects in inbred Roman rats. Physiol Behav. 2009 Jun 22;97(3-4):374-80. Impact factor 2.891

López-Aumatell R, Blázquez G, Gil L, Aguilar R, Cañete T, Giménez-Llort L, Tobeña A, Fernández-Teruel A.  
The Roman High- and Low-Avoidance rat strains differ in fear-potentiated startle and classical aversive conditioning. Psicothema. 2009 Feb;21(1):27-32.

Gómez MJ, Morón I, Torres C, Esteban FJ, de la Torre L, Cándido A, Maldonado A, Fernández-Teruel A, Tobeña A, Escarabajal MD.  
One-way avoidance acquisition and cellular density in the basolateral amygdala: strain differences in Roman high- and low-avoidance rats. Neurosci Lett. 2009 Feb 6;450(3):317-20. Impact factor 2.055

Fernández-Teruel C, Gonzalez-Alvarez I, Navarro-Fontestad C, García-Arieta A, Bermejo M, Casabó VG.  
Computer simulations of bioequivalence trials: selection of design and analyte in BCS drugs with first-pass hepatic metabolism: Part II. Non-linear kinetics. Eur J Pharm Sci. 2009 Jan 31;36(1):147-56. Impact factor 3.291

Fernández-Teruel C, Nalda Molina R, González-Alvarez I, Navarro-Fontestad C, García-Arieta A, Casabó VG, Bermejo M.  
Computer simulations of bioequivalence trials: selection of design and analyte in BCS drugs with first-pass hepatic metabolism: linear kinetics (I). Eur J Pharm Sci. 2009 Jan 31;36(1):137-46. Impact factor 3.291

Johannesson M, Lopez-Aumatell R, Stridh P, Diez M, Tuncel J, Blázquez G, Martinez-Membrives E, Cañete T, Vicens-Costa E, Graham D, Copley RR, Hernandez-Pliego P, Beyeen AD, Ockinger J, Fernández-Santamaría C, Gulko PS, Brenner M, Tobeña A, Guitart-Masip M, Giménez-Llort L, Dominiczak A, Holmdahl R, Gauguier D, Olsson T, Mott R, Valdar W,

Redei EE, Fernández-Teruel A, Flint J.  
A resource for the simultaneous high-resolution mapping of multiple quantitative trait loci in rats: the NIH heterogeneous stock. Genome Res. 2009 Jan;19(1):150-8. Impact factor 13.588

Guitart-Masip M, Johansson B, Fernández-Teruel A, Tobeña A, Giménez-Llort L.  
Divergent effect of the selective D3 receptor agonist pd-128,907 on locomotor activity in Roman high- and low-avoidance rats: relationship to NGFI-A gene expression in the Calleja islands. Psychopharmacology (Berl). 2008 Jan;196(1):39-49. Impact factor 3.817

Lopez-Aumatell R, Guitart-Masip M, Vicens-Costa E, Gimenez-Llort L, Valdar W, Johannesson M, Flint J, Tobeña A, Fernandez-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):41-55. Impact factor 3.393

Guitart-Masip M, Johansson B, Cañete T, Fernández-Teruel A, Tobeña A, Terenius L, Giménez-Llort L.  
Regional adaptations in PSD-95, NGFI-A and secretogranin gene transcripts related to vulnerability to behavioral sensitization to amphetamine in the Roman rat strains. Neuroscience. 2008 Jan 2;151(1):195-208. Impact factor 3.215

Carrasco J, Márquez C, Nadal R, Tobeña A, Fernández-Teruel A, Armario A.  
Characterization of central and peripheral components of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis in the inbred Roman rat strains. Psychoneuroendocrinology. 2008 May;33(4):437-45. Impact factor 5.168

Gómez MA, de la Torre L, Callejas-Aguilera JE, Lerma-Cabrera JM, Rosas JM, Escarabajal MA, Agüero A, Tobeña A, Fernández-Teruel A, Torres C.  
The partial reinforcement extinction effect (PREE) in female Roman high- (RHA-I) and low-avoidance (RLA-I) rats. Behav Brain Res. 2008 Dec 12;194(2):187-92. Impact factor 3.393

## RESEARCH PROJECTS/ PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN/ PROJECTES D'INVESTIGACIÓ

Title/ título/ títol: **Genetics of Anxiety in Genetically Heterogeneous N/Nih and Inbred Roman Rats:**

Differential Gene Expression in Target Brain Areas  
Funded by/ financiado por/ finançat per: Fundació La Marató de TV3

Duration/ duración/ duració: 2010-2012

Amount/ importe/ import: 197.461 €

Principal investigator/ investigador principal/  
investigador principal: Alberto Fernández Teruel

Title/ título/ títol: **Models Animals i Humans en Transtornos Mentals**

Funded by/ financiado por/ finançat per: Departament d'Universitats, Recerca i Societat de la Informació

Duration/ duración/ duració: 2009-2013

Amount/ importe/ import: 43.680 €

Principal investigator/ investigador principal/  
investigador principal: Alberto Fernández Teruel

Title/ título/ títol: **Models Animals en Trastornos Mentals i Neurològics**

Funded by/ financiado por/ finançat per: Departament d'Universitats, Recerca i Societat de la Informació

Duration/ duración/ duració: 2005-2008

Amount/ importe/ import: 35.600 €

Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal: Alberto Fernández Teruel

01



02



**01. Acoustic startle response/**  
Test de respuesta de sobresalto/ **Test de resposta de sobresalt.**

**02. 2-way shuttlebox avoidance conditioning/**  
Condicionamiento en el test de evitación activa en dos sentidos/ **Condicionament en el test d'evitació activa en dos sentits.**



## Behavioral Neuroscience

Neurociencia Conductual/  
Neurociència Conductual

Principal investigator/ Investigador principal/ Investigador principal

**Lydia Giménez Llort**  
Associate professor/ Profesora agregada laboral/ Professora agregada laboral

## MAIN RESEARCH LINES

1. Behavioral characterization of cognitive and BPSD-like symptoms in animal models of aging and dementia.
2. Behavioral pharmacology of NMDA-DA-Adenosine interactions.
3. Behavioral assessment of non-pharmacological (handling, enrichment, exercise) preventive and therapeutical strategies in animal models of aging and neurodegenerative disorders.

### Spanish colony of 3xTgAD-mice.

Thanks to MTAs (2004; 2007) with Dr. F.M. LaFerla (University of California Irvine, USA) colonies of 3xTg-AD mice and their wild-type strain have been established. The triple-transgenic 3xTg-AD mice (Oddo et al, 2003, *Neuron*, 39, 409-421) harboring PS1M146V, APPSwe and tauP301L transgenes progressively develop  $\beta$ A plaques and neurofibrillary tangles with a temporal- and regional-specific profile that closely mimics their development in the human AD brain. Synaptic and cognitive dysfunction are manifested in an age and gender-dependent manner, but before plaque and tangle pathology. Nowadays, this model is one of the most promising tools to study the mechanisms of action of the pathophysiological contribution of intracellular  $\beta$ A in AD, and try to determine how extensive plaque, as well as tangle pathologies may contribute to late-stage cognitive deficits, assess second generation therapeutical strategies and to which extent preventive approaches are able to improve both behavioral and pathological phenotypes. Some of these questions are or have been addressed in this colony thanks to collaborative efforts between several research groups of our and other institutions.

## OBJETIVOS ESTRATÉGICOS

Modelar y caracterizar los fenotipos conductuales y neuroimmunoendocrinos relacionados con el envejecimiento y aquellos que son característicos de enfermedades neurodegenerativas o neurológicas se convierte en un reto necesario si queremos disponer de herramientas útiles para estudiar los mecanismos subyacentes a la patofisiología pero también para ensayar el potencial preventivo y terapéutico de nuevas terapias. Nuestra investigación se focaliza en la neurociencia conductual (caracterización conductual, farmacología conductual y aproximaciones no farmacológicas) intentando, en la medida que nos es posible, de hacer una aproximación translacional. También estamos interesados en las relaciones sociales e intergeneracionales humanas y su impacto en la calidad de vida de las personas mayores, un aspecto que intentamos perfilar también desde la investigación básica.

Somos miembros del SGR AF042271 (Coordinador: Alberto Fernández-Teruel), RETICEF (RD06/0013/0003), UCM-CM ENEROINN 910.379 (UCM, IP: Mónica De la Fuente) y el Network 4the5. La aproximación Translational se plantea gracias a acuerdos y convenios de colaboración con los Hospital Karolinska y Hospital Huddinge del Instituto Karolinska, Estocolmo, Suecia (IP: Björn Johansson y Marianne Schultzbeg).

respectivamente), UVAMID Hospital Santa Katerina, Salto, Girona (IP: Secundí López-Pousa), CIME-CETIR, Esplugues de Llobregat, Barcelona (IP: Ignacio Carrió), Neurogenet Consortium (IGTP, CSIC, UAB, Coordinador: Antonio Matillas). Forman parte del Consorcio MEMOSAD y somos los representantes españoles en el European Cooperation in the Field of Scientific and Technical Research COST-action TD1005 'Pain Assessment in Patients with Impaired Cognition, especially Dementia'

## PRINCIPALES LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

1. Caracterización conductual de deficiencias cognitivas y síntomas de tipo SPCD en modelos por envejecimiento y demencia.
2. Farmacología conductual de las interacciones entre NMDA-DA-Adenosina.
3. Evaluación conductual de estrategias preventivas y/o terapéuticas no farmacológicas (handling, enriquecimiento ambiental, ejercicio) en modelos animales de envejecimiento y enfermedades neurodegenerativas.

### Colonia española de 3xTgAD ratones.

Gracias a los ATM (2004, 2007) con el Dr. F.M. LaFerla (Universidad de California en Irvine, EE.UU.), las colonias de 3xTg-AD ratones y su cepa de tipo salvaje se han establecido. El triple-transgénicos AD 3xTg ratones (Oddo et al, 2003, *Neuron*, de 39 años, cuatrocientos nueve hasta cuatrocientos veintiuno) que alberga PS1M146V, APPswe y transgenes tauP301L desarrollar progresivamente las placas y los ovillos neurofibrilares  $\beta$ A con un perfil temporal y regionales específicos, que se asemeja mucho a su desarrollo en el cerebro humano AD. Disfunción sináptica y cognitiva se manifiestan en la edad y el sexo de forma dependiente, pero antes de que la patología de placa y el enredo. Hoy en día, este modelo es una de las herramientas más prometedoras para estudiar los mecanismos de acción de la contribución fisiopatológica de  $\beta$ A intracelular en el año, y tratar de determinar qué tan extensa placa, así como patologías maraña pueden contribuir a la última etapa de déficits cognitivos, evaluar segunda generación de estrategias terapéuticas y preventivas que se acerca a medida son capaces de mejorar los fenotipos conductuales y patológicas. Algunas de estas preguntas son o han sido tratados en esta colonia, gracias a los esfuerzos de colaboración entre varios grupos de investigación de nuestra y otras instituciones.

## OBJECTIUS ESTRATÈGICS

Modelar i caracteritzar els fenòtipos conductuals i neuroimmunoendocrins relacionats amb l'envelleixement i aquells que són característics de malalties neurodegeneratives o neurològiques as esdevé un repte necessari si volem disposar d'unes útils per a estudiar els mecanismes subjacents a la patofisiologia però també per assajar el potencial preventiu i terapèutic de noves teràpies.

La nostra recerca es focalitza en la neurociència conductual (caracterització conductual, farmacologia conductual i aproximacions no farmacològiques) intentant, en la mesura que ens és possible, de fer una aproximació translacional. També estem interessats en les relacions socials i intergeneracionals humanes i llur impacte en la qualitat de vida de la gent gran; un aspecte que intentem perfilar també des de la recerca bàsica.

Som membres del SGR AF042271 (Coordinador: Alberto Fernández-Teruel), RETICEF (RD06/0013/0003), UCM-CM ENEROINN 910.379 (UCM, IP: Mónica De la Fuente) i el Network 4the5. L'aproximació translacional es planteja gràcies a acords i convenis de col·laboració amb els Hospital Karolinska i Hospital Huddinge de l'Institut Karolinska, Estocolm, Suècia (IP: Björn Johansson i Marianne Schultzbeg, respectivament), UVAMID Hospital Santa Katerina, Salt, Girona (IP: Secundí López-Pousa), CIME-CETIR, Esplugues de Llobregat, Barcelona (IP: Ignasi Carrió), Neurogenet Consortium (IGTP, CSIC, UAB; Coordinador: Antoni Matillas). Formen part del Consorci MEMOSAD i som els representants espanyols al European Cooperation in the Field of Scientific and Technical Research COST-action TD1005 'Pain Assessment in Patients with Impaired Cognition, especially Dementia'

## PRINCIPALS LÍNIES DE RECERCA

1. Caracterització conductual de deficiències cognitives i símptomes de tipus SPCD en models per envelleixement i demència.
2. Farmacologia conductual de les interaccions entre NMDA-DA-Adenosina.
3. Evaluació conductual d'estrategies preventives i/o terapèutiques no-farmacològiques (handling, enriquiment ambiental, exercici) en models animals d'envelleixement i malalties neurodegeneratives.

### Colònia espanyola de 3xTgAD ratolins.

Gràcies als ATM (2004, 2007) amb el Dr F.M. LaFerla (Universitat de Califòrnia a Irvine, EUA), les colònies de 3xTg-AD ratolins i la seva soca de tipus salvatge s'han establert. El triple-transgènics AD 3xTg ratolins (Oddo et al, 2003, *Neuron*, de 39 anys, 409-421) que alberga PS1M146V, APPswe i transgens tauP301L desenvolupar progressivament les plaques i els cabdells neurofibril  $\beta$ A amb un perfil temporal i regionals específics, que s'assembla molt al seu desenvolupament en el cervell humà AD. Disfunció sinàptica i cognitives es manifesten en l'edat i el sexe de forma dependent, però abans que la patologia de placa i l'embolic. Avui dia, aquest model és una de les eines més prometedores per estudiar els mecanismes d'accio de la contribució fisiopatològica de  $\beta$ A intracelular l'any, i tractar de determinar què tan extensa placa, així com patologies embolic poden contribuir a l'última etapa de déficits cognitius, evaluar segona generació d'estrategies terapèutiques i preventives que s'acosta a mida són capaços de millorar els fenotipos conductuals i patològiques. Algunes d'aquestes preguntes són o han estat tractats en aquesta colònia, gràcies als esforços de col·laboració entre diversos grups de recerca de la nostra i altres institucions.

## PUBLICATIONS/ PUBLICACIONES/ PUBLICACIONS

García-Mesa Y, Giménez-Llort L, López LC, Venegas C, Cristòfol R, Escames G, Acuña-Castroviejo D, Sanfelix C. Melatonin plus physical exercise are highly neuroprotective in the 3xTg-AD mouse. *Neurobiol Aging*. 2011 Dec 16. Impact factor 6.634

Alonso E, Vale C, Vieytes MR, Laferla FM, Giménez-Llort L, Botana LM.

13-Desmethyl spirolide-C is neuroprotective and reduces intracellular  $\beta$ A and hyperphosphorylated tau in vitro. *Neurochem Int*. 2011 Dec;59(7):1056-65. Impact factor 3.601

Alonso E, Vale C, Vieytes MR, Laferla FM, Giménez-Llort L, Botana LM.

The cholinergic antagonist gymnodimine improves  $\alpha$ B and tau neuropathology in an in vitro model of Alzheimer disease. *Cell Physiol Biochem*. 2011;27(6):783-94. Impact factor 3.585

Arranz L, Giménez-Llort L, Baeza I, De Castro NM, De la Fuente M.

Effect of environmental enrichment on the neuroimmunoendocrine aging of male and female triple-transgenic 3xTg-AD mice for Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2011;25(4):727-37. Impact factor 3.832

García Y, López-Ramos JC, Giménez-Llort L, Revilla S, Guerra R, Gruart A, Laferla FM, Cristòfol R, Delgado-García JM, Sanfelix C.

Physical Exercise Protects Against Alzheimer's Disease in 3xTg-AD Mice. *J Alzheimers Dis*. 2011;24(3):421-54. Impact factor 3.832

Giménez-Llort L, García Y, Buccieri K, Revilla S, Suñol C, Cristofol R, Sanfelix C.

Gender-Specific Neuroimmunoendocrine Response to Treadmill Exercise in 3xTg-AD Mice. *Int J Alzheimers Dis*. 2010. Impact factor (SCI): Free access.

Hedberg MM, Clos V, Ratia M, González D, Lithner CU, Camps P, Muñoz-Torrero D, Laferla FM, Badia A, Giménez-Llort L, Nordberg A

Effects of huperzine X on AB, synaptophysin, and  $\alpha$ 7 neuronal nicotinic acetylcholine receptors in the brain of 3xTg-AD and APPswe transgenic mice. *Neurodegener Dis*. 2010;7(6):379-88. Impact factor 5.959

Ratia M, Giménez-Llort L, Camps P, Muñoz-Torrero D, Clos MV, Badia A.

Behavioural effects and regulation of PKC $\leftarrow$ alpha $\rightarrow$  and MAPK by huperzine X in middle aged mice. *Pharmacol Biochem Behav*. 2010 Jun;95(4):485-93. Impact factor 2.751

**De la Fuente M, Giménez-Llort L.**

Models of aging of neuroimmunomodulation: strategies for its improvement.  
Neuroimmunomodulation. 2010;17(3):213-6. Epub 2010 Feb 4.  
Impact factor 1.212

**Baeza I, De Castro NM, Giménez-Llort L, De la Fuente M.**  
Ovariectomy, a model of menopause in rodents, causes a premature aging of the nervous and immune systems.  
J Neuroimmunol. 2010 Feb 26;219(1-2):90-9.  
Impact factor 2.901

**Vale C, Alonso E, Rubiolo JA, Vieytes MR, Laferla FM, Giménez-Llort L, Botana LM.**  
Profile for Amyloid-beta and Tau Expression in Primary Cortical Cultures from 3xTg-AD Mice. Vale C.  
Cell Mol Neurobiol. 2010 May;30(4):577-90.  
Impact factor 2.423

**España J, Giménez-Llort L, Valero J, Miñano A, Rábano A, Rodriguez-Alvarez J, Laferla FM, Saura CA**  
Intraneuronal beta-Amyloid Accumulation in the Amygdala Enhances Fear and Anxiety in Alzheimer's Disease Transgenic Mice.  
Biol Psychiatry. 2010 Mar 15;67(6):513-21.  
Impact factor 8.674

**Arranz L, Giménez-Llort L, De Castro NM, Baeza I, De la Fuente M.**  
[Social isolation during old age worsens cognitive, behavioral and immune impairment]  
Rev Esp Geriatr Gerontol. 2009 May-Jun;44(3):137-42.

**López-Aumatell R, Blázquez G, Gil L, Aguilar R, Cañete T, Giménez-Llort L, Tobeña A, Fernández-Teruel A.**  
The Roman High- and Low-Avoidance rat strains differ in fear-potentiated startle and classical aversive conditioning.  
Psicothema. 2009 Feb;21(1):27-32.

**Giménez-Llort L, Arranz L, Maté I, De la Fuente M.**  
Gender-specific neuroimmunoendocrine aging in a triple-transgenic 3xTg-AD mouse model for Alzheimer's disease and its relation with longevity.  
Neuroimmunomodulation. 2008;15(4-6):331-43.  
Impact factor 2.642

**Johannesson M, Lopez-Aumatell R, Stridh P, Diez M, Tuncel J, Blázquez G, Martinez-Membrives E, Cañete T, Vicens-Costa E, Graham D, Copley RR, Hernandez-Pliego P, Beyeen AD, Ockinger J, Fernández-Santamaría C, Gulko PS, Brenner M, Tobeña A, Guitart-Masip M, Giménez-Llort L, Dominiczak A, Holmdahl R, Gauguier D, Olsson T, Mott R, Valdar W, Redei EE, Fernández-Teruel A, Flint J.**  
A resource for the simultaneous high-resolution mapping of multiple quantitative trait loci in rats: the NIH heterogeneous stock.  
Genome Res. 2009 Jan;19(1):150-8. Epub 2008 Oct 29.  
Impact factor 13.588

**Lindholm J, Guitart-Masip M, Hassankhalil H, Landgren S, Nicoleau C, Giménez-Llort L, Terenius L,**

**Ogren SO, Johansson B.**

Effects of naltrexone and acamprosate on alcohol-induced NGFI-A expression in mouse brain.  
Neurochem Res. 2008 Oct;33(10):2062-9. Epub 2008 Apr 22.  
Impact factor 2.608

**Guitart-Masip M, Johansson B, Cañete T, Fernández-Teruel A, Tobeña A, Terenius L, Giménez-Llort L\*.**  
Regional adaptations in PSD-95, NGFI-A and secretogranin gene transcripts related to vulnerability to behavioral sensitization to amphetamine in the Roman rat strains.  
Neuroscience. 2008 Jan 2;151(1):195-208.  
Impact factor: 3.427

**López-Aumatell R, Guitart-Masip M, Vicens-Costa E, Giménez-Llort L, Valdar W, Johannesson M, Flint J, Tobeña A, Fernandez-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 188(1):41-55.  
Impact factor 2.591

**Guitart-Masip M, Johansson B, Fernández-Teruel A, Tobeña A, Giménez-Llort L\*.**  
Divergent effect of the selective D3 receptor agonist pd-128,907 on locomotor activity in Roman high- and low-avoidance rats: relationship to NGFI-A gene expression in the Calleja islands.  
Psychopharmacology 2008 (Berl)196(1):39-49.  
Impact factor 3.625

**RESEARCH PROJECTS/ PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN/PROJECTES D'INVESTIGACIÓ**

**Title/ título/ títol:** Mortality Risk in Alzheimer's Disease Associated to Treatment with Antipsychotics, Risk Factors and Preventive/Therapeutic Strategies: Studies in Triple-Transgenic 3xTgAD Mice for Alzheimer's Disease.  
**Funded by/ financiado por/ finançat per:** Instituto de Sanidad Carlos III, FIS PI10/00283  
**Duration/ duración/ duració:** 2010-2013  
**Amount/ importe/ import:** 45.000 €  
**Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal:** Lydia Giménez Llort

**Title/ título/ títol:** Activación de Receptores 5-HT4 de Serotonina como Aproximación para Interferir en la Deposición del Péptido Amiloide AB: Evaluación en un Modelo de Ratón Triple-Transgénico de la Enfermedad de Alzheimer  
**Funded by/ financiado por/ finançat per:** Instituto de Salud Carlos III, FIS PS09/00468.  
**Duration/ duración/ duració:** 2009-2011  
**Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal:** Mª Teresa Vilaró Comas

**Title/ título/ títol:** Obtención de Células Nai e Liñas Celulares Neuronais para o Estudo da Enfermidade de Alzheimer. Actividade Terapéutica de Icotoxinas Mariñas  
**Funded by/ financiado por/ finançat per:** Xunta de Galicia,

INCITE09 261 080 PR.

**Duration/ duración/ duració:** 2009-2011  
**Amount/ importe/ import:** 50.000 €  
**Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal:** Mª Carmen Vale

**Title/ título/ títol:** Effects of Acetylcholinesterase Inhibitors (Huperines and Heterodimers) on Neurotoxic and Neurogenic Process 'in vivo' and 'in vitro': Role of AChE-s and AChE-R isoforms  
**Funded by/ financiado por/ finançat per:** SAF2009-10553  
**Duration/ duración/ duració:** 2009-2011  
**Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal:** Mª Victoria Clos Guillén

**Title/ título/ títol:** Diseño Racional de Anticuerpos humanizados como terapia de la enfermedad de Alzheimer: Ensayos en un Modelo Triple-Transgénico 3xTgAD  
**Funded by/ financiado por/ finançat per:** Fundación FMM Investigación Médica FMM  
**Duration/ duración/ duració:** 2008-2011  
**Amount/ importe/ import:** 45.000 €  
**Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal:** Sandra Villegas

**Title/ título/ títol:** Memory loss in Alzheimer's disease: Underlying mechanisms and therapeutic targets  
**Funded by/ financiado por/ finançat per:** MEMOSAD, Proyecto Europeo FP7-200611  
**Duration/ duración/ duració:** 2008-2010  
**Amount/ importe/ import:** 240.000 €  
**Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal:** Carlos A. Saura Antolín

**Title/ título/ títol:** Envejecimiento, Neuroinmunología y Nutrición  
**Funded by/ financiado por/ finançat per:** Programa de Creación y Consolidación de Grupos de Investigación Universidad Complutense – Comunidad de Madrid  
**Duration/ duración/ duració:** 2008-2010  
**Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal:** Mónica de la Fuente

**Title/ título/ títol:** Modelos Bidimensionales in vitro para la Enfermedad de Alzheimer a partir de Ratones Triple-Transgénicos 3xTgAD. Terapias Farmacológicas con Toxinas Marinas  
**Funded by/ financiado por/ finançat per:** Xunta de Galicia, 07CSA012261PR  
**Duration/ duración/ duració:** 2007-2009  
**Amount/ importe/ import:** 50.000 €  
**Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal:** Mª del Carmen Vale

**Title/ título/ títol:** Contrarrestando la Progresión de la Enfermedad de Alzheimer. Efectos de Tratamientos ambientales infanto-juveniles en ratones triple-transgénicos 3xTgAD  
**Funded by/ financiado por/ finançat per:** Fundació La Marató de TV3-062930  
**Duration/ duración/ duració:** 2007-2009  
**Amount/ importe/ import:** 362.131 €  
**Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal:** Nicola B. Mercuri

**investigador principal:** Lydia Giménez-Llort (INc, UAB), Coral Sanfeliu (IDIBAPS, CSIC), Björn Johansson (Karolinska Institutet, Suecia)  
**Cordinator/ coordinador/ coordinador:** Lydia Giménez Llort (INc, UAB)

**Title/ título/ títol:** Investigation of Brain Tissues with TOF-SIMS in Combination with Conventional Histology Swedish Medical Council  
**Funded by/ financiado por/ finançat per:** Swedish Medical Council  
**Duration/ duración/ duració:** 2006-2011  
**Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal:** Björn Johansson, Karolinska Hospital, Stockholm, Suecia

**Title/ título/ títol:** Mecanismos Inmunológicos Implicados en la Mayor Susceptibilidad a Infecciones con el Envejecimiento. Acción de Antioxidantes  
**Funded by/ financiado por/ finançat per:** Fundación FMM Investigación Médica  
**Duration/ duración/ duració:** 2006-2009  
**Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal:** Mónica de la Fuente

**Title/ título/ títol:** Estudio Inmunitario y Oxidativo en Ratones Triple-Transgénicos para la Enfermedad de Alzheimer. Efecto del Enriquecimiento Ambiental  
**Funded by/ financiado por/ finançat per:** MEC, CCG06-UCM/SAL-1319  
**Duration/ duración/ duració:** 2006-2009  
**Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal:** Mónica de la Fuente

**Title/ título/ títol:** Estimulación Cognitiva en la Enfermedad de Alzheimer. Estudios en ratones Triple-Transgénicos 3xTgAD, un Modelo único para esta Enfermedad  
**Funded by/ financiado por/ finançat per:** Ministerio de Educación y Ciencia (SAF2006-13642)  
**Duration/ duración/ duració:** 2006-2008  
**Amount/ importe/ import:** 124.000 €  
**Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal:** Lydia Giménez Llort

**Title/ título/ títol:** Estudio de las acciones no canónicas de los anticolinesterásicos y su importancia en la enfermedad de Alzheimer: Papel de los derivados de las huperinas  
**Funded by/ financiado por/ finançat per:** Ministerio de Educación y Ciencia  
**Duration/ duración/ duració:** 2006-2008  
**Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal:** Mª Victoria Clos Guillén

**Title/ título/ títol:** Malattie Neurodegenerative Legate all'Invecchiamento: Dalla Patogenesi alle Prospettive Terapeutiche per un Progetto Translazionale  
**Funded by/ financiado por/ finançat per:** Istituto Superiori di Sanità (Rome, Italy), Ministry of Health, Lundbeck SpA  
**Duration/ duración/ duració:** 2005-2008  
**Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal:** Nicola B. Mercuri

## OTHER PROJECTS AND COLLABORATIONS/ OTROS PROYECTOS Y COLABORACIONES/ ALTRES PROJECTES I COL-LABORACIONS

**Title/ título/ títol:** Caracterización de Receptores de Galanina y su Relación con la Neurotransmisión Colinérgica

**Funded by/ financiado por/ finançat per:** UPV/EHU05/58

**Duration/ duración/ duració:** 2008-2010

**Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal:** Rafael Rodríguez Puertas

**Title/ título/ títol:** Relación entre las Alteraciones de la Neurotransmisión Colinérgica y los Oligómeros Solubles de Beta Amiloide

**Funded by/ financiado por/ finançat per:** Instituto de Salud Carlos III.

**Duration/ duración/ duració:** 2008-2010

**Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal:** Rafael Rodríguez Puertas

**Title/ título/ títol:** Regulación de la Vía de Senalización de CREB Nuclear y Mitocondrial como Estrategia Terapéutica en Modelos Transgénicos de la Enfermedad de Alzheimer

**Funded by/ financiado por/ finançat per:** Ministerio de Educación y Ciencia

**Duration/ duración/ duració:** 2007-2009

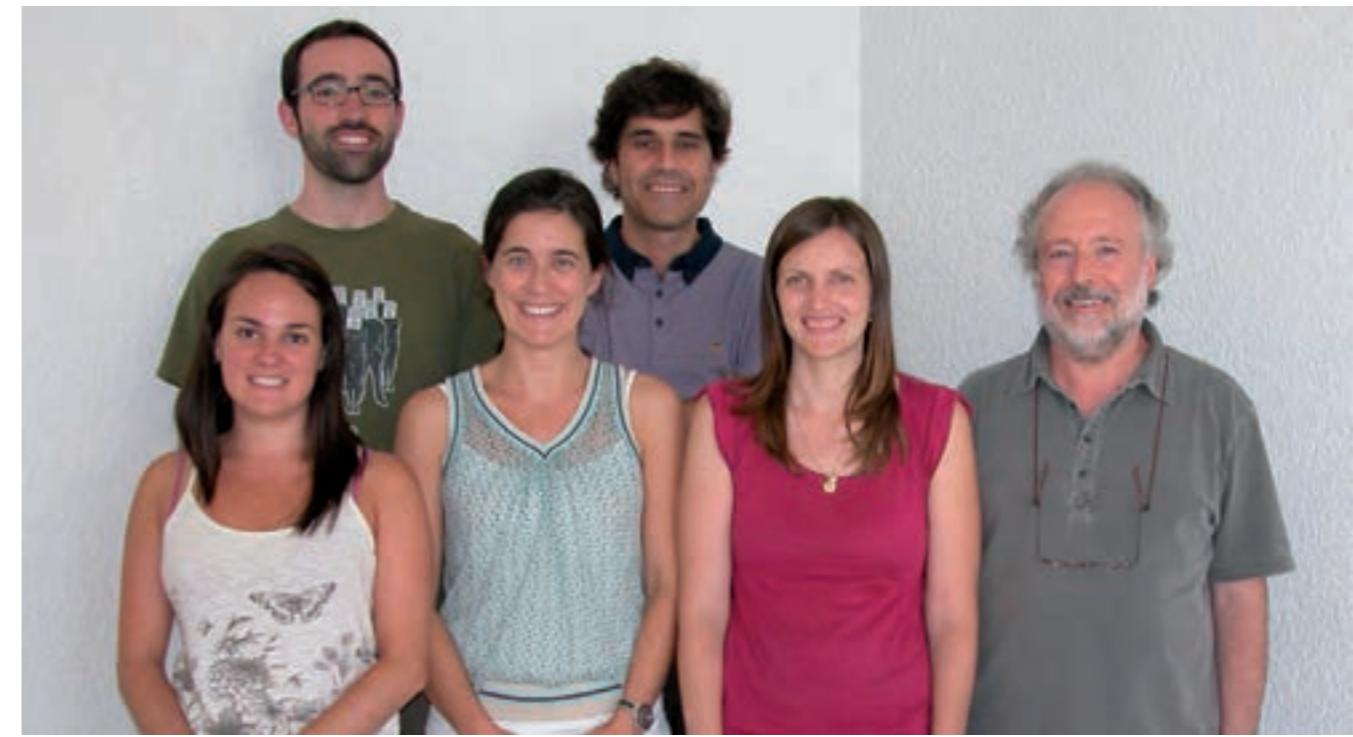
**Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal:** Carlos A. Saura Antolín

**Title/ título/ títol:** Consorcio para el Desarrollo de Tecnologías Avanzadas para la Medicina (CDTEAM), Proyecto CENIT (Consorcio Estratégico Nacional de Investigación Tecnológica)

**Funded by/ financiado por/ finançat per:** Proyecto CENIT (Consorcio Estratégico Nacional de Investigación Tecnológica).

Centro de Desarrollo Tecnológico Industrial CDT.

**Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal:** Ignasi Carrión



## Human Lab, Medical Psychology Unit

Laboratorio Humano,  
Unidad de Psicología Médica/  
Laboratori Humà Unitat de  
Psicologia Mèdica

**Principal investigator/ Investigador principal/ Investigador principal:**

Daniella Tinoco González  
Ph.D. student/ Becaria de  
investigación/ Becària d'investigació

**Rafael Torrubia Beltri**  
Associate professor/ Profesor titular  
de universidad numerario/ Professor  
titular d'universitat numerari

David Torrents Rodas Ph.D.  
student/ Becario de investigación/  
Becari d'investigació

**Group members/ Miembros del grupo/ Membres del grup:**

Óscar Andión Pérez Assistant  
profesor/ Profesor asociado/  
Professor associat

Xavier Caseras Vives  
Associate professor/ Profesor  
agregado/ Professor agregat

Miquel A. Fullana Rivas  
Assistant profesor/ Profesor  
asociado/ Professor associat

Beatriz Molinuevo Alonso  
Postdoctoral fellow/ Investigadora  
postdoctoral/ Investigadora  
postdoctoral

Yolanda Pardo Cladellas  
Assistant profesor/ Profesora  
asociada/ Professora associada

## 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: a) development and adaptation of assessment scales for the selection of samples; neuropsychological laboratory tasks; psychophysiological measures; and d) structural and functional neuroimage techniques.

## 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 neuroimage 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.

## 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: a) desarrollo y adaptación de instrumentos de evaluación para la selección de las

muestras de estudio; b) tareas neuropsicológicas de laboratorio; c) medidas psicofisiológicas; y d) técnicas de neuroimagen estructural y funcional.

## 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 de 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.

## OBJECTIUS ESTRATÈGICS

Estudi de la vulnerabilitat a diversos trastorns mentals (trastorns de la personalitat, trastorns d'ansietat i trastorns afectius) relacionada amb el funcionament dels sistemes neurals aversiu i apetitiu. Aquest objectiu es concreta en la recerca dels processos psicològics bàsics implicats en l'aparició i el manteniment dels trastorns, les diferències individuals en aquests processos i les estructures neurobiològiques rellevants. La metodologia de recerca inclou: a) desenvolupament i adaptació d'instruments d'avaluació per a la selecció de les mostres d'estudi; b) tasques neuropsicològiques de laboratori; c) mesures psicofisiològiques; y d) tècniques de neuroimatge estructural i funcional.

## PRINCIPALS LÍNIES D'INVESTIGACIÓ

### Psicofisiologia de la vulnerabilitat als trastorns d'ansietat

Recerca en població subclínica dels mecanismes psicològics bàsics implicats en els processos

d'adquisició de la por i de l'ansietat, utilitzant el reflex d'ensurt i l'activitat electrodermal com a índexs de processament afectiu.

### Correlats neurobiològics dels trastorns mentals mitjançant tècniques de neuroimatge

Recerca, mitjançant tècniques de ressonància magnètica funcional, del funcionament cerebral associat a determinats trastorns mentals (fundamentalment d'ansietat) i de possibles factors de vulnerabilitat a patir aquests trastorns.

### Els sistemes neurals aversiu i apetitiu com a dimensions de vulnerabilitat a la psicopatologia

Estudi del paper dels sistemes aversiu i apetitiu com a factors de vulnerabilitat a diversos trastorns (obsesivo-compulsiu, depressió major, trastorn bipolar i personalitat psicopàtica). S'utilitza metodologia psicomètrica en població clínica i subclínica y, en alguns casos, proves de laboratori neuropsicològiques i d'aprenentatge.

### Adaptació i estandardització d'instruments per al diagnòstic i l'avaluació psicològica

Aquest línia de recerca pretén posar a l'abast de la comunitat científica alguns instruments d'avaluació rellevants per a la recerca i la clínica mitjançant l'adaptació al nostre context cultural de qüestionaris ja publicats en altres països o la construcció de nous instruments psicomètrics.

## PUBLICATIONS/ PUBLICACIONES/ PUBLICACIONS

Andi n O, Ferrer M, Gancedoa B, Calvo N, Barrala C, Torrubia R, Casas M.

Confirmatory Factor Analysis of Borderline Personality Disorder symptoms based on two different interviews: the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis II Disorder and the Revised Diagnostic Interview for Borderline. Psychiat Res. 2011; 190: 304-308.  
Impact factor 2.803

Iervolino AC, Rijsdijk FV, Cherkas L, Fullana MA, Mataix-Cols D.

A multivariate twin study of obsessive-compulsive symptom dimensions. Arch Gen Psychiatry. 2011 Jun;68(6):637-44.  
Impact factor 10.782

Fullana MA, Vilagut G, Ortega N, Bruffaerts R, de Girolamo G, de Graaf R, Haro JM, Kovess V, Matschinger H, Bulbena A, Alonso J.

Prevalence and correlates of respiratory and non-respiratory panic attacks in the general population. J Affect Disord. 2011 Jun;131(1-3):330-8. Epub 2010 Dec 22.  
Impact factor 3.740

Grisham JR, Fullana MA, Mataix Cols D, Moffitt T E, Caspi A, and Poulton R.

Risk factors prospectively associated with adult obsessive-compulsive symptom dimensions and obsessive-compulsive disorder.

Psychological Medicine (2011), Page 1 of 12.

Impact factor 5.200

Perroud N, Guipponi M, Pertusa A, Fullana MA, Iervolino AC, Cherkas L, Spector T, Collier D, Mataix-Cols D. Genome-wide association study of hoarding traits. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2011 Mar;156(2):240-2.  
Impact factor 4.156

Becerra Bachino V, Cots F, Guedea F, Pera J, Boladeras A, Aguil  F, Su rez JF, Gallo P, Murgui L, Pont A, Cunillera O, Pardo Y, Ferrer M; Grupo Multic ntrico Espa ol de C ncer de Pr stata Organoconfinado.

Cost comparison of three treatments for localized prostate cancer in Spain: radical prostatectomy, prostate brachytherapy and external 3D conformal radiotherapy. Gac Sanit. 2011 Jan-Feb;25(1):35-43.  
Impact factor 1.114

Pardo Y, Guedea F, Aguil  F, Fern ndez P, Mac as V, Mari n A, Herv s A, Herruzo I, Ortiz MJ, Ponce de Le n J, Craven-Bratle J, Su rez JF, Boladeras A, Pont  , Ayala A, Sancho G, Mart nez E, Alonso J, Ferrer M. Quality-of-life impact of primary treatments for localized prostate cancer in patients without hormonal treatment. J Clin Oncol. 2010 Nov 1;28(31):4687-96.  
Impact factor 18.970

Cunillera O, Tresserras R, Rajmil L, Vilagut G, Brugulat P, Herdman M, Mompart A, Medina A, Pardo Y, Alonso J, Brazier J, Ferrer M.

Discriminative capacity of the EQ-5D, SF-6D, and SF-12 as measures of health status in population health survey. Qual Life Res. 2010 Aug;19(6):853-64.  
Impact factor 1.958

Guedea F, Ramos A, Herruzo I, S nchez Calzado JA, Contreras J, Romero J, Craven-Bartle J, Willisch P; SEOR (Spanish Society of Radiation Oncology), L pez Torrecilla JL, Maldonado X, Sancho G, Zapatero A; UROONCOR (Prostate Group of SEOR), Ferrer M, Pardo Y, Fern ndez P, Mari n A, Herv s A, Mac s V, Boladeras A, Ferrer F; Multicentric Spanish Group of Clinically Localized Prostate Cancer, Davis BJ. Treatment of localised prostate cancer with radiation therapy: evidence versus opinion. Clin Transl Oncol. 2010 May;12(5):315-7.  
Impact factor 1.254

Pertusa A, Frost RO, Fullana MA, Samuels J, Steketee G, Tolin D, Saxena S, Leckman JF, Mataix-Cols D. Refining the diagnostic boundaries of compulsive hoarding: a critical review. Clin Psychol Rev. 2010 Jun;30(4):371-86.  
Impact factor 5.882

Fullana MA, Vilagut G, Rojas-Farreras S, Mataix-Cols D, de Graaf R, Demyttenaere K, Haro JM, de Girolamo G, L pine JP, Matschinger H, Alonso J; ESEMeD/MHEDEA 2000 investigators.

Obsessive-compulsive symptom dimensions in the general population: results from an epidemiological study in six European countries.  
*J Affect Disord.* 2010 Aug;124(3):291-9.  
Impact factor 3.740

**Mack H, Fullana MA, Russell AJ, Mataix-Cols D, Nakatani E, Heyman I.**  
Obsessions and compulsions in children with Asperger's syndrome or high-functioning autism: a case-control study.  
*Aust N Z J Psychiatry.* 2010 Dec;44(12):1082-8.  
Impact factor 2.418

**Caseras X, Mataix-Cols D, Trasovares M V, López-Solá M, Ortriz H, Pujol J, Soriano-Mas C, Giampietro V, Brammer M J, Torrubia R.**  
Dynamics of brain responses to phobic-related stimulation in specific phobia subtypes  
*European Journal of Neuroscience,* 2010; 32: 1414-1422.  
Impact factor 3.658

**Molinuevo B, Bonillo A, Pardo Y, Doval E, Torrubia R.**  
Participation in extracurricular activities and emotional and behavioral adjustment in middle childhood in Spanish boys and girls.  
*Journal of Community Psychology,* 2010; 38: 842-857.  
Impact factor 0.792

**Ferrer M, Andión O, Matalí J, Valero S, Navarro JA, Ramos-Quiroga JA, Torrubia R, Casas M.**  
Comorbid Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Borderline Patients defines an impulsive subtype of Borderline Personality Disorder.  
*Journal of Personality Disorders,* 2010; 24: 812-822  
Impact factor 1.968

**Torres X, Baillés E, Collado A, Taberner J, Gutiérrez F, Peri JM, Arias A, Fullana MA.**  
The Symptom Checklist-Revised (SCL-90-R) is able to discriminate between simulation and fibromyalgia.  
*Journal of Clinical Psychology,* 2010; 66: 1-17.  
Impact factor 1.612

**Loinaz I, Echeburúa E, Torrubia R.**  
Tipología de agresores contra la pareja: Un estudio piloto en prisión.  
*Psicothema,* 2010; 22: 112-117.  
Impact factor 0.939

**Caseras X, Giampietro V, Lamas A, Brammer M, Vilarroya O, Carmona S, Rovira M, Torrubia R, Mataix-Cols, D.**  
The functional neuroanatomy of blood-injection-injury phobia: A comparison with spider phobics and healthy controls.  
*Psychological Medicine,* 2009; 40: 125 - 134.  
Impact factor 5.200

**Iervolino A C, Perroud N, Fullana M. A, Guipponi M, Cherkas L, Collier D. A, Mataix-Cols, D.**  
Prevalence and Heritability of Compulsive Hoarding: A Twin Study.

American Journal of Psychiatry, first published on Aug 17, 2009.  
Impact factor 12.759

**Fullana MA, Mataix-Cols D, Caspi A, Harrington H, Grisham J R, Moffitt TE, Poulton R.**  
Obsessions and Compulsions in the Community: Prevalence, Interference, Help-Seeking, Developmental Stability, and Co-Occurring Psychiatric Conditions.  
*American Journal of Psychiatry,* 2009; 166: 329 – 336  
Impact factor 12.759

**Torrubia R, Avila C, Caseras X.**  
Reinforcement Sensitivity Scales. In P.J. Corr (Ed.) *The Reinforcement Sensitivity Theory of Personality.* Cambridge: Cambridge University Press, 2008 (ISBN 978-0-521-85179-4), pp. 188-227.

**Pertusa A, Fullana M A, Singh S, Alonso M P, Menchon J M, Mataix-Cols D.**  
Compulsive hoarding: a symptom of OCD, a distinct clinical syndrome, or both?  
*American Journal of Psychiatry,* 2008; 165: 1289-1298  
Impact factor 3.565

**Jollant F, Lawrence N, Giampietro V, Brammer M, Fullana M A, Drapier D, Courtet P, Phillips M.**  
Orbitofrontal Cortex Response to Disapproval in Males with Histories of Suicide Attempts  
*American Journal of Psychiatry,* 2008; 165: 740-748.  
Impact factor 12.759

**Ávila C. and Torrubia R.**  
Neurobiological paradigms should complement but not substitute self-reported questionnaires.  
*European Journal of Personality.* 2008; 22: 385-387.  
Impact factor 2.098

**Caseras X, Giampietro V, Lamas A, Brammer M, Vilarroya O, Carmona S, Rovira M, Torrubia R, Mataix-Cols D.**  
The functional neuroanatomy of blood-injection-injury phobia: A comparison with spider phobics and healthy controls.  
*Psychological Medicine,* 2009; 40: 125 - 134.  
Impact factor 5.200

**Fullana M A, Mataix-Cols D, Caspi A, Harrington H, Grisham J R, Moffitt T E, Poulton R.**  
Obsessions and Compulsions in the Community: Prevalence, Interference, Help-Seeking, Developmental Stability, and Co-Occurring Psychiatric Conditions.  
*American Journal of Psychiatry,* 2009; 166: 329 – 336  
Impact factor 12.759

**Taberner J, Fullana M A, Caseras X, Pertusa A, Bados A, van den Bree M, Torrubia R, Mataix-Cols D.**  
Are obsessive-compulsive symptom dimensions familial in non-clinical individuals?  
*Depression & Anxiety,* 2009; 26: 902-908.  
Impact factor 3.065

**Carrillo de la Peña M, Balle E, Caseras X, Martinez A, Ortet G, Perez J.**  
Formative assessment and academic achievement in pre-graduate students of health sciences  
*Adv Health Sci Educ Theory Pract,* 2009; 14: 61-67.  
Impact factor 1.416

**Ávila C, Torrubia R.**  
Neurobiological paradigms should complement but not substitute self-reported questionnaires  
*European Journal of Personality.* 2008; 22: 385-387.  
Impact factor 2.098

**Pertusa A, Fullana M A, Singh S, Alonso M P, Menchon J M, Mataix-Cols D.**  
Compulsive hoarding: a symptom of OCD, a distinct clinical syndrome, or both?  
*American Journal of Psychiatry,* 2008, 165: 1289-1298  
Impact factor 3.565

**Jollant F, Lawrence N, Giampietro V, Brammer M, Fullana M A, Drapier D, Courtet P and Phillips, M.**  
Orbitofrontal cortex response to disapproval in males with histories of suicide attempts.  
*American Journal of Psychiatry,* 2008; 165: 740-748.  
Impact factor 12.759

**Caseras X, Mataix-Cols D, Rimes KA, Giampietro V, Brammer M, Zelaya F, Chalder T, Godfrey E.**  
The neural correlates of fatigue: an exploratory imagined fatigue provocation study in Chronic Fatigue Syndrome.  
*Psychological Medicine,* 2008; 38: 941-952.  
Impact factor 5.200

**Mataix-Cols D, An, SK, Lawrence N, Caseras X, Giampietro V, Brammer M, Speckens A, Phillips M.**  
Individual differences in disgust sensitivity modulate neural responses to aversive/disgusting stimuli.  
*European Journal of Neuroscience,* 2008; 27: 3050-3058. Impact factor 3.658

**Ibañez J, Aylett R, Delgado-Mata C, Molinuevo B.**  
On the implications of the virtual storyteller's point of view.  
*Knowledge Engineering Review,* 2008; 23: 339-367.  
Impact factor 1.257

**BOOKS/LIBROS/LLIBRES**  
**Baeza R, Torrubia R, Baños J E.**  
**Escala de valoración del dolor en personas con trastorno cognitivo.**  
Saarbrücken: VDM Verlag Dr. Müller, 2010 (ISBN 978-3-639-20084-3).

**BOOK CHAPTERS/CAPÍTULOS DE LIBRO/CAPÍTOLS DE LLIBRE**  
**Moltó J, Poy R, Torrubia R.**  
**Adaptación española del PCL-R: análisis psicométricos en muestras penitenciarias.**  
In R.D. Hare. Escala de evaluación de psicopatía de Hare revisada: PCL-R.  
Madrid: TEA Ediciones, 2010. (ISBN: 978-84-7174-854-6), pp. 233-263.

**Torrubia R, Avila C, Caseras X.**  
**Reinforcement Sensitivity Scales.**  
In P.J. Corr (Ed.) *The Reinforcement Sensitivity Theory of Personality.* Cambridge: Cambridge University Press, 2008 (ISBN 978-0-521-85179-4), pp. 188-227.

**Avila C, Torrubia R.**  
**Performance and conditioning studies.**  
In P.J. Corr (Ed.) *The Reinforcement Sensitivity Theory of Personality.* Cambridge: Cambridge University Press, 2008 (ISBN 978-0-521-85179-4), pp. 228-260.

#### PAPERS/ARTÍCULOS/ARTICLES (NOT INDEXED IN JCR WEB)

**Molinuevo B, Torrubia R.**  
Validation of the Catalan version of the communication skills attitude scale (CSAS) in a cohort of south European medical and nursing students.  
*Educ Health.* 2011;24: 1-13.

**Loinaz I, Torrubia R, Echeburúa E, Navarro J C, Fernández L.**  
Implicaciones de las tipologías de agresores de pareja para el tratamiento en prisión.  
*Cuadernos de Medicina Psicosomática y Psiquiatría de Enlace,* 2009; 91: 19-25

**Pinto-Meza A, Suárez D, Caseras X, Haro J M, Serrano-Blanco A, Torrubia R.**  
Evaluación telefónica de los Sistemas de Activación e Inhibición Conductual.  
*Revista de Psiquiatría y Salud Mental,* 2009; 2: 66-71

**Fullana M A, Marks I M.**  
Self-help materials for phobia/panic.  
*Psychiatric Bulletin,* 2008; 32: 158-160.

**Torrubia R, Molinuevo B, Pardo Y.**  
El desenvolupament de la conducta antisocial: trajectòries evolutives, factors de risc i prevenció.  
*Suports,* 2008; 12: 40-54.

**Torrubia R, Cuquerella A. (2008).**  
Psicopatía: una entidad clínica controvertida pero necesaria en psiquiatría forense.  
*Revista Española de Medicina Legal,* 34, 25-35.

## RESEARCH PROJECTS/ PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN/ PROJECTES D'INVESTIGACIÓ

**Title/ título/ títol:** La Generalización del Miedo Condicionado y el Condicionamiento del Miedo a Estímulos Socialmente Relevantes como Marcadores de Vulnerabilidad a la Ansiedad Patológica (PS09/00307)

**Funded by/ financiado por/ finançat per:** Instituto de Salud Carlos III Subdirección General de Evaluación y Fomento de la Investigación. Fondo de Investigación Sanitaria

**Duration/ duración/ duració:** 2010 - 2012

**Amount/ importe/ import:** 50.215 €

**Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal:** Rafael Torrubia Beltri

**Title/ título/ títol:** Neurophysiological Correlates of Reward Processing and Cognitive Control in Borderline Personality Disorder Patients with and without Self-harm History

**Funded by/ financiado por/ finançat per:** Fundació La Marató de TV3

**Duration/ duración/ duració:** 2009 - 2012

**Amount/ importe/ import:** 120.000 €

**Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal:** Josep Marco Pallarés

**Title/ título/ títol:** Ajuts per Donar Suport a les Activitats dels Grups de Recerca per a l'Any 2009 (2009 SGR 51)

**Funded by/ financiado por/ finançat per:** Agència de Gestió d'Ajuts a Grups Universitaris i de Recerca

**Duration/ duración/ duració:** 2009 - 2013

**Amount/ importe/ import:** 43.680 €

**Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal:** Albert Fernández Teruel

**Title/ título/ títol:** Fobia a la Sangre-Heridas-Inyecciones: Bases Neurales del Sincope Vasovagal. (PSI2008-04482)

**Funded by/ financiado por/ finançat per:** Ministerio de Educación y Ciencia. Dirección General de Investigación

**Duration/ duración/ duració:** 2009 - 2011

**Amount/ importe/ import:** 45.980 €

**Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal:** Xavier Caseras Vives

**Title/ título/ títol:** El Condicionamiento Clásico y los Orígenes de la Ansiedad Patológica: una Aproximación a través de la Metodología del Reflejo de Sobresalto (Ref. SEJ2006-10237)

**Funded by/ financiado por/ finançat per:** Ministerio de Educación y Ciencia. Dirección General de Investigación

**Duration/ duración/ duració:** 2006 - 2009

**Amount/ importe/ import:** 25.455 €

**Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal:** Rafael Torrubia Beltri

**Title/ título/ títol:** Correlatos Neurales del Miedo a las Heridas-Sangre: una Comparación con el Miedo a las Arañas (SEJ2006-02870)

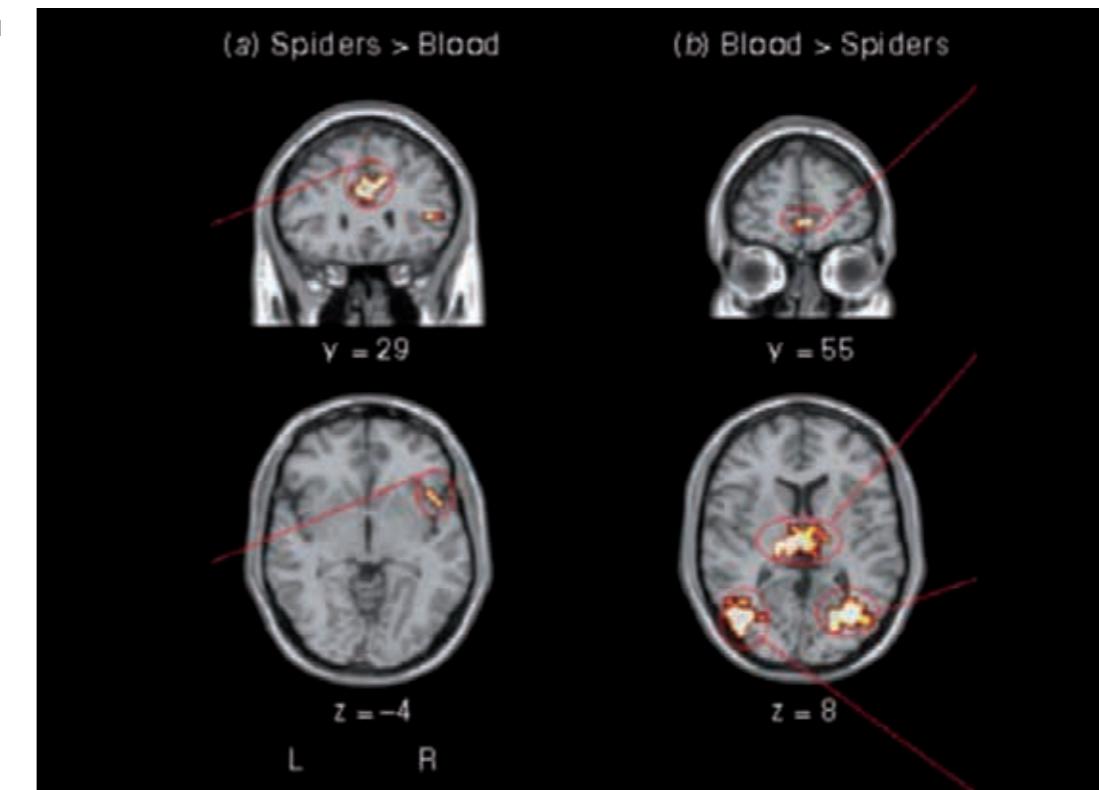
**Funded by/ financiado por/ finançat per:** Ministerio de Educación y Ciencia. Dirección General de Investigación

**Duration/ duración/ duració:** 2006 - 2008

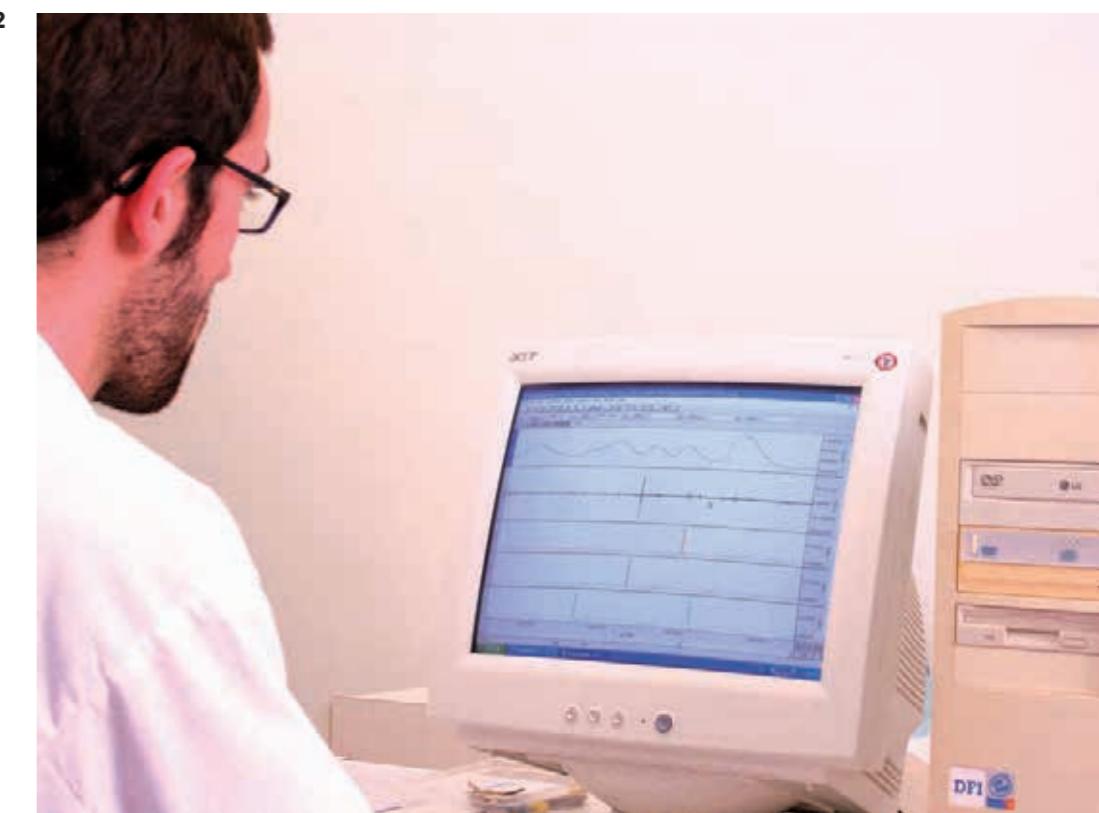
**Amount/ importe/ import:** 31.641 €

**Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal:** Xavier Caseras Vives

01



02



# 06

Group leader/ Coordinador del grupo/  
Coordinador del grup

Jesús Giraldo  
Arjonilla

# Systems Pharmacology and Bioinformatics

Farmacología de Sistemas y  
Bioinformática/ Farmacologia  
de Sistemes i Bioinformàtica

Ref: SGR2009-1171



Principal investigator/ Investigador principal/ Investigador principal

#### Jesús Giraldo Arjonilla

Associate professor/ Profesor titular de universidad numerario/ Professor titular d'universitat numerari

Group members/ Miembros del grupo/ Membres del grup

Martha Ivón Cárdenas Ph.D. student/ Becaria de investigación/ Becària d'Investigació

Christo Christov Postdoctoral fellow/ Investigador postdoctoral/ Investigador postdoctoral

Iván Olier Caparroso Postdoctoral fellow/ Investigador postdoctoral/ Investigador postdoctoral

David Roche Vallés Ph. D. student/ Becario de apoyo a la investigación (BSR)/ Becari de suport a la recerca (BSR)

#### Xavier Rovira Algans

Postdoctoral fellow/ Investigador postdoctoral/ Investigador postdoctoral

Juan Serra Marí Assistant professor/ Profesor asociado/ Professor associat

Julia Sidorova Postdoctoral fellow/ Investigadora postdoctoral/ Investigadora postdoctoral

#### STRATEGIC OBJECTIVES

Systems Pharmacology and Bioinformatics 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 (GPCRs)] and the other in the molecular biology area (the ribonuclease barnase), have been selected.

