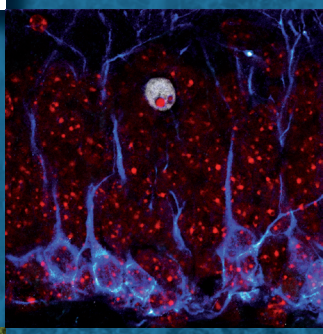
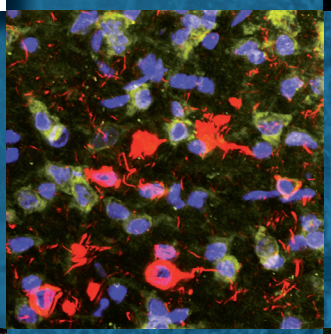
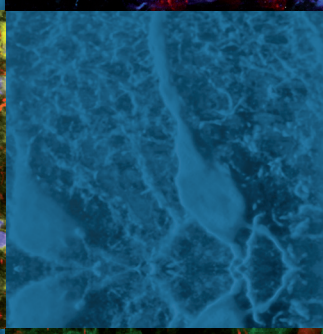
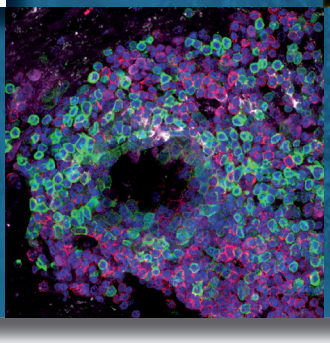
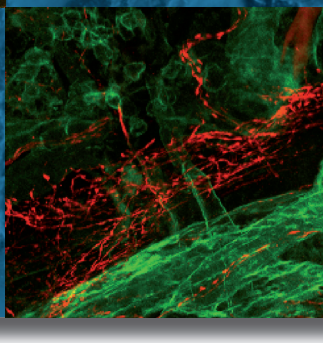
Informe Anual
Annual Report
2011

ciberned
Centro Investigación Biomédica en Red
Enfermedades Neurodegenerativas

GOBIERNO DE ESPAÑA
MINISTERIO DE ECONOMÍA Y COMPETITIVIDAD
Instituto de Salud Carlos III

Informe Anual
Annual Report
2011

CIBERNED
Centro Investigación Biomédica en Red
Enfermedades Neurodegenerativas

© 2012. CIBERNED
Centro Investigación Biomédica en Red, Enfermedades Neurodegenerativas
C/ Valderrebollo, 5
28031 Madrid
www.ciberned.es

Diseño y Coordinación editorial: Comunicación y Ediciones Sanitarias, S.L. (CYESAN)
Depósito legal: M-27274-2012
Printed in Spain

ÍNDICE

Carta del Director Científico ____ **1**

Descripción general ____ **4**

Objetivos ____ **7**

Directorio de grupos de investigación e instituciones consorciadas ____ **8**

Estructura organizativa ____ **10**

Memoria Científica ____ **17**

- **Programa 1** ____ **21**
- **Programa 2** ____ **115**
- **Programa 3** ____ **231**
- **Investigación cooperativa** ____ **267**
- **Relaciones Internacionales** ____ **303**
- **Productividad científica y otras actividades** ____ **341**

Memoria económica ____ **357**

Índice de investigadores principales ____ **387**

INDEX

Letter from the Scientific Director ____ 1
Overview ____ 4
Aims ____ 7
Directory of Research Groups and Participating Institutions ____ 8
Organizational structure ____ 10
Scientific Report ____ 17
- Program 1 ____ 21
- Program 2 ____ 115
- Program 3 ____ 231
- Cooperative research ____ 267
- International relation ____ 303
- Scientific productivity and other activitities ____ 341

Economic report ____ 357
Principal investigators index ____ 387

Carta del Director Científico

Esta carta no la tenía que haber escrito yo, pero debido a un problema de salud del anterior director, el Dr. Berciano, me incorporé como nuevo responsable del Centro. Querría pues, comenzar deseando al Dr. Berciano una total recuperación, a la vez que expresarle en nombre de todo el CIBERNED nuestra gratitud por su brillante labor. Aparte del cambio de director, durante 2011 se ha producido alguno adicional en el equipo directivo: la Dra. Illa se ha incorporado como Vicedirectora, el Dr. Lucas pasa a formar parte del Comité de Dirección en sustitución del Dr. Naranjo y, más recientemente, el Dr. Medina ha sustituido al Dr. Patterson como Director Adjunto a la Dirección Científica. Extiendo desde aquí mi gratitud a los Drs. Naranjo y Patterson por su inestimable colaboración durante estos años.

CIBERNED surgió como heredero del Centro de Investigación en Enfermedades Neurodegenerativas (CIEN), que junto con el CNIO, CNIC o CNMVIS constituían los cuatro centros cuya misión era combatir los problemas de salud más prevalentes de la sociedad española: cáncer, cardiovasculares, infecciones y neurodegeneración. Al igual que para los otros centros, se creó una fundación de apoyo denominada Fundación CIEN, aunque a diferencia del resto de centros, se creó como Centro en Red pasando a denominarse CIBERNED. Actualmente el Centro funciona con 58 grupos de investigación, siendo gestionado por una gerencia y administración compartida con la Fundación CIEN. Los 58 grupos llevan a cabo proyectos individuales y en muchos casos proyectos colaborativos de investigación traslacional. Actualmente los proyectos colaborativos intramurales, evaluados y seleccionados en su momento por la ANEP, son diez. La evaluación individual de los grupos se lleva a cabo anualmente mediante unas normas ratificadas por el Consejo Rector, bajo la tutela del Instituto de Salud Carlos III. Este año no se ha producido la discontinuación de ningún grupo.

A nivel de trabajo realizado, referente a publicaciones, se publicaron 473 trabajos

Letter from the Scientific Director

I should not be writing this letter, but due to health problems of the previous Director, Dr. Berciano, I was the appointed as new Scientific Director of the Centre. I would then like to begin by wishing Dr. Berciano a prompt and full recovery, while expressing on behalf of the entire CIBERNED our gratitude for his brilliant work. Besides the change of Director, during 2011 there has been some additional changes in the management team: Dr. Illa has been appointed as Deputy Director, Dr. Lucas has become a member of the Steering Committee replacing Dr. Naranjo and more recently, Dr. Medina has substituted Dr. Patterson as Deputy Director of Scientific Management. I extend from here my gratitude to Drs. Naranjo and Patterson for their invaluable cooperation during these years.

CIBERNED emerged as heir to the Center for Research in Neurodegenerative Diseases (CIEN), which together with the CNIO, CNIC or CNMVIS were the four centers whose mission was to combat the most prevalent health problems of Spanish society: cancer, cardiovascular, infection and neurodegeneration. As for the other centers, a supporting foundation called Foundation CIEN was created, although unlike the others, it was set up as a Network Center, being renamed CIBERNED. The Center currently operates with 58 research groups, being managed by a management office and administration shared together with Foundation CIEN. These groups carry out individual projects and in many cases collaborative translational research projects. Currently there are 10 intramural collaborative projects, evaluated and selected at the time by ANEP. Individual assessment of all research groups is carried out annually by standards endorsed by the Governing Board, under the auspices of Carlos III Health Institute. None of the groups has been discontinued this year.

With regard to the published work performed during the year, 473 papers indexed in the WoK (ISI) were published within the first (328 publications, 152 of them in the first decile) or second quartiles (145 publications); the overall accumulated impact factor was 2615.52

indexados en la *WoK (ISI)* dentro del primer cuartil (328 trabajos, 152 de ellos en el primer decil) o del segundo cuartil (145 trabajos), el factor de impacto global fue de 2615,52 puntos con un factor de impacto medio de 5,60, 71 trabajos (15,2%) incluyeron autores de dos o más grupos de CIBERNED. Por otra parte, se ha participado en la confección de varias guías clínicas y varios de los trabajos clínicos se han comunicado en revistas del máximo impacto. El análisis de los indicadores bibliométricos de la actividad científica permite comprobar una significativa mejora de la producción científica, tanto en cantidad como en calidad, en línea con la continua mejora histórica observada en los últimos 5 años desde la creación del Centro.

El CIBERNED ha llevado a cabo varias reuniones entre las que destacan el Foro Científico y el Foro Social. Este año se invitó al Foro Científico a un alto representante de la Fundación Reina Sofía, dado el interés mutuo de dicha Fundación y CIBERNED en la prevención de los problemas neurodegenerativos.

En lo referente a su evaluación por un Comité Internacional dicha evaluación fue muy favorable. Por otra parte, el Dr. Fabrizi dejó la presidencia del Comité Asesor Externo siendo sustituido por el Dr. Perry.

En relación a las actividades de internacionalización de CIBERNED, como participante en el JPND, el 22 de marzo de 2011 se celebró en Madrid el primer Taller de Investigación Básica del JPND, en el que se consensuaron una serie de recomendaciones como base para la elaboración de la Estrategia de Investigación del JPND. El taller fue presidido por el Director Científico del CIBERNED, Dr. Jesús Ávila, y contó también con la participación del Dr. Jesús de Pedro, Investigador Principal del CIBERNED, y del Dr. Angel Cedazo-Mínguez, del Instituto Karolinska de Estocolmo y miembro del Comité Científico Asesor del CIBERNED. Los Dres. Ávila y de Pedro son además miembros del Comité Científico Asesor del JPND. En este ámbito el JPND definió como prioridades científicas en Europa el estudio de: orígenes

points with an average impact factor of 5.60; 71 publications (15.2%) included authors from two or more groups of CIBERNED. On the other hand, several groups have participated in the preparation of several clinical guidelines, and several clinical trials have been reported in journals of maximum impact. The bibliometric analysis of scientific activity allow us to uphold a significant improvement in scientific production, both in quantity and quality, in line with the ongoing historical improvement observed over the past 5 years since the creation of the Center.

CIBERNED has held several meetings among most notably the Scientific and the Social Forums. Given the mutual interest of the Queen Sofia Foundation and CIBERNED in preventing neurodegenerative disorders, a senior representative of the Foundation was invited to the 2011 Scientific Forum.

Concerning the evaluation by an International Committee, that evaluation was highly positive. On the other hand, Dr. Fabrizi left the chair of the External Scientific Advisory Committee and was replaced by Dr. Perry.

In relation to CIBERNED internationalization activities as a participant in the JPND, the first workshop JPND Basic Research was held on March 22, 2011 in Madrid, which agreed on a series of recommendations as a basis for developing the JPND Research Strategy. The workshop was chaired by CIBERNED Scientific Director, Dr. Jesús Avila, and also involved Dr. Jesús de Pedro, CIBERNED Principal Investigator, and Dr. Angel Cedazo-Mínguez, from the Karolinska Institute at Stockholm and a member of CIBERNED External Scientific Advisory Committee. Drs. Avila and de Pedro are also members of the JPND Scientific Advisory Committee. Within this scope the JPND defined as scientific priorities in Europe the study of the following: origins of neurodegenerative diseases; disease mechanisms and models; disease definition and diagnosis; treatment and prevention; and health and welfare. The need for institutions like CIBERNED to be homologated in its future function and organization to European

de las enfermedades neurodegenerativas, mecanismos y modelos de enfermedad, definición y diagnóstico de la enfermedad, tratamiento y prevención, y salud y asistencia social. Comentándose que instituciones como el CIBERNED deberían homologarse en su función y organización futura a sus centros europeos con los que comparten objetivos.

Por otra parte, CIBERNED fue nombrado junto a otros siete Centros Europeos como Centro de Excelencia Europeo en Neurodegeneración dentro de la Iniciativa CoEN. En este nuevo status CIBERNED tuvo y tiene la inestimable ayuda del Instituto de Salud Carlos III a través de su antiguo Director el Dr. Navas y del actual, Dr. Arenas.

Dentro de la crisis actual y de los problemas que algunas veces aparecen creo que debemos ser, a pesar de todo, optimistas con el futuro de nuestro Centro pues, tras observar lo realizado por nuestros 58 grupos durante este último año, está claro que tenemos excelentes investigadores y que lo que necesitamos es que los recursos económicos sean los adecuados para que dichos investigadores puedan realizar una investigación que sea eficiente y beneficiosa para nuestro país.

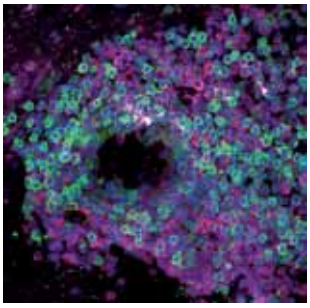
Jesús Ávila de Grado

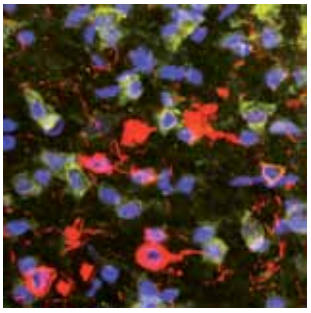
Director Científico
Scientific Director

Centers with shared goals was discussed.

Moreover, CIBERNED was selected along with seven other European centers as European Center of Excellence in Neurodegeneration within the CoEN Initiative. In its new status CIBERNED has had and still have the invaluable support of the Carlos III Health Institute through its former Director Dr. Navas and the current one, Dr. Arenas.

Within the current crisis and the problems that sometimes appear I think we should be, despite everything, optimistic about the future of our Center after noting the accomplishments by our 58 groups. During the past year it has become clear that we have excellent scientists and that what we need is that economic resources are adequate for these scientists to conduct research efficient and beneficial for our country.





Descripción General

Los Centros de Investigación Biomédica en Red, se crearon con la idea de generar grandes Centros de Investigación traslacional, de carácter multidisciplinar y multiinstitucional donde se integren la investigación básica, clínica y epidemiológica, al objeto de desarrollar un único programa común de investigación, focalizado en ciertas patologías que son relevantes para el Sistema Nacional de Salud por su prevalencia o que, debido a la repercusión social de las mismas, son consideradas estratégicas para el mismo.

La génesis de los CIBER se llevó a cabo a través de una estrategia de coordinación de la investigación aprovechando las sinergias existentes entre los diferentes grupos de investigación biomédica que realizan investigación en estas áreas. Se trata de impulsar la investigación de excelencia en Biomedicina y Ciencias de la Salud, que se realiza en el Sistema Nacional de Salud y en el Sistema de Ciencia y Tecnología por medio del desarrollo y potenciación de Estructuras de Investigación en Red. El objetivo consiste en promover y financiar, a través del Instituto de Salud Carlos III, CIBER mediante la asociación de grupos de investigación, vinculables al Sistema Nacional de Salud, para contribuir a fundamentar científicamente los programas y políticas del Sistema Nacional de Salud en las áreas prioritarias del Plan Nacional de I+D+I.

El Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Neurodegenerativas, CIBERNED, se fundó como uno de los siete CIBER bajo los auspicios del Instituto de Salud Carlos III, el 4 de diciembre de 2006, en Madrid, conforme al Convenio de Colaboración suscrito por las Administraciones Públicas y otras entidades consorciadas, al amparo de la Orden SCO/806/2006 de 13 marzo por la que se

Overview

The Centers for Networked Biomedical Research were established with a view to generate large translational research centers, multidisciplinary and multi-institutional, where to integrate basic, clinical and epidemiological research in order to develop a single joint research program focused on some diseases that are relevant to the National Health System due to its prevalence or are considered strategic for it owing to their social impact.

The genesis of the CIBER was conducted through a strategy of coordination of research exploiting synergies between different research groups involved in biomedical research in these areas. It seeks to promote quality research in Biomedicine and Health Sciences carried out in the National Health System (NHS) and the System of Science and Technology through the development and enhancement of Networked Research Structures. The aim is to boost and fund, through the Carlos III Health Institute, CIBER by bringing together research groups, linkable to the NHS, helping to substantiate scientifically the NHS policies and programs in the National R&D&I Strategy priority areas.

The Center for Networked Biomedical Research in Neurodegenerative Diseases (CIBERNED) was founded as one of the seven CIBER under the auspices of the Carlos III Health Institute on December 4, 2006, in Madrid, under a collaboration agreement signed by the Government and other participating institutions, under the SCO/806/2006 Order of March 13 by which the regulatory basis for granting aid to fund cooperative research stable structures in the area of biomedicine and science health were approved, within the framework of the Ingenio 2010 Consolider Programme, CIBER Actions and the RESOLUTION of March 30, 2006 (BOE 04/07/2006) of the Carlos III Health Institute,

aprueban las bases reguladoras para la concesión de ayudas destinadas a financiar estructuras estables de investigación cooperativa, en el área de biomedicina y ciencias de la salud, en el marco de la iniciativa Ingenio 2010, Programa Consolider, Acciones CIBER y de la RESOLUCIÓN de 30 de marzo de 2006 (BOE 07/04/2006), del Instituto de Salud Carlos III, por la que se convocan ayudas destinadas a financiar estructuras estables de investigación cooperativa, en el área de biomedicina y ciencias de la salud, con cargo a los presupuestos del Instituto de Salud Carlos III.

CIBERNED, es un organismo de investigación, dotado de personalidad jurídica propia, según el artículo 6.5 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común, que tiene como misión la investigación monográfica, definida de una forma amplia, de las enfermedades neurodegenerativas. Está integrado por grupos de investigación, sin contigüidad física, pertenecientes a diferentes Administraciones, Instituciones y Comunidades Autónomas, del sector público y privado con líneas y objetivos de investigación centrados en el área específica común de las enfermedades neurodegenerativas y coordinándose para la consecución de unos objetivos científicos que difícilmente podrían plantearse en un contexto de ejecución más restringido. CIBERNED se rige por sus estatutos.

CIBERNED siguiendo lo establecido en sus nuevos estatutos sustituye las 6 áreas temáticas en las que se organizaba inicialmente, donde se recogían las diferentes patologías neurodegenerativas, por tres Programas:

- Programa 1 (antiguas Áreas 4 y 5): "Enfermedad de Alzheimer y otras demencias degenerativas".
- Programa 2 (antiguas Áreas 1-3): "Enfermedad de Parkinson, corea de Huntington y otros trastornos del movimiento".

in virtue of which financial aids for stable structures of cooperative research in the field of biomedicine and health sciences are called, with budgets from the Carlos III Health Institute.

CIBERNED is a research organism, endowed with legal status under the Article 6.5 of Law 30/1992 of November 26 on the Legal Regime of Public Administrations and Common Administrative Procedure, whose mission is the monographic research, defined broadly, on neurodegenerative diseases. It is composed of research groups with no physical contiguity, belonging to different administrations, institutions and regional governments, from public and private sectors, with research lines and goals focused on the specific common area of neurodegenerative diseases and coordinating to achieve scientific objectives that could hardly arise in a context of restricted execution. CIBERNED is governed by its own statutes.

Following provisions in their new statutes, CIBERNED replaced the former 6 subject areas in which initially was organized, which collected various neurodegenerative diseases, with three programs:

- Program 1 (former Areas 4 and 5): "Alzheimer's disease and other degenerative dementias."
- Program 2 (former Areas 1-3): "Parkinson's disease, Huntington's chorea and other movement disorders."
- Program 3 (former Area 6): "Neuromuscular Diseases".

CIBERNED was initially set up with 48 research groups endorsed by different universities, hospitals and the CSIC, each led by a principal investigator or responsible. Was expected that new groups would incorporate to the center through annual calls, so that it would bring the most internationally respected and recognized Spanish neuroscientists; hence, 14 new groups in 2008 and one more in 2009 joined CIBERNED. In 2010 the Center had 63 research groups. At the

- Programa 3 (antigua Área 6): “Enfermedades neuromusculares”.

Inicialmente se constituyó con 48 grupos de investigación avalados por diferentes universidades, hospitales y el CSIC, cada uno de ellos liderado por un investigador principal o responsable. Estaba previsto que en convocatorias anuales se incorporaran nuevos grupos al centro, de modo que éste reuniera a los neurocientíficos españoles más respetados y reconocidos internacionalmente; así, en 2008 se incorporaron 14 nuevos grupos y en 2009 uno más. En 2010 contaba con 63 grupos de investigación. Al finalizar el año 2011 contó con 58 grupos de investigación y 519 investigadores, repartidos por toda España.

Después de la Evaluación interna llevada a cabo en abril 2010, se propuso la discontinuación de tres Grupos, la cual fue ratificada por el Consejo Rector celebrado el mes de diciembre de 2010. Por falta de idoneidad en las candidaturas de sustitución de IPs salientes, se propuso la discontinuación, también ratificada por el Consejo Rector, de dos grupos adicionales. Así pues, desde enero 2011 el número de Grupos de investigación de nuestro CIBER pasó de 63 a 58.

La dirección científica comenzó en 2011 situándose en el Hospital Marqués de Valdecilla de Santander, cambiando a partir del 10 de octubre de 2011 al Centro de Biología Molecular Severo Ochoa del Centro Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). La sede social, donde se encuentra la gerencia, está situada en el Centro Alzheimer de la Fundación Reina Sofía, calle Valderrebollo número 5 de Madrid.

end of the year 2011 had 58 research groups and 519 researchers throughout Spain.

After an internal evaluation conducted during April 2010, discontinuation of three groups was proposed and later endorsed by the Governing Council in December 2010. Two additional groups were also proposed for discontinuation due to the lack of suitability of candidates to replace outgoing IPs, which was also endorsed by the Governing Council. Thus, from January 2011 the number of CIBERNED research groups went from 63 down to 58.

The Scientific Director Office was set at Marqués de Valdecilla Hospital in Santander and switch to the Center for Molecular Biology “Severo Ochoa” (CSIC) in Madrid from 10 October 2011 onwards. The headquarters, including the General Manager Office is located in the Alzheimer Center of the Queen Sofia Foundation, Valderrebollo street number 5 in Madrid.

Objetivos

El fin primordial de CIBERNED es el fomento de la investigación científica y técnica de excelencia en el ámbito de la salud, con el objetivo general de producir resultados rápidamente trasladables a la sociedad en lo que se refiere a la mejora de la asistencia sanitaria. Entre sus objetivos cabe destacar los siguientes:

- Desarrollar en España grupos que realicen investigación fundamental, independiente y de primer nivel internacional sobre los mecanismos de la neurodegeneración. Facilitar el contacto de estos grupos, en el caso de que sean liderados por un investigador básico, con servicios clínicos de excelencia.
- Potenciar/desarrollar/formar grupos de investigación de alto nivel competitivo en los servicios clínicos de neurología y especialidades médicas afines que sean dirigidos por científicos con actividad clínica.
- Favorecer la puesta a punto de nuevas terapias (farmacológicas, físicas, basadas en células o genes, etc.) aplicadas a las enfermedades neurodegenerativas.
- Poner en marcha una infraestructura de valor estratégico y de rango regional o estatal para el desarrollo de la investigación sobre la prevención, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas. Estimular la cooperación internacional, especialmente la europea, en estas áreas.
- Hacer partícipe a la sociedad del enorme impacto médico y socioeconómico que tienen las enfermedades neurodegenerativas y facilitar su implicación en la lucha contra la neurodegeneración.

Aims

The primary end of CIBERNED is to promote scientific and technical research of excellence in the field of human health, with the overall goal of producing results quickly transferable to the society in regard to improving health care. Among its objectives the following should be highlighted:

- To develop groups in Spain carrying out significant, independent international upscale research on mechanisms underlying neurodegeneration. In addition to facilitate communication between these basic researcher-led groups and clinical services of excellence.
- To strengthen, develop and create highly competitive research groups in clinical services of neurology and related medical specialties, led by scientists with clinical activity.
- To encourage development of new therapies for neurodegenerative diseases, not only pharmacological but also physical therapies and cell- or gene-based ones, etc.
- To implement an infrastructure of strategic and regional or national level for the development of research on prevention, diagnosis and treatment of neurodegenerative diseases. Encourage international cooperation, especially in Europe, in these areas.
- To share with society the enormous socioeconomic and medical impact neurodegenerative diseases make and facilitate their involvement in the fight against neurodegeneration.

Grupo Group	Investigador Principal Principal Investigator	Institución Institution
301	Alberch Vie, Jordi	Universidad de Barcelona
401	Ávila de Grado, Jesús	Centro de Biología Molecular "Severo Ochoa" CSIC-UAM, Madrid
601	Berciano Blanco, José Ángel	Fundación Marqués de Valdecilla, Santander
502	Bermejo Pareja, Félix	Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid
402	Camins Espuny, Antonio	Universidad de Barcelona
201	Canela Campos, Enric Isidre	Universidad de Barcelona
511	Cantero Lorente, José Luis	Universidad Pablo de Olavide, Sevilla
106	Ceña Callejo, Valentín	Universidad Castilla La Mancha, Albacete
413	Comella Carnice, Joan Xavier	Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona
101	Cuadrado Pastor, Antonio	Universidad Autónoma de Madrid
403	de Felipe Oroquieta, Javier	Instituto Cajal CSIC, Madrid
509	de Pedro Cuesta, Jesús	Instituto de Salud Carlos III, Madrid
114	del Río Fernández, José Antonio	Instituto de Bioingenieria de Cataluña, Barcelona
102	Fariñas Gómez, Isabel	Universidad de Valencia
606	Fernández Chacón, Rafael	Universidad de Sevilla
303	Fernández Ruiz, Javier	Universidad Complutense de Madrid
503	Ferrer Abizanda, Isidro	Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge, Barcelona
103	Fuentes Rodríguez, José Manuel	Universidad de Extremadura, Cáceres
304	García de Yébenes Prous, Justo	Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid
113	García Verdugo, José Manuel	Instituto Cavanilles, Universidad de Valencia
104	González Castaño, José	Universidad Autónoma de Madrid
415	Gutiérrez Pérez, Antonia	Universidad de Málaga
305	Guzmán Pastor, Manuel	Universidad Complutense de Madrid
505	Herrero Ezquerro, María Trinidad	Universidad de Murcia
111	Iglesias Vacas, Teresa	Instituto de Investigaciones Biomédicas CSIC-UAM, Madrid
603	Illa Sendra, Isabel	Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona
202	Kulisevsky Bojarski, Jaime	Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona
208	Labandeira García, José Luis	Universidad de Santiago de Compostela
203	Lanciego Pérez, José Luis	Centro de Investigación Médica Aplicada, Univ. Navarra, Pamplona
504	Lleó Bisa, Alberto	Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona
105	López Barneo, José	Hospital Universitario Virgen del Rocío, Universidad de Sevilla
506	López de Ceballos Lafarga, María	Instituto Cajal CSIC, Madrid
609	López de Munain Arregui, Adolfo	Instituto de Investigación Biodonostia
306	Lucas Lozano, José Javier	Centro de Biología Molecular "Severo Ochoa" CSIC-UAM, Madrid
404	Matute Almau, Carlos	Universidad del País Vasco, Bilbao
508	Mengod Los Arcos, Guadalupe	Instituto de Investigaciones Biomédicas IDIBAPS-CSIC, Barcelona

Grupo Group	Investigador Principal Principal Investigator	Institución Institution
204	Moratalla Villalba, Rosario	Instituto Cajal CSIC, Madrid
604	Muñoz Cánoves, Pura	Universidad Pompeu Fabra ICREA, Barcelona
307	Naranjo Orovio, José Ramón	Centro Nacional de Biotecnología CSIC, Madrid
607	Navarro Acebes, Xavier	Universidad Autónoma de Barcelona
205	Obeso Inchausti, José Ángel	Centro de Investigación Médica Aplicada, Univ. Navarra, Pamplona
507	Pastor Muñoz, María Asunción	Centro de Investigación Médica Aplicada, Univ. Navarra, Pamplona
110	Pérez Castillo, Ana María	Instituto de Investigaciones Biomédicas CSIC-UAM, Madrid
209	Pérez Tur, Jordi	Institut de Biomedicina de València CSIC
406	Rodríguez Álvarez, José	Universidad Autónoma de Barcelona
206	Rodríguez Díaz, Manuel	Universidad de La Laguna, Tenerife
407	Sáez Valero, Javier	Universidad Miguel Hernández, Elche
107	Sánchez Capelo, Amelia	Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid
408	Soriano García, Eduardo	Insituto de Recerca Biomédica (IRB), Universidad de Barcelona
207	Tolosa Sarró, Eduardo	Hospital Clínic de Barcelona
409	Torres Alemán, Ignacio	Instituto Cajal CSIC, Madrid
410	Trullas Oliva, Ramón	Instituto de Investigaciones Biomédicas IDIBAPS-CSIC, Barcelona
510	Valdivieso Amate, Fernando	Universidad Autónoma de Madrid
108	Vicario Abejón, Carlos	Instituto Cajal CSIC, Madrid
109	Vila Bover, Miquel	Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona
605	Vílchez Padilla, Juan Jesús	Hospital Universitario La Fe, Valencia
411	Vitorica Ferrández, Francisco Javier	Universidad de Sevilla
412	Wandosell Jurado, Francisco	Centro de Biología Molecular "Severo Ochoa" CSIC-UAM, Madrid

Distribución geográfica de los grupos de investigación de CIBERNED

Geographic distribution of CIBERNED research groups

Estructura Organizativa

Los órganos rectores del CIBERNED son el Consejo Rector, la Comisión Permanente y el Director Científico.

El **Consejo Rector**, máximo órgano del CIBERNED, está formado por tres representantes del Instituto de Salud Carlos III, entre los que figurará el representante legal de la entidad colaboradora, Fundación para la Investigación de Enfermedades Neurológicas (CIEN) y un representante por cada una de las instituciones consorciadas.

El Presidente del Consejo Rector será el Director del Instituto de Salud Carlos III.

El Secretario del Consejo Rector será el Gerente del Consorcio.

Forman parte del Consejo Rector, con voz pero sin voto, el Director Científico y el Gerente del CIBERNED.

La **Comisión Permanente** está compuesta por el Vicepresidente del Consejo Rector, o persona en quien delegue, y cuatro vocales representantes de las instituciones consorciadas en el Consejo Rector.

Forman parte de la Comisión Permanente, con voz pero sin voto, el Director Científico del Consorcio y el Gerente, que actúa como secretario.

El **Director Científico**, designado por el Presidente del Consejo Rector por un periodo de cuatro años, prorrogables por acuerdo de las partes. En la actualidad el Director Científico de CIBERNED es el Dr. Jesús Ávila de Grado.

La Gerencia de CIBERNED está encomendada a la Dirección Gerencia de la Fundación CIEN, Doña María Ángeles Pérez Muñoz.

Órganos de apoyo y asesoramiento, a los órganos de gobierno:

- El Comité de Dirección
- El Comité Científico Asesor Externo

Organizational Structure

CIBERNED governing bodies are the Governing Council, the Permanent Commission and the Scientific Director.

The **Governing Council**, the highest body of CIBERNED, consists of three representatives of the Carlos III Health Institute, that include the legal representative of the collaborating organization, the Foundation for Research in Neurological Diseases (CIEN) and one representative from each of the institutions participating in the comsortium.

The President of the Executive Council is the Director of the Carlos III Health Institute.

The Secretary of the Governing Council will be the Manager of the consortium.

The Scientific Director and Manager of CIBERNED are also part of the Governing Council, without a right to vote.

The **Permanent Commission** is composed of the Vice President of the Executive Council or his delegate, and four members representing the consortium institutions in the Governing Council.

The Scientific Director of the consortium and the Manager, who acts as secretary, are also part of the Permanent Commission, without a right to vote.

The **Scientific Director** is appointed by the President of the Governing Council for a period of four years, renewable by agreement of the parties. The current Scientific Director of CIBERNED is Dr. Jesús Avila de Grado.

CIBERNED Management is entrusted to the Managing Director of the Foundation CIEN, Ms. María Ángeles Pérez Muñoz.

Support and advisory bodies to the organs of government:

- The Steering Committee
- The External Scientific Advisory Committee

El **Comité de Dirección** está compuesto por:

- Dr. Jesús Ávila de Grado – Director Científico
- Dña. Mª Ángeles Pérez Muñoz – Gerente

y los responsables de programas:

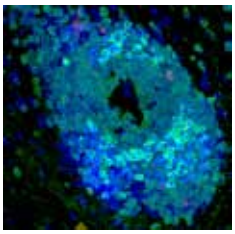
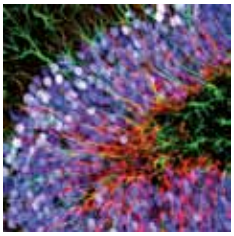
- Dr. Isidro Ferrer Abizanda
- Dr. Justo García de Yébenes
- Dra. Isabel Illa Sendra
- Dr. Albert Lleó Bisa
- Dr. José Javier Lucas Lozano
- Dr. Eduardo Soriano García
- Dr. Eduardo Tolosa Sarro

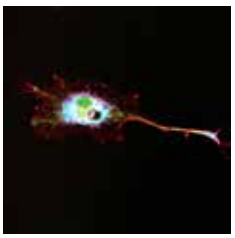
The **Steering Committee** consists of:

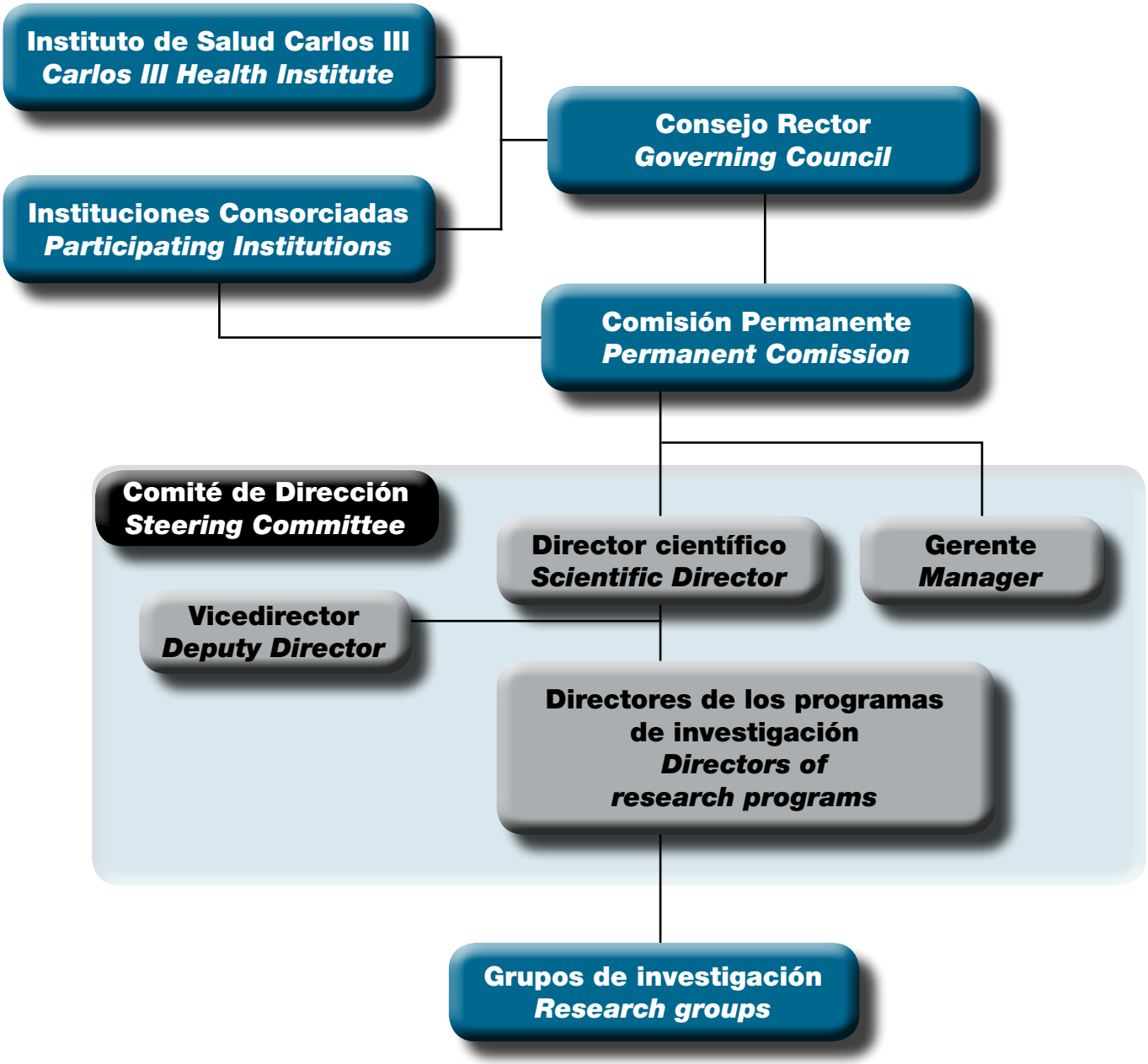
- Dr. Jesús Ávila de Grado – Scientific Director
- Ms. María Ángeles Pérez Muñoz – Manager

and the program managers:

- Dr. Isidro Ferrer Abizanda
- Dr. Justo García de Yébenes
- Dr. Isabel Illa Sendra
- Dr. Albert Lleó Bisa
- Dr. José Javier Lucas Lozano
- Dr. Eduardo Soriano García
- Dr. Eduardo Tolosa Sarro




Instituto de Salud Carlos III
Carlos III Health Institute
Instituciones Consorciadas
Participating Institutions
Consejo Rector
Governing Council
Comisión Permanente
Permanent Comission
Comité de Dirección
Steering Committee
Director científico
Scientific Director
Gerente
Manager
Vicedirector
Deputy Director
Directores de los programas de investigación
Directors of research programs
Grupos de investigación
Research groups

Comité Científico Asesor Externo / External Scientific Advisory Committee

Dr. George Perry	(Universidad de Texas, San Antonio, USA) (Presidente) (The University of Texas at San Antonio, USA) (Chairman)
Dr. Vincenzo Bonifati	(Universidad Erasmus de Rotterdam, Holanda) (Erasmus University, Rotterdam, The Netherlands)
Dr. Angel Cedazo-Minguez	(Instituto Karolinska, Suecia) (Karolinska Institute, Stockholm, Sweden)
Dra. Mary Reilly	(Hospital Nacional de Londres, Reino Unido) (UCL Institute of Neurology, London, UK)

Instituciones Consorciadas Ciberned (Diciembre 2011)

La Administración General del Estado representada por:

- Instituto de Salud Carlos III.
- Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC).

Las Comunidades Autónomas que se acreditan a continuación:

- La Comunidad Autónoma de Andalucía, a través de la Fundación Pública Andaluza para la Gestión de la Investigación en Salud en Sevilla, la Universidad de Sevilla, la Universidad Pablo Olavide y la Universidad de Málaga.
- La Comunidad Autónoma de Canarias, a través de la Universidad de La Laguna.
- La Comunidad Autónoma de Cantabria, a través de la Fundación Marqués de Valdecilla.
- La Comunidad Autónoma de Castilla La Mancha, a través de la Universidad de Castilla La Mancha.
- La Comunidad Autónoma de Cataluña, a través de la Universidad Pompeu Fabra, la Fundació Hospital Universitari Vall d'Hebron – Institut de Recerca, la Fundació Institut d'investigació Biomèdica de Bellvitge, el Institut de Recerca Biomédica (IRB), el Institut de Bioenginyeria de Catalunya, la Universitat de Barcelona y la Universitat Autònoma de Barcelona.
- La Comunidad Autónoma de Valencia, a través de la Fundación para la Investigación del Hospital Universitario La Fe de Valencia, del Centro de Investigación Príncipe Felipe, de la Universidad de Valencia y de la Universidad Miguel Hernández de Elche.