#### MAIN RESEARCHER LINES

##### 1. Mathematical Modeling of G Protein-Coupled Receptors (GPCRs) Function

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

##### 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 various local minima. Another field of interest is data mining and its application to different biological areas amongst others microarray data analysis.

#### OBJETIVOS ESTRATÉGICOS

Systems Pharmacology and Bioinformatics es un grupo interdisciplinario compuesto de químicos, biólogos y matemáticos. Nuestro objetivo principal es la investigación de los mecanismos funcionales implicados en la respuesta biológica. Con esta finalidad, hemos seleccionado dos sistemas biológicos, uno en el campo de la farmacología [los receptores acoplados a proteínas G (GPCRs)] y otro en el campo de la biología molecular (la ribonucleasa barnasa).

#### PRINCIPALES LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

##### 1. Modelización Matemática de la Función de los Receptores Acoplados a Proteínas G (GPCRs)

Nos proponemos facilitar a los experimentadores ecuaciones para la caracterización de las propiedades farmacológicas típicas tales como agonismo parcial, agonismo inverso, dimerización de los receptores, cooperatividad, modulación alóstérica y selectividad funcional. Con esta finalidad, nos hemos centrado principalmente en los receptores metabotrópicos de glutamato, los cuales, por su complejidad, pueden ser considerados paradigmáticos para el análisis mecanístico de la función de los receptores.

##### 2. Modelización Molecular de la Catálisis de la Barnasa i el Trenc de l'Enllaç de Fosfodièster

Nuestro objetivo es proporcionar conocimiento nuevo sobre los determinantes moleculares de la catálisis

enzimática. Actualmente, estamos estudiando la rotura del enlace P-O en diésteres de fosfato (RNA) por ribonucleasas, en particular la barnasa. El análisis de la estereoquímica de la reacción y la participación de residuos de la proteína en la estabilización del estado de transición con el subsiguiente incremento de la eficiencia catalítica puede proporcionar nuevos datos para la comprensión de la catálisis enzimática.

##### 3. Bioinformática

Nuestro objetivo es la construcción de nuevas herramientas bioinformáticas para un análisis de datos más riguroso y eficiente. Actualmente, hemos desarrollado un programa basado en Computación Evolutiva, que puede ser útil para la estimación de parámetros en ecuaciones con muchos parámetros y varios mínimos locales. Otro campo de interés es la minería de datos y su aplicación a diferentes áreas biológicas como, por ejemplo, el análisis de datos de microarrays.

#### OBJECTIUS ESTRATÈGICS

Systems Pharmacology and Bioinformatics és un grup interdisciplinari compost per químics, biòlegs i matemàtics. El nostre objectiu principal és la investigació dels mecanismes funcionals implicats en la resposta biològica. Amb aquesta finalitat, hem seleccionat dos sistemes biològics, el primer en el camp de la farmacologia [els receptors acoblats a proteïnes G (GPCRs)] i el segon en el camp de la biologia molecular (la ribonucleasa barnasa).

#### PRINCIPALS LÍNIES D'INVESTIGACIÓ

##### 1. Modelització Matemàtica de la Funció dels Receptors Acoblats a Proteïnes G (GPCRs)

Ens proposem facilitar als experimentadors equacions per a la caracterització de les propietats farmacològiques típiques, com ara agonisme parcial, agonisme invers, dimerització dels receptors, cooperativitat, modulació al·lostèrica i selectivitat funcional. Amb aquest objectiu, ens hem centrat principalment en els receptors metabotòpics de glutamat, els quals, per la seva complexitat, poden ser considerats paradigmàtics per a l'anàlisi mecanística de la funció dels receptors.

##### 2. Modelització Molecular de la Catàlisi de la Barnasa i el Trenc de l'Enllaç de Fosfodièster

El nostre objectiu és proporcionar nous coneixements sobre els determinants moleculars de la catàlisi enzimàtica. Actualment estem estudiant el trenc de l'enllaç P-O en dièsteres de fosfat (RNA) per ribonucleases, en particular la barnasa. L'anàlisi de l'estereoquímica de la reacció i la participació dels residus de la proteïna en l'estabilització de l'estat de transició amb el subsegüent increment de l'eficiència catalítica pot proporcionar noves dades per a la comprensió de la catàlisi enzimàtica.

##### 3. Bioinformàtica

El nostre objectiu és la construcció de noves eines bioinformàtiques per a una anàlisi de dades més rigurosa i eficient. Actualment, hem desenvolupat un

programa basat en Computació Evolutiva que pot ser útil per a l'estimació de paràmetres en equacions amb molts paràmetres i diversos mínims locals. Un altre camp d'interès és la mineria de dades i la seva aplicació a diverses àrees biològiques com, per exemple, l'anàlisi de dades de microarrays.

#### PUBLICATIONS/ PUBLICACIONES/ PUBLICACIONS

##### Giraldo J, Pin J.P.

G Protein-Coupled Receptors: From Structure to Function. RSC Drug Discovery Series No. 8. Edited by Jesús Giraldo and Jean-Philippe Pin. Royal Society of Chemistry 2011

##### Rovira X, Giraldo J

Functional Selectivity of G Protein-coupled Receptors: Bridging the Gap Between Monomeric and Dimeric Receptors. RSC Drug Discovery Series No. 8 G Protein-Coupled Receptors: From Structure to Function Edited by Jesús Giraldo and Jean-Philippe Pin r Royal Society of Chemistry 2011 (446-468)

##### Christov Ch, Gonzalez-Bulnes P, Malhaire F, Karabencheva T, Goudet C, Philippe Pin J, Llebaria A, Giraldo J.

Integrated Synthetic, Pharmacological, and Computational Investigation of cis-2-[3,5-Dichlorophenylcarbamoyl]- cyclohexanecarboxylic Acid Enantiomers As Positive Allosteric Modulators of Metabotropic Glutamate Receptor Subtype 4 ChemMedChem. 2011 Jan 3;6(1):131-40. Impact factor 3.306

Barreto L, Canadell D, Petrezselyová S, Navarrete C, Maresová L, Pérez-Valle J, Herrera R, Olier I, Giraldo J, Sychrová H, Yenush L, Ramos J, Ariño J. A Genomewide Screen for Tolerance to Cationic Drugs Reveals Genes Important for Potassium Homeostasis in *Saccharomyces cerevisiae* Eukaryot Cell. 2011 Sep;10(9):1241-50. Impact factor 3.395

##### Templado C, Donate1 A, Giraldo J, Bosch M, Estop A.

Advanced age increases chromosome structural abnormalities in human spermatozoa Eur J Hum Genet. 2011 Feb;19(2):145-51. Impact factor 4.380

##### Giraldo J

How inverse can a neutral antagonist be? Strategic questions after the rimonabant issue. Drug Discov Today. 2010; 15(11-12):411-5. Impact factor 6.422

##### Rovira X, Pin JP, Giraldo J

The asymmetric / symmetric activation of GPCR dimers as a possible mechanistic rationale for multiple signalling pathways. Trends Pharmacol Sci. 2010; 31(1):15-21. Impact factor 11.050

**Brea J, Castro M, Giraldo J, López-Giménez JF, Padín JF, Quintián F, Cadavid MI, Vilaró MT, Mengod G, Berg KA, Clarke WP, Vilardaga JP, Milligan G, Loza MI**  
Evidence for distinct antagonist-revealed functional states of 5-hydroxytryptamine(2A) receptor homodimers.  
*Mol Pharmacol.* 2009; 75(6):1380-91.  
Impact factor 4.725

**Rovira X, Vivó M, Serra J, Roche D, Strange PG, Giraldo J**  
Modelling the interdependence between the stoichiometry of receptor oligomerization and ligand binding for a coexisting dimer/tetramer receptor system.  
*Br J Pharmacol.* 2009 Jan;156(1):28-35.  
Impact factor 4.925

**García JA, Bartumeus F, Roche D, Giraldo J, Stanley HE, Casamayor EO**  
Ecophysiological significance of scale-dependent patterns in prokaryotic genomes unveiled by a combination of statistic and genometric analyses.  
*Genomics.* 2008 Jun;91(6):538-43.  
Impact factor 3.327

**Giraldo J**  
On the fitting of binding data when receptor dimerization is suspected.  
*Br J Pharmacol.* 2008 Sep;155(1):17-23.  
Impact factor 4.925

**Roca M, De Maria L, Wodak SJ, Moliner V, Tuñón I, Giraldo J**  
Coupling of the guanosine glycosidic bond conformation and the ribonucleotide cleavage reaction: Implications for barnase catalysis.  
*Proteins.* 2008 Feb 1;70(2):415-28.  
Impact factor 2.813

**Rovira X, Roche D, Serra J, Julie Knaizeff, Pin J-P, Giraldo J**  
Modeling the Binding and Function of Metabotropic Glutamate Receptors.  
*J Pharmacol Exp Ther.* 2008 May;325(2):443-56.  
Impact factor 4.017

**RESEARCH PROJECTS/ PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN/ PROJECTES D'INVESTIGACIÓ**  
**Title/ título/ títol:** Modelización Matemática de las Interacciones Alotérricas Complejas de los Receptores Acoplados a Proteínas G: Aproximaciones Mecánisticas y Probabilísticas  
Funded by/ financiado por/ finançat per: Ministerio de Ciencia e Innovación  
Duration/ duración/ duració: 2011-2013  
Amount/ importe/ import: 121.000 €  
Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal: Jesús Giraldo Arjonilla

**Title/ título/ títol:** Development of Light-Modulated Allosteric Ligands of mGluR4 for Remote, non -Invasive Regulation of Neuropathic Pain

**Funded by/ financiado por/ finançat per:** RecerCaixa  
**Duration/ duración/ duració:** 2011-2012  
**Amount/ importe/ import:** 5.000 €  
**Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal:** Jesús Giraldo Arjonilla

**Title/ título/ títol:** Bioinformatics Analyses of Group-III Metabotropic Glutamate Receptor Structure-Mechanism Relationships  
Funded by/ financiado por/ finançat per: Fundació La Marató de TV3 070530 Call 2006 on Chronic Pain  
**Duration/ duración/ duració:** 2008-2011  
**Amount/ importe/ import:** 87.960 €  
**Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal:** Jesús Giraldo Arjonilla

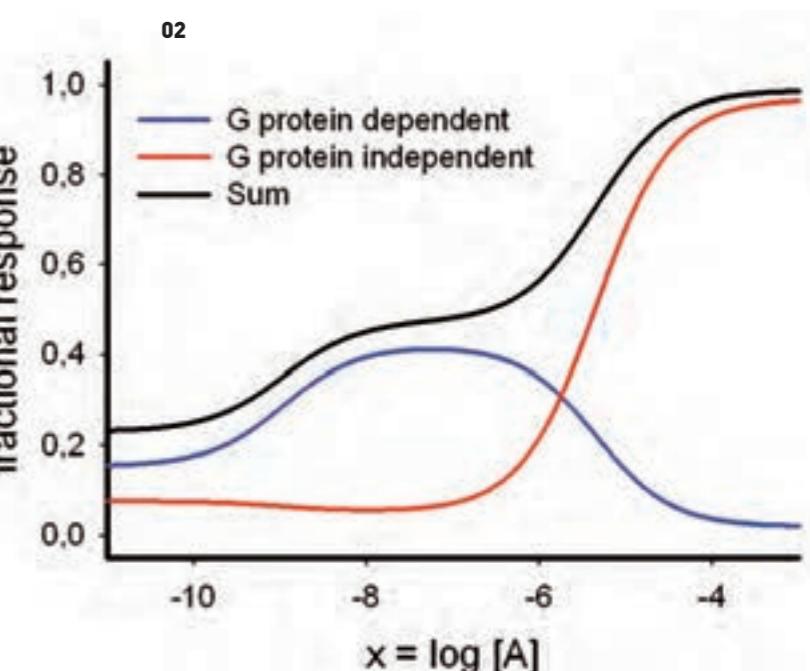
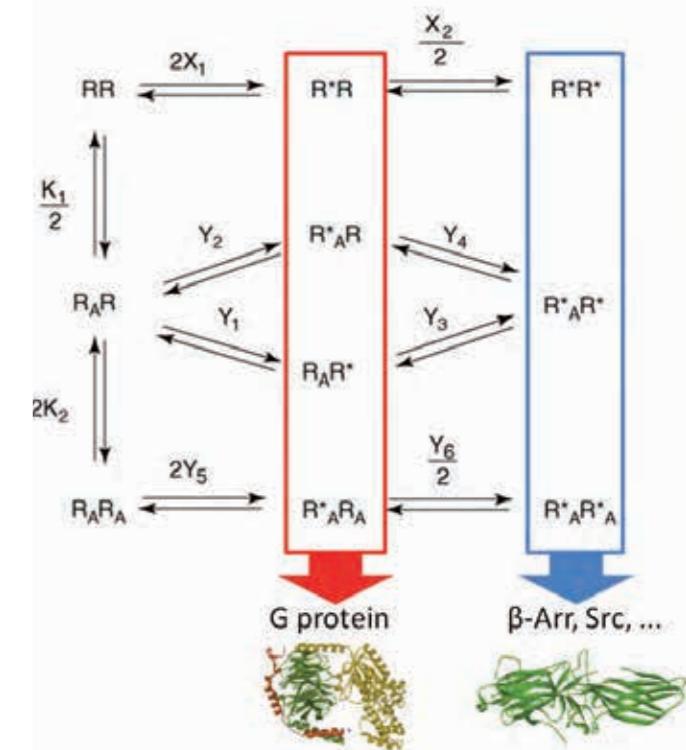
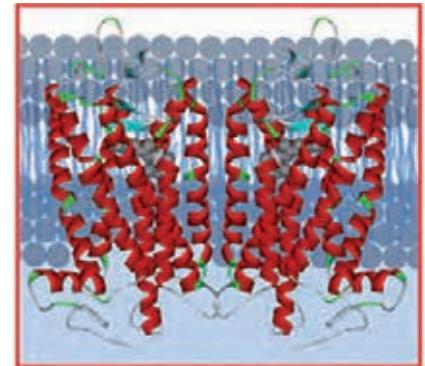
**Title/ título/ títol:** Mathematical Modeling of G Protein-Coupled Receptors: The Metabotropic Glutamate Receptors  
Funded by/ financiado por/ finançat per: Ministerio de Educación y Ciencia. SAF2007-65913  
**Duration/ duración/ duració:** 2008-2010  
**Amount/ importe/ import:** 119.000 €  
**Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal:** Jesús Giraldo Arjonilla

**Title/ título/ títol:** Statistical Analyses of Pre-Clinical Studies  
Funded by/ financiado por/ finançat per: Laboratorios Dr. Esteve, S.A. (University-Private company contract, UAB-160517)  
**Duration/ duración/ duració:** 2008-2010  
**Amount/ importe/ import:** 141.200 € (2008: 45.000 €; 2009: 47.700 €; 2010: 48.500 €; 2011: 48.500 €)  
**Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal:** Jesús Giraldo Arjonilla

**Title/ título/ títol:** Gene Interaction Networks and Models of Cation Homeostasis in *Saccharomyces Cerevisiae* -Translucent  
Funded by/ financiado por/ finançat per: SysM0 ERA-NET & Acción Especial Genómica y Proteómica. GEN2006-27748-C2-1-E/SYS  
**Duration/ duración/ duració:** 2007-2009  
**Amount/ importe/ import:** 346.600 €  
**Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal:** Joaquín Ariño Carmona

**01. Mechanistic model for dimeric 7TM receptors.** An asymmetric active state is proposed to signal through the G protein pathway whereas a symmetric active state is proposed to signal through a G protein-independent pathway (Rovira X, Pin JP, Giraldo J. *Trends Pharmacol Sci.* 2010; 31(1):15-21).  
Modelo mecanístico para receptores 7TM diméricos. Se propone que las vías de señalización de los receptores 7TM contienen dos estados activos del receptor: uno asimétrico que regula la vía asociada a las proteínas G y uno simétrico que regula la vía independiente de las proteínas G (Rovira X, Pin JP, Giraldo J. *Trends Pharmacol Sci.* 2010; 31(1):15-21).  
Simulació de les corbes funcionals associades a les vies dependents i independents de les proteïnes G i la combinació d'ambdues (vegi's Fig. 1). Tant les respostes dependents de la proteïna G com les independents poden produir-se per una entitat biològica comuna (un GPCR dimèric) a partir de dos estats actius diferents. Si, a més a més, suposem que ambdós estats del receptor poden activar una proteïna comuna, aleshores, depenent del punt de la cascada de senyalització en què es faci la mesura, s'obtindrà una corba resultant d'una vía de senyalització o de la combinació de dues.

**02. Simulation of functional curves for a G protein-dependent and a G protein-independent pathway and the combination of both (see Fig. 1).** Both G protein-dependent and G protein-independent responses can be produced by a common biological entity (a GPCR dimer) from two different activated states. If we suppose that both receptor states are able to activate a common downstream protein, then, depending on whether the receptor signaling is measured at the G protein level or far down the signaling cascade, a curve resulting from a single pathway or from the combination of both is obtained.  
Simulació de les curvas funcionals associades a les vies dependents e independents de les



# 07

Group leader/ Coordinador del grupo/  
Coordinador del grup

Juan Hidalgo  
Pareja

# Neuroinflammation and Oxidative Stress

Ref: SGR2009-0440

Neuroinflamación y Estrés Oxidativo  
Neuroinflamació i Estrès Oxidatiu



Principal investigator/ Investigador principal/ Investigador principal	Group members/ Miembros del grupo/ Membres del grup
Juan Hidalgo Pareja Professor/ Catedrático de universidad numerario/ Catedràtic d'universitat numerari	Javier Carrasco Trancoso Research technician/ Técnico de laboratori/ Tècnic de laboratori
Gemma Comes Orpinell Research technician/ Técnico de laboratori/ Tècnic de laboratori	Jazmina Manso Sanz Ph.D. student/ Becaria predoctoral Ministerio/ Becària predoctoral Ministeri
María Erta Cabañate Ph.D. student/ Becaria predoctoral de la UAB (PIF)/ Becària predoctoral de la UAB (PIF)	Amalia Molinero Egea Associate professor/ Profesora titular de universidad numeraria/ Professora titular d'universitat numerària
Beatriz Ferrer Villahoz Ph.D. student/ Becaria predoctoral/ Becària predoctoral/ Research technician/ Técnico de laboratorio/ Tècnic de laboratori	Lorena Ramírez Corpas Ph.D. student/ Becaria predoctoral Ministerio/ Becària predoctoral Ministeri
Mercè Giralt Carbonell Associate professor/ Profesora Titular de universidad numeraria/ Professora titular d'universitat numerària	Raquel Ramos Hidalgo Ph.D. student/ Becaria predoctoral Generalitat/ Becària predoctoral Generalitat

#### STRATEGIC OBJECTIVES

The fundamental objectives of the Group are centred in the study of the basic mechanisms underlying neuroinflammation and oxidative stress, with a particular emphasis in the role of the cytokine interleukin 6 (IL-6) in animal models of neurodegenerative diseases such as Alzheimer disease and multiple sclerosis (MS) and in animal models of traumatic brain lesion.

#### MAIN RESEARCH LINES

##### 1. Traumatic brain injury (TBI)

Is one of the main causes of death and disability, especially among young people. Cytokines such as IL-6 and TNF $\alpha$  are involved in the response of the CNS to brain injury; by means of conditional KO mice produced in our laboratory we will analyze the importance of the cellular sources of IL-6 in a model of TBI. Moreover, by using conditional KO mice for the receptor of IL-6 we will also determine the importance of the specific cellular response to IL-6. At this time we are focusing in the main glial cell, the astrocyte.

##### 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 (MS)

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 by using transgenic mice (see 1).

##### 4. Exercise and obesity

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

#### OBJETIVOS ESTRATÉGICOS

Los objetivos fundamentales del grupo se centran en el estudio de los mecanismos básicos de la neuroinflamación y estrés oxidativo, con un particular énfasis en el papel de la interleucina 6 (IL-6) en modelos animales de enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer y la Esclerosis Múltiple (EM) y en modelos de lesiones traumáticas cerebrales.

#### PRINCIPALES LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

##### 1. Las lesiones traumáticas cerebrales (TBI)

Son una de las principales causas de muerte e incapacidad, especialmente entre la gente joven. Citocinas como la IL-6 y el TNF $\alpha$  están implicadas en la respuesta del SNC al daño cerebral; mediante el uso de ratones KO condicionales producidos en nuestro laboratorio, analizaremos la importancia de las fuentes celulares de IL-6 en un modelo de TBI. Además, usando ratones KO condicionales para el receptor de la IL-6 también determinaremos la importancia de la respuesta celular específica a la IL-6. En este momento nos

estamos centrando en la principal célula glial, el astrocito.

##### 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, siendo la Encefalitis Autoinmune Experimental (EAE) uno de los más utilizados. 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.

#### OBJECTIUS ESTRATÈGICS

Els objectius fonamentals del grup es centren en l'estudi dels mecanismes bàsics de la neuroinflamació i l'estrés oxidatiu, amb un particular èmfasi en el paper de la interleucina 6 (IL-6) en models animals de malalties neurodegeneratives com l'Alzheimer i l'esclerosi múltiple (EM) i en models de lesions traumàtiques cerebrals.

#### PRINCIPALS LÍNIES D'INVESTIGACIÓ

##### 1. Les lesions traumàtiques cerebrals (TBI)

Són una de les principals causes de mort i incapacitat, especialment entre la gent jove. Citocines com la IL-6 i el TNF $\alpha$  estan implicades en la resposta del SNC al dany cerebral, mitjançant l'ús de ratolins KO condicionals produïts en el nostre laboratori, analitzarem la importància de les fonts cel·lulars d'IL-6 en un model de TBI. A més, usant ratolins KO condicionals per al receptor de la IL-6 també determinarem la importància de la resposta cel·lular específica a la IL-6. En aquest moment ens estem centrant en la principal cèl·lula glial, l'astròcit .

##### 2. Models d'Alzheimer

Un dels models d'Alzheimer més utilitzat és el ratolí APP2576, la importància de l'estrés oxidatiu en aquest model s'estàavaluant analitzant el fenotip de ratolins APP creuats amb ratolins amb nivells alterats de la proteína antioxidant metal·lotiōneína.

##### 3. Models d'Esclerosi Múltiple

Existeixen diversos models d'EM, i la Encefalitis Autoimmune Experimental (EAE) és un dels més utilitzats. Mitjançant els ratolins transgènics abans esmentats estem analitzant la importància de la IL-6 en aquest model.

##### 4. Exercici i obesitat

Importància de la IL-6 en la resposta a l'exercici i l'obesitat induïda per dietes enriquides en greixos.

#### PUBLICATIONS/ PUBLICACIONES/ PUBLICACIONS

Fernández L, Comes G, Bolea I, Valente T, Ruiz J, Murtra P, Ramírez B, Anglés N, Reguant J, Morelló JR, Boada M, Hidalgo J, Escorihuela RM, Unzeta M,  
LMN diet, rich in polyphenols and polyunsaturated fatty acids, improves mouse cognitive decline associated with aging and Alzheimer's disease.  
Behav Brain Res. 2011.  
Impact factor 3.393

Señaris RM, Trujillo ML, Navia B, Comes G, Ferrer B, Giralt M, Hidalgo J.

Interleukin-6 regulates de expression of hypothalamic neuropeptides envolved in body weight in a gender-dependent way.  
J Neuroendocrinol. 2011 Aug;23(8):675-86.  
Impact factor 4.650

Manso Y, Adlard PA, Carrasco J, Vašák M, Hidalgo J.  
Metallothionein and brain inflammation.  
J Biol Inorg Chem. 2011 Oct;16(7):1103-13.  
Impact factor 3.287.

Manso Y, Comes G, Hidalgo J, Bush AI, Adlard PA.  
Copper modulation as a therapy for Alzheimer's disease?.  
Int J Alzheimers Dis. 2011

Haase TN, Ringholm S, Leick L, Biensø RS, Kiilerich K, Johansen S, Nielsen MM, Wojtaszewski JF, Hidalgo J, Pedersen PA, Pilegaard H.

Role of PGC-1 $\alpha$  in exercise and fasting induced adaptations in mouse liver.  
Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2011 Nov;301(5):R1501-9.  
Impact factor 3.284

Brandt C, Jakobsen AH, Adser H, Olesen J, Iversen N, Kristensen JM, Hojman P, Wojtaszewski JF, Hidalgo J, Pilegaard H.

IL-6 regulates exercise and training-induced adaptations in subcutaneous adipose tissue in mice.  
Acta Physiol (Oxf). 2011; Oct 12.  
Impact factor 3.138

Pifarre P, Prado J, Baltrons MA, Giralt M, Gabarro P, Feinstein DL, Hidalgo J, García A.

Sildenafil (Viagra) ameliorates clinical symptoms and neuropathology in a mouse model of multiple sclerosis  
Acta Neuropathol 2011; 121:499-508.  
Impact factor 7.695

Pedersen L, Pilegaard H, Hansen J, Brandt C, Adser H, Hidalgo J, Olesen J, Pedersen BK, Hojman P.

Exercise-induced liver chemokine CXCL-1 expression is linked to muscle-derived interleukin-6 expression  
J Physiol 589.6 2011; 1409-1420.  
Impact factor 5.139

Adser H, Wojtaszewski JF, Jakobsen AH, Kiilerich K, Hidalgo J, Pilegaard H.

Interleukin-6 modifies mRNA expression in mouse skeletal muscle  
Acta Physiol 2011; 202: 165-173.  
Impact factor 3.138

- Quintana A, Hidalgo J.**  
Neuroinflammation. En: Esclerosis múltiple. VILLOSLADA, P., coordinador. Marge Medica Books. (2010) 91-99
- Sandoval J, Pereda J, Rodríguez JL, Escobar J, Hidalgo J, Joosten L A, Franco L, Sastre J, López-Rodas G,**  
Ordered transcriptional factor recruitment and epigenetic regulation of tnf- $\alpha$  in necrotizing acute pancreatitis.  
Cell Mol Life Sci. 2010 May;67(10):1687-97.  
Impact factor 7.047
- Manso Y, serra M, Comes G, Giralt M, Carrasco J, Cols N, Vašák M, González Duarte P, Hidalgo J.**  
The comparison of mouse full metallothionein-1 versus  $\alpha$  and  $\beta$  domains and metallothionein-1-to-3 mutation following traumatic brain injury reveals different biological motifs.  
J Neurosci Res. 2010 Jun;88(8):1708-18.  
Impact factor 2.958
- Pifarré P, Prado J, Giralt M, Molinero A, Hidalgo J, García A.**  
Cyclic GMP phosphodiesterase inhibition alters the glial inflammatory response, reduces oxidative stress and cell death and increases angiogenesis following focal brain injury.  
J Neurochem. 2010 Feb;112(3):807-17.  
Impact factor 4.337
- Hidalgo J, Florit S, Giralt M, Ferrer B, Keller C, Pilegaard H.**  
Transgenic mice with astrocyte-targeted production of interleukin-6 are resistant to high-fat diet-induced increases in body weight and body fat.  
Brain Behav Immun. 2010 Jan;24(1):119-26.  
Impact factor 3.956
- Huesa G, Baltrons M A, Gómez-Ramos P, Morán A, García A, Hidalgo J, Francés S, Santpere G, Ferrer I, Galea E.**  
Altered distribution of RhoA in Alzheimer's disease and APP over-expressing mice.  
J. Alzheimers Dis. 2010; 19: 37-56.  
Impact factor 4.261
- Badiola N, Malagelada C, Llecha N, Hidalgo J, Comella J. X, Sabriá J, Rodríguez- Álvarez J.**  
Activation of caspase-8 by tumour necrosis factor receptor 1 is necessary for caspase-3 activation and apoptosis in oxygen-glucose deprived cultured cortical cells.  
Neurobiol Dis. 2009 Sep;35(3):438-47.  
Impact factor 5.121
- Valente T, Hidalgo J, Bolea I, Ramírez B, Anglés N, Reguant J, Morelló J R, Gutiérrez C, Boada M, Unzeta M.**  
A diet enriched in polyphenols and polyunsaturated fatty acids, LMN diet, induces neurogenesis in the subventricular zone and hippocampus of adult mouse brain.  
J Alzheimers Dis. 2009;18(4):849-65.  
Impact factor 4.261
- Quintana A, Müller M, Frausto R F, ramos R, Getts D R, Sanz E, Hofer M.J, Krauthausen M, King N J C, Hidalgo J, Campbell I L.**  
Site-specific production of interleukin-6 in the central nervous system retargets and enhances the inflammatory response in experimental autoimmune encephalomyelitis.  
J Immunol. 2009 Aug 1;183(3):2079-88.  
Impact factor 5.745
- Adhiketty P J, Uggioni G, leick L, Hidalgo J, Pilegaard H, Hood D.**  
The role of PGC-1 $\alpha$  on mitochondrial function and apoptotic susceptibility in muscle.  
Am J Physiol Cell Physiol. 2009 Jul;297(1):C217-25.  
Impact Factor 3.817
- Leick L, Hellsten Y, Fentz J, Lyngby S S, Wojtaszewski J F P, Hidalgo J, Pilegaard H.**  
PGC-1 $\alpha$  mediates exercise-induced skeletal muscle VEGF expression in mice.  
Am J Physiol Endocrinol Metab. 2009 Jul;297(1):E92-103.  
Impact factor 4.686
- Sanz E, Quintana A, Hidalgo J, Marco J L, Unzeta M**  
PF9601N [N-(2-propynyl)-2-(5-benzyloxy-indolyl) methylamine] confers MAO-B independent neuroprotection in ER stress-induced cell death.  
Mol Cell Neurosci. 2009 May;41(1):19-31.  
Impact factor 3.861
- Sanz E, Quintana A, Valente T, Manso Y, Hidalgo J, Unzeta M.**  
Monoamine oxidase-B activity is not involved in the neuroinflammatory response elicited by a focal freeze injury.  
J Neurosci Res. 2009 Feb 15;87(3):784-94.  
Impact factor 2.958
- Molinero A, Quintana A, Penkowa M, Hidalgo J.**  
Brain inflammation: Tumor necrosis factor receptors in mouse brain inflammatory responses. In: Encyclopedia of Neuroscience. Neuroimmunology. Binder, M.D., Hirokawa, N., Windhorst, U., Hirsch, M.C., Eds. (2008) Springer, Heidelberg, Germany, pp. 477-481.
- Hidalgo J, Chung R, Penkowa M, Vašák M**  
Structure and function of vertebrate metallothioneins, in "Metallothioneins and Related Chelators", Vol. 5 of 'Metal Ions in Life Sciences'; Sigel, A., Sigel, H., Sigel, R.K.O., Eds. (2009) The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK, pp. 279-317.
- Penkowa M, Hidalgo J, Aschner M.**  
Immune and inflammatory responses in the CNS: modulation by astrocytes. In: Chapter 13, Cytokines in Demyelinized Diseases, Neuroimmune Biology. Korneva, H.A., Phelps, C. Eds. (2008) Elsevier Academic Press, pp. 277-288.
- Hidalgo J.**  
Metallothionein and brain inflammation, in: Metallothioneins in Biochemistry and Pathology. Ed. (2008) World Scientific, New Jersey, pp. 71-91.
- Chung R S, Penkowa M, Dittmann J, King C E, Barlett C, Aasmussen J W, Hidalgo J, Carrasco J, Leung Y K J, Walker A K, Fung S. J, Dunlop S. A, Fitzgerald M, Beazley L.D, Chuah M I, Vickers J C, West A K.**  
Redefining the role of metallothioneins within the injured brain: extracellular metallothioneins play an important role in the astrocyte-neuron response to injury.  
J Biol Chem. 2008 May 30;283(22):15349-58.  
Impact factor 5.328
- Vidal E, Tortosa R, Márquez M, Serafín A, Hidalgo J, Pumarola M,**  
Infection of metallothionein 1+2 knockout mice with Rocky Mountain Laboratory scrapie.  
Brain Res. 2008 Feb 27;1196:140-50.  
Impact factor 2.623
- Leick L, Wojtaszewski J, Johansen S, Killerich K, Hellsten Y, Comes G, Hidalgo J, Pilegaard H.**  
PGC-1 $\alpha$  is not mandatory for exercise- and training-induced adaptive gene responses in mouse skeletal muscle.  
Am J Physiol Endocrinol Metab. 2008 Feb;294(2):E463-74.  
Impact factor: 4.686
- Chung R S, Hidalgo J, West A.**  
New insight into the molecular pathways of metallothionein-mediated neuroprotection and regeneration.  
J Neurochem. 2008 Jan;104(1):14-20.  
Impact factor 4.337
- Sanz E, Quintana A, Battaglia V, Toninello A, Hidalgo J, Ambrosio S, Valoti M, Marco J L, Tipton K.F, Unzeta M.**  
Anti-apoptotic effect of MAO-B inhibitor PF9601N [N-(2-propynyl)-2-(5-benzyloxy-indolyl) methylamine] is mediated by p53 pathway inhibition in MPP+-treated SH-SY5Y human dopaminergic cells.  
J Neurochem. 2008 Jun 1;105(6):2404-17.  
Impact factor 4.337
- 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. 2008 Feb 1;68(2):195-208.  
Impact factor 2.855
- West A K, Hidalgo J, Eddins S, Levin E D, Aschner M.**  
Metallothionein in the central nervous system: Roles in protection, regeneration and cognition.  
Neurotoxicology. 2008 May;29(3):489-503. Epub 2008 Jan 19.  
Impact factor 2.921
- RESEARCH PROJECTS/ PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN/ PROJECTES D'INVESTIGACIÓ**  
**Title/ título/ títol:** IL-6 y Metalotioneinas en Modelos Animales de Neuroinflamación  
**Funded by/ financiado por/ finançat per:** MCI, FEDER  
**Duration/ duración/ duració:** 2009-2011  
**Amount/ importe/ import:** 150.000 €  
**Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal:** Juan Hidalgo Pareja
- Title/ título/ títol:** Red Española de Esclerosis Múltiple (REEM) (RETICS 2007)  
**Funded by/ financiado por/ finançat per:** Instituto de Salud Carlos III  
**Duration/ duración/ duració:** 2008 -2011  
**Amount/ importe/ import:** 22.000 €/año  
**Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal:** Juan Hidalgo Pareja
- Title/ título/ títol:** Determinación de la Ventana Terapéutica más Efectiva en el Tratamiento de las Alteraciones Celulares, Moleculares y Neurofisiológicas en Modelos Experimentales de Esclerosis Múltiple  
**Funded by/ financiado por/ finançat per:** Fundación Alicia Koplowitz  
**Duration/ duración/ duració:** 2008-2009  
**Amount/ importe/ import:** 100.000 €  
**Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal:** Berta González de Mingo & Bernardo Castellano López
- Title/ título/ títol:** Metodologías para el Diseño, Evaluación y Validación de los Alimentos Funcionales en la Prevención de Enfermedades Cardiovasculares y del Alzheimer.  
**Funded by/ financiado por/ finançat per:** MITyC. CDTI.  
**Duration/ duración/ duració:** 2006-2010  
**Amount/ importe/ import:** 9. 842.77 € + 9. 842. 770 € aportados por las Industrias participantes.  
**Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal:** Mercedes Unzeta López
- Title/ título/ títol:** Health Benefits of Exercise: Identification of Genes and Signalling Pathways Involved in Effects of Exercise on Insulin Resistance, Obesity and the Metabolic Syndrome (Exogenesis)  
**Funded by/ financiado por/ finançat per:** European Comission FP6  
**Duration/ duración/ duració:** 2005 -2009  
**Amount/ importe/ import:** 428.449 €  
**Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal:** Juan Hidalgo Pareja
- Title/ título/ títol:** Citoquinas, Estrés Oxidativo, Neuroinflamación y Genómica: Análisis del Papel de la IL-6, TNF y Metalotioneinas Mediante Microarrays y la Generación de Nuevos Modelos Animales Transgénicos  
**Funded by/ financiado por/ finançat per:** Ministerio de Educación y Ciencia  
**Duration/ duración/ duració:** 2005- 2008  
**Amount/ importe/ import:** 154.700 €  
**Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal:** Juan Hidalgo Pareja

# 08

Group leader/ Coordinador del grupo/  
Coordinador del grup

José M. Lizcano  
de Vega

Principal investigators/ Investigadores  
principales/ Investigadors principals

José R. Bayascas Ramírez  
José M. Lizcano de Vega &  
Néstor Gómez Trias  
José M. López Blanco

## Protein kinases in Neuronal Differentiation and Survival

Ref: SGR2009-1189

Proteínas Quinasas en la Diferenciación y Supervivencia Neuronal/  
Proteïnes Quinases en la Diferenciació i Supervivència Neuronal





## Signaling in the Central Nervous System

Señalización en el Sistema Nervioso Central/Senalització en el Sistema Nerviós Central

Principal investigator/ Investigador principal/ Investigador principal

José Ramón Bayascas Ramírez  
Ramón y Cajal Researcher/  
Investigador Ramón y Cajal/  
Investigador Ramón y Cajal

Group members/ Miembros del grupo/ Membres del grup

Esther Cabañas Morafraile  
Master Student/ Estudiante de Máster/ Estudiant de Màster

Juuli Lamberg Undergraduate Erasmus Student/ Estudiante Erasmus/ Estudiant Erasmus

Patricia Ortega Salamanca Research technician/ Técnica especialista de apoyo a la investigación/ Técnica especialista de suport a la recerca

Tinatin Zurashvili Ph.D.  
student/ Becario predoctoral/  
Becari predoctoral

### 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.

### 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 express two PDK1 conditional knock-in alleles containing the Lys465Glu (K465E) and the Leu155Glu (L155E) mutations. These alleles produce PDK1 mutant forms which are no longer able to activate the PKB isoforms, or substrates 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.

### OBJECTIVOS ESTRATÉGICOS

1. Generar ratones knock-in condicionales de PDK1 que expresan los alelos mutantes de PDK Lys465Glu y Leu155Glu de manera específica en neuronas.
2. Analizar el fenotipo de los ratones knock-in condicionales de PDK1.
3. Investigar la contribución relativa de las isoformas de PKB, en comparación con el resto de sustratos de PDK1, en la supervivencia neuronal y la diferenciación de cultivos primarios de neuronas tras estimulación con factores neurotróficos y bajo estrés celular.
4. Dilucidar la participación de los sustratos PDK1 en las vías de señalización intracelular inducida por factores neurotróficos. La activación y la fosforilación de los sustratos fisiológicos de PKB implicados en la supervivencia celular, así como los de S6K implicados en la síntesis de proteínas y el control del crecimiento celular, serán evaluados.

### PRINCIPALES LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

#### Función de la vía de señalización de PDK1 en la supervivencia neuronal: Generación de ratones knock-in condicionales de PDK1 específicos de sistema nervioso

El objetivo principal de este proyecto es la caracterización de dos cepas de ratones que expresan de forma condicional las mutaciones PDK1 Lys465Glu (K465E) y PDK1 Leu155Glu (L155E). Estas formas mutantes de PDK1 no son capaces de activar las isoformas de PKB, u otros sustratos de PKB (S6K, SGK, RSK y PKC), respectivamente. El alelo condicional PDK1 se expresa en poblaciones neuronales específicas por medio de la tecnología de la Cre-recombinasa para evaluar la contribución relativa de las isoformas de PKB, en comparación con la de los otros sustratos de PDK1, a la supervivencia de estas poblaciones neuronales.

### OBJECTIUS ESTRATÈGICS

1. Generar ratolins knock-in condicionals de PDK1 que expressen els alels mutants de PDK Lys465Glu i Leu155Glu de manera específica en neurones.
2. Analitzar el fenotip dels ratolins knock-in condicionals de PDK1.
3. Investigar la contribució relativa de les isoformes de PKB, en comparació amb la resta de substrats de PDK1, en la supervivència neuronal i la diferenciació de cultius primaris de neurones després d'estimulació amb factors neurotròfics i sota estrès cel·lular.
4. Dilucidar la participació dels substrats PDK1 en les vies de senyalització intracel.lular induïda per factors neurotròfics. L'activació i la fosforilació dels substrats fisiològics de PKB implicats en la supervivència cel·lular, així com dels de S6K implicats en la síntesi de proteïnes i el control del creixement cel·lular, seran evaluats.

### PRINCIPALS LÍNIES D'INVESTIGACIÓ

#### Funció de la via de senyalització de PDK1 en la supervivència neuronal: Generació de ratolins knock-in condicionals de PDK1 específics de sistema nerviós

L'objectiu principal d'aquest projecte és la

caracterització de dues soques de ratolins que expressen de forma condicional les mutacions PDK1 Lys465Glu (K465E) i PDK1 Leu155Glu (L155E). Aquestes formes mutants de PDK1 no són capaces d'activar les isoformes de PKB, o altres substrats de PKB (S6K, SGK, RSK i PKC), respectivament. El alelo condicional de PDK1 s'expressa en poblacions neuronals específiques per mitjà de la tecnologia de la Cre-recombinasa per avaluar la contribució relativa de les isoformes de PKB, en comparació amb la dels altres substrats de PDK1, a la supervivència d'aquestes poblacions neuronals.

### PUBLICATIONS/ PUBLICACIONES/ PUBLICACIONS

#### Bayascas JR.

PDK1: the major transducer of PI 3-kinase actions. Curr Top Microbiol Immunol. 2010; 346: 9-29. Impact factor 4.121

Sanchez Canedo C, Demeulder B, Ginion A, Bayascas JR, Balligand JL, Alessi DR, Vanoverschelde JL, Beaujouy C, Hue L, Bertrand L.

Activation of the cardiac mTOR/p70(S6K) pathway by leucine requires PDK1 and correlates with PRAS40 phosphorylation. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2010; 298: 761-9. Impact factor 4.686

#### Waugh C, Sinclair L, Finlay D, Bayascas JR, Cantrell D.

Phosphoinositide (3,4,5)-triphosphate binding to phosphoinositide-dependent kinase 1 regulates a protein kinase B/Akt signaling threshold that dictates T-cell migration, not proliferation. Mol Cell Biol. 2009 Nov;29(21):5952-62. Impact factor 6.188

Bayascas JR, Wullschleger S, Sakamoto K, García-Martínez JM, Clacher C, Komander D, van Aalten DM, Boini KM, Lang F, Lipina C, Logie L, Sutherland C, Chudek JA, van Diepen JA, Voshol PJ, Lucocq JM, Alessi DR.

Mutation of the PDK1 PH domain inhibits protein kinase B/Akt, leading to small size and insulin resistance. Mol Cell Biol. 2008 May;28(10):3258-72. Impact factor 6.188

#### Bayascas JR.

Dissecting the role of the 3-phosphoinositide-dependent protein kinase-1 (PDK1) signalling pathways. Cell Cycle. 2008 Oct;7(19):2978-82. Impact factor 4.999

### RESEARCH PROJECTS/ PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN/ PROJECTES D'INVESTIGACIÓ

Title/ título/ títol: Contribucion de la vía de PDK1 a la Degeneración Neuronal: caracterización de Ratones knoc- in condicionales de pdk1 Específicos de Sistema Nervioso

Funded by/ financiado por/ finançat per: Instituto de Salud Carlos III

Duration/ duració/ duració: 2011-2013

Amount/ importe/ import: 119.000 €

Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal: José R. Bayascas Ramírez

Title/ título/ títol: Contribución de la Vía de PDK1 a la Supervivencia y Diferenciación Neuronales: caracterización de Ratones knock-in de PDK1 Específicos de Neurona.

Funded by/ financiado por/ finançat per: Subdirección General de Evaluación y Fomento de la Investigación- Ministerio de Sanidad y Consumo

Duration/ duración/ duració: 2008-2010

Amount/ importe/ import: 180.000 €

Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal: José R. Bayascas Ramírez

Title/ título/ títol: Contribución de la Vía de PDK1 a la Supervivencia Neuronal: Generación de Ratones knockin de PDK1 Específicos de Neurona.

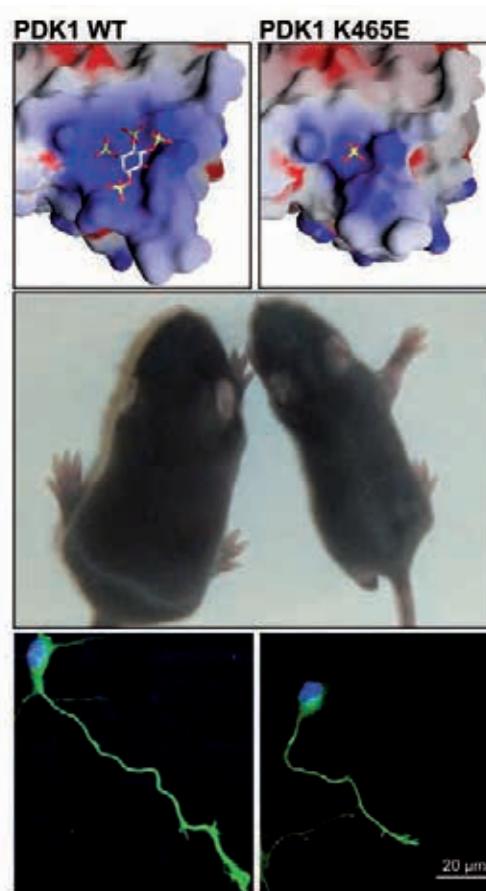
Funded by/ financiado por/ finançat per: Dirección General de Investigación- Ministerio de Educación y Ciencia

Duration/ duración/ duració: 2008-2009

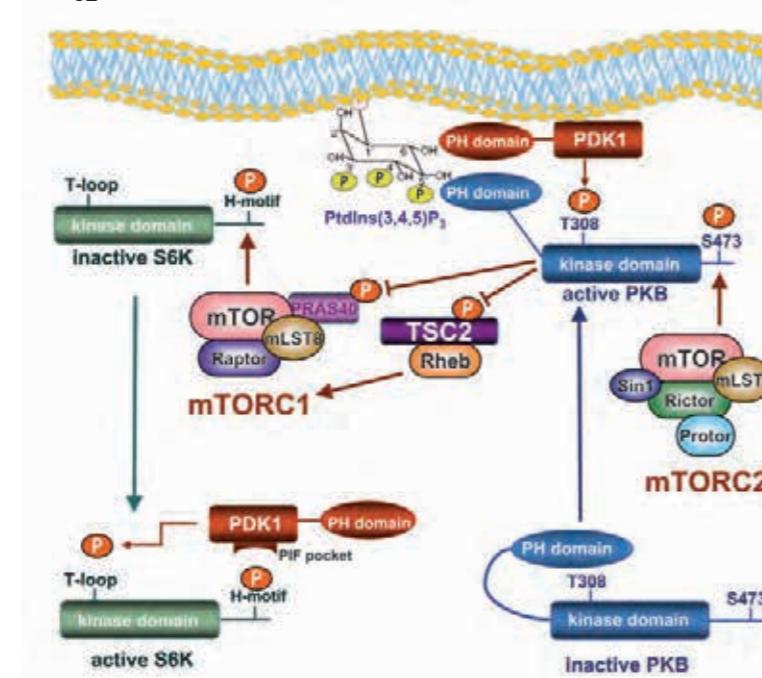
Amount/ importe/ import: 15.000 €

Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal: José R. Bayascas Ramírez

01



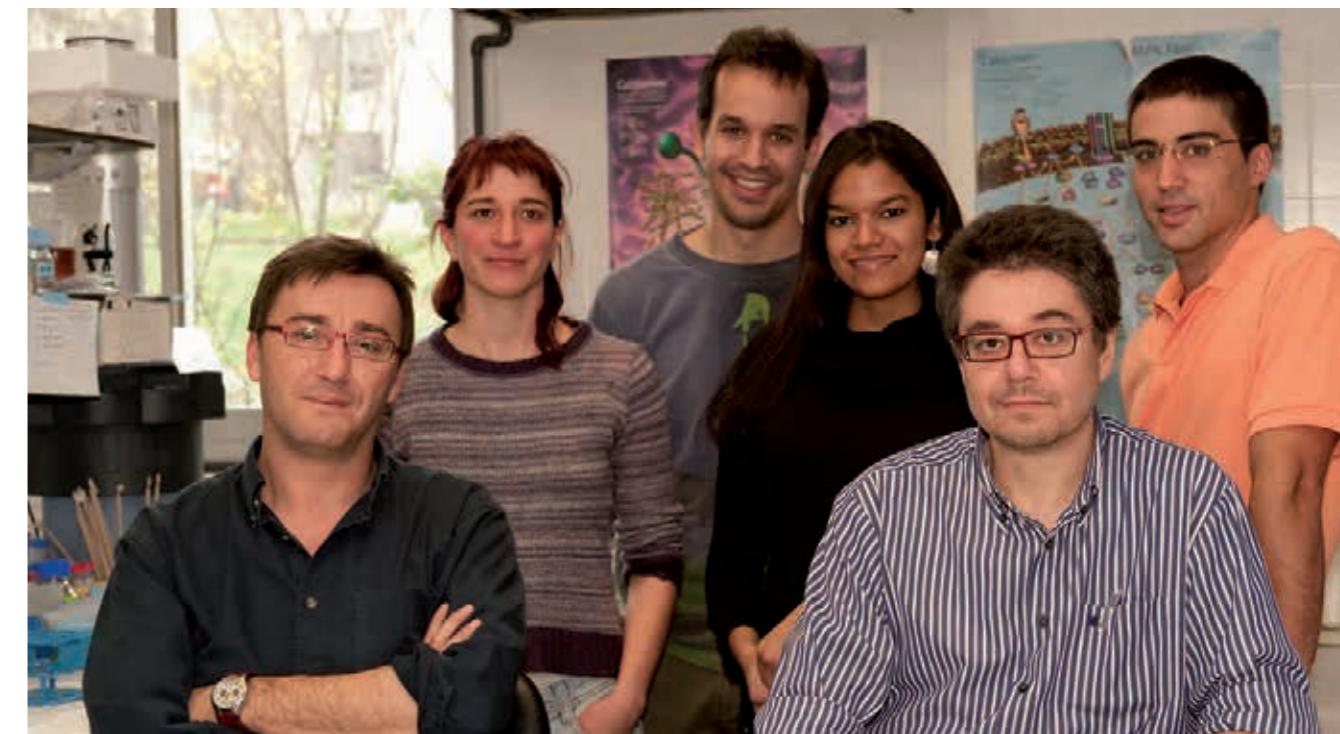
02



01. Characterization of the PDK1 K465E knock-in mice. Upper panel, structural-based rational design of a PDK1 PH domain single-aminoacid mutant incapable of interacting with phosphoinositides. Middle panel, the PDK1 K465E mutation specifically affects the growth regulator PKB/mTOR/S6K axis and, as a consequence, mice are smaller in size. Bottom panel, the PDK1 K465E embryonic hippocampal neurons are smaller and show further reduction in axonal length, as highlighted with the Tau-1 axonal marker./Caracterització del ratolí knock-in PDK1 K465E. Panel superior, disseny racional basat en dades estructurals d'un mutant puntual en el domini PH de PDK1 incapaz d'interaccionar con fosfoinositidis. Panel medio, la mutació PDK1 K465E afecta específicamente la vía reguladora del crecimiento PKB/mTOR/S6K y, como consecuencia, el ratón mutante presenta un tamaño reducido. Panel inferior, les neuronas hipocampals embrionàries PDK1 K465 son més petites que les control i presenten una reducció molt acusada de la longitud del axó, tal i com es detecta amb el marcador axonal Tau-1./

02. Two mechanisms of regulation by PDK1. Activation of PKB relies on the binding of the PDK1 PH domain to PtdIns(3,4,5)P<sub>3</sub>, whereas activation of S6K, RSK, SGK and PKC isoforms is mediated by the PIF pocket docking-site interaction./ Dos mecanismos de regulación por PDK1. La activación de PKB depende de la unión del dominio PH de PDK1 con PtdIns(3,4,5)P<sub>3</sub>, mientras que la activación de las isoformas de S6K, RSK, SGK y PKC está mediada por la interacción del PIF-pocket con el sitio de reconocimiento en el substrato./ Dos mecanismes de regulació per PDK1. L'activació de PKB depèn de la unió del domini PH de PDK1 amb PtdIns(3,4,5)P<sub>3</sub>, mentre que l'activació de les isoformes de S6K, RSK, SGK i PKC requereix de la interacció del PIF-pocket amb el lloc de reconeixement en el substrat.

PDK1 incapaç d'interaccionar amb fosfoinositidis. Panell intermedi, la mutació PDK1 K465E afecta específicament la via reguladora del creixement PKB/mTOR/S6K i, com a conseqüència, el ratolí mutant presenta una mida reduïda. Panell inferior, les neurones hipocampals embrionàries PDK1 K465 son més petites que les control i presenten una reducció molt acusada de la longitud del axó, tal i com es detecta amb el marcador axonal Tau-1.