Ciberned Consortium Members (as of December 2011)

The General State Administration represented by:

- The Carlos III Health Institute.
- The Spanish National Research Council (CSIC).

The following Autonomous Communities (Comunidades Autónomas):

- Autonomous Community of Andalusia, through the Andalusian Public Foundation for Health Research Management of Seville, the University of Seville, the Pablo Olavide University and the University of Malaga.
- Autonomous Community of Canarias, through the University of La Laguna.
- Autonomous Community of Cantabria, through the Marqués de Valdecilla Foundation.
- Autonomous Community of Castilla La Mancha, through the University of Castilla-La Mancha.
- Autonomous Community of Catalonia, through the Pompeu Fabra University, the Foundation Research Institute Vall d'Hebron, the Foundation Bellvitge Biomedical Research Institute, the University of Barcelona and the the Autonomous University of Barcelona.
- Autonomous Community of Valencia, through the Research Foundation of La Fe Hospital, the Prince Felipe Research Centre, the University of Valencia and the Miguel Hernández University at Elche.
- Autonomous Community of Extremadura, through the Foundation for Research and Training of Health Professionals (FUNDESALUD).
- Autonomous Community of Madrid, through Madrid Health Services (12 de

- La Comunidad Autónoma de Extremadura, a través de la Fundación para la Formación y la Investigación de los Profesionales Sanitarios en Extremadura (FUNDESALUD).
- La Comunidad Autónoma de Madrid, a través del Servicio Madrileño de Salud (Hospital Universitario 12 de Octubre y Hospital Ramón y Cajal), la Universidad Autónoma de Madrid y la Universidad Complutense de Madrid.
- La Comunidad Autónoma de la Región de Murcia, a través de la Universidad de Murcia.
- La Comunidad Autónoma del País Vasco, a través de la Universidad del País Vasco y de la Asociación Instituto Biodonostia.
- La Comunidad Autónoma de Galicia, a través de la Universidade de Santiago de Compostela.

Y otros centros e instituciones no adscritos a las administraciones públicas anteriormente citadas:

- Fundación Instituto de Investigación del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
- Fundación Investigación Médica Aplicada (FIMA).
- Hospital Clínico y Provincial de Barcelona.
- Instituto de Investigación August Pi i Sunyer.

Octubre University Hospital and Ramón y Cajal Hospital), the Autonomous University of Madrid and the Complutense University of Madrid.
- Autonomous Community of Murcia, through the University of Murcia.
- Autonomous Community of the Basque Country, through the University of the Basque Country and the Biodonostia Research Institute.
- Autonomous Community of Galicia, through the University of Santiago de Compostela.

Other centers and institutions that are not attached to the previously-cited public administrations:

- The Foundation Sant Pau Biomedical Research Institute.
- Foundation for Applied Medical Research (FIMA).
- The Hospital Clinic of Barcelona.
- The August Pi i Sunyer Biomedical Research Institute.

Memoria Científica

Scientific Report

PROGRAMAS DE INVESTIGACIÓN

El cambio estructural que se inició en 2009 supuso la reorganización científica con la implantación de tres programas, así como un procedimiento de evaluación interno de los grupos que los constituyen. Esta nueva ordenación se implementó durante 2010 y principalmente 2011. Esta reorganización consiste en el desarrollo de un plan de formación y la definición de un plan estratégico de evaluación de dichos programas, que complemente la evaluación de los grupos y aporte información del éxito de los programas.

En la planificación de las actuaciones a llevar a cabo durante el ejercicio 2011, se continúa con la estructura de grupos a través de Programas, concretamente son tres, cuyos objetivos, composición y estructura se mantienen, y cuya asignación presupuestaria está basada en los resultados de la evaluación interna.

Los programas se detallan a continuación.

RESEARCH PROGRAMS

The structural change initiated in 2009 resulted in a scientific reorganization involving the implementation of three programs, as well as a procedure of internal evaluation of their constituent groups. This new management structure started during 2010 but was mainly implemented in 2011. This reorganization involves the development of a training program and the definition of a strategic plan for evaluation of such programs, to complement the assessment of groups and to provide information on the success of programs.

In planning activities to conduct during 2011, the structure continues through Programs, more specifically three of them, whose objectives, composition and structure are maintained, and whose budget allocation is based on the results of the internal evaluation.

The programs are described below.

PROGRAMA / PROGRAM 1

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Y OTRAS DEMENCIAS DEGENERATIVAS

ALZHEIMER'S DISEASE AND OTHER DEGENERATIVE DEMENTIAS

Grupos de Investigación
Research Groups

Ávila de Grado, Jesús ____ 25
Bermejo Pareja, Félix ____ 29
Camins Espuny, Antonio ____ 35
Cantero Lorente, José Luis ____ 39
Comella Carnicé, Joan Xavier ____ 42
de Felipe Oroquieta, Javier ____ 45
de Pedro Cuesta, Jesús ____ 48
Ferrer Abizanda, Isidro ____ 53
Gutiérrez Pérez, Antonia ____ 58
Herrero Ezquerro, María Trinidad ____ 62
Lleó Bisa, Albert ____ 67
López de Ceballos Lafarga, María ____ 70
Matute Almau, Carlos ____ 73
Mengod de los Arcos, Guadalupe ____ 76
Pastor Muñoz, María Asunción ____ 80
Rodríguez Álvarez, José ____ 85
Sáez Valero, Javier ____ 88
Soriano García, Eduardo ____ 92
Torres Alemán, Ignacio ____ 96
Trullás Oliva, Ramón ____ 99
Valdivieso Amate, Fernando ____ 102
Vitorica Ferrández, Francisco Javier ____ 106
Wandosell Jurado, Francisco ____ 110

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la causa más frecuente de demencia en la edad avanzada. En el momento actual no existe ningún tratamiento eficaz frente a la misma. En nuestro país se calcula que unas 500.000 personas padecen esta enfermedad y, debido al progresivo envejecimiento de nuestra sociedad, se anticipa que esta cifra podría cuadruplicarse en los próximos 50 años con consecuencias devastadoras no sólo para los individuos afectos y sus familias, sino también para la propia estabilidad de nuestro sistema sanitario.

La EA se caracteriza por la presencia en los cerebros de los pacientes de dos estructuras aberrantes, las placas seniles y los ovillos neurofibrilares, por la pérdida de sinapsis (se considera una sinaptopatía), fundamentalmente entre neuronas hipocampales y corticales, y por una considerable neurodegeneración. Algunos aspectos de estas patologías pueden reproducirse en modelos animales o celulares.

En el momento actual decenas de laboratorios en todo el mundo trabajan activamente en la identificación de nuevos genes causales y de riesgo implicados en esta patología que podrían contribuir a esclarecer las bases fisiopatológicas de la misma y a la identificación de nuevas dianas terapéuticas. Uno de los principales problemas actuales en la EA es que cuando se diagnostica el cerebro ha sufrido ya un daño demasiado extenso e irreparable por lo que existe la necesidad urgente de encontrar biomarcadores que permitan detectar la enfermedad en fases mucho más tempranas, incluso asintomáticas, cuando cualquier estrategia terapéutica tendría mayores posibilidades de éxito.

Desde este programa, los 24 grupos de investigadores clínicos y básicos, comprometidos tanto con el diagnóstico y cuidado de pacientes que sufren EA como con la investigación en el laboratorio, unirán su experiencia y esfuerzo para trabajar de forma coordinada en la búsqueda de nuevos factores genéticos, biomarcadores de enfermedad y nuevas estrategias terapéuticas en la EA y otras demencias degenerativas.

Las principales líneas de investigación son:

- Epidemiología genética
- Investigación sobre biomarcadores de enfermedad
- Modelos celulares y animales de enfermedad de Alzheimer y otras demencias degenerativas
- Patología molecular en la enfermedad de Alzheimer
- Mecanismos de neurodegeneración, neuroprotección y diseño de nuevas terapias

Alzheimer's disease (AD) is the most common cause of dementia in the elderly. Currently, there is no effective treatment to fight against it. In Spain, 500,000 people are estimated suffer from this disease and, owing to the increasing aging of our society, this figure it is expected to be quadruplicated in the next 50 years, bringing devastating consequences not only for affected individuals and their families but also for the stability of our healthcare system.

AD is characterized by the presence of two aberrant structures within the patients' brains, senile plaques and neurofibrillary tangles, synapse loss (it is considered a synaptopathy), especially among hippocampal and cortical neurons, as well as a considerable neurodegeneration. Some aspects of these pathologies may be reproduced in cellular or animal models.

At present, dozens of laboratories around the world are actively working to identify new causative and risk genes involved in these pathologies, which could contribute to clarify its pathophysiological basis and identify new therapeutic targets. One of the main current issues in AD is that when diagnosed the brain has already suffered such an extensive and irreparable damage, so that finding biomarkers for an earlier detection becomes an urgent need , even at an asymptomatic stage, when any therapeutic strategy would have a greater chance of success.

Within this program, the 24 groups of clinical and basic scientists, engaged on Alzheimer's diagnosis and care of patients as well as on basic research in the laboratory, will combine their expertise and effort to work in a coordinated way in the search for new genetic factors, disease-related biomarkers and new therapeutic strategies for AD and other degenerative dementias.

The main research lines are the following:

- Genetic Epidemiology
- Research on disease-related biomarkers
- Cellular and animal models of Alzheimer's disease and other degenerative dementias
- Molecular pathology of Alzheimer's disease
- Mechanisms of neurodegeneration, neuroprotection and design of new therapies

Grupos / Groups

Investigador Principal Principal Investigator	Institución Institution
Ávila de Grado, Jesús	Centro de Biología Molecular "Severo Ochoa" CSIC-UAM, Madrid
Bermejo Pareja, Félix	Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid
Camins Espuny, Antonio	Universidad de Barcelona
Cantero Lorente, José Luis	Universidad Pablo de Olavide, Sevilla
Comella Carnice, Joan Xavier	Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona
de Felipe Oroquieta, Javier	Instituto Cajal CSIC, Madrid
De Pedro Cuesta, Jesús	Instituto de Salud Carlos III, Madrid
Ferrer Abizanda, Isidro	Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge, Barcelona
Gutiérrez Pérez, Antonia	Universidad de Málaga
Herrero Ezquerro, María Trinidad	Universidad de Murcia
Lleó Bisa, Alberto	Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona
López de Ceballos Lafarga, María	Instituto Cajal CSIC, Madrid
Matute Almau, Carlos	Universidad del País Vasco, Bilbao
Mengod Los Arcos, Guadalupe	Instituto de Investigaciones Biomédicas IDIBAPS-CSIC, Barcelona
Pastor Muñoz, María Asunción	Centro de Investigación Médica Aplicada, Univ. Navarra, Pamplona
Rodríguez Álvarez, José	Universidad Autónoma de Barcelona
Sáez Valero, Javier	Universidad Miguel Hernández, Elche
Soriano García, Eduardo	Instituto de Recerca Biomédica (IRB), Universidad de Barcelona
Torres Alemán, Ignacio	Instituto Cajal CSIC, Madrid
Trullas Oliva, Ramón	Instituto de Investigaciones Biomédicas IDIBAPS-CSIC, Barcelona
Valdivieso Amate, Fernando	Universidad Autónoma de Madrid
Vitorica Ferrández, Francisco Javier	Universidad de Sevilla
Wandosell Jurado, Francisco	Centro de Biología Molecular "Severo Ochoa" CSIC-UAM, Madrid

El Programa 1 está coordinado por los Drs. Isidro Ferrer (IDIBELL - Hospital de Bellvitge), Alberto Lleó (Hospital de la Santa Creu i Sant Pau) y Eduardo Soriano (Institut de Recerca Biomèdica y Universidad de Barcelona).

Program 1 is coordinated by Drs. Isidro Ferrer (IDIBELL - Bellvitge Hospital), Alberto Lleó (Santa Creu i San Pau Hospital) and Eduardo Soriano (Institute for Research in Biomedicine and University of Barcelona).

programa 1
program 1

Grupo / Group

Jesús Ávila de Grado

Campus de Cantoblanco
C/ Nicolás Cabrera, 1
28049-Madrid

javila@cbm.uam.es
Tél.: 91 196 45 64
Fax: 91 196 44 20

Jesús Ávila de Grado
Investigador Principal / Principal Investigator

Félix Hernández Pérez
Personal científico / Scientific staff

Laura Sayas Casanova
Personal científico / Scientific staff

María Llorens-Martín
Personal científico / Scientific staff

Vega García-Escudero
Investigador postdoctoral / Postdoctoral Researcher

Diana Simón
Investigador postdoctoral / Postdoctoral Researcher

Almudena Fuster Matanzo
Becario predoctoral / PhD student

Elena Gómez de Barreda Santiago
Becario predoctoral / PhD student

Elena Tortosa Binacua
Becario predoctoral / PhD student

Patricia Martín-Maestro
Becario predoctoral / PhD student

Jerónimo Jurado
Becario predoctoral / PhD student

Raquel Cuadros Catalán
Técnico de investigación / Technical research

Esther García García
Técnico de investigación / Technical research

Elena Langa Gabriel
Técnico de Investigación / Technical research

Nuria de la Torre Alonso
Técnico de investigación / Technical research

Actividad científica en 2011

Durante el año 2011 hemos seguido analizando la función de la proteína tau y su disfunción en los procesos patológicos conocidos como tauopatías. Funciones y disfunciones que pueden estar reguladas por la fosforilación de tau, fundamentalmente por la quinasa GSK3. Para ello hemos utilizado modelos de cultivos célulares o de ratones modificados genéticamente.

Utilizando cultivos de células que expresan diferentes cantidades de la proteína tau o cultivos primarios de neuronas que tienen o que carecen de la proteína tau, hemos observado que tau regula la localización subcelular de calmodulina, disminuyendo la presencia de calmodulina en el núcleo y su posible función como co-factor de transcripción. También mediante el uso de cultivos hemos estudiado como la quinasa GSK3 modula las pausas de la mitocondrias, durante el transporte axonal de esos organelos y que lo hace dependiendo de la presencia de tau. Ello sugiere que tau fosforilado por GSK3 podría ser un agente regulador de dichas pausas. Igualmente, utilizando cultivos célulares se ha determinado que una sobreexpresión de la proteína tau en una célula puede dar lugar a su secreción a través de vesículas membranosas similares a los exosomas. Por otra parte, hemos continuado nuestros estudios sobre cómo la proteína tau extracelular puede jugar un papel en la transmisión de la patología observada en la enfermedad de Alzheimer u otras tauopatías.

En lo que respecta a modelo animales, utilizando ratones modificados genéticamente, hemos observado que comparando ratones transgénicos que sobreexpresan GSK3, GSK3 y tau o GSK3 en ausencia de tau, la presencia de tau incrementa la toxicidad de aquellas neuronas que sobreexpresan GSK3. Nuestros análisis indicaron que cuando la proteína tau se hiperfosforila por la acción de GSK3 se produce una clara degeneración en el giro dentado dorsal. Adicionalmente, hemos detectado que la sobreexpresión de GSK3 (solamente) produce una neurogénesis aberrante en el giro dentado. En otros estudios, analizando la sola sobreexpresión de tau humano en el giro dentado de un ratón observamos que dicha sobreexpresión produce inicialmente una degeneración del giro dentado ventral dando lugar a un estado depresivo en el ratón transgénico. Posteriormente, la región dorsal también comienza a degenerarse en este ratón.

Research activity in 2011

During 2011 we continued to analyze the role of tau protein and its dysfunction in pathological processes known as tauopathies. Tau functions and dysfunction that may be regulated by phosphorylation, mainly by the kinase GSK3. To address this, we have used cell culture models or genetically modified mice.

Using cultured cells expressing different amounts of tau protein or neuronal primary cultures having or lacking the protein tau, we found that tau regulates the subcellular localization of calmodulin, reducing the presence of calmodulin in the nucleus and its possible role as transcription co-factor. Using cellular models we have also studied how GSK3 modulates the pauses in the mitochondria during axonal transport of these organelles and makes it dependent on the presence of tau. This suggests that GSK3-phosphorylated tau could be a regulator of such mitochondrial pauses. Similarly, using cultured cells we have determined that overexpression of tau protein in a cell can lead to its secretion through membrane vesicles similar to exosomes. Moreover, we have continued our studies on how extracellular tau protein may play a role in the transmission of the pathology observed in Alzheimer's disease and other tauopathies.

Regarding animal models, we have observed using genetically modified mice that comparing transgenic mice overexpressing GSK3, GSK3 plus tau, or GSK3 in the absence of tau, the presence of tau increases the toxicity of those neurons that overexpress GSK3. Our analysis indicated that when tau protein is hyperphosphorylated by the action of GSK3, a clear degeneration in the dorsal dentate gyrus is induced. Additionally, we found that overexpression of GSK3 (only) results in aberrant neurogenesis in the dentate gyrus. In other studies, analyzing the human tau overexpression in the dentate gyrus of a mouse we obserned that such overexpression initially results in a degeneration of the ventral dentate gyrus leading to a depressive state in the transgenic mice. Subsequently, the dorsal region also begins to degenerate in this mice.

Palabras clave

Tau, GSK3, Enfermedad de Alzheimer, Tauopatías, Ratones transgénicos, Giro dentado, Transporte axonal, Exosomas

Key words

Tau, GSK3, Alzheimer's disease, Tauopathies, Transgenic mice, Dentate gyrus, Axonal transport, Exosomes

Publicaciones 2011 / Publications 2011

- Goñi-Oliver P, Avila J, Hernández F. Calpain regulates N-terminal interaction of GSK-3β with 14-3-3ζ, p53 and PKB but not with axin. Neurochem Int. 2011;59(2):97-100.
- Martinez J, Lisa S, Sanchez R, Kowalczyk W, Zurita E, Teixido M, et al. Calpain regulates N-terminal interaction of GSK-3β with 14-3-3ζ, p53 and PKB but not with axin. PloS One. 2011;6(11):e27999.
- Gomez-Sintes R, Hernandez F, Lucas JJ, Avila J. GSK-3 Mouse Models to Study Neuronal Apoptosis and Neurodegeneration. Front. Mol Neurosci. 2011;4:45.
- Tortosa E, Montenegro-Venegas C, Benoist M, Härtel S, Gonzalez-Billault C, Esteban JA, et al. Microtubule-associated protein 1B (MAP1B) is required for dendritic spine development and synaptic maturation. J Biol Chem. 2011;286(47):40638-48.
- Llorens-Martin M, Hernandez F, Avila J. Expression of frontotemporal dementia with parkinsonism associated to chromosome 17 tau induces specific degeneration of the ventral dentate gyrus and depressive-like behavior in mice. Neuroscience. 2011;196:215-27.
- Koechling T, Khalique H, Sundström E, Avila J, Lim F. A culture model for neurite regeneration of human spinal cord neurons. J Neurosci Meth. 2011;201(2):346-54.
- Del Barrio L, Martin-de-Saavedra MD, Romero A, Parada E, Egea J, Avila J, et al. Neurotoxicity induced by okadaic acid in the human neuroblastoma SH-SY5Y line can be differentially prevented by α7 and β2* nicotinic stimulation. Toxicol Sci. 2011;123(1):193-205.
- Blazquez-Llorca L, Garcia-Marin V, Merino-Serrais P, Avila J, de Felipe J. Abnormal tau phosphorylation in the thorny excrescences of CA3 hippocampal neurons in patients with Alzheimer's disease. J Alz Dis. 2011;26(4):683-98.
- Moreno H, Choi S, Yu E, Brusco J, Avila J, Moreira JE, et al. Blocking Effects of Human Tau on Squid Giant Synapse Transmission and Its Prevention by T-817 MA. Front Syn Neurosci. 2011;3:3.
- Simon D, Martin-Bermejo MJ, Gallego-Hernandez MT, Pastrana E, Garcia-Escudero V, Garcia-Gomez A, et al. Expression of plasminogen activator inhibitor-1 by olfactory ensheathing glia promotes axonal regeneration. Glia. 2011;59(10):1458-71.
- Barreda EG, Avila J. Tau regulates the subcellular localization of calmodulin. Biochem Biophys Res Comm. 2011;408(3):500-4.
- Silveyra MX, Garcia-Ayllon MS, de Barreda EG, Small DH, Martinez S, Avila J, et al. Altered expression of brain acetylcholinesterase in FTDP-17 human tau transgenic mice. Neurobiol Aging. 2011;33(3):624.e23-34.
- Avila J, Lucas JJ, Hernandez F. Animal Models for Neurodegenerative Disease. In RSC Drug Discovery Series. 2011;6:284-90.
- Medina M, Avila J. The role of Glycogen Synthase Kinase-3 (GSK-3) in Alzheimer's Disease. In: de la Monte S, ed. Alzheimer's Disease Pathogenesis-Core Concepts, Shifting Paradigms, and Therapeutic Targets. InTech (InTechWeb.org), 2011; p. 197-222. ISBN 978-953-307-690-4.
- García-Escudero V, Gargini R, Gallego-Hernández MT, García-Gómez A, Martín-Bermejo MJ, Simón D, Delicado A, et al. A neuroregenerative human ensheathing glia cell line with conditional rapid growth. Cell Transplant. 2011;20(2):153-66.
- Fuster-Matanzo A, Llorens-Martin M, de Barreda EG, Avila J, Hernandez F. Different susceptibility to neurodegeneration of dorsal and ventral hippocampal dentate gyrus: a study with transgenic mice overexpressing GSK3β. PLoS ONE. 2011;6(11):e27262. doi:10.1371
- Höglinger GU, Melhem NM, Dickson DW, Sleiman PM, Wang LS, Klei L, et al. Identification of common variants influencing risk of the tauopathy progressive supranuclear palsy. Nat Genet. 2011 Jun 19;43(7):699-705.

Proyectos de investigación / Research projects

- **Código. Code:** SAF2006-02424
  Título. Title: Modelos para el estudio de algunos tipos de degeneración y regeneración neuronal
  Investigador Principal. Principal Investigator: Jesus Ávila
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED´s Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED´s Groups:
  Colaboración otros CIBERs. Other CIBER´s Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: MICINN
  Financiación. Funds: 847.000 €
  Duración. Duration: 2006-2011

- **Código. Code:** AC9
  Título. Title: Función de las proteínas microtubulares en neuronas
  Investigador Principal. Principal Investigator: Jesus Ávila
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED´s Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED´s Groups:
  Colaboración otros CIBERs. Other CIBER´s Collaboration: No
  Tipo. Type: Privado
  Agencia financiadora. Funding Agency: Fundación Botín
  Financiación. Funds: 315.000,20 €
  Duración. Duration: 2009-2012

- **Código. Code:** 200420E527
  Título. Title: Estudio de algunos tipos de degeneración y regeneración neuronal
  Investigador Principal. Principal Investigator: Jesus Ávila
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED´s Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED´s Groups:
  Colaboración otros CIBERs. Other CIBER´s Collaboration: No
  Tipo. Type: Intramurales
  Agencia financiadora. Funding Agency: Consejo Superior de Investigaciones Científicas
  Financiación. Funds: 257.876,36 €
  Duración. Duration: 2008-2012
- **Código. Code:** PI2010/07
  Título. Title: Reelina y GSK3 como dianas terapéuticas en la enfermedad de Alzheimer
  Investigador Principal. Principal Investigator: Jesus Ávila de Grado
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED´s Collaboration: Sí
  Grupos CIBERNED. CIBERNED´s Groups: G 401; G 403; G 113; G 407; G 408; G 410
  Colaboración otros CIBERs. Other CIBER´s Collaboration: No
  Tipo. Type: Intramurales
  Agencia financiadora. Funding Agency: CIBERNED
  Financiación. Funds: 540.000 €
  Duración. Duration: 2010-2013
- **Código. Code:** SYL-DEN
  Título. Title: Análisis del efecto de siRNA sobre los niveles de la proteína tau en un modelo transgénico que sobreexpresa proteína tau humana con mutaciones presentes en enfermos de FTDP-17
  Investigador Principal. Principal Investigator: Jesus Ávila
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED´s Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED´s Groups:
  Colaboración otros CIBERs. Other CIBER´s Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: SYLENTIS SA
  Financiación. Funds: 120.000 €
  Duración. Duration: 2010-2013
- **Código. Code:** NOS-DEN
  Título. Title: Soluciones innovadoras para acelerar la identificación y desarrollo de fármacos para patologías del Sistema Nervioso
  Investigador Principal. Principal Investigator: Jesus Ávila
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED´s Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED´s Groups:
  Colaboración otros CIBERs. Other CIBER´s Collaboration: No
  Tipo. Type: Internacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: Noscira SA
  Financiación. Funds: 140.000 €
  Duración. Duration: 2010-2013
- **Código. Code:** PD201_BMD2231
  Título. Title: Signalling networks and effector pathways in models of neurodegenerative diseases
  Investigador Principal. Principal Investigator: José González Castaño
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED´s Collaboration: Sí
  Grupos CIBERNED. CIBERNED´s Groups: G 104; G 401; G 111; G 409; G 412
  Colaboración otros CIBERs. Other CIBER´s Collaboration: Sí (CIBERER)
  Tipo. Type: CCAA
  Agencia financiadora. Funding Agency: Comunidad de Madrid
  Financiación. Funds: 521.191 €
  Duración. Duration: 2011

Tesis doctorales / PhD dissertations

- **Autor. Author**: Almudena Fuster Matanzo
  Título. Title: Estudio de la neurogénesis adulta en un modelo murino de sobreexpresión condicional de la glucógeno sintasa quinasa-3β
  Fecha. Date: 2 diciembre 2011
  Director. Director: Félix Hernández Pérez
- **Autor. Author**: Elena Tortosa Binacua
  Título. Title: Estudio de la función de la proteína asociada a microtúbulos 1B durante el desarrollo neuronal
  Fecha. Date: 26 enero 2011
  Director. Director: Laura Sayas Casanova

programa 1
program 1

Grupo / Group

Félix Bermejo Pareja

Servicio de Neurología y Centro de Investigación
Hospital Universitario 12 de Octubre
Avda. de Córdoba s/n · 28041 Madrid

fbermejop2004@yahoo.es ·carroeva@h12o.es
Tél.: 917 792 767 · 913 908 765
Fax: 913 908 544

Félix Bermejo Pareja
Jefe de Servicio (Neurología). Investigador principal / Chief of Neurology Department, Principal Investigator

Eva Carro Díaz
Investigador principal / Principal Investigator

José Antonio Molina Arjona
FEA Neurología. Investigador / Neurology ASP, Researcher

Julián Benito León
FEA Neurología. Investigador / Neurology ASP, Researcherr

Jesús Hernández Gallego
Neurología. Investigador / Neurology, Researcher

Rocío Trincado Soriano
Estadística Diplomado / Statistics, Graduate

Desireé Antequera Tienda
Técnico de apoyo a la investigación / Research Technician

Alberto Villarejo Galende
FEA Neurología Investigador / Neurology ASP, Researcher

Marta Bolos Jurado
Investigador postdoctoral / Postdoctoral Fellow

Rocío Pérez González
Investigador predoctoral / PhD student

Consuelo Pascual Pérez
Técnico de laboratorio / Lab Technician

Álvaro Sánchez-Ferro
Neurología. Investigador Río Hortega / Neurology, Río Hortega Fellow

Ignacio J Posada
Neurología. Investigador / Neurology, Researcher

Álvaro Medel Herreros
Sociólogo / Sociologist

Agnieszka Krzyzanowska
Investigador postdoctoral / Postdoctoral Fellow

Fernando Sierra
Neurología. Investigador Río Hortega / Neurology, Río Hortega Fellow

Actividad científica en 2011

Una de las líneas de investigación que está desarrollando es la búsqueda de genes causales y factores de riesgo genético implicados en la enfermedad de Alzheimer. Recientemente ha identificado nuevos factores de riesgo genético de dicha enfermedad y relacionados con el proceso de aclaramiento de beta amiloide como es el IGF-I (Vargas et al, Neurobiol Aging 2011).

Otra de las líneas de investigación que está desarrollando es la identificación y ensayo de nuevas dianas terapéuticas. En esta línea se ha centrado el estudio en factores neurotróficos como potenciales drogas terapéuticas en la enfermedad de Alzheimer, incluyendo la leptina (Pérez-González et al, J Alzheimer Dis 2011; Trujillo et al, Endocrinology 2011) y el VEGF (Antequera et al, J Alzheimer Dis 2012), o también inhibidores de la Acetilcolinesterasa (Antequera et al, Neurobiol Dis 2012).

Otra línea de investigación que lleva a cabo el grupo de forma muy activa es la búsqueda de biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer, dada su importancia en el diagnóstico precoz y seguimiento o monitorización de la enfermedad. Esta investigación comenzó a desarrollarse hace un par de años con un estudio piloto en el que se testaron muestras de saliva con objeto de detectar cambios en los niveles de beta amiloide (Bermejo-Pareja et al, BMC Neurol. 2010). Este trabajo está siendo continuado y ampliado en estos momentos a través de nuevas aproximaciones metodológicas en colaboración con el Dr. José Luis Cantero de la Univ. Pablo Olavide y también perteneciente al CIBERNED. Dentro de esta misma línea de investigación se incluye la búsqueda de biomarcadores en otras muestras biológicas (además de saliva, CSF, sangre y orina) y en tejido postmorten (plexos coroideos) enmarcado dentro de dos proyectos de investigación (FIS 2009: PI0901636 y el proyecto cooperativo CIBERNED: BESAD-P).

Dentro de esta misma línea, dentro del proyecto Vibra (financiado por el plan General, Dr JA Toledano y Carmona) se está detectando la presencia de betamiloide en linfocitos de pacientes de Alzheimer mediante técnicas espectroscópicas (trabajo realizado en 2011 y publicado en 2012, Carmona, et al, Anal Bioanal Chem, 2012;402:2015-21).

Se ha continuado la publicación de la cohorte NEDICES, fundamentalmente sobre la mortalidad de enfermedades neurológicas (demencia y Parkinson, véase bibliografía) y están pendiente otros trabajos en este ámbito. Además, se está investigando la mortalidad de enfermedades sistémicas (Fernández-Ruiz et al, Intern Emerg Med, 2011;nov 23). Asimismo se han publicado otros aspectos de la función cognitiva de los pacientes parkinsonianos y con temblor esencial en esta cohorte (véase referencias) y se están evaluando en varias revistas otros trabajos sobre aspectos cognitivos de la cohorte y de su evolución y mortalidad

Research activity in 2011

One of the lines of research being developed is the search for causal genes and genetic risk factors involved in Alzheimer's disease. It has recently identified new genetic risk of the disease factors and the process of clearance of beta amyloid-related such as IGF-I (Vargas et al, Neurobiol Aging 2011).

Another of the lines of research being developed is the identification and testing of new therapeutic targets. In this line, the study has focused on neurotropic factors as potential therapeutic drugs in Alzheimer's disease, including leptin (Pérez-Gonzalez et al, J Alzheimer Dis 2011; Trujillo et al, Endocrinology 2011) and VEGF (Antequera et al, J Alzheimer Dis 2012), or also acetylcholinesterase inhibitors (Antequera et al, Neurobiol Dis 2012).

Another line of research carried out by the group of very active is the search for biomarkers of Alzheimer's disease, given its importance in the early diagnosis and follow-up or monitoring of the disease. This research began to develop a couple of years with a pilot study in which saliva samples were tested in order to detect changes in levels of beta amyloid (Bermejo-Pareja et al, BMC Neurol. 2010). This work is being continued and expanded through new methodological approaches in collaboration with Dr. José Luis Cantero of the Univ. Pablo Olavide and also belonging to the CIBERNED. Within this same line of research includes the search for biomarkers in other biological samples (including saliva, CSF, blood and urine) and in postmortem tissue (choroid plexus) framed within two projects of research (FIS 2009: PI0901636 and the CIBERNED cooperative project: BESAD-P).

Within this same line, within the project vibrates (financed by the General Plan, Dr JA Toledano and Dr. Carmona) has is detecting the presence of betamiloide in lymphocytes of Alzheimer patients using spectroscopic techniques (work done in 2011 and 2012, published Carmona et al, Anal Bioanal Chem, 2012; 402: 2015-21).

It has continued the publication of the NEDICES cohort, primarily on mortality of neurological diseases (dementia and Parkinson's disease, see bibliography) and other works in this field are pending. In addition, the mortality of systemic diseases is investigating (Fernández-Ruiz et at, Intern Emerging Med, 2011; nov 23). Also published other aspects of cognitive function of patients parkinsonian and tremor essential in this cohort (see references) and other works on cognitive aspects of the cohort and their evolution and mortality are being evaluated in several magazines (primarily MCI). The pilot study for the new cohort with BioBank NEDICES-2 covered in two projects funded by the Instituto de Salud Carlos III is under way.

(fundamentalmente MCI). Se está realizando el estudio piloto para la nueva cohorte con biobanco NEDICES-2 amparado en dos proyectos financiados por el Instituto de Salud Carlos III.

En el ámbito del temblor esencial, que consideramos una enfermedad neurodegenerativa, se están desarrollando dos proyectos: el estudio de colaboración con el NIH (ED Louis) sobre aspectos toxicológicos del temblor esencial, y terapéuticos con nuevas tecnologías (proyecto europeo NEUROTREMOR).

In the area of essential tremor, which we regard as a neurodegenerative disease, are developing two projects: the collaboration with NIH (ED Louis) study on Toxicology of essential tremor and therapeutic aspects with new technologies (European project NEUROTREMOR).

Palabras clave

Choroid plexus, Alzheimer´disease, Amiloide, Ratones transgénicos, Biomarcadores, Fármacos terapéuticos, Enfermedad de Parkinson, Envejecimiento, Epidemiología

Key words

Plexo coroideo, Enfermedad de Alzheimer, Amyloid, Transgenic mice, Biomarkers, Therapeutic drugs, Parkinson's disease, Aging, Epidemiology

Publicaciones 2011 / Publications 2011

- Benito-Leon J, Louis ED. Update on essential tremor. Minerva Med. 2011;102(6):417-39.
- Bermejo-Pareja F. An old problem not yet resolved: the association of several neurodegenerative disorders. Neuroepidemiology. 2011;37(1):11-2.
- Benito-Leon J. Are the prevalence and incidence of multiple sclerosis changing? Neuroepidemiology. 2011;36(3): 48-9.
- Frölich L, Ashwood T, Nilsson J, Eckerwall G, Sirocco Investigators. Effects of AZD3480 on cognition in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: a phase IIb dose-finding study. J Alzheimers Dis. 2011;24(2):363-74.
- Benito-Leon J, Louis ED, Mitchell AJ, Bermejo-Pareja F. Elderly-onset essential tremor and mild cognitive impairment: a population-based study (NEDICES). J Alzheimers Dis. 2011;23(4):727-35.
- Benito-Leon J. Essential tremor: one of the most common neurodegenerative diseases? Neuroepidemiology. 2011;36(2):77-8.
- Villarejo A, Benito-Leon J, Trincado R, Posada IJ, Puertas-Martin V, Boix R et al. Dementia-associated mortality at thirteen years in the NEDICES Cohort Study. J Alzheimers Dis. 2011;26(3):543-51.
- Pérez-Gonzalez R, Antequera D, Vargas T, Spuch C, Bolos M, Carro E. Leptin induces proliferation of neuronal progenitors and neuroprotection in a mouse model of Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis. 2011; 24 Suppl 2: 17-25.
- Benito-Leon J, Louis ED. Management of essential tremor, including medical and surgical approaches. Handb Clin Neurol. 2011;100:449-56.
- Cacho J, Benito-Leon J, Louis ED, NEDISA Study Group. Methods and design of the baseline survey of the neurological disorders in Salamanca (NEDISA) cohort: a population-based study in Central-Western Spain. Neuroepidemiology. 2011;36(1):62-8.
- Benito-Leon J. Multiple sclerosis: is prevalence rising and if so why? Neuroepidemiology. 2011;37(3-4):236-7.
- Benito-Leon J. Physical activity in multiple sclerosis: the missing prescription. Neuroepidemiology. 2011;36(3):192-3.
- Benito-Leon J. Stress and multiple sclerosis: what's new? Neuroepidemiology. 2011;36(2):121-2.
- Lopez-Gomez C, Fernandez O, Garcia-Leon JA, Pinto-Medel MJ, Oliver-Martos B, Ortega-Pinazo J, et al. TRAIL/TRAIL receptor system and susceptibility to multiple sclerosis. PLoS One. 2011;6(7):e21766.
- Louis ED, Cubo E, Trejo-Gabriel-Galan JM, Villaverde VA, Benito VD, Velasco SS, et al. Tremor in school-aged children: a cross-sectional study of tremor in 819 boys and girls in Burgos, Spain. Neuroepidemiology. 2011;37(2):90-5.
- Trujillo ML, Spuch C, Carro E, Senaris R. Hyperphagia and central mechanisms for leptin resistance during pregnancy. Endocrinology. 2011 Apr;152(4):1355-65.
- Guijarro C, Benito-Leon J, Bermejo-Pareja F. Widespread urticaria due to intramuscular interferon beta-1a therapy for multiple sclerosis. Neurol Sci. 2011 Apr;32(2):309-11.
- Posada IJ, Ramos A. Botulinum toxin-responsive oromandibular dystonia in cerebrotendinous xanthomatosis. Parkinsonism Relat Disord. 2011 Aug;17(7):570-2.
- Cubo E, Gabriel y Galan JM, Villaverde VA, Velasco SS, Benito VD, Macarron JV, et al. Prevalence of tics in schoolchildren in central Spain: a population-based study. Pediatr Neurol. 2011 Aug;45(2):100-8.

- Posada IJ, Benito-Leon J, Louis ED, Trincado R, Villarejo A, Medrano MJ, et al. Mortality from Parkinson's disease: A population-based prospective study (NEDICES). Mov Disord. 2011 Dec;26(14):2522-9.
- Virues-Ortega J, de Pedro-Cuesta J, del Barrio JL, Almazan-Isla J, Bergareche A, Bermejo-Pareja F, et al. Medical, environmental and personal factors of disability in the elderly in Spain: a screening survey based on the International Classification of Functioning. Gac Sanit. 2011 Dec;25(Suppl 2):2:29-38.
- Garcia-Martin E, Martinez C, Alonso-Navarro H, Benito-Leon J, Lorenzo-Betancor O, Pastor P, et al. Gamma-aminobutyric acid (GABA) receptor rho (GABRR) polymorphisms and risk for essential tremor. J Neurol. 2011 Feb;258(2):203-11.
- Villarejo A, Bermejo-Pareja F, Trincado R, Olazaran J, Benito-Leon J, Rodriguez C, et al. Memory impairment in a simple recall task increases mortality at 10 years in non-demented elderly. Int J Geriatr Psychiatry. 2011 Feb;26(2):182-7.
- Garcia-Rodriguez B, Fusari A, Fernandez-Guinea S, Frank A, Molina JA, Ellgring H. Decline of executive processes affects identification of emotional facial expression in aging. Curr Aging Sci. 2011 Feb;4(1):70-5.
- Cubo E, Saez Velasco S, Delgado Benito V, Villaverde VA, Gabriel Y Galan JM, Santidrian AM, et al. Validation of screening instruments for neuroepidemiological surveys of tic disorders. Mov Disord. 2011 Feb 15;26(3):520-6.
- Bermejo-Pareja F, Molina JA. Revista de Neurologia and the Spanish neurology. Rev Neurol. 2011 Jan;1;52(1):2.
- Rivera-Navarro J, Benito-Leon J. The social dimension of the quality of life in multiple sclerosis. Rev Neurol. 2011 Jan;16;52(2):127-8.
- Cubo E, Saez Velasco S, Delgado Benito V, Ausin Villaverde V, Garcia Soto XR, Trejo Gabriel Y, Galan JM, et al. Psychometric attributes of the Spanish version of A-TAC screening scale for autism spectrum disorders. An Pediatr (Barc). 2011 Jul;75(1):40-50.
- Valldeoriola F, Coronell C, Pont C, Buongiorno MT, Camara A, Gaig C, et al. Socio-demographic and clinical factors influencing the adherence to treatment in Parkinson's disease: the ADHESON study. Eur J Neurol. 2011 Jul;18(7):980-7.
- Labiano-Fontcuberta A, Benito-Leon J. Paralysis of VI cranial pair after epidural anaesthesia. Reply. Neurologia. 2011 Jul 26; [Epub ahead of print].
- Correas Callero E, Gordo Manas R, Hernandez Gallego J. Bilateral posterior ischaemic optic neuropathy. Neurologia. 2011 Jun;26(5):e5-e6.
- Contador I, Fernandez-Calvo B, Ramos F, Tapias-Merino E, Bermejo-Pareja F. The use of the Fototest in screening for dementia in primary care. Reply. Rev Neurol. 2011 Jun;1;52(11):704.
- Bousser MG, Amarenco P, Chamorro A, Fisher M, Ford I, Fox KM, et al. Terutroban versus aspirin in patients with cerebral ischaemic events (PERFORM): a randomised, double-blind, parallel-group trial. Lancet. 2011 Jun;11;377(9782):2013-22.
- Lorenzo-Betancor O, Samaranch L, Garcia-Martin E, Cervantes S, Agundez JA, Jimenez-Jimenez FJ, et al. LINGO1 gene analysis in Parkinson's disease phenotypes. Mov Disord. 2011 Mar;26(4):722-7.
- Virues-Ortega J, de Pedro-Cuesta J, Seijo-Martinez M, Saz P, Sanchez-Sanchez F, Rojo-Pérez F, et al. Prevalence of disability in a composite ≥75 year-old population in Spain: a screening survey based on the International Classification of Functioning. BMC Public Health. 2011 Mar;23;11:176.
- Bermejo-Pareja F, Medscape. Essential tremor--a neurodegenerative disorder associated with cognitive defects? Nat Rev Neurol. 2011 May;7(5):273-82.
- Virues-Ortega J, de Pedro-Cuesta J, Vega S, Seijo-Martinez M, Saz P, Rodriguez F, et al. Prevalence and European comparison of dementia in a ≥75-year-old composite population in Spain. Acta Neurol Scand. 2011 May;123(5):316-324.
- Spuch C, Carro E. The p75 neurotrophin receptor localization in blood-CSF barrier: expression in choroid plexus epithelium. BMC Neurosci. 2011 May;11;12:39.
- Calandre-Hoenigsfeld L, Bermejo-Pareja F. Difficult-to-classify symptoms and syndromes in a series of 5398 neurological outpatients diagnosed according to ICD-10 criteria. Rev Neurol. 2011 Nov;1;53(9):513-23.
- Labiano-Fontcuberta A, Benito-Leon J. POEMS syndrome and osteosclerotic myeloma. Rev Neurol. 2011 Nov;1;53(9):575.
- Benito-Leon J, Louis ED, Posada IJ, Sanchez-Ferro A, Trincado R, Villarejo A, et al. Population-based case-control study of cognitive function in early Parkinson's disease (NEDICES). J Neurol Sci. 2011 Nov;15;310(1-2):176-82.
- Sanchez-Ferro A, Benito-Leon J, Mitchell AJ, Louis ED, Posada IJ, Trincado R, et al. Premotor cognitive status in a cohort of incident Parkinson disease patients (NEDICES). J Neurol Sci. 2011 Nov;15;310(1-2):211-5.
- Fernandez-Ruiz M, Guerra-Vales JM, Trincado R, Medrano MJ, Benito-Leon J, Bermejo-Pareja F. Hip fracture in three elderly populations of central Spain: data from the NEDICES study. Intern Emerg Med. 2011 Nov 23; [Epub ahead of print].
- Labiano-Fontcuberta A, Benito-Leon J. Whipple's Disease: Multiple systemic and neurological relapses. Reply. Neurologia. 2011 Nov 9; [Epub ahead of print].
- Louis ED, Benito-Leon J, Vega S, Bermejo-Pareja F. Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. Frailty in elderly

persons with essential tremor: a population-based study (NEDICES). Eur J Neurol. 2011 Oct;18(10):1251-7.

- Sierra-Hidalgo F, Ruiz J, Morales-Cartagena A, Martinez-Salio A, Serna Jde L, Hernandez-Gallego J. Infiltrative cervical lesions causing symptomatic occipital neuralgia. Cephalalgia. 2011 Oct;31(14):1493-6.
- Labiano-Fontcuberta A, Benito-Leon J. Intracranial hypotension syndrome: a review of the magnetic resonance findings. Rev Neurol. 2011 Oct;16;53(8):512.
- Olazaran Rodriguez J, Bermejo Pareja F. Mild cognitive impairment in clinical practice. Med Clin (Barc). 2011 Oct;8;137(9):414-8.
- Villarejo A, Puertas-Martin V. Usefulness of short tests in dementia screening. Neurologia. 2011 Sep;26(7):425-33.
- Garcia-Rodriguez B, Casares-Guillen CT, Molina JA, Rubio G, Jurado-Barba R, Morales I, et al. Differential effects of dual tasks on emotional processing in non-medicated patients with Parkinson's disease. Rev Neurol. 2011 Sep;16;53(6):329-36.
- Benito-Leon J, Rivera-Navarro J, Guerrero AL, de Las Heras V, Balseiro J, Rodriguez E, Bello M, Martinez-Martin P. On behalf of the caregiver quality of life in multiple sclerosis (CAREQOL-MS) Study Group. The CAREQOL-MS was a useful instrument to measure caregiver quality of life in multiple sclerosis. Journal of clinical epidemiology. 2011 Jun;64(6):675-686.

Proyectos de investigación / Research projects

- **Código. Code:** 2008/93
  Título. Title: Desarrollo de un nuevo método terapéutico para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas basado en implantes de células encapsuladas
  Investigador Principal. Principal Investigator: Félix Bermejo
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: Fundación Investigación Biomédica de la MUTUA
  Financiación. Funds: 39.999,999 €
  Duración. Duration: 2008-2011
- **Código. Code:** FIS 2009/01636
  Título. Title: Búsqueda de nuevos factores de riesgo y marcadores biológicos en la enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades neurodegenerativas: posible aplicación diagnóstica
  Investigador Principal. Principal Investigator: Félix Bermejo
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: Instituto de Salud Carlos III
  Financiación. Funds: 61.999,998 €
  Duración. Duration: 2010-2012
- **Código. Code:** AC655
  Título. Title: Neuroprotección basado en el implante intracerebral de células epiteliales de plexos coroideos en un modelo murino de amiloidosis
  Investigador Principal. Principal Investigator: Félix Bermejo
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: Fundación Investigación MUTUA 2010
  Financiación. Funds: 35.000 €
  Duración. Duration: 2010-2013
- **Código. Code:** AC656
  Título. Title: Evaluación del potencial de PRGF en neuronas y células endoteliales de la microvasculatura cerebral
  Investigador Principal. Principal Investigator: Félix Bermejo
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: BTI. Biotechnology Institute. 2010
  Financiación. Funds: 30.000 €
  Duración. Duration: 2010-2011
- **Código. Code:** AC658
  Título. Title: Evaluación del potencial de PRGF en un modelo murino de amiloidosis
  Investigador Principal. Principal Investigator: Félix Bermejo
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: BTI. Biotechnology Institute. 2011
  Financiación. Funds: 30.000 €
  Duración. Duration: 2011
- **Código. Code:** PI2010/09
  Título. Title: BESAD-P: Biomarkers of Early Stages of Alzheimer Disease-Prevention
  Investigador Principal. Principal Investigator: Isidro Ferrer Abizanda
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: Sí
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups: G 503; G 502; G 402; G 114; G 506; G 508; G 510; G 412
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: Sí (CIBERESP)
  Tipo. Type: Intramurales
  Agencia financiadora. Funding Agency: CIBERNED
  Financiación. Funds: 223.500 €
  Duración. Duration: 2010-2013
- **Código. Code:** PI2011/04
  Título. Title: Estudio multicéntrico de biomarcadores en

LCRy de neuroimagen en el continuum Enfermedad de Alzheimer preclínica - prodrómica (Estudio SIGNAL)
Investigador Principal. Principal Investigator: Alberto Lleo
Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: Sí
Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups: G 504; G 511; G 507; G 502
Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
Tipo. Type: Intramurales
Agencia financiadora. Funding Agency: CIBERNED
Financiación. Funds: 140.000 €
Duración. Duration: 2011-2013

Tesis doctorales / PhD dissertations

- **Autor. Author**: Alberto Villarejo
  Título. Title: Mortalidad asociada a demencia en la cohorte NEDICES
  Fecha. Date: 1 julio 2011
  Director. Director: Félix Bermejo Pareja

programa 1
program 1

Grupo / Group

Antonio Camins Espuny

Facultad de Farmacia
Departamento de Farmacología y Química Terapéutica
Universidad de Barcelona
Av. Joan XXIII, s/n · 08028 Barcelona

camins@ub.edu
Tél.: 934 024 531

Antoni Camins Espuny
Catedrático / Full Professor

Merce Pallàs LLiberia
Catedrático / Full Professor

Jaume Folch
Profesor titular / Associate Professor

Francesc Sureda
Profesor titular / Associate Professor

Carme Auladell
Profesor titular / Associate Professor

Victor Rimbau
Profesor titular / Associate Professor

Jordi Vilaplana
Profesor titular / Associate Professor

Carme Pelegrí
Profesor titular / Associate Professor

Anna María Canudas
Profesor Lector / Lecturer

Ester Verdaguer Cardona
Investigadora postdoctoral / Postdoctoral Fellow

Andrés Jiménez
Profesor titular / Associate Professor

Felix Junyent Herea
Contrato CIBERNED / CIBERNED staff

Jaume del Valle
Investigadora postdoctoral / Postdoctoral Fellow

Aurelio Vazquez de la Torre Cervera
Becario / PhD student

Joaquim Duran Vilaregut
Investigadora postdoctoral / Postdoctoral Fellow

María Luisa de Lemos Becaria
Becario / PhD student

Sergi Bayod Becario
Becario / PhD student

David Porquet Becario
Becario / PhD student

Actividad científica en 2011

En el presente año hemos estado trabajando en diferentes apartados.

Ratón APP/PS1 modelo experimental de la enfermedad de Alzheimer: En un proyecto colaborativo con otros grupos del CIBERNED concretamente en el análisis y detección de genes potencialmente implicados en la aparición de la enfermedad de Alzheimer de manera precoz concretamente a los 3-6 meses.

Estamos estudiando el papel de los ratones deficientes en JNK3 y JNK1 frente a un proceso de excitotoxicidad y dentro del proyecto colaborativo estudiando el nuevo ratón APP/PS1/JNK3.

Se está estudiando el papel de la Leptina y genes implicados en el metabolismo en modelos experimentales de la enfermedad de Alzheimer.

El ratón SAMP8 como modelo de envejecimiento y de la enfermedad de Alzheimer:

Estamos demostrando la aparición de depósitos de péptido amiloide a medida que envejecen estos ratones. Esto es de importancia ya que relacionaríamos envejecimiento con la potencial aparición de la enfermedad de Alzheimer.

En este mismo modelo de ratón senescente se está valorando el efecto de diversos tratamientos como es el caso del resveratrol como posible estrategia terapéutica en el envejecimiento y enfermedades neurodegenerativas posiblemente a través de la activación de la sirtuína 1.

Se continúa trabajando en el desarrollo de fármacos potencialmente neuroprotectores para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y de otras enfermedades neurodegenerativas.

Research activity in 2011

In the present year we have been working in different projects:

The APP/PS1 experimental model of Alzheimer's disease: In a collaborative project specifically with other CIBERNED groups. We have analyzed and detected genes potentially involved in the onset of Alzheimer's disease at an early stage especially at 3-6 months.

We are studying the role of JNK3-deficient mice and JNK1 against excitotoxic process and within the collaborative project we are studying the new mouse APP/PS1/JNK3.

We are studying the role of leptin and metabolism in experimental models of Alzheimer's disease.

The SAMP8 mouse as a model of Alzheimer's disease:

We are showing the appearance of amyloid peptide deposits in these mice at different moths of age. This is important because we would like to found a relationship between aging and the potential onset of Alzheimer's disease.

The effects of various treatments such as resveratrol, in the same senescent mouse model is being evaluated as a possible therapeutic strategy in aging and neurodegenerative diseases, possibly through activation of sirtuin 1.

We are also working in the development of potentially neuroprotective drugs for the treatment of Alzheimer and other neurodegenerative diseases.

Palabras clave

Apoptosis, Alzheimer, Envejecimiento, SAMP8, APP/PS1, JNK3, JNK1

Key words

Apoptosis, Alzheimer, Ageing, SAMP8, APP/PS1, JNK3, JNK1

Publicaciones 2011 / Publications 2011

- Ortuño-Sahagún D, Rojas-Mayorquín A, Camins A, Pallàs M. Embryonic Neural Stem Cell Differentiation to Aldynoglia Induced by Olfactory Bulb Ensheathing Cell-Conditioned Medium. In Atwood CS, Ed. Embryonic Stem Cells: The Hormonal Regulation of Pluripotency and Embryogenesis. InTech Open, 2011; pp. 365-82. ISBN: 978-953-307-196-1.
- Gutiérrez-Cuesta J, Tajes M, Jimenez A, Camins A, Pallas M. Effects of melatonin in the brain of the senescence-accelerated mice-prone 8 (SAMP8) model. Rev Neurol. 2011 May;16;52(10):618-22.
- Pallas M, Junyent F, Verdaguer E, Beas-Zarate C, Camins A. Aging control with resveratrol. Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies. 2011;7:51-6.
- Pizarro JG, Folch J, Junyent F, Verdaguer E, Auladell C, Beas-Zarate C, et al. Antiapoptotic effects of roscovitine on camptothecin-

induced DNA damage in neuroblastoma cells. Apoptosis. 2011 May;16(5):536-50.

- del Valle J, Duran-Vilaregut J, Manich G, Pallàs M, Camins A, Vilaplana J, et al. Cerebral amyloid angiopathy, blood-brain barrier disruption and amyloid accumulation in SAMP8 mice. Neurodegener Dis. 2011;8(6):421-9.
- Manich G, Mercader C, del Valle J, Duran-Vilaregut J, Camins A, Pallàs M, et al. Characterization of amyloid-β granules in the hippocampus of SAMP8 mice. J Alzheimers Dis. 2011;25(3):535-46.
- Junyent F, De Lemos L, Utrera J, Paco S, Aguado F, Camins A, et al. Content and traffic of taurine in hippocampal reactive astrocytes. Hippocampus. 2011 Feb;21(2):185-97.
- Junyent F, Porquet D, de Lemos L, Romero R, Utrera J, Camins A, et al. Decrease of calbindin-d28k, calretinin, and parvalbumin by taurine treatment does not induce a major susceptibility to kainic acid. J Neurosci Res. 2011 Jul; 89(7):1043-51.
- Sureda FX, Junyent F, Verdaguer E, Auladell C, Pelegri C, Vilaplana J, et al. Antiapoptotic drugs: a therapautic strategy for the prevention of neurodegenerative diseases. Curr Pharm Des. 2011;17(3):230-45.
- Vazquez-Valls E, Flores-Soto ME, Chaparro-Huerta V, Torres-Mendoza BM, Gudino-Cabrera G, Rivera-Cervantes MC, et al. HIF-1α expression in the hippocampus and peripheral macrophages after glutamate-induced excitotoxicity. J Neuroimmunol. 2011 Sep;15;238(1-2):12-8.
- Bayod S, Del Valle J, Canudas AM, Lalanza JF, Sanchez-Roige S, Camins A, et al. Long-term treadmill exercise induces neuroprotective molecular changes in rat brain. J Appl Physiol. 2011 Nov;111(5):1380-90.
- Duran-Vilaregut J, Manich G, del Valle J, Pallàs M, Camins A, Pelegri C, et al. Neuronal apoptosis in the striatum of rats treated with 3-nitropropionic acid is not triggered by cell-cycle re-entry. Neurotoxicology. 2011 Dec;32(6):734-41.
- Kaliman P, Parrizas M, Lalanza 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.
- Utrera J, Romero R, Verdaguer E, Junyent F, Auladell C. Recovery of axonal myelination sheath and axonal caliber in the mouse corpus callosum following damage induced by N,N-diethyldithiocarbamate. Eur J Neurosci. 2011 Dec;34(12):2007-14.
- Duran-Vilaregut J, del Valle J, Manich G, Camins A, Pallàs M, Vilaplana J, et al. Role of matrix metalloproteínase-9 (MMP-9) in striatal blood-brain barrier disruption in a 3-nitropropionic acid model of Huntington's disease. Neuropathol Appl Neurobiol. 2011 Aug;37(5):525-37.
- Vazquez de la Torre A, Junyent F, Folch J, Pelegri C, Vilaplana J, Auladell C, et al. Study of the pathways involved in apoptosis induced by PI3K inhibition in cerebellar granule neurons. Neurochem Int. 2011 Aug;59(2):159-67.
- Bonda DJ, Lee HG, Camins A, Pallàs M, Casadesus G, Smith MA, et al. The sirtuin pathway in ageing and Alzheimer disease: mechanistic and therapeutic considerations. Lancet Neurol. 2011 Mar;10(3):275-9.
- Camins A. Topicos de actualizacion en neurobiologia. Universidad de Guadalajara, 2011. ISBN: 978-607-450-402-6.
- Chang J, Pallas M, Zhu X, Kim H, Camins A, Lee H, et al. Unveiling "The Switch" from Aging to Alzheimer's Disease with the Senescence-Accelerated Mouse Model (SAMP8). In Casadesus G, Ed. Hanbook of Animal Models in Alzheimer's Disease. IOS Press, 2011; pp. 39-48. ISBN: 978-1-60750-732-1.
- Junyent F, de Lemos L, Verdaguer E, Folch J, Ferrer I, Ortuno-Sahagun D, et al. Gene expression profile in JNK3 null mice: a novel specific activation of the PI3K/AKT pathway. J Neurochem. 2011 Apr;117(2):244-52.

Proyectos de investigación / Research projects

- **Código. Code:** P609RT0454
  Título. Title: Grupo de estudio en neurociencias iberoamericano en red (GENIAR)
  Investigador Principal. Principal Investigator: Antoni Camins Espuny
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Internacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: CYTED
  Financiación. Funds: 33.000 €
  Duración. Duration: 2010-2013
- **Código. Code:** B/023047/09
  Título. Title: Cooperación Hispano-Mexicana en el desarrollo y formacion de material docente de posgrado universitario en neurofarmacología y neurociencias
  Investigador Principal. Principal Investigator: Antoni Camins Espuny
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Internacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: AECID
  Financiación. Funds: 23.000 €
  Duración. Duration: 2010-2011
- **Código. Code:** SAF2009-13093-C02-01
  Título. Title: Modulación farmacológica de la sirtuina como terapia preventiva en neurodegeneración y envejecimiento
  Investigador Principal. Principal Investigator: Antoni Camins Espuny
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:

Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
Tipo. Type: Nacional
Agencia financiadora. Funding Agency: MCyT
Financiación. Funds: 190.000 €
Duración. Duration: 2010-2012

- **Código. Code:** PI08400
  Título. Title: The senescence accelerated-mouse (SAMP8): cell cycle and tau as a early pathological neuron al markers in Alzheimer's disease
  Investigador Principal. Principal Investigator: Antoni Camins Espuny
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: Instituto de Salud Carlos III
  Financiación. Funds: 138.302,996 €
  Duración. Duration: 2009-2011
- **Código. Code:** DPS2008-06998-C02
  Título. Title: Efectos del ejercicio físico voluntario en los ratones SAMP8: estudios célulares y moleculares
  Investigador Principal. Principal Investigator: Antoni Camins Espuny
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: Instituto de Salud Carlos III
  Financiación. Funds: 75.000 €
  Duración. Duration: 2009-2011
- **Código. Code:** 2009SGR853
  Título. Title: Ayuda a grupos consolidados
  Investigador Principal. Principal Investigator: Antoni Camins Espuny
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: CCAA
  Agencia financiadora. Funding Agency: Generalitat de Catalunya
  Financiación. Funds: 36.000 €
  Duración. Duration: 2010-2012
- **Código. Code:** BFU2010-22149
  Título. Title: Caracterización de los agregados amiloides presentes en el hipocampo de ratones
  Investigador Principal. Principal Investigator: Antoni Camins Espuny
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Internacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: CYCYT
  Financiación. Funds: 25.000 €
  Duración. Duration: 2011-2013
- **Código. Code:** PS09/01789
  Título. Title: Papel de la leptina en el proceso de neuroprotección
  Investigador Principal. Principal Investigator: Antoni Camins Espuny
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration:
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups: No
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: FIS
  Financiación. Funds: 89.000 €
  Duración. Duration: 2010-2012
- **Código. Code:** BFU2010-19119
  Título. Title: Identificación de las moléculas de la vía JNK, claves en la
  Investigador Principal. Principal Investigator: Antoni Camins Espuny
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: CYCYT
  Financiación. Funds: 25.000 €
  Duración. Duration: 2011-2013
- **Código. Code:** PI2010/09
  Título. Title: BESAD-P: Biomarkers of Early Stages of Alzheimer Disease-Prevention
  Investigador Principal. Principal Investigator: Isidro Ferrer Abizanda
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: Sí
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups: G 503; G 502; G 402; G 114; G 506; G 508; G 510; G 412
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: Sí (CIBERESP)
  Tipo. Type: Intramurales
  Agencia financiadora. Funding Agency: CIBERNED
  Financiación. Funds: 223.500 €
  Duración. Duration: 2010-2013

Grupo / Group

José Luis Cantero Lorente

Laboratorio de Neurociencia Funcional
Servicios Centralizados de Investigación (Edificio 21)
Universidad Pablo de Olavide
Ctra. de Utrera, Km. 1 · 41013 Sevilla

jlcanlor@upo.es
Tél.: 954 977 433
Fax: 954 349 151

José Luis Cantero Lorente
Investigador principal / Principal Investigator

Mercedes Atienza Ruiz
Investigador / Researcher

Maite Crespo García
Investigador predocotral / Predoctoral Researcher

Gabriel González Escamilla
Investigador predocotral / Predoctoral Researcher

Mayely Sánchez Espinosa
Investigador predocotral / Predoctoral Researcher

Olga Prian Serrano
Investigador predocotral / Predoctoral Researcher

Sofía Rodríguez Peñuela
Técnico de laboratorio / Lab Technician

Sara Medina Martínez
Técnico de laboratorio / Lab Technician

Eulogio Gil Néciga
Investigador / Researcher

David García Solís
Investigador / Researcher

Actividad científica en 2011

Durante el año 2011, nuestro equipo ha realizado experimentos dirigidos a entender los mecanismos cerebrales que subyacen a los procesos de memoria episódica en personas jóvenes, y cómo estos mecanismos se ven alterados por el envejecimiento y las formas prodrómicas de la enfermedad de Alzheimer (EA). Estos estudios nos han permitido resaltar el papel crucial que juegan las oscilaciones *theta* de la corteza parahippocampal y parietal en la generación de nuevas memorias episódicas facilitadas semánticamente (Atienza et al., 2011a). En colaboración con el grupo del profesor Jesús Ávila, hemos realizado experimentos de electrofisiología cerebral para estudiar el papel de la proteína tau en los procesos de sincronización neuronal en la neocorteza y el hipocampo. Nuestros resultados mostraron que los ratones tau$^{-/-}$ tenían un ritmo theta hipocámpico significativamente más lento y una disminución de la sincronización de gamma entre la corteza frontal y otras estructuras del sistema neocórtico-hipocampal (Cantero et al., 2011). Estos resultados condujeron a nuevos estudios que han revelado el papel de las oscilaciones theta hipocámpicas para establecer sincronización funcional entre regiones corticales distantes (Gollo et al., 2011). Mediante estudios de neuroimagen estructural, hemos mostrado que los pacientes con deterioro cognitivo leve (DCL) no se benefician de la facilitación semántica para generar nuevas memorias asociativas y que este déficit se acompaña de atrofias de la corteza entorrinal y del *cornu ammonis* del hipocampo (Atienza et al., 2011b). Finalmente, nuestro grupo ha evaluado los efectos de la atrofia del prosencéfalo basal sobre los tractos de sustancia blanca que inervan la corteza cerebral en personas con DCL y EA. Estos estudios mostraron que las atrofias de núcleo basal de Meynert (Ch4) correlacionaron en pacientes con DCL y EA con una pérdida de integridad del cuerpo calloso, haz de fibras del cíngulo, fascículo longitudinal, fronto-occipital y fascículo uncinado (Teipel et al., 2011).

Research activity in 2011

In 2011, our research group has performed experiments aimed at determining cerebral mechanisms underlying episodic memory in young subjects, and how these mechanisms are affected by healthy aging and preclinical stages of Alzheimer's disease (AD). Results revealed that theta oscillations generated in parahippocampal gyrus and posterior parietal lobe significantly contributed to episodic retrieval under semantically congruent contexts (Atienza et al., 2011a). In collaboration with Prof. Jesús Ávila's group, we have investigated the role of tau protein in neural synchronization of neocortex and hippocampus. We found that tau$^{-/-}$ mice showed significant hippocampal theta slowing and reduced levels of gamma long-range synchronization between the frontal cortex and hippocampal-neocortical structures (Cantero el al., 2011). The above results lead to further experiments that highlighted the role of hippocampal theta oscillations in zero-lag long-range cortico-cortical synchronization (Gollo et al., 2011). Additional neuroimaging studies allowed us to establish neuroanatomical correlates of associative memory deficits in mild cognitive impairment patients. Results revealed that the entorhinal cortex and hippocampal *cornu ammonis*, two regions early affected by neuropathological AD lesions, are responsible for associative memory deficits observed in MCI patients. Finally, we have assessed effects of basal forebrain atrophy on integrity of white matter fiber tracts innervating the neocortical mantle. We found that volume reductions of the right antero-lateral nucleus basalis of Meynert in MCI and AD patients significantly correlated with a loss of integrity of the corpus callosum, cingulated bundle, superior and inferior longitudinal, inferior fronto-occipital, and uncinate fasciculi (Teipel et al., 2011).

Palabras clave

Envejecimiento cerebral, Marcadores de neuroimagen y electrofisiología cerebral en las fases prodrómicas de la enfermedad de Alzheimer, Conectividad anatómica y funcional de la neocorteza humana, Técnicas de neuroanatomía computacional aplicadas a los procesos neurodegenerativos

Key words

Cerebral aging, Neuroimaging and cerebral electrophysiology markers of prodromal stages of Alzheimer's disease, Anatomical and functional connectivity of human neocortex, Computational neuroanatomy techniques applied to neurodegenerative diseases

Publicaciones 2011 / Publications 2011

- Atienza M, Atalaia-Silva KC, Gonzalez-Escamilla G, Gil-Neciga E, Suarez-Gonzalez A, et al. Associative memory deficits in mild cognitive impairment: the role of hippocampal formation. Neuroimage. 2011 57(4):1331-42.
- Cantero JL, Moreno-Lopez B, Portillo F, Rubio A, Hita-Yanez E, et al. Role of tau protein on neocortical and hippocampal oscillatory patterns. Hippocampus. 2011 21(8):827-34.
- Atienza M, Crespo-Garcia M, Cantero JL. Semantic congruence enhances memory of episodic associations: role of theta oscillations. J Cogn Neurosci. 2011 23(1):75-90.
- Teipel SJ, Meindl T, Grinberg L, Grothe M, Cantero JL, et al. The cholinergic system in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: An in vivo MRI and DTI study. Hum Brain Mapp. 2011; 32(9):1349-62.
- Gollo LL, Mirasso CR, Atienza M, Crespo-Garcia M, Cantero JL. Theta band zero-lag long-range cortical synchronization via hippocampal dynamical relaying. *PLoS One*. 2011 6(3):e17756.
- Rodriguez-Testal JF, Mesa-Cid PJ, Prian-Serrano O. Trastornos cognitivos. En: Manual de Psicopatologia Clinica. Madrid: Ediciones Piramide, 2011; pp. 507-58. ISBN: 978-84-368-2342-4.
- Cantero JL, Jimenez-Fernandez M, Atienza M. Trastornos del sueno. En: Manual de Psicopatologia Clinica. Madrid: Ediciones Piramide, 2011; pp. 451-63. ISBN: 978-84-368-2342-4.

Proyectos de investigación / Research projects

- **Código. Code:** SAF2008-3300
  Título. Title: Estudio del patrón de cambios de espesor cortical y lesiones de materia blanca en pacientes con deterioro cognitivo leve y enfermedad de Alzheimer
  Investigador Principal. Principal Investigator: José Luis Cantero Lorente
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: Ministerio de Ciencia e Innovación, Plan Nacional I+D+I, Programa Nacional de Biomedicina
  Financiación. Funds: 139.149,99 €
  Duración. Duration: 2009-2011
- **Código. Code:** P09-CTS-4604
  Título. Title: Estudio *in vivo* del patrón de atrofias corticales y deterioro de la conectividad anatómica: del envejecimiento normal a la enfermedad de Alzheimer
  Investigador Principal. Principal Investigator: José Luis Cantero Lorente
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: CCAA
  Agencia financiadora. Funding Agency: Proyectos de Investigación de Excelencia, Consejería de Innovación, Ciencia y Empresa, Junta de Andalucía
  Financiación. Funds: 169.673,01 €
  Duración. Duration: 2010-2012
- **Código. Code:** PSI2008-06141
  Título. Title: Papel del sueño en la codificación y consolidación de la memoria declarativa
  Investigador Principal. Principal Investigator: Mercedes Atienza Ruiz
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: Ministerio de Ciencia e Innovación, Plan Nacional I+D+I
  Financiación. Funds: 86.000,01 €
  Duración. Duration: 2009-2011
- **Código. Code:** PI2011/04
  Título. Title: Estudio multicéntrico de biomarcadores en LCR y de neuroimagen en el continuum Enfermedad de Alzheimer preclínica - prodrómica (Estudio SIGNAL)
  Investigador Principal. Principal Investigator: Alberto Lleo
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: Sí
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups: G 504; G 511; G 507; G 502
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Intramurales
  Agencia financiadora. Funding Agency: CIBERNED
  Financiación. Funds: 140.000 €
  Duración. Duration: 2011-2013

programa 1
program 1

Grupo / Group

Joan Xavier Comella Carnicé

VHIR – Vall Hebron Institut de Recerca
Passeig Vall d'Hebron 119-129 · 08035 Barcelona

joan.comella@vhir.org
Tél.: 934 893 807

Joan Xavier Comella Carnicé
Catedrático. Investigador principal / Full Professor. Principal Investigator

Rana Moubarak
Investigador postdoctoral / Postdoctoral Researcher

Joaquín López Soriano
Investigador postdoctoral / Postdoctoral Researcher

Paulina Carriba Domínguez
Investigador postdoctoral / Postdoctoral Researcher

Fernando Marqués Fernández
Investigador predoctoral / Predoctoral Researcher

Laura Planells Ferrer
Investigador predoctoral / Predoctoral Researcher

Jorge Urresti Ibáñez
Investigador predoctoral / Predoctoral Researcher

Koen Galenkamp
Investigador predoctoral / Predoctoral Researcher

Stéphanie Reix
Investigador / CIBERNED staff

Actividad científica en 2011

Durante el 2011 hemos continuado nuestros trabajos sobre la caracterización de ciertos antagonistas de receptores de muerte (FAIM-L, FLIP y Lifeguard), para estudiar su implicación en la fisiología neuronal y desarrollo de enfermedades neurodegenerativas.

Hemos caracterizado el patrón de ubiquitinización de Lifeguard por Maldi-TOF, así como mediante el uso de diversas formas truncadas o mutadas de la proteína que hemos construido para identificar los residuos ubiquitinados de la proteína. Además, esta ubiquitinización parece independiente de su degradación o de la activación por receptores de muerte. Estamos en proceso de caracterización fina de la sublocalización de Lifeguard mediante inmunohistoquímica y microscopía electrónica en diferentes modelos celulares, tanto mediante el uso de transfecciones de Lifeguard exógeno marcado con un *tag*, como de la proteína endógena.

Hemos identificado también algunas proteínas candidatas a ser partners funcionales de Lifeguard y FAIM-L, y caracterizado su regulación tras activación de los receptores de muerte por sus ligandos (FasL y TNF fundamentalmente) en diferentes modelos celulares que se corresponden con células de tipo I y tipo II (según el modelo apoptótico clásico) y diversas líneas celulares neuronales. Particularmente hemos centrado nuestros esfuerzos en una proteína que hemos llamado FIP-1 (FAIM interaction protein-1) que podría jugar un papel clave en las cascadas de señalización apoptóticas y de supervivencia mediadas por los receptores de muerte, sobre la que hemos analizado su expresión en líneas celulares neuronales, y su capacidad de sensibilización a la muerte inducida por ligandos de muerte (FasL y TNF).

También hemos generado los plásmidos que nos permitirán obtener los animales transgénicos que sobreexpresarán de forma inducible Lifeguard y FAIM-L en neuronas. Además, estos plásmidos han sido validados in vitro mediante transfección en células Tet21, para verificar la expresión inducible por doxiciclina. Actualmente estamos en fase de obtención y caracterización genotípica de la generación F1. Estos animales constituirán herramientas muy útiles para estudiar la implicación de los antagonistas de receptores de muerte en la neurodegeneración en modelos murinos de Alzheimer o Parkinson.

En otra línea que tiene por objetivo estudiar la señalización de TNF en la supervivencia neuronal, hemos observado que en las células PC12 el TNFα es capaz de inducir la activación de la vía MAPK/ERK. Además, el bloqueo funcional de NF-kB mediante la transfección de una forma super-represora de IkBalfa inhibe la activación de esta vía por TNFα, aunque no por NGF, lo que sugiere vías de activación alternativas. Analizando una posible vía a través de la cual TNFα pueda activar la fosforilación de ERK que implique la vía de NF-kB, hemos determinado la importancia de la proteína FLIP-L en esta señalización, ya que la sobreexpresión de FLIP-L aumenta la activación de la vía MAPK/ERK, mientras que su *knockdown* específico bloquea la activación de ERK mediada por TNFα. Utilizando un inhibidor de la vía MAPK/ERK (PD98059) hemos podido determinar que el bloqueo de esta vía

Research activity in 2011

During 2011 we have carried on with our previous work on the characterization of some death receptor (DR) antagonists (FAIM-L, FLIP and Lifeguard), in order to study their role in neuron physiology and onset and development of neurodegenerative diseases.

We have characterized the pattern of ubiquitination for Lifeguard through Maldi-TOF, as well through the use of different truncated or mutated forms of the protein, generated with the goal of identifying the specific ubiquitinated amino acids of the protein. The ubiquitination seems independent of degradation or activation by death receptors. We are in the process of finely characterizing lifeguard sublocalization through IHC and electronic microscopy techniques in different cellular models, both the endogenous protein and by the use of tag-labelled exogenous Lifeguard transfections.

We have already identified some candidate proteins for behaving as functional partners of FAIM-L and Lifeguard, and characterized their regulation after DR activation by some ligands (TNF and FasL fundamentally) in different cell models that match type I and type II cells (according to apoptosis classic model) and different neuronal cell lines. We have particularly focused our efforts on a protein we called FIP-1 (for FAIM-L interacting protein-1) which could play a key role in the DR-mediated apoptotic signalling events and survival pathways. We have studied for this protein its expression in neuronal cell lines, and its capability to sensitize cells to DR ligand-induced cell death (again basically TNF and FasL).

We have also generated the plasmids for the generation of transgenic animals overexpressing Lifeguard and FAIM in neurons, in a tissue-specific, inducible way. These constructs have been validated in vitro by transfection in Tet21 cells, in order to confirm doxycycline-inducible expression. We are at present obtaining and characterizing the F1 generation. These animals are expected to constitute a very promising tool to study the implication of DR antagonists in neurodegeneration in murine models of Parkinson or Alzheimer diseases.

In another line of research aimed at studying TNFα signalling in neuronal survival, we have observed that TNFα is able to induce in PC12 cells the activation of MAPK/ERK pathway. In addition, functional blocking of NF-kB through transfection of a super-repressor form of IkBα inhibits activation of this pathway by TNFα, but not NGF, suggesting the existence of different activation pathways We have characterized the role of FLIP-L in this TNF-mediated activation of ERK, and found that overexpression of FLIP-L increases activation of MAPK/ERK pathway, while its knockdown blocks TNFα-mediated ERK activation. By using a specific inhibitor of the MAPK/ERK pathway, PD98059, we have determined that blockage of this pathway sensitizes cells to TNFα-induced apoptosis. These results suggest that ERK activation has a central role in blocking TNFα-induced apoptotic cell death. We are at present working to better characterize this TNFα-mediated activation

sensibiliza las células a la apoptosis inducida por TNFα.. Estos resultados sugieren que la activación de ERK tiene un papel clave en el bloqueo de la vía apoptótica activada por TNFα. En la actualidad estamos trabajando para definir en más profundidad esta vía de activación de ERK mediada por TNFα así como la vía de señalización que lleva a la muerte célular cuando se bloquea NF-kB o se inhibe la fosforilación de ERK.

of ERK, as well as the signalling pathway leading to cell death when NF-kB is blocked, or ERK phosphorylation is inhibited.