## Protein Kinases and Signal Transduction in Neural Cells

Group members/ Miembros del grupo/ Membres del grup

David Aguinaga Andrés  
Master student/ Estudiante de Máster/ Estudiant de Màster

Tatiana Erazo Andrade  
Ph.D. student/ Becaria predoctoral/ Becària predoctoral

Josep Espadamala Morató  
Ph.D. student/ Becario predoctoral/ Becari predoctoral

Jose Antonio García Martínez  
Research technician/ Técnico superior de Laboratorio/ Tècnic superior de laboratori

Arantza Rodríguez Asain  
Ph.D. student/ Becaria predoctoral/ Becària predoctoral

Gerard Ruiz Babot Ph.D.  
student/ Becario predoctoral/ Becari predoctoral

Past Members/ Ex-miembros/ Ex membres

Margarita Espona Fiedlher  
Associate professor/ Profesora asociada/ Professora associada

Lourdes García Quintanilla  
Ph.D. student/ Becaria predoctoral/ Becària predoctoral

Ana Moreno Iglesias Ph.D.  
student/ Becaria predoctoral/ Becària predoctoral

Walter Romero Merino  
Graduate student/ Estudiante de postgrado/ Estudiant de postgra

## STRATEGIC OBJECTIVES

### Protein kinases and signal transduction in neuronal cells

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. In spite of major effort carried out during the last two decades, an effective treatment for many neurological diseases has not been achieved. Some of them, such as Parkinson or Alzheimer disease, are consequence of the anomalous phosphorylation of specific proteins ( $\alpha$ -synuclein and tau, respectively). Our research is focused on the study of two new neuronal signalling pathways: the MAP kinase MEK5-ERK5 pathway involved in neuronal survival; and the LKB1-BRSK ([Brain Specific Kinase] pathway that regulates both, neuronal differentiation and synaptic plasticity

## MAIN RESEARCH LINES

### 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, tandem affinity purification, methodology].

### Role of Brain specific kinase BRSK in neuron differentiation and synaptic plasticity

We cloned a new protein kinase that is specifically expressed at the brain (BRSK Brain Specific Kinase 1 & 2, also called SAD kinases). BRSK activity, which is mainly located at the membrane of presynaptic vesicles, is regulated by the tumour suppressor protein kinase LKB1. BRSK1/2 double KO mice show that this protein regulates neuronal processes, such as neuron polarity, synaptogenesis and neurotransmitter release. However, how this protein works remains to be elucidated. Our research is focused 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. Since BRSKs upstream kinase LKB1 is a constitutively active enzyme we also study the effect of BRSKs posttranslational modifications on their LKB1-mediated activation (including, phosphorylation, palmitoylation, sumoylation, and non-degradative ubiquitination).

## OBJETIVOS ESTRATÉGICOS

### Las proteínas quinasas y transducción de señales en las células neuronales

Casi todos los aspectos de la vida celular son

controlados por la fosforilación reversible de proteínas. Por lo tanto, la comprensión del control molecular de la fisiología celular requiere la identificación de los sustratos específicos de las proteínas quinasas. Numerosos estudios han identificado alteraciones en genes que codifican para quinasas, que causan enfermedades como el cáncer o las enfermedades neurodegenerativas. A pesar de gran esfuerzo llevado a cabo durante las últimas dos décadas, no se ha obtenido un tratamiento efectivo para muchas enfermedades neurológicas. Algunas de ellas, como el Parkinson o la enfermedad de Alzheimer, son consecuencia de la fosforilación anómala de proteínas específicas ( $\alpha$ -sinucleína y tau, respectivamente). Nuestra investigación se centra en el estudio de dos nuevas vías de señalización neuronal: la vía regulada por las MAP quinasas MEK5-ERK5, implicada en la supervivencia neuronal; y la vía LKB1-BRSK (Brain Specific Kinase) que regula tanto la diferenciación neuronal como la plasticidad sináptica.

## PRINCIPALES LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

### Papel de la vía de señalización regulada por la MAP kinasa ERK5 en el cerebro

La vía de señalización NMEK5-ERK5 juega un papel importante vía en las células neuronales. Se activa en respuesta a factores de supervivencia neuronal y el estrés oxidativo (involucrado en la lesión del cerebro). Sin embargo, el papel exacto que juega esta vía en tales procesos biológicos no se ha evaluado, debido principalmente al hecho de que sólo unos pocos sustratos han sido identificados hasta la fecha. El objetivo de nuestra investigación es la identificación de nuevos sustratos ERK5, así como el estudio de la regulación de la vía MEK5-ERK5 debida a su interacción con otras proteínas [identificadas en nuestro laboratorio utilizando la metodología TAP, tandem affinity purification].

### Papel de las BRSK (Brain Specific Kinase) quinasas la diferenciación neuronal y plasticidad sináptica

Hemos clonado una proteína quinasa nueva que se expresa exclusivamente en el cerebro (BRSK, quinasa específica de cerebro, también llamada SAD quinasa). La actividad BRSK, que se localiza principalmente en la membrana de las vesículas presinápticas, está regulada por la quinasa supresora de tumores LKB1. Los ratones KO para BRSK1/2 muestran que estas proteínas regulan procesos neuronales como la polaridad [diferenciación] neuronal, sinaptogénesis y la liberación de neurotransmisores. Sin embargo, se desconoce cómo las BRSKs realizan estas funciones. Nuestra investigación se centra en la identificación de los sustratos *in vivo* de las BRSKs [todavía por describir], así como en el estudio de los mecanismos implicados en la regulación de la actividad de las BRSKs. Dado que LKB1 (quinasa activadora de las BRSKs) es una quinasa constitutivamente activa, también estudiamos el efecto de diferentes modificaciones postradicionales de las BRSKs en su activación por LKB1 [incluyendo fosforilación, palmitoilación, sumoilación y ubiquitinación no degradativa].

## OBJECTIUS ESTRATÈGICS

### Les proteïnes quinasas i transducció de senyals en les cèl·lules neuronals

Gairebé tots els aspectes de la vida cel·lular són controlats per la fosforilació reversible de proteïnes. Per tant, la comprensió del control molecular de la fisiologia cel·lular requereix la identificació dels substrats específics de les proteïnes quinasas. Numerosos estudis han identificat alteracions en gens que codifiquen per quinasas i que causen malalties, com ara el càncer o les malalties neurodegeneratives. Malgrat el gran esforç dut a terme durant les últimes dues dècades, no s'ha aconseguit un tractament efectiu per a moltes malalties neurològiques. Algunes d'aquestes, com ara el Parkinson o la malaltia d'Alzheimer, són conseqüència de la fosforilació anòmala de proteïnes específiques ( $\alpha$ -sinucleïna i tau, respectivament). La nostra recerca se centra en l'estudi de dues noves vies de senyalització neuronal: la MAP quinasa MEK5-ERK5 via implicada en la supervivència neuronal, i la via LKB1-BRSK (Brain Specific Kinase), que regula tant la diferenciació neuronal i la plasticitat sinàptica.

## PRINCIPALS LÍNIES D'INVESTIGACIÓ

### Paper de la via de senyalització regulada per la MAP quinasa ERK5 al cervell

La via de senyalització MEK5-ERK5 juga un paper important via en les cèl·lules neuronals. S'activa en resposta a factors de supervivència neuronal i l'estrés oxidatiu [involucrat en la lesió del cervell]. No obstant això, el paper exacte que juga aquesta via en aquests processos biològics no s'ha caracteritzat, degut principalment al fet que només uns pocs substrats han estat identificats fins ara. L'objectiu de la nostra investigació és la identificació de nous substrats ERK5, així com estudiar la regulació de la via MEK5-ERK5 deguda a la seva interacció amb altres proteïnes [identificades al nostre laboratori utilitzant la metodologia TAP, tandem affinity purification].

### Paper de les BRSK ((Brain Specific Kinase) quinasas la diferenciació neuronal i plasticitat sinàptica

Hem clonat una proteína quinasa nova que s'expressa exclusivament al cervell (BRSK, quinasa específica de cervell, també anomenada SAD quinasa). L'activitat BRSK, que es localitza principalment a la membrana de les vesícules presinàptiques, està regulada per la quinasa supressora de tumors LKB1. Els ratolins KO per BRSK1/2 mostren que aquestes proteïnes regulen processos neuronals com la polaritat [diferenciació] neuronal, sinaptogènesi i l'alliberament de neurotransmissors. No obstant això, es desconeix com realitzen les BRSKs aquestes funcions. La nostra recerca es centra en la identificació dels substrats *in vivo* de les BRSKs [encara per descriure], així com en l'estudi dels mecanismes implicats en la regulació de l'activitat de les BRSKs. Donat que LKB1 (quinasa activadora de les BRSKs) es una quinasa constitutivamente activa, també estudiem l'efecte de diferents modificacions postradicionals de les BRSKs en la seva activació per LKB1 [inclouent fosforilació, palmitoilació, sumoilació i ubiquitinació no degradativa].

## PUBLICATIONS/ PUBLICACIONES/ PUBLICACIONS

Rodríguez-Asiaín A, Ruiz-Babot G, Romero W, Cubí R, Erazo T, Biondi RM, Bayascas JR, Aguilera J, Gómez N, Gil C, Claro E, Lizcano JM.

Brain Specific Kinase-1 BRSK1/SAD-B associates with lipid rafts: modulation of kinase activity by lipid environment. Biochim Biophys Acta. 2011 Dec;1811(12):1124-35. Impact factor 5.100

Villagrassa P, Díaz VM, Viñas-Castells R, Peiró S, Del Valle-Pérez B, Dave N, Rodríguez-Asiaín A, Casal JI, Lizcano JM, Duñach M, García de Herreros A.

Akt2 interacts with Snail1 in the E-cadherin promoter. Oncogene. 2011 Dec 12. doi: 10.1038/onc.2011.562. [Epub ahead of print]

Iñesta-Vaquera FA, Campbell DG, Tournier C, Gómez N, Lizcano JM, Cuenda A.

Alternative ERK5 regulation by phosphorylation during the cell cycle. Cell Signal. 2010 Dec;22(12):1829-37. Impact factor 4.243

Paoletti P, Vila I, Rifé M, Lizcano JM, Alberch J, Ginés S.

Dopaminergic and glutamatergic signaling crosstalk in Huntington's disease neurodegeneration: the role of p25/cyclin-dependent kinase 5. J Neurosci. 2008 Oct 1;28(40):10090-101. Impact factor 7.500

## RESEARCH PROJECTS/ PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN/ PROJECTES D'INVESTIGACIÓ

Title/ título/ títol: Mechanism of Action of the ABTL0812 i ABTL1014 Compounds in Cellular and Molecular Models

Funded by/ financiado por/ finançat per: AB-Therapeutics (Drug discovery and development Company at UAB Scientific Park)

Duration/ duración/ duració: 2011-2012

Amount/ importe/ import: 45,153 €

Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal: José M. Lizcano de Vega

Title/ título/ títol: Molecular and Functional Characterization of the MAP kinase ERK5.

Funded by/ financiado por/ finançat per: Ministerio de Educación y Ciencia

Duration/ duración/ duració: 2008-2010.

Amount/ importe/ import: 121,000 €

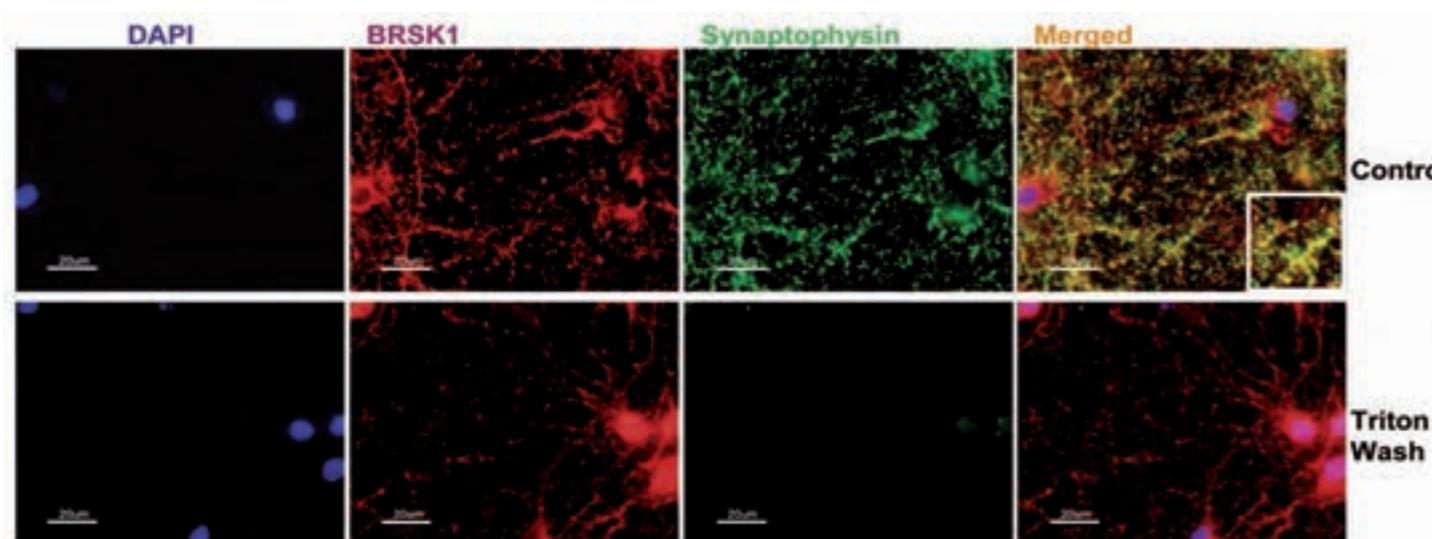
Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal: José M. Lizcano de Vega

**BRSK1** tightly associates with synaptic vesicles in cortical neurons. Immunofluorescence microscopy of rat cortical neurons were cultured for 10 days, and stained for BRSK1 (red) or for the synaptic vesicle synaptophysin (green). Left panels show nuclei staining in blue (Hoestch). Where indicated (Triton wash), cells were pre-incubated with 0.1% Triton X-100 for 90 sec, prior to paraformaldehyde fixation. The scale bar represents 20 µm./

**BRSK1** se asocia fuertemente a vesículas sinápticas de neuronas corticales. Microscopía de fluorescencia de neuronas corticales de rata cultivadas durante 10 días, y teñidas para BRSK1 (rojo) o para el marcador de vesículas sinápticas sinaptophysin (verde). Los paneles de la izquierda muestran la tinción nuclear en azul (Hoestch). Donde se indica (Triton wash) las células fueron pre-tratadas con 0.1% TritonX-100 durante 90 segundos, previa fijación con formaldehido. La barra de escala representa 20 µm./

**BRSK1** s'associa fortement a vesícules sinàptiques de neurones corticals. Microscòpia de fluorescència de neurones corticals de rata cultivades durant 10 dies, i tenyides per BRSK1 (vermell) o per al

marcador de vesícules sinàptiques sinaptophysina (verd). Els panells de l'esquerra mostren la tinció nuclear en blau (Hoestch). On s'indica (Triton wash) les cèl·lules van ser pre-tractades amb 0,1% TritonX-100 durant 90 segons, prèvia fixació amb formaldehid. La barra d'escala representa 20 µm.



Subcellular distribution of cortical neuron BRSK1: co-localization with synaptic vesicle marker synaptophysin



## Stress Protein Kinases

Proteínas Quinasas de Estrés/  
Proteïnes Quinases d'Estrès

Principal investigator/ Investigador principal/ Investigador principal

José M. López Blanco  
Associate professor/ Profesor titular de universidad numerario/  
Professor titular d'universitat numerari

Group members/ Miembros del grupo/ Membres del grup

Nabil Ben Messaoud  
Research technician/ Técnico medio de apoyo a la investigación/  
Tècnic mitjà de suport a la recerca

### STRATEGIC OBJECTIVES

Functioning as sensors and switches, protein kinases play a critical role in the regulation of cell fate decisions. Our research group is interested in the control of apoptosis and meiosis by stress protein kinases and we use *Xenopus* oocytes as a cell model to study the mechanisms that govern these irreversible biological processes. We also want to investigate how the accumulation of a nucleotide (ZMP) and the activation of a stress protein kinase (AMPK) can influence the development of Lesch-Nyhan disease, a severe neurological disorder in the man.

### MAIN RESEARCH LINES

#### 1. To study the function of stress protein kinases in cell death and meiosis.

The aim of this project is to determine the role of the stress protein kinases AMPK, JNK and p38 during oocyte death induced by osmotic shock and during meiotic progression induced by progesterone. We will study in detail the regulation of cytochrome c release and caspase activation by these protein kinases. We will also investigate the role of AMPK and JNK in translational control during meiotic progression. We use as a model system *Xenopus* oocytes, which have great advantages for biochemical manipulation.

**2. To study the role of ZMP accumulation and AMPK activation on the development of Lesch-Nyhan disease**  
Lesch-Nyhan disease is an illness with severe neurological effects as a consequence of a deficiency in the purine salvage enzyme hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HPRT). How a simple alteration in the purine metabolism produces dramatic effects in human behaviour is still a mystery. HPRT deficiency is associated with a relatively selective dysfunction of brain dopamine systems. Different hypotheses have been suggested, some of them claiming for the accumulation of a toxic metabolite in the brain. We propose that ZMP is the toxic agent, and acting by a pleiotropic effect would induce several changes in the cell, accounting for brain dysfunction. One of the initial changes would be the activation of the stress sensor AMP-activated protein kinase (AMPK).

### OBJETIVOS ESTRATÉGICOS

Actuando como sensores e interruptores las proteínas quinasas tienen un papel crítico en la regulación de las decisiones celulares. Nuestro grupo de investigación está interesado en el control de la apoptosis y la meiosis por proteínas quinasas de estrés y utilizamos los

ovocitos de *Xenopus* como modelo celular para estudiar los mecanismos que gobiernan estos procesos biológicos irreversibles. También queremos investigar cómo la acumulación de un nucleótido (ZMP) y la activación de una proteína quinasa de estrés (AMPK) pueden influir en el desarrollo de la enfermedad de Lesch Nyhan, una grave enfermedad neurológica en el hombre.

## PRINCIPALES LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

### 1. Estudiar la función de las proteínas quinasas de estrés en la muerte celular y en la meiosis

El objetivo de este proyecto es determinar el papel de las proteínas quinasas de estrés AMPK, JNK y p38 en la muerte de los ovocitos inducida por el shock osmótico y en la progresión meiótica inducida por progesterona. Estudiaremos en detalle la regulación de la liberación de citocromo c y la activación de caspasas por estas proteínas quinasas. También investigamos el papel de la AMPK y JNK en el control de la traducción durante la progresión meiótica. Utilizaremos como modelo los ovocitos de *Xenopus*, que ofrece grandes ventajas para la manipulación bioquímica.

### 2. Estudiar el papel de la acumulación de ZMP y la activación de la AMPK en el desarrollo de la enfermedad de Lesch-Nyhan

La enfermedad de Lesch-Nyhan provoca graves efectos neurológicos como consecuencia de una deficiencia en el enzima hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa (HPRT). Sigue siendo un misterio cómo una simple modificación en el metabolismo de las purinas produce efectos dramáticos en el comportamiento humano. La deficiencia de HPRT se asocia con una disfunción relativamente selectiva de los sistemas dopaminérgicos en el cerebro. Se han propuesto diferentes hipótesis, como la acumulación de un metabolito tóxico en el cerebro. Pensamos que el nucleótido ZMP es el agente tóxico, y que actuando de forma pleiotrópica induciría diversos cambios en la célula provocando la disfunción cerebral. Uno de los primeros cambios sería la activación de la proteína quinasa AMPK.

## OBJECTIUS ESTRATÈGICS

Funcionant com sensors i interruptors les proteïnes quinases tenen un paper crític en la regulació de les decisions cel·lulars. El nostre grup d'investigació està interessat en el control de l'apoptosi i la meiosi per proteïnes quinases d'estrés i fem servir els oòcits de *Xenopus* com a model cel·lular per a estudiar els mecanismes que governen aquests processos biològics irreversibles. També volem investigar com l'acumulació d'un nucleòtid (ZMP) i l'activació d'una proteïna quinasa d'estrés (AMPK) pot influir en el desenvolupament de la malaltia de Lesch Nyhan, una greu malaltia neurològica a l'home.

## PRINCIPALS LÍNIES D'INVESTIGACIÓ

### 1. Estudiar la funció de les proteïnes quinasas d'estrés en la mort cel·lular i la meiosi

L'objectiu d'aquest projecte és determinar el paper de

les proteïnes quinasas d'estrés AMPK, JNK i p38 en la mort d'ovòcits induïda pel xoc osmòtic i en la progressió meiótica induïda per progesterona. Estudiarem en detall la regulació de l'alliberament de citocrom c i l'activació de les caspases per aquestes proteïnes quinasas. També investigarem el paper de la AMPK i JNK en el control de la traducció durant la progressió meiótica. Utilitzarem com a model els oòcits de *Xenopus*, que tenen grans avantatges per a la manipulació bioquímica.

### 2. Estudiar el paper de l'acumulació de ZMP i l'activació de la AMPK en el desenvolupament de la malaltia de Lesch-Nyhan

La malaltia de Lesch-Nyhan provoca greus efectes neurològics com a conseqüència d'una deficiència de l'enzim hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa (HPRT). Segueix sent un misteri com una simple modificació en el metabolisme de les purines produeix efectes dramàtics en el comportament humà. La deficiència de HPRT s'associa amb una disfunció relativament selectiva dels sistemes dopaminérgics al cervell. S'han proposat diferents hipòtesis, com l'acumulació d'un metabòlit tòxic al cervell. Pensem que el nucleòtid ZMP és l'agent tòxic, i que actuant de forma pleiotrópica induiria diversos canvis a la cèl·lula produint la disfunció cerebral. Un dels primers canvis seria l'activació de la proteïna quinasa AMPK.

## PUBLICATIONS/ PUBLICACIONES/ PUBLICACIONS

### López JM.

Digital kinases: A cell model for sensing, integrating and making choices.  
Commun Integr Biol. 2010 Mar;3(2):146-50.

**Gubern A, Barceló-Torns M, Barneda D, López JM, Masgrau R, Picatoste F, Chalfant CE, Balsinde J, Balboa MA, Claro E.**

JNK and ceramide kinase govern the biogenesis of lipid droplets through activation of Group IV phospholipase A2.  
J Biol Chem. 2009 Nov 20;284(47):32359-69.  
Impact factor 5.328

### Martiáñez T, Francès S, López JM.

Generation of digital responses in stress sensors.  
J Biol Chem. 2009 Sep 4;284(36):23902-11.  
Impact factor 5.328

### López JM.

Is ZMP the toxic metabolite in Lesch-Nyhan disease?  
Med Hypotheses. 2008 Nov;71(5):657-63.  
Impact factor 1.389

### Piqué M, López JM, Sylvain F, Guigó R, Méndez R.

A combinatorial code for CPE-mediated translational control.  
Cell. 2008 Feb 8;132(3):434-48.  
Impact factor 32.406

## RESEARCH PROJECTS/ PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN/ PROJECTES D'INVESTIGACIÓ

**Title/ título/ títol:** Regulación de la Progresión Meiótica y Muerte del Oocito por Proteínas Quinasas de Estrés

**Funded by/ financiado por/ finançat per:** Ministerio de Ciencia e Innovacion

**Duration/ duración/ duració:** 2011-2013

**Amount/ importe/ import:** 139.150 €

**Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal:** José M. López Blanco

**Title/ título/ títol:** Regulación de la Progresión Meiótica y Muerte del Oocito por Proteínas Quinasas de Estrés

**Funded by/ financiado por/ finançat per:** Ministerio de Ciencia e Innovación

**Duration/ duración/ duració:** 2010

**Amount/ importe/ import:** 24.200 €

**Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal:** José M. López Blanco

**Title/ título/ títol:** Nueva Estrategia para Determinar el Mecanismo de Acción del Medicamento Huerfano Acadésina en el Tratamiento de la Leucemia Linfática Crónica de tipo B

**Funded by/ financiado por/ finançat per:** Ministerio de Sanidad y Consumo-Instituto de Salud Carlos III

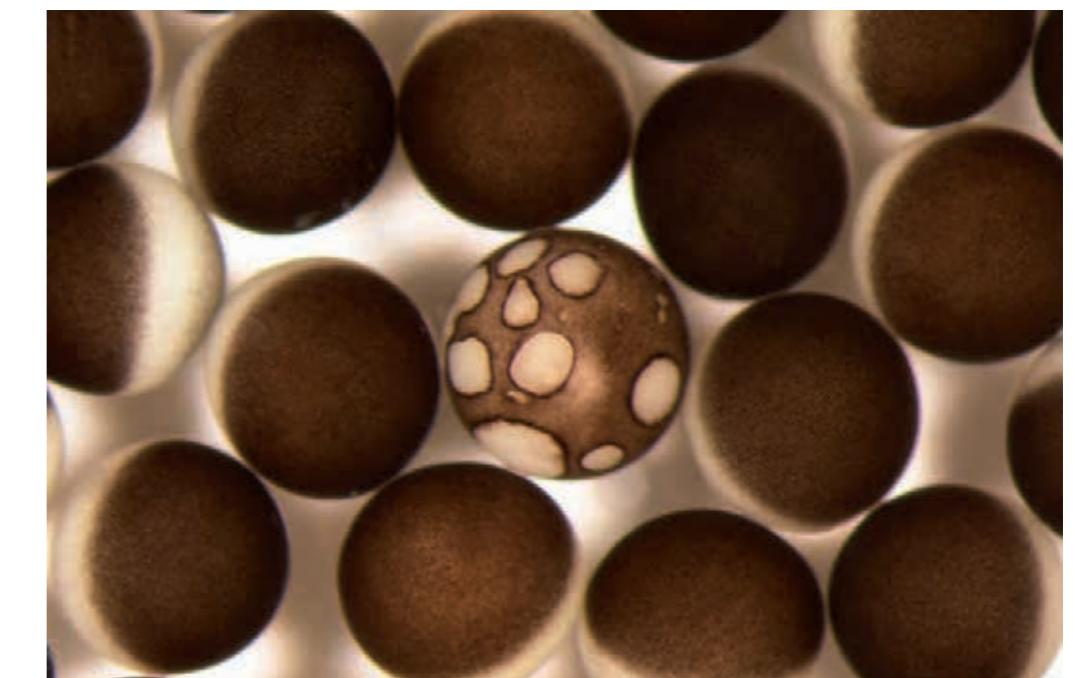
**Duration/ duración/ duració:** 2006-2009

**Amount/ importe/ import:** 63.070 €

**Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal:** José M. López Blanco

Xenopus oocytes are used as a cell model to study physiological and pathological processes. Under appropriate stimuli oocytes can progress into meiosis (by adding progesterone to the medium) or can die (by hyperosmotic shock). Biochemical changes are analyzed in pools of cells or at a single cell level. On the picture we can see a single oocyte incubated with progesterone for a long time and surrounded by non treated oocytes. Los oocitos de *Xenopus* se utilizan como modelo celular para estudiar procesos fisiológicos y patológicos. Bajo estímulos apropiados los oocitos pueden progresar en la meiosis (adición de progesterona al medio de cultivo) o puede morir (shock hiperosmótico). Los cambios bioquímicos se

pueden analizar en poblaciones celulares o en células individuales. En la foto podemos ver a un único oocito incubado con la progesterona durante mucho tiempo y rodeado de otros oocitos no tratados. / Els oòcits de *Xenopus* s'utilitzen com model cel·lular per estudiar processos fisiològics i patològics. Sota estímuls apropiats els oòcits poden progressar en la meiosi (mitjançant l'addició de progesterona al medi) o poden morir (xoc hiperosmòtic). Els canvis bioquímics es poden analitzar en poblacions cel·lulars o bé en cèl·lules individuals. A la foto podem veure a un únic oòcit incubat amb progesterona durant molt de temps i envoltat de oòcits no tractats.



# 09

Group leader/ Coordinador del grupo/ Coordinador del grup

Ignacio Morgado  
Bernal

Principal investigators/ Investigadores principales/ Investigadors principals

Margarita Martí Nicolovius  
Isabel Portell Cortés  
Pilar Segura Torres

## Memory Potentiation and Recovery in Normal and Brain Damaged Rats

Potenciación y Recuperación de la Memoria en Ratones Normales y con Daño Cerebral/  
Potenciació i Recuperació de la Memòria en Rates Normals i amb Dany Cerebral

Ref: SGR2009-0804





## Neurobiology of Learning and Memory

Neurobiología del Aprendizaje y la Memoria/ Neurobiologia de l'Aprendentatge i la Memòria

Principal investigator/ Investigador principal/ Investigador principal

Margarita Martí Nicolovius  
Professor/ Catedrática de universidad numeraria/ Catedrática d'universitat numerària

Group members/ Miembros del grupo/ Membres del grup

Pere Boadas Vaello  
Juan de la Cierva research fellow/  
Investigador Juan de la Cierva/  
Investigador Juan de la Cierva

Gemma Guillazo Blanch  
Associate professor/ Profesora titular de universidad numeraria/  
Professora titular d'universitat numerària

Marta Portero Tresserra  
Ph.D. student/ Becaria de investigación (FPI)/ Becària d'Investigació (FPI)

Anna Vale Martínez  
Associate professor/ Profesora titular de universidad numeraria/  
Professora titular d'universitat numerària

Irene Villarejo Rodríguez  
Ph.D. student/ Becaria de investigación (FPI)/ Becària d'Investigació (FPI)

### STRATEGIC OBJECTIVES

Research in our lab focuses on the neural mechanisms of learning, memory, and attention, and the ways in which these processes are modulated. Our main research interests are the roles of the nucleus basalis magnocellularis (NBM) and the thalamic parafascicular nucleus (PF) as modulators of cognitive processes. The NBM is a component of the basal forebrain that projects important cholinergic fibers both to the cortex and subcortical structures, such as the amygdala and the intralaminar thalamic nuclei. The PF is a constituent of the intralaminar thalamic nuclei that extensively projects to the cortex and the basal ganglia. Both nuclei belong to systems involved in brain activation and arousal, and lesions to these structures are involved in

loss of cognitive functions associated with neurodegenerative disorders, emphasizing the importance of further investigation and understanding of the mechanisms and functions of these structures. The goal of our research is to better understand how such brain areas contribute to modulation of memory in experimental animals, mainly rats, and which neurochemical and cellular mechanisms within these structures may underlie cognitive processes.

### MAIN RESEARCH LINES

Our main project entitled "Involvement of the cholinergic and glutamatergic neurotransmission systems in the modulation of cognitive processes: attention, learning

and memory" includes different experiments aimed at:

- 1.** Studying the NBM- and PF-projection regions, such as the prefrontal cortex, the hippocampus, the basal ganglia and the amygdala, in relation to the modulation of learning and memory.
- 2.** Investigating the interaction between the glutamatergic and cholinergic systems at the behavioral level.
- 3.** Examining the molecular mechanisms involved in the learning and memory induced modulation of PF or NBM through electrical stimulation, and D-cycloserine infusions.

### Techniques

The research questions stated above are investigated through c-fos expression assays, electrical stimulation, neurochemical lesions, intracerebral infusions, in vivo microdialysis, receptor autoradiography and in situ hybridization. The behavioral tasks are, among others, the social transmission of food preference, odor-reward discrimination, two-way active avoidance, visual attention and working memory in the skinner-box.

modulación del aprendizaje y la memoria.

- 2.** Investigar la interacción de los sistemas glutamatérgico y colinérgico a nivel conductual.
- 3.** Profundizar en los mecanismos moleculares involucrados en la modulación del aprendizaje y la memoria inducida tanto por la estimulación eléctrica del NBM y del núcleo PF como por las infusiones de D-cicloserina.

### Técnicas

Las cuestiones planteadas en el apartado anterior se investigan a través de técnicas de inmunohistoquímica para la expresión de c-fos, estimulación eléctrica intracerebral, lesiones neuroquímicas, infusiones intracerebrales, microdialisis in vivo, autorradiografía de receptores e hibridación in situ. Las tareas conductuales utilizadas son, entre otras, la transmisión social de preferencias alimentarias, la discriminación simple de olores, la evitación activa de dos sentidos, la atención visual y la memoria de trabajo en la jaula de Skinner.

### OBJECTIUS ESTRATÈGICS

La investigació del nostre laboratori se centra en l'estudi dels mecanismes neurals implicats en els processos d'aprenentatge, memòria i atenció. El nostre interès principal és conèixer la funció dels nuclis basal magnocel·lular (NBM) i parafascicular del tàlem (PF) com estructures cerebrals implicades en la modulació dels processos cognitius. L'NBM és un component del prosencèfal basal que projecta fibres colinèrgiques a l'escorça cerebral i a estructures subcorticals com l'amígdala i els nuclis intralaminars del tàlem. El nucli PF forma part dels nuclis intralaminars del tàlem i projecta àmpliament a l'escorça i als ganglis basals. Ambdós nuclis pertanyen a sistemes relacionats amb l'activació cerebral i l'arousal cortical. Les lesions de l'NBM i del nucli PF es relacionen amb la pèrdua de funcions cognitives associades a trastorns neurodegeneratius. Per tant, és important seguir profunditzant en l'estudi dels mecanismes neurals i les funcions d'aquestes regions cerebrals. L'objectiu principal de la nostra investigació és assolir una millor comprensió de com l'NBM i el nucli PF contribueixen a la formació de la memòria en animals experimentals, especialment rates, i quins mecanismes neuroquímics i cel·lulars estan implicats en la modulació dels processos cognitius.

### PRINCIPALS LÍNIES D'INVESTIGACIÓ

El nostre projecte principal "Implicació dels sistemes de neurotransmissió colinèrgic i glutamatèrgic en la modulació dels processos cognitius: atenció, aprenentatge i memòria" inclou diferents línies de treball amb els objectius següents:

- 1.** Estudiar les regions de projecció de l'NBM i del nucli PF, com l'escorça prefrontal, l'hipocamp, els ganglis basals i l'amígdala, en relació a la modulació de l'aprenentatge i la memòria.
- 2.** Investigar la interacció dels sistemes glutamatèrgic i colinèrgic a nivell conductual.

**3. Aprofundir en els mecanismes moleculars involucrats en la modulació de l'aprenentatge i la memòria induïda tant per l'estimulació elèctrica de l'NBM i del nucli PF com per les infusions de D-cicloserina.**

#### Tècniques

Les qüestions plantejades en l'apartat anterior s'investiguen amb tècniques d'immunohistoquímica per a la expressió de c-fos, estimulació elèctrica intracerebral, lesions neuroquímiques, infusions intracerebrals, microdiàlisi in vivo, autoradiografia de receptors i hibridació in situ. Les tasques conductuals utilitzades són, entre d'altres, la transmissió social de preferències alimentàries, la discriminació simple d'olors, l'evitació activa de dos sentits, l'atenció visual i la memòria de treball en la gàbia d'Skinner.

#### PUBLICATIONS/ PUBLICACIONES/ PUBLICACIONS

**Carballo-Márquez A, Boadas-Vaello P, Villarejo-Rodríguez I, Guillazo-Blanch G, Martí-Nicolovius M, Vale-Martínez A.**

Effects of muscarinic receptor antagonism in the basolateral amygdala on two-way active avoidance  
Exp Brain Res. 2011 Mar;209(3):455-64.  
Impact factor 2.296

**Quiroz-Padilla MF, Martí-Nicolovius M, Guillazo-Blanch G.**

Posterior intralaminar nuclei of the thalamus and cognitive processes.  
Rev Neurol. 2010 Aug 16;51(4):217-25.  
Impact factor 1.218

**Villarejo-Rodríguez I, Vale-Martínez A, Guillazo-Blanch G, Martí-Nicolovius M.**

D-cycloserine in prelimbic cortex enhances relearning of an odor-reward associative task.  
Behav Brain Res. 2010 Nov 12; 213(1):113-6.  
Impact factor 3.393

**Boix-Trelis N, Vale-Martínez A, Guillazo-Blanch G, Martí-Nicolovius M.**

Induction of c-Fos expression by electrical stimulation of the nucleus basalis magnocellularis.  
Neurosci Lett. 2009 Jan 9; 449(2):137-41.  
Impact factor 2.055

**Carballo-Márquez A, Vale-Martínez A, Guillazo-Blanch G, Martí-Nicolovius M.**

Muscarinic receptor blockade in ventral hippocampus and prefrontal cortex impairs memory for socially transmitted food preference.  
Hippocampus. 2009 May; 19(5):446-55.  
Impact factor 4.609

**Carballo-Márquez A, Vale-Martínez A, Guillazo-Blanch G, Martí-Nicolovius M.**

Muscarinic transmission in the basolateral amygdala is necessary for the acquisition of socially transmitted food preferences in rats.  
Neurobiol Learn Mem. 2009 Jan; 91(1):98-101.  
Impact factor 3.701

#### RESEARCH PROJECTS/ PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN/ PROJECTES D'INVESTIGACIÓ

**Title/ títol: Potenciación i Recuperación de la Memoria en Ratones Normales i amb Daño Cerebral.**  
Funded by/ financiado por/ finançat per: Departament d'Universitats, Recerca i Societat de la Informació  
Duration/ duración/ duració: 2009-2014  
Amount/ importe/ import: 0  
Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal: Ignacio Morgado Bernal

**Title/ títol/ títol: Implicación de los Sistemas de Neurotransmisión Colinérgico y Glutamatérgico en la Modulación de los Procesos Cognitivos: Atención Aprendizaje y Memoria.**

Funded by/ financiado por/ finançat per: Ministerio de Ciencia e Innovación  
Duration/ duración/ duració: 2009-2011  
Amount/ importe/ import: 96.800 €  
Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal: Margarita Martí Nicolovius

**Title/ títol/ títol: Potenciación y Recuperación de la Memoria en Ratas Normales y con Daño Cerebral**

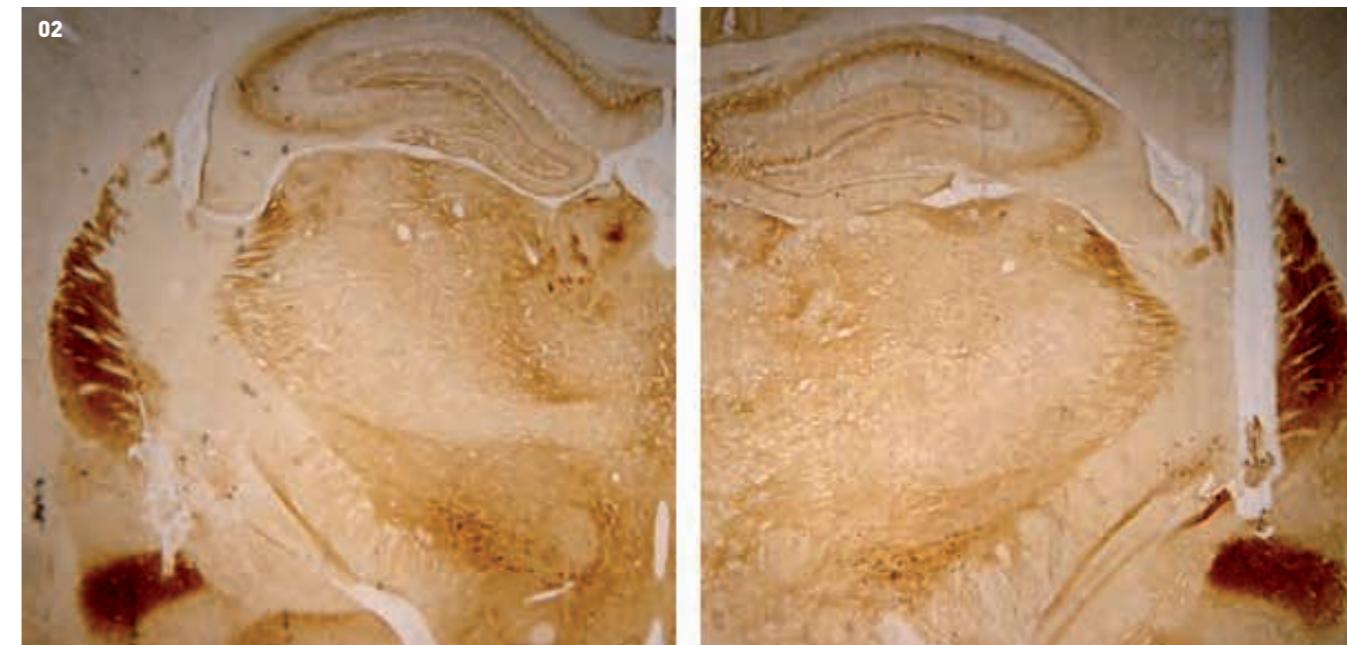
Funded by/ financiado por/ finançat per: Departament d'Universitats, Recerca i Societat de la Informació  
Duration/ duración/ duració: 2005-2008  
Amount/ importe/ import: 49.600 €  
Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal: Ignacio Morgado Bernal

**Title/ títol/ títol: Mecanismos Neurofisiológicos Involucrados en la Modulación de los Procesos Cognitivos Complejos por los Sistemas de Arousal del Prosencéfalo Basal y el Tálamocortical.**

Funded by/ financiado por/ finançat per: Ministerio de Educación y Ciencia  
Duration/ duración/ duració: 2005-2008  
Amount/ importe/ import: 76.160 €  
Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal: Margarita Martí Nicolovius

**01. Social transmission of food preferences/ Transmisión social de preferencias alimentarias/ Transmissió social de preferències alimentàries**

**02. Acetylcholinesterase staining/ Tinción de acetilcolinesterasa/ Tinció d'acetilcolinesterasa**





## Physical Exercise and Cognitive Processes

Ejercicio Físico y Procesos Cognitivos/ Exercici Físic i Processos Cognitius

Principal investigator/ Investigador principal/ Investigador principal

Isabel Portell Cortés  
Associate professor/ Profesora titular de universidad numeraria/ Professora titular d'universitat numerària

Group members/ Miembros del grupo/ Membres del grup

Margalida Coll Andreu  
Associate professor/ Profesora titular de universidad numeraria/ Professora titular d'universitat numerària

David Costa Miserachs  
Associate professor/ Profesor titular de universidad numerario/ Professor titular d'universitat numerària

Silvia García Capdevila PhD student/ Becaria d'Investigació (FI)/ Becaria de investigación (FI)

Alejandra Jacotte Simancas  
PhD student/ Becària d'Investigació (FPI)/ Becaria de investigación (FPI)

Meritxell Torras Garcia  
Associate professor/ Profesora agregada laboral/ Professora agregada laboral

### STRATEGIC OBJECTIVES

Our research team investigates the involvement of two neuromodulatory systems, brainstem cholinergic system and adrenergic system, on learning and memory facilitation. Recently we have also started to investigate the effects of physical exercise on cognitive processes. Currently, our research efforts are mainly addressed to reduce cognitive deficits induced by traumatic brain injury, by means of two widely different treatments: post-training administration of systemic epinephrine, and physical exercise. Additionally, we will study the neurobiological mechanisms mediating the effects of those treatments on cognitive recovery.

### MAIN RESEARCH LINES

- Learning and memory improvement by post-training epinephrine administration.

- Learning and memory improvement by voluntary physical exercise.
- Reversion of cognitive deficits by physical exercise and epinephrine.
- Involvement of brainstem cholinergic system in learning and memory processes.

### OBJETIVOS ESTRATÉGICOS

Nuestro grupo de investigación estudia la implicación de dos sistemas neuromoduladores, el sistema colinérgico troncoencefálico y el sistema adrenérgico, en la facilitación del aprendizaje y la memoria. En los últimos años hemos empezado a estudiar también los efectos del ejercicio físico sobre los procesos cognitivos. Actualmente, el principal objetivo de nuestra

investigación es reducir el deterioro cognitivo producido por lesiones cerebrales traumáticas, mediante dos tratamientos muy diferentes: la administración postentrenamiento de adrenalina sistémica, y el ejercicio físico. Además, estudiaremos los mecanismos neurobiológicos por los cuales estos tratamientos tendrían su efecto.

### PRINCIPALES LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

- Facilitación del aprendizaje y la memoria por administración postentrenamiento de adrenalina.
- Facilitación del aprendizaje y la memoria mediante el ejercicio físico voluntario.
- Recuperación de los déficits cognitivos mediante el tratamiento con ejercicio físico y adrenalina.
- Implicación del sistema colinérgico troncoencefálico en los procesos de aprendizaje y memoria.

### OBJECTIUS ESTRATÈGICS

El nostre grup de recerca estudia la implicació de dos sistemes neuromoduladors, el sistema colinèrgic troncoencefàlic i el sistema adrenèrgic, en la facilitació de l'aprenentatge i la memòria. En els últims anys hem començat a estudiar també els efectes de l'exercici físic sobre els processos cognitius. Actualment, el principal objectiu de la nostra investigació és reduir el deteriorament cognitiu produït per lesions cerebrals traumàtiques, mitjançant dos tractaments molt diferents: l'administració postentrenament d'adrenalina sistèmica, i l'exercici físic. A més, estudiarem els mecanismes neurobiològics pels quals aquests tractaments tindrien el seu efecte.

### PRINCIPALS LÍNIES DE INVESTIGACIÓ

- Facilitació de l'aprenentatge i la memòria per administració postentrenament d'adrenalina.
- Facilitació de l'aprenentatge i la memòria mitjançant l'exercici físic voluntari.
- Recuperació dels déficits cognitius mitjançant el tractament amb exercici físic i adrenalina.
- Implicació del sistema colinèrgic troncoencefàlic en els processos d'aprenentatge i memòria.

### PUBLICATIONS/ PUBLICACIONES/ PUBLICACIONS

Jurado-Berbel P, Costa-Miserachs D, Torras-García M, Coll-Andreu M, Aldavert-Vera L, Portell-Cortés I Post-Training Isoflurane Anesthesia Affects Memory for Object Recognition but Not for Two-Way Active Avoidance Task The Open Behavioral Science Journal, 2011, 5, 16-23. journal on line

Jurado-Berbel P, Costa-Miserachs D, Torras-García M, Coll-Andreu M, Portell-Cortés I.

Standard object recognition memory and "what" and "where" components: Improvement by post-training epinephrine in highly habituated rats. Behav Brain Res. 2010 Feb 11;207(1):44-50. Impact factor 3.393

García-Capdevila S, Portell-Cortés I, Torras-García M, Coll-Andreu M, Costa-Miserachs D.

Effects of long-term voluntary exercise on learning and memory processes: dependency of the task and level of exercise. Behav Brain Res. 2009 Sep 14; 202(2):162-70. Impact factor 3.393

### RESEARCH PROJECTS/ PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN/ PROJECTES D'INVESTIGACIÓ

Title/ título/ títol: Ejercicio Físico y Adrenalina: Estudio de la Recuperación Cognitiva en Animales con Daño Cerebral Traumático (PSI2009-08034)

Funded by/ financiado por/ finançat per: Ministerio de Ciencia e innovación

Duration/ duración/ duració: 2010-2012

Amount/ importe/ import: 105.270 €

Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal: Isabel Portell Cortés

Title/ título/ títol: Reversión de Deficiencias Cognitivas en un Modelo Animal de Daño Cerebral Traumático: Adrenalina y Ejercicio Físico (SEJ2006-14226).

Funded by/ financiado por/ finançat per: Ministerio de Educación y Ciencia

Duration/ duración/ duració: 2006-2009

Amount/ importe/ import: 81.070 €

Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal: Isabel Portell Cortés





## Facilitation of Learning and Memory by Intracranial Electrical Self Stimulation (ICSS)

Facilitación del Aprendizaje i la Memoria por Autoestimulación Eléctrica Intracranal (AEIC)/ Facilitació de l'Aprendentatge i la Memòria per Autoestimulació Elèctrica Intracranial (AEIC)

Principal investigator/ Investigador principal/ Investigador principal

Pilar Segura Torres  
Associate professor/ Profesora titular de universidad numeraria/ Professora titular d'universitat numerària

Group members/ Miembros del grupo/ Membres del grup

Laura Aldavert Vera Associate professor/ Profesora titular de universidad numeraria/ Professora titular d'universitat numerària

Jacobo Chamorro López  
Ph.D. student/ Becario de Investigación (FPU)/ Becari d'investigació (FPU)

Ignacio Morgado Bernal  
Professor/ Catedrático de universidad numerario/ Catedràtic d'universitat numerari

### STRATEGIC OBJECTIVES

Our research is addressed to study the cognitive-behavioral processes, the neural systems and the molecular mechanisms involved in learning and memory modulation by intracranial self-stimulation (ICSS) in normal animals, as well as in brain damaged rats. We use Intracranial Self-Stimulation (ICSS) as a way to facilitate memory formation in normal rats or in rats with reduced memory capacities caused by aging or brain damage. We analyze different kinds of learning and memory tasks: implicit (Two-way active avoidance) and explicit (Morris water maze; Radial mazes). Our main goal is to better understand the contribution of different brain structures (basal ganglia, hippocampus and amygdala) to the memory modulatory effect of ICSS, as well as the cellular and molecular mechanisms that underlay such enhancing cognitive effects. Those works

will allow to establish hypotheses and to progress in the knowledge about the way through which ICSS facilitates memory, so that they will contribute, from the perspective of basic science, to the development of techniques and therapies capable of preventing or reducing neurodegeneration and its adverse effects on cognitive (memory) processes.

### MAIN RESEARCH LINES

Our main project entitled "Potentiation and recovery of memory by intracranial self-stimulation in rats with or without brain damage: behaviour, neural systems and molecular mechanisms" includes different experiments aimed at studying:

1. The ability of ICSS treatment to revert or compensate memory deficits induced by experimental brain damage.

2. The possible involvement of brain orexin system on the facilitative effect of ICSS.
3. The involvement of changes in dendrites spines as putative substrate of memory facilitation.
4. The detection of regions that are differentially activated by ICSS and likely involved on its memory facilitative effect.
5. Putative genes, and proteins, activated by ICSS in regions such as hippocampus and amygdala that could be related to the ICSS facilitative effects on learning and memory.

### Techniques

The research questions stated above are investigated through intracranial electrical self-stimulation (ICSS), electrolytic lesions, orexin agonists and antagonists, immunohistochemical determination of c-fos and Nurr-1 expression, DNA microarrays, real time PCR and fluorescence protein colocalization. The behavioral tasks are, among others, two-way active avoidance and Morris water maze.

### OBJETIVOS ESTRATÉGICOS

Nuestra investigación está dirigida al estudio de los procesos cognitivo-conductuales, los sistemas neurales y los mecanismos moleculares implicados en la modulación del aprendizaje y la memoria por el tratamiento de Autoestimulación Eléctrica Intracranal (AEIC), tanto en animales normales como en ratas con lesión cerebral. Estudiamos la AEIC, aplicada antes o después del aprendizaje, como un tratamiento altamente eficaz para facilitar la formación de la memoria en ratas normales, así como en ratas con dificultades de memoria causadas por la edad avanzada, las condiciones del entrenamiento, o por lesión cerebral. Analizamos los efectos de la AEIC en diferentes tipos de tareas de aprendizaje y memoria: implícita (Evitación activa de dos sentidos) y explícita (Laberinto de Morris; Laberintos radiales). Nuestro principal objetivo es ampliar el conocimiento de las posibles diferentes estructuras cerebrales (ganglios basales, hipocampo, o amígdala) implicadas en el efecto modulador de la AEIC sobre la memoria, así como de los posibles mecanismos celulares y moleculares que intervienen en dicho efecto facilitador. En conjunto, estos trabajos nos permitirán establecer hipótesis y progresar en el conocimiento del cómo y el porqué el tratamiento de AEIC facilita el aprendizaje y la memoria; y nos esperan a contribuir des de la perspectiva de la ciencia básica al desarrollo de técnicas y terapias capaces de prevenir o reducir la neurodegeneración y sus efectos negativos sobre los procesos cognitivos en general, y la memoria en particular.

### PRINCIPALES LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Nuestro principal proyecto, titulado "Potenciación y recuperación de la memoria por Autoestimulación Eléctrica Intracranal en ratas con o sin lesión cerebral: conducta, sistemas neurales y mecanismos moleculares", incluye diferentes experimentos orientados a estudiar:

1. la capacidad del tratamiento de AEIC para revertir o compensar el déficit de memoria causado por lesiones cerebrales experimentales.
2. la posible implicación del sistema cerebral de las orexinas en el efecto facilitador mediado por la AEIC.
3. la implicación de cambios en las espinas dendríticas como potencial sustrato de dicha facilitación.
4. la identificación de regiones cerebrales que están diferencialmente activadas por la AEIC, y que pudieran estar relacionadas con sus efectos potenciadores de la memoria.
5. la identificación de posibles genes y proteínas, activados por la AEIC en regiones como el hipocampo y la amígdala, que también pudieran estar implicados en el efecto facilitador del tratamiento sobre el aprendizaje y la memoria.

### Técnicas

Las investigaciones planteadas se llevarán a cabo con el uso de técnicas como la Autoestimulación Eléctrica Intracraneal (AEIC), lesiones electrolíticas, administración de agonistas y antagonistas de las orexinas, determinación por inmunohistoquímica de la expresión de genes como c-fos i Nurr-1 en diferentes regiones cerebrales, técnicas de genética funcional como microarrays de ADN, real time PCR, así como co-localización de proteínas mediante microscopía de fluorescencia. Las tareas de aprendizaje y memoria utilizadas son, entre otras, el condicionamiento de evitación activa de dos sentidos y el laberinto de Morris.

### OBJECTIUS ESTRATÈGICS

La nostra recerca està adreçada a l'estudi dels processos cognitius-conductuals, els sistemes neurals i els mecanismes moleculars implicats en la modulació de l'aprendentatge i la memòria mitjançant el tractament de l'Autoestimulació Elèctrica Intracranial (AEIC), tant en animals normals com en rates amb lesió cerebral. Estudiem l' AEIC, aplicada abans o després dels aprenentatges, com un tractament eficaç per facilitar la formació de la memòria en rates normals o en rates amb dificultats de memòria com a conseqüència de l'edat avançada, les condicions d'entrenament, o de lesions cerebrals. Analitzem els efectes de l'AEIC en diferents tipus de tasques d'aprenentatge i de memòria: implícita (Evitació activa de dos sentits) i explícita (Laberint de Morris; Laberints radials). El nostre principal objectiu és millorar el coneixement de quines són les diferents estructures cerebrals (ganglis basals, hipocamp, o amígdala) implicades en l'efecte modulador de l'AEIC sobre la memòria, així com dels possibles mecanismes cel·lulars i moleculars que intervenen en l'esmentat efecte facilitador. En conjunt, aquests treballs ens permeten establir hipòtesis i progressar en el coneixement de com i perquè el tractament d'AEIC facilita l'aprendentatge i la memòria; i ens esperen a contribuir des de la perspectiva de la ciència bàsica al desenvolupament de tècniques i teràpies capaces de prevenir o reduir la neurodegeneració i els seus efectes negatius sobre els processos cognitius en general, i la memòria en particular.

## PRINCIPALS LÍNIES DE RECERCA

El nostre principal projecte, titulat "Potenciació i recuperació de la memòria per Autoestimulació Elèctrica Intracranial en rates amb o sense lesió cerebral: conducta, sistemes neurals i mecanismes moleculars", inclou diferents experiments encaminats a estudiar:

- 1.** la capacitat del tractament d'AEIC per revertir o compensar el déficit de memòria induït per lesions cerebrals experimentals.
- 2.** la possible implicació del sistema cerebrals de les orexines en l'efecte facilitador de l'AEIC.
- 3.** la implicació de canvis en les espines dendrítiques com a potencial substrat de la facilitació de la memòria per AEIC.
- 4.** la identificació de regions cerebrals que són diferencialment activades per l'AEIC, i que poguessin estar relacionades amb els seus efectes potenciadors de la memòria.
- 5.** identificació de possibles gens i proteïnes, activats per l'AEIC en regions com l'hipocamp i l'amígdala, que poguessin estar relacionats en l'efecte facilitador del tractament sobre l'aprenentatge i la memòria.

## Tècniques

Els plantejaments de recerca indicats s'aborden amb l'ús de tècniques com l'Autoestimulació Elèctrica Intracranial (AEIC), lesions electrolítiques, administració d'agonistes i antagonistes de les orexines, determinació per immunohistoquímica de l'expressió de gens d'expressió temprana com c-fos i Nurr-1, tècniques de genètica funcional com microarrays de ADN, real time PCR i co-localització de proteïnes per fluorescència. Les tasques conductuals (d'aprenentatge i memòria) són, entre altres, l'evitació activa de dos sentits i el laberint de Morris.

## PUBLICATIONS/ PUBLICACIONES/ PUBLICACIONS

**Kádár E, Aldavert-Vera L, Huguet G, Costa-Miserachs D, Morgado-Bernal I, Segura-Torres P.**

Intracranial self-stimulation induces expression of learning and memory related genes in rat amygdala. Genes Brain Behav. 2011 Feb;10(1):69-77.

Impact factor 4.061

**Segura-Torres P, Aldavert-Vera L, Gatell-Segura A, Redolar-Ripoll D, Morgado-Bernal**

Intracranial self-stimulation recovers learning and memory capacity in basolateral amygdala-Damaged rats. Neurobiol Learn Mem. 2010 Jan;93(1):117-26.

Impact factor 3.701

**Huguet G, Aldavert-Vera L, Kádár E, Peña de Ortiz S, Morgado-Bernal I, Segura-Torres P.**

Intracranial self-stimulation to the lateral hypothalamus, a memory improving treatment, results in hippocampal changes in gene expression. Neuroscience 2009; 162:359-374.