Palabras clave

Apoptosis, Receptores de muerte, TNF, Fas, TRAIL, Neuroblastoma, Alzheimer, FAIM, FLIP, Lifeguard

Key words

Apoptosis, Death Receptors, TNF, Fas, TRAIL, Neuroblastoma, Alzheimer, FAIM, FLIP, Lifeguard

Publicaciones 2011 / Publications 2011

- Garcera A, Mincheva S, Gou-Fabregas M, Caraballo-Miralles V, Llado J, Comella JX, et al. 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 Jun; 42(3):415-26.
- Zhang J, Ye J, Altafaj A, Cardona M, Bahi N, Llovera M, et al. EndoG Links Bnip3-Induced Mitochondrial Damage and Caspase-Independent DNA Fragmentation in Ischemic Cardiomyocytes. PLoS One. 2011 Mar 17;6(3):e17998.
- McDermott-Roe C, Ye J, Ahmed R, Sun XM, Serafin A, Ware J, et al. Endonuclease G is a novel determinant of cardiac hypertrophy and mitochondrial function. Nature. 2011 Oct 5;478(7367):114-8.
- Badiola N, Penas C, Minano-Molina A, Barneda-Zahonero B, Fado R, Sanchez-Opazo G, et al. 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.
- 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 May 117(3):479-93.

Proyectos de investigación / Research projects

- **Código. Code:** AC60
  Título. Title: Senyalitzacio célular i Apoptosis
  Investigador Principal. Principal Investigator: Joan Xavier Comella Carnicé
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: CCAA
  Agencia financiadora. Funding Agency: Generalitat de Catalunya – Direccio General de Recerca
  Financiación. Funds: 45.759,999 €
  Duración. Duration: 2009-2012
- **Código. Code:** SAF2010_19953
  Título. Title: Relevancia fisiológica y patológica de los antagonistas de los receptores de muerte (FAIM, Lifeguard y FLIP) en el sistema nervioso
  Investigador Principal. Principal Investigator: Joan Xavier Comella Carnicé
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: Ministerio Ciencia e Innovación
  Financiación. Funds: 399.999,986 €
  Duración. Duration: 2010-2013

Grupo / Group

Javier de Felipe Oroquieta

Laboratorio Cajal de Circuitos Corticales, Centro de Tecnología Biomédica (UPM)
Campus Montegancedo S/N
Pozuelo de Alarcón · 28223 Madrid
Instituto Cajal (CSIC)
Avenida Doctor Arce, 37 · 28002 Madrid

defelipe@cajal.csic.es
Tél.: 913 364 639

Javier de Felipe Oroquieta
Profesor de investigación. Investigador principal / Research Professor-Principal Investigator

Lidia Alonso-Nanclares
Investigador postdoctoral / Postdoctoral Researcher

Lidia Blázquez-Llorca
Investigador postdoctoral / Postdoctoral Researcher

Ruth Benavides-Piccione
Investigador postdoctoral / Postdoctoral Researcher

Isabel Fernaud Espinosa
Investigador postdoctoral UPM/ Postdoctoral Researcher UPM

Ana Isabel García Ramírez
Técnico UPM/ Researcher UPM

Juncal González
Científico visitante / Visiting scientist

Asta Kastanauskaite
Investigador postdoctoral UNED / Postdoctoral Researcher UNED

Ángel Merchán-Pérez
Investigador postdoctoral I3 UPM / Postdoctoral Researcher I3 UPM

Alberto Muñoz
Investigador postdoctoral UPM / Postdoctoral Researcher UPM

Paula Merino Serráis
Investigador predoctoral / Predoctoral Researcher

José Rodrigo Rodríguez
Investigador / Researcher

Lorena Valdés Lora
Técnico. UPM / Researcher. UPM

Gonzalo León Espinosa.
Investigador postdoctoral / Postdoctoral Researcher

Miguel Miguens Vázquez
Científico visitante / Visiting scientist

Actividad científica en 2011

Las dos líneas principales de investigación que hemos desarrollado a lo largo de 2011 y que estamos realizando actualmente son:

Análisis neuroquímico y microanatómico de la corteza cerebral en diferentes modelos de ratones transgénicos para la enfermedad de Alzheimer, con la idea de intentar aportar datos sobre el sustrato y curso temporal de las alteraciones de los circuitos neuronales que tiene lugar en la enfermedad de Alzheimer.

Análisis neuroquímico y microanatómico de la corteza cerebral de pacientes con la enfermedad de Alzheimer. En particular, estamos realizando un análisis cuantitativo y cualitativo de los circuitos sinápticos y características neuroquímicas de la corteza cerebral (neocorteza y formación del hipocampo) de estos pacientes. Con este objetivo intentamos conocer en detalle las alteraciones de los circuitos neuronales en relación con las placas seniles y la presencia de ovillos neurofibrilares.

Research activity in 2011

The two main lines of research that we have developed during 2011 and are currently performing in 2012 are:

Neurochemical and microanatomical analysis of the cerebral cortex in different mouse models for Alzheimer's disease, with the idea of obtaining data about the substrate and temporal course of the microanatomical alterations that occur in Alzheimer's disease.

Neurochemical and microanatomical analysis of the cerebral cortex of patients with Alzheimer's disease. In particular, we are performing a quantitative and qualitative analysis of the synaptic circuits and neurochemical characteristics of the cerebral cortex (neocortex and hippocampal formation) of these patients. The aim of this objective is to try to know in detail the alterations of the neuronal circuits in relation with the senile plaques and the presence of neurofibrillary tangles.

Palabras clave

Corteza cerebral, Microorganización, Circuitos neuronales, Microscopía electrónica, Alzheimer

Key words

Cerebral cortex, Microorganization, Neuronal circuits, Electron microscopy, Alzheimer

Publicaciones 2011 / Publications 2011

- Alonso-Nanclares L, Kastanauskaite A, Rodriguez JR, Gonzalez-Soriano J, de Felipe J. A stereological study of synapse number in the epileptic human hippocampus. Front Neuroanat. 2011;5:8.
- Blazquez-Llorca L, Garcia-Marin V, Merino-Serrais P, Avila J, DeFelipe J. Abnormal tau phosphorylation in the thorny excrescences of CA3 hippocampal neurons in patients with Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis. 2011;26(4):683-98.
- Morales J, Alonso-Nanclares L, Rodriguez JR, Defelipe J, Rodriguez A, Merchan-Pérez A. ESPINA: a tool for the automated segmentation and counting of synapses in large stacks of electron microscopy images. Front Neuroanat. 2011;5:18.
- Morales J, Alonso-Nanclares L, Rodriguez JR, Merchan-Pérez A, DeFelipe J, Rodriguez A. Fasr interactive quantificarion of synapses in the cerebral cortex. International journal on artificial intelligence tools. 2011;20(2):239-52.
- de Felipe J, Sotelo C. Goodbye Ted. Frontiers in Neuroanatomy. 2011;5:44.
- Sanchez-Ponce D, DeFelipe J, Garrido JJ, Munoz A. In vitro maturation of the cisternal organelle in the hippocampal neuron's axon initial segment. Molecular and Cellular Neuroscience. 2011;48(1):104-16.
- Merino-Serrais P, Knafo S, Alonso-Nanclares L, Fernaud-Espinosa I, DeFelipe J. Layer-specific alterations to CA1 dendritic spines in a mouse model of Alzheimer's disease. Hippocampus. 2011;21(10):1037-44.
- Lopez-Cruz PL, Bielza C, Larranaga P, Benavides-Piccione R, Defelipe J. Models and Simulation of 3D Neuronal Dendritic Trees Using Bayesian Networks. Neuroinformatics. 2011;9(4):347-69.
- Elston GN, Benavides-Piccione R, Elston A, Manger PR, Defelipe J. Pyramidal cells in prefrontal cortex of primates: marked differences in neuronal structure among species. Front Neuroanat. 2011;5:2.
- de Felipe J. The evolution of the brain, the human nature of cortical circuits, and intellectual creativity. Front Neuroanat. 2011;5:29.

- Blazquez-Llorca L, Garcia-Marin V, Merino-Serrais P, Avila J, de Felipe J. Abnormal tau phosphorylation in the thorny excrescences of CA3 hippocampal neurons in patients with Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis. 2011;0(4):683-98.

Proyectos de investigación / Research projects

- **Código. Code:** AC116
  Título. Title: Estudio microanatómico de la corteza cerebral en pacientes con la enfermedad de Alzheimer
  Investigador Principal. Principal Investigator: Javier de Felipe
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: Ministerio de Ciencia e Innovación. SAF2009-09394 (subprograma NEF).
  Financiación. Funds:
  Duración. Duration: 2010-2012
- **Código. Code:** AC117
  Título. Title: Correlación clínico-funcional de las alteraciones de los circuitos corticales en la Enfermedad de Alzheimer
  Investigador Principal. Principal Investigator: Javier de Felipe
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: Fundación CIEN
  Financiación. Funds:
  Duración. Duration: 2009-2011
- **Código. Code:** AC132
  Título. Title: Alteraciones de los circuitos corticales en la enfermedad de Alzheimer
  Investigador Principal. Principal Investigator: Javier de Felipe
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency:
  Financiación. Funds:
  Duración. Duration: 2007-2011
- **Código. Code:** Cajal Blue Brain Project
  Título. Title: Cajal Blue Brain Project. International Blue Brain Proyect
  Investigador Principal. Principal Investigator: Javier de Felipe.
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: Sí
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups: G 403; G 204
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Internacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: Ecole Polytechnique Federale de Lausanne (Suiza), IBM, Universidad Politécnica de Madrid, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, España.
  Financiación. Funds:
  Duración. Duration: 2009-2019
- **Código. Code:** PI2010/07
  Título. Title: Reelina y GSK3 como dianas terapéuticas en la enfermedad de Alzheimer
  Investigador Principal. Principal Investigator: Jesús Ávila de Grado
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: Sí
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups: G 401; G 403; G 113; G 407; G 408; G 410
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Intramurales
  Agencia financiadora. Funding Agency: CIBERNED
  Financiación. Funds: 540.000 €
  Duración. Duration: 2010-2013

programa 1
program 1

Grupo / Group

Jesús de Pedro Cuesta

Centro Nacional de Epidemiología
Instituto de Salud Carlos III
Monforte de Lemos, 5 · 28029 Madrid

jpedro@isciii.es
Tél.: 918 222 650
Fax: 913 877 815

Jesús de Pedro Cuesta
Jefe de Área. CNE. Investigador principal / Head of Unit. CNE. Principal Investigator

Ignacio Mahillo Fernández
Investigador predocotral / Predoctoral Researcher

Fuencisla Avellanal Calzadilla
Técnico / Technician

María Ruiz Tovar
Investigador posdoctoral / Postdoctoral Researcher

Pablo Martínez Martín
Investigador titular OPIs / Staff Researcher

Belén Frades Payo
Técnico CIBERNED / Technician CIBERNED

María Joao Forjaz
Investigador titular OPIs / Staff Researcher

María del Carmen Rodríguez Blázquez
Investigador adjunto / Research assistant

Miguel Calero Lara
Investigador Jefe Laboratorio / Researcher Lab Head

Mercedes Muñoz Nieto-Sandoval
Investigador posdoctoral / Postdoctoral Researcher

Olga Calero Rueda
Investigador posdoctoral CIBERNED / Postdoctoral Researcher CIBERNED

Ana Rosa Polaino Jiménez
Titulado de grado medio / Research Scientist Technician

Carmen Matesanz Blanco
Técnico / Technician

Jimena Aguilera Abad
Técnico / Technician

Laura Jiménez Tormo
Técnico / Technician

Javier Virués Ortega
Investigador posdoctoral CIBERNED / Postdoctoral Researcher CIBERNED

Javier Damián Moreno
Investigador posdoctoral / Postdoctoral Researcher

Javier Almazán Isla
Técnico / Technician

María José Medrano
Investigador Titular OPIs / Staff

Raquel Boix
Investigador titular OPIs / Staff

Actividad científica en 2011

En 2011 el grupo lleva a cabo investigación básica y aplicada fundamentalmente en Enfermedad de Alzheimer, Parkinson y Creutzfeldt- Jakob (ECJ), en espacios que conforman la actividad de tres subgrupos (epidemiológico/salud pública, clínico/evaluación y molecular (genética y bioquímica) o de laboratorio). Este año marca dos puntos de inflexión (1) en la ampliación del marco de trabajo incluyendo la perspectiva individual que asume la presencia de co-morbilidad y la referencia poblacional a mayores tanto en discapacidad como en calidad de vida relacionada con salud y (2) la consideración de factores de riesgo (genéticos) compartidos por distintas neurodegeneraciones.

En 2011 aparecen publicaciones e informes técnicos del Centro Europeo de Control y Prevención de Enfermedades (ECDC) relacionados con la posible transmisión quirúrgica de la ECJ esporádica o por productos sanguíneos y una serie de cinco artículos sobre discapacidad en España como problema de salud pública en perspectiva CIF, así como trabajos que describen la mortalidad por demencia (primera causa de muerte en ancianos), por Enfermedad de Parkinson y por temblor esencial (similar a la esperada).

Durante 2011 se han publicado estudios en Calidad de Vida relacionada con Salud en mayores (en comunidad y residenciados, con y sin demencia) y con Síntomas no motores de la enfermedad de Parkinson y su impacto. Se inició un proyecto longitudinal para detección precoz de enfermedad de Alzheimer (Proyecto Vallecas).

En colaboración con diversos grupos de CIBERNED se ha iniciado el estudio de factores de riesgo genético compartidos por diferentes enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (una publicación relevante y varios trabajos en fase de publicación). Se ha establecido una colaboración con diversos grupos internacionales para el estudio de la enfermedad de Alzheimer de rápida progresión. El proyecto del consorcio internacional en el que participamos, IP Prof. Zerr (Alemania), enfocado en el análisis de biomarcadores en las demencias de rápida progresión, ha sido preseleccionado en la primera convocatoria del Programa de Investigación Conjunta de la Unión Europea (JPND).

Research activity in 2011

The group carries out basic and applied research mainly on Alzheimer's, Parkinson and Creutzfeldt Jakob (CJD) diseases, with a three-dimensional profile: epidemiology/public health; clinical/outcome related, and molecular (biochemical & genetic). In 2011 the group widened the framework expanding from disease-oriented interest to a person-oriented scope where the impact of co-morbidity is taken into account both in disability and health-related quality of life. In genetics, factors shared by different neurodegenerative conditions are considered.

Scientific reports related to surgical transmission of CJD and technical reports submitted to the European Center of Disease Control and Prevention (ECDC) related to the risk from blood products or transmisison prevention in medical settings were published. Eight papers described the impact of diverse neurodegenerative disorders and other entities in disability in Spanish populations using the ICF (InternationalCalssification of Functioning) or mortality: highest among the elderly for dementia and similar to expected when linked to essential tremor.

In 2011, several studies on health-related quality of life in community-dwelling and institutionalized elderly, with and without dementia, and about non-motor symptoms in Parkinson's disease and its burden have been published. A longitudinal study for early detection of Alzheimer's disease (Vallecas Study) was launched.

In collaboration with several CIBERNED groups we focused on genetic traits shared by different neurodegenerative disorders such as Alzheimer's and prion diseases and their interaction with age: one relevant publication as well as several upcoming papers. We established collaboration with several International groups for the study of rapid progressive Alzheimer's disease and, at the end of 2011, we have been awarded with one of the four research grant for the first transnational call for "optimization of biomarkers and harmonization of their use" under the EU Joint Programme - Neurodegenerative Disease Research (JPND) focusing on the analysis of biomarkers for rapid progressive dementias.

Palabras clave

Biomarcadores, Epidemiología, Discapacidad, Calidad de vida, Prevención, Alzheimer, Parkinson, Creutzfeldt-Jakob, Factores de riesgo genéticos

Key words

Biomarkers, Epidemiology, Disability, Quality of life, Prevention, Alzheimer, Parkinson, Creutzfeldt-Jakob, Genetic risk factors

Publicaciones 2011 / Publications 2011

- Forjaz MJ, Prieto-Flores ME, Ayala A, Rodriguez-Blazquez C, Fernandez-Mayoralas G, Rojo-Pérez F, et al. Measurement properties of the Community Wellbeing Index in older adults. Qual Life Res. 2011 Jun;20(5):733-43.
- Leon-Salas B, Olazaran J, Muniz R, Gonzalez-Salvador MT, Martinez-Martin P. Caregivers' estimation of patients' quality of life (QoL) in Alzheimer's disease (AD): an approach using the ADRQL. Arch Gerontol Geriatr. 2011 Jul-Aug;53(1):13-8.
- Riva-Amarante E, Jimenez-Huete A, Toledano R, Calero M, Álvarez-Linera J, Escribano J, et al. Usefulness of high b-value diffusion-weighted MRI in the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. Neurologia. 2011 Jul;26(6):331-6.
- de Pedro-Cuesta J, Mahillo-Fernandez I, Rabano A, Calero M, Cruz M, Siden A, et al. Nosocomial transmission of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: results from a risk-based assessment of surgical interventions. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2011 Feb;82(2):204-12.
- Virues-Ortega J, de Pedro-Cuesta J, Vega S, Seijo-Martinez M, Saz P, Rodriguez F, et al. Prevalence and European comparison of dementia in a ≥75-year-old composite population in Spain. Acta Neurol Scand. 2011 May;123(5):316-24.
- Martinez-Martin P, Rodriguez-Blazquez C, Kurtis MM, Chaudhuri KR, NMSS Validation Group. The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. Mov Disord. 2011 Feb 15;26(3):399-406.
- Martinez-Martin P, Falup-Pecurariu C, Rodriguez-Blazquez C, Serrano-Duenas M, Carod Artal FJ, Rojo Abuin JM, et al. Dementia associated with Parkinson's disease: applying the Movement Disorder Society Task Force criteria. Parkinsonism Relat Disord. 2011 Sep;17(8):621-4.
- Martinez-Martin P, Jeukens-Visser M, Lyons KE, Rodriguez-Blazquez C, Selai C, Siderowf A, et al. Health-related quality-of-life scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. Mov Disord. 2011 Nov;26(13):2371-80.
- Pinel Gonzalez A, Montero Escribano P, Morlan Gracia L, Martinez-Menendeza B, Aladro Benito Y, Mendoza Rodriguez A, et al. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Genetica fulminante asociada a mutacion E200K y polimorfismo M129V. Neurologia Argentina. 2011;3(4):210-3.
- de Pedro-Cuesta J, Alberquilla A, Virues-Ortega J, Carmona M, Alcalde-Cabero E, Bosca G, et al. ICF disability measured by WHO-DAS II in three community diagnostic groups in Madrid, Spain. Gac Sanit. 2011 Dec 25;(Suppl 2):21-8.
- Maierhofer S, Almazan-Isla J, Alcalde-Cabero E, de Pedro-Cuesta J. Prevalence and features of ICF-disability in Spain as captured by the 2008 National Disability Survey. BMC Public Health. 2011 Nov 28;11:897.
- Van Den Berg M, Castellote JM, Mahillo-Fernandez I, de Pedro-Cuesta J. Incidence of traumatic spinal cord injury in Aragon, Spain (1972-2008). J Neurotrauma. 2011 Mar;28(3):469-77.
- Comin Comin M, Ruiz Garros C, Franco E, Damian J, Ruiz Tovar M, de Pedro-Cuesta J, et al. Scientific-professional production on the ICF disability model in Spain. A literature review (2001-2010). Gac Sanit. 2011 Dec 25;(Suppl 2):39-46.
- Prado Villanueva B, Bischoffberger Valdes C, Valderrama Gama E, Verdejo Bravo C, Damian J. Prevalence and main characteristics of urinary incontinence among institutionalized older people in Madrid (Spain). Rev Esp Geriatr Gerontol. 2011 Jan-Feb;46(1):7-14.
- Sanchez-Ferro A, Bermejo-Pareja F, Trincado R, Benito-Leon J, Galende AV, Medrano MJ, et al. Essential Tremor Has No Influence on Life Expectancy: A Ten Year Follow up Study among the NEDICES Cohort. Neurology. 2011;76(Suppl 4):A559-A560.
- Virues-Ortega J, de Pedro-Cuesta J, del Barrio JL, Almazan-Isla J, Bergareche A, Bermejo-Pareja F, et al. Medical, environmental and personal factors of disability in the elderly in Spain: a screening survey based on the International Classification of Functioning. Gac Sanit. 2011 Dec;25(Suppl 2):29-38.
- van Rooden SM, Colas F, Martinez-Martin P, Visser M, Verbaan D, Marinus J, et al. Clinical subtypes of Parkinson's disease. Mov Disord. 2011 Jan;26(1):51-8.
- Leentjens AF, Dujardin K, Marsh L, Richard IH, Starkstein SE, Martinez-Martin P. Anxiety rating scales in Parkinson's disease: a validation study of the Hamilton anxiety rating scale, the Beck anxiety inventory, and the hospital anxiety and depression scale. Mov Disord. 2011 Feb 15;26(3):407-15.
- Leentjens AF, Dujardin K, Marsh L, Martinez-Martin P, Richard IH, Starkstein SE. Symptomatology and markers of anxiety disorders in Parkinson's disease: a cross-sectional study. Mov Disord. 2011 Feb 15;26(3):484-92.
- Trenkwalder C, Kohnen R, Högl B, Metta V, Sixel-Döring F, Frauscher B, et al. Parkinson's disease sleep scale--validation of the revised version PDSS-2. Mov Disord. 2011 Mar;26(4):644-52.
- Reichmann H, Cooper J, Rolfe K, Martinez-Martin P. Sleep Duration and "on" Time during Different Periods of the Day and Night in Patients with Advanced Parkinson's Disease Receiving Adjunctive Ropinirole Prolonged Release. Parkinsons Dis.

2011;2011:354760.

- Leon-Salas B, Logsdon RG, Olazaran J, Martinez-Martin P, The Msu-Adru. Psychometric properties of the Spanish QoL-AD with institutionalized dementia patients and their family caregivers in Spain. Aging Ment Health. 2011 Aug;15(6):775-83.
- Martinez-Martin P. The importance of non-motor disturbances to quality of life in Parkinson's disease. J Neurol Sci. 2011 Nov 15;310(1-2):12-6.
- Chaudhuri KR, Odin P, Antonini A, Martinez-Martin P. Parkinson's disease: the non-motor issues. Parkinsonism Relat Disord. 2011 Dec 17(10):717-23.
- Antonini A, Martinez-Martin P, Chaudhuri RK, Merello M, Hauser R, Katzenschlager R, et al. Wearing-off scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. Mov Disord. 2011 Oct;26(12):2169-75.
- Prieto-Flores ME, Fernandez-Mayoralas G, Forjaz MJ, Rojo-Pérez F, Martinez-Martin P. Residential satisfaction, sense of belonging and loneliness among older adults living in the community and in care facilities. Health Place. 2011 Nov;17(6):1183-90.
- Delgado-Sanz MC, Prieto-Flores ME, Forjaz MJ, Ayala A, Rojo-Pérez F, Fernandez-Mayoralas G, et al. Influence of chronic health problems in dimensions of EQ-5D: study of institutionalized and non-institutionalized elderly. Rev Esp Salud Publica. 2011 Dec;85(6):55-68.
- Martinez-Martin P, Reddy P, Antonini A, Henriksen T, Katzenschlager R, Odin P, et al. Chronic subcutaneous infusion therapy with apomorphine in advanced Parkinson's disease compared to conventional therapy: A real life study of non motor effect. Journal of Parkinson's disease. 2011;1:197-203.
- Villarejo A, Benito-Leon J, Trincado R, Posada IJ, Puertas-Martin V, Boix R, et al. Dementia-associated mortality at thirteen years in the NEDICES Cohort Study. J Alzheimers Dis. 2011;26(3):543-51.
- Villarejo A, Bermejo-Pareja F, Trincado R, Olazaran J, Benito-Leon J, Rodriguez C, et al. Memory impairment in a simple recall task increases mortality at 10 years in non-demented elderly. Int J Geriatr Psychiatry. 2011 Feb;26(2):182-7.
- Posada IJ, Benito-Leon J, Louis ED, Trincado R, Villarejo A, Medrano MJ, et al. Mortality from Parkinson's disease: A population-based prospective study (NEDICES). Mov Disord. 2011 Dec;26(14):2522-9.
- Virues-Ortega J, de Pedro-Cuesta J, Seijo-Martinez M, Saz P, Sanchez-Sanchez F, Rojo-Pérez F, et al. Prevalence of disability in a composite ≥75 year-old population in Spain: a screening survey based on the International Classification of Functioning. BMC Public Health. 2011 Mar 23;11:176.
- Calero O, Bullido MJ, Clarimon J, Frank-Garcia A, Martinez-Martin P, Lleo A, et al. Genetic cross-interaction between APOE and PRNP in sporadic Alzheimer's and Creutzfeldt-Jakob diseases. PLoS One. 2011;6(7):e22090.
- Benito-Leon J, Rivera-Navarro J, Guerrero AL, de Las Heras V, Balseiro J, Rodriguez E, et al. On behalf of the caregiver quality of life in multiple sclerosis (CAREQOL-MS) Study Group. The CAREQOL-MS was a useful instrument to measure caregiver quality of life in multiple sclerosis. Journal of clinical epidemiology. 2011 Jun;64(6):675-686.
- Vázquez-Higuera JL, Mateo I, Sánchez-Juan P, Rodríguez-Rodríguez E, Pozueta A, et al. Genetic variation in the tau protein phosphatase-2A pathway is not associated with Alzheimer's disease risk. BMC Res Notes. 2011 Sep 7;4:327.
- Vázquez-Higuera JL, Mateo I, Sánchez-Juan P, Rodríguez-Rodríguez E, Pozueta A, Calero M, et al. Genetic variation in the tau kinases pathway may modify the risk and age at onset of Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis. 2011;27(2):291-7.

Proyectos de investigación / Research projects

- **Código. Code:** P 008/09
  Título. Title: Activación de la ruta calpaina/GSK-3/CDK-5 en la enfermedad de Alzheimer
  Investigador Principal. Principal Investigator:
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Otros
  Agencia financiadora. Funding Agency: Fundación CIEN
  Financiación. Funds:
  Duración. Duration: 2009-2012
- **Código. Code:** MPY 1308/08
  Título. Title: Alteraciones moleculares periféricas en la enfermedad de Alzheimer y valoración de su utilidad como biomarcadores mediante biopsia de piel
  Investigador Principal. Principal Investigator:
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Otros
  Agencia financiadora. Funding Agency: Fundación CIEN
  Financiación. Funds:
  Duración. Duration: 2008-2011
- **Código. Code:** AC418
  Título. Title: Papel del ciclo redox de la metionina en las enfermedades conformacionales de proteínas
  Investigador Principal. Principal Investigator:
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: MICINN - Plan Nacional de I + D + I (2008-2011)
  Financiación. Funds:

Duración. Duration: 2009-2012

- **Código. Code:** MPY1052_08
  Título. Title: Determinación de la actividad de diversas Quinasas
  Investigador Principal. Principal Investigator:
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: Contrato de Investigación asociado a un proyecto CENIT
  Financiación. Funds:
  Duración. Duration: 2009-2012
- **Código. Code:** PI009/08
  Título. Title: Correlaciones entre neuroimagen anatómica y afectación funcional y motora en enfermedad de Alzheimer en estadios moderados-avanzados
  Investigador Principal. Principal Investigator:
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Intramurales
  Agencia financiadora. Funding Agency: Fundación CIEN - Instituto de Salud Carlos III
  Financiación. Funds:
  Duración. Duration: 2008-2011
- **Código. Code:** PI017/09
  Título. Title: Calidad de vida en personas con demencia institucionalizadas: evaluación, características y factores asociados
  Investigador Principal. Principal Investigator:
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: Fundación CIEN - Instituto de Salud Carlos III
  Financiación. Funds:
  Duración. Duration: 2009-2012
- **Código. Code:** PI10/02567
  Título. Title: Roboterapia en demencia
  Investigador Principal. Principal Investigator:
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: FIS
  Financiación. Funds: 33.000,861 €
  Duración. Duration: 2011
- **Código. Code:** PI 019/09
  Título. Title: Genes relacionados con la fosforilación de la proteína TAU y su influencia en el riesgo de desarrollar Enfermedad de Alzheimer esporádica
  Investigador Principal. Principal Investigator:
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: Sí
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups: G 509; G 601
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Otros
  Agencia financiadora. Funding Agency: Fundación CIEN
  Financiación. Funds:
  Duración. Duration: 2009-2012
- **Código. Code:** AC618
  Título. Title: ADPATH, Major key players in Alzheimer's disease - what is wrong?
  Investigador Principal. Principal Investigator:
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: Sí
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups: G 407; G 509; G 503
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Europeo
  Agencia financiadora. Funding Agency: HEALTH.2011.2.1.1-2: Proteins and their interactions in health and disease. FP7-HEALTH-2011-two-stage
  Financiación. Funds:
  Duración. Duration: 2011
- **Código. Code:** AC622
  Título. Title: REMINDER: pREdictive MINing platform for Detection of Early AlzheimeR diagnostic markers to
  Investigador Principal. Principal Investigator:
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: Sí
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups: G 407; G 509
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Europeo
  Agencia financiadora. Funding Agency: Small or medium-scale focused research project (STREP), FP7-ICT-2011-7
  Financiación. Funds:
  Duración. Duration: 2011

programa 1
program 1

Grupo / Group

Isidro Ferrer Abizanda

Institut de Neuropatologia ·Servei d'Anatomia Patológica
IDIBELL-Hospital Universitari de Bellvitge
Carrer Feixa LLarga sn · 08907 Hospitalet de LLobregat

8082ifa@gmail.com
Tél.: 932 607 452

Isidro Ferrer Abizanda
Investigador principal / Principal Investigator

Xavier Altafaj Tadío
Investigador postdoctoral / Postdoctoral Researcher

Mercedes Armand-Ugon
Investigador postdoctoral / Postdoctoral Researcher

Ester Aso
Investigador postdoctoral / Postdoctoral Researcher

Marta Barrachina Castillo
Investigador postdoctoral / Postdoctoral Researcher

Marta Blanch Lozano
Investigador postdoctoral / Postdoctoral Researcher

Franc Llorens
Investigador postdoctoral / Postdoctoral Researcher

Montse Olivé Plana
Investigador postdoctoral / Postdoctoral Researcher

Silvia Porta
Investigador postdoctoral / Postdoctoral Researcher

Noemi Vidal
Licenciado en medicina / Medical degree

Anusha Koneti
Estudiant pre-doctoral / Pre-doctoral student

Belén Ansoleaga Ávila
Estudiant pre-doctoral / Pre-doctoral student

Irene López-González
Estudiante pre-doctoral / Pre-doctoral student

Izaskun Villar Menéndez
Estudiante pre-doctorales / Pre-doctoral student

Paula Garcia
Estudiante pre-doctorale / Pre-doctoral student

Aitana Valderrama
Técnico / Technician

Cristina Grau Páez
Técnico / Technician

Dolores Moreno León
Técnico / Technician

Jesús Moreno Castro
Técnico / Technician

Lourdes Castillo Valentin
Técnico / Technician

Margarita Carmona Murillo
Técnico / Technician

María José Zújar Rubio
Técnico / Technician

Rosa Blanco Soto
Técnico / Technician

Salvador Juvés Jus
Técnico / Technician

Ester Bergés Pujol
Secretaria / Secretary

Actividad científica en 2011

El objetivo del Instituto de Neuropatología (INP) es el estudio neuropatológico de un amplio espectro de enfermedades del sistema nervioso central y periférico, tumores del sistema nervioso central y periférico, y enfermedades musculares. Nuestro interés abarca: la neuropatología clínica y molecular de enfermedades humanas degenerativas del sistema nervioso central y periférico, incluyendo la enfermedad de Alzheimer, tauopatías, la enfermedad de Parkinson y otros alfa-sinucleinopatías, la enfermedad de Huntington, atrofia olivopontocerebelosa y otras causas de demencia y trastornos del movimiento, enfermedades priónicas; y enfermedades de neuronas motoras; la neuropatología clínica de las enfermedades cerebrovasculares, infecciosas, inflamatorias y autoinmunes del sistema nervioso; los trastornos del desarrollo y las enfermedades metabólicas del sistema nervioso; las enfermedades musculares, con especial atención a las miopatías priMarías. Además, una de las responsabilidades del INP es la organización y gestión de los biobancos: el banco de tumores del sistema nervioso central y periférico, así como los bancos de tejido muscular, de ADN y el banco de suero.

Actividades de investigación

Estudio de los mecanismos que subyacen a las enfermedades del sistema nervioso y muscular para contribuir al entendimiento de los eventos moleculares anormales y las vías disfuncionales .

Estudio de posibles marcadores tempranos de las enfermedades para facilitar el diagnóstico precoz de ellos

Estudio de posibles dianas para intervenciones terapéuticas.

Docencia

Estancias en el laboratorio de estudiantes pre-doctorales. Métodos para técnicos y estudiantes. Participación en el programa de Máster en Neurociencias de la Universidad de Barcelona.

Research activity in 2011

The focus of the INP is the neuropathologic study of diseases of the central and peripheral nervous system, tumours of the central and peripheral nervous system, and muscular diseases. This includes: Clinical and molecular neuropathology of human degenerative diseases of the central and peripheral nervous system, including Alzheimer disease, tauopathies, Parkinson disease and other alpha-synucleinopathies; Huntington disease, olivopontocerebellar atrophies and other causes of dementia and movement disorders; prion diseases; and motor neuron diseases. Clinical neuropathology of cerebrovascular diseases. Clinical neuropathology of infectious, inflammatory and autoimmune diseases of the nervous system. Developmental disorders and metabolic diseases of the nervous system. Diseases of muscles with particular attention to primary myopathies. Biobanks One responsability of the INP is the organisation and management of the biobanks: Bank of tumors of the central and peripheral nervous system; Bank of muscular tissue; DNA and serum bank.

Research activities:

Study of mechanisms of diseases of the nervous system and muscle to gain understanding about abnormal molecular events and dysfunctional pathways.

Study of possible early markers of the diseases to facilitate early diagnosis of them.

Study of putative targets for therapeutic interventions.

Teaching

Pre-doctoral students admitted in the laboratories; Methods for technicians and students; Participation in the Master's of Neurosciences program of the University of Barcelona.

Palabras clave

Neuropatología, Alzheimer, Parkinson, Tauopatías, Esclerosis lateral amiotrófica, Enfermedad priónica, Miopatías miofibrilares

Key words

Neuropathology, Alzheimer, Parkinson, Tauopathies, Amyotrophic lateral sclerosis, Prionic diseases, miofibrillar myopathies

Publicaciones 2011 / Publications 2011

- Erauskin J, Fourcade S, Galino J, Ruiz M, Schlüter A, Naudi A, et al. Antioxidantshaltaxonaldegeneration in a mouse model of X-adrenoleukodystrophy. Ann Neurol. 2011;70(1):84-92.
- Ferrer I, Carmona M, Blanco R, Rey Recio MJ, San Segundo RM. Gerstmann-Straüssler-Scheinker PRNP P102L-129V mutation. Translational Neurosci. 2011;2:23-32.
- Naudi A, Jove M, Cacabelos D, Ramirez O, Ayala V, Ilieva EV, et al. Membrane unsaturation, selective neuronal vulnerability, and age-related neurodegenerative diseases. 2011. Transword Research Network, Kerala, India.
- Calero O, Bullido MJ, Clarimon J, Frank-Garcia A, Martinez-Martin P, Lleo A, et al. Genetic cross-interaction between APOE and PRNP in sporadic Alzheimer's and Creutzfeldt-Jakob diseases. PLoS One. 2011;6(7):e22090.
- Junyent F, de Lemos L, Verdaguer E, Folch J, Ferrer I, Ortuno-Sahagun D, et al. Gene expression profile in JNK3 null mice: a novel specific activation of the PI3K/AKT pathway. J Neurochem. 2011 Apr;117(2):244-52.
- Ilieva EV, Kichev A, Naudi A, Ferrer I, Pamplona R, Portero-Otin M. Mitochondrial dysfunction and oxidative and endoplasmic reticulum stress in argyrophilic grain disease. J Neuropathol Exp Neurol. 2011 Apr;70(4):253-63.
- Olive M, Odgerel Z, Martinez A, Poza JJ, Bragado FG, Zabalza RJ, et al. Clinical and myopathological evaluation of early- and late-onset subtypes of myofibrillar myopathy. Neuromuscul Disord. 2011 Aug;21(8):533-42.
- Minones-Moyano E, Porta S, Escaramis G, Rabionet R, Iraola S, Kagerbauer B, et al. MicroRNA profiling of Parkinson's disease brains identifies early downregulation of miR-34b/c which modulate mitochondrial function. Hum Mol Genet. 2011 Aug 1;20(15):3067-78.
- Lopez-Hernandez T, Sirisi S, Capdevila-Nortes X, Montolio M, Fernandez-Duenas V, Scheper GC, et al. Molecular mechanisms of MLC1 and GLIALCAM mutations in megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts. Hum Mol Genet. 2011 Aug 15;20(16):3266-77.
- Aso E, Lomoio S, Lopez-Gonzalez I, Joda L, Carmona M, Fernandez-Yagüe N, et al. Amyloid Generation and Dysfunctional Immunoproteasome Activation with Disease Progression in Animal Model of Familial Alzheimer's Disease. Brain Pathol. 2011 Dec 20;[Epub ahead of print].
- Veloso A, Astigarraga E, Barreda-Gomez G, Manuel I, Ferrer I, Giralt MT, et al. Anatomical distribution of lipids in human brain cortex by imaging mass spectrometry. J Am Soc Mass Spectrom. 2011 Feb;22(2):329-38.
- Ferrer I. Neuropathology and neurochemistry of nonmotor symptoms in Parkinson's disease. Parkinsons Dis. 2011 Feb 17;2011:708404.
- Tordera RM, Garcia-Garcia AL, Elizalde N, Segura V, Aso E, Venzala E, et al. Chronic stress and impaired glutamate function elicit a depressive-like phenotype and common changes in gene expression in the mouse frontal cortex. Eur Neuropsychopharmacol. 2011 Jan;21(1):23-32.
- Aso E, Ozaita A, Serra MÀ, Maldonado R. Genes differentially expressed in CB1 knockout mice: involvement in the depressive-like phenotype. Eur Neuropsychopharmacol. 2011 Jan;21(1):11-22.
- Hoyle D, Juhasz G, Aso E, Chase D, del Rio J, Fabre V, et al. Shared changes in gene expression in frontal cortex of four genetically modified mouse models of depression. Eur Neuropsychopharmacol. 2011 Jan;21(1):3-10.
- Fernandez-Fernandez MR, Ferrer I, Lucas JJ. Impaired ATF6α processing, decreased Rheb and neuronal cell cycle re-entry in Huntington's disease. Neurobiol Dis. 2011 Jan;41(1):23-32.
- Ferrer I, Gomez A, Carmona M, Huesa G, Porta S, Riera-Codina M, et al. Neuronal hemoglobin is reduced in Alzheimer's disease, argyrophilic grain disease, Parkinson's disease, and dementia with Lewy bodies. J Alzheimers Dis. 2011 Jan ;1;23(3):537-50.
- Jahanshahi A, Le Maitre E, Temel Y, Lanfumey L, Hamon M, Lesch KP, et al. Altered expression of neuronal tryptophan hydroxylase-2 mRNA in the dorsal and median raphe nuclei of three genetically modified mouse models relevant to depression and anxiety. J Chem Neuroanat. 2011 Jul;41(4):227-33.
- Sepulveda-Falla D, Matschke J, Bernreuther C, Hagel C, Puig B, Villegas A, et al. Deposition of hyperphosphorylated tau in cerebellum of PS1 E280A Alzheimer's disease. Brain Pathol. 2011 Jul;21(4):452-63.
- Veloso A, Fernandez R, Astigarraga E, Barreda-Gomez G, Manuel I, Giralt MT, et al. Distribution of lipids in human brain. Anal Bioanal Chem. 2011 Jul;401(1):89-101.
- Ferrer I, Martinez A, Blanco R, Dalfo E, Carmona M. Neuropathology of sporadic Parkinson disease before the appearance of parkinsonism: preclinical Parkinson disease. J Neural Transm. 2011 May;118(5):821-39.
- Page T, Gitcho MA, Mosaheb S, Carter D, Chakraverty S, Perry RH, et al. FUS Immunogold Labeling TEM Analysis of the Neuronal Cytoplasmic Inclusions of Neuronal Intermediate Filament Inclusion Disease: A Frontotemporal Lobar Degeneration with FUS Proteinopathy. J Mol Neurosci. 2011 Nov;45(3):409-21.
- Mazzitelli S, Xu P, Ferrer I, Davis RJ, Tournier C. The Loss of c-Jun N-Terminal Protein Kinase Activity Prevents the Amyloidogenic Cleavage of Amyloid Precursor Protein and the Formation of Amyloid Plaques In Vivo. J Neurosci. 2011 Nov 23;31(47):16969-76.

- Galino J, Ruiz M, Fourcade S, Schlüter A, Lopez-Erauskin J, Guilera C, et al. Oxidative damage compromises energy metabolism in the axonal degeneration mouse model of X-adrenoleukodystrophy. Antioxid Redox Signal. 2011 Oct 15;15(8):2095-107.
- Ayala V, Granado-Serrano AB, Cacabelos D, Naudi A, Ilieva EV, Boada J, et al. Cell stress induces TDP-43 pathological changes associated with ERK1/2 dysfunction: implications in ALS. Acta Neuropathol. 2011 Sep;122(3):259-70.
- Carulla P, Bribian A, Rangel A, Gavin R, Ferrer I, Caelles C, et al. Neuroprotective role of PrPC against kainate-induced epileptic seizures and cell death depends on the modulation of JNK3 activation by GluR6/7-PSD-95 binding. Mol Biol Cell. 2011 Sep;22(17):3041-3054.
- Barrachina M, Moreno J, Villar-Menendez I, Juves S, Ferrer I. Histone tail acetylation in brain occurs in an unpredictable fashion after death. Cell Tissue Bank. 2011 Sep 16; [Epub ahead of print].
- Fabelo N, Martin V, Santpere G, Marin R, Torrent L, Ferrer I, et al. Severe alterations in lipid composition of frontal cortex lipid rafts from Parkinson's disease and incidental Parkinson's disease. Mol Med. 2011 Sep-Oct;17(9-10):1107-18.

Proyectos de investigación / Research projects

- **Código. Code:** PI08-0582 - FIS
  Título. Title: Cambios tempranos en enfermedades neurodegenerativas. Estudios epigenéticos y metilación de proteínas en la enfermedad de Alzheimer y taupatías
  Investigador Principal. Principal Investigator: Isidro Ferrer
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: Ministry of Science and Innovation (2009-2011) Instituto de Salud Carlos III
  Financiación. Funds: 149.072 €
  Duración. Duration: 2009-2011
- **Código. Code:** PI08574
  Título. Title: FIS 2008: Miopatías miofibrilares: aspectos clínicos, genéticos, y patogénicos
  Investigador Principal. Principal Investigator: Isidro Ferrer
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: Science and Innovation (2009-2011).
  Financiación. Funds: 45.000 €
  Duración. Duration: 2009-2011
- **Código. Code:** CP08/00095
  Título. Title: Epigenética de los receptores de adenosina y metabotrópicos de glutamato de tipo I y modulación génica mediada por estos receptores en alfa-sinucleinopatías y taupatías
  Investigador Principal. Principal Investigator: Isidro Ferrer
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: Instituto de Salud Carlos III
  Financiación. Funds:
  Duración. Duration: 2009-2011
- **Código. Code:** 092330
  Título. Title: Epigenetic analysis and functionality of dopamine D2, adenosine A1 and A2A receptors in Schizophrenia: Molecular mechanisms involved
  Investigador Principal. Principal Investigator: Isidro Ferrer
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: Fundacio de la Marato de TV3
  Financiación. Funds:
  Duración. Duration: 2010-2012
- **Código. Code:** ROTIMBARS-ALS
  Título. Title: Role of TDP-43 in miRNA biogenesis and RNA splicing processes. A possible pathogenic mechanism in neuromuscular diseases
  Investigador Principal. Principal Investigator: Isidro Ferrer
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Otros
  Agencia financiadora. Funding Agency:
  Financiación. Funds:
  Duración. Duration: 2010-2011
- **Código. Code:** PS09/00733
  Título. Title: Estudio de la regulación de los receptores glutamatérgicos de tipo NMDA por la quinasa DYRK1A: implicación para el síndrome de Down y desarrollo de una terapia génica
  Investigador Principal. Principal Investigator: Isidro Ferrer
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency:

Financiación. Funds:
Duración. Duration: 2010-2012

- **Código. Code:** SAF2008-03667
  Título. Title: Neuron . Testican 1 expresion de mRNA y proteína en la Enfermedad de Alzheimer
  Investigador Principal. Principal Investigator: Isidro Ferrer
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: Ministerio de Ciencia e Innovación
  Financiación. Funds: 114.999,996 €
  Duración. Duration: 2009-2012
- **Código. Code:** AC705
  Título. Title: Cannabinoides y alzheimer: potencial efecto terapéutico en un modelo animal de la enfermedad
  Investigador Principal. Principal Investigator: Isidro Ferrer
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: Agrupación Mutua
  Financiación. Funds: 15.000 €
  Duración. Duration: 2010-2011
- **Código. Code:** AP94492011
  Título. Title: Estudio de las potenciales propiedades terapéuticas de los fármacos basados en cannabinoides en un modelo animal de la enfermedad de alzheimer
  Investigador Principal. Principal Investigator: Isidro Ferrer
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: Fundación Investigación Médica de Bellvitge
  Financiación. Funds: 9.523,280 €
  Duración. Duration: 2011-2013
- **Código. Code:** CD09/00019
  Título. Title: Contratos postdoctorales de perfeccionamiento Sara Borrell
  Investigador Principal. Principal Investigator: Isidro Ferrer
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: Instituto de Salud Carlos III
  Financiación. Funds: 72.000 €
  Duración. Duration: 2010-2013
- **Código. Code:** CD10/00121
  Título. Title: Ayudas para contratos postdoctorales de perfeccionamiento Sara Borrell
  Investigador Principal. Principal Investigator: Isidro Ferrer
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: Instituto Carlos III
  Financiación. Funds: 36.000 €
  Duración. Duration: 2011 - 2014
- **Código. Code:** PI2010/09
  Título. Title: BESAD-P: Biomarkers of Early Stages of Alzheimer Disease-Prevention
  Investigador Principal. Principal Investigator: Isidro Ferrer Abizanda
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: Sí
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups: G 503; G 502; G 402; G 114; G 506; G 508; G 510; G 412
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: Sí (CIBERESP)
  Tipo. Type: Intramurales
  Agencia financiadora. Funding Agency: CIBERNED
  Financiación. Funds: 223.500 €
  Duración. Duration: 2010-2013
- **Código. Code:** AC618
  Título. Title: ADPATH, Major key players in Alzheimer's disease - what is wrong?
  Investigador Principal. Principal Investigator: Isidro Ferrer
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: Sí
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups: G 407; G 509; G 503
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Europeo
  Agencia financiadora. Funding Agency:
  HEALTH.2011.2.1.1-2: Proteins and their interactions in health and disease. FP7-HEALTH-2011-two-stage
  Financiación. Funds:
  Duración. Duration: 2011

programa 1
program 1

Grupo / Group

Antonia Gutiérrez Pérez

Dpto. Biología Celular, Genética y Fisiología (Área de Biología Celular)
Facultad de Ciencias · Universidad de Málaga
Campus de Teatinos · 29071 Málaga

agutierrez@uma.es
Tél.: 952 133 344
Fax: 952 131 937

Antonia Gutiérrez Pérez
Investigadora principal. Catedrática / Principal Investigator. Full Professor

José Carlos Dávila Cansino
Catedrático universidad / Full Professor

Zafaruddin Khan
Profesor contratado. Doctor / Lecturer

Manuel Romero Acebal
Jefe Servicio Neurología y Profesor asociado / Chief of Neurology Department and Assistant Professor

David Baglietto Vargas
Investigador postdoctoral / Postdoctoral Fellow

Inés Moreno González
Investigador postdoctoral / Postdoctoral Fellow

Juan Félix López Téllez
Investigador Contratado / Staff Researcher

Manuel Francisco López Aranda
Investigador postdoctoral / Postdoctoral Fellow

Raquel María Sánchez Varo
Investigador postdoctoral / Postdoctoral Fellow

Vanesa De Castro Carratala
Investigador contratado CIBERNED / CIBERNED Staff Researcher

Elisabeth Sánchez Mejías Becaria
Becaria Predoctoral FPU / PhD student

Laura Isabel Trujillo Estrada Becaria
Becaria Predoctoral FPU / PhD student

Mercedes Aneiros Ferrer
Técnico contratado CIBERNED / CIBERNED Staff Technician

Actividad científica en 2011

En primer lugar, hemos continuado con la caracterización del modelo transgénico $PS1_{M146L}/APP_{751SL}$ analizando la relación existente entre las placas de Abeta y el proceso neurodegenerativo del hipocampo en las fases tempranas de la patología. Es destacable la identificación de las placas de Abeta de nuestro modelo como pertenecientes a las denominadas placas neuríticas en los pacientes de Alzheimer. Dichas placas neuríticas en el modelo, se caracterizan por presentar distrofias axonales íntimamente asociadas a las mismas. Por otra parte, estudios célulares, subcelulares y bioquímicos han demostrado la acumulación de vesículas autofágicas en estas distrofias y en elementos presinápticos. Por otra parte, también hemos determinado deficiencias en el transporte axonal en función del aumento en la fosforilación de Tau, hiperfosforilación de los neurofilamentos y disminución de los motores moleculares dineína y kinesina. Estas alteraciones en el citoesqueleto podrían ocasionar la acumulación de vesículas y la formación de distrofias. Finalmente, hemos estudiado el posible origen (intra o extracelular) de los oligómeros de Abeta responsables de estos defectos. Los resultados a nivel célular y subcelular indican la presencia de formas oligoméricas de Abeta en la periferia de las placas. Estas alteraciones axonales/presinápticas a edades tempranas en los modelos podrían constituir el sustrato anatomopatológico previo a la pérdida sináptica y la muerte neuronal y por tanto contribuir significativamente a los estadios preclínicos de la patología humana.

En segundo lugar, en este mismo modelo transgénico, hemos analizado las causas que determinan que las neuronas principales del hipocampo se encuentren protegidas hasta edades muy avanzadas. Nuestros resultados han revelado que en los animales jóvenes los niveles altos de APPalpha soluble activan, a través de receptores de insulina y/o IGF-1, la vía pro-supervivencia PI3K/Akt induciendo la fosforilación de GSK-3beta y por tanto ejerciendo una acción neuroprotectora. Por el contrario, un aumento en los niveles de Abeta oligomérico soluble con la edad bloquea esta vía inhibiendo la fosforilación de GSK-3beta y por tanto incrementado su actividad y comprometiendo la integridad neuronal en los animales de 18 meses de edad. Estos resultados podrían explicar la escasa muerte neuronal que presentan los modelos transgénicos en general a diferencia de lo que acontece en los pacientes, y por otro lado la selectividad de los procesos neurodegenerativos.

Por último, durante este año hemos analizado también la respuesta glial en muestras de hipocampo de enfermos de Alzheimer de estadios iniciales (ADII), intermedios (ADIII, ADIV) y avanzados (ADV y ADVI). Coincidiendo con lo previamente observado en modelos transgénicos, en los pacientes existe activación glial desde ADII. Por otra parte, y también coincidiendo con los modelos, en estadíos tempranos (ADII), los pacientes muestran una respuesta inflamatoria microglial alternativa mientras que en estadios tardíos, ADV-ADVI, predomina el estado de activación clásico, con la expresión de citoquinas potencialmente citotóxicas (TNF-alpha, FASL). La presencia de formas oligoméricas de Abeta, (Abeta56), presentan un muy buena correlación con la expresión de los marcadores citotóxicos. Es destacable que este cambio en la activación microglial en función de la evolución de la patología es similar a lo observado en los modelos transgénicos, Este hecho enfatiza la utilización de dichos modelos en el estudio de la patología del Alzheimer.

Research activity in 2011

First, we have continued with the characterization of the transgenic model $PS1_{M146L}/APP_{751SL}$ analyzing the relationship between Abeta plaques and neurodegeneration of the hippocampus in the early stages of the disease. Noteworthy is the identification of Abeta plaques of our model as belonging to the so-called neuritic plaques in Alzheimer's patients. These neuritic plaques in the model are characterized by axonal dystrophies closely associated with them. Moreover, cellular, subcellular and biochemical studies have demonstrated the accumulation of autophagic vesicles in the axonal and presynaptic dystrophies. Moreover, we have also determined deficiencies in axonal transport due to the increase in phosphorylation of tau, neurofilament hyperphosphorylation and decreased molecular motor proteins dynein and kinesin. These alterations in the cytoskeleton could cause the accumulation of vesicles and formation of dystrophies. Finally we studied the possible origin (intra-or extracellular) of the oligomers of Abeta responsible for these defects. The results at the cellular and subcellular levels indicated the presence of oligomeric forms of Abeta in the periphery of the plaques. These alterations in the axonal/presynaptic elements at early ages in the models could be the pathologic substrate prior to synaptic loss and neuronal death and thus contribute significantly to the preclinical stages of human pathology.

Second, in this transgenic model, we analyzed the causes that determine why major hippocampal neurons are protected until advances ages. Our results showed that in young animals the high levels of soluble APPalpha activated, through insulin and/or IGF-1 receptors, the pro-survival PI3K/Akt pathway inducing phosphorylation of GSK-3beta and thereby exerting a neuroprotective effect. By contrast, the increase in soluble oligomeric Abeta levels with age blocks this pathway and then inhibited GSK-3beta phosphorylation compromising the integrity of neurons in animals at 18 months of age. These results may explain the scarce, or even lack, of neuronal death in most transgenic models opposed to what happens in patients, and moreover the selectivity of neurodegenerative processes.

Finally, this year we have also analyzed the glial response in samples of hippocampus of patients with Alzheimer's at early (ADII), intermediate (ADIII IDA) and advanced (ADV and ADVI) stages. Consistent with previously data observed in transgenic models, in patients there is glial activation from ADII. Moreover, and also coinciding with the models, at early stages (ADII), patients showed an alternative microglial inflammatory response while in later stages, ADV-ADVI, predominantly a classical activation state, with potentially cytotoxic cytokine expression (TNF-alpha, FASL). The presence of oligomeric forms of Abeta (Abeta56) has a very good correlation with cytotoxic marker expression. It is remarkable that this change in microglial activation as a function of the evolution of the pathology is similar to that observed in transgenic models, this fact emphasizes the use of these models in the study of the pathology of Alzheimer's disease.

Palabras clave

Alzheimer, Neurodegeneración, Neuroprotección, Inflamación, Abeta, Oligómeros, Modelos transgénicos, Distrofias, Hipocampo

Key words

Alzheimer, Neurodegeneration, Neuroprotection, Inflammation, Abeta, oligomers, Transgenic models, Dystrophies, Hippocampus

Publicaciones 2011 / Publications 2011

- Khan ZU, Muly EC. Molecular mechanisms of working memory. Behav Brain Res. 2011 Jun;219(2):329-41.
- Khan ZU, Martin-Montanez E, Baxter MG. Visual perception and memory systems: from cortex to medial temporal lobe. Cell Mol Life Sci. 2011 May;68(10):1737-54.
- Jimenez S, Torres M, Vizuete M, Sanchez-Varo R, Sanchez-Mejias E, Trujillo-Estrada L, et al. Age-dependent accumulation of soluble amyloid beta (Abeta) oligomers reverses the neuroprotective effect of soluble amyloid precursor protein-alpha (sAPP(alpha)) by modulating phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/Akt-GSK-3beta pathway in Alzheimer mouse model. J Biol Chem. 2011 May 27;286(21):18414-25.

Proyectos de investigación / Research projects

- **Código. Code:** PI0496/2009
  Título. Title: Interleuquinas anti-inflamatorias como agentes neuroprotectores en la enfermedad de Alzheimer
  Investigador Principal. Principal Investigator:
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups: Antonia Gutiérrez Pérez
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: CCAA
  Agencia financiadora. Funding Agency: Junta de Andalucía. Consejería de Salud
  Financiación. Funds: 45.560 €
  Duración. Duration: 2010-2011
- **Código. Code:** 8.06/5.02.3621 CDTI
  Título. Title: Evaluación in vivo de compuesto de interés (Desarrollo preclínico y estudio previo de entrada a fases clínicas de un nuevo fármaco)
  Investigador Principal. Principal Investigator:
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups: Antonia Gutiérrez Pérez
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Privado
  Agencia financiadora. Funding Agency: Industria Neuron Biopharma SA
  Financiación. Funds: 40.000 €
  Duración. Duration: 2010-2012
- **Código. Code:** BFU2010-16500
  Título. Title: Mecanismos biológicos de la memoria visual: estudio de los reguladores de la señalización de proteínas G
  Investigador Principal. Principal Investigator: Antonia Gutiérrez Pérez
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: Ministerio de Ciencia e Innovación
  Financiación. Funds: 356.950 €
  Duración. Duration: 2011-2013
- **Código. Code:** 8.06/5.02.3771
  Título. Title: Identification, setting-up and validation, using histological and/or biochemical techniques, of functional synaptic/neuronal markers in several in vivo models of Alzheimer's disease, neurodegeneration and aging
  Investigador Principal. Principal Investigator: Antonia Gutiérrez Pérez
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: Sí
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups: G 415; G 411
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Internacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: Sanofi Aventis
  Financiación. Funds: 147.000 €
  Duración. Duration: 2011-2013
- **Código. Code:** PS09/00099
  Título. Title: Mecanismos de señalización de la respuesta inflamatoria en la enfermedad de Alzheimer: Control de la activación microglial como estrategia terapéutica neuroprotectora
  Investigador Principal. Principal Investigator: Antonia Gutiérrez Pérez
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: Sí

Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups: G 415; G 411
Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
Tipo. Type: Nacional
Agencia financiadora. Funding Agency: Instituto de Salud Carlos III. Fondo de Investigaciones Sanitarias. Ministerio de Ciencia e Innovación
Financiación. Funds: 93.775 €
Duración. Duration: 2010-2012

- **Código. Code:** PI2010/08
  Título. Title: Activación glial en el proceso neuroinflamatorio: una potencial diana terapeutica para la enfermedad de Alzheimer
  Investigador Principal. Principal Investigator: Francisco Javier Vitorica Ferrandez
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: Sí
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups: G 411; G 415; G 406; G 409
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Intramurales
  Agencia financiadora. Funding Agency: CIBERNED
  Financiación. Funds: 375.000 €
  Duración. Duration: 2010-2013
- **Código. Code:** P09-CTS-4795
  Título. Title: Control de la diferenciación microglial como posible estrategia
  Investigador Principal. Principal Investigator: Javier Vitorica
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: Sí
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups: G 411; G 415
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: CCAA
  Agencia financiadora. Funding Agency: Junta de Andalucía
  Financiación. Funds: 176.980 €
  Duración. Duration: 2010-2012
- **Código. Code:** AC652
  Título. Title: Evaluación del efecto neuroprotector de un compuesto
  Investigador Principal. Principal Investigator: Javier Vitorica
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: Sí
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups: G 411; G 415
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Privado
  Agencia financiadora. Funding Agency: Empresa Neuron Biopharm
  Financiación. Funds: 57.060 €
  Duración. Duration: 2010-2012
- **Código. Code:** PS09/00151
  Título. Title: Mecanismos de senalización de la respuesta inflamatoria en la enfermedad de Alzheimer: Control de la activación microglial como estrategia terapéutica neuroprotectora
  Investigador Principal. Principal Investigator: Javier Vitorica
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: Sí
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups: G 411; G 415
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: Instituto de Salud Carlos III
  Financiación. Funds: 112.530 €
  Duración. Duration: 2010-2012

Tesis doctorales / PhD dissertations

- **Autor. Author**: Raquel María Sánchez Varo
  Título. Title: Estudio de la patología neurítica y sináptica en el hipocampo del modelo transgénico murino PS1M146L/APP751Sl de la enfermedad de Alzheimer
  Fecha. Date: 1 julio 2011
  Director. Director: Antonia Gutiérrez Pérez

programa 1
program 1

Grupo / Group

María Trinidad Herrero Ezquerro

NiCE-CIBERNED
Departamento de Anatomía Humana y Psicobiología
Facultad de Medicina
Universidad de Murcia · 30100 Murcia

mtherrer@um.es
Tél.: 868 884 683 / 868 888 484 /868 888 468
Fax: 868 884 150

María Trinidad Herrero Ezquerro
Investigador principal / Principal Investigator

Ana María González Cuello
Doctora en Farmacia. Profesora ayudante doctor /
Postdoctoral Fellow. Assistant profesor

Ernesto Tarragón Cros
Licenciado en psicología. Tesis docotoral /
Bachelor of psychology. PhD student

Carmen María Campuzano Brando
Licenciada en bioquímica. Estudiante de master /
Bachelor of chemistry. Master & PhD student

Cristina Estrada Esteban
Licenciada-Veterinaria. Estudiante de master /
Bachelor of Veterinary Science. PhD Student

Dolores López López
Técnico laboratorio / Laboratory Technician

Actividad científica en 2011

En relación a la neurodegeneración dopaminérgica en el contexto de la enfermedad de Parkinson (EP) analizamos el papel de la metaloproteínasa-9 (MMP9) en la activación glial y la implicación de los oligodendrocitos en el parkinsonismo experimental. Se ha determinado la expresión específica receptor de glucocorticoides (GR) en la microglia y en las neuronas dopaminérgicas, y como controla la respuesta inflamatoria en el parkinsonismo experimental: reduce la inflamación local y la neurodegeneración. Así mismo,demostramos el papel crítico de las citoquinas IFNγ y TNFα en la activación microglial y astroglial. Se analizó el papel de CCL2 en procesos inflamatorios cerebrales en situaciones de infiltración de células T. En el proyecto colaborativo se está estudiando la expresión de HO-1 y Nrf2 en cerebro de monos parkinsonianos y discinéticos pero este trabajo sigue en marcha. Otra línea de investigación ha determinado la función del óxido nítrico y la óxido nítrico sintasa (NOS) controlando la señalización de DARPP-32 en un modelo de EP en ratas. La inhibición de nNOS reduce las discinesias inducidas por levodopa en ratas y en monos, en estos últimos de forma muy significativa tanto en duración como en intensidad y sin disminuir la eficacia antiparkinsoniana del tratamiento con levodopa. Finalmente, continuando con la puesta en marcha del modelo animal (*Octodon degu*) que iniciamos el año 2009, hemos consolidado y validado diferentes paradigmas conductuales para la evaluación de déficits de memoria bajo procedimientos de privación de sueño. Además, se ha llevado a cabo diferentes experimentos con electroencefalografía, y se ha realizado varias series de experimentos con distintos fármacos que han probado ser eficaces en la mejora de los problemas cognitivos inducidos por la privación de sueño, colocándolos como posibles alternativas terapéuticas para el tratamiento de estos problemas. Otro de los avances está relacionado con la colaboración entre distintos grupos de investigación europeos, gracias a los cuales se ha podido obtener gran cantidad de información acerca de diferentes marcadores patológicos relacionados con la enfermedad de Alzheimer, así como el perfil farmacológico de las diferentes sustancias utilizadas en conducta que presenta este animal, maximizando el potencial de los estudios farmacológicos. Todos estos resultados han podido ser trasladados a diferentes comunicaciones científicas, tanto en congresos científicos relacionados con el área de la neurociencia (nacionales e internacionales), como en la preparación de varios artículos científicos y de revisión, que esperamos publicar a lo largo de este año.

Research activity in 2011

In the context of Parkinson's disease (PD) research we work on neuroinflammation: i) we have explored how the glucocorticoid receptor (GR) controls the inflammatory response in experimental parkinsonism: both, the specific expression of GR in microglia (Ros-Bernal *et al*., PNAS 2011) and its expression in dopaminergic neurons (Carrillo-de Sauvage *et al*., 2011a, *in preparation*) play critical roles in inflammation and dopaminergic degeneration; ii) we have analyzed the implication of oligodendrocytes in parkinsonism (Annese, et al., 2012) as well as the role of methalloproteínase-9 (MMP-9) in glial activation (Annese *et al*., in preparation); iii) we found that IFNγ & TNFα play a critical role in the activation of microglia and astroglia, respectively, in experimental parkinsonism (Barcia *et al*., 2011); iv) we studied CCL2's role in the inflammatory processes in the brain of T cell infiltration (Carrillo-de Sauvage *et al*., 2012); v) we analyzed the activation of DARPP-32 signaling by NO in parkinsonism (Yuste-Jimenez *et al*., Psycopharmacology 2012, *in press*), and how nNOS inhibition reduces L-DOPA-induced dyskinesias in parkinsonian rats and monkeys (Yuste-Jimenez *et al*., 2012, *under review*); vi) following the implementation of a new animal model (*Octodon degu*) that we started last year, we have been able to consolidate and validate different behavioral paradigms for memory deficit assessment under sleep deprivation procedures. Also, other experiments with electroencephalography have been conducted. In addition, in a series of behavioral studies we demonstrated the effectiveness of diverse compounds in improving sleep deprivation induced memory deficits, which makes these drugs potential therapeutic alternatives for the cognitive deficit treatment. All these results have been transferred into multiple scientific communications, from neuroscience-related scientific congresses (national and international) to the writing of various research articles and reviews that we expect to be published along this year.

Palabras clave

Neurodegeneración, Dopamina, Neuroinflamación, Citoquinas, Glucocorticoides, Óxido Nítrico, Levodopa, Memoria, Privación de sueño, Tests cognitivos

Key words

Neurodegeneration, Dopamine, Neuroinflammation, Cytokines, Glucocorticoids, Nitric oxide, Levodopa, Memory, Sleep deprivation, Cognitive tests

Publicaciones 2011 / Publications 2011

- Ros Bernala F, Hunot S, Herrero MT, Parnade S, Corvol JC, Luc L, et al. Microglial glucocorticoid receptors play a pivotal role in regulating dopaminergic neurodegeneration in parkinsonism. Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS). 2011;108(16):6632-7.
- Zinger A, Barcia C, Herrero MT, Guillemin GJ. The involvement of neuroinflammation and kynurenine pathway in Parkinson's disease. Parkinsons Dis. 2011;2011:716859.
- Ill-Raga G, Palomer E, Wozniak MA, Ramos-Fernandez E, Bosch-Morato M, Tajes M, et al. Activation of PKR causes amyloid ß-peptide accumulation via de-repression of BACE1 expression. PLoS One. 2011;6(6):e21456.
- de Pablos V, Barcia C, Yuste-Jiménez JE, Ros-Bernal F, Carrillo-de Sauvage MA, Fernández-Villalba E, et al. Acute Phase Protein's Levels as Potential Biomarkers for Early Diagnosis of Neurodegenerative Diseases. En: Acute Phase Protein / Book 2. Intechweb, 2011; p. 89-106. ISBN: 978-95-330-7873-1.
- Fernandez PJ, Campoy G, Garcia Santos JM, Antequera MM, Garcia-Sevilla J, Castillo A, et al. Is there a specific pattern of attention deficit in mild cognitive impairment with subcortical vascular features? Evidence from the Attention Network Test. Dement Geriatr Cogn Disord. 2011;31(4):268-75.
- Nombela C, Bustillo PJ, Castell PF, Sanchez L, Medina V, Herrero MT. Cognitive rehabilitation in Parkinson's disease: evidence from neuroimaging. Front Neurol. 2011;2:82.
- Ramirez-Lorca R, Boada M, Antunez C, Lopez-Arrieta J, Moreno-Rey C, Hernandez I, et al. The MTHFD1L gene rs11754661 marker is not associated with Alzheimer's disease in a sample of the Spanish population. J Alzheimers Dis. 2011;5(1):47-50.
- Barcia C, Ros CM, Annese V, Gomez A, Ros-Bernal F, Aguado-Yera D, et al. IFN-gamma signaling, with the synergistic contribution of TNF-alpha, mediates cell specific microglial and astroglial activation in experimental models of Parkinson's disease. Cell Death & Disease. 2011 Apr;2:e142.
- Antunez C, Boada M, Lopez-Arrieta J, Moreno-Rey C, Hernandez I, Marin J, et al. Genetic association of complement receptor 1 polymorphism rs3818361 in Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2011 Jul;7(4):e124-9.
- Quintana M, Pena-Casanova J, Sanchez-Benavides G, Langohr K, Manero RM, Aguilar M, et al. Spanish Multicenter Normative Studies (Neuronorma Project): Norms for the Abbreviated Barcelona Test. Arch Clin Neuropsychol. 2011 Mar;26(2):144-57.
- Antunez C, Boada M, Gonzalez-Pérez A, Gayan J, Ramirez-Lorca R, Marin J et al. The membrane-spanning 4-domains, subfamily A (MS4A) gene cluster contains a common variant associated with Alzheimer's disease. Genome Med. 2011 May 31;3(5):33.
- Herrero MT, Pagonabarraga J, Linazasoro G. Neuroprotective role of dopamine agonists: evidence from animal models and clinical studies. Neurologist. 2011 Nov 17;6(Suppl 1):S54-66.

Proyectos de investigación / Research projects

- **Código. Code:** IMI-115009
  Título. Title: Prediction of cognitive properties of new drug candidates for neurodegenerative diseases
  Investigador Principal. Principal Investigator: María-Trinidad Herrero
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Europeo
  Agencia financiadora. Funding Agency: Unión Europea - 7º Programa Marco - IMI
  Financiación. Funds: 360.000 €
  Duración. Duration: 2010 - 2014
- **Código. Code:** SAF2010-21274
  Título. Title: Evaluación de los mecanismos y efecto neuroprotector del inhibidor de la RHO KINASA HA1077 en modelos experimentales de enfermedad de Parkinson
  Investigador Principal. Principal Investigator: María-Trinidad Herrero
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: Ministerio de Ciencia e Innovación
  Financiación. Funds: 96.799,998 €
  Duración. Duration: 2011-2013
- **Código. Code:** 15329/PI/10
  Título. Title: Modulación farmacológica de la activación glial en el parkinsonismo. Estudio de citocinas y enzimas

inflamatorias en el mono y en el ratón
Investigador Principal. Principal Investigator: María-Trinidad Herrero
Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
Tipo. Type: CCAA
Agencia financiadora. Funding Agency: Fundación Séneca
Financiación. Funds: 62.500 €
Duración. Duration: 2011-2013

- **Código. Code:** PI10/02827
Título. Title: Acción de las citoquinas pro-inflamatorias y linfocitos en el mantenimiento de la activación glial en el parkinsonismo
Investigador Principal. Principal Investigator: María-Trinidad Herrero
Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
Tipo. Type: Nacional
Agencia financiadora. Funding Agency: Fondo de Investigación Sanitaria (FIS)
Financiación. Funds: 82.800 €
Duración. Duration: 2011-2013

- **Código. Code:** RYC-2010-06729
Título. Title: Immune responses and inflammation in the brain: the role of intercellular contacts to control neurodegeneration
Investigador Principal. Principal Investigator: María-Trinidad Herrero
Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
Tipo. Type: Nacional
Agencia financiadora. Funding Agency: Ministerio de Ciencia e Innovación
Financiación. Funds:
Duración. Duration: 2010-2012

- **Código. Code:** EMCA10/20
Título. Title: Análisis de la detección y tratamiento de los síntomas no motores de la enfermedad de Parkinson y proyecto de mejora de la calidad asistencial en estos aspectos
Investigador Principal. Principal Investigator: María-Trinidad Herrero
Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
Tipo. Type: CCAA
Agencia financiadora. Funding Agency: Consejería de Sanidad
Financiación. Funds: 10.000 €
Duración. Duration: 2010-2011

- **Código. Code:** FEP2010
Título. Title: Premio nacional de la Fundación Española de Parkinson. Proteasas de la matriz extracelular y agregación de sinucleína. Estudios de regulación 'in vivo' como posible diana terapéutica
Investigador Principal. Principal Investigator: María-Trinidad Herrero
Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
Tipo. Type: Nacional
Agencia financiadora. Funding Agency: Fundación Española de Parkinson
Financiación. Funds: 15.000 €
Duración. Duration: 2010-2011

- **Código. Code:** PI2011/01
Título. Title: El factor de transcripción Nrf2 como nueva diana terapéutica para la enfermedad de Parkinson
Investigador Principal. Principal Investigator: Antonio Cuadrado Pastor
Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: Sí
Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups: G 101; G 102; G 103; G 505; G 209
Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
Tipo. Type: Intramurales
Agencia financiadora. Funding Agency: CIBERNED
Financiación. Funds: 390.000 €
Duración. Duration: 2011-2013

- **Código. Code:**
Título. Title: Role of glucocorticoid receptor in experimental models of Parkinson's disease
Investigador Principal. Principal Investigator: María-Trinidad Herrero, Sheela Vyas y Etienne C. Hirsch
Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
Tipo. Type: Europeo
Agencia financiadora. Funding Agency:
Financiación. Funds:
Duración. Duration: 2008-2011

- **Código. Code:**
Título. Title: Study of proliferation of neuronal precursors in the subventricular space of MPTP treated monkeys
Investigador Principal. Principal Investigator: María-Trinidad Herrero
Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: Sí
Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups: G 505; G 113
Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
Tipo. Type: Nacional
Agencia financiadora. Funding Agency:
Financiación. Funds:
Duración. Duration: 2009-2012

- **Código. Code:**
Título. Title: Implication of the alterations of HLADR gene in the susceptibility to MPTP in non-human primates
Investigador Principal. Principal Investigator: María-Trinidad Herrero
Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: Sí
Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups: G 505; G 209
Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
Tipo. Type: Nacional
Agencia financiadora. Funding Agency:
Financiación. Funds:
Duración. Duration: 2011-2014

Tesis doctorales / PhD dissertations

- **Autor. Author**: Francisco de Asis Ros Bernal
  Título. Title: Infección intranasal con herpes simplex tipo 1. Un modelo de neurodegeneración
  Fecha. Date: 3 mayo 2011
  Director. Director: María Trinidad Herrero Ezquerro
- **Autor. Author**: María Ángeles Carrillo Conesa
  Título. Title: Papel de los glucocorticoides y del receptor de glucocorticoides en los procesos de neurodegeneración e inflamación en el sistema nervioso central
  Fecha. Date: 13 junio 2011
  Director. Director: María Trinidad Herrero Ezquerro
- **Autor. Author**: Valentina Annese
  Título. Title: Increase in matrix metalloproteínase-9 expression and activity in the striatum and substantia nigra by acute and chronic MPTP treatment in both mice and monkeys
  Fecha. Date: 24 febrero 2011
  Director. Director: María Trinidad Herrero Ezquerro

Grupo / Group

Albert Lleó Bisa

Unidad de Memoria. Servicio de Neurología
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Sant Antoni Mª Claret 167 · 08025 Barcelona

alleo@santpau.es
Tél.: 935 565 986
Fax: 935 565 602

Alberto Lleó Bisa
Jefe Clínico. Neurología. Investigador principal / Clinical Head, Neurology, Principal Investigator

Rafael Blesa González
Jefe de Servicio / Head of Department

Teresa Gómez-Isla
Jefe de Unidad / Head of Unit

Jordi Clarimón Echavarria
Investigador postdoctoral "Miguel Servet" / "Miguel Servet" Postdoctoral Fellow

Marta Pera Muñoz
Investigador postdoctoral / Postdoctoral Fellow

Olivia Belvin
Investigador postdoctoral "Juan de la Cierva" / / "Juan de la Cierva" Postdoctoral Fellow

Nahuai Badiola Benito
Investigador postdoctoral / Postdoctoral Fellow

Oriol Dols Icardo
Investigador predoctoral / PhD student

Martí Colom Cadena
Investigador predoctoral / PhD student

Marc Suárez Calvet
Investigador predoctoral / PhD student

Daniel Alcolea Rodríguez
Investigador predoctoral / PhD student

Nuria Setó Salvia
Investigador predoctoral / PhD student

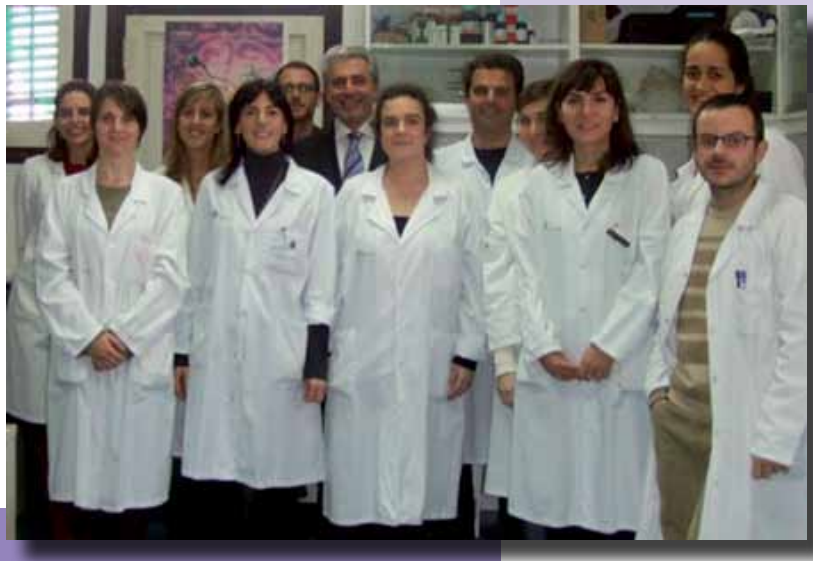
Isabel Sala Matavera
Investigador postdoctoral / Postdoctoral Fellow

Mª Belén Sánchez Saudinós
Investigador predoctoral / PhD student

Laia Muñoz Llahuma
Técnico de laboratorio / Lab Technician

Marta Rodríguez Borrás
Técnico de laboratorio / Lab Technician

Inés Martín Matas
Técnico de laboratorio / Lab Technician



Actividad científica en 2011

Nuestro grupo está compuesto de neurólogos, neuropsicólogos, y biólogos que tratan de responder a preguntas clínicamente relevantes en el campo de las demencias neurodegenerativas. Su carácter multidisciplinar representa un ambiente único para la generación de ideas y la trasferencia de conocimiento en este campo que eventualmente se apliquen en la clínica. Durante el año 2011 nuestro grupo ha continuado su trabajo en diferentes proyectos clínicos y traslacionales en el campo de demencias neurodegenerativas. En particular, hemos realizado diferentes estudios sobre las bases genéticas y moleculares de las demencias neurodegenerativas. Hemos analizado el papel del haplotipo del gen MAPT en la demencia con cuerpos de Lewy y su impacto en el depósito de alfa-sinucleina. Hemos investigado también el impacto de la co-agregación de tau y alfa-sinucleina en modelos célulares de sinucleinopatía. En este periodo hemos continuado nuestro trabajo en nuevos factores genéticos implicados en la demencia frontotemporal, como la expansión del cromosoma 9. Esta variante genética se ha encontrado este año y nuestro grupo fue el primero a nivel nacional en encontrar las primeras expansiones. También hemos progresado en nuestro programa de biomarcadores de LCR en el continuo enfermedad de Alzheimer, en concreto aquellos implicados en la vía amiloidogénica. En esta misma línea, nuestro grupo coordina un proyecto cooperativo CIBERNED multicéntrico de dos años sobre nuevos biomarcadores de LCR en enfermedad de Alzheimer (SIGNAL). Este proyecto pretende reclutar 300 sujetos e incluirá LCR y medidas de neuroimagen. Por último, hemos continuado nuestro trabajo sobre estudios de neuroimagen de resonancia y PET de amiloide centrado en formas focales de enfermedad de Alzheimer, como la atrofia cortical posterior y presentaciones de lenguaje. Estos proyectos son todos de perfil traslacional y han dado lugar a varias publicaciones en revistas biomédicas internacionales. Nuestro perfil traslacional permite una interacción entre neurólogos, neuropsicólogos, y biólogos, que proporciona un ambiente único para investigar las enfermedades neurodegenerativas.