Impact factor 3.215

**Ruiz-Medina J, Redolar-Ripoll D, Morgado-Bernal I, Aldavert-Vera L, Segura-Torres P.**

«Intracranial self-stimulation improves memory consolidation in rats with little training.» Neurobiol Learn Mem. 2008; 89:574-581. Impact factor 3.701

**Ruiz-Medina J, Morgado-Bernal I, Redolar-Ripoll D, Aldavert-Vera L, Segura-Torres P.**

«Intracranial self-stimulation facilitates a spatial learning and memory task in the Morris water maze.» Neuroscience 2008; 154:424-430. Impact factor 3.215

## RESEARCH PROJECTS/ PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN/ PROJECTES D'INVESTIGACIÓ

**Title/ título/ títol: Potenciación y Recuperación de la Memoria Mediante Autoestimulación Eléctrica Intracraneal en Ratas con y sin Daño Cerebral: Conducta, Sistemas Neurales y Mecanismos Moleculares.**

**Funded by/ financiado por/ finançat per:** Ministerio de Ciencia e Innovación

**Duration/ duración/ duració:** 2010-2012

**Amount/ importe/ import:** 89.419 €

**Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal:** Pilar Segura Torres

**01. Representative photomicrographs of c-Fos immunohistochemistry in hippocampal areas of ICSS (Intracranial Self-stimulation) and Control rats: CA1, CA3 and Dentate Gyrus (medial and lateral blade) [AP: between -2.80 and -3.80 to bregma].**

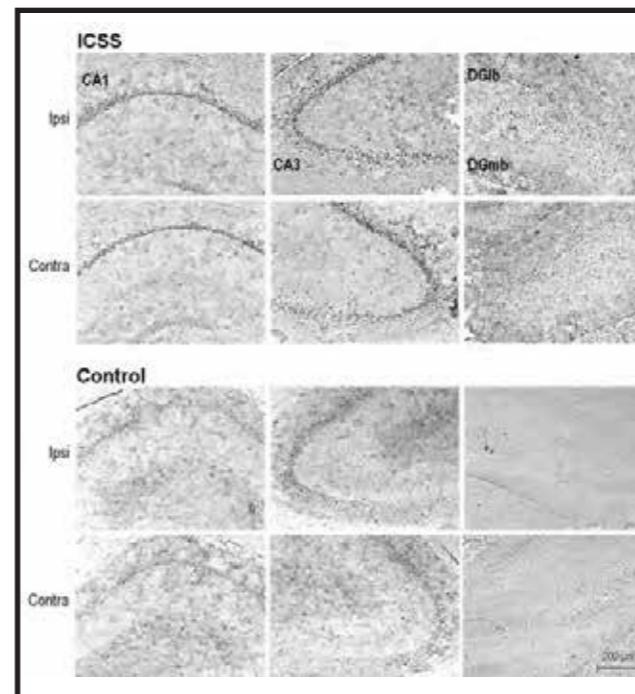
Results showed that the memory enhancing ICSS treatment causes significant increases in the number of c-Fos immunopositive cells compared to Control rats./ Microfotografías representativas de los resultados de inmunohistoquímica para c-Fos en diferentes regiones del hipocampo, de una rata del grupo ICSS (tratado con autoestimulación eléctrica intracraneal) y una control: CA1, CA3 y giro dentado (lámina medial y lateral) (AP: entre -2,80 y -3,80 a bregma). Los resultados mostraron que el tratamiento de ICSS, que mejora la memoria, provoca un aumento significativo en el número de células inmunopositivas para c-Fos, en comparación con las ratas control./

**02. ICSS treatment seems to increase dendritic spines in CA1 pyramidal cells. [left] DAPI stain to identify cell somas. [right] Lucifer Yellow injected neurons in CA1./ El tratamiento de ICSS parece provocar un aumento de las espinas dendríticas en las células piramidales de CA1. (izquierda) Tinción de DAPI para identificar somas celulares. (derecha) Neuronas en CA1 inyectadas con Lucifer Yellow./**

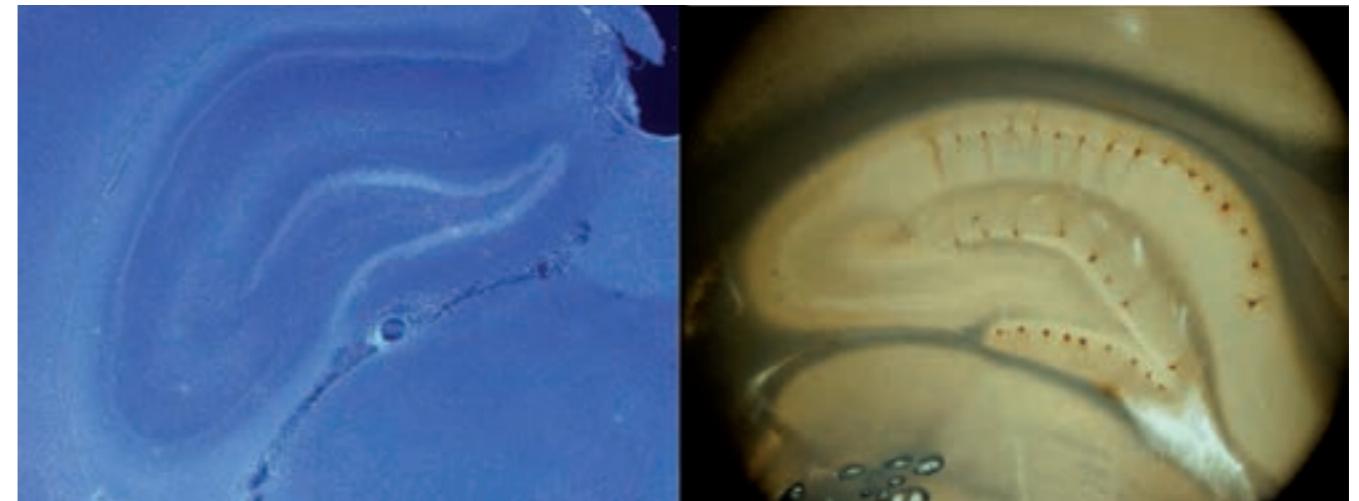
nombre de cèl·lules inmunopositivas per a c-Fos, en comparació amb les rates control.

**02. ICSS treatment seems to increase dendritic spines in CA1 pyramidal cells. [left] DAPI stain to identify cell somas. [right] Lucifer Yellow injected neurons in CA1./ El tratamiento de ICSS parece provocar un aumento de las espinas dendríticas en las células piramidales de CA1. (izquierda) Tinción de DAPI para identificar somas celulares. (derecha) Neuronas en CA1 inyectadas con Lucifer Yellow.**

**01**



**02**



10

Group leader/ Coordinador del grupo/ Coordinador del grup

Xavier Navarro  
Acebes

Principal investigators/ Investigadores principales/ Investigadors principals

Caty Casas Louzao  
Ruben López-Vales  
Esther Udina Bonet

# Neuroplasticity and Regeneration

Neuroplasticidad y Regeneración/  
Neuroplasticitat i Regeneració

Ref: SGR2009-1509



Senior Researcher/ Investigador senior/ Investigador senior	Group members/ Miembros del grupo/ Membres del grup
Xavier Navarro Acebes Professor/ Catedrático de universidad numerario/ Catedràtic d'universitat numerari	Jordi Bruna Escuer Assistant professor/ Profesor asociado laboral/ Professor associat laboral
Caty Casas Louzao Lecturer/ Profesora lectora/ Professora lectora	Jordi Badia Casahuga Ph.D. student [BSR]/ Becario de apoyo a la investigación [BSR]/ Becari de suport a la recerca [BSR]
Jordi Cuadras Mas Professor emèrit [Pla d'Emeritatge]	Laura Casals Diaz Ph.D. student [BSR]/ Becaria de apoyo investigación [BSR]/ Becària de suport a la recerca [BSR]
Ruben López-Vales Lecturer/ Profesor lector/ Professor lector	Armelle Klopstein Ph.D. student/ Personal investigador en formación/ Personal investigador en formació
Esther Udina Bonet Associate professor/ Profesora titular de universidad numeraria/ Professora titular d'universitat numerària	Renzo Mancuso Ph.D. student/ Personal investigador en formación/ Personal investigador en formació
Elena Valderrama Vallès Professor/ Catedrática de universidad numeraria/ Catedràtica d'universitat numerària	Clara Penas Pérez Ph.D. student/ Personal investigador en formación/ Personal investigador en formació
Roser Velasco Fargas Assistant professor/ Profesora asociada laboral/ Professora associada laboral	Elena Redondo Castro Ph.D. student [BSR]/ Becaria de apoyo investigación [BSR]/ Becària de suport a la recerca [BSR]
Enrique Verdú Navarro Associate professor/ Profesor titular de universidad numerario/ Professor titular d'universitat numeràri	Eva Santos Nogueira Ph.D. student/ Personal investigador en formación/ Personal investigador en formació
Postdoctoral researchers/ Investigadores postdoctorales/ Investigadors postdoctorals	Abel Torres Espín Ph.D. student/ Becario de investigación/ Becari d'Investigació
Stefano Cobianchi Postdoctoral fellow/ Investigador postdoctoral/ Investigador postdoctoral	Technicians/ Técnicos/ Tècnics
Joaquim Hernández Martín Postdoctoral fellow/ Investigador postdoctoral/ Investigador postdoctoral	Mónica Espejo Segura Research technician/ Técnica especialista laboral/ Tècnica especialista laboral
Dora Luz C. Quintanilla Postdoctoral fellow/ investigador postdoctoral/ investigador postdoctoral	Jèssica Jaramillo Rodríguez Research technician (IE)/ Técnica especialista de apoyo a la investigación (IE)/ Tècnica especialista de suport a la recerca (IE)
Predoctoral researchers/ Investigadores predoctorales/ Investigadors predoctorals	Marta Morell Orduña Research technician (CIBERNED)/ Técnica especialista de apoyo a la investigación (IE)/ Tècnica especialista de suport a la recerca (CIBERNED)
Albert Alé Miranda Ph.D. student/ personal investigador en formación/ personal investigador en formació	

### STRATEGIC OBJECTIVES

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 and neurodegenerative diseases. 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. The group has established cooperative research in clinical neurosciences, particularly on new nerve repair therapies with the Hospital Clinic of Barcelona, and in modulation of neural plasticity after brain and spinal cord lesions with the Institute Guttmann of Neurorehabilitation.

### MAIN RESEARCH LINES

- Regeneration and reinnervation after peripheral nerve injuries.
- Physiopathology and treatment of neuropathic pain.
- Evaluation and physiopathology of peripheral neuropathies.
- Molecular and cellular mechanisms in motoneuron degeneration.
- Development of biocompatible artificial nerve grafts.
- Glial cell and stem cell transplants for the repair of spinal cord injuries.
- Modulation of the inflammatory response in CNS injuries.
- Evaluation of neural interfaces for neuroprostheses in rehabilitation of the injured nervous system.

### OBJETIVOS ESTRATÉGICOS

El Grupo de Neuroplasticidad y Regeneración es un grupo de investigación multidisciplinario que trabaja en la regeneración y recuperación funcional después de lesiones de los nervios periféricos y de la médula espinal y en enfermedades neurodegenerativas. Los miembros del grupo tienen experiencia combinada en microcirugía, neurofisiología, morfología, cultivos celulares, neurobiología molecular y bioelectrónica. Los proyectos de investigación desarrollados durante los últimos años han tratado sobre: regeneración y reinnervación después de lesiones de nervios y de raíces espinales, injertos artificiales biocompatibles, trasplantes gliales para la reparación de lesiones en el sistema nervioso periférico y central, electrodos neurales para la interfase con el sistema nervioso lesionado. El grupo mantiene investigación cooperativa en neurociencia clínica, particularmente sobre nuevas terapias reparativas de lesiones nerviosas con el Hospital Clínico de Barcelona, y sobre modulación de la plasticidad neural en lesiones cerebrales y medulares con el Instituto Guttmann de Neurorehabilitación.

### PRINCIPALES LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

- Regeneración y reinervación después de lesiones de nervios periféricos.
- Fisiopatología y tratamiento del dolor neuropático.
- Evaluación y fisiopatología de neuropatías periféricas.
- Mecanismos moleculares y celulares en la degeneración de motoneuronas.
- Desarrollo de injertos nerviosos biocompatibles.
- Trasplante de células gliales y progenitoras para la reparación de lesiones de médula espinal.
- Modulación de la respuesta inflamatoria en lesiones del SNC.
- Evaluación de interfases neurales y neuroprótesis para la rehabilitación del sistema nervioso lesionado.

### OBJECTIUS ESTRATÈGICS

El Grup de Neuroplasticitat i Regeneració és un grup de recerca multidisciplinari que investiga en la regeneració i recuperació funcional després de lesions dels nervis perifèrics i de la medul·la espinal i en malalties neurodegeneratives. Els membres del grup tenen experiències combinades en microcirurgia, neurofisiologia, morfologia, cultius cel·lulars, neurobiologia molecular i bioelèctrica. Els projectes d'investigació desenvolupats durant els darrers anys han tractat sobre: regeneració i reinnervació després de lesions de nervis i d'arrels espinals, empelts artificials biocompatibles, trasplants glials per la reparació de lesions en el sistema nerviós perifèric i central, electrodes neurals per la interfície amb el sistema nerviós lesionat. El grup té establerta recerca cooperativa en neurociència clínica, particularment sobre noves teràpies reparatives de nervis amb l'Hospital Clínic de Barcelona, i sobre modulació de la plasticitat neural en lesions cerebrals i medul·lars amb l'Institut Guttmann de Neuroreabilitació.

### PRINCIPALS LÍNIES D'INVESTIGACIÓ

- Regeneració i reinnervació després de lesions de nervis perifèrics.
- Fisiopatologia i tractament del dolor neuropàtic.
- Avaluació i fisiopatologia de neuropaties perifèriques.
- Mecanismes moleculars i cel·lulars en la degeneració de motoneurones.
- Desenvolupament d'empelts nerviosos biocompatibles.
- Trasplantament de cèl·lules glials i progenitors per la reparació de lesions de medul·la espinal.
- Modulació de la resposta inflamatòria en lesions del SNC.
- Avaluació d'interfícies neurals i neuropròtesis per la rehabilitació del sistema nerviós lesionat.

### PUBLICATIONS/ PUBLICACIONES/ PUBLICACIONES

Ifergan I, Kebir H, Terouz S, Alvarez JI, Lécuyer MA, Gendron S, Bourbonnière L, Dunay IR, Bouthillier A, Moumdjian R, Fontana A, Haqqani A, Klopstein A, Prinz M, López-Vales R, Birchler T, Prat A. Role of ninjurin-1 in the migration of myeloid cells to central nervous system inflammatory lesions. Ann Neurol. 2011 Nov;70(5):751-63.

- López-Vales R, Ghasemlou N, Redensek A, Kerr BJ, Barbayianni E, Antonopoulou G, Baskakis C, Rathore KI, Constantinou-Kokotou V, Stephens D, Shimizu T, Dennis EA, Kokotos G, David S.**  
Phospholipase A2 superfamily members play divergent roles after spinal cord injury.  
*FASEB J.* 2011 Dec;25(12):4240-52. Epub 2011 Aug 25.
- Serra J, Solà R, Aleu J, Quiles C, Navarro X, Bostock H.**  
Double and triple spikes in C-nociceptors in neuropathic pain states: an additional peripheral mechanism of hyperalgesia.  
*Pain.* 2011 Feb;152(2):343-53.  
Impact factor 5.355
- Udina E, Puigdemasa A, Navarro X.**  
Passive and active exercise improve regeneration and muscle reinnervation after peripheral nerve injury in the rat.  
*Muscle Nerve.* 2011 Apr;43(4):500-9.  
Impact factor 2.302
- Penas C, Verdú E, Asensio E, Guzmán-Lenis MS, Herrando-Grabulosa M, Navarro X, Casas C.** Valproate reduces CHOP levels and preserves oligodendrocytes and axons after spinal cord injury.  
*Neuroscience.* 2011 Mar 31;178:33-44.  
Impact factor 3.215
- Calvo AC, Moreno-Igoa M, Mancuso R, Manzano R, Oliván S, Muñoz MJ, Penas C, Zaragoza P, Navarro X, Osta R.**  
Lack of a synergistic effect of a non-viral ALS gene therapy based on BDNF and a TTC fusion molecule.  
*Orphanet J Rare Dis.* 2011; 6:10 (online).  
Impact factor 5.933
- Allodi I, Guzmán-Lenis MS, Hernández J, Navarro X, Udina E.**  
In vitro comparison of motor and sensory neurons outgrowth in a 3D collagen matrix.  
*J Neurosci Methods.* 2011 May 15;198(1):53-61.  
Impact factor 2.100
- Redondo-Castro E, Udina E, Verdú E, Navarro X.**  
Longitudinal study of wind-up responses after graded spinal cord injuries in the adult rat.  
*Restor Neurol Neurosci.* 2011;29(2):115-26.  
Impact factor 3.349
- Murillo N, Kumru H, Vidal-Samsó J, Benito J, Medina J, Navarro X, Valls-Solé J.**  
Decrease of spasticity with muscle vibration in patients with spinal cord injury.  
*Clin Neurophysiol.* 2011 Jun;122(6):1183-9.  
Impact factor 2.786
- Penas C, Font M, Mancuso R, Forés J, Casas C, Navarro X.**  
Sigma Receptor agonist 2-(4-morpholinethyl)-1-phenylcyclohexanecarboxylate (PRE084) increases GDNF and BIP expression and promotes neuroprotection after root avulsion injury.  
*J Neurotrauma.* 2011 May;28(5):831-40.  
Impact factor 3.426
- Badia J, Boretius T, Andreu D, Azevedo-Coste C, Stieglitz T, Navarro X.**  
Comparative analysis of transverse intrafascicular multichannel, longitudinal intrafascicular and multipolar cuff electrodes for the selective stimulation of nerve fascicles.  
*J Neural Eng.* 2011 Jun;8(3):036023.  
Impact factor 2.628
- Homs J, Ariza L, Pages G, Udina E, Navarro X, Chillón M, Bosch A.**  
Schwann cell targeting via intrasciatic injection of AAV8 as gene therapy strategy for peripheral nerve regeneration.  
*Gene Ther.* 2011 Jun;18(6):622-30.  
Impact factor 4.538
- Mancuso R, Santos-Nogueira E, Osta R, Navarro X.**  
Electrophysiological analysis of a murine model of motoneuron disease.  
*Clin Neurophysiol.* 2011 Aug;122(8):1660-70.  
Impact factor 2.786
- Mancuso R, Oliván S, Osta R, Navarro X.**  
Evolution of gait abnormalities in SOD1G93A transgenic mice.  
*Brain Res.* 2011; 1406: 65-73.  
Impact factor 2.623
- Udina E, Cobianchi S, Allodi I, Navarro X.**  
Effects of activity-dependent strategies on regeneration and plasticity after peripheral nerve injuries.  
*Ann Anat.* 2011; 193: 347-353.  
Impact factor 1.658
- Badia J, Boretius T, Pascual-Font A, Udina E, Stieglitz T, Navarro X.**  
Biocompatibility of chronically implanted transverse intrafascicular multichannel electrode (TIME) in the rat sciatic nerve.  
*IEEE Trans Biomed Eng.* 2011; 58: 2324-2332.  
Impact factor 1.782
- Hernández J, Torres-Espín A, Navarro X.**  
Adult stem cell transplants for spinal cord injury repair: current state in preclinical research.  
*Current Stem Cell Res Ther.* 2011; 6: 273-287.
- Ladak BA, Schembri P, Olson J, Udina E, Tyreman N, Gordon T.**  
Side-to-side nerve grafts sustain chronically denervated peripheral nerve pathways during axon regeneration and result in improved functional reinnervation.  
*Neurosurgery.* 2011; 68: 1654-1666.  
Impact factor 3.298
- Penas C, Font M, Forés J, Petegnief V, Planas A, Navarro X, Casas C.**  
Autophagy and BiP level decrease are early key events in retrograde degeneration of motoneurons.  
*Cell Death Diff.* 2011; 18: 1617-1627.  
Impact factor 9.050
- Loi D, Carboni C, Angius G, Angotzi GN, Barbaro M, Raffo L, Raspopovic S, Navarro X.**
- Peripheral neural activity recording and stimulation system.  
*IEEE Trans Biomed Circuits Systems.* 2011; 5(4): 368-379.  
Impact factor 1.689
- Homs J, Ariza L, Pagés G, Verdú E, Casals L, Udina E, Chillón M, Bosch A, Navarro X.**  
Comparative study of peripheral neuropathy and nerve regeneration in NOD and ICR diabetic mice.  
*J Peripher Nerv Syst* 2011, 16:213-227.  
Impact factor 3.032
- Bruna J, Alé A, Velasco R, Jaramillo J, Navarro X, Udina E.**  
Evaluation of pre-existing neuropathy and bortezomib retreatment as risk factors to develop severe neuropathy in a mouse model.  
*J Peripher Nerv Syst* 2011, 16:199-212.  
Impact factor 3.032
- Micera S, Rossini PM, Rigosa J, Citi L, Carpaneto J, Raspopovic S, Tombini M, Cipriani C, Assenza G, Carrozza MC, Hoffmann KP, Yoshida K, Navarro X, Dario P.**  
Decoding of grasping information from neural signals recorded using peripheral intrafascicular interfaces.  
*J NeuroEng Rehabil* 2011, 8(1): 53.  
Impact factor 2.638
- Badiola N, Penas C, Miñano-Molina A, Barneda-Zahonero B, Fadó R, Sánchez-Opozo G, Comella JX, Sabriá J, Zhu C, Blomgren K, Casas C, Rodríguez-Alvarez J.**  
Induction of ER stress in response to oxygen-glucose deprivation of cortical cultures involves the activation of the PERK and IRE-1 pathways and of caspase-12.  
*Cell Death Dis.* 2011 Apr 28;2:e149.
- Jensen W, Micera S, Navarro X, Stieglitz T, Guiraud D, Divoux JL, Rossini PM, Yoshida K.**  
Development of an implantable transverse intrafascicular multichannel electrode (TIME) system for relieving phantom limb pain.  
*Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2010;2010:6214-7.  
Impact factor 1.081
- Raspopovic S, Capogrosso M, Navarro X, Micera S.**  
Finite element and biophysics modelling of intraneural transversal electrodes: Influence of active site shape.  
*Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2010;2010:1678-81.  
Impact factor 1.081
- Bossi S, Benvenuto A, Wieringa P, Di Pino G, Guglielmelli E, Boretius T, Stieglitz T, Navarro X, Micera S.**  
Preliminary investigations on laminin coatings for flexible polyimide/platinum thin films for PNS applications.  
*Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2010;2010:1527-30.  
Impact factor 1.081
- García-Alías G, Torres-Espín A, Vallejo C, Navarro X.**  
Functional involvement of the lumbar spinal cord after contusion on T8 in the rat.  
*Restor Neurol Neurosci.* 2010;28(6):781-92.  
Impact factor 3.349
- Soler D, Kumru H, Pelayo R, Vidal J, Tormos JM, Fregnini F, Navarro X, Pascual-Leone A.**  
Effectiveness of transcranial direct current stimulation and visual illusion on neuropathic pain in spinal cord injury.  
*Brain.* 2010 Sep;133(9):2565-77.  
Impact factor 9.232
- Boretius T, Badia J, Pascual-Font A, Schuetter M, Navarro X, Yoshida K, Stieglitz T.**  
A transverse intrafascicular multichannel electrode (TIME) to interface with the peripheral nerve.  
*Biosens Bioelectron.* 2010 Sep 15;26(1):62-9.  
Impact factor 5.361
- Badia J, Pascual-Font A, Vivó M, Udina E, Navarro X.**  
Topographical distribution of motor fascicles in the sciatic and tibial nerve of the rat.  
*Muscle Nerve.* 2010 Aug;42(2):192-201.  
Impact factor 2.302
- Raspopovic S, Carpaneto J, Udina E, Navarro X, Micera S.**  
On the identification of sensory information from mixed nerves by using single channel cuff electrodes.  
*J Neuroeng Rehabil.* 2010 Apr 27;7:17.  
Impact factor 2.638
- Soler D, Kumru H, Vidal J, Pelayo R, Tormos JM, Fregnini F, Navarro X, Pascual-Leone A.**  
Referred sensations and neuropathic pain following complete spinal cord injury.  
*Pain.* 2010 Jul;150(1):192-8.  
Impact factor 5.355
- Bot M, Bot I, López-Vales R, van de Lest CH, Saulnier-Blache JS, Helms JB, David S, van Berkel TJ, Biessen EA.**  
Atherosclerotic lesion progression changes lysophosphatidic acid homeostasis to favor its accumulation.  
*Am J Pathol.* 2010 Jun;176(6):3073-84.  
Impact factor 5.673
- López-Vales R, Redensek A, Skinner TA, Rathore KI, Ghasemlou N, Wojewodka G, DeSanctis J, Radzioch D, David S.**  
Fenretinide promotes functional recovery and tissue protection after spinal cord contusion injury in mice.  
*J Neurosci.* 2010 Mar 3;30(9):3220-6.  
Impact factor 7.271
- Bruna J, Udina E, Alé A, Vilches JJ, Vynckier A, Monbaliu J, Silverman L, Navarro X.**  
Neurophysiological, histological and immunohistochemical characterization of bortezomib neuropathy in mice.  
*Exp Neurol.* 2010 Jun;223(2):599-608.  
Impact factor 4.436
- Velasco R, Petit J, Clapés V, Verdú E, Navarro X, Bruna J.**  
Neurological monitoring reduces the incidence of bortezomib-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma patients.  
*J Peripher Nerv Syst.* 2010 Mar;15(1):17-25.  
Impact factor 3.032

- Udina E, Ladak A, Furey M, Brushart T, Tyreman N, Gordon T.**  
Ropivapram-induced elevation of cAMP or chondroitinase ABC breakdown of inhibitory proteoglycans in the extracellular matrix promotes peripheral nerve regeneration.  
*Exp Neurol.* 2010 May;223(1):143-52.  
Impact factor 4.436
- Udina E, D'Amico J, Bergquist AJ, Gorassini MA.**  
Amphetamine increases persistent inward currents in human motoneurons estimated from paired motor unit activity.  
*J Neurophysiol.* 2010 Mar;103(3):1295-303.  
Impact factor 3.114
- Moreno-Igoa M, Calvo AC, Penas C, Manzano R, Oliván S, Muñoz MJ, Mancuso R, Zaragoza P, Aguilera J, Navarro X, Osta R.**  
Fragment C of tetanus toxin, more than a carrier. Novel perspectives in non-viral ALS gene therapy.  
*J Mol Med (Berl).* 2010 Mar;88(3):297-308.  
Impact factor 5.908
- Serra J, Bostock H, Navarro X.**  
Microneurography in rats: a minimally invasive method to record single C fiber action potentials from peripheral nerves *in vivo*.  
*Neurosci Lett.* 2010 Feb 19;470(3):168-74.  
Impact factor 2.055
- Rotenberg A, Muller PA, Vahabzadeh-Hagh MA, Navarro X, López-Vales R, Pascual-Leone A, Jensen F.**  
Lateralization of forelimb motor evoked potentials by transcranial magnetic stimulation in rats.  
*Clin Neurophysiol.* 2010 Jan;121(1):104-8.  
Impact factor 2.786
- Micera S, Navarro X, Yoshida K.**  
Interfacing with the peripheral nervous system to develop innovative neuroprostheses. Guest editorial "Peripheral nerve interfaces".  
*IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng.* 2009 Oct;17(5):417-9.  
Impact factor 2.934
- Guzmán-Lenís MS, Navarro X, Casas C.**  
Drug screening of neuroprotective agents on an organotypic-based model of spinal cord excitotoxic damage.  
*Restor Neurol Neurosci.* 2009;27(4):335-49.  
Impact factor 3.714
- Navarro X.**  
Neural plasticity after peripheral nerve injury and regeneration. In: Geuna S, Tos P, Battiston B (eds): Essays on Peripheral Nerve Repair and Regeneration.  
*Int Rev Neurobiol.* Elsevier, 2009, pp 483-505.  
Impact factor 4.017
- Navarro X, Udina E.**  
Methods and protocols in peripheral nerve regeneration experimental research. Part III – Electrophysiological evaluation. In: Geuna S, Tos P, Battiston B (eds): Essays on Peripheral Nerve Repair and Regeneration.
- Verdú E, Navarro X.**  
Fisiología de la transmisión nociceptiva en el sistema nervioso central. In: Aliaga A, Baños JE, Barutell C, Molet J, Rodríguez A (eds): Tratamiento del dolor. Teoría y práctica, 3<sup>a</sup> ed. ISBN 978-84-9926-011-2. Publ. Permanyer, Barcelona, 2009, pp 27-32.
- Navarro X, Verdú E.**  
Fisiología de las aferencias primarias del dolor. In: Aliaga A, Baños JE, Barutell C, Molet J, Rodríguez A (eds): Tratamiento del dolor. Teoría y práctica, 3<sup>a</sup> ed. ISBN 978-84-9926-011-2. Publ. Permanyer, Barcelona, 2009, pp 19-26.
- Asensio-Pinilla E, Udina E, Jaramillo J, Navarro X.**  
Electrical stimulation combined with exercise increase axonal regeneration after peripheral nerve injury.  
*Exp Neurol.* 2009 Sep;219(1):258-65.  
Impact factor 4.436
- Raspopovic S, Carpaneto J, Micera S, Navarro X.**  
Comparison of intraneuronal electrode geometries: Preliminary guidelines for electrode design.  
*Proc IEEE/EMBS Conference Neural Engineering* 2009:64-67.
- Micera S, Navarro X.**  
Bidirectional interfaces with the peripheral nervous system. In: Rossini L, Izzo D, Summerer L (eds): Brain Machine Interfaces for Space Applications.  
*Int Rev Neurobiol.* Elsevier, 2009, pp 23-38.  
Impact factor 4.017
- Guzmán-Lenís MS, Navarro X, Casas C.**  
Selective sigma receptor agonist PRE084 promotes neuroprotection and neurite elongation through PKC signaling.  
*Neuroscience.* 2009 Aug 4;162(1):31-8.  
Impact factor 3.292
- Penas C, Casas C, Robert I, Forés J, Navarro X.**  
Cytoskeletal and activity-related changes in spinal motoneurons after root avulsion.  
*J Neurotrauma.* 2009 May;26(5):763-79.  
Impact factor 4.252
- Casals-Díaz L, Vivó M, Navarro X.**  
Nociceptive responses and spinal plastic changes of afferent C-fibers in three neuropathic pain models induced by sciatic nerve injury in the rat.  
*Exp Neurol.* 2009 May;217(1):84-95.  
Impact factor 4.436
- Lago N, Casas C, Muir EM, Rogers J, Navarro X.**  
Effects of Schwann cell transplants in an experimental nerve amputee model.  
*Restor Neurol Neurosci.* 2009, 27:67-78.  
Impact factor 3.714
- Micera S, Navarro X, Carpaneto J, Citi L, Tonet O, Rossini PM, Carrozza MC, Hoffmann KP, Vivó M, Yoshida K, Dario P.**  
On the use of longitudinal intrafascicular peripheral interfaces for the control of cybernetic hand prostheses in amputees.  
*IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng* 2008, 16:453-472.  
Impact factor 2.489
- López-Vales R, Navarro X, Shimizu T, Baskakis C, Kokotos G, Constantinou-Kokotou V, Stephens D, Dennis EA, David S.**  
Intracellular phospholipase A2 group IVA and group VIA play important roles in Wallerian degeneration and axon regeneration after peripheral nerve injury.  
*Brain.* 2008 Oct;131(Pt 10):2620-31.  
Impact factor 9.232
- Guzmán-Lenís MS, Vallejo C, Navarro X, Casas C.**  
Analysis of FK506-mediated protection in an organotypic model of spinal cord damage: Heat shock protein 70 levels are modulated in microglial cells.  
*Neuroscience.* 2008 Jul 31;155(1):104-13.  
Impact factor 3.556
- Vivó M, Puigdemasa A, Casals L, Asensio E, Udina E, Navarro X.**  
Immediate electrical stimulation enhances regeneration and reinnervation and modulates spinal plastic changes after sciatic nerve injury and repair.  
*Exp Neurol.* 2008 May;211(1):180-93.  
Impact factor 3.982
- RESEARCH PROJECTS/ PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN/ PROJECTES D'INVESTIGACIÓ**
- Title/ título/ títol:** Biohybrid Templates for Peripheral Nerve Regeneration (BIOHYBRID)  
**Funded by/ financiado por/ finançat per:** Comissió Europea  
**Duration/ duración/ duració:** 2011-2015  
**Amount/ importe/ import:** 360.000 €  
**Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal:** Xavier Navarro Acebes
- Title/ título/ títol:** Lysophosphatidylcholine as a New Therapy to Modulate Inflammation After Spinal Cord Injury  
**Funded by/ financiado por/ finançat per:** International Foundation for Research in Paraplegia  
**Duration/ duración/ duració:** 2011-2012  
**Amount/ importe/ import:** 108.900 €  
**Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal:** Ruben López Vales
- Title/ título/ títol:** Evaluación de los Efectos Neuroprotectores del Fármaco NT-KO-003 en un Modelo de Degeneración de Motoneuronas  
**Funded by/ financiado por/ finançat per:** Convenio de investigación con Neurotec Pharma  
**Duration/ duración/ duració:** 2011  
**Amount/ importe/ import:** 12.400 €  
**Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal:** Xavier Navarro Acebes
- Title/ título/ títol:** Cell Therapy Network (TERCEL) (Group RD06/0010/1004)  
**Funded by/ financiado por/ finançat per:** Fondo de Investigación Sanitaria, Inst Salud Carlos III  
**Duration/ duración/ duració:** 2008-2011  
**Amount/ importe/ import:** 120.000 €

**Principal investigator/** investigador principal/  
**investigator principal:** Xavier Navarro Acebes

**Title/ título/ títol:** CIBERNED (Group CB06/05/1105)

**Funded by/** financiado por/ **finançat per:** Fondo de Investigación Sanitaria, Inst Salud Carlos III

**Duration/ duración/ duració:** 2008-2011

**Amount/ importe/ import:** 306.000 €

**Principal investigator/** investigador principal/  
**investigator principal:** Xavier Navarro Acebes

**Title/ título/ títol:** Effects of Peripheral Nerve Electrical Stimulation on Plasticity of Spinal Circuits and on Axonal Regeneration after Nerve or Spinal Lesions

**Funded by/** financiado por/ **finançat per:** Fondo de Investigación Sanitaria, Inst Salud Carlos III

**Duration/ duración/ duració:** 2008-10

**Amount/ importe/ import:** 52.151 €

**Principal investigator/** investigador principal/  
**investigator principal:** Esther Udina Bonet

**Title/ título/ títol:** Cell Transplants and Pharmacological Treatment to Control Neuropathic Pain in Spinal Cord Lesion

**Funded by/** financiado por/ **finançat per:** Fundació La Marató TV3

**Duration/ duración/ duració:** 2008-2010

**Amount/ importe/ import:** 96.300 €

**Principal investigator/** investigador principal/  
**investigator principal:** Enrique Verdú Navarro

**Title/ título/ títol:** Characterization of Bortezomib-Induced Neuropathy in the Mouse

**Funded by/** financiado por/ **finançat per:** Contract grant with Johnson & Johnson R&D

**Duration/ duración/ duració:** 2008-2009

**Amount/ importe/ import:** 40.400 €

**Principal investigator/** investigador principal/  
**investigator principal:** Xavier Navarro Acebes

**Title/ título/ títol:** Pharmaco-Cellular Therapy for Repairing the Injured Spinal Cord

**Funded by/** financiado por/ **finançat per:** Ministerio de Educación y Ciencia

**Duration/ duración/ duració:** 2007-09.

**Amount/ importe/ import:** 130.000 €

**Principal investigator/** investigador principal/  
**investigator principal:** Enrique Verdú Navarro

**Title/ título/ títol:** Glial Transplants Combined With Neuroprotection and Neuronal Restitution for the Repair of Spinal Root Lesions

**Funded by/** financiado por/ **finançat per:** Inst Salud Carlos III

**Duration/ duración/ duració:** 2007-2009

**Amount/ importe/ import:** 83.490 €

**Principal investigator/** investigador principal/  
**investigator principal:** Xavier Navarro Acebes

**Title/ título/ títol:** Neural Regeneration and Plasticity (NEREPLAS), Cost Action B30

**Funded by/** financiado por/ **finançat per:** Programa Cost, European framework programme

**Duration/ duración/ duració:** 2006-2010

**Amount/ importe/ import:** (network)  
**Principal investigator/** investigador principal/  
**investigator principal:** Xavier Navarro Acebes

#### **RESEARCH CONTRACTS/ CONVENIOS DE INVESTIGACIÓN/ CONVENIS D'INVESTIGACIÓ**

**Convenio de investigación con Johnson & Johnson R&D, 2008-2009.** "Neurophysiological, histological, and immunohistochemical characterization of bortezomib-induced neuropathy in mice". IP Xavier Navarro Acebes (40.400 €)

**Convenio de investigación con Johnson & Johnson R&D, 2009-2010.** "Evaluation of neuroprotective drugs to prevent bortezomib-induced neuropathy in mice". IP Xavier Navarro Acebes (43.500 €).

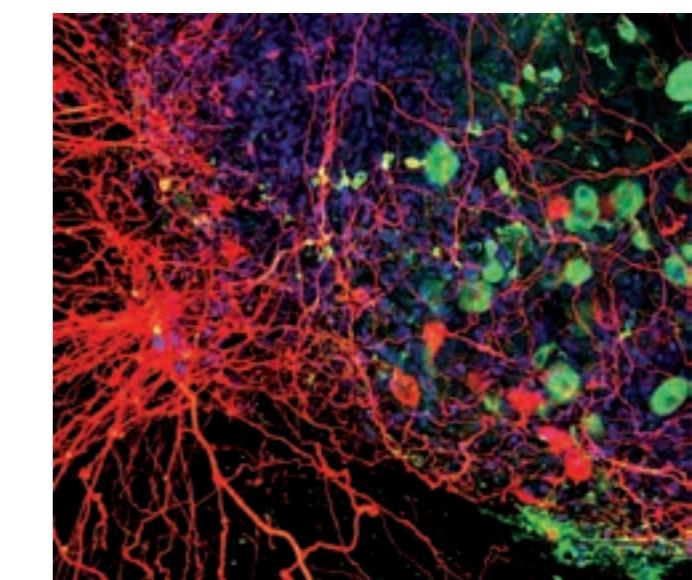
**Convenio de investigación con Neurotec Pharma, 2011.** "Evaluación de los efectos neuroprotectores del fármaco NT-KO-003 en un modelo de degeneración de motoneuronas". IP Xavier Navarro Acebes (12.400 €).

**01. Sensory neurites outgrowth in a dorsal root ganglion explant.** Extensión de neuritas sensoriales en un explante de ganglio de la raíz dorsal./ **Extensió de neurites sensorials en un explant de gangli de l'arrel dorsal.**

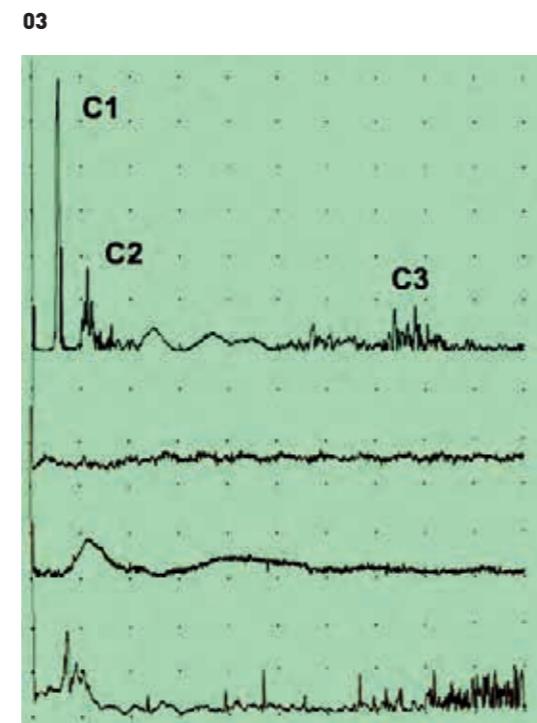
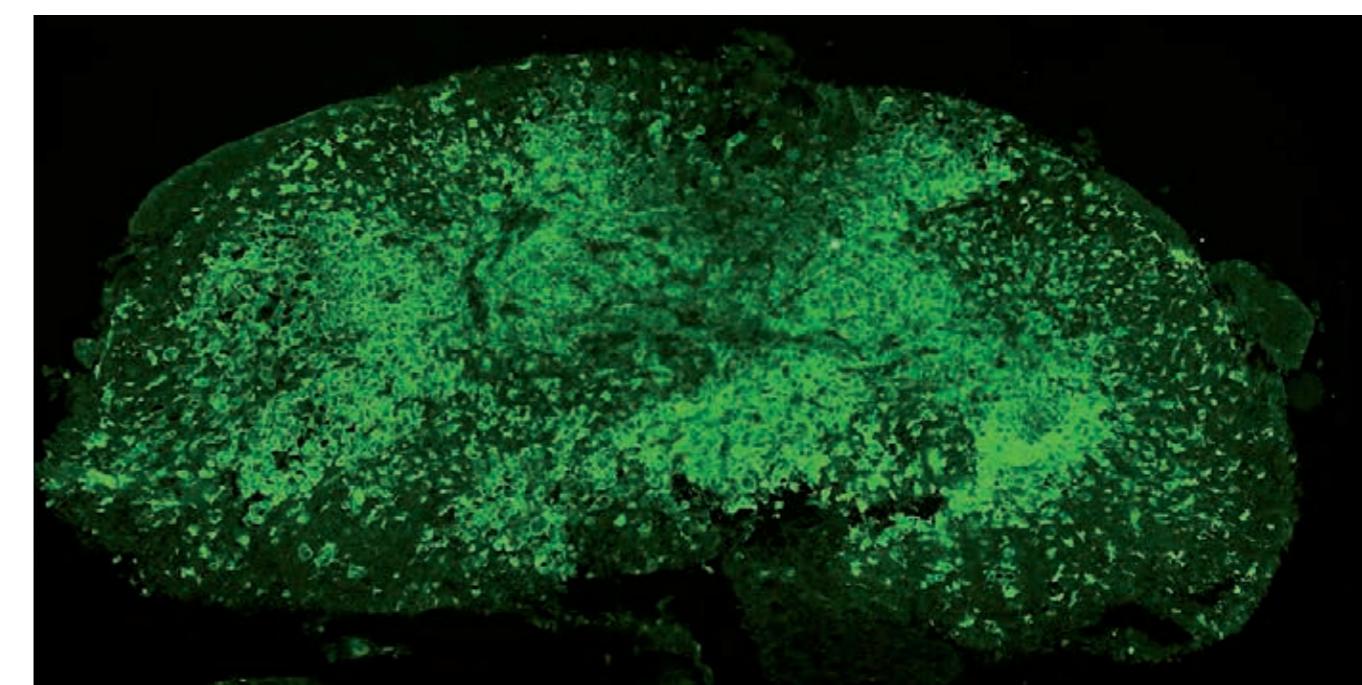
**02. Microglia-macrophages activation after spinal cord injury.** Activación de microglía-macrófagos tras una lesión de la médula espinal./ **Activació de microglia-macròfags després de lesió de medul·la espinal.**

**03. Electrophysiological recordings of spinal polysynaptic withdrawal reflexes before and after nerve injury.** Registros electrofisiológicos de los reflejos espinales polisinápticos antes y después de la lesión nerviosa./ **Registres electrofisiològics dels reflexes espinals polisinàptics abans i després de lesió nerviosa.**

01



02



# 11

Group leader/ Coordinador del grupo/ Coordinador del grup

Jordi Ortiz de Pablo

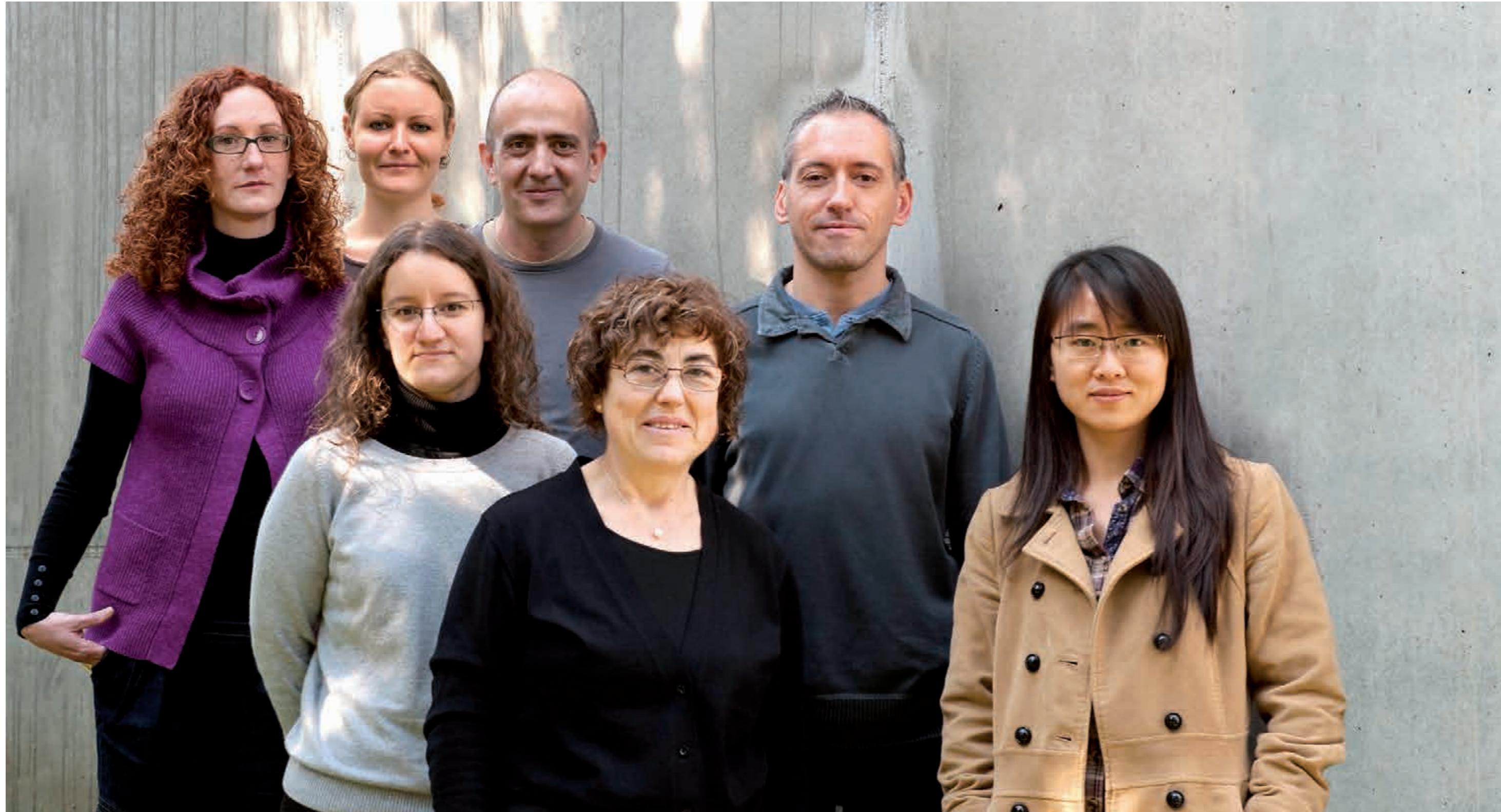
Principal investigators/ Investigadores principales/ Investigadors principals

Jordi Ortiz de Pablo & Josefa Sabrià Pau

## Biochemical Psychofarmacology Research Group

Grupo de Investigación Bioquímica de nuevos Psicofármacos/ Grup d'Investigació Bioquímica de nous Psicofàrmacs

Ref: SGR2009-0452



# Biochemical psychopharmacology research group

Grupo de Investigación Bioquímica de Nuevos Psicofármacos/ Grupo de Investigación Bioquímica de Nuevos Psicofármacos

Principal investigators/  
Investigadores principales/  
Investigadors principals

Jordi Ortiz de Pablo  
Associate professor/ Profesor  
agregado laboral/ Professor  
agregat laboral

Josefa Sabrià Pau Associate  
professor/ Profesora titular de  
universidad numeraria/  
Professora titular d'universitat  
numerària

Group members/ Miembros del  
grupo/ Membres del grup

Silvia Fuentes García  
Research technician/ Técnica  
superior de apoyo a la  
investigación/ Técnica superior  
de soporte a la investigación

Marta González Sepúlveda  
Ph.D. student/ Becaria de  
investigación/ Beca d'Investigació

Hanne Hoffmann Ph.D.  
student/ Becaria de investigación/  
Beca d'Investigació

Guofen Ma Ph.D. student/  
Becaria de investigación/ Beca  
d'Investigació

Noora Raivio Ph.D. student/  
becaria de investigación/ Beca  
d'Investigació

Santiago Rosell Vilar Ph.D.  
student/ Becari de investigación/  
Becari d'Investigació

## 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 how neuronal systems adapt to give addictive behaviors, as well as other behaviors that can be measured in animals. Special relevance is given to the possible targets of new drugs and their biochemical mechanisms of action.

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 interested in the neuronal mechanisms contributing to drug craving leading to relapse in self-administration and vulnerability to other mental disorders.

## MAIN RESEARCH LINES

Search for pharmacological tools to treat cocaine addiction At present we use animal models of cocaine self-administration under the working hypothesis that drug seeking could be modulated by new histaminergic and dopaminergic agents.

Simultaneously, we use brain slices to study the effects of several receptor ligands on dopamine synthesis and release and the phosphorylation of transcription factor CREB and protein kinase ERK. These studies could be useful to evaluate new candidate molecules for the treatment of addictive and other psychiatric disorders.

## OBJETIVOS ESTRATÉGICOS

Nuestro objetivo es contribuir a generar nuevas herramientas farmacológicas para el tratamiento de trastornos adictivos y mentales.

Para ello se investiga cómo se adaptan los sistemas neuronales a las conductas adictivas, así como otras conductas que se pueden medir en los animales. Se otorga especial relevancia a los posibles blancos de nuevos fármacos y sus mecanismos bioquímicos de acción. En particular, se estudian las interacciones entre los receptores de la dopamina, histamina y otros neurotransmisores, sus vías de transducción de señales en el tejido cerebral, la localización de los receptores neuronales, y los cambios de comportamiento provocados por sus ligandos. Estamos interesados en los mecanismos neuronales que contribuyen al deseo por la droga que conducen a la recaída en la autoadministración y la vulnerabilidad a otros trastornos mentales.

## PRINCIPALES LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

### Búsqueda de herramientas farmacológicas para tratar la adicción a la cocaína

En la actualidad usamos modelos animales de autoadministración de cocaína bajo la hipótesis de trabajo que la búsqueda de drogas puede ser modulada por nuevos agentes histaminérgicos y dopaminérgicos. Al mismo tiempo, usamos rebanadas del cerebro para estudiar los efectos de los ligandos de varios receptores en la síntesis de la dopamina y la liberación y la fosforilación del factor de transcripción CREB y de la proteína quinasa ERK. Estos estudios podrían ser útiles para evaluar nuevas moléculas candidatas para el tratamiento de los trastornos adictivos y otros trastornos psiquiátricos.

### OBJECTIUS ESTRATÈGICS

El nostre objectiu és contribuir a generar noves eines farmacològiques per al tractament de trastorns addictius i mentals. Per això s'investiga com els sistemes neuronals s'adapten a

conductes addictives, així com altres conductes que es poden mesurar en els animals. S'atorga especial rellevància a les possibles dianes de nous fàrmacs i als seus mecanismes bioquímics d'acció.

En particular, s'estudien les interaccions entre els receptors de la dopamina, histamina i altres neurotransmissores, les seves vies de transducció de senyals en el teixit cerebral, la localització dels receptors neuronals, i els canvis de comportament provocats pels seus lligands. Estem interessats en els mecanismes neuronals que contribueixen al desig per la droga que condueix a la recaiguda en l'autoadministració, i la vulnerabilitat a altres trastorns mentals.

## PRINCIPALS LÍNIES D'INVESTIGACIÓ

### Recerca d'eines farmacològiques per tractar l'addicció a la cocaïna

En l'actualitat fem servir models animals de l'autoadministració de cocaïna sota la hipòtesi de treball que la recerca de drogues pot ser modulada per nous agents histaminèrgics i dopaminèrgics. Al mateix temps, fem servir seccions de cervell per estudiar els efectes dels lligands de diversos receptors en la síntesi de dopamina i l'alliberament i la fosforilació del factor de transcripció CREB i de la proteïna quinasa ERK. Aquests estudis podrien ser útils per avaluar noves molècules candidates per al tractament dels trastorns addictius i altres trastorns psiquiàtrics.

## PUBLICATIONS/ PUBLICACIONES/ PUBLICACIONS

Moreno E, Hoffmann H, González-Sepúlveda M, Navarro G, Casadó V, Cortés A, Mallol J, Vignes M, McCormick PJ, Canela El, Lluís C, Moratalla R, Ferré S, Ortiz J, Franco R Dopamine D1-histamine H3 receptor heteromers provide a selective link to MAPK signaling in GABAergic neurons of the direct striatal pathway. *J Biol Chem.* 2011 Feb 18;286(7):5846-54. Impact factor 5.328

González S, Rangel-Barajas C, Peper M, Lorenzo R, Moreno E, Ciruela F, Borycz J, Ortiz J, Lluís C, Franco R, McCormick PJ, Volkow ND, Rubinstein M, Floran B and S Ferré. Dopamine D4 receptor, but not the ADHD-associated D4.7 variant, forms functional heteromers with the dopamine D2S receptor in the brain. *Molecular Psychiatry* (2011); 1-13. Impact factor 14.500

Hoffmann HM, Nadal R, Vignes M, Ortiz J.

Chronic cocaine self-administration modulates ERK1/2 and CREB responses to dopamine receptor agonists in striatal slices. *Addict Biol.* 2011 Aug 4. doi: 10.1111/j.1369-1600. Impact factor 4.152

Navarro G, Moreno E, Aymerich M, Marcellino D, McCormick P, Mallol J, Cortes A, Casado V, Canela E, Ortiz J, Fuxé K, Lluís C, Ferre S, Franco R.

Direct involvement of sigma-1 receptors in the dopamine D1 receptor-mediated effects of cocaine. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010 Oct 26;107(43):18676-81. Impact factor 9.771

Navarro G, Ferré S, Cordoni A, Moreno E, Mallol J, Casadó V, Cortés A, Hoffmann H, Ortiz J, Canela El, Lluís C, Pardo L, Franco R, Woods AS. Interactions between intracellular domains as key determinants of the quaternary structure and function of receptor heteromers. *J Biol Chem.* 2010 Aug 27;285(35):27346-59. Impact factor 5.328

Robles N, Sabrià J.

Early Beginning Of Ethanol Consumption At Moderate Doses Did Not Impair Hippocampal Acetylcholine Release. *Hippocampus: Anatomy, Functions and Neurobiology* 2010; Nova Science Publishers USA 7: 139-145.

Moreno-Delgado D, Gómez-Ramírez J, Torrent-Moreno A, González-Sepúlveda M, Blanco I, Ortiz J.

Different role of cAMP dependent protein kinase and CaMKII in H3 receptor regulation of histamine synthesis and release. *Neuroscience.* 2009 Dec 15; 164(3):1244-51. Impact factor 3.215

Badiola N, Malagelada C, Llecha N, Hidalgo J, Comella JX, Sabrià J, Rodríguez-Álvarez J.

Activation of caspase-8 by tumour necrosis factor receptor 1 is necessary for caspase-3 activation and apoptosis in oxygen-glucose deprived cultured cortical cells. *Neurobiol Dis.* 2009 Sep;35(3):438-47. Impact factor 5.121

Robles N, Sabrià J.