Research activity in 2011

Our group is composed of neurologists, neuropsychologists and biologists who attempt to answer clinically relevant questions in the field of neurodegenerative dementias. We believe that this represents a unique environment to enable knowledge transfer and the generations of ideas that are applicable in the clinical arena. During 2011 our group has continued its work on different clinical and translational research projects in the field of neurodegenerative dementias. In particular, we have conducted different studies on the genetics and molecular basis of neurodegenerative dementias. We have investigated the role of MAPT haplotypes in dementia with Lewy bodies and how it impacts on the deposition of alpha-synuclein. We have also analyzed the impact of the co-aggregation of tau and alpha-synuclein in cellular models of synucleinopathy. We have also continued our work on novel genetic factors involved in frontotemporal dementia, such as the Chromosome 9 expansion. This genetic variant was found late this year and we were the first national group to determine the first mutation carriers. We have made progress in our CSF biomarker program along the Alzheimer's disease continuum, in particular those involved in the amyloidogenic pathway. In this line, we coordinate a two-year CIBERNED multicentre cooperative study on novel cerebrospinal fluid (CSF) biomarkers in Alzheimer disease (SIGNAL). This project aims at enrolling 300 subjects and includes CSF and neuroimaging measures. Finally, we have continued our work on MRI and amyloid PET imaging focused on focal forms of Alzheimer disease, such as cortical posterior atrophy and language presentations. These projects are all translational in nature and have yielded several publications in international biomedical journals. Furthermore, our translational profile allows a close interaction between neurologists, neuropsychologists and biologists, which provides a unique environment to investigate in neurodegenerative diseases.

Palabras clave

Alzheimer, Demencias, Biomarcadores, Líquido cefalorraquídeo, Terapias modificadores de la enfermedad

Key words

Alzheimer, Dementias, Biomarkers, Cerebrospinal fluid, Disease-modifying therapies

Publicaciones 2011 / Publications 2011

- Calero O, Bullido MJ, Clarimon J, Frank-Garcia A, Martinez-Martin P, Lleo A, et al. Genetic cross-interaction between APOE and PRNP in sporadic Alzheimer's and Creutzfeldt-Jakob diseases. PLoS One. 2011;6(7):e22090.
- Badiola N, de Oliveira RM, Herrera F, Guardia-Laguarta C, Gonçalves SA, Pera M, et al. Tau enhances α-synuclein aggregation and toxicity in cellular models of synucleinopathy. PLoS One. 2011;6(10):e26609.
- Lleo A, Saura CA. γ-secretase substrates and their implications for drug development in Alzheimer's disease. Curr Top Med Chem. 2011;11(12):1513-27.
- Vicario Abejon C. Células madre y neurogénesis en el cerebro embrionario y adulto: implicaciones para la neuro-reparación. En: XIV Ciclo de Conferencias sobre Humanidades, Ingeniería y Arquitectura. 2011; pp. 113-29. ISBN: 978-84-694-1674-7.
- Ill-Raga G, Palomer E, Wozniak MA, Ramos-Fernandez E, Bosch-Morato M, Tajes M, et al. Activation of PKR causes amyloid ß-peptide accumulation via de-repression of BACE1 expression. PLoS One. 2011;6(6):e21456.
- Diaz-Manera J, Querol L, Clarimon J, Yagüe S, Illa I. Unique post-exercise electrophysiological test results in a new Andersen-Tawil syndrome mutation. Clinical neurophysiology. 2011;122(12):2537-9.
- Fortea J, Llado A, Clarimon J, Lleo A, Oliva R, Peri J, et al. PICOGEN: Five years experience with a genetic counselling program for dementia. Neurologia. 2011 Apr;26(3):143-9.
- Camacho V, Marquie M, Lleo A, Alves L, Artigas C, Flotats A, et al. Cardiac sympathetic impairment parallels nigrostriatal degeneration in Probable Dementia with Lewy Bodies. Q J Nucl Med Mol Imaging. 2011 Aug;55(4):476-83.
- Ihl R, Frölich L, Winblad B, Schneider L, Burns A, Möller HJ, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of Alzheimer's disease and other dementias. World J Biol Psychiatry. 2011 Feb;12(1):2-32.
- Seto-Salvia N, Clarimon J, Pagonabarraga J, Pascual-Sedano B, Campolongo A, Combarros O, et al. Dementia Risk in Parkinson Disease: Disentangling the Role of MAPT Haplotypes. Arch Neurol. 2011 Mar;68(3):359-64.
- DaRocha-Souto B, Scotton TC, Coma M, Serrano-Pozo A, Hashimoto T, Sereno L, et al. Brain oligomeric β-amyloid but not total amyloid plaque burden correlates with neuronal loss and astrocyte inflammatory response in amyloid precursor protein/tau transgenic mice. J Neuropathol Exp Neurol. 2011 May;70(5):360-76.
- Cervantes S, Samaranch L, Vidal-Taboada JM, Lamet I, Bullido MJ, Frank-Garcia A, et al. Genetic variation in APOE cluster region and Alzheimer's disease risk. Neurobiol Aging. 2011 Nov;2(11):2107.e7-2107.e17.
- Bufill E, Agusti J, Blesa R. Human neoteny revisited: The case of synaptic plasticity. Am J Hum Biol. 2011 Nov-Dec;23(6):729-39.
- Sala I, Marquie M, Sanchez-Saudinos MB, Sanchez-Valle R, Alcolea D, Gomez-Anson B, et al. Rapidly Progressive Dementia: Experience in a Tertiary Care Medical Center. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2011 Oct 13; [Epub ahead of print]
- Serrano-Pozo A, Mielke ML, Gomez-Isla T, Betensky RA, Growdon JH, Frosch MP, et al. Reactive glia not only associates with plaques but also parallels tangles in Alzheimer's disease. Am J Pathol. 2011 Sep;179(3):1373-84.

Proyectos de investigación / Research projects

- **Código. Code:** AC84
  Título. Title: Genética de las alfa-sinucleinpatias: abordaje del continuum enfermedad de Parkinson-enf. de Parkinson con demencia-demencia con cuerpos de Lewy
  Investigador Principal. Principal Investigator: Alberto Lleó
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: FIS PI0900098
  Financiación. Funds: 108.900 €
  Duración. Duration: 2010-2012
- **Código. Code:** PI2011/04
  Título. Title: Estudio multicéntrico de biomarcadores en LCRy de neuroimagen en el continuum Enfermedad de Alzheimer preclínica - prodromica (Estudio SIGNAL)
  Investigador Principal. Principal Investigator: Alberto Lleó
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: Sí
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups: G 504; G 511; G 507; G 502
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Intramurales
  Agencia financiadora. Funding Agency: CIBERNED
  Financiación. Funds: 140.000 €
  Duración. Duration: 2011-2013
- **Código. Code:** 10/02410
  Título. Title: Descripción de un nuevo fenotipo de distrofia muscular de cinturas autosómica recesiva e identificación del gen responsable mediante análisis genómico de ultima generación
  Investigador Principal. Principal Investigator: Alberto Lleó
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: Sí
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups: G 606; G 603; G 504
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: Fondos de Investigación Sanitaria (FIS)
  Financiación. Funds: 106.479,996 €
  Duración. Duration: 2011-2013

Grupo / Group

María López de Ceballos Lafarga

Instituto Cajal, CSIC
Dr. Arce, 37 · 28002 Madrid

mceballos@cajal.csic.es
Tél.: 915 854 716
Fax: 915 854 754

María López de Ceballos Lafarga
Investigadora científica, CSIC / Tenure Scientist, CSIC

Actividad científica en 2011

Nuestro interés científico se centra en la búsqueda de estrategias terapéuticas para la enfermedad de Alzheimer (EA) y durante los últimos años hemos estudiado los efectos anti-inflamatorios y neuroprotectores de los agonistas cannabinoides (cbs). Existen evidencias de que en la EA y sus modelos transgénicos hay alteraciones en la función vascular, incluida la cerebrovascular, causada en parte por la angiopatía amiloidea. Los cbs tienen acciones cardiovasculares que podrían contribuir a su efecto terapéutico, dado que inducen vasodilatación *in vivo* e *in vitro*. Por tanto nos planteamos estudiar: 1) la diferencias en contractilidad vascular en ratones transgénicos APP (Tg APP, línea 2576) y los efectos de los cbs, el WIN 55,212-2, un agonista CB_1 y CB_2, y el JWH-133, un agonista CB_2 selectivo, y 2) el papel del péptido β-amiloide (Aβ) en la disfunción vascular. Hemos encontrado un incremento en los vasos positivos para colágeno IV en corteza frontal de pacientes de EA y en ratones Tg APP de 12 meses de edad, que fue normalizada por el tratamiento continuado con los agonistas (4 meses, 0.2mg/kg/día en el agua de bebida). Sin embargo, la perfusión cerebral de los ratones Tg APP se encontró comprometida en regiones corticales e hipocampo (SPECT con ^{99}Tc-HMPAO), lo que sugiere la falta de funcionalidad de esos vasos, similar a la EA. En aortas de Tg APP la vasoconstricción inducida por fenilefrina y el análogo de tromboxano U46619 se incrementó significativamente, y no se observaron cambios en la vasodilatación inducida por acetilcolina (ACh), de acuerdo con estudios previos. Los cbs causaron una vasodilatación concentración-dependiente en ratones silvestres, que fue resistente a antagonistas cb selectivos, a pesar de la expresión de los receptores CB_1 y CB_2 en aorta. Es más las aortas de los ratones Tg APP mostraron una respuesta vasodilatadora menor a estos cbs con distinto perfil farmacológico, y previnieron la disminución en la vasodilatación a ACh en presencia de Aβ. A nivel ultraestructural las aortas de los Tg APP eran similares a las de los silvestres (eg células endoteliales y musculares, mitocondrias) aunque su contenido en colágeno fue mayor. Estos resultados sugieren que el tratamiento con cbs puede mejorar las respuestas vasculares en la patología tipo EA.

Research activity in 2011

Our scientific interest is focused on the search of new therapeutic strategies for Alzheimer's disease (AD) and during the last years we have studied the anti-inflammatory and neuroprotective effects of cannabinoid agonists (cbs). There is evidence of altered vascular function, including cerebrovascular, in AD and transgenic models of the disease, caused in part by amyloid angiopathy. Cbs have cardiovascular actions that may contribute to their therapeutic effects, given that they induce vasodilation both *in vivo* and *in vitro*. Therefore, we sought to determine: 1) differences in vascular contractility in APP transgenic mice (Tg APP, line 2576) and the effects of cbs, WIN 55,212-2, a CB_1 and CB_2 mixed agonist, and JWH-133, a CB_2 selective agonist, and 2) the role of β-amyloid (Aβ) in vascular dysfunction. We have found an increased density of collagen IV positive vessels in AD frontal cortex and in 12 months old Tg APP mice, which was normalized by continuous agonist treatment (0.2 mg/kg/day for 4 months in the drinking water). However, cerebral perfusion was compromised in cortical regions and hippocampus (SPECT with ^{99}Tc-HMPAO), which suggests the lack of functionality of those vessels. In Tg APP mice aortae the vasoconstriction induced by phenylephrine and the thromboxane agonist U46619 was significantly increased, and no change in the vasodilation to acetylcholine (ACh) was observed, in agreement with previous works. Cbs caused a concentration-dependent vasodilation in *wild type* mice, which was resistant to selective cb antagonists, in spite of the presence of CB_1 and CB_2 receptors in aortae. Furthermore, Tg APP displayed decreased vasodilation to two pharmacologically different cannabinoid agonists, which were able to prevent decreased ACh vasodilation in the presence of Aβ. At the ultrastructural level Tg APP aortae were similar to wild type (eg endothelial cells, mitochondria or muscle cells), although they had increased collagen. These results suggest that treatment with cannabinoids may ameliorate the vascular responses in AD-type pathology.

Palabras clave

Enfermedad de Alzheimer; β-amiloide, Cannabinoides, Neuroimagen, Vascular

Key words

Alzheimer's disease, β-amyloid, Cannabinoids, Neuroimaging, Vascular

Publicaciones 2011 / Publications 2011

- Martin-Moreno AM, Reigada D, Ramirez BG, Mechoulam R, Innamorato N, Cuadrado A, et al. Cannabidiol and other cannabinoids reduce microglial activation in vitro and in vivo: relevance to Alzheimers' disease. Mol Pharmacol. 2011 Feb 24;79(6):964-973.
- Mulder J, Zilberter M, Pasquare S, Alpar A, Shulte G, Ferreira SG, et al. Molecular reorganization of endocannabinoid signalling in Alzheimer's disease. Brain. 2011;134(4):1041-60.

Proyectos de investigación / Research projects

- **Código. Code:** PI2010/09
  Título. Title: BESAD-P: Biomarkers of Early Stages of Alzheimer Disease-Prevention
  Investigador Principal. Principal Investigator: Isidro Ferrer Abizanda
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: Sí
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups: G 503; G 502; G 402; G 114; G 506; G 508; G 510; G 412
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: Sí (CIBERESP)
  Tipo. Type: Intramurales
  Agencia financiadora. Funding Agency: CIBERNED
  Financiación. Funds: 223.500 €
  Duración. Duration: 2010-2013

programa 1
program 1

Grupo / Group

Carlos Matute Almau

Department of Neurosciences
Faculty of Medicine and Dentistry · University of País Vasco
48940 Leioa

carlos.matute@ehu.es
Tél.: 946 013 244
Fax: 946 015 055

Carlos Matute Almau
Catedrático. Investigador principal / Full Professor. Principal Investigator

Alberto Pérez Samartín
Profesor titular / Associate Professor

Fernando Pérez Cerdá
Profesor titular / Associate Professor

Elena Alberdi Alfonso
Profesor / Assistant Professor

María Domercq García
Investigador Ramón y Cajal / Ramón y Cajal Researcher

María Victoria Sánchez Gómez
Profesor / Assistant Professor

Susana Mato Santos
Investigador Ramón y Cajal / Ramón y Cajal Researcher

Fabio Cavaliere
Investigador Doctor/ Research associate

Asier Ruiz Núñez
Investigador Doctor/ Research associate

Ane Wissenbach
Investigador predoctoral / Predoctoral Researcher

Silvia Martín Sánchez
Técnico CIBERNED / Technician CIBERNED

Hazel Gómez Manrique
Técnico CIBERNED / Technician CIBERNED

Saioa Marcos Ezquerro
Técnico CIBERNED / Technician CIBERNED

Actividad científica en 2011

Durante este último año hemos generado nueva información sobre los mecanismos de señalización y daño de los oligómeros de beta-amiloide en neuronas y astrocitos. En concreto, hemos observado que el beta-amiloide desencadena la muerte neuronal mediante la activación de receptores NMDA y AMPA tanto en cultivos de células aisladas como en cultivos organotípicos de hipocampo y corteza entorrinal. La interacción beta-amiloide con los receptores NMDA se produce de forma preferente cuando éstos contienen las subunidad NR2A, mediante estudios de co-expresión en ovocitos de las conformaciones NR1/NR2A y NR1/NR2B. La activación de estos receptores en neuronas inicia una cascada de señales que produce un incremento en los niveles de calcio citosólico, despolarización de la membrana mitocondrial, estrés oxidativo, y en último extremo muerte célular. Todos estos procesos se atenúan, o bloquean, mediante antagonistas glutamatérgicos MK801, AP5 y memantina. Además, hemos comprobado que varios antioxidantes polifenólicos de origen natural presentes en cítricos y otras frutas protegen del daño neuronal producido por los oligómeros. Por otra parte, hemos encontrado que los oligómeros del beta-amiloide activan una cascada de muerte neuronal mediada por el eje PI3K/PDK/nPKCs/Rac1, y que el bloqueo de estas moléculas es neuroprotector. Finalmente, el beta-amiloide produce astrogliosis, en astrocitos *in vitro* y en cultivos organotípicos, mediante la activación directa de señales en la membrana astroglial que causan un incremento de la concentración de calcio citosólico producida por la liberación de este catión desde el retículo endoplásmico, estrés oxidativo y activación de la chaperona GRP78. Estos hallazgos *in vitro* se han confirmado en ratones triple transgénicos con PS1(M146V), APP(Swe), y tau(P301L), así como en ratas inyectadas intraventricularmente con oligómeros.

Research activity in 2011

We have generated novel knowledge about the signaling mechanisms and damage by beta-amyloid oligomers in neurons and astrocytes. In particular, we observed that beta-amyloid oligomers triggers neuronal demise by activating AMPA and NMDA receptors both in dissociated neuronal cultures and in organotypic cultures of hippocampus and entorhinal cortex. Activation of NMDA receptors appears to be direct and preferentially at receptors formed by NR1/NR2A subunits as compared to NR1/NR2B subunits, as observed in expression studies in frog oocytes. Activation of NMDA receptors by beta-amyloid in neurons triggers a signaling cascade which results in an increase of cytosolic calcium, mitochondrial membrane depolarization, oxidative stress, and ultimately cell death. All these events are attenuated, or even blocked, by glutamate receptor antagonists MK801, AP5 y memantina and by polyphenolic antioxidants originating from citrics and other fruits. On the other hand, we observed that beta-amyloid oligomers activate a neuronal death pathway mediated by PI3K/PDK/nPKCs/Rac1 axis, and that blocking these enzymes is protective. Finally, we found that beta-amyloid induces astrogliosis in astrocytes in vitro and in organotypic cultures, by direct activation of the astrocyte membrane which causes an increase in the cytosolic concentration of calcium as a consequence of release from the endoplasmic reticulum, oxidative stress, and chaperone GRP78 activation. These findings in vitro were confirmed in triple transgenic mice harboring PS1(M146V), APP(Swe), and tau(P301L) transgenes, as well as in rats injected intraventricularly with the oligomers.

Palabras clave

Toxicidad por beta-amiloide, Neuronas, Astrocitos, Homeostasis del calcio, Neuroinflamación

Key words

Beta-amyloid toxicity, Neurons, Astrocytes, Calcium homeostasis, Neuroinflammation

Publicaciones 2011 / Publications 2011

- Matute C. Sistemas glutamatérgicos y sus posibilidades terapéuticas. En: Neurofarmacología Contemporánea. Elsevier España S.A, 2011. ISBN:978-84-8086-875-4.
- Cavaliere F, Matute C. Utility of Organotypic Slices in Parkinson's Disease Research. En: David I. Finkelstein DI, Ed. Towards New Therapies for Parkinson's Disease. InTech Open, 2011; pp.101-12. ISBN:978-953-307-463-4.
- Matute C. Glutamate and ATP signalling in white matter pathology. J Anat. 2011;219(1):53-64.
- Rodriguez JJ, Verkhratsky A. Neuroglia in Alzheimer´s Disease. En: Scemes E, Spray DC, Eds. Astrocytes wiring the brain. CRC Press, 2011; p.311-37. ISBN:978-1-4398-2584-6.
- Da Silva-Ferrada E, Torres-Ramos M, Aillet F, Campagna M, Matute C, Rivas C, et al. Role of monoubiquitylation on the control of IκBα degradation and NF-κB activity. PLoS One. 2011;6(10):e25397.

- Matute C, Cavaliere F. Neuroglial interactions mediated by purinergic signalling in the pathophysiology of CNS disorders. Semin Cell Dev Biol. 2011 Apr;22(2):252-9.
- Sanchez-Gomez MV, Alberdi E, Pérez-Navarro E, Alberch J, Matute C. Bax and calpain mediate excitotoxic oligodendrocyte death induced by activation of both AMPA and kainate receptors. J Neurosci. 2011 Feb 23;31(8):2996-3006.
- Domercq M, Alberdi E, Sanchez-Gomez MV, Ariz U, Pérez-Samartin A, Matute C. DUSP-6 phosphatase and ERK mediate AMPA receptor-induced oligodendrocyte death. J Biol Chem. 2011 Feb 7;286(13):11825-36.
- Pampliega O, Domercq M, Soria FN, Villoslada P, Rodriguez-Antigüedad A, Matute C. Increased expression of cystine/glutamate antiporter in multiple sclerosis. J Neuroinflammation. 2011 Jun 3;8:63.
- Texido L, Martin-Satue M, Alberdi E, Solsona C, Matute C. Amyloid β peptide oligomers directly activate NMDA receptors. Cell Calcium. 2011 Mar;49(3):184-90.
- Lafourcade M, Larrieu T, Mato S, Duffaud A, Sepers M, Matias I, et al. Nutritional omega-3 deficiency abolishes endocannabinoid-mediated neuronal functions. Nature Neuroscience. 2011 Mar;14(3):345-50.
- Oyanguren-Desez O, Rodriguez-Antigüedad A, Villoslada P, Domercq M, Alberdi E, Matute C. Gain-of-function of P2X7 receptor gene variants in multiple sclerosis. Cell Calcium. 2011 Nov;50(5):468-72.

Proyectos de investigación / Research projects

- **Código. Code:** IT-278-07
  Título. Title: Bases moleculares de la neurodegeneración y su relevancia a las enfermedades neurodegenerativas
  Investigador Principal. Principal Investigator: Carlos Matute
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: CCAA
  Agencia financiadora. Funding Agency: Gobierno Vasco
  Financiación. Funds: 420.000 €
  Duración. Duration: 2007-2012
- **Código. Code:** IE09-260
  Título. Title: Foodbask II: desarrollo de nuevos principios alimentarios con valor neuroprotector
  Investigador Principal. Principal Investigator: Carlos Matute
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: CCAA
  Agencia financiadora. Funding Agency: Gobierno Vasco
  Financiación. Funds: 150.000 €
  Duración. Duration: 2009-2011
- **Código. Code:** ACI2009-0873
  Título. Title: Señalización purinérgica y serotoninérgica en neurogénesis
  Investigador Principal. Principal Investigator: Carlos Matute
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Internacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: MICINN
  Financiación. Funds: 99.999,996 €
  Duración. Duration: 2009-2012
- **Código. Code:** 2009/120017
  Título. Title: Caracterización de la señalización molecular del péptido amiloide en la enfermedad de Alzheimer
  Investigador Principal. Principal Investigator: Elena Alberdi
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: CCAA
  Agencia financiadora. Funding Agency: Gobierno Vasco
  Financiación. Funds: 56.000 €
  Duración. Duration: 2009-2012
- **Código. Code:** SAF2010-21547
  Título. Title: Mecanismos del daño y neuroprotección de la sustancia blanca
  Investigador Principal. Principal Investigator: Carlos Matute
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: MICINN
  Financiación. Funds: 379.999,992 €
  Duración. Duration: 2010-2013
- **Código. Code:** PRI-PIMNEU-2011-1378
  Título. Title: Nanostroke
  Investigador Principal. Principal Investigator: Carlos Matute
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Internacional
  Agencia financiadora. Funding Agency:
  Financiación. Funds: 149.000 €
  Duración. Duration: 2011-2014
- **Código. Code:** PI2011/02
  Título. Title: Inicio y progresión de la Enfermedad de Parkinson. Vulnerabilidad de la vía nigroestriada, eventos en origen y destino
  Investigador Principal. Principal Investigator: José Angel Obeso Inchausti
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: Sí
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups: G 201; G 104; G 208; G 203; G 404; G 206; G 205
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Intramurales
  Agencia financiadora. Funding Agency: CIBERNED
  Financiación. Funds: 362.000 €
  Duración. Duration: 2011-2013

Grupo / Group

Guadalupe Mengod de los Arcos

IIBB-CSIC-IDIBAPS-CIBERNED

guadalupe.mengod@iibb.csic.es
Tél.: 933 638 323
Fax: 933 638 301

Guadalupe Mengod
Profesora de investigación del CSIC / Full Professor, CSIC

Roser Cortés
Investigador Científico del CSIC / Tenure Scientist, CSIC

Mª Teresa Vilaró
Científico Titular del CSIC / Tenure Scientist, CSIC

Emily Johansson
Investigador postdoctoral / Posdoctoral Fellow

Cristina Sanabra
Investigador postdoctoral / Posdoctoral Fellow

Anna García-Miralles
Investigador predoctoral / PhD student

Giuseppe Mocci
Investigador predoctoral / PhD student

Núria Paúl-Fernández
Investigador predoctoral / PhD student

Rocío Martín-Álvarez
Técnica de laboratorio / Lab Technician

Silvia Serrano
Titulado superior / Advanced Technician

Irene Porcar
Titulado superior / Advanced Technician

Actividad científica en 2011

Nuestro grupo está integrado por tres sublíneas, que tienen como tema principal y común la neurodegeneración. En una de las sublíneas, estamos estudiando la expresión de marcadores neuronales en demencias, como la enfermedad de los granos argirófilos y Alzheimer, por métodos histoquímicos y RT-PCR, analizando la expresión diferencial de proteínas en estas dos enfermedades por proteómica. Por otro lado, estamos investigando la activación de receptores 5-HT4 de serotonina como aproximación para interferir en la deposición del péptido amiloide Aß en un modelo de ratón triple transgénico de la enfermedad de Alzheimer. En este trabajo estamos aplicando técnicas tanto de comportamiento como histoquímicas. Y finalmente en la sublínea de neuroinflamación, estamos analizando la regulación molecular de la señalización por AMPc en el modelo EAE murino de esclerosis múltiple y buscando fármacos innovadores para la esclerosis múltiple mediante la inhibición selectiva de las fosfodiesterasas específicas del AMPc.

Este año hemos publicado la localización anatómica de las nueve isoformas de las adenilato ciclasas en el cerebro de rata y ratón mediante hibridación in situ. También hemos identificado la naturaleza del neurotransmisor utilizado por las células que expresan las adenilatos ciclasas más abundantes en distintas áreas del cerebro. En el campo de la neuroinflamación hemos publicado la inducción de la expresión diferencial de las variantes de *splicing* PDE4B2 y PDE4B3 en el cerebro de ratones tratados de forma sistémica con LPS apoyando así la importancia de desarrollar inhibidores específicos para cada variante de *splicing* para el tratamiento de enfermedades con componente neuroinflamatorio.

En colaboración con el grupo de F. Artigas, A. Adell y A. Bortolozzi del CIBERSAM hemos participado en diversos estudios neurofarmacológicos en el campo de la depresión y la esquizofrenia. También hemos realizado un trabajo sobre el sistema glutamatérgico en el cerebro de consumidores de alcohol en el que ha participado R. Estruch del CIBEROBN.

Research activity in 2011

Our group is composed of three research sublines, which have the main and common research theme of neurodegeneration. In one of the sublines, we are studying the expression of neuronal markers in dementia, argyrophilic grain disease and Alzheimer's disease by histochemical methods and RT-PCR , and analyzing the differential expression of proteins in these two diseases by proteomics. On the other hand, we are investigating the activation of serotonin 5-HT4 receptors as an approximation to interfere with the deposition of Aß amyloid peptide in a triple transgenic mouse model of Alzheimer's disease. In this work we are using both behavioral and histochemical techniques. And the third subline of work, neuroinflammation, we are analyzing the molecular regulation of cAMP signaling in the murine EAE model of multiple sclerosis and looking for innovative drugs for multiple sclerosis through the selective inhibition of cAMP-specific phosphodiesterases.

This year we published the anatomical location of the nine adenylate cyclase isoforms in rat and mouse brain by *in situ* hybridization histochemistry. We have also identified the nature of the neurotransmitter used by cells that express the most abundant adenylate cyclases in different brain areas. We have also published the induction of differential expression of splicing variants of PDE4B2 and PDE4B3mRNAs in the brains of mice treated systemically with LPS thus supporting the importance of developing specific inhibitors for each splicing variant for the treatment of diseases with neuroinflammatory component.

In collaboration with the group of F. Artigas, A. Adell and A. Bortolozzi of CIBERSAM we have participated in neuropharmacological studies in the field of depression and schizophrenia. We have also published an article on the glutamatergic system in the brain of alcohol consumers where R. Estruch of the CIBERobn has participated.

Palabras clave

Enfermedad de granos argirófilos, Esclerosis Múltiple, Alzheimer, Ratón triple transgénico, Neuroinflamación

Key words

Argyrophilic grain disease, Multiple Sclerosis, Alzheimer, Triple transgenic mouse, Neuroinflammation

Publicaciones 2011 / Publications 2011

- Santana N, Troyano-Rodriguez E, Mengod G, Celada P, Artigas F. Activation of thalamocortical networks by the N-methyl-D-aspartate receptor antagonist phencyclidine: reversal by clozapine. Biol Psychiatry. 2011 May 15;69(10):918-27.
- Romon T, Mengod G, Adell A. Expression of parvalbumin and glutamic acid decarboxylase-67 after acute administration of MK-801. Implications for the NMDA hypofunction model of schizophrenia. Psychopharmacology. 2011 Sep;217(2):231-8.
- Johansson EM, Sanabra C, Cortes R, Vilaro MT, Mengod G. Lipopolysaccharide administration in vivo induces differential expression of cAMP-specific phosphodiesterase 4B mRNA splice variants in the mouse brain. J Neurosci Res. 2011 Nov; 89(11):1761-72.

- Sanabra C, Mengod G. Neuroanatomical distribution and neurochemical characterization of cells expressing adenylyl cyclase isoforms in mouse and rat brain. J Chem Neuroanat. 2011 Jan;41(1):43-54.
- Villegas E, Estruch R, Mengod G, Cortes R. NMDA receptors in frontal cortex and hippocampus of alcohol consumers. Addict Biol. 2011 Jan;16(1):163-5.
- Bortolozzi A, Castane A, Semakova J, Santana N, Alvarado G, Cortes R, et al. Selective siRNA-mediated suppression of 5-HT(1A) autoreceptors evokes strong anti-depressant-like effects. Mol Psychiatry. 2011 Aug 2;[Epub ahead of print].
- Vazquez-Borsetti P, Celada P, Cortes R, Artigas F. Simultaneous projections from prefrontal cortex to dopaminergic and serotonergic nuclei. Int J Neuropsychopharmacol. 2011 Apr;14(3):289-302.
- Scorza MC, Llado-Pelfort L, Oller S, Cortes R, Puigdemont D, Portella MJ, et al. Preclinical and clinical characterization of the selective serotonin-1A receptor antagonist DU-125530 for antidepressant treatment. *Br J Pharmacol.* 2011 Nov;[Epub ahead of print].

Proyectos de investigación / Research projects

- **Código. Code:** INC-0367
  Título. Title: Fármacos innovadores para la esclerosis múltiple
  Investigador Principal. Principal Investigator: Guadalupe Mengod
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: Fundación Española para la Ciencia y Tecnología (FECYT) Programa InnoCash
  Financiación. Funds: 500.000 €
  Duración. Duration: 2010-2011
- **Código. Code:** PS09/01087
  Título. Title: Expresión de marcadores neuronales en demencias: enfermedad de los granos argirofilos y Alzheimer
  Investigador Principal. Principal Investigator: Roser Cortes Colome
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: Ministerio de Ciencia e Innovación - Instituto de Salud Carlos III - Acción Estratégica en Salud (AES)
  Financiación. Funds: 124.025 €
  Duración. Duration: 2009-2012
- **Código. Code:** PS09/00468
  Título. Title: Activación de receptores 5-HT4 de serotonina como aproximación para interferir en la deposición del peptido amiloide Aß: evaluación en un modelo de ratón triple transgénico de la enfermedad de Alzheimer
  Investigador Principal. Principal Investigator: Guadalupe Mengod
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: Ministerio de Ciencia e Innovación - Instituto de Salud Carlos III - Acción Estratégica en Salud (AES)
  Financiación. Funds: 71.995 €
  Duración. Duration: 2010-2012
- **Código. Code:** PI10/01874
  Título. Title: El papel de las fosfodiesterasas del AMPc en la evolución y tratamiento de la esclerosis múltiple en el modelo de EAE en ratón. Nuevas aproximaciones terapéuticas.
  Investigador Principal. Principal Investigator: Guadalupe Mengod
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: Instituto de Salud Carlos III, FIS
  Financiación. Funds: 295.550,01 €
  Duración. Duration: 2011-2013
- **Código. Code:** INC-0367
  Título. Title: Fármacos innovadores para la esclerosis múltiple
  Investigador Principal. Principal Investigator: Ana Martínez
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: Sí
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups: G 110; G 508
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: FECYT/BrainCo
  Financiación. Funds: 100.000 €
  Duración. Duration: 2010-2011
- **Código. Code:** PI2010/09
  Título. Title: BESAD-P: Biomarkers of Early Stages of

Alzheimer Disease-Prevention
Investigador Principal. Principal Investigator: Isidro Ferrer Abizanda
Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: Sí
Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups: G 503; G 502; G 402; G 114; G 506; G 508; G 510; G 412
Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: Sí (CIBERESP)
Tipo. Type: Intramurales
Agencia financiadora. Funding Agency: CIBERNED
Financiación. Funds: 223.500 €
Duración. Duration: 2010-2013

programa 1
program 1

Grupo / Group

María Asunción Pastor Muñoz

Laboratorio de Neuroimagen · Área de Neurociencias
Centro de Investigación Médica Aplicada
Universidad de Navarra (CIMA)
31008 Pamplona

mapastor@unav.es
Tél.: 948 255 400
Fax: 948 296 500

María A. Pastor Muñoz
Investigador principal. Profesor agregado / Principal Investigator. Associate Professor

María A. Fernández-Seara
Ingeniero, doctora en Biofísica / Engineer, PhD in Biophysics

Pau Pastor
Médico Neurologo. Director Laboratorio Neurogenetica / Neurologist. Head lab. Neurogenetics

Elisa Mengual
Profesor Adjunto. Doctora en Neurociencias / Assistant Professor. PhD in Neuroscience

Federico Villagra
Doctor en Neurociencias / PhD in Neuroscience

Joaquín Goñi
Doctor Ingeniero Computación / PhD in Computer Engineering

Maite Aznarez
Ingeniero Post-doc / Postdoctoral research Fellow PhD in Neuroscience

Francis Loayza
Ingeniero Post-doc / Postdoctoral research Fellow PhD in Neuroscience

Gonzalo Arrondo
Psicólogo Pre-doc / Predoctoral student

Cristina Razquin Burillo
Bióloga Post-doc / Postdoctoral research Fellow

Jaione Irigoyen Irazoqui
Enfermera de investigación / Research Nurse

Elena Alonso Iglesias
Técnico / Technician

María Elena Lorenzo Ramos
Técnico / Technician

Oswaldo Lorenzo Betancor
Medico Neurólogo Pre-doc / Predoctoral student

Marta Vidorreta
Ingeniero Pre-doc / Predoctoral student

Elkin Louis
Psicólogo Pre-doc / Predoctoral student

Martin Martínez
Ingeniero Pre-doc / Predoctoral student

Actividad científica en 2011

Desarrollamos nuevas secuencias de RMf de Perfusión usando Arterial Spin Labeling. La meta es valorar el papel de la perfusión cerebral en neurodegeneración tanto en EA como en EP. También las medidas de Perfusion nos permiten medidas indirectas de metabolismo cerebral hasta ahora solo obtenidas mediante FDG-PET. La perfusión mediante ASL puede convertirse en un biomarcador temprano de progresión y de degeneración.

Estudiamos en EA y EP las áreas cerebrales involucradas en procesos sensoriales complejos y cognitivos mediante RMf para definir dianas corticales para programas de rehabilitación eficaces. Hemos estudiado los mecanismos de la percepción táctil espacial para definir y tratar en la EP el fenómeno de negligencia sensorial. Entre otras técnicas aplicamos estimulación magnética transcraneal.

Estudiamos marcadores de neuroimagen que puedan definir endofenotipos para predecir en situación preclínica la evolución de un proceso neurodegenerativo, tanto en enfermedad de Alzheimer como enfermedad de Parkinson Familiar. Nos basamos tanto en estudios de los estadios iniciales de atrofia de la sustancia gris como en cambios de conectividad. Nuestra meta es discriminar entre el envejecimiento natural y su patología con marcadores no invasivos que puedan adelantar el momento del diagnostico de la EA para nuevos tratamientos y poder medir con las mismas técnicas su eficacia sobre la actividad cerebral.

El Dr. Pau Pastor lidera el laboratorio de Neurogenética enfocado en los factores genéticos de riesgo en enfermedad de Alzheimer (EA), Demencia frontotemporal (DFT) y parkinsonismos. Los proyectos están orientados a encontrar nuevos genes candidatos o nuevos factores genéticos de riesgo para la enfermedad o para la progresión de la enfermedad. Durante 2011 hemos obtenido los siguientes resultados:

Caracterización de una nueva mutación en el Gen LRRK2 en enfermedad de Parkinson (EP) familiar. Se trata de una mutación que cambia el aminoácido en el exón 36 (c.5281A>C; p.S1761R) que está localizada en una región altamente conservada del dominio COR [*C-terminal of ROC (Ras of complex proteins)*] de la proteína LRRK2 y puede alterar la actividad quinasa de la misma al modificar la estabilidad del dímero ROC-COR.

Hemos encontrado una asociación genética entre ciertas variantes del gen LINGO1 y EP, especialmente en los subgrupos de pacientes con EP tremórico o con la presentación de EP clásica típica (temblor, bradicinesia y rigidez muscular). El gen LINGO1 previamente se ha asociado a temblor esencial. El análisis de estratificación mostró que el genotipo rs11856808(T/T) era más frecuente en estos subgrupos que en controles (*recessive gene action test for the C-PD subgroup: corrected P value* = 0.004). Estos resultados indican que variantes en el gen LINGO1 pueden incrementar el riesgo para presentar EP, especialmente para los fenotipos de EP no rígido-acinéticos, lo que sugiere que LINGO1 puede

Research activity in 2011

Perfusion MRI using the Arterial Spin Labeling technique, including methods and application to neurodegenerative diseases. The focus of this project is to improve existing ASL methods through technical developments including: design of new ASL sequences and new data processing tools. The second goal is to examine the utility of perfusion measurements for diagnosis, management and studying the underlying pathophysiology in neurodegenerative diseases (Parkinson's and Alzheimer's disease). Perfusion measurements provide an indirect indication of underlying metabolism, currently measured by FDG-PET. ASL perfusion measurements are likely to become an early biomarker of disease onset or progression at an earlier stage than any other surrogate marker of degeneration.

Brain areas involved in complex perceptual tasks and movement in Parkinson's and Alzheimer disease, defined using functional MRI as targets to design efficient rehabilitation programs. We have used fMRI to define the neural mechanisms underlying tactile perception in humans with the goal of evaluating the perceptual deficits in PD. For this purpose we designed a discrimination paradigm, highly specific for the temporal and spatial components of tactile perception, which are so important in motor performance. The results of this study have enormous potential in the design of sensorimotor rehabilitation programs for PD, particularly for sensorial neglect. We are using transcraneal magnetic stimulation as a rehabilitation tool.

Neuroimaging markers to define endophenotypes enabling preclinical prediction of neurodegenerative diseases, Parkinson's and Alzheimer's disease. The circumstances that define differences in the progression of these diseases remain unknown and could have a signature component at early stages in both grey matter atrophy and functional connectivity. We aim to provide original insights into differences between healthy and pathological aging, reveal novel non-invasive biomarkers of neurodegeneration with significant implications for early diagnosis of AD, and have an important impact on the evaluation and development of therapeutic drugs by providing analytical tools for assessing brain function at the level of neural networks.

Dr. Pau Pastor leads a neurogenetics research laboratory focused on genetic risk factors of Alzheimer disease (AD), frontotemporal dementia and parkinsonisms. The projects are specifically oriented to map new candidate genes and genetic risk factors related to familial and sporadic neurodegenerative disorders as well as the ones linked to disease progression.

During 2011 we have obtain the following results:

Characterization a new LRRK2 mutation in familial Parkinson disease (PD). The novel co-segregating missense mutation in exon 36 (c.5281A>C; p.S1761R) is located within a highly conserved region of the COR [C-terminal of ROC (Ras of complex proteins)] domain wherein it could deregulate LRRK2 kinase activity by modifying ROC-COR dimer stability.

We also found an association between certain LINGO1

tener un papel en la etiología del temblor observado en los pacientes con EP, por lo menos en la población española.

Hemos descubierto que marcadores nuevos determinan la evolución del deterioro cognitivo ligero (DCL), que se caracteriza por déficit de memoria aislado, a EA en el cluster de genes del Hemos identificado de variantes de riesgo en el cluster de genes de la APOE4 en sujetos con deterioro cognitivo ligero (DCL) y EA.

APOE. Específicamente, variantes en el gen TOMM40 acortan el tiempo transcurrido entre DCL y EA.

Hemos colaborado sustancialmente en un proyecto mundial que consistía en un *screening* de todo el genoma en pacientes con PSP. Dicho estudio identificó nuevos *loci* además del gen tau (MAPT) los cuales pueden influir en el riesgo de presentar la enfermedad.

De entre los proyectos actuales en marcha en nuestro laboratorio, me gustaría destacar los que están encaminados a identificar nuevos genes vinculados EP, EA y PSP. Estamos también buscando marcadores de neuroimagen asociados a mutaciones en genes de EP familiar o a la evolución más rápida desde el estadío de DCL a EA.

SNPs and PD under a recessive genetic model, especially in the tremor-dominant PD and the classical PD subgroups. LINGO1 is a gene previously associated with essential tremor. Stratification analysis showed that rs11856808(T/T) genotype frequency was higher in the tremor-dominant PD and the classical PD (C-PD) subgroups (recessive gene action test for the C-PD subgroup: corrected P value = 0.004). These results indicate that LINGO1 variants could increase risk of PD, specifically those presenting the non-rigid-akinetic phenotypes, which suggests that LINGO1 may have a role in the etiology of tremor in PD at least in the Spanish population.

We also discovered new genetic markers that determine the evolution from mild cognitive impairment to AD in the APOE gene cluster. Specifically, TOMM40 variants can accelerate the onset of AD among MCI subjects.

We also collaborated substantially in a genome wide scan of progressive supranuclear plasy (PSP) in which, apart from the MAPT gene, other loci responsible for PSP risk have been identified.

Among the current projects of the laboratory we are mapping with next generation sequencing techniques new genes involved in Parkinson's disease, Alzheimer's disease and PSP. We are also looking for neuroimaging markers linked to specific mutations in PD genes as well as in the progression from MCI stages to AD.

Palabras clave

Enfermedad de Alzheimer (EA), Enfermedad de Parkinson (EP), Mitocondria, Envejecimiento, Parálisis nuclear progresiva, Degeneración corticobasal, Demencia fronto-temporal, Resonancia magnética funcional (RMf), perfusion Arterial Spin Labeling (ASL), Endofenotipos, Neurorrehabilitacion

Key words

Alzheimer disease (AD), Parkinson's disease (PD), Mitochondria, Aging, Genetics, Progressive supranuclear palsy, Corticobasal degeneration, Frontotemporal dementia, Functional magnetic resonance imaging (fMRI), Perfusion Arterial spin labeling (ASL), Endophenotypes, Neurorehabilitation

Publicaciones 2011 / Publications 2011

- Belmar P, de Eusebio E, Sanchez C, Vergara A, Martin A, Juanes A, et al. Paramedian forehead flap for the reconstruction of extensive nasal defects. Actas Dermosifiliogr. 2011 Apr;102(3):187-92.
- Mata IF, Yearout D, Álvarez V, Coto E, de Mena L, Ribacoba R, et al. Replication of MAPT and SNCA, but not PARK16-18, as susceptibility genes for Parkinson's disease. Mov Disord. 2011 Apr;26(5):819-23.
- Fernandez-Seara MA, Aznarez-Sanado M, Mengual E, Irigoyen J, Heukamp F, Pastor MA. Effects on resting cerebral blood flow and functional connectivity induced by metoclopramide: a perfusion MRI study in healthy volunteers. Br J Pharmacol. 2011 Aug;163(8):1639-52.
- Lorenzo-Betancor O, Garcia-Martin E, Cervantes S, Agundez JA, Jimenez-Jimenez FJ, Alonso-Navarro H, et al. Lack of association of LINGO1 rs9652490 and rs11856808 SNPs with familial essential tremor. Eur J Neurol. 2011 Aug;18(8):1085-9.
- Pastorino M, Cancela J, Arredondo MT, Pansera M, Pastor-Sanz L, Villagra F, et al. Assessment of bradykinesia in Parkinson's disease patients through a multi-parametric system. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2011 Aug;2011:1810-3.

- Cancela J, Pastorino M, Arredondo MT, Pansera M, Pastor-Sanz L, Villagra F, et al. Gait assessment in Parkinson's disease patients through a network of wearable accelerometers in unsupervised environments. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2011 Aug;2011:2233-6.
- Fernandez-Torron R, Arcocha J, Lopez-Picazo JM, Pardo J, Tamura MA, Carretero C, et al. Isolated dysphagia due to paraneoplastic myasthenic syndrome with anti-P/Q-type voltage-gated calcium-channel and anti-acetylcholine receptor antibodies. Neuromuscul Disord. 2011 Feb;21(2):126-8.
- Sepulcre J, Peraita H, Goni J, Arrondo G, Martincorena I, Duque B, et al. Lexical access changes in patients with multiple sclerosis: A two-year follow-up study. J Clin Exp Neuropsychol. 2011 Feb;33(2):169-75.
- Lorenzo-Betancor O, Samaranch L, Garcia-Martin E, Cervantes S, Agundez JA, Jimenez-Jimenez FJ, et al. LINGO1 gene analysis in Parkinson's disease phenotypes. Mov Disord. 2011 Jan 4;26(4):722-7.
- Garcia-Martin E, Martinez C, Alonso-Navarro H, Benito-Leon J, Lorenzo-Betancor O, Pastor P, et al. Gamma-aminobutyric acid GABRA4, GABRE, and GABRQ receptor polymorphisms and risk for essential tremor. Pharmacogenet Genomics. 2011 Jul;21(7):436-9.
- Höglinger GU, Melhem NM, Dickson DW, Sleiman PM, Wang LS, Klei L, et al. Identification of common variants influencing risk of the tauopathy progressive supranuclear palsy. Nat Genet. 2011 Jun 19;43(7):699-705.
- Botta-Orfila T, Ezquerra M, Rios J, Fernandez-Santiago R, Cervantes S, Samaranch L, et al. Lack of interaction of SNCA and MAPT genotypes in Parkinson's disease. Eur J Neurol. 2011 Mar;18(3):e32.
- Loayza FR, Fernandez-Seara MA, Aznarez-Sanado M, Pastor MA. Right parietal dominance in spatial egocentric discrimination. Neuroimage. 2011 Mar 15;55(2):635-43.
- Goni J, Aznarez-Sanado M, Arrondo G, Fernandez-Seara M, Loayza FR, Heukamp FH, et al. The neural substrate and functional integration of uncertainty in decision making: an information theory approach. PLoS One. 2011 Mar 9;6(3):e17408.
- Gasca-Salas C, Garcia de Eulate R, Pastor P. The use of SWI-MRI to differentiate between seizures and transient ischemic attacks in a patient with cerebral amyloid angiopathy. An Sist Sanit Navar. 2011 May-Aug;34(2):317-21.
- Cervantes S, Samaranch L, Vidal-Taboada JM, Lamet I, Bullido MJ, Frank-Garcia A, et al. Genetic variation in APOE cluster region and Alzheimer's disease risk. Neurobiol Aging. 2011 Nov;32(11):2107.e7-2107.e17.
- Cardo LF, Coto E, de Mena L, Ribacoba R, Lorenzo-Betancor O, Pastor P, et al. A Search for SNCA 3' UTR Variants Identified SNP rs356165 as a Determinant of Disease Risk and Onset Age in Parkinson's Disease. J Mol Neurosci. 2011 Nov 11;[Epub ahead of print].
- Ayuso P, Martinez C, Lorenzo-Betancor O, Pastor P, Luengo A, Jimenez-Jimenez FJ, et al. A polymorphism located at an ATG transcription start site of the heme oxygenase-2 gene is associated with classical Parkinson's disease. Pharmacogenet Genomics. 2011 Sep;21(9):565-71.
- Palma JA, Gomez-Ibanez A, Martin B, Urrestarazu E, Gil-Bazo I, Pastor MA. Nonconvulsive status epilepticus related to posterior reversible leukoencephalopathy syndrome induced by cetuximab. Neurologist. 2011 Sep;17(5):273-5.
- Agundez JA, Lorenzo-Betancor O, Pastor P, Garcia-Martin E, Luengo A, Alonso-Navarro H, et al. LINGO1 rs9652490 and rs11856808 are not associated with the risk of Parkinson's disease: Results of a meta-analysis. Parkinsonism Relat Disord. 2011 Sep 26;[Epub ahead of print].

Proyectos de investigación / Research projects

- **Código. Code:** SAF2008-0067
  Título. Title: Medida de perfusión cerebral en patología usando la técnica de imagen de perfusión por resonancia magnética Arterial Spin Labeling
  Investigador Principal. Principal Investigator: María Asunción Pastor Muñoz
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: MEC
  Financiación. Funds: 84.700 €
  Duración. Duration: 2009-2011
- **Código. Code:** 215952
  Título. Title: PERFORM. A sophisticated multi-Parametric systEm foR the continuous-efFective assessment and monitoring of motor Response complications (MRCs) in parkinson's disease and other neurodegenerative diseases
  Investigador Principal. Principal Investigator: María Asunción Pastor Muñoz
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: Marco VII de la UE
  Financiación. Funds: 156.474 €
  Duración. Duration: 2008-2011
- **Código. Code:** EUROSALUD EUS 2008-03622
  Título. Title: A sophisticated multi-parametric system for the continuous effective assessment and Monitoring of motor status in Parkinson's disease and other neurodegenerative diseases

Investigador Principal. Principal Investigator: María Asunción Pastor Muñoz
Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
Tipo. Type: Europeo
Agencia financiadora. Funding Agency: EUSA82009-1. Apl. 21.09.463B.780
Financiación. Funds: 25.680 €
Duración. Duration: 2009-2011

- **Código. Code:** REMOTE AAL-010000-2009-20
  Título. Title: Remote health and social care for independent living of isolated elderly with chronic conditions
  Investigador Principal. Principal Investigator: María Asunción Pastor Muñoz
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Europeo
  Agencia financiadora. Funding Agency: EU PROGRAMME AAL Ref MITYC
  Financiación. Funds: 21.421,510 €
  Duración. Duration: 2009-2011
- **Código. Code:** PI081949
  Título. Title: Eficacia de la estimulación magnética transcraneal en la rehabilitación del fenómeno de imantación (FdI) de la marcha en la enfermedad de Parkinson (EP): Un estudio mediante resonancia magnética
  Investigador Principal. Principal Investigator: María Asunción Pastor Muñoz
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Internacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: FIS
  Financiación. Funds: 189.000 €
  Duración. Duration: 2008-2011
- **Código. Code:** 10/2006 GN Salud
  Título. Title: Núcleo pedunculopontino y enfermedad de Parkinson
  Investigador Principal. Principal Investigator: María Asunción Pastor Muñoz
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: Gobierno Navarra Salud
  Financiación. Funds: 26.630 €
  Duración. Duration: 2009-2012
- **Código. Code:** BFU2009-06991
  Título. Title: Bases Morfofuncionales de la modulación hipotalámica en la regulación pontina del Sueño REM
  Investigador Principal. Principal Investigator: María Asunción Pastor Muñoz
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: Ministerio de Ciencia e Innovación
  Financiación. Funds: 78.000 €
  Duración. Duration: 2010-2012
- **Código. Code:** RYC-2010-07161
  Título. Title: Medida de perfusión cerebral en patología usando la técnica de imagen por resonancia magnética
  Investigador Principal. Principal Investigator: María Asunción Pastor Muñoz
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: MICCIN - Ramón y Cajal
  Financiación. Funds: 243.626,099 €
  Duración. Duration: 2010-2015
- **Código. Code:** PI2011/04
  Título. Title: Estudio multicéntrico de biomarcadores en LCRy de neuroimagen en el continuum Enfermedad de Alzheimer preclínica - prodrómica (Estudio SIGNAL)
  Investigador Principal. Principal Investigator: Alberto Lleo
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: Sí
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups: G 504; G 511; G 507; G 502
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Intramurales
  Agencia financiadora. Funding Agency: CIBERNED
  Financiación. Funds: 140.000 €
  Duración. Duration: 2011-2013
- **Código. Code:** SAF2010-22329-C02-01
  Título. Title: Identificación de genes implicados en el espectro fenotípico de la enfermedad de Parkinson Familiar
  Investigador Principal. Principal Investigator: Pau Pastor Muñoz
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency:
  Financiación. Funds: 70.000 €
  Duración. Duration: 2010-2013

Grupo / Group

José Rodríguez Álvarez

Instituto de Neurociencias · Universidad Autónoma de Barcelona
Edificio M · Campus de Bellaterra
08193 Cerdanyola del Valles · Barcelona

jose.rodriguez@uab.es
Tél.: 935 813 861

José Rodríguez Álvarez
Profesor titular. Investigador principal / Professor. Principal Investigator

Carlos A. Saura Antolín
Profesor titular / Professor

José Aguilera Ávila
Profesor titular / Professor

Alfredo J. Miñano Molina
Investigador postdoctoral CIBERNED / Posdoctoral Researcher CIBERNED

Rut Fadó Andrés
Investigador postdoctoral / Posdoctoral Researcher

Sergi Marco Capella
Investigador predoctoral / Predoctoral Researcher

Guillem Sánchez Opazo
Investigador predoctoral / Predoctoral Researcher

Meng Cheng
Investigador predoctoral / Predoctoral Researcher

Arnaldo Parra
Investigador predoctoral / Predoctoral Researcher

Wenwen Cheng
Investigador predoctoral / Predoctoral Researcher

Elsa Martín Capella
Técnico CIBERNED / Technician CIBERNED

Actividad científica en 2011

Durante el año 2011 hemos continuado con los estudios encaminados a comprender algunos de los mecanismos moleculares que están implicados en las alteraciones cognitivas asociadas a la enfermedad de Alzheimer. Existen evidencias que sugieren que los oligómeros de Aβ (oAβ) afectan negativamente la actividad sináptica y los procesos de aprendizaje. En parte debido a la eliminación de la membrana de receptores glutamatérgicos del tipo AMPA. Sin embargo los mecanismos moleculares no eran conocidos. Es por ello que durante este año hemos continuado estudiando los efectos de las formas oligoméricas del péptido Aβ sobre la dinámica de los receptores AMPA del glutamato en la terminal sináptica. Los resultados obtenidos, nos han permitido descubrir que los oAβ afectan la fosforilación basal de las subunidades GluA1 de los receptores AMPA, produciendo un descenso de los mismos en las terminales sinápticas. La defosforilación esta mediada por la activación de la fosfatasa calcineurina. Este mecanismo provoca que los oAβ inhiban el trasiego a la membrana de estos receptores cuando se induce potenciación a largo término, un paradigma célular experimental de aprendizaje. Asimismo, hemos observado una reducción en la fosforilación de estos receptores asociada a los déficits en el aprendizaje espacial que presentan modelos transgénicos de AD. Por otro lado, hemos evaluado la importancia de los ambientes enriquecidos sobre la neurogénesis y el aprendizaje en ratones transgénicos APP Sw,Ind. Hemos podido constatar que los ratones transgénicos tienen un descenso en la neurogénesis en el hipocampo y la arborización dendrítica de las neuronas es menos que en la cepa control. Por el contrario, si exponemos durante 7 semanas a estos ratones a un ambiente enriquecido, se observa una mejoría en la memoria espacial de los ratones APP Sw,Ind que está asociada a un aumento de la neurogénesis en el hipocampo y a una recuperación en la longitud del árbol dendrítico. Estos efectos son evidentes en la capa CA3 del hipocampo. Estos resultados sugieren que la estimulación de la neurogénesis en el hipocampo puede ser un mecanismo beneficioso frente a los déficits cognitivos asociados a la enfermedad de Alzheimer.

Research activity in 2011

During 2011 we continued with the studies about the molecular mechanisms involved in cognitive impairment associated with Alzheimer's disease (AD). Several evidences suggest that Aß oligomers (oAβ) adversely affect synaptic activity and learning processes, in part, due to a reduction of AMPA-type glutamate receptors from the synaptic plasma membrane. However, the molecular mechanisms are not known. For this reason, during this year we have studied the effects of oligomeric forms of Aß peptide (oAβ) in the dynamics of AMPA glutamate receptors in the synaptic terminal. The results obtained have allowed us to discover that oAβ affect basal phosphorylation of GluA1 subunits of AMPA receptors, producing a decrease in their number in the plasma membrane. Dephosphorylation is mediated by activation of the phosphatase calcineurin. This mechanism mediates the oAβ inhibition of the transport to the membrane of these receptors induced by long term potentiation, a cellular paradigm of learning. We have also observed a reduction in the phosphorylation of these receptors associated with spatial learning deficits in transgenic models of AD. Furthermore, we assessed the importance of an enriched environment on the neurogenesis and learning in APP Sw,Ind transgenic mice. We have observed that the transgenic mice have a decreased hippocampal neurogenesis and that the dendritic arborization of neurons is lower than in the control animals. Conversely, if during 7 weeks we expose the APP Sw,Ind mice to an enriched environment, an improvement in spatial memory is observed. This improvement is associated with an increase in neurogenesis and a recovery in the length of the dendritic trees. These results suggest that stimulation of neurogenesis in the hippocampus may be a beneficial mechanism against the cognitive deficits associated with Alzheimer's disease.

Palabras clave

Enfermedad de Alzheimer, Memoria, Señalización intracelular, Regulación génica, Muerte neuronal, Receptores de glutamato, CREB, Sinapsis

Key words

Alzheimer disease, Memory, Intracellular signaling, Gene regulation, Neuronal death, Glutamate receptors, CREB, Synapses

Publicaciones 2011 / Publications 2011

- Saura CA, Servian-Morilla E, Scholl FG. Presenilin/gamma-secretase regulates neurexin processing at synapses. PLoS One. 2011;6(4):e19430.
- Valero J, Espana J, Parra-Damas A, Martin E, Rodriguez-Álvarez J, Saura CA. Short-term environmental enrichment rescues adult neurogenesis and memory deficits in APP(Sw,Ind) transgenic mice. PLoS One. 2011 Feb;6(2):e16832.
- Minano-Molina AJ, Espana J, Martin E, Barneda-Zahonero B, Fado R, Sole M, et al. 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.
- Badiola N, Penas C, Minano-Molina A, Barneda-Zahonero B, Fado R, Sanchez-Opazo G, et al. 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.
- Lleo A, Saura CA. γ-secretase substrates and their implications for drug development in Alzheimer's disease. Curr Top Med Chem. 2011;11(12):1513-27.

Proyectos de investigación / Research projects

- **Código. Code:** 2009 SGR 1231
  Título. Title: Mecanismes de supervivencia celular
  Investigador Principal. Principal Investigator: José Rodríguez Álvarez
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: CCAA
  Agencia financiadora. Funding Agency: Agència de Gestio d'Ajuts Uiversitaris i de Recerca (AGAUR)
  Financiación. Funds: 46.800 €
  Duración. Duration: 2009-2012
- **Código. Code:** SAF2008-01904
  Título. Title: Neuroprotección en la isquemia cerebral por inhibición de la señalización mediada por receptores de muerte
  Investigador Principal. Principal Investigator: José Rodríguez Álvarez
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: Ministerio de Ciencia e Innovación
  Financiación. Funds: 181.500 €
  Duración. Duration: 2009-2011
- **Código. Code:** FP7-2000611
  Título. Title: Mechanisms of memory loss in Alzheimer's disease:underlying mechanisms and therapeutic targets (MEMOSAD)
  Investigador Principal. Principal Investigator: José Rodríguez Álvarez
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Internacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: European Union
  Financiación. Funds: 240.000 €
  Duración. Duration: 2008-2011
- **Código. Code:** RD06/0026/1009
  Título. Title: Retics RENEVAS
  Investigador Principal. Principal Investigator: José Rodríguez Álvarez
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: Ministerio de Ciencia e Innovación
  Financiación. Funds: 27.600 €
  Duración. Duration: 2009-2012
- **Código. Code:** SAF2010-20925
  Título. Title: Análisis del transcriptoma en ratones transgénicos en la enfermedad de Alzheimer
  Investigador Principal. Principal Investigator: José Rodríguez Álvarez
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: MCIN
  Financiación. Funds: 205.700 €
  Duración. Duration: 2011-2013
- **Código. Code:** PI2010/08
  Título. Title: Activación glial en el proceso neuroinflamatorio: una potencial diana terapéutica para la enfermedad de Alzheimer
  Investigador Principal. Principal Investigator: Francisco Javier Vitorica Ferrández
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: Sí
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups: G 411; G 415; G 406; G 409
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Intramurales
  Agencia financiadora. Funding Agency: CIBERNED
  Financiación. Funds: 375.000 €
  Duración. Duration: 2010-2013

programa 1
program 1

Grupo / Group

Javier Sáez Valero

Instituto de Neurociencias de Alicante
Universidad Miguel Hernández-CSIC
Av. Ramón y Cajal, s/n · 03550 Sant Joan d'Alacant

j.saez@umh.es
Tél.: 965 919 580
Fax: 965 919 561

Javier Sáez Valero
Investigador principal / Principal Investigator
María Salud García Ayllón
Investigador postdoctoral / Posdoctoral Researcher
Inmaculada Cuchillo Ibáñez
Investigador postdoctoral / Posdoctoral Researcher
Jordi Alom Poveda
Investigador postdoctoral / Posdoctoral Researcher
Valeria Balmaceda Valdez
Investigador predoctoral / Predoctoral Researcher
María Letizia Campanari
Investigador postdoctoral / Posdoctoral Researcher

Actividad científica en 2011

Nuestro interés es el estudio de la enfermedad de Alzheimer (EA). Estamos comprometidos en la comprensión de los principales mecanismos alterados en la patología de la EA y en especial en la interrelación entre ellos.

En el 2011 hemos publicado hallazgos que inciden en la relación de la proteína acetilcolinesterasa (AChE), enzima clave del sistema colinérgico especialmente afectado en la EA y objeto de las terapias paliativas para la misma, con los elementos clave de la EA, el metabolismo β-amiloide y la hiperfosforilación anómala de tau.

Hemos establecido una relación entre la AChE y la expresión alterada de presenilina 1 (PS1), enzima clave en el procesamiento amiloidogénico del precursor β-amiloide. Estas evidencias apuntan a una estrecha relación entre el metabolismo β-amiloide y la proteína AChE con implicaciones que van desde la patología a la terapia (resultados contenidos en el manuscrito publicado en la revista *Neurobiol Aging "Changes in acetylcholinesterase expression are associated with altered presenilin-1 levels"*).

El otro efector del Alzheimer, la especies hiperfosforiladas de la proteína tau (P-tau), también se han demostrado eficaces modulando los niveles de AChE (ver el artículo publicado en *Neurobiol Aging "Altered expression of brain acetylcholinesterase in FTDP-17 human tau transgenic mice"*). Nuestra investigación indica que esta proteína, AChE, puede participar en mucha mayor medida de la imaginada en los procesos patológicos que se desencadenan en el Alzheimer, formando parte de los bucles viciosos que envuelven Aβ y P-tau. La elucidación de los mecanismos relacionados con estos cambios podría colaborar en el esclarecimiento del significado fisiopatológico de los cambios de AChE en el cerebro de EA y en el diseño de terapias más efectivas (revisado en *Front Mol Neurosci "Revisiting the role of acetylcholinesterase in Alzheimer's disease: cross-talk with P-tau and β-amyloid"*).

Nuestras investigaciones en la glicoproteína Reelina, un proteoglicano de matriz extracelular con funciones en la modulación de función sináptica y plasticidad en cerebro adulto, también avanzan, especialmente en el entorno colaborativo del CIBERNED. Tras demostrar la expresión alterada de Reelina en la EA, centramos nuestros esfuerzos en describir la relación de Reelina como "puente" entre el β-amiloide (molécula que altera su expresión) y la fosforilación anómala de tau (proceso modulado por la cascada de señalización de la Reelina).

En el aspecto diagnóstico estamos desarrollando protocolos de determinaciones de glicoformas de proteínas que mejoran la sensibilidad y especificidad para el diagnóstico del Alzheimer y que constituyen la base de la patente "Método para determinar la enfermedad de Alzheimer mediante la detección de glicoproteínas portadoras del glicoepítopo HNK-1" (P201130290).

Research activity in 2011

Our scientific interest is focus in Alzheimer's disease (AD) research. We aim to clarify the pathological mechanisms behind these diseases, and especially the relationship between the major AD effectors and other key brain proteins.

In 2011, we have published our recent finding regarding the cross-talk between acetylcholinesterase (AChE), a key cholinergic enzyme particularly affected in the AD brain and target of the current AD therapy, and the major AD effectors, the β-amyloid protein (Aβ) and the abnormally hyperphosphorylated tau (P-tau).

We have identified presenilin-1 (PS1), the active component of the γ-secretase proteolytic complex of the β-amyloid protein precursor, as an interacting protein of AChE, provide insight into cholinergic-amyloid interrelationships (published in Neurobiol Aging "Changes in acetylcholinesterase expression are associated with altered presenilin-1 levels").

Recently, we have also showed, for the first time, that P-tau can trigger an increase in AChE expression (see the paper published in Neurobiol Aging "Altered expression of brain acetylcholinesterase in FTDP-17 human tau transgenic mice"). Altogether, our data suggest the potential participation of AChE in vicious cycles involving Aβ and P-tau. Elucidation of the mechanisms involved in these changes will be useful for understanding the physiological and pathological relevance of altered AChE expression in the AD brain and into the design of pharmacological intervention (reviewed in Front Mol Neurosci "Revisiting the role of acetylcholinesterase in Alzheimer's disease: cross-talk with P-tau and β-amyloid").

In addition, and in the context of a CIBERNED collaborative project, we follow up our research in Reelin a glycoprotein that modulates synaptic function and plasticity in the mature brain, thereby favouring memory formation. After describing an altered expression pattern of Reelin in AD, our effort is to demonstrate a novel mechanism by which β-amyloid regulates Reelin expression, thereby influencing its signalling cascade that ultimately controls tau phosphorylation.

Furthermore, we evaluate the diagnostic potential and methodological approaches for analysis of particular glycoforms of proteins, which improve sensitivity and specificity of the biomarkers, constituting the patent en**title**d "Method for the detection of Alzheimer's disease based in the detection of glycoproteins carrying the glycoepitope HNK-1" (P201130290).

Palabras clave

Alzheimer, Reelina, P-tau, GSK3, Acetilcolinesterasa, Presenilina 1, β-amiloide, Glicosilación, Biomarcador

Key words

Alzheimer, Reelin, P-tau, GSK3, Acetylcholinesterase, Presenilin 1, β-amyloid, Glycosylation, Biomarker

Publicaciones 2011 / Publications 2011

- Garcia-Ayllon MS, Small DH, Avila J, Saez-Valero J. Revisiting the role of acetylcholinesterase in Alzheimer's disease: cross-talk with P-tau and β-amyloid. Frontiers in Molecular Neuroscience. 2011;4:22.

Proyectos de investigación / Research projects

- **Código. Code:** -
  Título. Title: Interacción de presenilina-1 con acetilcolinesterasa en cerebro humano y su implicación en la demencia de Alzheimer
  Investigador Principal. Principal Investigator: Javier Sáez Valero
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: Fundación CIEN - Fundación Reina Sofía
  Financiación. Funds: 129.999 €
  Duración. Duration: 2008-2011
- **Código. Code:** PS09/00684
  Título. Title: Influencia del beta-amiloide en la expresión y procesamiento de Reelina en la enfermedad de Alzheimer
  Investigador Principal. Principal Investigator: Javier Sáez Valero
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: FIS, ISC-III
  Financiación. Funds: 120.394 €
  Duración. Duration: 2010-2012
- **Código. Code:** SOE1/P1/F169
  Título. Title: Establishing Links to Augment Research in Europe with Network in Sudoe (ELIARE NETWORK SUDOE)
  Investigador Principal. Principal Investigator: Javier Sáez Valero
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Europeo
  Agencia financiadora. Funding Agency: Comisión Europea, Programa de Cooperación Territorial Espacio Sudoeste Europeo 2009-2012
  Financiación. Funds: 99.999,996 €
  Duración. Duration: 2010-2012
- **Código. Code:** AC621
  Título. Title: Elucidation of the post-translational modification of acetylcholinesterase: Functional role of glycosylation in the assembly of PRiMA-linked tetrameric globular acetylcholinesterase (G4 AChE)
  Investigador Principal. Principal Investigator: Javier Sáez Valero
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Internacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: Proyectos Conjuntos CSIC – RGC (Hong Kong)
  Financiación. Funds: 4.500 €
  Duración. Duration: 2011
- **Código. Code:** AC618
  Título. Title: ADPATH, Major key players in Alzheimer's disease - what is wrong?
  Investigador Principal. Principal Investigator: Javier Sáez Valero
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: Sí
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups: G 407; G 509; G 503
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Europeo
  Agencia financiadora. Funding Agency: Comisión Europea. HEALTH.2011.2.1.1-2: Proteins and their interactions in health and disease
  Financiación. Funds:
  Duración. Duration: 2011
- **Código. Code:** AC622
  Título. Title: REMINDER: pREdictive MINing platform for Detection of Early AlzheimeR diagnostic markers to
  Investigador Principal. Principal Investigator: Javier Sáez Valero
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: Sí

Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups: G 407; G 509
Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
Tipo. Type: Europeo
Agencia financiadora. Funding Agency: Comisión Europea. Small or medium-scale focused research project (STREP), FP7-ICT-2011-7
Financiación. Funds:
Duración. Duration: 2011

- **Código. Code:** PI2010/07
  Título. Title: Reelina y GSK3 como dianas terapéuticas en la enfermedad de Alzheimer
  Investigador Principal. Principal Investigator: Jesús Ávila de Grado
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: Sí
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups: G 401; G 403; G 113; G 407; G 408; G 410
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Intramurales
  Agencia financiadora. Funding Agency: CIBERNED
  Financiación. Funds: 540.000 €
  Duración. Duration: 2010-2013

programa 1
program 1

Grupo / Group

Eduardo Soriano García

Calle Baldiri Reixac 10-12 · 08028 Barcelona

eduardo.soriano@irbbarcelona.org
Tél.: 934 037 117
Fax: 934 037 116

Eduardo Soriano García
Catedrático. Investigador principal / Full Professor, Principal Investigator

Marta Pascual Sánchez
Associate Professor, Investigator

Jesús Maríano Ureña Bares
Associate Professor, Investigator

Ferrán Burgaya Márquez
Associate Professor, Investigator

Catia Marlene Martins Teixeira
Investigador posdoctoral / Postdoctoral Researcher

Lluís Pujadas Puigdomènech
Investigador posdoctoral / Postdoctoral Researcher

Fausto Alexánder Ulloa Darquea
Investigador posdoctoral / Postdoctoral Researcher

Ramón Martínez Mármol
Investigador posdoctoral / Postdoctoral Researcher

Oriol Ros Torres
Investigador predocotral / Predoctoral Researcher

Román Serrat Reñe
Investigador predocotral / Predoctoral Researcher

María del Mar Masdeu Camara
Investigador predocotral / Predoctoral Researcher

Serena Mirra
Investigador predocotral / Predoctoral Researcher

Sara Esmeralda Rubio Abejón
Investigador predocotral / Predoctoral Researcher

Daniela Rossi
Investigador predocotral / Predoctoral Researcher

Núria Masachs Janoher
Investigador predocotral / Predoctoral Researcher

Beatriz García García
Investigador predocotral / Predoctoral Researcher

Pablo Barrecheguren Manero
Investigador predocotral / Predoctoral Researcher

Antoni Parcerisas Mosqueda
Investigador predocotral / Predoctoral Researcher

Carles Bosch Piñol
Investigador predocotral / Predoctoral Researcher

Giulia Fuschini
Investigador predocotral / Predoctoral Researcher

Ashraf Muhaisen
Técnico Superior / Senior Technician

Guillermo López Doménech
Técnico laboratorio / Laboratory Technician

María Rosa Andrés Ventura
Técnico laboratorio / Laboratory Technician

Lucas Brunso Welker
Técnico laboratorio / Laboratory Technician

Jan Vara
Administrativo / Administrative

Actividad científica en 2011

La remodelación sináptica y la neurogénesis adulta son procesos de plasticidad bien caracterizados, semejantes a los eventos del desarrollo neuronal. Nuestro grupo tiene la hipótesis de que los procesos de plasticidad en adultos pueden estar controlados por genes cruciales de desarrollo. La Reelina es una proteína extracelular esencial para la migración neuronal y la maduración sináptica. Aquí proponemos modelos *in vitro* e *in vivo* de señalización de Reelina para determinar las funciones de esta proteína en la plasticidad neuronal adulta y así estudiar su implicación en la patogénesis de las enfermedades neurológicas y mentales. Hasta la actualidad hemos llevado a cabo los siguientes logros: a) Hemos determinado la función de Reelina en la neurogénesis adulta y en la integración funcional de las neuronas generadas en adultos. b) Hemos determinado el papel de la Reelina en la plasticidad sináptica y en la remodelación sináptica de adultos. c) Hemos identificado las redes específicas genéticas y moleculares subyacentes de Reelina dependiente en estos eventos. d) Hemos establecido la función de la Reelina en la formación de dos características patológicas de la enfermedad del Alzheimer (EA): los depósitos de amiloide y ovillos neurofibrilares intracelulares. e) Hemos determinado que la Reelina tiene un papel protector en los trastornos del estado de ánimo y la adicción.

Research activity in 2011

Synaptic remodeling and adult neurogenesis plasticity processes are well characterized, and are similar to those ocurring during development. Our group has hypothesized that the processes of plasticity in adults may be controlled by genes crucial to development. Reelin is an extracellular protein essential for neuronal migration and synaptic maturation. Here we propose Reelin signaling models in vitro and in vivo to determine the roles of this protein in adult neuronal plasticity and to study its role in the pathogenesis of neurological diseases and mental. To date we have carried out the following achievements: a) we have determined the role of Reelin in adult neurogenesis and functional integration of neurons generated in adults. b) We have determined the role of Reelin in synaptic plasticity and synaptic remodeling in the adult. c) We have identified the specific genetic and molecular networks underlying these events dependent on Reelin. d) We have established the role of Reelin in the formation of two pathological features of Alzheimer disease (AD) amyloid deposits and intracellular neurofibrillary tangles. e) We have determined that the Reelin has a protective role in mood disorders and addiction.

Palabras clave

Reelina, Plasticidad sináptica, Remodelación sináptica, Neurogenésis adulta

Key words

Reelin, Synaptic plasticity, Synaptic remodeling, Adult neurogenesis

Publicaciones 2011 / Publications 2011

- Cotrufo T, Pérez-Branguli F, Muhaisen A, Ros O, Andres R, Baeriswyl T, et al. A signaling mechanism coupling netrin-1/deleted in colorectal cancer chemoattraction to SNARE-mediated exocytosis in axonal growth cones. J Neurosci. 2011 Oct 12;31(41):14463-80.
- Llorens-Martin M, Lopez-Domenech G, Soriano E, Avila J. GSK3β Is Involved in the Relief of Mitochondria Pausing in a Tau-Dependent Manner. PLoS One. 2011;6(11):e27686.
- Valles-Ortega J, Duran J, Garcia-Rocha M, Bosch C, Saez I, Pujadas L, et al. Neurodegeneration and functional impairments associated with glycogen synthase accumulation in a mouse model of Lafora disease. EMBO Mol Med. 2011 Nov;3(11):667-81.
- Teixeira CM, Martin ED, Sahun I, Masachs N, Pujadas L, Corvelo A, et al. Overexpression of Reelin prevents the manifestation of behavioral phenotypes related to schizophrenia and bipolar disorder. Neuropsychopharmacology. 2011 Nov;36(12):2395-405.
- Courtès S, Vernerey J, Pujadas L, Magalon K, Cremer H, Soriano E, et al. Reelin controls progenitor cell migration in the healthy and pathological adult mouse brain. PLoS One. 2011;6(5):e20430.
- Rubio SE, Martinez A, Chauvet S, Mann F, Soriano E, Pascual M. Semaphorin 3C is not required for the establishment and target specificity of the GABAergic septohippocampal pathway in vitro. Eur J Neurosci. 2011 Dec;34(12):1923-33.
- Soriano E, Rossi D, Pujadas L. The Yin and Yang of the Reeling Siganlling Pathway in Alzheimer's disease Pathology. In RSC Drug Discovery Series. 2011;6:39-51. ISBN:978-1-84973-275-8.