Effects of moderate chronic ethanol consumption on hippocampal nicotinic receptors and associative learning. *Neurobiol Learn Mem.* 2008 May; 89(4):497-503. Impact factor 3.701

## RESEARCH PROJECTS/ PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN/ PROJECTES D'INVESTIGACIÓ

Title/ título/ títol: **Busqueda de Fármacos para el Tratamiento de la Adicción a la Cocaína**

Funded by/ financiado por/ finançat per: Ministerio de Educación y Ciencia

Duration/ duración/ duració: 2010-2012

Amount/ importe/ import: 108.900 €

Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal: Jordi Ortiz de Pablo

Title/ título/ títol: **Bioquímica de Nous Psicofàrmacs**

Funded by/ financiado por/ finançat per: AGAUR Generalitat de Catalunya SGR2009-452

Duration/ duración/ duració: 2009-2013

Amount/ importe/ import: Reconocimiento sin dotación

Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal: Jordi Ortiz de Pablo

Title/ título/ títol: **Modulación de la Adicción a la Cocaína por Receptores de Histamina**

Funded by/ financiado por/ finançat per: Ministerio de Educación y Ciencia

Duration/ duración/ duració: 2006-2009

Amount/ importe/ import: 157.300 €

Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal: Jordi Ortiz de Pablo

# 12

Group leader/ Coordinador del  
grupo/ Coordinador del grup

José Rodríguez  
Álvarez

Principal investigators/ Investigadores principales/  
Investigadors principals

José Aguilera Ávila  
Enrique Claro Izaguirre  
Fernando Picatoste  
Ramón

Roser Masgrau Juanola  
José Rodríguez Álvarez  
Carlos A. Saura  
Antolín

# Cell Survival Mechanisms Group

Ref: SGR2009-1231

Grupo de Mecanismos de Supervivencia Celular/  
Grup de Mecanismes de Supervivència Cel·lular





## Molecular Neuroprotection Group

Grupo de Neuroprotección Molecular/ Grup de Neuroprotecció Molecular

Principal investigator/ Investigador principal/ Investigador principal

José Aguilera Ávila

Associate professor/ Profesor titular de universidad numerario/ Professor titular d'universitat numerari

Group members/ Miembros del grupo/ Membres del grup

Ana Candalija Iserte Ph.D. student/ Becaria de apoyo a la investigación (BSR)/ Becària de suport a la recerca (BSR)

Roger Cubí Piqué Research technician/ Técnico especialista de apoyo a la investigación/ Tècnic especialista de suport a la recerca

Carles Gil Giró Associate professor/ Profesor agregado laboral/ Professor agregat laboral

Mireia Herrando Grabulosa  
Ph.D. student/ Becaria de investigación/ Becària d'Investigació

Daniel A. Martínez Quintero  
Predoctoral student/ Estudiante predoctoral/ Estudiant predoctoral

Natalia Moreno Galarza  
Assistant professor/ Profesora asociada laboral/ Professora associada laboral

### 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, 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.

### 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 proserotoninergic agent.
- Determination of the neuroprotective capacity of the Hc-TeTx in degenerative processes associated with mental diseases.

**5. Characterization of the neurotrophic action conducted by the Hc-TeTx fragment: evaluation of its therapeutic capacity in the treatment of neurodegenerative diseases.**

### OBJETIVOS ESTRATÉGICOS

Las neurotoxinas clostrídiales producen graves patologías como el tétanos y el botulismo. En nuestro Grupo se estudia el potencial farmacológico del miembro más inexplorado de la familia, la toxina tetánica, y en especial, se estudia el fragmento C-terminal de su cadena pesada (Hc-TeTx), carente de toxicidad. El fragmento Hc-TeTx, debido a sus características de unión, internalización, y transporte retroaxonal, puede ser utilizado como un vehículo para transportar compuestos al SNC. Por otra parte, nuestro Grupo ha descrito la acción neurotrófica, así como la modulación selectiva de transporte de serotonina por Hc-TeTx, lo que indica potencial como antidepressivo. Por lo tanto, nuestro objetivo es describir completamente su capacidad de protección frente a agentes inductores de estrés en los sistemas neuronales. Los resultados, *in vivo* e *in vitro*, nos llevan a proponer al fragmento Hc-TeTx como agente neuroprotector en patologías neurodegenerativas y a estudiar los mecanismos de señalización relacionados con su capacidad trófica.

### PRINCIPALES LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

- La identificación de los receptores de alta afinidad de las neurotoxinas clostrídiales, su localización subcelular y su relación dinámica con los dominios lípidicos enriquecidos en colesterol y esfingolípidos (lipid rafts o rafts).
- La caracterización estructural y de composición de rafts en diferentes modelos neuronales y su papel en los diferentes eventos de la fisiología neuronal.
- La determinación de la cinética farmacológica del fragmento Hc-TeTx como agente proserotoninérgico.
- La determinación de la capacidad neuroprotectora del fragmento Hc-TeTx en los procesos degenerativos asociados con las enfermedades mentales.
- La caracterización de la acción neurotrófica llevada a cabo por el fragmento Hc-TeTx: evaluación de su capacidad terapéutica en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas.

sistemes neuronals. Els resultats, *in vivo* i *in vitro*, ens porten a proposar l'acció del fragment Hc-TeTx com a agent neuroprotector en patologies neurodegeneratives i estudiar els mecanismes de senyalització relacionats amb la seva capacitat trófica.

### PRINCIPALS LÍNIES D'INVESTIGACIÓ

- La identificació dels receptors d'alta afinitat de les neurotoxines clostrídials, la seva localització subcel·lular i la seva relació dinàmica amb els dominis lípids enriquits en colesterol i esfingolípids (lipid rafts o rafts).
- La caracterització estructural i de composició dels rafts en diferents models neuronals i el seu paper en els diferents esdeveniments de la fisiologia neuronal.
- La determinació de la cinètica farmacològica del fragment Hc-TeTx com a agent proserotoninèrgic.
- La determinació de la capacitat neuroprotectora del fragment Hc-TeTx en els processos degeneratius associats amb les malalties mentals.
- La caracterització de l'acció neurotròfica duta a terme pel fragment Hc-TeTx: avaluació de la seva capacitat terapèutica en el tractament de malalties neurodegeneratives.

### PUBLICATIONS/ PUBLICACIONES/ PUBLICACIONES

Rodríguez-Asiaín A, Ruiz-Babot G, Romero W, Cubí R, Erazo T, Biondi RM, Bayascas JR, Aguilera J, Gómez N, Gil C, Claro E, Lizcano JM.

Brain Specific Kinase-1 BRSK1/SAD-B associates with lipid rafts: modulation of kinase activity by lipid environment. *Biochim Biophys Acta*. 2011 Dec;1811(12):1124-35.

Poblete-Naredo I, Guillem AM, Juárez C, Zepeda RC, Ramírez L, Caba M, Hernández-Kelly LC, Aguilera J, López-Baygen E, Ortega A.

Brain-derived neurotrophic factor and its receptors in Bergmann glia cells. *Neurochem Int*. 2011 Dec;59(8):1133-44. Impact factor 3.601

Martínez-Lozada Z, Hernández-Kelly LC, Aguilera J, López-Baygen E, Ortega A.

Signaling through EAAT-1/GLAST in cultured Bergmann glia cells. *Neurochem Int*. 2011 Nov;59(6):871-9. Impact factor 3.601

Gil C, Falqués A, Sarró E, Cubi R, Blasi J, Aguilera J, Itarte E.

Protein kinase CK2 associates to lipid rafts and its pharmacological inhibition enhances neurotransmitter release. *FEBS Lett*. 2011 Jan 21; 585(2):414-20. Impact factor 3.601

Barrera I, Flores-Méndez M, Hernández-Kelly LC, Cid L, Huerta M, Zinker S, López-Baygen E, Aguilera J, Ortega A.

Glutamate regulates eEF1A phosphorylation and ribosomal transit time in Bergmann glial cells. *Neurochem Int*. 2010 Dec;57(7):795-803. Impact factor 3.601

**Moreno-Igoa M, Calvo AC, Peñas C, Manzano R, Oliván S, Muñoz MJ, Mancuso R, Zaragoza P, Aguilera J, Navarro X, Osta Pinzolas R.**

Fragment C of tetanus toxin, more than a carrier. Novel perspectives in non-viral ALS gene therapy.  
J Mol Med. 2010; 88: 297-308.  
Impact factor 5.192

**Zepeda RC, Barrera I, Castelán F, Suárez-Pozos E, Melgarejo Y, González-Mejía E, Hernández-Kelly LC, López-Baygen E, Aguilera J, Ortega A.**

Glutamate - dependent phosphorylation of the mammalian target of rapamycin (mTOR) in Bergmann glial cells.  
Neurochem Int. 2009; 55(5): 282-7  
Impact factor 3.601

**Mendieta L, Venegas B, Moreno N, Patricio A, Martínez I, Aguilera J, Limón ID.**

The carboxyl-terminal domain of the heavy chain of tetanus toxin prevents dopaminergic degeneration and improves motor behavior in rats with striatal MPP<sup>(+)</sup>-lesions.

Neurosci Res. 2009; 65(1): 98-106.  
Impact factor 2.096

**Cruz-Solis I, Zepeda RC, Ortiz S, Aguilera J, López-Baygen E, Ortega A.**

Glutamate-dependent transcriptional control in Bergmann glia: Sox10 as a repressor.  
J Neurochem 2009; 109(3): 899-910.  
Impact factor 4.337

**Chaïb-Oukadour I, Gil C, Rodríguez-Alvarez J, Ortega A, Aguilera J.**

Tetanus toxin H(C) fragment reduces neuronal MPP<sup>+</sup> toxicity.  
Mol Cell Neurosci 2009; 41(3): 297-303.  
Impact factor 3.861

**Poblete-Naredo I, Angulo C, Hernández-Kelly L, López-Baygen E, Aguilera J, Ortega A.**

Insulin - dependent regulation of GLAST/EAAT1 in Bergmann glial cells.  
Neurosci Lett. 2009; 451(2):134-8.  
Impact factor 2.055

#### **RESEARCH PROJECTS/ PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN/ PROJECTES D'INVESTIGACIÓ**

**Title/ título/ títol: Demostrar la Acción Neurotrópica del Fragmento no Toxicó C Terminal de la Toxina Tetánica y su Capacidad Terapéutica en la Enfermedad de Parkinson y en otras Enfermedades Neurodegenerativas**

**Funded by/ financiado por/ finançat per:** Ministerio de Educación y Ciencia. Dirección General de Investigación. Subdirección General de Proyectos de Investigación.

SAF2009-13626

**Duration/ duración/ duració:** 2009-2012

**Amount/ importe/ import:** 70.000 €

**Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal:** José Aguilera Ávila

**Title/ título/ títol: Nuevas Estrategias Terapéuticas en la Enfermedad de Alzheimer.**

**Funded by/ financiado por/ finançat per:** Ministerio de Ciencia e innovación (Proyectos TRACE, PET2008\_0187)

**Duration/ duración/ duració:** 2009-2011

**Amount/ importe/ import:** 67.760 €

**Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal:** José Aguilera Ávila

**Title/ título/ títol: Control Traduccional del Acople Metabólico Neurona-Glia por Glutamato**

**Funded by/ financiado por/ finançat per:** Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología de México (CONACYT 79502)

**Duration/ duración/ duració:** 2008 -2011

**Amount/ importe/ import:** 61.379 €

**Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal:** Arturo Ortega Soto

**Title/ título/ títol: Defining Targets for Therapeutics in Spinal Muscular Atrophy**

**Funded by/ financiado por/ finançat per:** Genome España

**Duration/ duración/ duració:** 2007-2010

**Amount/ importe/ import:** 45. 000 €

**Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal:** Eduardo Tizzano

**Title/ título/ títol: Caracterización de la Acción Neurotrófica del Fragmento C-terminal de la Toxina Tetánica: Evaluación de su Capacidad Terapéutica en el Tratamiento de Enfermedades Neurodegenerativas**

**Funded by/ financiado por/ finançat per:** Ministerio de Educación y Ciencia. Dirección General de Investigación. Subdirección General de Proyectos de Investigación.

SAF2006-15184

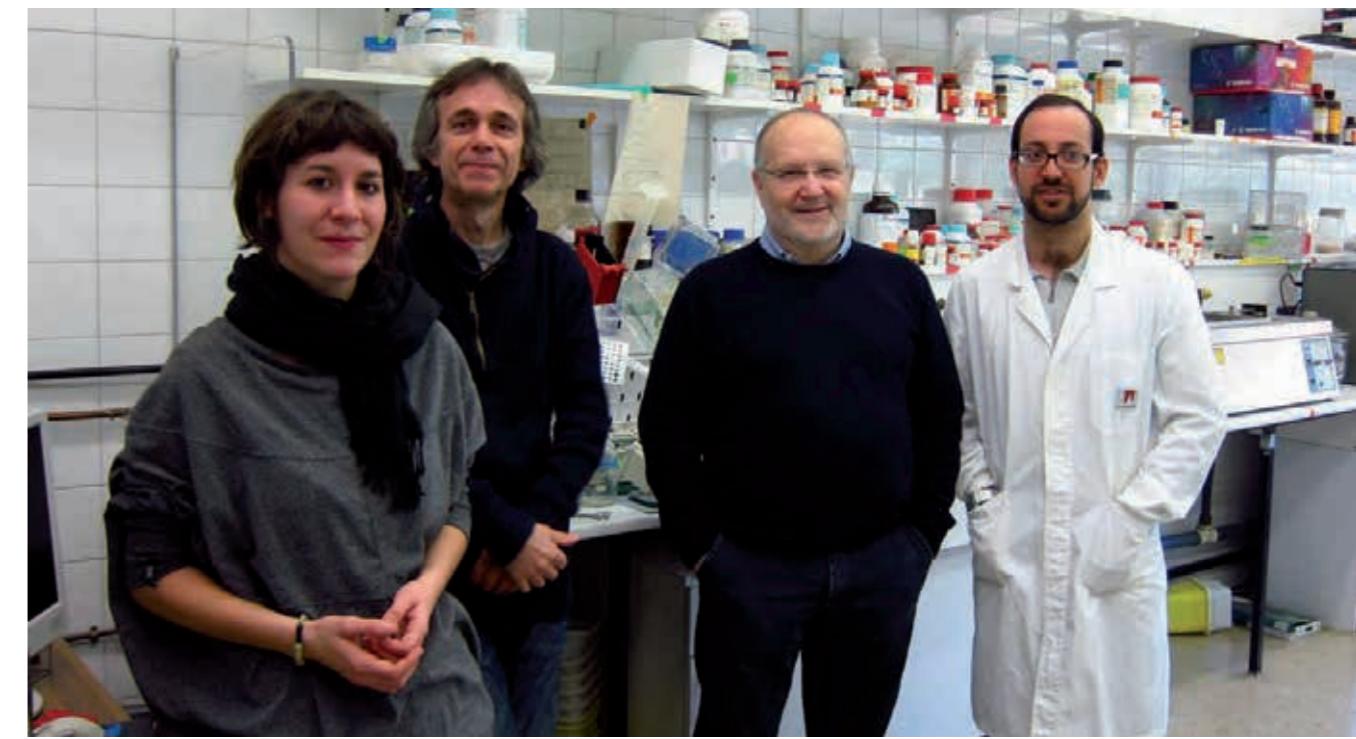
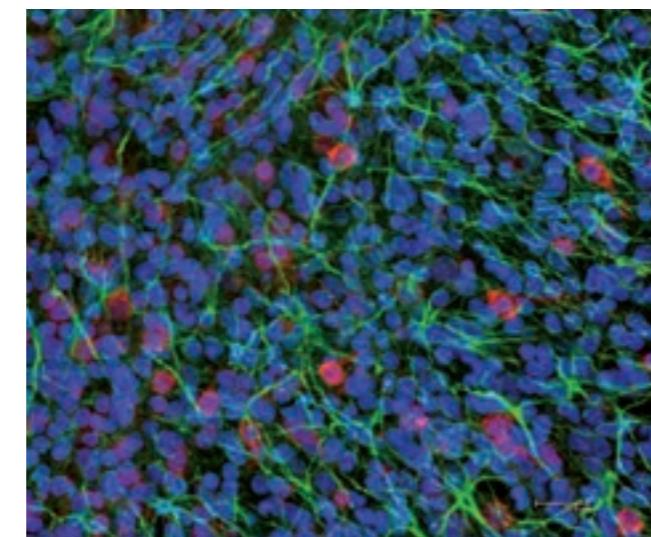
**Duration/ duración/ duració:** 2006-2009

**Amount/ importe/ import:** 133.100 €

**Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal:** José Aguilera Ávila

**Glutamine synthetase and GFAP immunoreactivity in lumbar spinal cord organotypic cultures./**

Glutamina sintetasa y inmuno reactividad GFAP en cultivos organotípicos de la médula espinal lumbar./ **Glutamina sintetasa i immuno reactivitat GFAP en cultius organotípics de la medul·la espinal lumbar.**



## Lipid Metabolism and Cell Death

Metabolismo de los Lípidos y la Muerte Celular/ Metabolisme dels Lípids i la Mort Cel·lular

Principal investigators/ Investigadores principales/ Investigadors principals

Enrique Claro Izaguirre Associate professor/ Profesor titular de universidad numerario/ Professor titular d'universitat numerari

Fernando Picatoste Ramón Professor/ Catedrático de universidad numerario/ Catedràtic d'universitat numerari

Group members/ Miembros del grupo/ Membres del grup

Miquel Barceló Torns Ph.D. student/ Becario de investigación/ Becari d'Investigació

David Barneda Ciurana Ph.D. student/ Becario de investigación/ Becari d'Investigació

Ainara González Cabodevilla Ph.D. student (FPI)/ Becaria de investigación (FPI)/ Becària d'Investigació (FPI)

Albert Gubern Burset Ph.D. student/ Becario de investigación/ Becari d'Investigació

Eleni Nintou Master student/ Estudiante de Máster/ Estudiant de Màster

[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 traits.

### 2. The biogenesis of lipid droplets and their role in cell survival

Lipid droplets (LD) are triglyceride and cholesterolester-storing organelles, somehow similar to the big droplet of adipocytes, but found in virtually all cell types including neurons and astrocytes. LD are very dynamic organelles that appear in the cytosol when cells take up lipoproteins or free fatty acids from the medium. LD also appear in the absence of external lipid sources when cells are under

### MAIN RESEARCH LINES

#### 1. Mechanisms of cell death associated to the inhibition of PtdCho synthesis

A variety of drugs inhibit PtdCho synthesis after their interaction with CTP:phosphocholine cytidylyltransferase

stress: in this case, LD confer resistance to stress, and triglycerides contained in LD derive from the cell's own membrane phospholipids in a process depending on Group VIA phospholipase A2 (iPLA2-VIA). We have also identified Group IVA phospholipase A2 (cPLA2 $\alpha$ ) as a necessary enzyme for the biogenesis of LD after triglycerides synthesized in the ER. We are currently exploring mechanisms up- and downstream of cPLA2 $\alpha$  accounting for LD biogenesis under different physiological situations.

## OBJETIVOS ESTRATÉGICOS

Queremos explicar algunas funciones del metabolismo de fosfolípidos en procesos fisiológicos tales como la muerte celular programada, la autofagia, y la secreción. La fosfatidilcolina (PtdCho) es el principal fosfolípido en las membranas celulares, pero su implicación en muchos aspectos de la fisiopatología, algunos de ellos relacionados con el sistema nervioso, sólo está empezando a conocerse.

## PRINCIPALES LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

### 1. Mecanismos de muerte celular asociada a la inhibición de la síntesis de PtdCho

Varios fármacos inhiben la síntesis de PtdCho debido a su interacción con la CTP: cytidyltransferase fosfocolina (CCT), una de las tres enzimas de la vía de la CDP-colina, la cual cosa es traducida en la inducción de muerte celular. En la actualidad estamos estudiando las células CHO-MT58, que poseen una enzima CCT $\alpha$  termosensible. El proceso de muerte celular no implica mecanismos de apoptosis, y al parecer se lleva a cabo con los típicos rasgos de autofagia.

### 2. Biogénesis de gotas lipídicas y su papel en la supervivencia celular

Las gotitas de lipídicas (LD) son orgánulos que almacenan triglicéridos y ésteres de colesterol, de alguna manera similares a la gran gota de los adipocitos; las LD, en cambio, son mucho más pequeñas y se encuentran en prácticamente todos los tipos de células incluyendo neuronas y astrocitos. Las LD son orgánulos muy dinámicos que aparecen en el citosol cuando las células incorporan lipoproteínas o ácidos grasos libres del medio. Las LD aparecen también en la ausencia de fuentes externas de lípidos cuando las células están sometidas a estrés: en este caso, las LD confieren resistencia al estrés, y los triglicéridos contenidos en las LD derivan de los fosfolípidos de las propias membranas celulares, en un proceso que depende de la iPLA2-VIA. Sabemos también que la cPLA2-IVA es un enzima necesario para la formación de LD a partir de los triglicéridos sintetizados en el retículo endoplasmático. En la actualidad, estamos estudiando los mecanismos up- y downstream de la cPLA2 que conducen a la biogénesis de LD en distintas situaciones fisiológicas.

## OBJECTIUS ESTRATÈGICS

Volem explicar algunes funcions del metabolisme de fosfolípids en els processos fisiològics com ara la mort cel·lular programada, l'autofàgia, i la secreció. Fosfatidilcolina

(PtdCho) és el fosfolípid important en les membranes cel·lulars, però la seva implicació en molts aspectes de la fisiologia i la patologia, alguns d'ells relacionats amb el sistema nerviós, ha començat a ser desenterrat.

## PRINCIPALS LÍNIES D'INVESTIGACIÓ

### 1. Mecanismes de mort cel·lular associada a la inhibició de la síntesi de PtdCho

Diversos fàrmacs inhibeixen la síntesi de PtdCho mitjançant la seva interacció amb la CTP: cytidyltransferase fosfocolina (CCT), una dels tres enzims de la via de la CDP-colina, la qual cosa es tradueix en la inducció de mort cel·lular. En l'actualitat estem estudiant les cèl·lules CHO-MT58, que tenen una CCT $\alpha$  termosensible. El procés de mort cel·lular no implica mecanismes d'apoptosi, i pel que sembla es porta a terme amb els típics trets d'autofàgia.

### 2. La biogènesi de les gotes de lípids i el seu paper en la supervivència cel·lular

Les gotes lipídiques (LD) són orgànuls que emmagatzemen triglicèrids i èsters de colesterol, d'alguna manera semblants a la gran gota dels adipòcits; a diferència d'aquests, però, les LD són molt més petites i es troben gairebé a tots els tipus cel·lulars incloent-hi neurones i astròcits. Les LD són orgànuls molt dinàmics que apareixen en el citosol quan les cèl·lules capten lipoproteïnes o àcids grassos lliures del medi. Les LD apareixen també en l'absència de fonts externes de lípids, en situacions d'estrés: en aquest cas, les LD confereixen resistència a l'estrés, i els triglicèrids continguts a les LD hem vist que procedeixen dels fosfolípids de les pròpies membranes de la cèl·lula. En un procés que depèn de la iPLA2-VIA. Sabem també que la cPLA2-IVA és un enzim necessari per a la formació de LD a partir dels triglicèrids sintetitzats en el reticle endoplasmàtic. En l'actualitat, estem estudiant els mecanismes up- i downstream de la cPLA2 que condueixen a la biogènesi de LD en diferents situacions fisiològiques.

## PUBLICATIONS/ PUBLICACIONES/ PUBLICACIONES

Gubern A, Barceló-Torns M, Barneda D, Masgrau R, Picatoste F, Casas J, Balsinde J, Balboa M A, Claro E.

Lipid droplet biogenesis induced by stress involves triacylglycerol synthesis that depends on Group VIA phospholipase A2.

J Biol Chem. 2009 Feb 27;284(9):5697-708.  
Impact factor 5.328

Gubern A, Barceló-Torns M, Barneda D, López J.M., Masgrau R, Picatoste F, Chalfant C E, Balsinde J, Balboa M.A, Claro E.

JNK and ceramide kinase govern the biogenesis of lipid droplets through activation of Group IVA phospholipase A2.

J Biol Chem. 2009 Nov 20;284(47):32359-69.  
Impact factor 5.328

Tian Y, Pate C, Andreolotti A G, Wang L, Tuomanen E, Boyd K, Claro E, Jackowski S.  
Cytokine Secretion Requires Phosphatidylcholine Synthesis.

J Cell Biol. 2008 Jun 16;181(6):945-57.  
Impact factor 9.921

Gubern A, Casas J, Barceló-Torns M, Barneda D, de la Rosa X, Masgrau R, Picatoste F, Balsinde J, Balboa M.A, Claro E.

Group IVA phospholipase A2 is necessary for the biogenesis of lipid droplets.  
J Biol Chem. 2008 Oct 10;283(41):27369-82.  
Impact factor 5.328

## RESEARCH PROJECTS/ PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN/ PROJECTES D'INVESTIGACIÓ

**Title/ título/ títol:** Biogénesis de Gotas Lipídicas: un Nuevo Proceso de Autodigestión como Estrategia de Supervivencia al Estrés

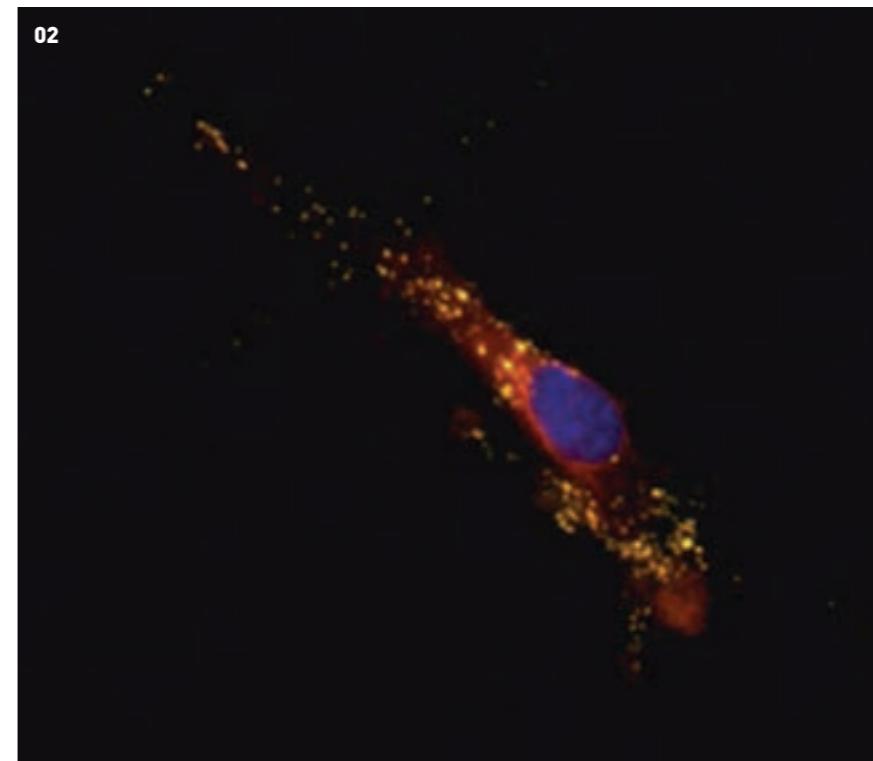
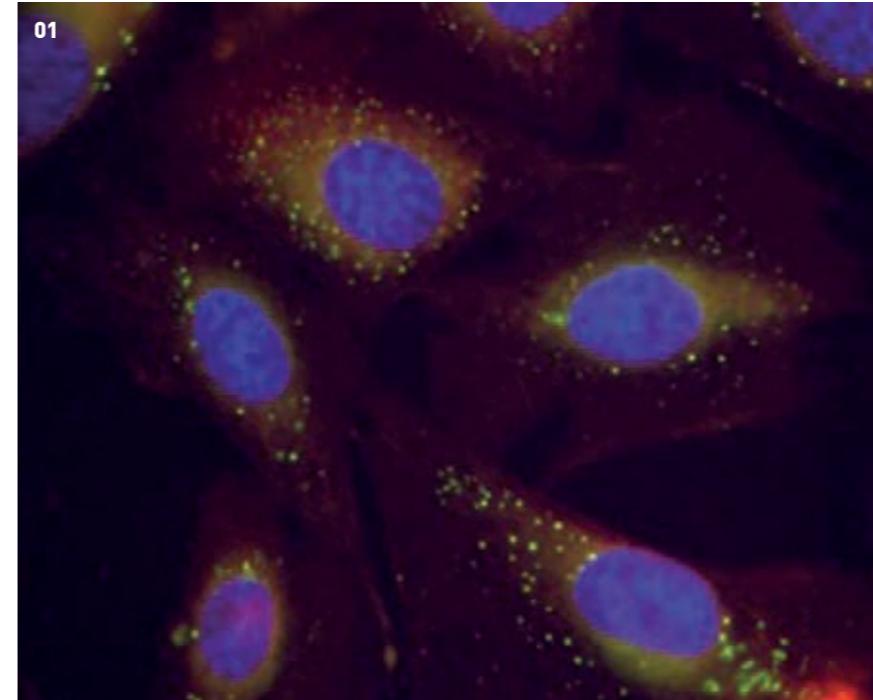
**Funded by/ financiado por/ finançat per:** Plan Nacional I+D+I, MICINN BFU2009-07823

**Duration/ duración/ duració:** 2010-2012

**Amount/ importe/ import:** 141.570 €

**Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal:** Enrique Claro Izaguirre

**01. 02.** Lipid droplets (LD) in CHO cells (up) and in an astrocyte (down) stained with Nile red. Emission fluorescence of this dye is red in membranes but turns green-yellow in the very hydrophobic core of LD. Nuclei are counterstained with DAPI./ Gotas lipídicas en células CHO (arriba) y en un astrocito (abajo) teñidas con rojo Nilo. El espectro de emisión de fluorescencia de este colorante lipofílico presenta un máximo en el color rojo al interactuar con membranas, pero en el entorno muy hidrofóbico de las gotas lipídicas el espectro se desplaza hacia el verde-amarillo. Los núcleos están teñidos con DAPI./ Gotes lipídicas en células CHO (dalt) i en un astrócít (baix) tenyides amb vermelh Nil. L'espectre d'emissió de fluorescència d'aquest colorant lipofílic presenta un màxim en el color vermell en interaccionar amb membranes, però en l'entorn molt hidrofòbic de les gotes lipídiques l'espectre es desplaça cap al verd-groc. Els nuclis estan tenyits amb DAPI.





## Physiology and Pathology of Calcium Signalling

Fisiología y Patología de las Señales de Calcio / Fisiologia i Patologia de les Senyals de Calci

Principal investigator/ Investigador principal/ Investigador principal

Roser Masgrau Juanola  
Ramón y Cajal researcher/  
Investigadora Ramón y Cajal/  
Investigadora Ramón y Cajal

Group members/ Miembros del grupo/ Membres del grup

Miquel Barceló Torns  
Postdoctoral fellow/ Investigador postdoctoral/ Investigador postdoctoral

Patricia Osta Ustároz  
Master student/ Estudiante de Máster/ Estudiant de Màster

Rubén Villalonga Tomàs  
Ph. D. student/ Becario de apoyo a la investigación (BSR)/ Becari de Suport a la Recerca (BSR)

### STRATEGIC OBJECTIVES

Characterization of NAADP (Nicotinic Acid Adenine dinucleotide phosphate)-induced lysosomal calcium release mechanisms in the Central Nervous System in order to explain physiological and pathological processes and uncover pharmacological targets for neurodegenerative diseases.

### MAIN RESEARCH LINES

**Calcium mobilization from lysosomes and neuronal cell death**  
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-induced lysosomal calcium release from lysosomal-like vesicles in cortical astrocytes

Project that aims to demonstrate that NAADP releases calcium from acidic lysosomal-like vesicles in cortical astrocytes. Study of the role of calcium mobilization from lysosomes in astrocytic calcium waves and its role in astrocytic plasticity and synaptic transmission.

### OBJETIVOS ESTRATÉGICOS

Estudio de la vía de señalización de liberación de calcio de los lisosomas mediada por NAADP (Nicotinic Acid Adenine dinucleotide phosphate) para poder explicar como los astrocitos regulan la transmisión sináptica y descubrir dianas farmacológicas para enfermedades neurodegenerativas.

### PRINCIPALES LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

**La movilización de calcio de lisosomas y muerte neuronal**  
Estudio del papel de la movilización de calcio de los lisosomas en la permeabilidad lisosomal, un proceso que permite la liberación de cathepsinas al citosol desencadenando muerte celular. Nuestro modelo de estudio son los cultivos primarios de neuronas hipocampales.

### NAADP y movilización de calcio de vesículas acídicas en astrocitos corticales

Actualmente se sabe que los astrocitos tienen un papel activo en el cerebro regulando la transmisión y plasticidad sináptica. Estas funciones de los astrocitos son posibles porque son células excitables, aunque su excitabilidad no es eléctrica sino que se basa en respuestas de calcio. Nuestro proyecto estudia la hipótesis de que los lisosomas son reservorios intracelulares de calcio y que el NAADP es un segundo mensajero capaz de liberar calcio de estos organelos intracelulares en astrocitos. También se investiga si esta vía de señalización participa en las respuestas intracelulares de calcio inducidas por ATP y para la generación de ondas de calcio interastrocitarias.

### OBJECTIUS ESTRATÈGICS

Estudi de la nova via de senyalització d'alliberació de calci dels lisosomes induïda pel NAADP (Nicotínic Acid Adenine dinucleotide phosphate) per tal d'explicar com els astròcits regulen la transmissió sinàptica i descobrir dianes farmacològiques per a malalties neurodegeneratives.

### PRINCIPALS LÍNIES D'INVESTIGACIÓ

**La mobilització de calci dels lisosomes i mort neuronal:**  
Estudi del paper de la mobilització de calci dels lisosomes en la permeabilitat lisosomal, un procés que permet l'alliberació de cathepsines al citosol desencadenant mort cel·lular. El nostre model d'estudi són els cultius primaris de neurones hipocampals.

### NAADP i mobilització de calci de vesícules acídiques en astròcits corticals:

Tot i que els astròcits han estat menyspreats durant dècades, actualment es sap que tenen un paper importantíssim en la regulació de la transmissió sinàptica i en la plasticitat neuronal. Aquestes funcions dels astròcits són possibles perquè són cèl·lules excitables, tot i que la seva excitabilitat no es basa en potencials d'acció sinó en ones de calci intra i inter cel·lulars. El nostre projecte ha estudiat la hipòtesis de que les vesícules acídiques de tipus lisosomals són reservoris intracel·lulars de calci i que el NAADP és un segon missatger en astròcits corticals capaç d'alliberar calci dels lisosomes. També estem interessants en investigar si aquests reservoris i el NAADP són claus en les respostes de calci induïdes per ATP i en la generació d'ones de calci.

### PUBLICATIONS/ PUBLICACIONES/ PUBLICACIONES

Barceló-Torns M, Lewis AM, Gubern A, Barneda D, Bloor-Young D, Picatoste F, Churchill GC, Claro E, **Masgrau R**  
NAADP mediates ATP-induced Ca<sup>2+</sup> signals in astrocytes.  
FEBS Lett. 2011 Jul 21;585(14):2300-6.  
Impact factor 3.601

Lichtenstein MP, Carriba P, **Masgrau R**, Pujol A, Galea E.  
Statin anti-inflammatory therapy in Alzheimer's disease.  
Front. Aging Neurosci. 2010 Oct 25, 2:142.

España J, Valero J, Miñano-Molina AJ, **Masgrau R**, Martín E, Guardia-Laguarta C, Lleó A, Giménez-Llort L, Rodríguez-Alvarez J, Saura CA.  
beta-Amyloid disrupts activity-dependent gene transcription required for memory through the CREB coactivator CRTC1.  
J Neurosci. 2010 Jul 14;30(28):9402-10.  
Impact factor 7.271

Gubern A, Barceló-Torns M, Barneda D, Lopez J.M., **Masgrau R**, Picatoste F, Chalant C.E, Balboa M.A, Claro E.  
JNK and ceramide kinase govern the biogenesis of lipid droplets through activation of group IVA phospholipase A2.  
J Biol Chem. 2009 Nov 20;284(47):32359-69. Epub 2009 Sep 24 Impact factor 5.328

Gubern A, Casas J, Barceló-Torns M, Barneda D, de la Rosa X, **Masgrau R**, Picatoste F, Balsinde K, Balboa M.A, Claro E.  
Group IVA phospholipase A2 is necessary for the biogenesis of lipid droplets.  
Journal of Biological Chemistry, 2009; 283: 27369-27382.  
Impact factor 5.328

Gubern A, Barceló-Torns M, Casas J, Barneda D, **Masgrau R**, Picatoste F, Balsinde J.M, Balboa M.A, Claro E.  
Lipid Droplets Biogenesis induced by stress involves triglyceride synthesis that depends on group Vla phospholipase A2.  
Journal of Biological Chemistry, 2009; 284:5697-5708.  
Impact factor 5.328

**Masgrau R**, Hurel C, Papastefanaki F, Georgopoulou N, Thomaïdou D, Matsas R.  
BM88/cend1 regulates stimuli-induced intracellular calcium mobilization.  
Neuropharmacology. 2009 Mar;56(3):598-609.  
Impact factor 4.677

## RESEARCH PROJECTS/ PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN/

### PROJECTES D'INVESTIGACIÓ

**Title/ título/ títol:** Grupo de Mecanismos de Supervivencia Celular del Instituto de Neurociencias de la UAB

**Funded by/ financiado por/ finançat per:** Departament d'Universitats, Recerca i Societat de la Informació

**Duration/ duración/ duració:** 2009-2012

**Amount/ importe/ import:** 46.800 €

**Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal:** Jose Rodríguez Álvarez

**Title/ título/ títol:** Mecanismos de la Permeabilidad lisosomal en Procesos Apoptóticos Neuronales. Papel de la Homeostasis del Calcio.

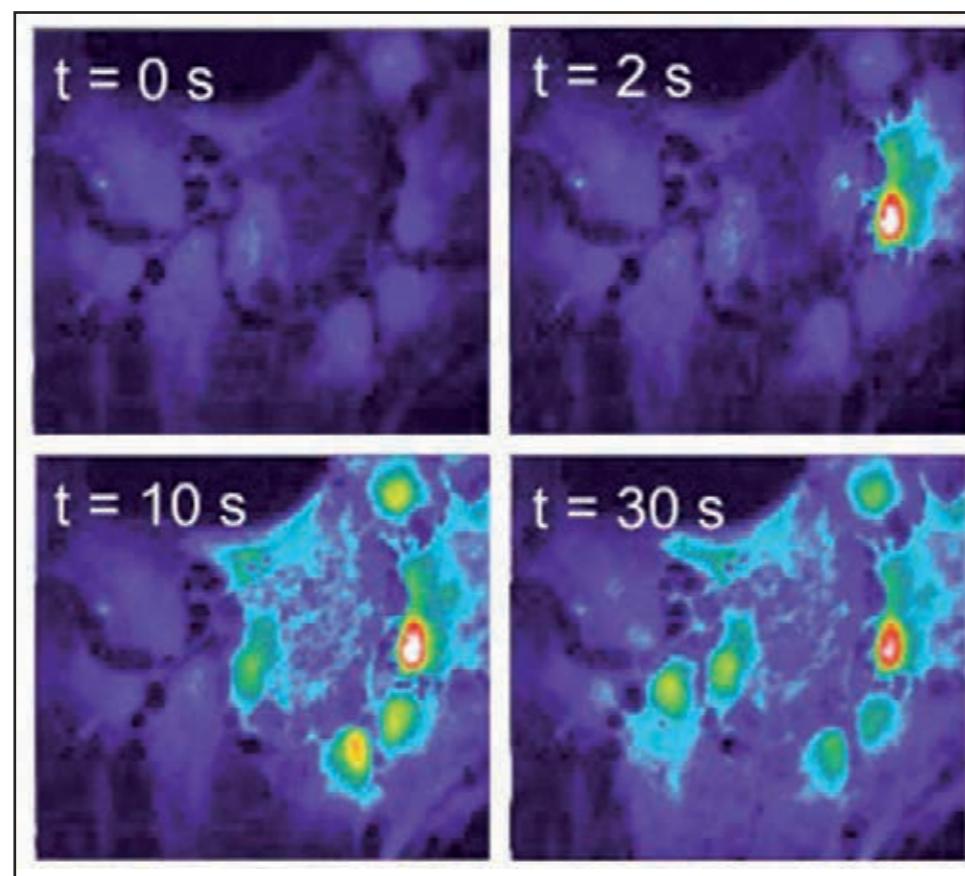
**Funded by/ financiado por/ finançat per:** Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo

**Duration/ duración/ duració:** 2006-2009

**Amount/ importe/ import:** 61.880 €

**Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal:** Roser Masgrau Juanola

**Astrocytic calcium wave./** Ola de calcio en astrocitos en cultivo./ **Onada de calci en astròcits en cultiu.**



## Molecular and Cellular Basis of Neuronal Survival

Bases Moleculares y Celulares de la Supervivencia Neuronal/ Bases Moleculars i Cel·lulars de la Supervivència Neuronal

**Principal investigator/ Investigador principal/ Investigador principal:**

**José Rodríguez Álvarez**  
Associate professor/ Profesor titular de universidad numerario/  
Professor titular d'universitat numerari

**Group members/ Miembros del grupo/ Membres del grup**

**Rut Fadó Andrés** Postdoctoral researcher/ Investigadora postdoctoral/ Investigadora postdoctoral

**Alfredo Jesús Miñano Molina** PDI Ciber/ Investigador postdoctoral Ciber/ Investigador postdoctoral Ciber

**Jessica Moro Reyes**  
Graduate student/ Estudiante de postgrado/ Estudiant de postgrau

**Guillem Opazo Sánchez Ph.D.**  
student/ Becario de investigación/  
Becari d'Investigació

## 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 etiology, 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:

What molecular mechanisms are implied in the neuronal apoptosis?  
How synaptic activity and other factors are able to inhibit neuronal apoptosis?

## 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 are 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  $\beta$ -amiloid 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  $\beta$ -amiloid. Particularly in the relationship between  $\alpha$ A $\beta$ , alteration in synaptic glutamatergic receptors and early cognitive deficits related to Alzheimer's disease.

## OBJETIVOS ESTRATÉGICOS

Desde el año 2000, el objetivo básico de nuestro equipo de investigación ha sido el estudio de los mecanismos celulares y moleculares implicados en la muerte neuronal como una aproximación directa para la comprensión de la neurodegeneración asociada a diversas patologías. A pesar de que la muerte neuronal en estas patologías tiene una etiología compleja, parece claro que existen características comunes entre ellas. En particular, hemos estado interesados en la regulación de la apoptosis en el SNC. Dos preguntas han guiado nuestro esfuerzo de investigación realizado durante estos años: ¿Qué mecanismos moleculares están implicados en la apoptosis neuronal? ¿Cómo puede la actividad sináptica y otros factores inhibir la apoptosis neuronal?

## PRINCIPALES LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

### ¿Qué mecanismos moleculares están implicados en la apoptosis neuronal?

Uno de los modelos que utilizamos para responder a esta pregunta es un sistema que simula *in vitro* la privación d'oxígeno i la glucosa que es característica de la isquemia cerebral. Usant aquest model ens hem interessat pel paper de les proteases, l'estrés reticular i del TNF- $\alpha$  en la mort apoptòtica en aquest model *in vitro* d'isquèmia cerebral. En l'actualitat, estem interessats en els canvis en l'expressió de gens i en particular en la caracterització de factors de transcripció i miRNAs que puguin controlar l'expressió de gens en resposta al dany cel·lular associat a isquèmia cerebral. A més, estem explorant l'eventual paper neuroprotector d'algunes proteïnes que actuen com inhibidors de la via extrínseca d'apoptosi.

### ¿Cómo puede la actividad sináptica y otros factores inhibir la apoptosis neuronal?

Se ha descrito que el deterioro en la actividad sináptica parece preceder a la muerte neuronal observada en la enfermedad de Alzheimer. Además, se sabe que  $\beta$ -amiloid inhibe la neurotransmisión excitatoria.

Creemos que el mantenimiento de la neurotransmisión excitatoria podría ayudar a reducir la muerte por apoptosis asociada a las enfermedades neurodegenerativas. En este contexto, estamos interesados en el estudio de los mecanismos moleculares que vinculan la activación de los receptores de glutamato a la inhibición de la apoptosis. También estamos interesados en los eventos moleculares que son responsables de la disminución en la neurotransmisión glutamatérgica inducida por el  $\beta$ -amiloid. Particularmente en la relación entre los oligómeros de A $\beta$ , alteración en los receptores glutamatérgicos en la sinapsis y los déficits cognitivos tempranos asociados a la enfermedad de Alzheimer.

## OBJECTIUS ESTRATÈGICS

Des de l'any 2000, l'objectiu bàsic del nostre equip d'investigació ha estat l'estudi dels mecanismes cel·lulars i moleculars implicats en la mort neuronal com una aproximació directa per a la comprensió de la neurodegeneració en diverses patologies. Tot i que la mort neuronal en aquestes patologies té una etiologia complexa, sembla que algunes característiques són comunes entre elles. En particular, hem estat interessats en la regulació de l'apoptosi en el SNC. Dues preguntes han guiat el nostre esforç de recerca realitzat durant aquests anys: Quins mecanismes moleculars estan implicats en l'apoptosi neuronal? Com l'activitat sinàptica i altres factors són capaços d'inhibir l'apoptosi neuronal?

## PRINCIPALS LÍNEAS D'INVESTIGACIÓ

### Quins mecanismes moleculars estan implicats en l'apoptosi neuronal?

Un dels models que utilitzem per a respondre a aquesta pregunta és un sistema que simula *in vitro* la privació d'oxigen i la glucosa que és característica de la isquèmia cerebral. Usant aquest model ens hem interessat pel paper de les proteases, l'estrés reticular i del TNF- $\alpha$  en la mort apoptòtica en aquest model *in vitro* d'isquèmia cerebral. En l'actualitat, estem interessats en els canvis en l'expressió de gens i en particular en la caracterització de factors de transcripció i miRNAs que puguin controlar l'expressió de gens en resposta al dany cel·lular associat a isquèmia cerebral. A més, estem explorant l'eventual paper neuroprotector d'algunes proteïnes que actuen com inhibidors de la via extrínseca d'apoptosi.

### Com l'activitat sinàptica i altres factors són capaços d'inhibir l'apoptosi neuronal?

S'ha descrit que el deteriorament en l'activitat sináptica sembla precedir a la mort neuronal observada en la malaltia d'Alzheimer. A més, se sap que el peptit  $\beta$ -amiloid inhibeix la neurotransmissió excitòria. Creiem que el manteniment de la neurotransmissió excitòria podria ajudar a reduir la mort per apoptosis associada a les malalties neurodegeneratives. En aquest context, estem interessats en l'estudi dels mecanismos moleculars que vinculen l'activació dels receptors de glutamat a la inhibició de l'apoptosi.

També estem interessats en els esdeveniments moleculars que són responsables de la disminució en la neurotransmissió glutamatèrgica induïda pel  $\beta$ -amiloid. Particularment en la relació entre oA $\beta$ , alteració en els receptors glutamatèrgics presents en la sinàpsi i els desenvolupament dels déficits cognitius associats a la malaltia d'Alzheimer.

## PUBLICATIONS/ PUBLICACIONES/ PUBLICACIONS

Miñano-Molina AJ, España J, Martín E, Barneda-Zahonero B, Fadó R, Solé M, Trullás R, Saura C A, Rodríguez-Álvarez J.

Soluble oligomers of amyloid-beta peptide disrupt membrane trafficking of alpha-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid receptor contributing to early synapse dysfunction.

J Biol Chem. 2011 Aug 5;286(31):27311-21.  
Impact factor 5.328

Valero J, España J, Parra-Damas A, Martín E, Rodríguez-Álvarez J, Saura C A.

Short-term Environmental enrichment rescues adult neurogenesis and memory deficits in APP(Sw,Ind) transgenic mice.

PLoS One. 2011: Feb 9;6(2).  
Impact Factor 4.410

Badiola N, Peñas C, Miñano-Molina A, Barneda-Zahonero B, Fadó R, Sánchez-Opazo G, Comella J X, Sabriá J, Zhu C, Blomgren K, Casas C, Rodríguez-Álvarez J.

Induction of ER stress in response to oxygen-glucose deprivation of cortical cultures involves the activation of the PERK and IRE-1 pathways and of caspase-12.

Cell Death Dis. 2011 Apr 28;2:e149

España J, Giménez-Llort L, Valero J, Miñano A, Rábano A, Rodríguez-Álvarez J, LaFerla F M, Saura C A.

Intraneuronal beta-Amyloid Accumulation in the Amygdala Enhances Fear and Anxiety in Alzheimer's Disease Transgenic Mice.

Biol Psychiatry. 2010 Mar 15;67(6):513-21.  
Impact factor 8.674

España J, Valero J, Miñano-Molina A J, Masgrau R, Martín E, Guardia-Laguarta C, Lleó A, Giménez-Llort L, Rodríguez-Álvarez J, Saura C A.

Beta-Amyloid disrupts activity-dependent gene transcription required for memory through the CREB coactivator CRTC1.

J Neurosci. 2010 Jul 14;30(28):9402-10.  
Impact factor 7.271

Badiola N, Malagelada C, Llecha N, Hidalgo J, Comella JX, Sabriá J, Rodríguez-Álvarez J.

Activation of caspase-8 by tumor necrosis factor receptor 1 is necessary for caspase-3 activation and apoptosis in oxygen-glucose deprived cultured cortical cells.

Neurobiol Dis. 2009 Sep;35(3):438-47.  
Impact factor 5.121

Barneda-Zahonero B, Miñano-Molina A, Badiola N, Fadó R, Xifró X, Saura C A, Rodríguez-Álvarez J.

Bone morphogenetic protein-6 promotes cerebellar granule neurons survival by activation of the MEK/ERK/CREB pathway.

Mol Biol Cell. 2009 Dec;20(24):5051-63.  
Impact factor 6.188

Pérez V, Sosti V, Rubio A, Barbanoj M, Gich I, Rodríguez-Álvarez J, Kulisevsky J.

Noradrenergic modulation of the motor response induced by long-term levodopa administration in Parkinsonian rats.

J Neural Transm. 2009 Jul;116(7):867-74.  
Impact factor 2.597

Chaïb-Oukadour I, Gil C, Rodríguez-Álvarez J, Ortega A, Aguilera J.

Tetanus toxin H(C) fragment reduces neuronal MPP+ toxicity.

Mol Cell Neurosci. 2009 Jul;41(3):297-303.  
Impact factor 3.861

Raffaella G, Sole C, Llecha N, Segura, M F, Moubarak R, Iglesias-Guimaraes V, Perez-Garcia M J, Reix S, Zhang J, Badiola N, Sanchis D, Rodríguez-Álvarez J, Trullas R, Yuste V J, Comella J X.

BCL-XL regulates TNF- $\alpha$ -mediated cell death independently of NF- $\kappa$ B, FLIP and IAPs.

Cell Res. 2008 Oct;18(10):1020-36.  
Impact factor 9.417

Miñano A, Xifró X, Pérez V, Barneda-Zahonero B, Saura C A, Rodríguez-Álvarez J.

Estradiol facilitates neurite maintenance by a Src/Ras/ERK signalling pathway.

Mol Cell Neurosci. 2008 Oct;39(2):143-51.  
Impact factor 3.861

Miñano A, Caballero-Benítez A, Lluch M, Morán J, Rodríguez-Álvarez J.

C2-ceramide mediates cerebellar granule cells apoptosis by activation of caspase-2,-9 and -3.

J Neurosci Res. 2008 Jun;86(8):1734-47.  
Impact factor 2.958

Badiola N, Segura M F, Comella J X, Rodríguez-Álvarez J.

Receptores de muerte e isquemia cerebral.

En Fisiopatología de la isquemia cerebral pp 77-89 (2008) Editor J. Montaner. Merge Medica Books

## RESEARCH PROJECTS/ PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN/ PROJECTES D'INVESTIGACIÓ

Title/ títol/ títol: Mechanisms of Sinaptic Dysfunction in Neurodegenerative Disorders

Funded by/ finançat per: AGAUR

Duration/ duració/ duració: 2011

Amount/ importe/ import: 6.000 €

Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal: José Rodríguez Álvarez

**Title/ título/ títol:** Glial Activation in Neuroinflammatory Processes: an Eventual Therapeutic Target in Alzheimer's Disease  
**Funded by/ financiado por/ finançat per:** Ministerio de Ciencia e Innovación. Reference PI2010/08-5  
**Duration/ duración/ duració:** 2010-2011  
**Amount/ importe/ import:** 25.000 €  
**Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal:** Francisco Javier Vitorica Fernández (Universidad de sevilla)

**Title/ título/ títol:** Grupo de Investigación de Calidad Reconocido  
**Funded by/ financiado por/ finançat per:** Agència de Gestió d'Àjuts Universitaris i de Recerca (AGAUR) Departament d'Innovació, Universitats i Empresa. Generalitat de Catalunya. Reference: 2009 SGR 1231  
**Duration/ duración/ duració:** 2009-2013  
**Amount/ importe/ import:** 46.800 €  
**Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal:** José Rodríguez Álvarez

**Title/ título/ títol:** Cerebral Ischemia neuroprotection by inhibition of Death receptors-triggered signalling.  
**Funded by/ financiado por/ finançat per:** Programa Nacional de Biomedicina, Ministerio de Ciencia e Innovación. Reference. SAF2008-01904  
**Duration/ duración/ duració:** 2009-2011  
**Amount/ importe/ import:** 181.500 €  
**Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal:** José Rodríguez Álvarez

**Title/ título/ títol:** New Therapeutic Strategies in Alzheimer's Disease  
**Funded by/ financiado por/ finançat per:** Ministerio de Ciencia e Innovación. Reference: PET2008\_0187  
**Duration/ duración/ duració:** 2009-2010  
**Amount/ importe/ import:** 67.760 €  
**Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal:** José Aguilera Ávila

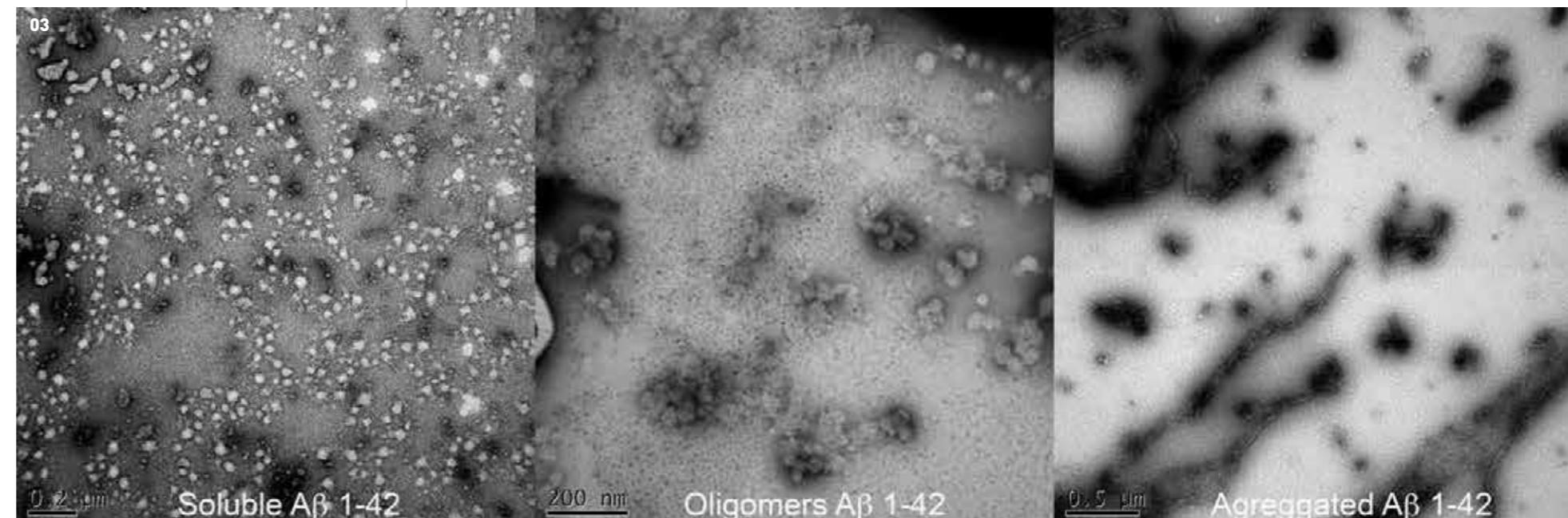
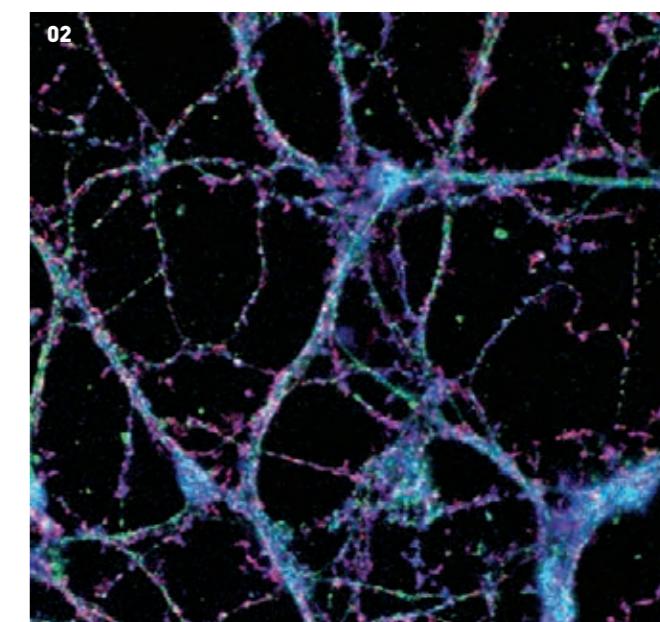
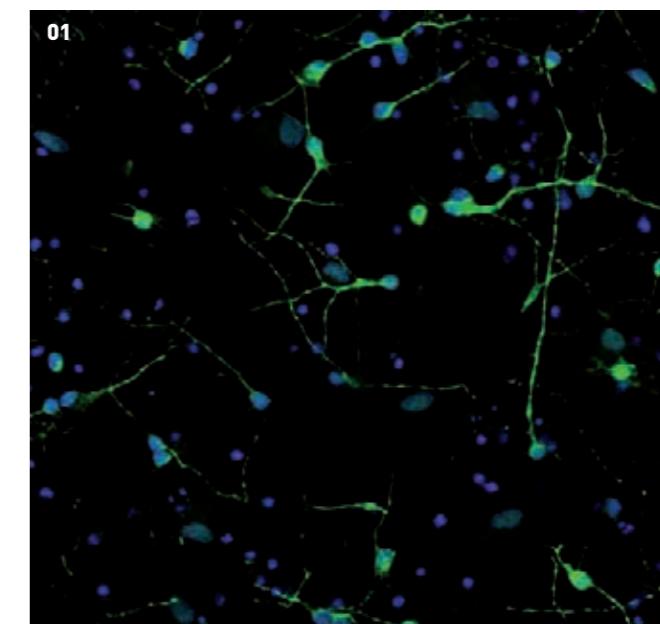
**Title/ título/ títol:** Grupo Perteneciente a la Red de Investigación Cooperativa en Neurovascular (RENEVAS)  
**Associate Research Group of the Spanish Neurovascular Research Network.**  
**Funded by/ financiado por/ finançat per:** Ministerio de Ciencia e Innovación-INSCIII  
**Duration/ duración/ duració:** 2008-2012  
**Amount/ importe/ import:** 32.700 €  
**Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal:** José Rodríguez Álvarez

**Title/ título/ títol:** Grupo Perteneciente al Centro de Investigación en Red en Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED)  
**Research group of the Spanish Network Research Center in Neurodegenerative Diseases**  
**Funded by/ financiado por/ finançat per:** Ministerio de Ciencia e Innovación- INSCIII  
**Reference:** CB06/0005/0042  
**Duration/ duración/ duració:** 2007-2012  
**Amount/ importe/ import:** 2008: 122.000 €  
2009: 108.000 €  
2010: 30.326 €  
**Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal:** José Rodríguez Álvarez

**01.** Neuritic arborization of cultured cortical neurons at 4 DIV. Neurites were labelled with anti-MAP-2 (green). Chromatin was labelled with Hoescht staining./ Árbol neurítico de las neuronas corticales en cultivo durante 4 DIV. Las neuritas se marcaron mediante anticuerpos contra la proteína estructural MAP-2 (verde). Los núcleos se identificaron mediante la tinción de la cromatina con Hoescht./ Arbre neurític de neurones corticals en cultiu durant 4 DIV. Les neurites es van marcar mitjançant anticossos contra la proteïna estructural MAP-2 (verda). Els nuclis es van identificar mitjançant la tinció de la cromatina amb Hoescht.

**03.** Transmission Electronic Microscopy micrographs showing different forms of aggregated A $\beta$  peptide./ Visualización mediante microscopía electrónica de transmisión de diferentes grados de agregación del péptido A $\beta$ ./ Visualització mitjançant microscòpia electrònica de transmissió de diferents graus d'agregació del pèptid A $\beta$ .

**02.** Cellular localization of the presynaptic protein synaptophysin (green) and GluA1-containing AMPA receptors (blue) in cultured cortical neurons./ Localización de la proteína presináptica sinaptofisina (verde) y de receptores





## Neurobiology of Alzheimer's Disease

Neurobiología de la Enfermedad de Alzheimer/ Neurobiología de la Malaltia d' Alzheimer

Principal investigator/ Investigador principal/ Investigador principal

Carlos A. Saura Antolín  
Associate Professor/ Profesor Titular de Universidad/ Professor Titular d'Universitat

Group members/ Miembros del grupo/ Membres del grup

Rocio Aguilera Mohedas  
Master student/ Estudiante de Máster/ Estudiant de Màster

Judith Camats Perna Master student/ Estudiante de Máster/ Estudiant de Màster

Judit España Agustí Ph.D.  
student/ Becaria de investigación/ Becària d'Investigació

Sergi Marco Martín Ph.D.  
student/ Becario de investigación/ Becari d'Investigació

Elsa Martín Capella Research technician/ Técnico de apoyo a la investigación/ Tècnic de suport a la recerca

Arnaldo Parra Damas Ph.D.  
student/ Becario de investigación/ Becari d'Investigació

Vidalba Rocher Ros Ph.D.  
student/ Becaria de investigación/ Becària d'Investigació

Jorge Valero Gómez-Lobo Postdoctoral fellow/ Investigador postdoctoral/ Investigador postdoctoral

### STRATEGIC OBJECTIVES

Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disorder characterized by progressive cognitive impairment and neuropsychiatric symptoms caused likely by early synaptic dysfunction in brain structures essential for memory encoding and storage, such as the hippocampus and entorhinal cortex. Accumulation of amyloid plaques containing  $\beta$ -amyloid ( $A\beta$ ) peptides, which are generated by presenilin (PS)/ $\gamma$ -secretase-dependent processing of the  $\beta$ -amyloid precursor protein (APP), and phosphorylated tau are key events in the disease process. Our hypothesis is that changes in gene expression caused by synaptic dysfunction lead to cognitive impairment in normal and pathological aging. Our investigations combine genetics, transcriptomics and proteomics approaches to better understand the

molecular mechanisms by which PS and  $A\beta$  cause gene expression changes leading to synaptic and cognition dysfunction and neurodegeneration in AD. Progress in understanding the cellular processes regulating gene expression changes in cognition is relevant to develop therapeutic interventions for age-related cognitive disorders.

### MAIN RESEARCH LINES

#### 1. Mechanisms of synaptic dysfunction in Alzheimer's disease

Gene expression programs induced by neuronal activity are essential for memory processing, whereas deregulation of these programs may underlie cognitive impairments in aging and memory-related diseases. We

investigate the role of the transcription factor cAMP-response element binding protein (CREB) and the CREB-regulated transcription coactivator-1 (CRTC1) on regulating synaptic and memory dysfunction in APP transgenic and presenilin [PS] knockout mouse models of Alzheimer's disease. Our results indicate that deregulation of CRTC1-dependent gene expression programs plays a role in synaptic and cognitive dysfunction in AD, and that activation of CRTC1 is relevant to develop therapeutic interventions for age-related cognitive disorders.

#### 2. Novel therapeutic strategies in Alzheimer's disease

We have described that inactivation of PS1/ $\gamma$ -secretase reduces age-dependent amyloid pathology and memory deficits in APP transgenic mice, whereas inactivation of both PS results in memory deficits and neurodegeneration through deregulation of the CREB signaling pathway. Similarly, accumulation of  $A\beta$  alters expression of CREB target genes required for memory by deregulating the transcriptional coactivator CRTC1. We develop novel gene therapy, pharmacological and cognitive stimulation strategies to activate CRTC1 signaling and reverse memory deficits in transgenic mouse models of AD.

investiga el papel del factor de transcripción de respuesta a AMPc (CREB) y su coactivador transcripcional CRTC1 en la disfunción sináptica y los déficits de memoria en ratones modelos transgénicos de la enfermedad de Alzheimer que expresan los genes de APP y presenilinas (PS). Nuestros resultados indican que la desregulación de programas de expresión génica regulados por CRTC1 juegan un papel esencial en la disfunción sináptica y la pérdida de memoria, y que la manipulación de la actividad de CRTC1 es clave para desarrollar intervenciones terapéuticas para combatir los déficits cognitivos en esta enfermedad.

### 2. Nuevas estrategias terapéuticas en la enfermedad de Alzheimer

Nuestro grupo ha descubierto que la inactivación de PS1/ $\gamma$ -secretasa reduce la patología amiloide y los déficit de memoria en ratones transgénicos de APP, mientras que la inactivación de las PS causa déficits de memoria y neurodegeneración a través de la desregulación de la vía de señalización de CREB. La acumulación de  $A\beta$  altera la expresión de genes dependientes de CREB necesarios para el procesamiento de la memoria a través de la desregulación del coactivador transcripcional CRTC1. Nuestro laboratorio desarrolla terapias genéticas, farmacológicas y de estimulación cognitiva para activar la vía de señalización de CRTC1 y revertir los déficits de memoria en modelos transgénicos de la AD.

### OBJETIVOS ESTRÁTÉGICOS

La enfermedad de Alzheimer (AD), la causa más común de demencia en la vejez, está caracterizada por la progresiva pérdida de memoria y síntomas neurosiquiátricos causados por la disfunción sináptica temprana y neurodegeneración en regiones cerebrales esenciales para el procesamiento de la memoria, tales como el hipocampo y la corteza entorinal. La acumulación de placas seniles compuestas del péptido  $\beta$ -amiloide ( $A\beta$ ), el cual se genera por el procesamiento de la proteína precursora de  $\beta$ -amiloide (APP) mediado por la presenilina (PS)/ $\gamma$ -secretasa, y de ovillos neurofibriliares de tau hiperfosforilada son procesos clave en esta enfermedad. Nuestra hipótesis es que cambios en la expresión génica debido a la disfunción sináptica causan pérdida de memoria durante el envejecimiento normal y en condiciones patológicas. Nuestras investigaciones combinan estudios génicos, transcriptómicos y proteómicos con la finalidad de entender los mecanismos moleculares por los que las PS y el  $A\beta$  desregulan la expresión génica que causa disfunción sináptica, pérdida de memoria y neurodegeneración en esta enfermedad. Estos estudios son importantes para desarrollar intervenciones terapéuticas en enfermedades cognitivas asociadas a la edad.

### PRINCIPALES LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

#### 1. Mecanismos de disfunción sináptica en la enfermedad de Alzheimer

Los programas de expresión génica inducidos por actividad neuronal son esenciales para el procesamiento de la memoria, mientras que su alteración está asociada a los déficits de memoria durante el envejecimiento y enfermedades relacionadas con memoria. Nuestro grupo

### OBJECTIUS ESTRATÈGICS

La malaltia d'Alzheimer (AD), la causa més comú de demència, està caracteritzada per la progressiva pèrdua de memòria i símptomes neuropsiquiàtrics causats per la disfunció sinàptica i neurodegeneració en regions cerebrals essencials pel processament de la memòria, com ara l'hipocamp i l'escorça entorinal. L'acumulació de plaques senils compostes del péptid  $\beta$ -amiloïde, el qual es genera pel processament de la proteïna precursora de  $\beta$ -amiloïde (APP) mediat per la presenilina (PS)/ $\gamma$ -secretasa, i de cabdells neurofibriliars de tau hiperfosforilada són processos clau en aquesta malaltia. La nostra hipòtesi es que alteracions en l'expressió gènica deguts a la disfunció sinàptica causen pèrdua de memòria durant l'enveliment normal i en condicions patològiques. La nostra recerca combina estudis gènics, transcriptòmics i proteòmics per entendre els mecanismes moleculars pels quals les PS i l' $A\beta$  desregulen l'expressió gènica donant lloc a disfunçió sinàptica, pèrdua de memòria i neurodegeneració en aquesta malaltia. Aquests estudis són rellevants per desenvolupar intervencions terapèutiques en malalties cognitives associades a l'edat.

### PRINCIPALS LÍNIES D'INVESTIGACIÓ

#### 1. Mecanismes de disfunció sinàptica en la malaltia d' Alzheimer

Els programes d'expressió gènica induïts per activitat neuronal són fonamentals per al processament de la memòria, mentre que la desregulació d'aquests programes estan associats als déficits de memòria

durant l'enveliment i en malalties cognitives. El nostre grup investiga el paper del factor de transcripció de resposta a AMPc (CREB) i el coactivador transcripcional CRTC1 en la disfunció sinàptica i els déficits cognitius en ratolins transgènics models de la malaltia d'Alzheimer que expressen els gens d'APP i presenilines (PS). Els nostres resultats indiquen que la desregulació de programes d'expressió gènica regulats per CRTC1 juguen un paper essencial en la disfunció sinàptica i la pèrdua de memòria, i que la manipulació de l'activitat de CRTC1 és important per desenvolupar intervencions terapèutiques per combatre els trastorns cognitius en aquesta malaltia.

## 2. Noves estratègies terapèutiques en la malaltia d'Alzheimer

El nostre grup ha descrit que la inactivació de PS1/γ-secretase redueix la patologia amiloide i els déficits de memòria en ratolins transgènics d'APP, mentre que la inactivació total de les presenilines causa déficits de memòria i neurodegeneració a través de la desregulació de la via de senyalització de CREB. L'acumulació de Aβ altera l'expressió de gens dependents de CREB necessaris per al processament de la memòria a través de la desregulació del coactivador transcripcional CRTC1. El nostre laboratori desenvolupa teràpies gèniques, farmacològiques i d'estimulació cognitiva per activar la via de senyalització de CRTC1 i revertir els déficits de memòria en models transgènics de la AD.

## PUBLICATIONS/ PUBLICACIONES/ PUBLICACIONS

**Saura C A, Servián-Morilla E, Scholl F G.**

Presenilin/γ-secretase regulates neurexin processing at synapses.  
PLoS One. 2011 Apr 29;6(4).

Impact factor 4.411

**Lleó A, Saura C A.**

γ-secretase substrates and their implications for drug development in Alzheimer's disease.  
Curr Top Med Chem. 2011;11(12):1513-27.

Impact factor 4.112

**Valero J, España J, Parra-Damas A, Martín E, Rodríguez-Alvarez J, Saura C A.**

Short-term environmental enrichment rescues adult neurogenesis and memory deficits in APP(Sw,Ind) transgenic mice.  
PLoS One. 2011 Feb 9;6(2).

Impact factor 4.411

**Giralt A, Puigdellivol M, Carretón O, Paoletti P, Valero J, Parra-Damas A, Saura C A, Alberch J, Ginés S.**

Long-term memory deficits in Huntington's disease are associated with reduced CBP histone acetylase activity.  
Hum Mol Genet. 2011 Dec 7.

Impact factor 8.06

**Miñano-Molina A J, España J, Martín E, Barneda-Zahonero B, Fadó R, Solé M, Trullás R, Saura C A, Rodríguez-Alvarez J.**  
Soluble oligomers of amyloid-beta peptide disrupt

membrane trafficking of alpha-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid receptor contributing to early synapse dysfunction.  
J Biol Chem. 2011 Aug 5;286(31):27311-21.

Impact factor 5.32

**Saura C A, Valero J.**

The role of CREB signaling in Alzheimer's disease and other cognitive disorders.  
Rev Neurosci. 2011;22(2):153-69.

Impact factor 2.047

**España J, Valero J, Miñano-Molina A J, Masgrau R, Martín E, Guardia-Laguarta C, Lleó A, Giménez-Llort L, Rodríguez-Alvarez J, Saura C A.**

beta-Amyloid disrupts activity-dependent gene transcription required for memory through the CREB coactivator CRTC1.  
J Neurosci. 2010 Jul 14;30(28):9402-10.

Impact factor 7.271

**España J, Giménez-Llort L, Valero J, Miñano A, Rábano A, Rodriguez-Alvarez J, LaFerla F M, Saura C A.**

Intraneuronal beta-amyloid accumulation in the amygdala enhances fear and anxiety in Alzheimer's disease transgenic mice.  
Biol Psychiatry. 2010 Mar 15;67(6):513-21.

Impact factor 8.674

**Coma M, Serenó L, Da Rocha-Souto B, Scotton T C, España J, Sánchez MB, Rodríguez M, Agulló J, Guardia-Laguarta C, García-Alloza M, Borrelli L A, Clarimón J, Lleó A, Bacskai B J, Saura C A, Hyman B T, Gómez-Isla T.**

Triflusul reduces dense-core plaque load, associated axonal alterations and inflammatory changes, and rescues cognition in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease.  
Neurobiol Dis. 2010 Jun;38(3):482-91.

Impact factor 5.121

**Saura C A.**

Presenilin/γ-secretase and inflammation  
Front Aging Neurosci. 2010 May 18;2:16

**Saura C A, Duñach M.**

Regulating the cleavage of γ-secretase for Alzheimer's disease therapeutics.  
Cell Science Reviews 2010 7(2).

**Rocher-Ros V, Marco S, Mao JH, Gines S, Metzger D, Chambon P, Balmain A, Saura C A.**

Presenilin modulates EGFR signaling and cell transformation by regulating the ubiquitin ligase Fbw7.  
Oncogene. 2010 May 20;29(20):2950-61.

Impact factor 7.414

**Barneda-Zahonero B, Miñano-Molina A, Badiola N, Fadó R, Xifró X, Saura C A, Rodríguez-Alvarez J.**

Bone morphogenetic protein-6 promotes cerebellar granule neurons survival by activation of the MEK/ERK/CREB pathway.  
Mol Biol Cell. 2009 Dec;20(24):5051-63.

Impact factor 6.188

**Miñano A, Xifró X, Pérez V, Barneda-Zahonero B, Saura C A, Rodríguez-Alvarez J.**

Estradiol facilitates neurite maintenance by a Src/Ras/ERK signalling pathway.  
Mol Cell Neurosci. 2008 Oct;39(2):143-51.

Impact factor 3.861

## BOOK CHAPTERS /CAPÍTULOS LIBRO/ CAPÍTOLS DE LLIBRE

**Saura C A.**

Bases moleculares de la enfermedad de Alzheimer. Alzheimer 2011. Prevención, Alzheimer, Mediterráneo: crisol de disciplinas. (2011). Chapter 1. Pages: 11-24. Publisher: Enfoque Editorial. ISBN: 13-978-84-938545-0-8

**Saura C A.**

Evolución del conocimiento en la etiopatología de la enfermedad de Alzheimer. Alzheimer 2010: Evolución humana y evolución del Alzheimer. (2010). Chapter 3. Pages: 61-75. Publisher: Aula Médica. Ed: M. Goñi Imízcoz and P. Martínez-Lage. ISBN-13: 978-84-7885-510-0.

## RESEARCH PROJECTS/ PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN/ PROJECTES D'INVESTIGACIÓ

**Title/ título/ títol:** Transcriptome Analysis of Alzheimer's Disease Transgenic Mice (TRANSCRIPTOMAD)

**Funded by/** financiado por/ finançat per: Ministerio de Ciencia e Innovación. SAF2009

**Duration/ duración/ duració:** 2011-2013

**Amount/ importe/ import:** 205.700 €

**Principal investigator/** investigador principal/ **investigador principal:** Carlos A. Saura Antolín

**Title/ título/ títol:** Nuevas Estrategias Terapéuticas en la Enfermedad de Alzheimer

**Funded by/** financiado por/ finançat per: Ministerio de Ciencia e Innovación. PET2008-0187

**Duration/ duración/ duració:** 2009-2011

**Amount/ importe/ import:** 67.760 €

**Principal investigator/** investigador principal/ **investigador principal:** José Aguilera Ávila

**Title/ título/ títol:** Memory Loss in Alzheimer's Disease: Underlying Mechanisms and Therapeutic Targets (MEMOSAD)

**Funded by/** financiado por/ finançat per: 7th Framework Programme (7FP)-Health. European Comission. FP7-200611

**Duration/ duración/ duració:** 2008-2011

**Amount/ importe/ import:** 320.000 €

**Principal investigator/** investigador principal/ **investigador principal:** Carlos A. Saura Antolín

**Title/ título/ títol:** Regulación por Presenilinas de la Función Sináptica de Neurexinas. Implicaciones en la Enfermedad de Alzheimer

**Funded by/** financiado por/ finançat per: Consejería de Innovación, Ciencia y Empresa. Junta de Andalucía. . P07-CVI-02943

**Duration/ duración/ duració:** 2008-2011

**Amount/ importe/ import:** 330.568 €

**Principal investigator/** investigador principal/ **investigador principal:** Francisco Gómez Scholl

**Title/ título/ títol:** Regulación de la Vía de Señalización de CREB Nuclear y Mitochondrial como Estrategia Terapéutica en Modelos Transgénicos de la Enfermedad de Alzheimer

**Funded by/** financiado por/ finançat per: Ministerio de Ciencia e Innovación. SAF2007-64115

**Duration/ duración/ duració:** 2008-2010

**Amount/ importe/ import:** 144.000 €

**Principal investigator/** investigador principal/ **investigador principal:** Carlos A. Saura Antolín

**Title/ título/ títol:** Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED)

**Funded by/** financiado por/ finançat per: Ministerio de Ciencia e Innovación. CB/06/05/0042

**Duration/ duración/ duració:** 2007-2012

**Amount/ importe/ import:** 50.000 €/year

**Principal investigator/** investigador principal/ **investigador principal:** José Rodríguez Alvarez

**Title/ título/ títol:** Regulation of Presenilin-Dependent Signaling Pathways in Skin Carcinogenesis

**Funded by/** financiado por/ finançat per: Fundació Marató TV3-2005. Referencia: 050710

**Duration/ duración/ duració:** 2006-2009

**Amount/ importe/ import:** 216.250 €

**Principal investigator/** investigador principal/ **investigador principal:** Carlos A. Saura Antolín

**Title/ título/ títol:** Study of the Role of ApoE and Cholesterol on Amyloid and Tau Pathology in an Alzheimer's Disease Mouse Model

**Funded by/** financiado por/ finançat per: Integrated Actions Program Greece-Spain. Ministerio de Educación y Ciencia. HG-2005-0001

**Duration/ duración/ duració:** 2006-2008

**Amount/ importe/ import:** 11.220 €

**Principal investigator/** investigador principal/ **investigador principal:** Carlos A. Saura Antolín

# 13

Group leader/ Coordinador del grupo/ Coordinador del grup

Patrocinio Vergara Esteras

Principal investigators/ Investigadores principales/ Investigadors principals

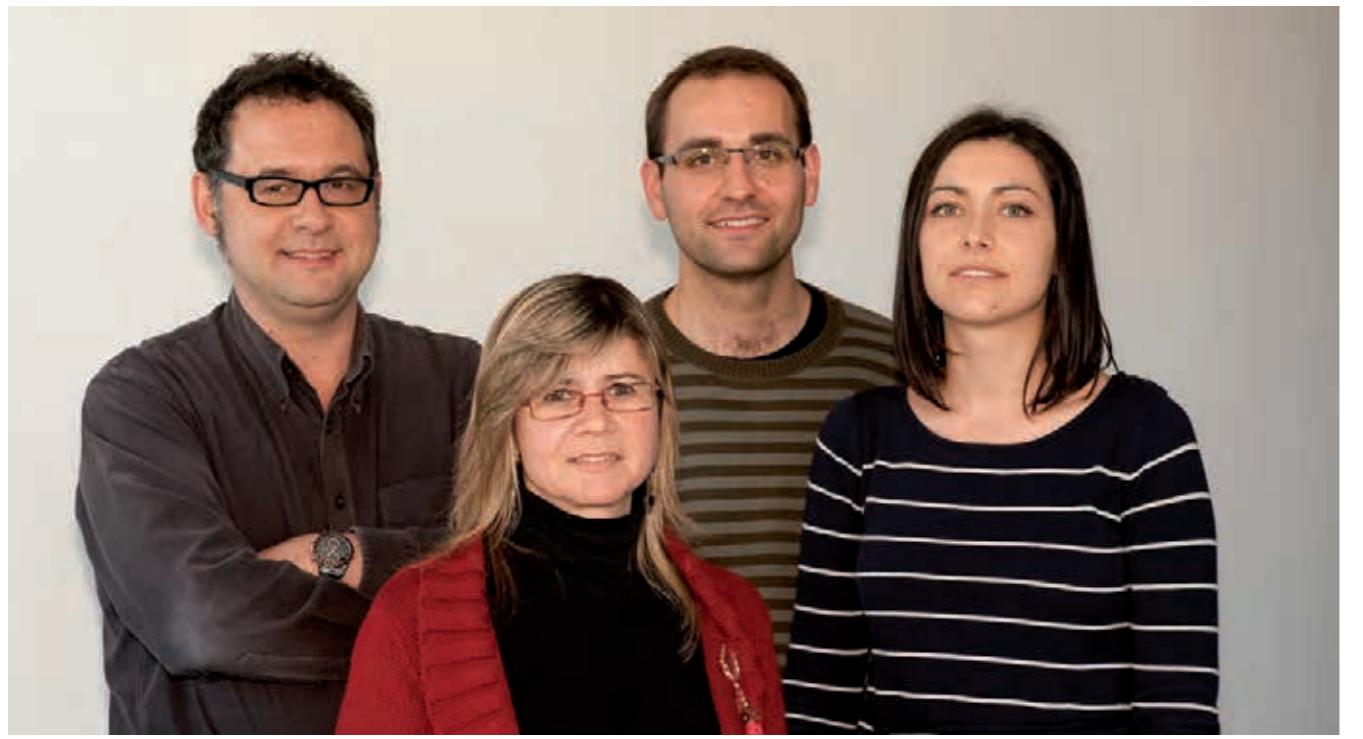
Marcel Jiménez Farrerons  
Vicente Martínez Perea &  
Patrocinio Vergara Esteras

## Research Group for the Study of Digestive Motility and its Alteration in Chronic diseases

Grupo de Investigación para el Estudio de la Motilidad Digestiva y su Alteración en las Enfermedades Crónicas/ Grup de Recerca per a l'Estudi de la Motilitat Digestiva i la Seva Alteració en les Malalties Cròniques

Ref: SGR2009-0708





## Neurogastroenterology

Neurogastroenterología  
Neurogastroenterologia

Principal investigator/ Investigador principal/ Investigador principal

Marcel Jiménez Farrerons  
Associate Professor/ Profesor titular de universidad numerario/ Professor titular d'universitat numerari

Group members/ Miembros del grupo/ Membres del grup

M<sup>a</sup> Teresa Martín Ibáñez  
Associate professor/ Profesora agregada laboral/ Professora agregada laboral

Patrocinio Vergara Esteras  
Professor/ Catedrática de universidad numeraria/ Catedràtica d'universitat numerària

### 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.

### 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.

### OBJETIVOS ESTRATÉGICOS

El objetivo de nuestra investigación se centra en el estudio de la motilidad gastrointestinal en condiciones fisiológicas y en varios estados patológicos. Nuestros estudios se realizan en tejidos humanos y en modelos animales de enfermedad. Nuestra línea de trabajo principal se basa en

el estudio de Neurogastroenterología desde diferentes puntos de vista incluyendo la neurotransmisión en el sistema nervioso entérico, la actividad de marcapasos y la relación entre el sistema inmune y el sistema nervioso entérico.

### PRINCIPALES LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

**Motilidad gastrointestinal:** Estudio de la motilidad gastrointestinal y su regulación hormonal y nerviosa. Estudios farmacológicos.

**Neurogastroenterología:** la función de marcapasos, relación entre las neuronas motoras y el músculo liso. Las células intersticiales de Cajal (ICC).

**Neurotransmisores gaseosos.** Papel del NO y el sulfídrico en la regulación de la motilidad gastrointestinal en el tejido normal como inflamado. Mecanismo de acción. Papel de Los inhibidores de la síntesis de NO y H2S.

**El síndrome del intestino irritable (SII).** Desarrollo de modelos animales para estudiar la alteración de la motilidad gastrointestinal en el SII. Enfoque farmacológico del tratamiento del SII.

**La enfermedad inflamatoria intestinal:** desarrollo de modelos animales para estudiar la alteración de la motilidad gastrointestinal en la inflamación intestinal. Farmacológica enfoque del tratamiento de patrones motores alterados durante la inflamación intestinal.

### OBJECTIUS ESTRATÈGICS

L' objectiu de la nostra recerca es centra en l'estudi de la motilitat gastrointestinal en condicions fisiològiques i en diversos estats patològics. Els nostres estudis es realitzen en teixits humans i en models animals de malaltia. La nostra recerca es basa en l'estudi de neurogastroenterologia des de diferents punts de vista incloent la Neurotransmissió en el sistema nerviós entèric, l'activitat de marcapassos i la relació entre el sistema immunitat i el sistema nerviós entèric.

### PRINCIPALS LÍNIES D'INVESTIGACIÓ

**Motilitat gastrointestinal:** Estudi de la motilitat gastrointestinal i la seva regulació hormonal i nerviosa. Estudis farmacològics.

**Neurogastroenterología:** Funció de marcapasos, relació entre les neurones motores i el múscul llis. Les cèl·lules intersticials de Cajal (ICC). Electrofisiologia.

**Neurotransmissors gasosos.** L'òxid nítric i el sulfídric. Regulació de la motilitat gastrointestinal en el teixit normal com inflamat. Mecanisme d'acció. Paper dels inhibidors de la síntesi de NO i H2S.

**La síndrome de l'intestí irritable (SII).** Desenvolupament de models animals per estudiar l'alteració de la motilitat gastrointestinal en el SII. Enfocament farmacològic del tractament del SII.

**La malaltia inflamatòria intestinal:** desenvolupament de models animals per estudiar l'alteració de la motilitat gastrointestinal en la inflamació intestinal. Enfocament farmacològic del tractament de patrons motors alterats durant la inflamació intestinal.

### PUBLICATIONS/ PUBLICACIONES/ PUBLICACIONES

**Jimenez M.**

Role of peg and socket junctions in stretch coupling in intestinal smooth muscle. Anat Rec. 2011 Jun;294(6):929-30. Impact factor 1.400

**Gil V, Gallego D, Jiménez M.**

Effects of inhibitors of hydrogen sulphide synthesis on rat colonic motility. Br J Pharmacol. 2011 Sep;164(2b):485-98. Impact factor 4.925

**Gallego D, Gil V, Aleu J, Martinez-Cutillas M, Clavé P, Jimenez M.**

Pharmacological characterization of purinergic inhibitory neuromuscular transmission in the human colon. Neurogastroenterol Motil. 2011 Aug;23(8):792-e338. Impact factor 3.349

**Huizinga JD, Martz S, Gil V, Wang XY, Jimenez M, Parsons S.**

Two independent networks of interstitial cells of cajal work cooperatively with the enteric nervous system to create colonic motor patterns. Front Neurosci. 2011;5:93.

**Farré R, Blondeau K, Clement D, Vicario M, Cardozo L, Vieth M, Mertens V, Pauwels A, Silny J, Jimenez M, Tack J, Sifrim D.**

Evaluation of oesophageal mucosa integrity by the intraluminal impedance technique Gut. 2011 Jul;60(7):885-92. Impact factor 10.614

**Lecea B, Gallego D, Farré R, Opazo A, Aulí M, Jiménez M, Clavé P.**

Regional functional specialization and inhibitory nitrenergic and nonnitrenergic conneurotransmission in the human esophagus Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2011 May;300(5):G782-94. Impact factor 3.522

**Opazo A, Lecea B, Gil V, Jiménez M, Clavé P, Gallego D.** Specific and complementary roles for nitric oxide and ATP in the inhibitory motor pathways to rat internal anal sphincter Neurogastroenterol Motil. 2011 Jan;23(1):e11-25. Impact factor 3.349

**Gallego D, Aulí M, Aleu J, Martínez E, Rofes L, Martí-Ragué J, Jiménez M, Clavé P.**

Effect of otilonium bromide on in vitro motor patterns in the human sigmoid colon. Neurogastroenterol Motil. 2010 Jun;22(6):e180-91. Impact factor 3.349

**Gil V, Gallego D, Grasa L, Martín MT, Jiménez M.**

Purinergic and nitrenergic neuromuscular transmission mediates spontaneous neuronal activity in the rat colon. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2010 Jul;299(1):G158-69. Impact factor 3.522

**Jimenez M.**

Hydrogen sulfide as a signaling molecule in the enteric nervous system.

Neurogastroenterol Motil. 2010 Nov;22(11):1149-53.  
Impact factor 3.349

**Wang XY, Albertí E, White EJ, Mikkelsen HB, Larsen JO, Jiménez M, Huizinga JD.**

Igf1R+/CD34+ immature ICC are putative adult progenitor cells, identified ultrastructurally as fibroblast-like ICC in Ws/Ws rat colon. J Cell Mol Med. 2009 Sep;13(9B):3528-40.  
Impact factor 4.608

**Grasa L, Gil V, Gallego D, Martín MT, Jiménez M.**

P2Y1 receptors mediate inhibitory neuromuscular transmission in the rat colon. Br J Pharmacol. 2009 Nov;158(6):1641-52.  
Impact factor 5.204

**Opazo A, Lecea B, Admella C, Fantova MJ, Jiménez M, Martí-Ragué J, Clavé P.**

A comparative study of structure and function of the longitudinal muscle of the anal canal and the internal anal sphincter in pigs Dis Colon Rectum. 2009 Nov;52(11):1902-11.  
Impact factor 2.819

**Gallego D, Vanden Berghe P, Farré R, Tack J, Jiménez M.**

P2Y1 receptors mediate inhibitory neuromuscular transmission and enteric neuronal activation in small intestine. Neurogastroenterol Motil. 2008 Feb;20(2):159-68.  
Impact factor 3.349

**Gallego D, Gil V, Aleu J, Aulí M, Clavé P, Jiménez M.**

Purinergic and nitrergic junction potential in the human colon. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2008 Sep;295(3):G522-33.  
Impact factor 3.522

**Gallego D, Clavé P, Donovan J, Rahmati R, Grundy D, Jiménez M, Beyak MJ.**

The gaseous mediator, hydrogen sulphide, inhibits in vitro motor patterns in the human rat and mouse colon and jejunum Neurogastroenterol Motil. 2008 Dec;20(12):1306-16.  
Impact factor 3.349

**Aulí M, Martínez E, Gallego D, Opazo A, Espín F, Martí-Gallostra M, Jiménez M, Clavé P.**

Effects of excitatory and inhibitory neurotransmission on motor patterns of human sigmoid colon in vitro. Br J Pharmacol. 2008 Dec;155(7):1043-55.  
Impact factor 4.902

## RESEARCH PROJECTS/ PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN/ PROJECTES D'INVESTIGACIÓ

**Title/ título/ títol: Papel del Sulfídrico (H2S) como Neuromodulador de la Motilidad Intestinal.**

**Interacciones con la Vía Nitrégica y Purinérgica**

Funded by/ financiado por/ finançat per: Subdirección General de proyectos de Investigación.  
Duration/ duración/ duració: 2010- 2012

Amount/ importe/ import: 75.000 €

Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal: Marcelo Jiménez Farrerons

**Title/ título/ títol: Grup de Recerca per a l'Estudi de la Motilitat Digestiva i la seva Alteració en les Malalties Cròniques**

Funded by/ financiado por/ finançat per: Generalitat de Catalunya. Direcció General de Recerca

Duration/ duración/ duració: 2009-2013

Amount/ importe/ import: 46.800 €

Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal: Patrocini Vergara Esteras

**Title/ título/ títol: Proyecto de Investigación Biomédica en Red: Nodo del Ciberehd (Enfermedades Hepáticas y Digestivas)**

Funded by/ financiado por/ finançat per: Instituto de Salud Carlos III

Duration/ duración/ duració: 2007-2012

Amount/ importe/ import: 80.000 €

Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal: Pere Clavé Civit

**Title/ título/ títol: Mecanismos Intercelulares Implicados en la Relajación de la Musculatura Lisa Intestinal Humana y sus Alteraciones en las Neuropatías Intrínsecas**

Funded by/ financiado por/ finançat per: Dirección General de Investigación

Duration/ duración/ duració: 2007- 2009

Amount/ importe/ import: 75.000 €

Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal: Marcelo Jiménez Farrerons

**Title/ título/ títol: Grup de Recerca per a l'Estudi de la Motilitat Gastrointestinal**

Funded by/ financiado por/ finançat per: Comissionat per a Universitats i Recerca

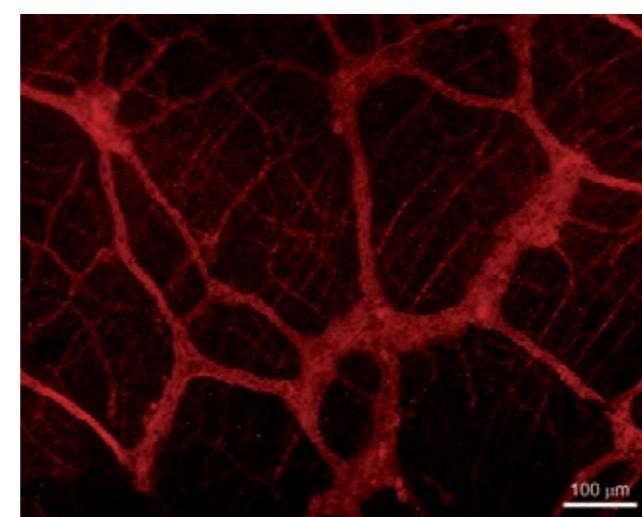
Duration/ duración/ duració: 2006-2008

Amount/ importe/ import: 26.600 €

Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal: Patrocini Vergara Esteras

The intestine also "think": the enteric nervous system/ El intestino también "piensa": el sistema nervioso entérico/

L'intestí també "pensa": el sistema nerviós entèric



## Neuroinmunogastroenterology and Gut Microbiota

Group members/ Miembros del grupo/ Membres del grup  
**Mònica Aguilera Pujabé**  
Ph.D. student (FPI)/ Becaria de investigación (FPI)/ Becària d'Investigació (FPI)

Principal investigators/ Investigadores principales/ Investigadors principals

**Vicente Martínez Perea**  
Associate professor/ Profesor titular de universidad numerario/ Professor titular d'universitat numeràri

**Patrocini Vergara Esteras**  
Professor/ Catedrática de universidad numeraria/ Catedràtica d'universitat

Emma Martínez Pérez  
Research technician (IE)/ Técnica especialista de apoyo a la investigación (IE)/ Tècnica especialista de suport a la recerca (IE)

**Juan Antoni Fernández Blanco**  
Ph.D. student/ Becario de investigación/ Becari d'Investigació

**Ferran Jardí Pujol**  
Ph.D. student/ Becario de investigación/ Becari d'Investigació

## STRATEGIC OBJECTIVES

Our research interests are focussed on the field of enteric neurosciences, particularly on the study of neuro-immune interactions within the gastrointestinal tract, including interactions with gut commensal microbiota. Our final goal is to understand the pathophysiological mechanisms that underlay human functional and inflammatory gastrointestinal disorders and to identify and characterize potential sites and targets for intervention.

We have a multidisciplinary approach that integrates in vivo work in animal models with cellular/molecular techniques.

## MAIN RESEARCH LINES

- Development and characterization of animal models of gastrointestinal disorders: Inflammatory Bowel Disease and Irritable Bowel Syndrome.
- Implications of mast cells in the neuro-endocrine control in inflammatory and allergy-related gastrointestinal disorders.
- Mast cells and neuronal remodelling within the gastrointestinal tract.
- Mechanisms and pharmacology of visceral pain arising from the gut.
- Intestinal microbiota: Relationship with visceral sensory mechanisms and intestinal barrier function.
- Brain-gut axis: Effects of stress on gastrointestinal function.

## OBJETIVOS ESTRATÉGICOS

Nuestros intereses en investigación se centran en el campo de la neurogastroenterología (neurociencias entéricas), en particular en el estudio de las interacciones neuro-inmunes en el tracto gastrointestinal, incluyendo las interacciones con la microbiota comensal del intestino. Nuestro objetivo último es comprender los mecanismos fisiopatológicos básicos de los trastornos funcionales e inflamatorios gastrointestinales en la especie humana, con la finalidad de identificar y caracterizar dianas potenciales de intervención terapéutica. Para ello, seguimos un enfoque multidisciplinar en el que se integran los trabajos *in vivo* en modelos animales con estudios moleculares y de biología celular.

## PRINCIPALES LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

- Desarrollo y caracterización de modelos animales de trastornos gastrointestinales: enfermedad inflamatoria intestinal y síndrome de intestino irritable.
- Implicaciones de los mastocitos en la fisiopatología de los trastornos gastrointestinales inflamatorios y relacionados con alergias alimentarias.
- Mastocitos y remodelación neuronal en el tracto gastrointestinal.
- Mecanismos y farmacología del dolor visceral de origen intestinal.
- Microbiota intestinal: Relación con mecanismos sensoriales viscerales y con la función barrera intestinal.
- Eje sistema nervioso central-tracto gastrointestinal: Efectos del estrés sobre la función gastrointestinal.

## OBJECTIUS ESTRATÈGICS

Els nostres interessos en recerca se centren en el camp de la neurogastroenterologia (neurociències entèriques), en particular en l'estudi de les interaccions neuroimmunitàries en el tracte gastrointestinal, incloent les interaccions amb la microbiota comensal de l'intestí. El nostre objectiu final és comprendre els mecanismes fisiopatòlgics bàsics dels trastorns funcionals i inflamatoris gastrointestinals a l'espècie humana, amb la finalitat d'identificar i caracteritzar dianes potencials d'intervenció terapèutica. Per aconseguir aquest objectius seguim un enfocament multidisciplinari, en el qual s'integren treballs *in vivo* en models animals amb estudis moleculars i de biologia cel·lular.

## PRINCIPALS LÍNIES D'INVESTIGACIÓ

- Desenvolupament i caracterització de models animals de trastornos gastrointestinals: malaltia inflamatòria intestinal i síndrome d'intestí irritable.
- Implicacions dels mastòcits a la fisiopatologia dels trastornos gastrointestinals inflamatoris i relacionats amb al·lèrgies alimentaries.
- Mastòcits i remodelació neuronal en el tracte gastrointestinal.
- Mecanismes i farmacologia del dolor visceral d'origen intestinal.
- Microbiota intestinal: Relació amb mecanismes

sensorials viscerales i amb la funció barrera intestinal.

- Eix sistema nerviós central-tracte gastrointestinal: Efectes de l'estrés sobre la funció gastrointestinal.

## PUBLICATIONS/ PUBLICACIONES/ PUBLICACIONES

Aller MA, Martínez V, Corcuera MT, Benito J, Traver E, Gómez-Aguado F, Vergara P, Arias J.

Liver impairment after portacaval shunt in the rat: The loss of protective role of mast cells?  
Acta Histochem. 2011 Sep 19.  
Impact factor 1.735

Fernández-Blanco JA, Barbosa S, Sánchez de Medina F, Martínez V, Vergara P.

Persistent epithelial barrier alterations in a rat model of postinfectious gut dysfunction.  
Neurogastroenterol Motil. 2011 Nov;23(11): 523-33.  
Impact factor 3.349

Aller MA, García-Domínguez J, Vergara P, Arias J.

Mast cells in wound-healing cholestatic liver response.  
Burns. 2010 Mar; 36(2):292-4.  
Impact factor 1.718

Terán-Ventura E, Roca M, Martín MT, Abarca ML, Martínez V, Vergara P.

Characterization of Housing-Related Spontaneous Variations of Gut Microbiota and Expression of Toll-Like Receptors 2 and 4 in Rats.  
Microb Ecol. 2010 Oct;60(3):691-702.  
Impact factor 2.875

Traver E, Torres R, de Mora F, Vergara P.

Mucosal mast cells mediate motor response induced by chronic oral exposure to ovalbumin in the rat gastrointestinal tract.  
Neurogastroenterol Motil. 2010; 22(1): 34-43.  
Impact factor 3.349

Jorge E, Fernández JA, Torres R, Vergara P, Martín MT.

Functional changes induced by psychological stress are not enough to cause intestinal inflammation in Sprague-Dawley rats.  
Neurogastroenterol Motil. 2010; 22(8): 241-50.  
Impact factor 3.349

Moquillaza LM, Aller MA, Nava MP, Santamaría L, Vergara P, Arias J.

Partial hepatectomy, partial portal vein stenosis and mesenteric lymphadenectomy increase splanchnic mast cell infiltration in the rat.  
Acta Histochem. 2010 Jul;112(4):372-82.  
Impact factor 1.735

Phillips BD, Martin CM, Kang D, Larsson H, Lindström EA, Martínez V, Blackshaw LA.

Role of TRPV1 in high-threshold rat colonic splanchnic afferents is revealed by inflammation. Neurosci Lett. 2009; 459(2):57-61.  
Impact factor 2.055

Brusberg M, Arvidsson S, Kang D, Larsson H, Lindström EA, Martínez V.

CB1 receptors mediate the analgesic effects of cannabinoids on colorectal distension-induced visceral pain in rodents.  
J Neurosci. 2009; 29(5):1554-64.  
Impact factor 7.271

Ravnefjord A, Brusberg M, Kang D, Bauer U, Larsson H, Lindström EA, Martínez V.

Involvement of the transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) in the development of acute visceral hyperalgesia during colorectal distension in rats.  
Eur J Pharmacol. 2009; 611(1-3):85-91.  
Impact factor 2.787

Martínez V, Melgar S.

Lack of colonic-inflammation-induced acute visceral hypersensitivity to colorectal distension in Na<sup>v</sup>1.9 knockout mice.  
Eur J Pain. 2008; 12(7):934-44.  
Impact factor 3.819

Melgar S, Engström K, Jägervall A, Martínez V.

Psychological stress reactivates dextran sulfate sodium-induced chronic colitis in mice.  
Stress 2008; 11(5):348-62.  
Impact factor 2.553

Porras M, Martín MT, Terán E, Mourelle M, Vergara P.

The nitric oxide donor LA-419 [S-(6-Nitro-oxi-hexahydro-furo[3,2-b]furan-3-1-il)thioacetate] prevents intestinal dysmotility, bacterial translocation, and inflammation in a rat model of enteritis.  
J Pharmacol Exp Ther. 2008; 324(2):740-8.  
Impact factor 4.017

Silva MA, Jury J, Porras M, Vergara P, Perdue MH.

Intestinal epithelial barrier dysfunction and dendritic cell redistribution during early stages of inflammation in the rat: role for TLR-2 and -4 blockage.  
Inflamm Bowel Dis. 2008; 14(5):632-44.  
Impact factor 4.613

## RESEARCH PROJECTS/ PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN/ PROJECTES D'INVESTIGACIÓ

Title/ título/ títol: Proyecto Dendria - Soluciones

Innovadoras para acelerar la Identificación y Desarrollo de Fármacos en Patologías del Sistema Nervioso.

Subproyecto: Optimización de Sistemas de Administración Central y Evaluación de Efectos Farmacodinámicos en el Uso de siRNAs para el Tratamiento de Procesos Nerviosos Degenerativos.

Funded by/ financiado por/ finançat per: Ministerio de Ciencia e Innovación – Centro para el Desarrollo Tecnológico Industrial (CDTI) - Consorcios Estratégicos Nacionales en Investigación Técnica (CENIT) Sylentis S.A.U.  
Duration/ duración/ duració: 2010-2013  
Amount/ importe/ import: 170.000 €

Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal: Vicente Martínez Perea

Title/ título/ títol: Diferenciación Mastocitaria y Regulación Nerviosa Intestinal: Función del NGF e Implicaciones en el Síndrome del Intestino Irritable y el Ileo Postoperatorio

Funded by/ financiado por/ finançat per: Ministerio de Ciencia e Innovación  
Duration/ duración/ duració: 2010-2013  
Amount/ importe/ import: 121.000 €

Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal: Patrocinio Vergara Esteras

Title/ título/ títol: Influencia de la Microbiota Intestinal en los Mecanismos Nociceptivo Viscerales y la Función Barrera Intestinal

Funded by/ financiado por/ finançat per: Ministerio de Ciencia e Innovación  
Duration/ duración/ duració: 2010-2012  
Amount/ importe/ import: 94.380 €  
Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal: Vicente Martínez Perea

Title/ título/ títol: Grup de Recerca per a l'Estudi de la Motilitat Digestiva i la seva Alteració en Malalties Cròniques

Funded by/ financiado por/ finançat per: Departament d'Universitats, Recerca i Societat de la Informació  
Duration/ duración/ duració: 2009-2014  
Amount/ importe/ import: 46.800 €  
Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal: Patrocinio Vergara Esteras

Title/ título/ títol: Programa de Autoevaluación para Laboratorios de Diagnóstico Sanitario en Animales de Experimentación

Funded by/ financiado por/ finançat per: Ministerio de Ciencia e Innovación  
Duration/ duración/ duració: 2009-2014  
Amount/ importe/ import: 65.000 €  
Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal: Patrocinio Vergara Esteras

Title/ título/ títol: Función de los Mastocitos en la Remodelación Nerviosa Implicada en el Componente Motor-secretor de la Respuesta Defensiva Intestinal

Funded by/ financiado por/ finançat per: Ministerio de Educación y Ciencia  
Duration/ duración/ duració: 2007-2010  
Amount/ importe/ import: 125.840 €  
Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal: Patrocinio Vergara Esteras

# Others Research Groups

otros grupos de investigación/ altres grups de recerca

## Principal Investigators

Investigadores Principales/ Investigadors Principals

Albert Badia Sancho &  
M. Victòria Clos Guillén  
*Neuropharmacology Group*/ Grupo de  
Neurofarmacología/ Grup de Neurofarmacologia

Ferran Balada i Nicolau  
*Neuroendocrine Bases of Behavior*/ Bases  
Neuroendocrinas de la Conducta/ *Bases*  
*Neuroendocrines de la Conducta*

Rosa Maria Escorihuela  
Agulló  
*Lifestyles and Mental Health*/ Estilos de Vida y Salud  
Mental/ *Estils de Vida i Salut Mental*

Elena Galea Rodríguez  
de Velasco  
*Astrocyte Plasticity*/ Plasticidad Astrocitaria/  
Plasticitat Astrocitària

Marc Pallarès Año  
*Neuroesterooids and Behavior*/ Neuroesteroides y  
Comportamiento/ *Neuroesteroïdes i Comportament*

Olga Pol Rigau  
*Molecular Neuropharmacology*/ Neurofarmacología  
Molecular/ *Neurofarmacologia Molecular*

Mercedes Unzeta López  
*Contribution of Oxidases Involved in Oxidative Stress in  
Alzheimer's Disease*/ Contribución de las Oxidasas en  
el Estrés Oxidativo Implicado en la Enfermedad de  
Alzheimer/ *Contribució de les Oxidases en l'Estrès  
Oxidatiu Implicat en la Malaltia d'Alzheimer*

Elisabet Vila Calsina  
*Vascular Pharmacology*/ Farmacología Vascular/  
Farmacologia Vascular



### Neuropharmacology Group

Grupo de Neurofarmacología/  
Grup de Neurofarmacologia

Principal investigators/  
Investigadores principales/  
Investigadors principals

Albert Badia Sancho  
Professor/ Profesor emérito/  
Professor emèrit

M. Victòria Clos Guillén  
Professor/ Catedrática de  
universidad numeraria/  
Catedràtica d'universitat  
numerària.

Group members/ Miembros del  
grupo/ Membres del grup

Belén Pérez Fernández  
Assistant professor/ Profesora  
asociada laboral/ Professora  
associada laboral.

Miriam Ratia García Research  
technician/ Técnica especialista de  
apoyo a la investigación/ Tècnica  
especialista de suport a la recerca.

Júlia Relat Pardo Ph.D.  
Student/ Estudiante de doctorado/  
Estudiant de doctorat

#### STRATEGIC OBJECTIVES

The main goal of the Neuropharmacology Grup is to study the activity and functions of Acetylcholinesterase (AChE) and its inhibition by acetylcholinesterase inhibitors, currently, the most successful treatment for Alzheimer disease. Considering the mechanism of action for the acetylcholinesterase inhibitors (AChEI), they are expected only to temporarily mitigate some of the symptoms. However, some clinical studies have shown that AChEI not only are able to increase ACh viability in AD patients but also could act as modifying-disease drugs. On the other hand, AChE occurs in neuronal and non-neuronal tissue developing non-canonical functions as well. These non-catalytic functions are involved in morphogenesis, hematopoiesis, osteogenesis, apoptosis, and in neurogenesis. These functions have been ascribed to a two variant of AChE: 'Synaptic'

AChE-S a membrane multimeric enzyme and the soluble monomeric 'readthrough' AChE-R. In general, both AChE isoforms are inducible by neural injury or by cholinesterase inhibitors, however, the expression of AChE-R appears to be related to neuroprotection and repair, whereas AChE-S is more highly associated with injury and increasing neurotoxicity. Accordingly, the main aim of the present project is to analyze the effect of AChE inhibitors (huprines and heterodimers) on the two variants of AChE (-S and -R) expression under different experimental conditions and approaches, *in vivo* and *in vitro*, taking into account both neurotoxic and neurogenesis process. This objective will allow us to go more deeply into the mechanism of action of AChEIs and also to get additional information about role and functions of AChE isoforms.  
On the other had, and in colaboration with the Chemical

Pharmaceutic group of Faculty of Pharmacy at Barcelona University, we characterize the pharmacological profile of new heterodimers compound with multitarged functions, related all of them to the neuropathological factors involved in the Alzheimer disease.

#### MAIN RESEARCH LINES

##### Neuropharmacology of neurodegenerative disorders:

- Cholinergic system in the development of Alzheimer's disease: Role of different AChE variants and anticholinesterasic drugs in neurogenesis and neurodegeneration processes.
- Pharmacological evaluation of new multifunctional drugs.

#### OBJETIVOS ESTRATÉGICOS

El principal objetivo del Grupo de Neurofarmacología es el estudio de la actividad y funciones de la Acetilcolinesterasa (AChE) y su inhibición mediante inhibidores de la acetilcolinesterasa, ya que hasta el momento representan el tratamiento más exitoso de la enfermedad de Alzheimer. Considerando el mecanismo de acción de los inhibidores de acetilcolinesterasa (IAChE), se espera que puedan mitigar sólo temporalmente algunos de los síntomas. Sin embargo, algunos estudios clínicos han puesto de manifiesto que los IAChE no sólo incrementan la disponibilidad de la ACh en los enfermos de Alzheimer sino que pueden actuar como modificadores de la enfermedad. Por otro lado, la AChE se encuentra en el tejido neuronal y no neuronal desarrollando también funciones no canónicas. Estas funciones no catalíticas están implicadas en la morfogénesis, hematopoyesis, osteogénesis, apoptosis y en la neurogénesis. Estas funciones se han ascrrito a dos variantes de la ACh: "sináptica" AChE-S una enzima de membrana y multimérica y a la ACh-R "readthrough" soluble y monomérica. En general, ambas isoformas de AChE son inducibles por lesiones neuronales o por IAChE; sin embargo, la expresión de AChE-R parece estar relacionada con la neuroprotección y reparación, mientras AChE-S está asociada de forma mayoritaria con lesiones y aumento de la neurotoxicidad. De acuerdo con esto, el principal objetivo del presente proyecto es analizar el efecto de los nuevos IAChE (huprinas y heterodimeros) sobre la expresión de las dos variantes de AChE (-S y -R) en diferentes condiciones experimentales y aproximaciones *in vitro* e *in vivo*, teniendo en cuenta los procesos neurotóxico y neurogénico. El objetivo nos permitirá profundizar en el mecanismo de acción de los IAChE y obtener información adicional sobre el papel y las funciones de las isoformas de la AChE.

Por otro lado, y en colaboración con el grupo de Química Farmacéutica de la Facultad de farmacia de la Universidad de Barcelona, realizamos la caracterización del perfil farmacológico de nuevos compuestos heterodiméricos con funciones multidiana, relacionadas todas ellas con los factores neuropatológicos característicos de la enfermedad de Alzheimer.

#### PRINCIPALES LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

##### Neurofarmacología de los trastornos neurodegenerativos:

- Sistema colinérgico en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer: papel de las diferentes variantes de AChE y fármacos anticolinesterásicos en la neurogénesis y los procesos de neurodegeneración.
- La evaluación farmacológica de nuevos fármacos multifuncionales.

#### OBJECTIUS ESTRATÈGICS

El principal objectiu del Grup de Neurofarmacologia és l'estudi de l'activitat i funcions de la acetilcolinesterasa (ACHE) i la seva inhibició mitjançant inhibidors d'aquest enzim, ja que fins ara representen el tractament més reeixit de la malaltia d'Alzheimer. Considerant el mecanisme d'acció dels inhibidors d'acetilcolinesterasa (IAChE), s'esperava que poguessin tant sols mitigar temporalment alguns dels símptomes. No obstant això, estudis clínics han posat de manifest que els AChE no només incrementen la disponibilitat de la ACh en els malats d'Alzheimer sinó que poden actuar com a modificadors de la malaltia. D'altra banda, la AChE es troba en teixit neuronal i no neuronal desenvolupant també funcions no canòniques. Aquestes funcions no catalítiques estan implicades en la morfogènesi, hematopoièsi, osteogènesi, apoptosis i en la neurogènesi. Aquestes funcions s'han relacionat amb dues variants de la ACh: "sinàptica" ACHE-S un enzim de membrana (multimèrica) i a la ACh-R "readthrough" soluble i monomèrica. En general, ambdues isoformes de ACHE són induïbles per lesions neuronals o per IAChE, però, l'expressió de ACHE-R sembla estar relacionada amb la neuroprotecció i reparació, mentre ACHE-S està associada de forma majoritària amb lesions i augment de la neurotoxicitat. D'acord amb això, el principal objectiu del nostre projecte és analitzar l'efecte dels nous IAChE (huprinas i heterodímers) sobre l'expressió de les dues variants de ACHE (-S i -R) en diferents condicions experimentals i aproximacions *in vitro* i *in vivo*, tenint en compte els processos neurotóxic i neurogènic. L'objectiu ens permetrà aprofundir en el mecanisme d'acció dels IAChE i obtenir informació addicional sobre el paper i les funcions de les isoformes de la ACHE. D'altra banda, i en col·laboració amb el grup de Química Farmacèutica de la Facultat de farmàcia de la Universitat de Barcelona, estem realitzant la caracterització del perfil farmacològic de nous compostos heterodímerts amb funcions multidiana, relacionades totes elles amb els factors neuropatològics característics de la malaltia de Alzheimer.

#### PRINCIPALS LÍNIES D'INVESTIGACIÓ

##### Neurofarmacología dels trastorns neurodegeneratius:

- Sistema colinèrgic en el desenvolupament de la malaltia d'Alzheimer: paper de les diferents variantes de AChE i fàrmacs anticolinesteràsics en la neurogènesi i els processos de neurodegeneració.
- L'avaluació farmacològica de nous fàrmacs multifuncionals.

#### PUBLICATIONS/ PUBLICACIONES/ PUBLICACIONS.

**Muñoz-Torrero D, Pera M, Relat J, Ratia M, Galdeano C, Viayna E, Sola I, Formosa X, Camps P, Badia A, Victòria Clos M.**  
Expanding the Multipotent Profile of Huprine Tacrine Heterodimers as Disease-Modifying Anti-Alzheimer Agents. *Neurodegener Dis.* 2011. Impact factor 3.791

**Viayna E, Gómez T, Galdeano C, Ramírez L, Ratia M, Badia A, Clos MV, Verdaguer E, Junyent F, Camins A, Pallàs M, Bartolini M, Mancini F, Andrisano V, Arce MP, Rodríguez-Franco MI, Bidon-Chanal A, Luque FJ, Camps P, Muñoz-Torrero D.**  
Novel huprine derivatives with inhibitory activity toward beta-amyloid aggregation and formation as disease-modifying anti-alzheimer drug candidates. *ChemMedChem.* 2010 Nov 8;5(11):1855-70. Impact factor 1.603

**Ratia M, Giménez-Llort L, Camps P, Muñoz-Torrero D, Clos MV, Badia A.**  
Behavioural effects and regulation of PKC $\alpha$  and MAPK by huprine X in middle aged mice. *Pharmacol Biochem Behav.* 2010 Jun;95(4):485-93. Impact factor 2.624

**Hedberg MM, Clos MV, Ratia M, Gonzalez D, Lithner CU, Camps P, Muñoz-Torrero D, Badia A, Giménez-Llort L, Nordberg A.**  
Effect of huprine X on beta-amyloid, synaptophysin and alpha7 neuronal nicotinic acetylcholine receptors in the brain of 3xTg-AD and APPswe transgenic mice. *Neurodegener Dis.* 2010;7(6):379-88. Impact factor 3.791

**Camps P, Formosa X, Galdeano C, Gómez T, Muñoz-Torrero D, Ramírez L, Viayna E, Gómez E, Isambert N, Lavilla R, Badia A, Clos MV, Bartolini M, Mancini F, Andrisano V, Bidon-Chanal A, Huertas O, Dafni T, Luque FJ.**  
Tacrine-based dual binding site acetylcholinesterase inhibitors as potential disease-modifying anti-Alzheimer drug candidates. *Chem Biol Interact.* 2010 Sep 6;187(1-3):411-5. Impact factor 2.832

**Camps P, Formosa X, Galdeano C, Gómez T, Muñoz-Torrero D, Ramírez L, Viayna E, Gómez E, Isambert N, Lavilla R, Badia A, Clos MV, Bartolini M, Mancini F, Andrisano V, Bidon-Chanal A, Huertas O, Dafni T, Luque FJ.**  
Pyranol[3,2-c]quinoline-6-chlorotacrine hybrids as a novel family of acetylcholinesterase- and beta-amyloid-directed anti-Alzheimer compounds. *J Med Chem.* 2009 Sep 10;52(17):5365-79. Impact factor 5.207

**Pera M, Martínez-Otero A, Colombo L, Salmona M, Ruiz-Molina D, Badia A, Clos MV.**  
Acetylcholinesterase as an amyloid enhancing factor in PrP82-146 aggregation process. *Mol Cell Neurosci.* 2009 Feb;40(2):217-24. Impact factor 3.861

**Camps P, Formosa X, Galdeano C, Gómez T, Muñoz-Torrero D, Scarpellini M, Viayna E, Badia A, Clos MV, Camins A, Pallàs M, Bartolini M, Mancini F, Andrisano V, Estelrich J, Lizondo M, Bidon-Chanal A, Luque FJ.**  
Novel donepezil-based inhibitors of acetyl- and butyrylcholinesterase and acetylcholinesterase-induced beta-amyloid aggregation. *J Med Chem.* 2008 Jun 26;51(12):3588-98. Impact factor 5.207

#### RESEARCH PROJECTS/ PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN/ PROJECTES D'INVESTIGACIÓ

**Title/ título/ títol:** Effects of Acetylcholinesterase Inhibitors (Huprines and Heterodimers) on Neurotoxic and Neurogenic Process in Vivo and in Vitro: Role Of AChE-S and AChE-R Isoforms.

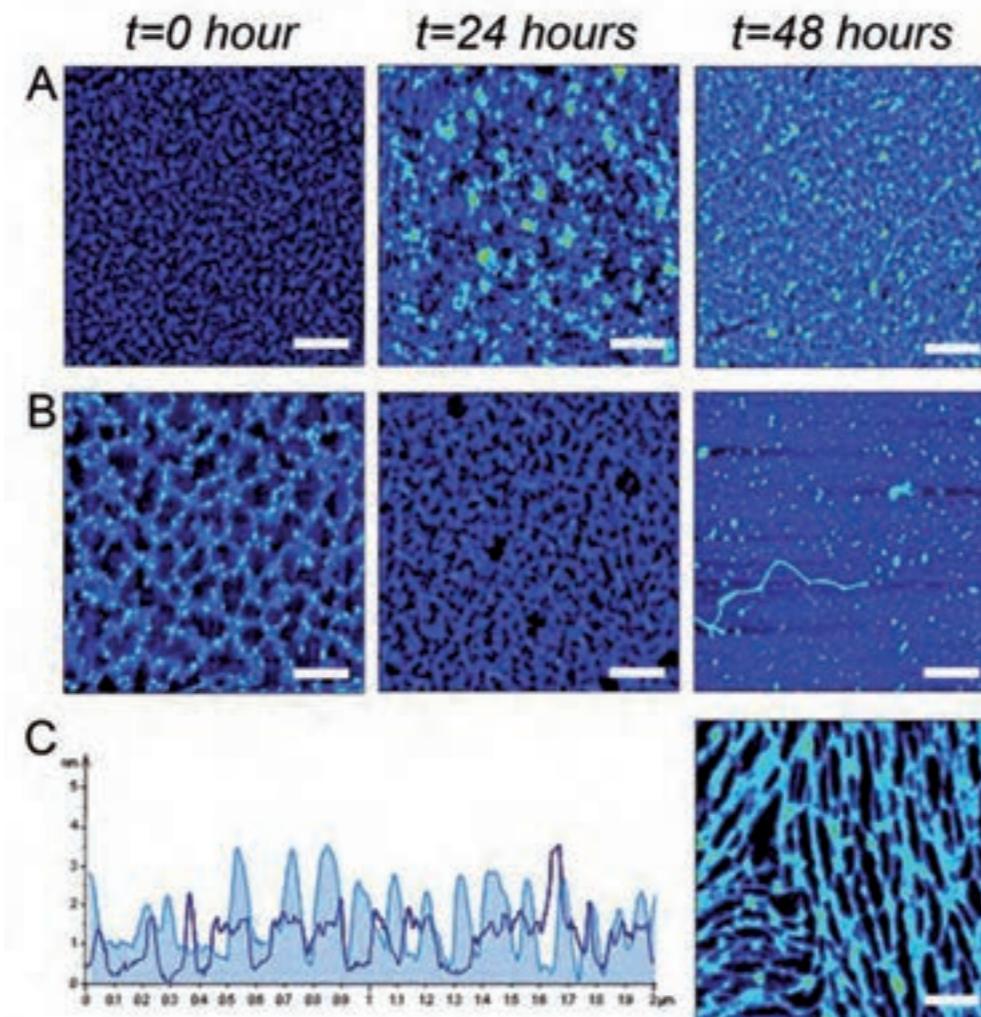
**Funded by/ financiado por/ finançat per:** Ministerio de Educación e Innovación.

**Duration/ duración/ duració:** 2009-2012.

**Amount/ importe/ import:** 121.000 €

**Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal:** M. Victòria Clos Guillén.

AFM images of PrP82-146 incubated in the absence of AChE, control samples (a) and in the presence of AChE (b). Incubation of 48 hours of PrP82-146 with AChE in the presence of Propidium iodide is shown in (c) as well as profile extraction of image B (t=0h) blue line and C (t=48h) shaded line. Scale bars are 400 nm for all images. Zscale is the same for all images (8 nm)./ Imágenes de Microscopio de Fuerza Atómica de PrP82-146 incubado en ausencia de AChE, muestras control (A) i en presencia de AChE (2,5  $\mu$ M) (B). Incubación durante 48 horas de PrP82-146 en presencia de AChE (2,5  $\mu$ M) y yoduro de propidio (100  $\mu$ M) (C). El gráfico representa el perfil de extracción de la imagen B (t = 0 h) con la línea azul i el de la imagen C (t = 48 h) con la línea sombreada. Las barras son de 400 nm para todas las imágenes.



La escala Z es la misma para todas las imágenes (8 nm)./ Imatges de Microscopi de Força Atòmica de PrP82-146 incubat en absència d'AChE, mostres control (A) i en presència d'AChE (2,5  $\mu$ M) (B). Incubació durant 48 hores de PrP82-146 en presència d'AChE (2,5  $\mu$ M) i iodur de propidi (100  $\mu$ M) (C). El gràfic representa el perfil d'extracció de la imatge B (t = 0 h) amb la línia blava i el de la imatge C (t = 48 h) amb la línia ombrejada. Les barres són de 400 nm per a totes les imatges. L'escala Z és la mateixa per a totes les imatges (8 nm)./ Imágenes de Microscopio de Fuerza Atómica de PrP82-146 incubado en ausencia de AChE, muestras control (A) i en presencia de AChE (2,5  $\mu$ M) (B). Incubación durante 48 horas de PrP82-146 en presencia de AChE (2,5  $\mu$ M) y yoduro de propidio (100  $\mu$ M) (C). El gráfico representa el perfil de extracción de la imagen B (t = 0 h) con la línea azul i el de la imagen C (t = 48 h) con la línea sombreada. Las barras son de 400 nm para todas las imágenes.



## Neuroendocrine Bases of Behavior

Bases Neuroendocrinas de la Conducta/ Bases Neuroendocrines de la Conducta

Principal investigator/ Investigador principal/ Investigador principal

Ferran Balada i Nicolau  
Associate professor/ Profesor titular de universidad numerario/  
Professor titular d'universitat numerari

Group members/ Miembros del grupo/ Membres del grup

Adriana Garau Florit  
Associate professor/ Profesora titular de universidad numeraria/  
Professora titular d'universitat numerària

Alberto Lorenzo Hernández  
Assistant professor/ Profesor asociado/ Professor associat

Cristina Márquez Vega  
Postdoctoral fellow/ Investigadora postdoctoral/ Investigadora postdoctoral

Sensi Martí Carbonell  
Associate professor/ Profesora titular de universidad numeraria/  
Professora titular d'universitat numerària

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

### 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 .

### MAIN RESEARCH LINES

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

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

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 affection.

## OBJETIVOS ESTRATÉGICOS

El objetivo básico de nuestro equipo de investigación es el estudio de los efectos de las hormonas tiroideas en la conducta y la morfología neuronal. Dos aspectos han guiado nuestra investigación en los últimos años .

## PRINCIPALES LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

### 1. Caracterización conductual del distiroidismo en relación al período de afectación de éste

Diversos estudios han mostrado que el distiroidismo, principalmente el perinatal, provoca importantes efectos en la conducta. Nuestro equipo está estudiando el efecto de las alteraciones de las hormonas tiroideas sobre la conducta en la rata adulta. Está plenamente establecido en la literatura, y nuestros resultados van en la misma dirección, que los efectos de la manipulación tiroidea durante el período perinatal [efecto organizacional] son diferentes de los producidos por la manipulación tiroidea en vida adulta [efecto activacional]. La caracterización de los efectos conductuales producidos por el distiroidismo en cada período puede facilitar una mejor comprensión de las bases neuroendocrinas de estas alteraciones conductuales.

### 2. Análisis de las alteraciones en la morfología neuronal del hipocampo producidas por el distiroidismo

Diferentes estudios han demostrado la implicación del hipocampo en conductas que están afectadas por el distiroidismo (p.e. aprendizajes).

El hipocampo es una estructura nerviosa muy sensible a la acción de las hormonas tiroideas debido al elevado contenido de receptores para estas hormonas. Las regiones más significativas del hipocampo son: el giro dentado, CA3 i CA1. Utilizamos la técnica de Golgi modificada para el análisis morfológico de las células granulares y piramidales del hipocampo. Nuestro interés es evaluar si los cambios en la morfología neuronal varían en función del período de afectación.

## OBJECTIUS ESTRATÈGICS

L'objectiu basic del nostre equip de recerca és l'estudi de l'efecte de les hormones tiroïdals en la conducta i la morfologia neuronal. Dos aspectes han guiat la nostra recerca al llarg d'aquests darrers anys .

## PRINCIPALS LÍNEES DE RECERCA

### 1. Caracterització conductual del distiroïdisme en relació al període d'afectació d'aquest

Diversos estudis han mostrat que el distiroïdisme, principalmente el perinatal, provoca importants efectes en la conducta. El nostre equip està estudiant l'efecte de les

alteracions de les hormones tiroïdals sobre la conducta en la rata adulta. Està plenament establert en la literatura, i els nostres resultats van en la mateixa direcció, que els efectes de la manipulació tiroïdal durant el període perinatal [efecte organitzacional] són diferents del produïts per la manipulació tiroïdal en vida adulta [efecte activacional]. La caracterització dels efectes conductuals produïts pel distiroïdisme en cada període pot facilitar una millor comprensió de les bases neuroendocrines d'aquestes alteracions conductuals.

### 2. Anàlisi de les alteracions en la morfologia neuronal de l'hipocamp produïdes pel distiroïdisme

Diferents estudis han demostrat la implicació de l'hipocamp en conductes que estan afectades pel distiroïdisme (p.e. aprenentatges). L'hipocamp és una estructura nerviosa altament sensible a l'acció de les hormones tiroïdals degut a l'elevat contingut de receptor per aquestes hormones. Les regions més significatives de l'hipocamp són: el gir dentat, CA3 i CA1. Utilizem la tècnica de Golgi modificada per l'anàlisi morfològic de les cèl·lules granulars i piramidals de l'hipocamp. El nostre interès és avaluar si els canvis en la morfologia neuronal varien en funció del període d'affectació.

## PUBLICATIONS/ PUBLICACIONES/ PUBLICACIONS

Sala-Roca J, Estebanez-Perpina E, Balada F, Garau A, Martí-Carbonell MA.

Effects of adult dysthyroidism on the morphology of hippocampal neurons.

Behav Brain Res. 2008 Apr 9;188(2):348-54.  
Impact factor 3.393

## RESEARCH PROJECTS/ PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN/ PROJECTES D'INVESTIGACIÓ

Title/ títol: El Déficit Tiroideo Perinatal: ¿un Modelo animal del Trastorno de Déficit de Atención y Hiperactividad?

Funded by/ financiado por/ finançat per: Ministerio de Educación y Ciencia

Duration/ duración/ duració: 2007-2010

Amount/ importe/ import: 21.780 €

Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal: Ferran Balada i Nicolau



## Lifestyles and Mental Health

Estilos de Vida y Salud Mental/  
Estils de Vida i Salut Mental

Principal investigator/ Investigador principal/ Investigador principal

Rosa M. Escorihuela Agulló

Professor/ Profesora titular de universidad numeraria/ Professora de universitat numerària

Group members/ Miembros del grupo/ Membres del grup

Igor Ivan Cigarroa Cuevas

Master student/ Estudiante de Máster/ Estudiant de Màster

Jaume Ferrer Lanza Ph.D.  
student/ Becario de investigación/  
Becari d'Investigació

Yolanda Peña Postdoctoral fellow/ Investigadora postdoctoral/  
Investigadora postdoctoral

Margarita Prunell Tudurí

Professor/ Profesora titular de universidad numeraria/ Professora de universitat numerària

of senescence accelerated mice, where mice are housed in cages containing a running wheel for performing voluntary exercise. The long term effects of the different forms of exercise are evaluated on behavioural, physiological and biochemical parameters in adulthood and at advanced ages. The impact of the exercise protocols on the cardiovascular function is also studied through telemetric devices implanted in the animals.

## MAIN RESEARCH LINES

1. To determine the effects of long-term low-moderate exercise on brain health, in terms of anxiety, stress responsiveness, mood and cognition in males and females.

- 2.** To evaluate whether exercise can diminish the impact of the deterioration processes associated with ageing and neurodegenerative diseases.
- 3.** To investigate the interaction of the regular moderate exercise with the bad eating habits, in terms of behavioral changes.
- 4.** To characterize the behavioral profiles predisposed for practicing regular exercise and for eating the high fat high sugar diet.
- 5.** To examine the effects of exercise as a treatment to diminish motor impulsivity and enhance the attentional performance.

#### OBJETIVOS ESTRATÉGICOS

El principal objetivo de nuestro programa de investigación es evaluar el impacto a largo plazo de las condiciones ambientales y los hábitos de vida en diversas etapas de la vida sobre las funciones cerebrales y la salud mental. Utilizamos el enriquecimiento ambiental, la manipulación infantil y, más recientemente, el ejercicio físico como instrumentos para mejorar el funcionamiento del cerebro en la edad adulta y el envejecimiento. Sometemos a las ratas (machos y hembras) a sesiones de 30min de entrenamiento moderado en el tapiz rodante (12m/min, 5 días/semana) con el objetivo de reproducir un protocolo ampliamente recomendado a los humanos. Estamos introduciendo una dieta con un alto contenido en grasa y azúcar para estudiar la interacción de la práctica regular del ejercicio con los malos hábitos alimentarios. Utilizamos un modelo animal de senescencia acelerada como segunda estrategia y colocamos estos animales en jaulas que contienen ruedas de actividad para que hagan ejercicio voluntariamente. Los efectos de las diferentes formas de ejercicio practicado a largo plazo son evaluados en la edad adulta y en la vejez a nivel conductual, bioquímico y fisiológico. Valoramos los efectos del ejercicio sobre la función cardiovascular a través de implantes telemétricos colocados en la cavidad abdominal de los animales.

#### PRINCIPALES LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

1. Determinar los efectos del ejercicio moderado y regular en la ansiedad, respuesta al estrés, depresión y funciones cognitivas en machos y hembras.
2. Evaluar si el ejercicio puede disminuir el impacto del deterioro asociado al envejecimiento y a las enfermedades neurodegenerativas.
3. Investigar la interacción del ejercicio moderado y regular con los malos hábitos alimentarios, en términos de cambios conductuales.
4. Caracterizar los perfiles conductuales de los sujetos muy predispuestos y de los sujetos poco predispuestos a practicar ejercicio regularmente y a incorporar grasas y azúcares en su dieta.
5. Investigar los efectos del ejercicio como tratamiento para disminuir la impulsividad y mejorar la ejecución en tareas de atención.

#### OBJECTIUS ESTRATÈGICS

El principal objectiu del nostre programa de recerca és avaluar el impacte a llarg termini que tenen les condicions ambientals i els hàbits de vida del subjecte en diverses etapes de la vida sobre les funcions cerebrals i la salut mental. Utilizem l'enriquiment ambiental, la manipulació infantil i, més recentment, l'exercici físic com eines per a millorar el funcionament del cervell en l'edat adulta i l'envelleixement. Sotmeten a les rates (mascles i femelles) a sessions de 30min d'entrenament moderat al tapís rodant (12m/min, 5 dies/setmana) per tal de reproduir un protocol ampliament recomanat als humans. Estem introduint una dieta amb un alt contingut de greixos i sucres per tal d'estudiar la interacció de la pràctica regular de l'exercici amb els mals hàbits alimentaris. Fem servir un model animal de senescència accelerada com a segona estratègia i col-loquen a aquest tipus d'animals en gàbies que contenen rodes d'activitat per tal que facin exercici voluntàriament. Els efectes de les diferents formes d'exercici practicat a llarg termini són evaluats en l'edat adulta i en l'envelleixement a nivell conductual, bioquímic i fisiològic. Mesurem els efectes de l'exercici sobre la funció cardiovascular a través d'implants telemètrics col·locats en la cavitat abdominal dels animals.

#### PRINCIPALS LÍNIES D'INVESTIGACIÓ

1. Determinar els efectes de l'exercici moderat i regular en l'ansietat, resposta a l'estrés, depressió i funcions cognitives en mascles i femelles.
2. Avaluar si l'exercici pot disminuir el impacte del deteriorament associat a l'envelleixement i a les malalties neurodegeneratives.
3. Investigar la interacció de l'exercici moderat i regular amb els mals hàbits alimentaris, en termes de canvis conductuals.
4. Caracteritzar els perfils conductuals dels subjects molt predisposats i dels subjects poc predisposats a practicar exercici regularment i a incorporar greixos i sucres a la seva dieta.
5. Investigar els efectes de l'exercici com a tractament per a disminuir la impulsivitat i millorar l'execució en tasques d'atenció.

#### PUBLICATIONS/ PUBLICACIONES/ PUBLICACIONES

- Fernández L, Comes G, Bolea I, Valente T, Ruiz J, Murttra P, Ramírez B, Anglés N, Reguant J, Morelló JR, Boada M, Hidalgo J, Escorihuela RM, Unzeta M. LMN diet, rich in polyphenols and polyunsaturated fatty acids, improves mouse cognitive decline associated with aging and Alzheimer's disease. Behav Brain Res. 2011 Nov 22. Impact factor 3.393
- Bayod S, del Valle J, Canudas AM, Lanza JF, Sanchez-Roige S, Camins A, Escorihuela RM, and Pallàs M. Long-term treadmill exercise induces neuroprotective molecular changes in rat brain. J Appl Physiol. 2011 Nov;111(5):1380-90. Impact factor 4.235

#### Kaliman P, Párrizas, Lanza JF, Camins A, Escorihuela RM, Pallàs M.

Neurophysiological and epigenetic effects of physical exercise on the aging process. Ageing Res Rev. 2011 Sep;10(4):475-86. Impact factor 9.000

#### García-González MA, Fernández-Chimeno M, Ferrer J, Escorihuela RM, Parrado E, Capdevila L, Benítez A, Angulo R, Rodríguez FA, Iglesias X, Bescós R, Marina M, Padullés JM, Ramos-Castro J.

New indices for quantification of the power spectrum of heart rate variability time series without the need of any frequency band definition. Physiol Meas. 2011 Aug;32(8):995-1009. Impact factor 1.567

#### Andero R, Daviu N, Escorihuela RM, Nadal R, Armario A.

7,8-Dihydroxyflavone, a TrkB Receptor Agonist, Blocks Long-Term Spatial Memory Impairment Caused by Immobilization Stress in Rats. Hippocampus. 2010 Dec 6. Impact factor 4.609

#### Llagostera E, Carmona MC, Vicente M, Escorihuela RM, Kaliman P.

High-fat diet induced adiposity and insulin resistance in mice lacking the myotonic dystrophy protein kinase. FEBS Lett. 2009 Jun 18;583(12):2121-5. Impact factor 3.601

#### Peña Y, Prunell M, Rotllant D, Armario A, Escorihuela RM.

Enduring effects of environmental enrichment from

Adult rat exploring the Barnes maze in order to find the hole with the escape box. This is a spatial memory testing in which light and auditory stimuli are used to increase the aversive feature of the environment and to motivate the animal's escape./

Rata adulta explorando el laberinto de Barnes en busca del agujero con la caja de escape. Se trata de una prueba de memoria espacial en la que se utilizan estímulos luminosos y auditivos para aumentar las características aversivas del escenario y motivar la huída del animal./

Rata adulta explorant el laberint de Barnes a la cerca del forat amb la caixa d'escapada. Es tracta d'una prova de memòria espacial on s'utilitzen estímuls lluminosos i auditius per augmentar les característiques aversives de l'escenari i motivar la fugida de l'animal.



weaning to adulthood on pituitary-adrenal function, pre-pulse inhibition and learning in male and female rats. Psychoneuroendocrinology. 2009 Oct;34(9):1390-404. Impact factor 5.168

#### Armario A, Escorihuela RM, Nadal R.

Long-term neuroendocrine and behavioural effects of a single exposure to stress in adult animals. Neurosci Biobehav Rev. 2008 Aug;32(6):1121-35. Impact factor 9.015

#### RESEARCH PROJECTS/ PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN/ PROJECTES D'INVESTIGACIÓ

**Title/ título/ títol:** Efectos del Ejercicio Físico Regular y Moderado en Ratones Adultas y Envejecidas. Valoración de Parámetros Conductuales y Fisiológicos Indicadores de Salud.

**Funded by/** financiado por/ finançat per: Ministerio de Ciencia e Innovación (PSI2008-06417-C03-03)

**Duration/ duración/ duració:** 2009-2012

**Amount/ importe/ import:** 107.690 €

**Principal investigator/** investigador principal/ **investigador principal:** Rosa M. Escorihuela Agulló

**Title/ título/ títol:** Efectos del Ejercicio Físico Voluntario en los Ratones SAMP8: Estudio Conductual y Fisiológico

**Funded by/** financiado por/ finançat per: Fondo de Investigación Sanitaria (DPS2008-06998-C02-01)

**Duration/ duración/ duració:** 2009-2012

**Amount/ importe/ import:** 66.550 €

**Principal investigator/** investigador principal/ **investigador principal:** Rosa M Escorihuela Agulló



## Astrocyte Plasticity

Plasticidad Astrocitaria/  
Plasticitat Astrocitària

Principal investigator/ Investigador principal/ Investigador principal

Elena Galea Rodríguez de Velasco ICREA researcher professor/ Profesora de investigación ICREA/ Professora d'Investigació ICREA

Group members/ Miembros del grupo/ Membres del grup

Paulina Carriba Aramburu Postdoctoral fellow/ Investigadora postdoctoral/ Investigadora postdoctoral Marató TV3

Sílvia Francès Viñas Research technician/ Técnica especialista de apoyo a la investigación/ Tècnica especialista de suport a la recerca

Gema Huesa Rodríguez Postdoctoral fellow/ Investigadora postdoctoral Juan de la Cierva/ Investigadora postdoctoral Juan de la Cierva

Mateu P. Lichtenstein Ph.D. student/ Becario predoctoral/ Becari predoctoral

Luís Pardo Fernández Ph.D. student/ Becario de Investigación/ Becari d'investigació

### STRATEGIC OBJECTIVES

- To define the role of astrocytes in synaptic plasticity, memory and learning, in normal brains, and during neurodegenerative diseases that feature inflammation.
- To define molecular mechanisms underlying astrocyte plasticity, from gene regulation to docking of neurotransmitter receptors or transporters in membranes.
- To define whether astrocytes can be therapeutic targets in neurodegenerative diseases.

### MAIN RESEARCH LINES

Project 1: is focused on astrocyte plasticity, which we define as changes in astrocytes, either morphological or functional, that affect synaptic efficiency. Specifically, we

seek to analyze the role of CREB in astrocyte plasticity: i) what gliotransmitters activate CREB-dependent transcription and how, ii) what genes are expressed, and iii) if they evoke a cellular memory changing the overall response of astrocytes, akin to LTP in neurons. Approaches are: astrocyte cultures, transgenic mice with modified activity of CREB in astrocytes, or mice with a chronic reduction of astrocytic CREB caused by degeneration of noradrenergic fibers arising from the locus coeruleus. The latter approach models Alzheimer's disease and Parkinson's disease because the locus coeruleus is degenerated in both.

Project 2: is dedicated to unravel the molecular and cellular targets of the only drugs that, so far, appear to prevent Alzheimer's disease: non steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs) like ibuprofen. The working hypothesis,

supported already by our data in cell cultures and brain slices, is that ibuprofen is protective by modulating synaptic and astrocyte plasticity via the cytoskeleton regulatory proteins RhoGTPases. That is, the target of ibuprofen in Alzheimer's disease may not be cyclooxygenases nor presenilins, as many believe. Future efforts will focus on creating new drugs by chemically enhancing the capacity of ibuprofen to modulate RhoGTPases, while avoiding the negative effects of inhibiting cyclooxygenases or presenilins.

### OBJETIVOS ESTRATÉGICOS

- Definir el papel de los astrocitos en la plasticidad sináptica de la memoria y el aprendizaje, en cerebros normales, y durante las enfermedades neurodegenerativas que presentan inflamación.
- Definir los mecanismos moleculares que median a la plasticidad de los astrocitos.
- Definir a los astrocitos como objetivos terapéuticos en las enfermedades neurodegenerativas.

### PRINCIPALES LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

**Proyecto 1:** se centra en la plasticidad de los astrocitos, que se define como los cambios, ya sean morfológicos o funcionales, en estas células que afectan a la eficacia sináptica. Específicamente, se busca analizar el papel de CREB en la plasticidad de los astrocitos incluyendo: i) gliotransmisores que activen la transcripción de CREB; ii) qué genes se expresan, y iii) si afectan a modelos de memoria como la LTP en neuronas. Las aproximaciones son: cultivos de astrocitos, ratones transgénicos con actividad modificada de CREB en los astrocitos, o ratones con una reducción crónica de CREB en los astrocitos causada por la degeneración de las fibras noradrenérgicas originadas de la locus coeruleus.

**Proyecto 2:** se dedica a estudiar los objetivos moleculares y celulares de los únicos medicamentos que, hasta ahora, parecen prevenir la enfermedad de Alzheimer: fármacos anti-inflamatorios no esteroides (AINES) como el ibuprofeno. La hipótesis de trabajo, sustentada de hecho por nuestros datos en cultivos celulares y secciones cerebrales, es que el ibuprofeno tiene efectos protectores modulando la plasticidad sináptica y la de los astrocitos a través de la RhoGTPases, que son proteínas reguladoras del citoesqueleto. Es decir, el objetivo del ibuprofeno en la enfermedad de Alzheimer no son ni las ciclooxygenasas ni las presenilinas, como se cree. Los esfuerzos futuros se centrarán en la creación de nuevos fármacos que mejoran la capacidad del ibuprofeno para modular las RhoGTPases, evitando los efectos negativos derivados de inhibir las ciclooxygenasas o las presenilinas.

### OBJECTIUS ESTRATÈGICS

- Definir el paper dels astròcits en la plasticitat sinàptica de la memòria i l'aprenentatge, en els cervells normals, i durant les malalties neurodegeneratives que presenten inflamació.

- Definir els mecanismes moleculars que intervenen en la plasticitat dels astròcits.
- Definir als astròcits com objectius terapèutics en les malalties neurodegeneratives.

### PRINCIPALS LÍNIES D'INVESTIGACIÓ

**Projecte 1:** es centra en la plasticitat dels astròcits, que es defineix com els canvis, ja siguin morfològics o funcionals, en aquestes cèl·lules que afecten a l'eficàcia sinàptica. Específicament, es pretén analitzar el paper de CREB en la plasticitat dels astròcits incloent: gliotransmissors que activin la transcripció de CREB; quins gens s'expressen, i si afecten als models de memòria com la LTP en neurones. Les aproximacions són: cultius d'astròcits, ratolins transgènics amb activitat modificada de CREB en els astròcits, o ratolins amb una reducció crònica de CREB en els astròcits causada per la degeneració de les fibres noradrenèrgiques originades al locus coeruleus.

**Projecte 2:** es dedica a investigar els objectius moleculars i cel·lulars dels únics medicaments que, fins ara, semblen prevenir la malaltia d'Alzheimer: fàrmacs antiinflamatoris no esteroïdals (AINES) com l'ibuprofè. La hipòtesi de treball, recolzada de fet per les nostres dades en cultius cel·lulars i seccions cerebrals, és que l'ibuprofè té efectes protectors mitjançant la modulació de la plasticitat sinàptica i dels astròcits a través de la RhoGTPases, que són proteïnes reguladores de citoesquelet. És a dir, l'objectiu del ibuprofè en la malaltia d'Alzheimer no són ni les ciclooxygenases ni les presenilines, com es creu. Els esforços futurs es centraran en la creació de nous fàrmacs que milloren la capacitat de l'ibuprofè per a modular les RhoGTPases, evitant els efectes negatius derivats d'inhibir les ciclooxygenases o les presenilines.

### PUBLICATIONS/ PUBLICACIONES/ PUBLICACIONS

Lichtenstein MP, Madrigal JM, Pujol A, Galea E. JNK/ERK/FAK mediate pro-migratory actions of basic fibroblast growth factor in astrocytes via CCL2 and COX2. *Neurosignals*, 2011, in press.  
Impact factor 3.967

Galea E, Launay N, Portero-Otin M, Pamplona R, Ferrer I, Pujol E.

Oxidative stress underlying axonal degeneration in adrenoleukodystrophy: A paradigm for multifactorial neurodegenerative diseases? *Biochimica et Biophysica Acta*, 2011, in press.

Schlüter A, Espinosa L, Fourcade S, López E, Ilieva E, Galino J, Asheuer M, Aubourg P, Galea E, Pujol A.

Transcriptomic analysis unravels a metabolic-inflammation interplay in drenoleukodystrophy. *Hum Mol Genet*, 2011, in press.  
Impact factor 8.058

Lichtenstein MP, Carriba P, Baltrons MA, Wojciak-Stothard B, Peterson JR, Garcia A, Galea E. Secretase-independent and RhoGTPase/PAK/ERK-

dependent regulation of cytoskeleton dynamics in astrocytes by NSAIDs and derivatives.  
J Alzheimer's disease, 2010; 22(4):1135-55.  
Impact factor 4.261

**Lichtenstein MP, Carriba P, Masgrau R, Galea E.**  
Staging anti-inflammatory treatment in Alzheimer's disease.  
Front Aging Neurosci, 2011, 2:142.

**Huesa G, Baltrons MA, Gómez-Ramos P, Morán A, García A, Hidalgo J, Francés S, Gabriel Santpere G, Ferrer I, Galea E.**  
Altered Rho-GTPase expression in Alzheimer's disease and APP overexpressing mice.  
J Alzheimer's disease, 2010; 19: 37-56.  
Impact factor 4.261

**Galea E, Lichtenstein M, Carriba P, Baltrons MA, Garcia A.**  
Anti-inflammatory treatment in Alzheimer's disease: where did we get lost? Special topics. Front Aging Neurosci, 2010

**Simonini MV, Polak PE, Sharp A, McGuire S, Galea E, Feinstein DL.**  
Increasing CNS Noradrenaline Reduces EAE Severity.  
J Neuroimmune Pharmacol. 2010;5(2):252-9.  
Impact factor 3.528

**Huesa G, Baltrons MA, Gomez-Ramos P, Morán A, García A, Hidalgo J, Francès S, Santpere G, Ferrer I, Galea E.**  
Altered distribution of RhoA in Alzheimer's disease and APP overexpressing mice.  
J Alzheimers Dis. 2010;19(1):37-56.  
Impact factor 4.261

**RESEARCH PROJECTS/ PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN/ PROJECTES D'INVESTIGACIÓ**  
**Title/ título/ títol:** Lidereu Preparation of European Project EARNED for FP7-Health 2.2.1, Two-stages, large Scale 12M€  
Funded by/ financiado por/ finançat per: Generalitat de Catalunya  
Duration/ duración/ duració: 2011-2012  
Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal: Elena Galea Rodríguez de Velasco

**Title/ título/ títol:** CREB Plasticidad Astrocytaria y Neuroinflamación  
Funded by/ financiado por/ finançat per: Ministerio de Ciencia e Innovación  
Duration/ duración/ duració: 2011  
Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal: Elena Galea Rodríguez de Velasco

**Title/ título/ títol:** "Regulation of Astrocyte Plasticity by the Noradrenergic System: Role of Rho-GTPases"  
BFU2007-63031/BFI  
Funded by/ financiado por/ finançat per: Ministerio de Educación y Ciencia

**Duration/ duración/ duració:** 2008-2010  
**Amount/ importe/ import:** 130.000 €  
**Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal:** Elena Galea Rodríguez de Velasco

**Title/ título/ títol:** "Study of the Preventive Mechanisms of Non Steroideal Anti-inflammatory Drugs in Alzheimer's Disease: Role of Rho-GTPases"

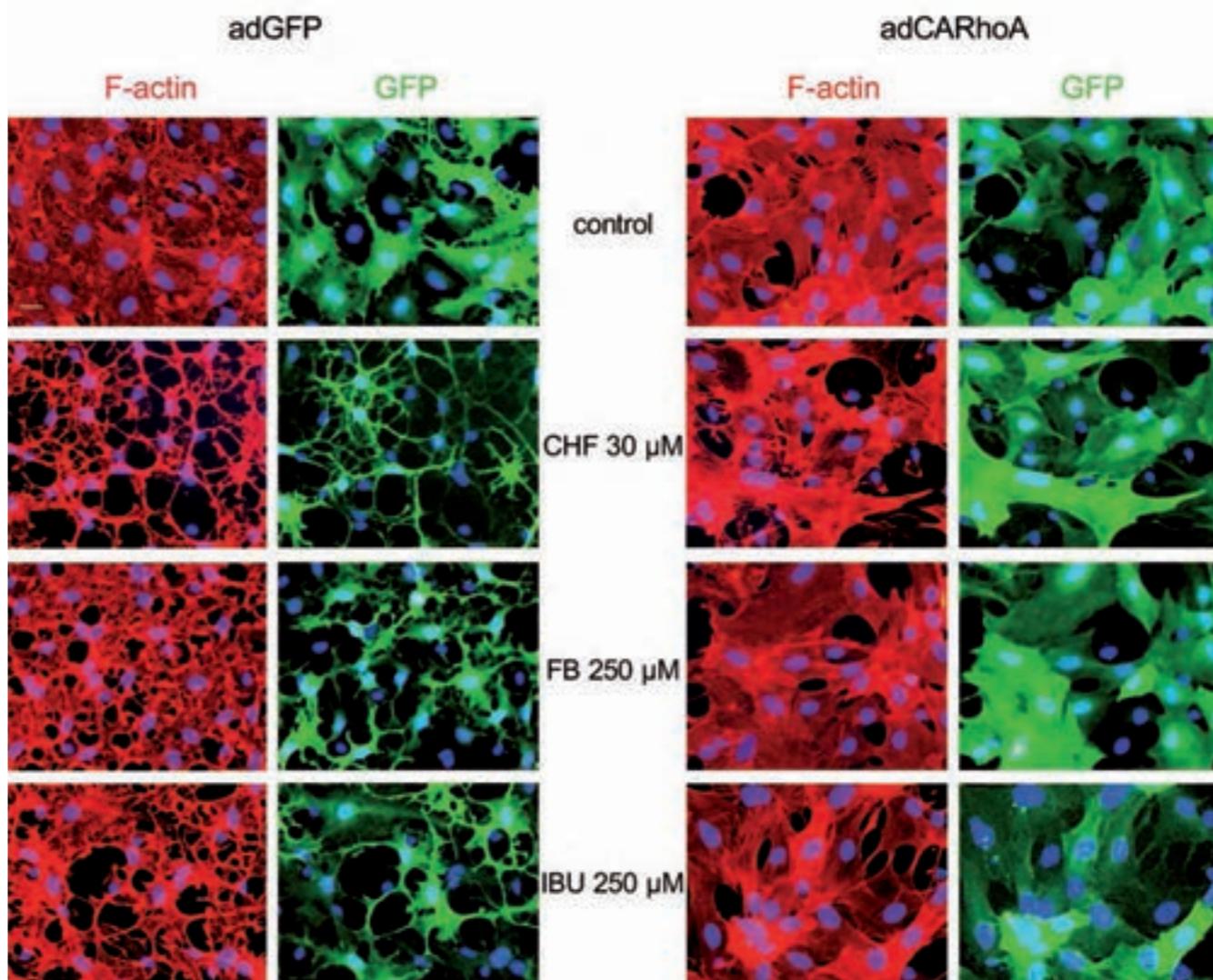
**TV3-061030**

**Funded by/ financiado por/ finançat per:** Marató-TV3 Foundation, Barcelona, Spain  
**Duration/ duración/ duració:** 2007-2009  
**Amount/ importe/ import:** 400.000 €  
**Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal:** Elena Galea Rodríguez de Velasco

The pictures show that profens like ibuprofen (IBU), flurbiprofen (FB) and CHF5074, which are NSAID-related drugs under consideration for the prevention of Alzheimer's disease, cause stellation in astrocyte cultures. The effect is reversed by overexpressing a constitutively active form of the cytoskeleton-regulating enzyme RhoA, indicating that inhibition of Rho-dependent pathways underlies the profen-elicted stellation. These data illustrate the notion that Rho-GTPases, and not secretases or cyclooxygenases, are the targets of NSAIDs in Alzheimer's disease prevention./ Les fotos muestran que los profenos como el ibuprofeno (IBU), flurbiprofeno (FB) y CHF5074, que son derivados del ibuprofeno en consideración para el tratamiento del

Alzheimer, causan estelación en astrocitos en cultivo. El efecto se revierte sobreexpresando una forma constitutivamente activa de la RhoA-enzima reguladora del citoesqueleto. Esto indica que la inhibición de vías dependientes de la RhoA juega un papel en la estelación. Estos resultados ilustran el concepto de que son las Rho-GTPases, y no las secretas o ciclo-oxigenasas, las verdaderas dianas de los anti-inflamatorios no esteroideos en el Alzheimer./ Les fotos mostren que els profèn com l'ibuprofèn (IBU), flurbiprofèn (FB) i CHF5074, que són derivats del ibuprofèn en consideració per al tractament de l'Alzheimer, causen estelació en astròcits en cultiu. L'efecte es revertex sobre expressant una forma constitutivament activa de la RhoA-enzim reguladora del

citoesquelet. Això indica que la inhibició de vies dependents de la RhoA juga un paper en l'estelació. Aquests resultats il·lustren el concepte que són les Rho-GTPases, i no les secretases o cicle-oxigenases, les veritables dianes dels antiinflamatoris no esteroïdes en l'Alzheimer.





## Neuroesterooids and Behavior

Neuroesterooids y Comportamiento/  
Neuroesterooids i Comportament

Principal investigator/ Investigador principal/ Investigador principal

Marc Pallarés Añó Associate professor/ Profesor titular de universidad numerario/ Professor titular d'universitat numerari

Group members/ Miembros del grupo/ Membres del grup

Sònia Darbra Marges Associate professor/ Profesora agregada laboral/ Professora agregada laboral

Anna Llidó León Master student/ estudiante de Máster/ estudiant de Màster

Laura Mòdol Vidal Research technician/ Técnica media de apoyo a la investigación/ Tècnica mitjà de suport a la recerca

Cristian Núñez Leánez  
Master student/ Estudiante de Máster/ Estudiant de Màster

### 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.). Determine the relations between the alteration of the endogenous perinatal neurosteroids levels and the vulnerability to alcoholism.

### MAIN RESEARCH LINES

**1. Role of neurosteroids on brain maturation (hippocampus and thalamus-cortical system) and behavior in adolescence and adult age**

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 brain development.

**2. Effects of neurosteroids on alcohol addiction in rats, and also on several alcoholism effects, as cognitive impairment, withdrawal or anxiety.**

### OBJETIVOS ESTRATÉGICOS

Caracterización del papel de los neuroesteroideos endógenos perinatales en la maduración de los sistemas GABA usando un modelo animal de psicopatología basado en el desarrollo, analizando la alteración de los niveles neonatales de allopregnanolona en el

comportamiento en la edad adulta (comportamiento ansioso, depresivo y síntomas psicóticos). Caracterización del papel de los neuroesteroideos GABA-positivos en diferentes aspectos de la adicción al alcohol (tolerancia, abstinencia, recaída, etc.). Determinar las relaciones entre la alteración de los niveles endógenos de neuroesteroideos perinatales y la vulnerabilidad al alcoholismo.

### PRINCIPALES LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

**1. Papel de los neuroesteroideos en la maduración del cerebro (hipocampo y sistema tálamo-cortical) y en la conducta en la adolescencia y la edad adulta**

La alteración de los niveles perinatales de allopregnanolona provoca alteraciones del comportamiento en la edad adulta (por ejemplo, en la exploración inducida por la novedad), y disminuye la eficacia de los medicamentos ansiolíticos. Hacemos hincapié en los modelos de psicopatología basados en alteraciones en el desarrollo cerebral.

**2. Efectos de los neuroesteroideos en la adicción al alcohol en ratas, y también sobre algunos efectos del alcoholismo, como el deterioro cognitivo, la abstinencia o la ansiedad.**

### OBJECTIUS ESTRATÈGICS

Caracterització del paper dels neuroesteroïdes endògens perinatais en la maduració dels sistemes GABA utilitzant un model animal de psicopatologia basat en el desenvolupament, analitzant l'alteració dels nivells neonatais d'allopregnanolona en el comportament en edat adulta (comportament ansiós, depressiu i símptomes psicòtics).

Caracterització del paper dels neuroesteroïdes GABA-positius en diferents aspectes de l'addició a l'alcohol (tolerància, abstinència, recaiguda, etc.). Determinar les relacions entre l'alteració dels nivells endògens de neuroesteroïdes perinatais i la vulnerabilitat a l'alcoholisme.

### PRINCIPALS LÍNIES D'INVESTIGACIÓ

**1. Paper dels neuroesteroïdes en la maduració del cervell (hipocamp i sistema tàlem-cortical) y en el comportament en l'adolescència i l'edat adulta**

L'alteració dels nivells perinatais d'allopregnanolona provoca alteracions del comportament en l'edat adulta (per exemple, en l'exploració induïda per la novetat), i disminueix l'eficàcia dels medicaments ansiolítics. Fem èmfasi en els models de psicopatologia basats en alteracions del desenvolupament cerebral.

**2. Efectes dels neuroesteroïdes en l'addició a l'alcohol en rates, i també sobre diversos efectes de l'alcoholisme, com el deteriorament cognitiu, l'abstinència o l'ansietat.**

### PUBLICATIONS/ PUBLICACIONES/ PUBLICACIONS

**Darbra S, Mòdol L, Pallarès M.**

Allopregnanolone infused into the dorsal [CA1] hippocampus increases prepulse inhibition of startle response in Wistar rats. Psychoneuroendocrinology. 2011 Aug 25. Impact factor 5.168

**Mòdol L, Darbra S, Pallarès M.**

Neurosteroids infusion into the CA1 hippocampal region on exploration, anxiety-like behaviour and aversive learning. Behav Brain Res. 2011 Sep 12; 222(1):223-9. Impact factor 3.393

**Darbra S, Pallarès M.**

Interaction between early postnatal neurosteroid manipulations and adult infusion of neurosteroids into CA1 hippocampal region on the open field behaviour. Behav Brain Res. 2011 Jan 20; 216(2):705-11. Impact factor 3.393

**Darbra S, Pallarès M.**

Alterations in neonatal neurosteroids affect exploration during adolescence and prepulse inhibition in adulthood. Psychoneuroendocrinology. 2010 35(4):525-35. Impact factor 5.168

**Darbra S, Pallares M.**

Neonatal allopregnanolone increases novelty-directed locomotion and disrupts behavioural responses to GABA<sub>A</sub> receptors modulators in adulthood. Int J Dev Neurosci. 2009 Oct; 27(6):617-25. Impact factor 1.938

**Martín-Garcia E, Darbra S, Pallares M.**

Neonatal finasteride induces anxiogenic-like profile and deteriorates passive avoidance in adulthood after intrahippocampal neurosteroid administration. Neuroscience 2008 154(4): 1497-1505. Impact factor 3.215

**Martín-García E, Pallarès M.**

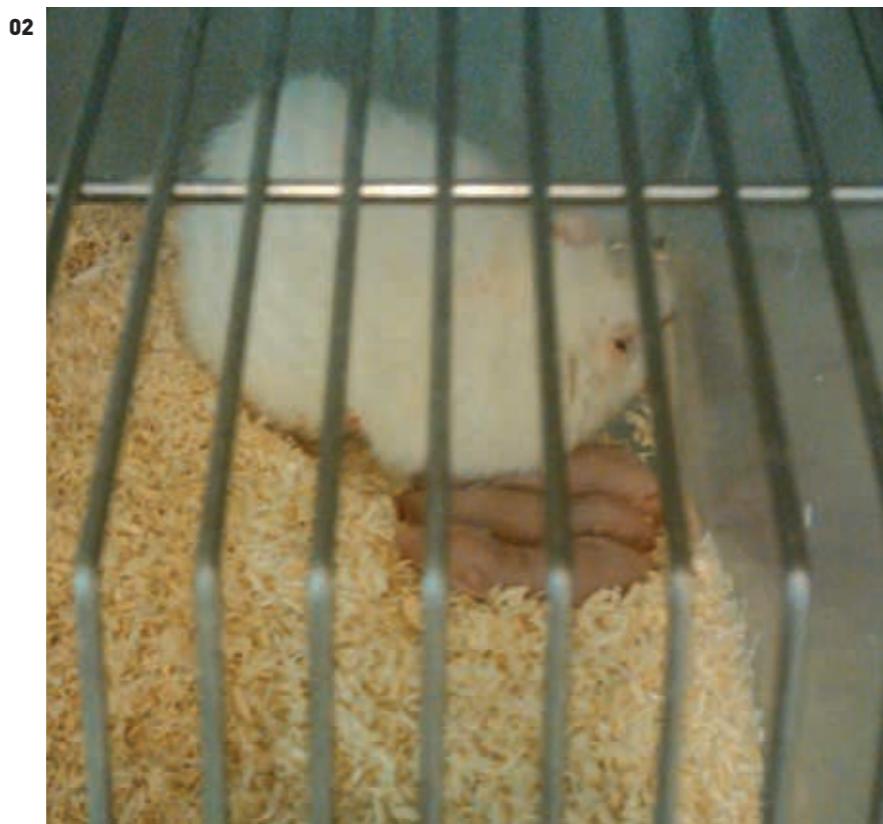
A post-training intrahippocampal anxiogenic dose of the neurosteroid pregnenolone sulphate impairs passive avoidance retention. Exp Brain Res. 2008 191(2):123-31. Impact factor 2.296

**RESEARCH PROJECTS/ PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN/ PROJECTES D'INVESTIGACIÓ**  
**Title/ título/ títol:** Relación de la Allopregnanolona Neonatal con los Procesos Cognitivos Complejos en Edad Adulta, Efectos de la Separación Maternal Temprana y Papel del Hipocampo  
**Funded by/** financiado por/ finançat per: Ministerio de Ciencia y Innovación  
**Duration/ duración/ duració:** 2010-2012  
**Amount/ importe/ import:** 93.170 €  
**Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal:** Marc Pallarès i Añó

**01.** Intracerebral drug administration in rats./ Administración intracerebral de fármacos y drogas en ratas./ Administració intracerebral de fàrmacs i drogues en rates.



**02.** Neonatal neurosteroids levels alterations in rats./ Alteraciones de los niveles de neurosteroides en periodo neonatal en ratas./ Alteracions dels nivells de neurosteroides en període neonatal en rates.



**Title/ título/ títol:** Efectos de la Alteración de los Niveles Perinatales del Neuroesteroide Allopregnanolona sobre los Procesos Cognitivos Complejos  
**Funded by/** financiado por/ finançat per: Ministerio de Educación y Ciencia  
**Duration/ duración/ duració:** 2006-2009  
**Amount/ importe/ import:** 33.880 €  
**Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal:** Marc Pallarès i Añó



## Molecular Neuropharmacology

Neurofarmacología Molecular/ Neurofarmacologia Molecular

Principal investigator/ Investigador principal/ Investigador principal

Olga Pol Rigau  
Research Senior/ Investigadora principal/ Investigadora principal

Group members/ Miembros del grupo/ Membres del grup

Gemma Gou Alsina Ph.D.  
student/ Becaria de investigación/ Becària d'Investigació

Arnau Hervera Abad Ph.D.  
student/ Becario de investigación/ Becari d'Investigació

Sergi Léanez Morilla  
Research technician/ Técnico de apoyo a la investigación/ Tècnic de suport a la recerca

Roger Negrete Buela  
Graduate Student/ Estudiante de graduado/ Estudiant de graduat

Group Collaborators/ Colaboradores del Grupo/ Col·laboradors del Grup

Jesús Martín Campos  
Research Associate/ Investigador asociado/ Investigador associat

Roberto Motterlini Research Senior/ Investigador principal/ Investigador principal

### STRATEGIC OBJECTIVES

Chronic pain affects a large percentage of the adult population and it is difficult to treat even the most potent analgesic compounds being one of the main challenges in the current therapy of pain. Our principal objective is to establish new therapeutic strategies for the treatment of chronic neuropathic and/or inflammatory pain.

### effects and expression of opioid and cannabinoid receptors during chronic pain

To identify the principal pathways implicated in the modulation of opioid and cannabinoid receptors gene expression as well as their antinociceptive effects during peripheral inflammation and/or sciatic nerve injury in mice. To establish the principal mechanisms involved in the action of CG/cGMP/PKG pathway on the expression of these receptors both in vivo and in vitro.

### MAIN RESEARCH LINES

#### 1. Molecular and behavioural characterization of opioid and cannabinoid receptors during chronic pain

To study the antinociceptive effects of opioid and cannabinoid agonists, as well as their receptor gene expression in the central and peripheral nervous system of mice genetically modified subjected to a chronic sciatic nerve injury or a peripheral inflammation.

#### 2. The involvement of CG/cGMP/PKG pathway on the

#### 3. The role of nitric oxide and carbon monoxide on the development and expression of neuropathic or inflammatory pain

To study the involvement of nitric oxide and carbon monoxide, as well as the possible interactions between both neurotransmitters, on the genetic alterations and/or changes in the nociceptive or inflammatory responses induced by the sciatic nerve injury or peripheral inflammation in mice.

## OBJETIVOS ESTRATÉGICOS

El dolor crónico afecta a un alto porcentaje de la población adulta y es difícil de tratar incluso con los más potentes compuestos analgésicos siendo uno de los principales retos en la terapia actual del dolor. Nuestro principal objetivo es establecer nuevas estrategias terapéuticas para el tratamiento del dolor crónico de origen neuropático y/o inflamatorio.

## PRINCIPALES LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

### 1. Caracterización molecular y conductual de los receptores opioides y cannabinoides durante el dolor crónico

Estudiar la acción antinociceptiva de agonistas opioides y cannabinoides, así como la expresión génica de sus receptores en el sistema nervioso central y periférico en ratones modificados genéticamente sometidos a una lesión crónica del nervio ciático o una inflamación periférica.

### 2. Implicación de la vía GC/GMPc/PKG sobre los efectos y la expresión de receptores opioides y cannabinoides durante el dolor crónico

Identificar las principales vías moduladoras de la expresión génica de los receptores opioides y cannabinoides así como de sus efectos antinociceptivos durante la inflamación y/o lesión nerviosa periférica en ratón. Y esclarecer los principales mecanismos implicados en la acción de la vía GC/GMPc/PKG sobre la expresión de estos receptores tanto *in vivo* como *in vitro*.

### 3. Papel del óxido nítrico y del monóxido de carbono sobre el desarrollo y la expresión del dolor neuropático o inflamatorio

Estudiar la implicación del óxido nítrico y del monóxido de carbono, así como las posibles interacciones entre ambos neurotransmisores, sobre las alteraciones génicas y cambios en la respuesta nociceptiva o inflamatoria inducida por una lesión nerviosa o inflamación periférica en ratón.

## OBJECTIUS ESTRATÈGICS

El dolor crònic afecta a un alt percentatge de la població adulta i és difícil de tractar fins i tot amb els més potents compostos analgètics sent un dels principals reptes en la teràpia actual del dolor. El nostre principal objectiu és establir noves estratègies terapèutiques per al tractament del dolor crònic neuropàtic i/o inflamatori.

## PRINCIPALS LÍNIES D'INVESTIGACIÓ

### 1. Caracterització molecular i conductual dels receptors opioides i cannabinoides durant el dolor crònic

Estudiar l'acció antinociceptiva d'agonistes opioides i cannabinoides, així com l'expressió gènica dels seus receptors en el sistema nerviós central i perifèric de ratolins modificats genèticament sotmesos a una lesió crònica del nervi ciàtic o una inflamació perifèrica.

### 2. Implicació de la via GC/GMPc/PKG sobre els efectes i l'expressió de receptors opioides i cannabinoides durant el dolor crònic

Identificar les principals vies moduladores de l'expressió gènica dels receptors opioides i cannabinoides així com dels seus efectes antinociceptius durant la inflació i/o lesió nerviosa perifèrica en ratolí. I establir els principals mecanismes implicats en l'acció de la via GC/GMPc/PKG sobre l'expressió d'aquests receptors tant *in vivo* com *in vitro*.

### 3. Paper de l'òxid nítric i del monòxid de carboni sobre el desenvolupament i l'expressió del dolor neuropàtic o inflamatori

Estudiar la implicació de l'òxid nítric i del monòxid de carboni, així com les possibles interaccions entre ambdós neurotransmissores, sobre les alteracions gèniques i/o canvis en la resposta nociceptiva o inflamatòria induïda per una lesió nerviosa o una inflació perifèrica en ratolí.

## PUBLICATIONS/ PUBLICACIONES/ PUBLICACIONS

Negrete R, Hervera A, Leánez S, Martín-Campos JM, Pol O. Noves estratègies en el tractament del dolor: Mecanisme d'acció d'un agonista cannabinoide durant el dolor inflamatori crònic. *Omnis Cellula*. 2011; 27: 34-37.

**Negrete R, Hervera A, Leánez S, Martín-Campos JM, Pol O.** The Antinociceptive Effects of JWH-015 in Chronic Inflammatory Pain Are Produced by Nitric Oxide-cGMP-PKG-KATP Pathway Activation Mediated by Opioids. *PLoS One*. 2011;6(10):e26688. Impact factor 4.411

**Hervera A, Negrete R, Leánez S, Martín-Campos JM, Pol O.** Peripheral effects of morphine and expression of  $\mu$ -opioid receptors in the dorsal root ganglia during neuropathic pain: nitric oxide signaling. *Mol Pain*. 2011 Apr 12;7:25. Impact Factor 4.148

**Hervera A, Negrete R, Leánez S, Martín-Campos JM, Pol O.** The spinal cord expression of neuronal and inducible nitric oxide synthases and their contribution in the maintenance of neuropathic pain in mice. *PLoS One*. 2010 Dec 13;5(12):e14321. Impact factor 4.411

**Hervera A, Negrete R, Leánez S, Martín-Campos JM, Pol O.** The role of nitric oxide in the local antialloodynic and antihyperalgesic effects and expression of delta-opioid and cannabinoid-2 receptors during neuropathic pain in mice. *J Pharmacol Exp Ther*. 2010 Sep 1;334(3):887-96. 2010 Impact factor 4.017

**Hervera A, Leánez S, Negrete R, Pol O.** The peripheral administration of a nitric oxide donor potentiates the local antinociceptive effects of a DOR agonist during chronic inflammatory pain in mice. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2009 Oct;380(4):345-52. Impact factor 2.500

## Leánez S, Hervera A, Pol O.

Peripheral antinociceptive effects of mu and delta-opioid receptor agonists in NOS2 and NOS1 knockout mice during chronic inflammatory pain. *Eur J Pharmacol*. 2009 Jan 5;602(1):41-9. Impact factor 2.737

## Torres I, Leánez S, Pol O.

The involvement of nitric oxide in the peripheral antinociceptive effects of opioids during chronic inflammatory pain. *Inflammation Research*, 57: S104, 2008. Impact factor 2.004

## RESEARCH PROJECTS/ PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN/ PROJECTES D'INVESTIGACIÓ

### Title/ título/ títol: Peripheral Effects of Morphine and Expression of u-opioid Receptor in the Dorsal Ganglia During Neropathic Pain: Nitric Oxide Signaling

Funded by/ financiado por/ finançat per: Universitat Autònoma de Barcelona # PAO2010-07

Duration/ duración/ duració: 2011

Amount/ importe/ import: 725 €

Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal: Olga Pol Rigau

### Title/ título/ títol: Estudio de Nuevas dianas Terapeúticas en el Tratamiento del Dolor Crónico

Funded by/ financiado por/ finançat per: Fondo de Investigación Sanitaria # PS09/00968

Duration/ duración/ duració: 2010- 2012

Amount/ importe/ import: 67.155 €

Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal: Olga Pol Rigau

### Title/ título/ títol: Noves Estratègies en el Tractament del Dolor Crònic Inflamatori i Neuropàtic

Funded by/ financiado por/ finançat per: Fundació La Marató de TV3 # 07/0810

Duration/ duración/ duració: 2008-2012

Amount/ importe/ import: 184.746 €

Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal: Olga Pol rigau

### Title/ título/ títol: Caracterización Molecular y Conductual del Papel del Óxido Nítrico sobre la Expresión de Receptores Opioides durante la Inflamación Periférica

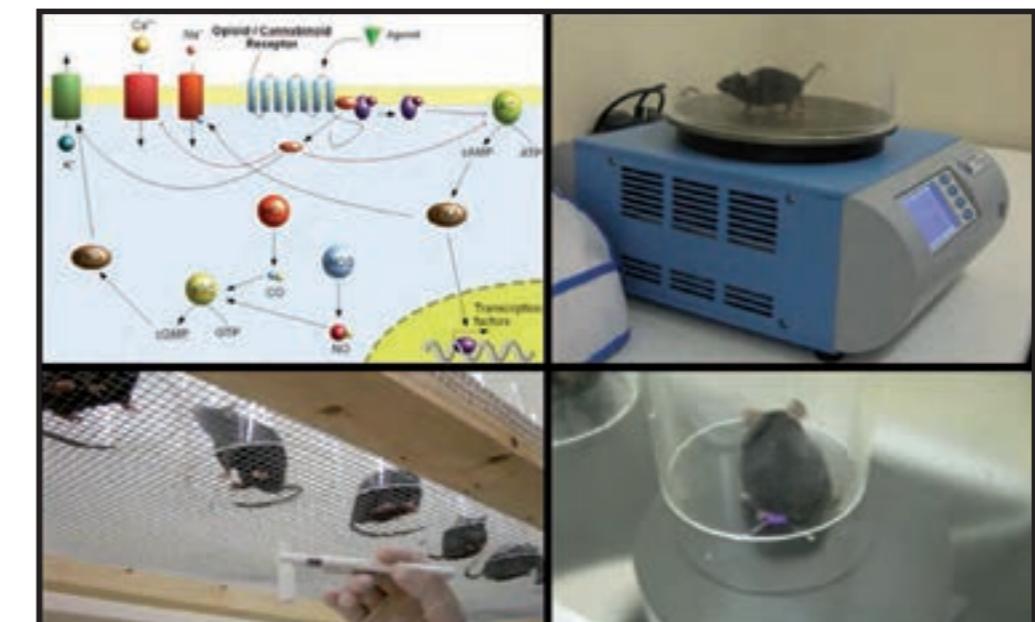
Funded by/ financiado por/ finançat per: Fondo de Investigación Sanitaria # PI051604

Duration/ duración/ duració: 2006-2008

Amount/ importe/ import: 51.170 €

Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal: Olga Pol Rigau

The role of the nitric oxide-cGMP-PKG signaling pathway on the antialloodynic/antihyperalgesic effects and expression of opioid and cannabinoid receptors during chronic pain in mice. Papel de la vía de señalización del óxido nítrico-GMPc-PKG sobre los efectos antialodínicos/antihiperalgésicos y la expresión de los receptores opioides y cannabinoides durante el dolor crónico en ratón.





## Contribution of Oxidases Involved in Oxidative Stress in Alzheimer's Disease: its Modulation by Naturally Occurring Polyphenols and New Molecules as Potential Therapeutic agents Multipotent

Contribución de las Oxidasas en el Estrés Oxidativo Implicado en la Enfermedad de Alzheimer: su Modulación por Polifenoles de Origen Natural y Nuevas Moléculas Multipotentes como Posibles Agentes Terapéuticos

Principal investigador/ Investigador principal/ Investigador principal

Mercedes Unzeta López  
Professor/ Catedrática de universidad numeraria/ Catedrática d'universitat numerària

Contribució de les Oxidases en l'Estrès Oxidatiu Implicat en la Malaltia d'Alzheimer: La Seva Modulació per Polifenols d'Origen Natural i Noves Molècules Multipotents com a Posibles Agents Terapèutics

Group members/ Miembros del grupo/ Membres del grup

Irene Bolea Tomás Ph.D.  
student/ Becaria predoctoral/  
Becaria predoctoral

Gerard Esteban Conde  
Research technician/ Técnico especialista de apoyo a la investigación/ Técnico especialista de soporte a la investigación

Laura Fernández Fernández  
Research technician/ Técnica superior de apoyo a la investigación/ Técnica superior de soporte a la investigación

### STRATEGIC OBJECTIVES

Oxidative stress plays a determinant role in neurodegenerative disorders such as Parkinson's disease and Alzheimer's disease. One of the main objectives of our investigation work is centered in the study of the contribution of different amine oxidases to these pathologies through its catalytic activity, as well as in the elucidation of the involved molecular mechanisms, taking special interest in the vasculopathy associated to cerebral amyloid angiopathy (CAA) related to Alzheimer's disease. On the other hand and in the context of a therapeutic approach, our group is working since 15 years ago in collaboration with CSIC (Madrid) in the design of novel multipotent molecules as modulator agents for amine oxidases and other proteins involved in these pathologies, as well as in the evaluation their therapeutic potential in different experimental models. In the same way, we are also studying the neuroprotective effect of different polyphenol enriched natural products that could delay the onset and progression of Alzheimer's disease.

To develop these scientific activities, our group collaborates with other national and international scientific groups. It is an integral part of an SGR group (2009 SGR 1322), and coordinates an investigation network in the European Union named COST (European Cooperation in Science and Technology; Domain CMST, Action D34). At present, the group funding comes from the following projects:

- CENIT project, ref. MET-DEV-FUN 2006, programa INGENIO 2010 (Ministerio de Industria)
- SAF project [SAF2009-07271]
- COST -EU project MC 1103 (2011-2014)

### 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 Amyloido Angiopathy (CAA) and the Alzheimer's diseases.

2. Design and biological evaluation of novel multipotent molecules as modulator agents of the amine oxidase 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 delay the Alzheimer's type dementia.

### OBJETIVOS ESTRATÉGICOS

El estrés oxidativo juega un papel determinante en los desordenes neurodegenerativos como la enfermedad de Parkinson y Alzheimer. Uno de los objetivos de nuestra línea de investigación es determinar la contribución de diferentes amino oxidadas a través de su propia acción catalítica en dichas patologías y dilucidar el mecanismo molecular implicado, con especial relevancia en la vasculopatía asociada a la angiopatía cerebral amiloide (CAA) en la demencia tipo Alzheimer. En el contexto de

una aproximación terapéutica, nuestro grupo se encuentra colaborando desde hace 15 años con el CSIC (Madrid), con el objetivo de diseñar nuevas moléculas multipotentes como agentes moduladores de estas oxidasas y de otras proteínas implicadas en dichas patologías, así como de evaluar su potencial terapéutico en diferentes modelos experimentales. En la misma línea de investigación estamos estudiando también el efecto neuroprotector de diferentes productos naturales ricos en polifenoles capaces de retardar la aparición y progresión de la enfermedad de Alzheimer.

Para llevar a cabo todas estas actividades, el grupo está en colaboración con otros grupos tanto a nivel estatal como internacional. Es parte integrante de un grupo SGR (2009 SGR 1322), y coordina una red de investigación en la Unión Europea denominada COST (European Cooperation in Science and Technology; Domain CMST, Action D34). Actualmente, el grupo dispone de los fondos de los proyectos siguientes:

- Proyecto CENIT, ref. MET-DEV-FUN 2006, programa INGENIO 2010 (Ministerio de Industria)
- Proyecto SAF2009-07271
- Proyecto COST -EU MC 1103 (2011-2014)

### PRINCIPALES LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

1. Contribución de la actividad de la Amino Oxidasa Sensible a Semicarbazida (SSAO) en el estrés oxidativo presente en las enfermedades neurodegenerativas, y su posible implicación en la vasculopatía subyacente a la Angiopatía Cerebral Amiloide (CAA) y a la enfermedad de Alzheimer.

2. Diseño y evaluación biológica de nuevas moléculas multipotentes como agentes moduladores de las actividades amino oxidasa y su potencial aplicación terapéutica en el tratamiento de las enfermedades de Parkinson y Alzheimer.

3. Selección y análisis de principios activos presentes en productos naturales, capaces de disminuir los factores de riesgo cardiovasculares, con el objetivo de retrasar el inicio y progresión de la demencia tipo Alzheimer.

### OBJECTIUS ESTRATÈGICS

L'estrés oxidatiu juga un paper clau en els desordres neurodegeneratius com són la malaltia de Parkinson i l'Alzheimer. Un dels objectius principals de la nostra línia d'investigació és determinar la contribució de diferents amino oxidases, mitjançant la seva acció catalítica, en aquestes patologies, així com d'entendre els mecanismes moleculars que hi estan implicats, amb una especial rellevància en la vasculopatia associada a l'angiopatia cerebral amiloide (CAA) en la demència tipus Alzheimer. En el context d'una aproximació terapèutica, el nostre grup col·labora des de fa 15 anys amb el CSIC (Madrid) amb l'objectiu de dissenyar noves molècules multipotents com a agents moduladors d'aquestes amino oxidases i d'altres proteïnes implicades en aquestes patologies, així com d'avaluar el seu potencial terapèutic en diferents models experimentals. En la mateixa línia d'investigació estem estudiant també l'efecte neuroprotector de diferents

productes naturals rics en polifenols capaços de retardar l'aparició i progressió de la malaltia d'Alzheimer.

Per tal de dur a terme totes aquestes activitats, aquest grup està en col·laboració amb altres grups tant a nivell estatal com internacional. És part integrant d'un grup SGR (2009 SGR 1322), i coordina una xarxa d'investigació en la Unió Europea denominada COST (European Cooperation in Science and Technology; Domain CMST, Action D34). Actualment, el grup disposa dels fons dels projectes següents:

- Projecte CENIT, ref. MET-DEV-FUN 2006, programa INGENIO 2010 (Ministerio de Indústria).
- Projecte SAF2009-07271
- Projecte COST -EU MC 1103 (2011-2014)

#### PRINCIPALS LÍNIES DE RECERCA

1. Contribució de l'activitat de l'Amino Oxidasa Sensible a Semicarbazida (SSAO) a l'estrés oxidatiu present en les malalties neurodegeneratives i la seva possible implicació en la vasculopatia associada a l'Angiopatia Cerebral Amiloide (CAA) i la malaltia d'Alzheimer.

2. Disseny i evaluació biològica de noves molècules multipotents com a agents moduladors de l'activitat de les amino oxidases, i la seva possible aplicació terapèutica en el tractament de les malalties de Parkinson i d'Alzheimer.

3. Selecció i anàlisi de principis actius presents en productes naturals, capaços de disminuir els factors de risc cardiovasculars, amb l'objectiu de retardar l'inici i progressió de la demència tipus Alzheimer.

#### PUBLICATIONS/ PUBLICACIONES/ PUBLICACIONES

Hernandez-Guillamon M, Solé M, Delgado P, García-Bonilla L, Giralt D, Boada C, Penalba A, García S, Flores A, Ribó M, Alvarez-Sabín J, Ortega-Aznar A, Unzeta M, Montaner J.

VAP-1/SSAO Plasma Activity and Brain Expression in Human Hemorrhagic Stroke.  
Cerebrovasc Dis. 2011 Dec 1;33(1):55-63. [Epub ahead of print]. Impact factor 2.987

Fernández-Fernández L, Comes G, Bolea I, Valente T, Ruiz J, Murtra P, Ramirez B, Anglés N, Reguant J, Morelló JR, Boada M, Hidalgo J, Escorihuela RM, Unzeta M.

LMN diet, rich in polyphenols and polyunsaturated fatty acids, improves mouse cognitive decline associated with aging and Alzheimer's disease.  
Behav Brain Res. 2011 Nov 22.  
Impact factor 3.393

Samadi A, Chioua M, Bolea I, de los Ríos C, Iriepa I, Moraleda I, Bastida A, Esteban G, Unzeta M, Gálvez E, Contelles J M.  
Synthesis, biological assessment and molecular modeling of new multipotent MAO and cholinesterase inhibitors as potential drugs for the treatment of Alzheimer's disease.  
Eur J Med Chem. 2011 Sep;46(9):4665-8.  
Impact factor 3.193

#### Unzeta M, Sanz E.

Novel MAO-B inhibitors potential therapeutic use of the selective MAO-B inhibitor PF9601N in Parkinson's disease.  
Int Rev Neurobiol. 2011;100:217-36.  
Impact factor 2.183

#### Solé M, Unzeta M.

Vascular cell lines expressing SSAO/VAP-1: a new experimental tool to study its involvement in vascular diseases.  
Biol Cell. 2011 Nov;103(11):543-57.  
Impact factor 4.898

Bolea I, Juárez-Jiménez J, de Los Ríos C, Chioua M, Pouplana R, Luque FJ, Unzeta M, Marco-Contelles J, Samadi A.

Synthesis, Biological Evaluation, and Molecular Modeling of Donepezil and N-[(5-[Benzyl]methyl)-1-methyl-1H-indol-2-yl)methyl]-N-methylprop-2-yn-1-amine Hybrids as New Multipotent Cholinesterase/Monoamine Oxidase Inhibitors for the Treatment of Alzheimer's Disease.  
J Med Chem. 2011 Dec 22;54(24):8251-8270.  
Impact factor 5.207

Valente T, Solé M, Gella A, Durany N, Unzeta M.  
SSAO and A BETA in the vascular damage of the temporal cortex from alzheimer and alzheimer with diabetes patients  
Alzheimer's disease research journal, 2011, 3.

M, Ortega-Aznar A, Domínguez C, Rubiera M, Ribó M, Quintana M, Molina CA, Alvarez-Sabín J, Rosell A, Unzeta M, Montaner J.  
Plasma VAP-1/SSAO activity predicts intracranial hemorrhages and adverse neurological outcome after tissue plasminogen activator treatment in stroke.  
Stroke. 2010; 41(7):1528-35.  
Impact factor 5.756

Bellik L, Dragoni S, Pessina F, Sanz E, Unzeta M, Valoti M.  
Antioxidant properties of PF9601N, a novel MAO-B inhibitor: assessment of its ability to interact with reactive nitrogen species.  
Acta Biochim Pol. 2010; 57(2):235-9.  
Impact factor 1.234

Valente T, Gella A, Fernández-Busquets X, Unzeta M, Durany N.

Immunohistochemical analysis of human brain suggests pathological synergism of Alzheimer's disease and diabetes mellitus.  
Neurobiol Dis. 2010; 37(1):67-76.  
Impact factor 5.121

Sanz E, Quintana A, Valente T, Manso Y, Hidalgo J, Unzeta M.

Monoamine oxidase-B activity is not involved in the neuroinflammatory response elicited by a focal freeze brain injury.  
J Neurosci Res. 2009 Feb 15;87(3):784-94.  
Impact factor 2.958

#### Sanz E, Quintana A, Hidalgo J, Marco JL, Unzeta M.

PF9601N [N-(2-propynyl)-2-(5-benzyloxy-indolyl)methylamine] confers MAO-B independent neuroprotection in ER stress-induced cell death.  
Mol Cell Neurosci. 2009 May;41(1):19-31.  
Impact factor 3.861

Valente T, Hidalgo J, Bolea I, Ramírez B, Anglés N, Reguant J, Morelló JR, Gutiérrez C, Boada M, Unzeta M.

A Diet Enriched in Polyphenols and Polyunsaturated Fatty Acids, LMN Diet, Induces Neurogenesis in the Subventricular Zone and Hippocampus of Adult Mouse Brain.  
Alzheimers Dis. 2009 Aug 3;18:849-865  
Impact factor 4.260

#### Sanz E, Hofer MJ, Unzeta M, Campbell IL.

Minimal role for STAT1 in interleukin-6 signaling and actions in the murine brain.  
Glia. 2008 Jan 15;56(2):190-9.  
Impact factor 5.186

Sanz E, Quintana A, Battaglia V, Toninello A, Hidalgo J, Ambrosio S, valoti M, marco JL, Tipton KF, Unzeta M.

Anti-apoptotic effect of MAO B inhibitor PF 9601N[N-(2-propynyl)-2-(5-benzyloxy-indolyl)methylamine] is mediated by p53 pathway inhibition by MPP+ treated SHSY5Y human dopaminergic cells.  
J Neurochem. 2008; 105: 2404-2417.  
Impact factor 4.337

Solé M, Hernandez-Guillamon M, Boada M, Unzeta M.  
p53 phosphorylation is involved in vascular cell death induced by the catalytic activity of membrane-bound SSAO/VAP-1.  
Biochim Biophys Acta 1783, 1985-1994 2008.  
Impact factor 4.730

#### Valente T, Solé M, Unzeta M.

SSAO/VAP-1 protein expression during mouse embryonic development.  
Dev Dyn. 2008 Sep;237(9):2585-93.  
Impact factor 2.864

#### RESEARCH PROJECTS/ PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN/ PROJECTES D'INVESTIGACIÓ

Title/ título/ títol: Structure-Based Drug Design for Diagnosis and Treatment of Neurological Diseases: Dissecting and Modulating Complex Function in the Monoaminergic Systems of the Brain.

Funded by/ financiado por/ finançat per: Cost Chemistry Group Proposal European Commission Directorate-General For Science, Research and development. Cost Action CM 1103

Duration/ duración/ duració: 2011- 2015.

Amount/ importe/ import: 36.000.000 €

Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal: Rona Ramsay. University Saint Andrews, Scotland.

Title/ título/ títol: Convenio de Colaboración entre la UAB y la Morella Nuts SA en el Marco del Proyecto INNPRONTA titulado "Guía para la Sustanciación de Declaraciones de Salud en Alimentos: Funciones Inmune, Cognitiva y Síndrome Metabólico (acrónimo INCOMES). Septiembre 2011-Septiembre 2015

Funded by/ financiado por/ finançat per: Ministerio de Industria, Turismo y Comercio . CDTI. Programa INNPRONTA

Duration/ duración/ duració: 2011-2014

Amount/ importe/ import: 200.000 €

Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal: La Morella NUTS SA

Title/ título/ títol: Convenio de colaboración entre la UAB y la Morella Nuts SA en el Marco del proyecto Integrado "Investigación en Ingredientes y Alimentos Saludables" (acrónimo INVIAS). Junio 2009

Funded by/ financiado por/ finançat per: Ministerio de Industria, Turismo y Comercio . CDTI. Programa INNPRONTA

Duration/ duración/ duració: 2011-2012

Amount/ importe/ import: 158.250 €

Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal: La Morella NUTS SA

Title/ título/ títol: Diseño, Síntesis y Evaluación Farmacológica de Nuevas Propargilaminas

Funded by/ financiado por/ finançat per: SAF2009-07271. MCYT (subprograma NEF) Organismo: Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Centro: Instituto de Química Orgánica General (IQOG)

Duration/ duración/ duració: 2009-2012

Amount/ importe/ import: 94.380 €

Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal: José Luis Marco Contelles

Title/ título/ títol: Metodologías para el Diseño, Evaluación y Validación de los Alimentos Funcionales en la Prevención de Enfermedades Cardiovasculares y del Alzheimer. Ref Proyecto CENIT MET-DEV-FUN, resolución 19 de Julio 2006

Funded by/ financiado por/ finançat per: Ministerio de Industria, Turismo y Comercio. CDTI. Programa CENIT. Programa INGENIO 2010

Duration/ duración/ duració: 2006-2010

Amount/ importe/ import: 9.842.77 € + 9.842.770 €

aportados por las Industrias participantes

Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal: La Morella NUTS SA

Title/ título/ títol: "Evaluación Farmacológica de Nuevas Moléculas Multipotentes para el Tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer

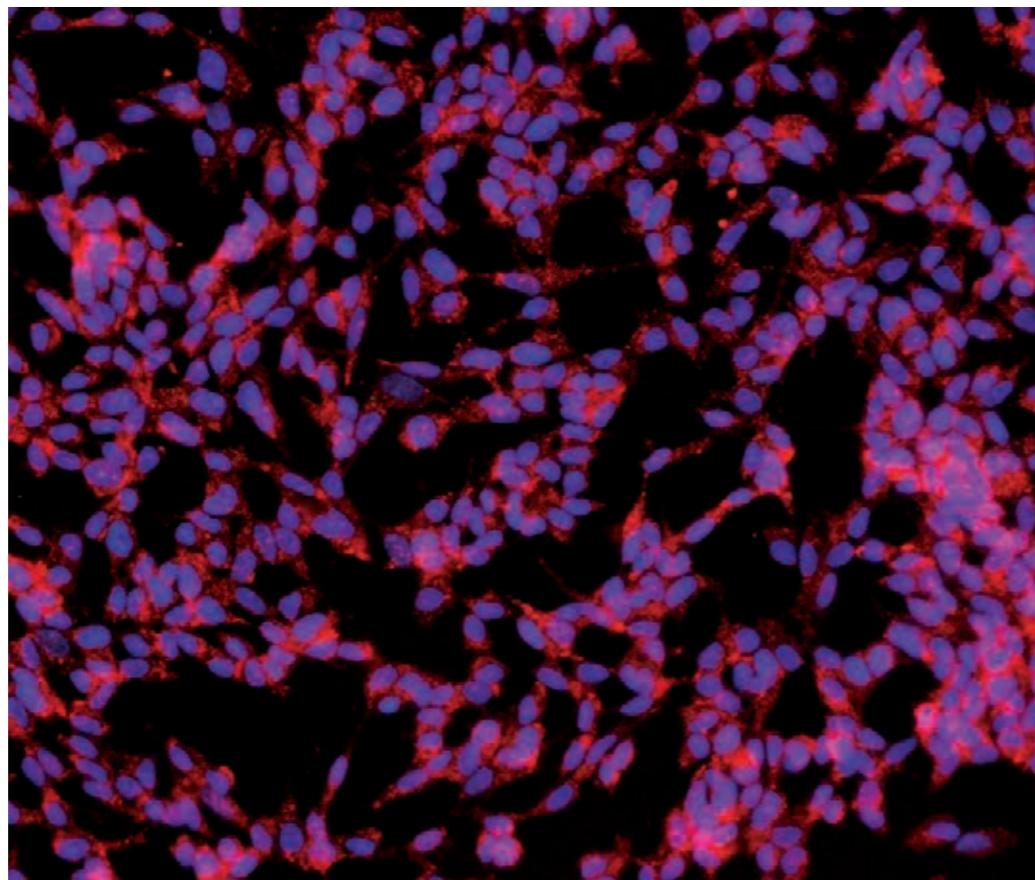
Funded by/ financiado por/ finançat per: SAF 2006-08764-C02-02, MCYT- Programa de Biomedicina.

Duration/ duración/ duració: 2006-2009

Amount/ importe/ import: 72. 648 €

Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal: Mercedes Unzeta López

**Title/ títol/ títol:** Synthesis and Assessment of Novel Polyfunctional Compounds Based on a Propagylamine Structure for Use in Neurodegenerative Conditions.  
**Funded by/ finançado por/ finançat per:** Cost Chemistry Group Proposal European Comission Directorate-General For Science, Research and Development. Cost Action D34: Molecular Targeting and drug design in Neurological and Bacterial Diseases  
**Duration/ duración/ duració:** 2005-2010.  
**Principal investigator/ investigador principal/ investigador principal:** Mercedes Unzeta López



**Cell culture SH-SY5Y**  
neuroblastoma. Nuclei are stained blue with Hoechst 33342. The red signal corresponds to the location in the cells of the transcription factor Nrf2, through a specific immuno-staining. Nrf2 is associated with the synthesis of genes responsive to oxidative stress./ Cultivo de células de neuroblastoma SH-SY5Y. Los núcleos están teñidos en azul con Hoechst 33342. La señal en rojo corresponde a la localización en las células del factor de transcripción Nrf2, a través de una tinción inmuno-específica. Nrf2 está relacionado con la síntesis de genes de respuesta a estrés oxidativo./

Cultiu de cèl·lules de neuroblastoma SH-SY5Y. Els nuclis estan tenyits en blau amb Hoechst 33342. La senyal vermella correspon a localització en les cèl·lules del factor de transcripció Nrf2, mitjançant l'ús d'un anticòs específic. Nrf2 està implicat en la resposta a estrés oxidatiu.



## Vascular Pharmacology

Farmacología Vascular/  
Farmacologia Vascular

Principal investigator/ Investigador principal/ Investigador principal

Elisabet Vila Calsina  
Professor/ Catedràtica de universitat numeraria/ Catedràtica d'universitat numerària

Group members/ Miembros del grupo/ Membres del grup

Francesc Jiménez Altayó  
Lecturer/ Profesor lector/  
Professor lector

Yara Onetti Ph.D. student/  
Becaria de investigación/ Becària d'investigació

### STRATEGIC OBJECTIVES

The main objective is to deeply analyse the functional, structural, morphological and biochemical modifications induced at vascular level paralleled by the putative mechanisms that could account to the observed changes after focal cerebral ischemia and mesenteric ischemia-reperfusion (I/R).

### MAIN RESEARCH LINES

#### Vascular alterations (function, structure and biochemistry) after I/R: therapeutic strategies

We have evaluated the changes on the vascular structure as well as the morphological variations induced in the middle cerebral artery after focal cerebral ischemia in rat analysing the role of an antioxidant drug on the changes observed.

#### Influence of intestinal I/R on vascular structure, mechanics and function

We have observed in rat, that intestinal I/R potentiated the vasoconstrictor response to endothelin-1 (ET-1) in mesenteric resistance artery. The observed potentiation seem to be due to up regulation of muscular ET<sub>B</sub>

receptors. Furthermore, a decrease on nitric oxide bioavailability is also involved. We are also analysing the structural and morphological changes (pressure miography, confocal microscopy) induced by intestinal I/R. We have observed a vascular wall hypertrophy linked to an increase on plasma ET-1 levels and superoxide anion production. We are also analyzing the role of ET receptors by means of a non-selective ET receptor antagonist.

#### Middle cerebral artery alterations in a rat chronic hypoperfusion model.

We have evaluated the structural, miogenic and biochemical alterations that occur on the middle cerebral artery after 15 days of hypoperfusion using the bilateral common carotid artery occlusion model in rat. The observed changes on the vascular wall seem to be due to a collagen I/III decrease linked to increases on MMPs.

#### Study of the influence of ageing and Western diet on the functional responses and vascular remodelling.

Our group is also interested on analysing the effect of cardiovascular risk factors like age and rich fat diet, as well as their interrelationship, on the functional responses (vasodilatation, vasoconstriction) and

remodelling on a muscular vessel like the aorta and resistance arteries as the mesenteric artery branches. For this purpose we are using mice with accelerated senescence (SAM-P8), described as a good model to study cardiovascular alteration by ageing.

#### **β-adrenoceptor function and biochemistry on several vascular beds**

In this study we deeply analyse the presence (immunofluorescence, RT-PCR, Western Blot) and the function (vasodilator responses, second messenger production) for all the subtypes of these adrenoceptors in either aorta or resistance mesenteric artery.

#### **OBJETIVOS ESTRATÉGICOS**

El objetivo principal es el estudio de las modificaciones funcionales, estructurales, morfológicas y bioquímicas inducidos a nivel vascular así como los mecanismos responsables, que se pueden producir después de un proceso de isquemia-reperfusión (I/R) cerebral y/o mesentérica.

#### **PRINCIPALES LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN**

##### **Estudio de las alteraciones vasculares (funcionales, bioquímicas y estructurales) inducidas por I/R:**

##### **Estrategias terapéuticas**

Hemos evaluado los cambios estructurales y morfológicos que se producen en la arteria cerebral media después de un episodio de isquemia cerebral focal en rata analizando el papel de un fármaco antioxidante sobre las alteraciones observadas.

##### **Influencia de la I/R intestinal sobre la estructura, mecánica y funcionalidad vascular**

Hemos observado, en rata, que la I/R intestinal producía una potenciación de las respuestas contráctiles de la endotelina-1 (ET-1) en la arteria mesentérica de resistencia. Hemos demostrado esta potenciación que es debida a un aumento de receptores ET<sub>B</sub> musculares y que en estos cambios se encuentra involucrada la disminución de la biodisponibilidad de óxido nítrico. Por otro lado, también estamos analizando los cambios estructurales y morfológicos (miografía de perfusión y microscopía confocal) observando una hipertrofia de la pared vascular acompañada por aumentos de la endotelina plasmática y de formación de aniones superóxido. Se analiza también el papel de los receptores de endotelina utilizando un antagonista no selectivo de estos receptores.

##### **Estudio de las alteraciones estructurales y miogénicas vasculares utilizando un modelo de hipoperfusión cerebral**

Se han estudiado las alteraciones tanto estructurales como miogénicas y bioquímicas que se producen en arteria cerebral media y en las carótidas después de un período de 15 días de hipoperfusión utilizando el modelo de la doble oclusión de carótidas en rata. Los cambios observados en la pared vascular parecen ser debidos a una disminución del colágeno que a su vez se justifica por aumentos de la actividad de las MMPs.

#### **Estudio de la influencia de la edad y de una dieta rica en grasas sobre las respuestas y el remodelado vascular utilizando un modelo experimental de ratón con senescencia acelerada (SAMP-8)**

Nuestro grupo también está interesado en analizar la influencia de factores de riesgo cardiovascular como la edad y una dieta rica en grasas, así como su interrelación, sobre las respuestas funcionales y el remodelado de arterias de conductancia como la aorta y de arterias de resistencia como las ramificaciones de la arteria mesentérica. Por este motivo estamos utilizando un modelo experimental de ratón con senescencia acelerada (SAMP-8), que se ha descrito que es un buen modelo para los estudios de las alteraciones cardiovascular asociadas a la edad.

#### **Estudio de la funcionalidad y de la bioquímica de los adenoceptores β en diversos lechos vasculares**

En este estudio se analiza de forma exhaustiva la presencia (inmunofluorescencia, RT-PCR, Western Blot) y la funcionalidad (respuestas vasodilatadoras y producción de mediadores intracelulares) de estos adenoceptores en aorta y en arteria mesentérica de resistencia de rata.

#### **OBJECTIUS ESTRATÈGICS**

L'objectiu principal és estudiar els canvis estructurals, morfològics, funcionals i bioquímics a nivell vascular, així com els mecanismes responsables dels canvis, que es poden produir després de un procés de isquèmia-reperfusió (IR) cerebral i/o mesentèrica.

#### **PRINCIPALS LÍNIES D'INVESTIGACIÓ**

##### **Estudi de les alteracions vasculars (funcionals, bioquímiques i estructurals) induïdes per I/R:**

##### **Estratègies terapèutiques**

Hem evaluat els canvis estructurals i morfològics que es produeixen en l'artèria cerebral mitja després d'un episodi de isquèmia cerebral focal en rata analitzant el paper d'un fàrmac antioxidant sobre les alteracions observades.

##### **Influència de la I/R intestinal sobre l'estructura, mecànica i funcionalitat vascular**

Hem observat, en rata, que la I/R intestinal produïa una potenciació de les respostes contractils de la endotelina-1 (ET-1) en l'artèria mesentèrica de resistència. Aquesta potenciació hem demostrat que es deguda a un augment de receptors ET<sub>B</sub> musculars i que s'hi troba involucrat una disminució de la biodisponibilitat del òxid nítric. D'altra banda, també estem analitzant els canvis estructurals i morfològics (miografia de perfusió i microscòpia confocal) observant una hipertrofia de la paret vascular que anava acompanhada per augment de l'endotelina plasmàtica i de formació d'anions superòxid. S'analitza també el paper dels receptors d'endotelina utilitzant un antagonista no selectiu d'aquests receptors.

##### **Estudi de les alteracions estructurals i miogèniques vasculars utilitzant un model de hipoperfusió cerebral**

Hem analitzat les alteracions tant estructurals com

miogèniques i bioquímiques que es produeixen en l'artèria cerebral mitja i les caròtides després d'un període de 15 dies de hipoperfusió utilitzant el model de la doble oclusió de caròtides en rata. El canvis observats en la paret vascular sembla ser deguts a una disminució de col·lagen deguda probablement a l'augment de MMPs.

#### **Estudi de la influència de l'edat i d'una dieta rica en greixos sobre les respostes i remodelatge vascular utilitzant un model experimental de ratolí amb senescència accelerada (SAMP-8)**

El nostre grup també està interessat en analitzar la influència de factors de risc cardiovascular com l'edat i una dieta rica en greixos, així com la seva interrelació, sobre les respostes funcionals i el remodelatge d'artèries de conductància com la aorta i d'artèries de resistència com les branques de l'artèria mesentèrica. Per aquest motiu estem utilitzant un model experimental de ratolí amb senescència accelerada (SAMP-8), que s'ha descrit que és un bon model per estudiar les alteracions cardiovasculars associades a l'edat.

#### **Estudi de la funcionalitat i de la bioquímica dels adenoceptors-β en diferents llits vasculars**

En aquest estudi s'analitza de forma exhaustiva la presència (inmunofluorescència, RT-PCR, Western Blot) i la funcionalitat (respostes vasodilatadores i producció de missatgers intracel·lulars) d'aquests adenoceptors en aorta i artèria mesentèrica de resistència de rata.

#### **PUBLICACIONS/ PUBLICACIONES/ PUBLICACIONS**

**Martínez-Revelles S, Caracuel L, Márquez-Martín A, Dantas AP, Oliver E, D'Ocon P, Vila E.**

Increased endothelin-1 vasoconstriction in mesenteric resistance arteries after superior mesenteric ischemia-reperfusion.  
Br J Pharmacol. 2011 Aug 1; 1476-5381.  
Impact Factor 4.925

**Márquez-Martín A, Jiménez-Altayó F, Dantas AP, Caracuel L, Planas AM, Vila E.**

Middle cerebral artery alterations in a rat chronic hypoperfusion model.  
J Appl Physiol. 2011 Nov 17.  
Impact Factor 4.235

**McNeish AJ, Altayo FJ, Garland CJ.**

Evidence both L-type and non-L-type voltage-dependent calcium channels contribute to cerebral artery vasospasm following loss of NO in the rat.  
Vascul Pharmacol. 2010 Sep-Oct; 53(3-4):151-9.  
Impact factor 2.174

**Pérez-Asensio FJ, de la Rosa X, Jiménez-Altayó F, Gorina R, Martínez E, Messeguer A, Vila E, Chamorro A, Planas AM.**

Antioxidant CR-6 protects against reperfusion injury after a transient episode of focal brain ischemia in rats.  
J Cereb Blood Flow Metab. 2010; 30(3):638-52.  
Impact factor 4.522

**Jiménez-Altayó F, Caracuel L, Pérez-Asensio F J, Martínez-Revelles S, Messeguer A, Planas AM, Vila E.**  
Participation of oxidative stress on rat middle cerebral artery changes induced by focal cerebral ischemia: beneficial effects of 3, 4-dihydro-6-hydroxy-7-methoxy-2,2-dimethyl-1(2H)-benzopyran [CR-6].  
J Pharmacol Exp Ther. 2009; 331(2):429-36.  
Impact factor 4.017

**Martínez-Revelles S, Jiménez-Altayó F, Caracuel L, Pérez-Asensio F J, Planas A M, Vila E.**  
Endothelial dysfunction in rat mesenteric resistance artery after transient middle cerebral artery occlusion.  
J Pharmacol Exp Ther. 2008; 325(2):363-9.  
Impact factor 4.017

#### **RESEARCH PROJECTS/ PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN/ PROJECTES D'INVESTIGACIÓ**

**Title/ título/ títol:** Influencia de la Hiperemia Reactiva en los Cambios Vasculares Observados en Isquemia Cerebral Focal en Rata

**Funded by/** financiado por/ finançat per: Ministerio de Ciencia e Innovación (SAF2010-19282)  
**Duration/ duración/ duració:** 2011-2013  
**Amount/ importe/ import:** 169.400 €  
**Principal investigator/** investigador principal/ investigador principal: Elisabet Vila Calsina

**Title/ título/ títol:** Papel del Sistema Renina-Angiotensina (SRA) en Envejecimiento Vasculares y sus Complicaciones

**Funded by/** financiado por/ finançat per: Sociedad Española de Cardiología  
**Duration/ duración/ duració:** 2010  
**Amount/ importe/ import:** 15.000 €  
**Principal investigator/** investigador principal/ investigador principal: AP Dantas (IDIBAPS)

**Title/ título/ títol:** Ajut per Potenciar i Donar Suport als Grups de Recerca

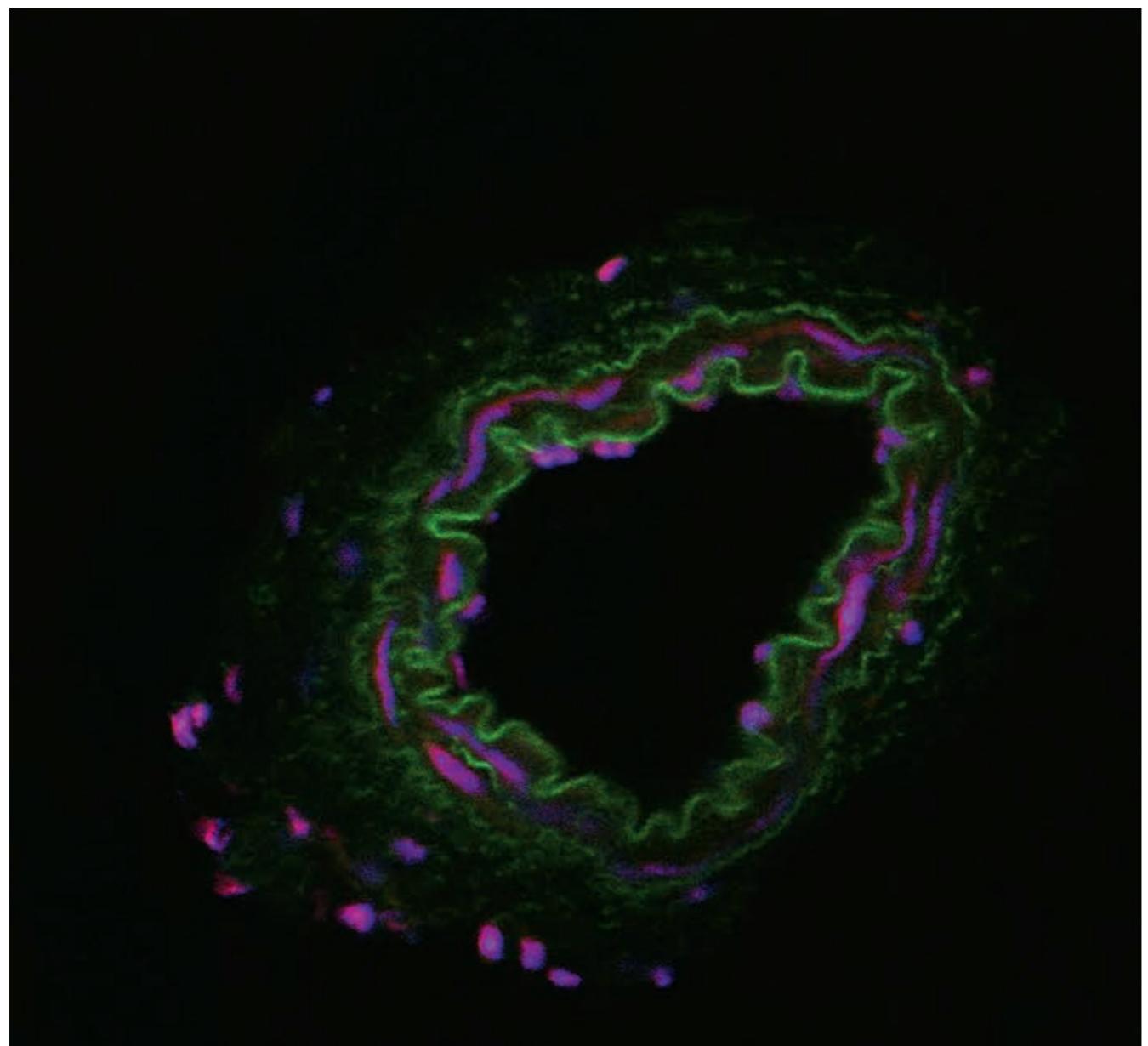
**Funded by/** financiado por/ finançat per: CIRIT (Generalitat de Catalunya)  
**Duration/ duración/ duració:** 2009-2012  
**Amount/ importe/ import:** 50.000 €  
**Principal investigator/** investigador principal/ investigador principal: A.M. Planas (IDIBAPS)

**Title/ título/ títol:** Estudio de las Alteraciones Vasculares (Funcionales, Bioquímicas y Estructurales) Inducidas por Isquemia-Reperfusión: Estrategias Terapéuticas

**Funded by/** financiado por/ finançat per: Ministerio de Ciencia e Innovación (SAF-2007-60406)  
**Duration/ duración/ duració:** 2007-2009  
**Amount/ importe/ import:** 148.830 €  
**Principal investigator/** investigador principal/ investigador principal: Elisabet Vila Calsina

Transverse section of a mouse mesenteric artery showing oxidative stress (red fluorescence), cellular nuclei (blue fluorescence) and elastin autofluorescence (green)./  
Corte transversal de una arteria mesentérica de ratón donde se observa la presencia de estrés oxidativo (fluorescencia en rojo), los núcleos celulares (fluorescencia en azul) y la autofluorescencia de la elastina./

Tall transversal d'una artèria mesentèrica de ratolí on s'observa la presència d'estrés oxidatiu (fluorescència en vermell), els nuclis cel·lulars (fluorescència en blau) i l'autofluorescència de la elastina (verd)



## Index/ Índice alfabético/ Índex alfabetí

- Acarin Pérez -Simó, Laia, **30, 32**  
Aguilera Ávila, José, **124, 126**  
Aguilera Mohedas, Rocio, **140**  
Aguilera Pujabé, Mònica, **149**  
Aguinaga Andrés, David, **91**  
Aldavert Vera, Laura, **106**  
Alé Miranda, Albert, **112**  
Allodi, Ilary, **112**  
Almolda Ardid, Beatriz, **36**  
Andión Pérez, Óscar, **67**  
Appiah, Isabella, **36**  
Armario García, Antonio, **21, 22, 24**  
  
Badia Casahuga, Jordi, **112**  
Badia Sancho, Albert, **152, 153**  
Baeta Corral, Raquel, **61**  
Balada i Nicolau, Ferran, **152, 157**  
Barceló Torns, Miquel, **129, 132**  
Barneda Ciurana, David, **129**  
Barrera Sánchez, Iliana, **36**  
Bayascas Ramírez, José Ramón, **86, 88**  
Beauquis, Juan, **61**  
Belda Poyato, Francesc Xavier, **24**  
Ben Messaoud, Nabil, **95**  
Blázquez Romero, Gloria, **56**  
Boadas Vaello, Pere, **100**  
Bolea Tomás, Irene, **172**  
Bruna Escuer, Jordi, **112**  
Burgoño Banús, Joan Francesc, **50**  
  
Cabañas Morafraile, Esther, **88**  
Camats Perna, Judith, **140**  
Camps Puig, Anna, **36**  
Candalija Iserte, Ana, **126**  
Cañete Ramírez, Antoni, **56**  
Cárdenas, Martha Ivón, **76**  
Carrasco Trancoso, Javier, **24, 82**  
Carriba Aramburu, Paulina, **162**  
Carriba Domínguez, Paulina, **42**  
Casals Diaz, Laura, **112**  
Casanelles Abella, Elisenda, **46**  
Casas Louzao, Caty, **110, 112**  
Caseras Vives, Xavier, **67**  
Castellano López, Bernardo, **21, 30, 36**  
Chamorro López, Jacobo, **106**  
Chertoff, Mariela, **32**  
Christov, Christo, **76**  
Cigarroa Cuevas, Igor Ivan, **159**  
Claro Izaguirre, Enrique, **124, 129**  
Clos Guillén, M. Victòria, **152, 153**  
Cobianchi, Stefano, **112**  
Coll Andreu, Margalida, **104**  
Comella Carnicé, Joan Xavier, **21, 40, 42**  
Comes Orpinell, Gemma, **82**  
Costa Miserachs, David, **104**  
Cuadras Mas, Jordi, **112**  
Cubí Piqué, Roger, **126**  
  
Dalmau Santamaría, Ishar, **36**  
Darbra Marges, Sònia, **166**  
Daviu Abant, Núria, **24**  
De Labra Pinedo, Carmen, **36**  
  
Erazo Andrade, Tatiana, **91**  
Erta Cabañate, María, **82**  
Escorihuela Agulló, Rosa Maria, **152, 159**  
Espadamala Morató, Josep, **91**  
España Agustí, Judit, **140**  
Espejo Segura, Mónica, **112**  
Espona Fiedher, Margarita, **91**  
Esteban Conde, Gerard, **172**  
Eyre Sánchez, Elena, **50**  
  
Fadó Andrés, Rut, **135**  
Fernández Blanco, Juan Antoni, **149**  
Fernández Fernández, Laura, **172**  
Fernández Gimeno, Ester, **21, 50**  
Fernández Teruel, Alberto, **21, 54**  
Ferrer Lalanza, Jaume, **159**  
Ferrer Villahoz, Beatriz, **82**  
Francès Viñas, Silvia, **162**  
Fuentes García, Sílvia, **24, 122**  
Fullana Rivas, Miquel Angel, **67**  
  
Gabernet Garriga, Gisela, **46**  
Gagliano, Humberto, **24**  
Garau Florit, Adriana, **157**  
Garcia Belinchon, Mercè, **46**  
García Capdevila, Silvia, **104**  
García Martínez, Jose Antonio, **91**  
García Quintanilla, Lourdes, **91**  
Garrido Vega, Pedro, **24**  
Gascón Crespi, Laura, **50**  
Gil Giró, Carles **126**  
Gil Guiñon, Estel, **46**  
Giménez Llort, Lidya, **54, 61**  
Giraldo Arjonilla, Jesús, **21, 74, 76**  
Giralt Carbonell, Mercè, **82**  
Gómez Román, Almudena, **24**  
Gómez Trias, Néstor, **86, 91**  
González Cabodevilla, Ainara, **129**  
González de Mingo, Berta, **30, 36**  
González Sepúlveda, Marta, **122**  
Gou Alsina, Gemma, **169**  
Gubern Burset, Albert, **129**  
Guillazo Blanch, Gemma, **100**  
  
Hernández Martín, Joaquim, **112**  
Herrando Grabulosa, Mireia, **126**  
Hervera Abad, Arnau, **169**  
Hidalgo Pareja, Juan, **21, 80, 82**  
Hoffmann, Hanne, **122**  
Huesa Rodríguez, Gema, **162**  
  
Iglesias Guimaraes, Victoria, **46**  
  
Jacotte Simancas, Alejandra, **104**  
Jaramillo Rodríguez, Jèssica, **112**  
Jardí Pujol, Ferran, **149**  
Jiménez Altayó, Francesc, **177**  
Jiménez Farrerons, Marcel, **144, 146**

Kinoshita, Denise, **61**  
Klopstein, Armelle, **112**  
  
Lamberg, Juuli, **88**  
Léanez Morilla, Sergi, **169**  
Lichtenstein, Mateu P, **162**  
Lizcano de Vega, José Miguel, **21, 86, 91**  
Llidó León, Anna, **166**  
Llovera García, Gemma, **32**  
López Blanco, José Manuel, **86, 95**  
López Soriano, Joaquín, **42**  
López-Vales, Ruben, **110, 112**  
Lorenzo Hernández, Alberto, **157**

Ma, Guofen, **122**  
Mancuso, Renzo, **112**  
Manso Sanz, Jazmina, **82**  
Marco Martín, Sergi, **146**  
Marín Blasco, Ignacio Javier, **24**  
Marqués Fernández, Fernando, **42**  
Màrquez Vega, Cristina, **157**  
Martí Carbonell, Sunsi, **157**  
Martí Nicolovius, Margarita, **98, 100**  
Martíl García, Miguel Angel, **32, 36**  
Martín Campos, Jesús, **169**  
Martín Capella, Elsa, **140**  
Martín Ibáñez, Mª Teresa, **146**  
Martín Pérez, Valentín, **36**  
Martínez Membrives, Esther, **54**  
Martínez Perea, Vicente, **144, 149**  
Martínez Pérez, Emma, **149**  
Martínez Quintero, Daniel Alejandro, **126**  
Masgrau Juanola, Roser, **124, 132**  
Miñano Molina, Alfredo Jesús, **135**  
Mòdol Vidal, Laura, **166**  
Molinero Egea, Amalia, **82**  
Molinuevo Alonso, Beatriz, **67**  
Morell Orduña, Marta, **112**  
Moreno Galarza, Natalia, **126**  
Moreno Iglesias, Ana, **91**  
Morgado Bernal, Ignacio, **21, 98, 106**  
Moro Reyes, Jessica, **135**  
Motterlini, Roberto, **169**  
Moubarak, Rana, **42**  
Muntsant Soria, Aida, **61**  
Muñoz Abellán, Cristina, **24**

Nadal Alemany, Roser, **22, 24**  
Navarro Acebes, Xavier, **21, 110, 112**  
Negrete Buela, Roger, **169**  
Nintou, Eleni, **129**  
Núñez Leánez, Cristian, **166**

Oghagbon, Efosa, **61**  
Olier Caparroso, Iván, **82**  
Onetti, Yara, **177**  
Opazo Sánchez, Guillem, **135**  
Ortega Salamanca, Patricia, **88**  
Ortiz de Pablo, Jordi, **21, 120, 122**  
Osta Ustarroz, Patricia, **132**

Pallarès Añó, Marc, **152, 166**  
Pardo Cladellas, Yolanda, **67**

Pardo Fernández, Luís, **162**  
Parra Damas, Arnaldo, **140**  
Penas Pérez, Clara, **112**  
Peña Oliver, Yolanda, **159**  
Pérez Fernández, Belén, **153**  
Picatoste Ramón, Fernando, **124, 129**  
Planells Ferrer, Laura, **42**  
Pol Rigau, Olga, **152, 169**  
Portell Cortés, Isabel, **98, 104**  
Portero Tresserra, Marta, **100**  
Prunell Tudurí, Margarita, **159**

Quintanilla, Dora Luz C, **112**

Rabasa Papió, Cristina, **24**  
Raivio, Noora, **122**  
Ramírez Boix, Paula, **61**  
Ramírez Corpas, Lorena, **82**  
Ramos Hidalgo, Raquel, **82**  
Ratia García, Miriam, **153**  
Recasens Torné, Mireia, **32**  
Redondo Castro, Elena, **112**  
Reix, Stéphanie, **42**  
Relat Pardo, Júlia, **153**  
Río Fernández, Adolfo, **50**  
Roche Vallés, David, **76**  
Rocher Ros, Vidalba, **140**  
Rodríguez Álvarez, José, **21, 124, 135**  
Rodríguez Asiaín, Arantza, **91**  
Rodríguez de Velasco, Elena Galea, **152, 162**  
Romero Merino, Walter, **91**  
Rosell Vilar, Santiago, **122**  
Rotllant Pozo, David, **24**  
Rovira Algans, Xavier, **76**  
Ruiz Babot, Gerard, **91**

Sabrià Pau, Josefa, **120, 122**  
Sánchez Osuna, María, **46**  
Sanchez-Roige, Sandra, **159**  
Santos Nogueira, Eva, **112**  
Santos Rosa, Rui Pedro, **24**  
Sanz García, Ancor, **24**  
Saura Antolín, Carlos Alberto, **124, 140**  
Segura Torres, Pilar, **98, 106**  
Serra Marí, Juan, **76**  
Shrivastava, Kalpana, **32**  
Sidorova, Julia, **76**  
Solé Piñol, Montse, **172**

Tinoco González, Daniella, **67**  
Tobeña Pallarés, Adolf, **56**  
Toledo Tapia, Baldomero, **61**  
Torras Garcia, Meritxell, **104**  
Torregrosa García, Dani, **159**  
Torrents Rodas, David, **67**  
Torres Espín, Abel, **112**  
Torres-Lista, Virginia, **61**  
Torrubia Beltri, Rafael, **54, 67**

Udina Bonet, Esther, **110, 112**  
Unzeta López, Mercedes, **152, 172**  
Urresti Ibáñez, Jorge, **42**

Valderrama Vallès, Elena, **112**  
Vale Martínez, Anna, **100**  
Valero Gómez-Lobo, Jorge, **140**  
Velasco Fargas, Roser, **112**  
Verdú Navarro, Enrique, **112**  
Vergara Esteras, Patrocinio, **21, 144, 146, 149**  
Vila Calsina, Elisabet, **152, 177**  
Villacampa Pérez, Nadia, **36**  
Villalonga Tomàs, Rubén, **132**  
Villarejo Rodríguez, Irene, **100**  
  
Yuste Mateos, Víctor José, **40, 46**

Zurashvili, Tinatin, **88**