Proyectos de investigación / Research projects

- **Código. Code:** BFU2008-03980
  Título. Title: Identificación y función de nuevos genes implicados en desarrollo y plasticidad neuronal
  Investigador Principal. Principal Investigator: Eduardo Soriano
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: Ministerio de Ciencia y Tecnología
  Financiación. Funds: 875.000 €
  Duración. Duration: 2009-2013
- **Código. Code:** 2009 SGR 1017
  Título. Title: Support to Research Groups Established in Catalonia
  Investigador Principal. Principal Investigator: Eduardo Soriano
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Otros
  Agencia financiadora. Funding Agency: AGAUR
  Financiación. Funds: 49.920 €
  Duración. Duration: 2009- 013
- **Código. Code:** PI081891
  Título. Title: Desarrollo y maduración de la conexión septohipocámpica, implicaciones en la enfermedad de Alzheimer
  Investigador Principal. Principal Investigator: Marta Pascual Sánchez
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: Ministerio de Sanidad y Consumo (ISCIII)
  Financiación. Funds: 172.500 €
  Duración. Duration: 2009-2011
- **Código. Code:** AC596
  Título. Title: Papel Protector de la Reelina en trastornos de adicción: Identificación de los mecanismos moleculares involucrados en la protección de la Reelina
  Investigador Principal. Principal Investigator: Eduardo Soriano
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: Ministerio de Sanidad y Política Social e Igualdad
  Financiación. Funds: 86.086 €
  Duración. Duration: 2010-2013
- **Código. Code:** PI10/01750
  Título. Title: Participación de la tirosina quinasa Ack1 en patologías neurodegenerativas y sinaptogénesis
  Investigador Principal. Principal Investigator: Jesus Urena Bares
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: Instituto de Salud Carlos III
  Financiación. Funds: 93.000 €
  Duración. Duration: 2011-2013
- **Código. Code:** 209/2011
  Título. Title: Efecto protector de la Reelina en la enfermedad Alzheimer
  Investigador Principal. Principal Investigator: Eduardo Soriano
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: Instituto de Mayores y Servicios Sociales
  Financiación. Funds: 41.000 €
  Duración. Duration: 2011-2012
- **Código. Code:** SAF2011-13232-E
  Título. Title: Generation and functional analyses of transgenic knock-down mice for the Armcx genes
  Investigador Principal. Principal Investigator: Eduardo Soriano
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: Ministerio de Ciencia y Tecnología - Proyectos I+D
  Financiación. Funds: 30.000 €
  Duración. Duration: 2011-2012
- **Código. Code:** PI2010/07
  Título. Title: Reelina y GSK3 como dianas terapéuticas en la enfermedad de Alzheimer
  Investigador Principal. Principal Investigator: Jesús Ávila de Grado
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: Sí
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups: G 401; G 403; G 113; G 407; G 408; G 410
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Intramurales
  Agencia financiadora. Funding Agency: CIBERNED
  Financiación. Funds: 540.000 €
  Duración. Duration: 2010-2013

Tesis doctorales / PhD dissertations

- **Autor. Author**: Giulia Fuschini
  Título. Title: Papel de la proteína Sintaxina1 en el crecimiento axonal mediado por Neurotrofina
  Fecha. Date: 28 octubre 2011
  Director. Director: Eduardo Soriano García

programa 1
program 1

Grupo / Group

Ignacio Torres Alemán

Instituto Cajal
Avda. Dr. Arce 37 · Madrid

torres@cajal.csic.es
Tél.: 915 854 723
Fax: 915 854 754

Ignacio Torres Alemán
Profesor de Investigación CSIC e Investigador principal / Full Professor, CSIC and Principal Investigator

Ana M. Fernández García
Investigadora "Ramón y Cajal" / "Ramón y Cajal" Scientist

Laura Genis
Investigadora Postodctoral / Postdoctoral Fellow

Carolina Franco
Investigadora Predoctoral / PhD student

Ángel Trueba
Investigador Predoctoral / PhD student

Edwin Hernández
Investigador Predoctoral / PhD student

Miguel García
Técnico de laboratorio / Lab Technician

Mª Dolores Guinea Esquerdo
Técnico de laboratorio / Lab Technician

Amalia Roth
Andrea Santi
Víctor Munive
Ahmed Shabana
Manuel Domínguez

Actividad científica en 2011

El laboratorio estudia el papel de los IGFs en el cerebro adulto. Consideramos que estos factores nos ayudarán a conocer los mecanismos fisiológicos de neuroprotección con el fin de imitarlos o potenciarlos con nuevos compuestos terapéuticos. Desde esta perspectiva el laboratorio ha descrito nuevos mecanismos de neuroprotección así como nuevas dianas terapéuticas para enfermedades neurodegenerativas. Nuestro trabajo nos permite proponer que una pérdida de actividad IGF a nivel del cerebro debido al desarrollo de resistencia o deficiencia subyace a muchos tipos, si no todos, de problemas neurodegenerativos. En este sentido consideramos que en particular la demencia de Alzheimer puede iniciarse por deterioro de la función IGF cerebral. Un aporte original del laboratorio que consideramos puede ser fundamental para la neurobiología de este factor y probablemente de otros, es la observación de que el IGF-I sanguíneo puede entrar al cerebro tanto de forma tónica como regulada. En la actualidad estamos centrados en describir las rutas que regulan la relación entre IGF-I cerebral y sistémico por sus importantes consecuencias funcionales. Nuestro trabajo ha dado origen a nuevos enfoques terapéuticos para enfermedades como la ataxia cerebelosa o la demencia de Alzheimer incluyendo un sistema de diagnostico precoz del AD. Los estudios pre-clínicos y clínicos desarrollados hasta la fecha son prometedores.

Research activity in 2011

The lab studies the role of IGFs in the adult brain. We consider these growth factor as prototype neuroprotective signals. As such, they may help gain greater insight in neuroprotective processes, eventually allowing us to mimic/stimulate them with novel therapeutics. Using this approach we have found new mechanisms of neuroprotection as well as new therapeutic targets for neurodegenerative illnesses. Importantly, our work led us to propose that loss of IGF input to the brain due to resistant or deficient states underlies many, if not all, neurodegenerative processes. We consider in particular very likely that Alzheimer´s disease is triggered by loss of brain IGF function. A novel finding that we consider of great relevance in furthering our understanding of the neurobiogy of this growth factor is that blood-borne IGF-I enters into the brain through tonic and regulated pathways. We are currently analyzing the pathways that regulate functional interactions between brain and systemic IGF-I. Our work has led to new therapeutic approaches for diseases such as cerebellar ataxia or Alzheimer´s dementia and more recently to an early diagnosis tool for this disease. Positive pre-clinical data together with ongoing clinical studies are encouraging.

Palabras clave

Papel de los IGF en plasticidad neural y enfermedades degenerativas, Dianas terapéuticas en enfermedades neurodegenerativas, Envejecimiento cerebral y función intelectual, Barrera hematoencefálica

Key words

Role of Insulin like growth factors in neuronal plasticity and degenerative diseases, Therapeutic targets in neurodegeneration, The aging brain and cognition, Blood brain barriers

Publicaciones 2011 / Publications 2011

- Viota JL, Rudzka K, Trueba A, Torres-Aleman I, Delgado AV. Electrophoretic characterization of insulin growth factor (IGF-1) functionalized magnetic nanoparticles. Langmuir. 2011 May;27(10):6426-32.
- Piriz J, Muller A, Trejo JL, Torres-Aleman I. IGF-I and the aging mammalian brain. Exp Gerontol. 2011 Feb;46(2-3):96-9.
- Muller AP, Fernandez AM, Haas C, Zimmer E, Portela LV, Torres-Aleman I. Reduced brain insulin-like growth factor I function during aging. Mol Cell Neurosci. 2011;49(1):9-1.
- Saute JA, da Silva AC, Muller AP, Hansel G, de Mello AS, Maeda F, et al. Serum insulin-like system alterations in patients with spinocerebellar ataxia type 3. Mov Disord. 2011;26(4):731-5.
- Arpa J, Sanz-Gallego I, Medina-Baez J, Portela LV, Jardim LB, Torres-Aleman I, et al. Subcutaneous insulin-like growth factor-1 treatment in spinocerebellar ataxias: an open label clinical trial. Mov Disorders. 2011;26(2):358-9.
- Diaz-Hernandez JI, Gomez-Villafuertes R, Leon-Otegui M, Hontecillas-Prieto L, Del Puerto A, Trejo JL, et al. In vivo P2X7 inhibition reduces amyloid plaques in Alzheimer's disease through GSK3β and secretases. Neurobiol Aging. 2011 Nov 1; [Epub ahead of print].
- Fernandez AM, Jimenez S, Mecha M, Davila D, Guaza C, Vitorica J, et al. Regulation of the phosphatase calcineurin by insulin-like growth factor I unveils a key role of astrocytes in Alzheimer's pathology. Mol Psychiatry. 2011 Oct 18; [Epub ahead of print].

Proyectos de investigación / Research projects

- **Código. Code:** AC56
  Título. Title: Diagnóstico temprano de la demencia de Alzheimer
  Investigador Principal. Principal Investigator: Ignacio Torres Alemán
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: Ministerio de Ciencia - Explora
  Financiación. Funds: 60.000 €
  Duración. Duration: 2010-2011
- **Código. Code:** AC471
  Título. Title: Evaluación compuestos nicotínicos en ataxia
  Investigador Principal. Principal Investigator: Ignacio Torres Alemán
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Internacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: Novartis Pharma, Basel
  Financiación. Funds: 19.990 €
  Duración. Duration: 2010-2011
- **Código. Code:** SAF2010-17036
  Título. Title: Regulación de la entrada de IGF-I al cerebro
  Investigador Principal. Principal Investigator: Ignacio Torres Alemán
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: Ministerio Ciencia. Plan Nacional
  Financiación. Funds: 312 €
  Duración. Duration: 2011-2013
- **Código. Code:** PD201_BMD2231
  Título. Title: Signalling networks and effector pathways in models of neurodegenerative diseases
  Investigador Principal. Principal Investigator: José González Castaño
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: Sí
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups: G 104; G 401; G 111; G 409; G 412
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: Sí (CIBERER)
  Tipo. Type: CCAA
  Agencia financiadora. Funding Agency: Comunidad de Madrid
  Financiación. Funds: 521.191 €
  Duración. Duration: 2011
- **Código. Code:** PI2010/08
  Título. Title: Activación glial en el proceso neuroinflamatorio: una potencial diana terapéutica para la enfermedad de Alzheimer
  Investigador Principal. Principal Investigator: Francisco Javier Vitorica Ferrández
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: Sí
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups: G 411; G 415; G 406; G 409
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: CIBERER
  Tipo. Type: Intramurales
  Agencia financiadora. Funding Agency: CIBERNED
  Financiación. Funds: 375.000 €
  Duración. Duration: 2010-2013

Grupo / Group

Ramón Trullás Oliva

Unidad de Neurobiología
IIBB-CSIC · IDIBAPS
c/ Rosselló 161, 7ª Planta · Habitación 711 · 08036 Barcelona

ramon.trullas@iibb.csic.es
Tél.: 659 696 187
Fax: 933 638 301

Ramón Trullás Oliva
Profesor de Investigación del CSIC. Investigador principal / CSIC Research Professor. Principal Investigator

Nicole Mahy
Catedrático de Bioquímica / Professor of Biochemistry

Manuel Rodríguez
Profesor ayudante / Assistant Professor

Petar Podlesniy
Investigador postdoctoral / Postdoctoral Researcher

Joana Figueiró Silva
Becaria predoctoral / PhD student

Nuria Serra
Técnico / Technician

Actividad científica en 2011

Los experimentos realizados durante el último año están estructurados en dos líneas de investigación: 1) Mecanismos moleculares de neurodegeneración causada por la Pentraxina Neuronal 1 (NP1) en modelos de la enfermedad de Alzheimer, y 2) Búsqueda de nuevos biomarcadores para la detección precoz de la enfermedad de Alzheimer en su fase preclínica. Los resultados obtenidos demuestran que la fragmentación mitocondrial que ocurre durante el proceso neurodegenerativo está causada por NP1. Además, hemos confirmado que NP1 regula el transporte de mitocondrias hacia las terminales sinápticas y que este efecto sucede por un mecanismo que es independiente de la proteína pro-apoptótica BAX. Estos resultados apoyan la hipótesis que la regulación de la expresión de NP1 puede ser un objetivo eficaz de intervención terapéutica para impedir la neurodegeneración en la enfermedad de Alzheimer. Por otro lado, hemos desarrollado un nuevo método de análisis por proteómica diferencial mediante el cual hemos analizado muestras de líquido cefalorraquídeo de sujetos en el estadio preclínico de la enfermedad de Alzheimer y también muestras de portadores pre-sintomáticos de mutaciones patógenas en PSEN1 y las hemos comparado con muestras de pacientes diagnosticados con la enfermedad de Alzheimer. Los resultados nos han permitido establecer un perfil de niveles de proteínas en el líquido cefalorraquídeo que permite el diagnóstico preclínico de la enfermedad de Alzheimer.

Research activity in 2011

Experiments performed over the past year are structured into two lines of research: 1) Molecular mechanisms of neurodegeneration caused by Neuronal pentraxin 1 (NP1) in models of Alzheimer's disease, and 2) Search for new biomarkers for the early detection of Alzheimer's disease in its preclinical phase. The results obtained show that mitochondrial fragmentation which occurs during the neurodegenerative process is caused by NP1. Furthermore, we confirmed that NP1 regulates the transport of mitochondria into the synaptic terminals and that this effect occurs by a mechanism that is independent of the pro-apoptotic BAX protein. These results support the hypothesis that the regulation of expression of NP1 can be an effective target for therapeutic intervention to prevent neurodegeneration in Alzheimer's disease. On the other hand, we have developed a new method of differential proteomic analysis in which we analyzed CSF samples of subjects in the preclinical stage of Alzheimer's disease and also samples of pre-symptomatic carriers of PSEN1 pathogenic mutations and compared them with samples from patients diagnosed with Alzheimer's disease. The results allowed us to establish a protein level profile in the cerebrospinal fluid that allows preclinical diagnosis of Alzheimer's disease.

Palabras clave

Neurodegeneración Sináptica, Biomarcadores, Apoptosis, Dinámica Mitocondrial, Transporte Mitocondrial en neurodegeneración, Muerte neuronal, Pentraxinas Neuronales, Mecanismos moleculares de la enfermedad de Alzheimer

Key words

Synaptic Neurodegeneration, Alzheimer's Disease Biomarkers, Apoptosis, Mitochondrial dynamics, Mitochondrial transport in neurodegeneration, Neuronal Death, Neuronal Pentraxins, Molecular mechanisms of Alzheimer's disease

Publicaciones 2011 / Publications 2011

- Virgili N, Espinosa-Parrilla JF, Mancera P, Pasten-Zamorano A, Gimeno-Bayon J, Rodriguez MJ, et al. Oral administration of the KATP channel opener diazoxide ameliorates disease progression in a murine model of multiple sclerosis. J Neuroinflammation. 2011 Nov 2;8(1):149.
- Minano-Molina AJ, Espana J, Martin E, Barneda-Zahonero B, Fado R, Sole M, et al. 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.

Proyectos de investigación / Research projects

- **Código. Code:** 2009SGR1380
  Título. Title: Grupos de Investigación consolidados
  Investigador Principal. Principal Investigator: Nicole Mahy
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: CCAA
  Agencia financiadora. Funding Agency: Generalitat de Catalunya
  Financiación. Funds: 45.760 €
  Duración. Duration: 2009-2012
- **Código. Code:** SAF2008-03514
  Título. Title: Regulación de proteínas sinápticas por la pentraxina neuronal y disfunción sináptica en modelos de alzheimer.
  Investigador Principal. Principal Investigator: Ramón Trullás Oliva
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: Ministerio de Ciencia e Innovación
  Financiación. Funds: 229.900,005 €
  Duración. Duration: 2008-2011
- **Código. Code:** SAF2008-01902
  Título. Title: Potenciación de la neurogénesis mediante la modulación de la actividad microglial
  Investigador Principal. Principal Investigator: Manuel Rodríguez Allue
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: Ministerio de Ciencia e Innovación
  Financiación. Funds: 102.850,003 €
  Duración. Duration: 2008-2011
- **Código. Code:** IPT-010000-2010-35
  Título. Title: Nuevas aproximaciones terapéuticas para la Esclerosis Múltiple y la Esclerosis Lateral Amiotrófica: efectos modificadores de la enfermedad y neuroprotección
  Investigador Principal. Principal Investigator: Nicole Mahy
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: Ministerio de Ciencia e Innovación. Programa Nacional de Biotecnología
  Financiación. Funds: 206.500 €
  Duración. Duration: 2010-2012
- **Código. Code:** SAF2011-23550
  Título. Title: Mechanisms of synapse elimination and mitochondrial dynamics in neurodegeneration: role of Neuronal Pentraxin 1
  Investigador Principal. Principal Investigator: Ramón Trullás Oliva
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: MICINN
  Financiación. Funds: 149.999,999 €
  Duración. Duration: 2011-2014
- **Código. Code:** PI2010/07
  Título. Title: Reelina y GSK3 como dianas terapéuticas en la enfermedad de Alzheimer
  Investigador Principal. Principal Investigator: Jesús Ávila de Grado
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: Sí
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups: G 401; G 403; G 113; G 407; G 408; G 410
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Intramurales
  Agencia financiadora. Funding Agency: CIBERNED
  Financiación. Funds: 540.000 €
  Duración. Duration: 2010-2013

Grupo / Group

Fernando Valdivieso Amate

mjbullido@cbm.uam.es
Tél.: 911 964 567
Fax: 911 964 420

Fernando Valdivieso Amate
Investigador principal / Principal Investigator

María Jesús Bullido
Investigador principal / Principal Investigator

Ana Frank García
Investigador / Researcher

Jesús Aldudo Soto
Investigador CIBERNED / Researcher CIBERNED

María Recuero Vicente
Investigador CIBERNED / Researcher CIBERNED

Isabel Sastre Merlínr
Técnico / Technician

Diego Muñoz Santos
Becario predoctoral / PhD student

Actividad científica en 2011

Durante el año 2011, hemos continuado el análisis genómico de los modelos neuronales de la enfermedad de Alzheimer (EA) desarrollados previamente, identificando varios genes candidatos para estudios de asociación genética. Actualmente estamos centrados en genes cuya expresión se modula por el virus HSV-1 sólo cuando la infección se induce en presencia de estrés oxidativo, ya que ésta sería la situación más aproximada a la infección durante el envejecimiento; interesantemente, los genes modulados señalan a la inflamación mediada por citocinas como la función más enriquecida, lo que concuerda muy bien con las conclusiones de los recientes estudios de asociación genómica (GWAs) para la EA y sugiere que HSV-1 podría participar en la patogénesis.

El estudio de los mecanismos de degeneración asociados a la infección en este modelo nos ha mostrado que HSV-1 modula la autofagia, induciendo la acumulación de vesículas autofágicas (AVs) como consecuencia de un defecto en su fusión con el lisosoma, e induciendo una respuesta autofágica nuclear que podría participar en la presentación de antígenos virales por el MHC de clase I. Tras la infección, el péptido Aβ se acumula en las AVs, en un proceso que implica a la vía endosomal, y se producen también cambios en la fosforilación y localización subcelular de la proteína asociada a microtúbulos tau. Complementariamente al estudio de HSV-1 en los modelos, hemos iniciado la búsqueda de genomas virales en muestras de corteza entorrinal de cerebros humanos en los primeros estadios de neurodegeneración (proyecto *BESAD-P*).

En el modelo célular de EA familiar, contamos con datos indicativos de que el EO regula el procesamiento proteolítico, el tráfico y la degradación del APP implicando a las vías autofágica y endosomal / lisosomal, y de que la regulación es diferente para las formas salvaje y mutante *Swe* de la proteína.

Hemos continuado colaborando con grupos de CIBERNED en estudios de asociación genética que han mostrado nuevos genes asociados con la enfermedad. Como parte del consorcio europeo *EADI*, hemos participado en el mayor estudio de asociación genómica con la EA desarrollado hasta el momento; además, hemos aportado al consorcio varios genes candidatos que se están estudiando en la muestra caso-control de la iniciativa *IGAP* (20000 casos y 40000 controles).

Continuamos el reclutamiento y visitas de seguimiento, así como los análisis bioquímicos, genéticos y de neuroimagen de la cohorte de pacientes con deterioro cognitivo ligero (DCL) que se inició en 2009 (proyecto "*ELMO*"), y que actualmente cuenta con 190 participantes.

Research activity in 2011

During 2011, we have continued the analyses of gene expression in the Azheimer's disease (AD) cell models developed previously, identifying several candidates for the genetic association studies. We are currently focused on those genes which expression is modulated by herpes simplex 1 virus (HSV-1) only when the infection takes place in the presence of oxidative stress, as a model of the infection in aged people; interestingly, the most enriched function among the over expressed genes was "Inflammation mediated by Cytokines". This result, which is in good agreement with the conclusions of the recent genome wide association studies (GWAs) of AD, supports the possible involvement of HSV-1 in AD pathogenesis.

The study of degeneration mechanisms associated to the infection in our cell model has shown that HSV-1 regulates the autophagic process, inducing an accumulation of autophagic vesicles (AVs) -as the result of an impaired fusion with the lysosomes- and a nuclear autophagic response possibly involved in the presentation of viral antigens to class I MHC. Following infection, the Aβ peptide accumulates in the AVs via a process that involves the endosomal route, and the microtubule associated protein tau changes its phosphorylation state and subcellular location. Simultaneously with the study of HSV-1 infection in the cell models, we have started the searching of viral genomes in entorhinal cortex samples of human brains in the first stages of neurodegeneration (*BESAD-P* Program).

In the cell model of familiar AD, we have obtained data indicating that oxidative stress regulates APP proteolytic processing, intracellular trafficking and degradation, that the autophagic and endosomal/ lysosomal pathways are involved in this regulation, and that the results are different for the wild type and *Swedish* mutant form of the protein.

We have continued the collaborations with other CIBERNED groups in genetic association studies that have resulted in new genetic risk factors. As components of the European consortium *EADI*, we have participated in the largest AD genome wide association study performed to date, and we have suggested several candidate genes currently under study in the case-control sample of the *IGAP* initiative (20000 cases and 40000 controls).

We continue the recruitment and follow-up studies including biochemical, genetic and neuroimaging analyses of a cohort of patients with mild cognitive impairment that started in 2009 and currently includes 190 subjects (*ELMO* Project).

Palabras clave

Enfermedad de Alzheimer, Herpesvirus, Mutaciones patogénicas, Metabolismo de APP, Estrés oxidativo, Inflamación, Genómica funcional, Asociación genética

Key words

Alzheimer's disease, Herpesvirus, Pathogenic mutations, APP processing, Oxidative stress, Inflammation, Functional genomics, Genetic association

Publicaciones 2011 / Publications 2011

- Calero O, Bullido MJ, Clarimon J, Frank-Garcia A, Martinez-Martin P, Lleo A, et al. Genetic cross-interaction between APOE and PRNP in sporadic Alzheimer's and Creutzfeldt-Jakob diseases. PLoS One. 2011;6(7):e22090.
- Lambert JC, Zelenika D, Hiltunen M, Chouraki V, Combarros O, Bullido MJ, et al. Evidence of the association of BIN1 and PICALM with the AD risk in contrasting European populations. Neurobiol Aging. 2011 Apr;32(4):756.e11-5.
- Vazquez-Higuera JL, Mateo I, Sanchez-Juan P, Rodriguez-Rodriguez E, Pozueta A, Calero M, et al. Genetic Variation in the Tau Kinases Pathway May Modify the Risk and Age at Onset of Alzheimer's Disease. J Alzheimers Dis. 2011 Aug 2;27(2):291-7.
- Garcia-Rodriguez B, Fusari A, Fernandez-Guinea S, Frank A, Molina JA, Ellgring H. Decline of executive processes affects identification of emotional facial expression in aging. Curr Aging Sci. 2011 Feb;4(1):70-5.
- Quintana M, Pena-Casanova J, Sanchez-Benavides G, Langohr K, Manero RM, Aguilar M, et al. Spanish Multicenter Normative Studies (Neuronorma Project): Norms for the Abbreviated Barcelona Test. Arch Clin Neuropsychol. 2011 Mar;26(2):144-57.
- Hollingworth P, Harold D, Sims R, Gerrish A, Lambert JC, Carrasquillo MM, et al. Common variants at ABCA7, MS4A6A/MS4A4E, EPHA1, CD33 and CD2AP are associated with Alzheimer's disease. Nat Genet. 2011 May;43(5):429-35.
- Cervantes S, Samaranch L, Vidal-Taboada JM, Lamet I, Bullido MJ, Frank-Garcia A, et al. Genetic variation in APOE cluster region and Alzheimer's disease risk. Neurobiol Aging. 2011 Nov;32(11):2107.e7-2107.e17.
- Genin E, Hannequin D, Wallon D, Sleegers K, Hiltunen M, Combarros O, et al. APOE and Alzheimer disease: a major gene with semi-dominant inheritance. Mol Psychiatry. 2011 Sep;16(9):903-7.
- Vazquez-Higuera JL, Mateo I, Sanchez-Juan P, Rodriguez-Rodriguez E, Pozueta A, Calero M, et al. Genetic variation in the tau protein phosphatase-2A pathway is not associated with Alzheimer's disease risk. BMC Res Notes. 2011 Sep 7;4:327.
- Vázquez-Higuera JL, Martínez-García A, Sánchez-Juan P, Rodríguez-Rodríguez E, Mateo I, Pozueta A, et al. Genetic variations in tau-tubulin kinase-1 are linked to Alzheimer's disease in a Spanish case-control cohort. Neurobiol Aging. 2011;32:550.e5-9.

Proyectos de investigación / Research projects

- **Código. Code:** AC509
  Título. Title: Análisis de factores predictores de desarrollo de demencia en personas con deterioro cognitivo ligero (DCL). Estudio longitudinal multicéntrico observacional en la Comunidad de Madrid
  Investigador Principal. Principal Investigator: Fernando Valdivieso
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: Proyecto Fundación CIEN - ISCIII
  Financiación. Funds: 300.000 €
  Duración. Duration: 2008-2011
- **Código. Code:** SAF2010-15558
  Título. Title: Identificación de genes asociados a la enfermedad de Alzheimer mediante análisis genómico funcional de modelos célulares patogénicos
  Investigador Principal. Principal Investigator: María Jesús Bullido Gomez-Heras
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: MICINN
  Financiación. Funds: 120.999,996 €
  Duración. Duration: 2011-2013
- **Código. Code:** PI2010/09
  Título. Title: BESAD-P: Biomarkers of Early Stages of

Alzheimer Disease-Prevention
Investigador Principal. Principal Investigator: Isidro Ferrer Abizanda
Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: Sí
Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups: G 503; G 502; G 402; G 114; G 506; G 508; G 510; G 412
Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: Sí (CIBERESP)
Tipo. Type: Intramurales
Agencia financiadora. Funding Agency: CIBERNED
Financiación. Funds: 223.500 €
Duración. Duration: 2010-2013

programa 1
program 1

Grupo / Group

Francisco Javier Vitorica Ferrández

Dpto. Bioquímica y Biología Molecular · Facultad de Farmacia ·Universidad de Sevilla
Instituto de Biomedicina de Sevilla · Hospital Universitario Virgen del Rocío
Sevilla

vitorica@us.es
Tél.: 954 556 770
Fax: 955 923 053

Javier Vitorica
Investigador principal. Catedrático / Principal Investigator. Full Professor

Diego Ruano
Catedrático / Full Professor

Marisa Vizuete
Profesora / Professor

Angélica Castaño
Profesora / Professor

Manuel Torres
Becario FPI / Fellow FPI

Helena Gavilán
Becario FPI / Fellow FPI

M Victoria Navarro
Becario FPI / Fellow FPI

Sebastian Jiménez
Técnico CIBERNED / Researcher CIBERNED

Actividad científica en 2011

Uno de los hechos más claramente contrastados tanto en modelos como en pacientes de Alzheimer, es la aparición de neuritas distróficas en relación con el aumento de la deposición de Abeta con la edad. Durante el último año, uno de los objetivo de nuestro trabajo ha sido determinar los mecanismos moleculares implicados tanto en la formación de dichas distrofias como en el aumento en la producción de Abeta en nuestro modelo PS1M146L/APP751SL.

Los resultados (Jimenez y col., 2011; Sanchez-Varo y col., 2012; Torres y col, en preparación), demuestran la existencia de una patología axonal temprana, asociada a la deposición de las placas de Abeta. Según nuestros datos, el Abeta extracelular, posiblemente a través de una respuesta mediada por calcio-calpaina, produce la fosforilación de tau, la hiperfosforilación de los neurofilamentos y la formación de rods de actina-cofilina. En consecuencia, la desestabilización del citoesqueleto axonal. Como consecuencia, esta patología axonal determina defectos en el transporte y la acumulación de vesículas de varios orígenes, entre ellos autofagosomas. Probablemente, estos fallos axonales determinen la disminución en los mecanismos de proteolisis intracelular (lisosomal), la potenciación de la vía amiloidogénica del APP y la producción de Abeta (Sanchez-Varo y col 2012; Torres y col en preparación).

En segundo lugar, en este mismo modelo transgénico, hemos analizado los mecanismos que determinan la posible neuroprotección hasta edades relativamente avanzadas. Nuestros resultados han demostrado que, en animales jóvenes, la sobreproducción de APPalpha soluble (inherente a la sobreexpresión del APP) a través receptores de insulina y/o IGF-1, activan la vía pro-supervivencia PI3K/Akt induciendo la fosforilación de GSK3beta y por tanto ejerciendo una acción neuroprotectora. Por el contrario, el aumento en los niveles de Abeta oligomérico soluble con la edad, en nuestro modelo transgénico, bloquea esta vía inhibiendo la fosforilación de GSK-3 y por tanto incrementado su actividad y comprometiendo la integridad neuronal en los animales de 18 meses de edad.

Por último, hemos comenzado la caracterización de la respuesta inflamatoria en muestras de pacientes de Alzheimer. Coincidiendo con lo previamente observado en modelos transgénicos, en los pacientes existe activación glial desde ADII. Por otra parte, y también coincidiendo con los modelos, en estadíos tempranos (ADII), los pacientes muestran una respuesta inflamatoria alternativa mientras que en estadios tardíos, ADV-ADVI, predomina el estado de activación clásico, con la expresión de citoquinas potencialmente citotóxicas (TNF-alpha, FASL). La presencia de formas oligoméricas de Abeta, (Abeta56), presentan un muy buena correlación con la expresión de los marcadores citotóxicos. Es destacable que este cambio en la activación microglial en función de la evolución de la patología es similar a lo observado en los modelos transgénicos. Este hecho enfatiza la utilización de dichos modelos en el estudio de la patología del Alzheimer.

Research activity in 2011

One of the most clearly contrasted findings in both models and Alzheimer's patients is the appearance of dystrophic neurites, in relation to the increased deposition of Abeta with age. During the past year, one of the aims of our study was to determine the molecular mechanisms involved in the formation of these dystrophies as well as the increased production of Abeta in our model PS1M146L/APP751SL.

The results (Jimenez et al., 2011, Sanchez-Varo et al., 2012, Torres et al, in preparation), demonstrated the existence of an early axonal pathology associated with the deposition of Abeta plaques. The extracellular Abeta, possibly through a calcium-mediated calpain activation, produces tau and, neurofilament hyperphosphorylation and the formation of actin-cofilin rods, destabilizing the axonal cytoskeleton. As a result, this condition determines axonal transport defects and accumulation of vesicles of various origins, including autophagosomes. Probably, the failure of axonal transport could determine the decrease in intracellular proteolysis mechanisms (lysosomal), enhancing the amyloidogenic pathway of APP and Abeta production (Sanchez-Varo et al 2012, Torres et al in preparation).

We have also analyzed, in this transgenic model, the mechanisms that determine the possible neuroprotection in relatively early ages. Our results have demonstrated that, in young animals, the overproduction of soluble APPalpha (due to the overexpression of APP) acting through insulin receptors and / or IGF-1, activate the PI3K/Akt pro-survival pathway inducing the phosphorylation of GSK3beta and therefore exert a neuroprotective action. By contrast, the increase in soluble oligomeric Abeta levels with age in our transgenic model, blocks this pathway by inhibiting GSK-3 phosphorylation and therefore increased activity and compromising the integrity of neurons in animals 18 months of age.

Finally, we have initiating the characterization of the inflammatory response in samples of Alzheimer's patients. Consistent with previous observation in transgenic models, ADII patients displayed an early microglial activation. Also coinciding with the models, at early stages (ADII), patients showed an alternative inflammatory response, while in later stages, ADV-VI, predominantly the classical activation state, with potentially cytotoxic cytokine expression (TNF-alpha, FASL). The presence of oligomeric forms of Abeta (Abeta56) showed a very good correlation with cytotoxic marker expression. It is remarkable that this change in microglial activation, as a function of the evolution of the pathology is similar to that observed in transgenic models. This fact emphasizes the use of these models in the study of the pathology of Alzheimer's.

Palabras clave

Alzheimer, Neurodegeneración, Neuroprotección, Inflamación, Abeta, Oligoméros, Distrofias, Hipocampo, Corteza, Modelos transgénicos

Key words

Alzheimer, Neurodegeneration, Neuroprotection, Inflammation, Abeta, Oligomers, Dystrophies, Hippocampus, Cortex, Transgenic mice models

Publicaciones 2011 / Publications 2011

- Jimenez S, Torres M, Vizuete M, Sanchez-Varo R, Sanchez-Mejias E, Trujillo-Estrada L, et al. Age-dependent accumulation of soluble amyloid beta (Abeta) oligomers reverses the neuroprotective effect of soluble amyloid precursor protein-alpha (sAPP(alpha)) by modulating phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/Akt-GSK-3beta pathway in Alzheimer mouse model. J Biol Chem. 2011 May 27;286(21):18414-25.
- Dasuri K, Ebenezer PJ, Uranga RM, Gavilan E, Zhang L, Fernandez-Kim SO, et al. Amino acid analog toxicity in primary rat neuronal and astrocyte cultures: implications for protein misfolding and TDP-43 regulation. J Neurosci Res. 2011 Sep;89(9):1471-7.
- Diaz-Corrales FJ, Miyazaki I, Asanuma M, Ruano D, Rios RM. Centrosomal aggregates and Golgi fragmentation disrupt vesicular trafficking of DAT. Neurobiol Aging. 2011 Dec 16;[Epub ahead of print].
- Pintado C, Revilla E, Vizuete ML, Jimenez S, Garcia-Cuervo L, Vitorica J, et al. Regional difference in inflammatory response to LPS-injection in the brain: Role of microglia cell density. J Neuroimmunol. 2011 Sep 15;238(1-2):44-51.
- Fernandez AM, Jimenez S, Mecha M, Davila D, Guaza C, Vitorica J, et al. Regulation of the phosphatase calcineurin by insulin-like growth factor I unveils a key role of astrocytes in Alzheimer's pathology. Mol Psychiatry. 2011 Oct 18;[Epub ahead of print].

Proyectos de investigación / Research projects

- **Código. Code:** PS09/00848
  Título. Title: Papel de la autofagia en procesos neurodegenerativos inducidos por disfunción del proteasoma o daño isquémico: implicación del envejecimiento y la inflamación
  Investigador Principal. Principal Investigator: Diego Ruano
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: Instituto de salud Carlos III
  Financiación. Funds: 121.000 €
  Duración. Duration: 2010-2012
- **Código. Code:** PI2010/08
  Título. Title: Activación glial en el proceso neuroinflamatorio: una potencial diana terapéutica para la enfermedad de Alzheimer
  Investigador Principal. Principal Investigator: Francisco Javier Vitorica Ferrández
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: Sí
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups: G 411; G 415; G 406; G 409
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Intramurales
  Agencia financiadora. Funding Agency: CIBERNED
  Financiación. Funds: 375.000 €
  Duración. Duration: 2010-2013
- **Código. Code:** P09-CTS-4795
  Título. Title: Control de la diferenciación microglial como posible estrategia
  Investigador Principal. Principal Investigator: Javier Vitorica
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: Sí
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups: G 411; G 415
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: CCAA
  Agencia financiadora. Funding Agency: Junta de Andalucía
  Financiación. Funds: 176.980 €
  Duración. Duration: 2010-2012
- **Código. Code:** AC652
  Título. Title: Evaluación del efecto neuroprotector de un compuesto
  Investigador Principal. Principal Investigator: Javier Vitorica
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: Sí
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups: G 411; G 415
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Privado
  Agencia financiadora. Funding Agency: Empresa Neuron Biopharm
  Financiación. Funds: 57.060 €

Duración. Duration: 2010-2012

- **Código. Code:** PS09/00151
  Título. Title: Mecanismos de señalización de la respuesta inflamatoria en la enfermedad de Alzheimer: Control de la activación microglial como estrategia terapéutica neuroprotectora
  Investigador Principal. Principal Investigator: Javier Vitorica
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: Sí
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups: G 411; G 415
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: Instituto de Salud Carlos III
  Financiación. Funds: 112.530 €
  Duración. Duration: 2010-2012
- **Código. Code:** 8.06/5.02.3771
  Título. Title: Identification, setting-up and validation, using histological and/or biochemical techniques, of functional synaptic/neuronal markers in several in vivo models of Alzheimer's disease, neurodegeneration and aging
  Investigador Principal. Principal Investigator: Antonia Gutiérrez Pérez
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: Sí
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups: G 415; G 411
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Internacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: Sanofi Aventis
  Financiación. Funds: 147.000 €
  Duración. Duration: 2011-2013
- **Código. Code:** PS09/00099
  Título. Title: Mecanismos de señalización de la respuesta inflamatoria en la enfermedad de Alzheimer: Control de la activación microglial como estrategia terapéutica neuroprotectora
  Investigador Principal. Principal Investigator: Javier Vitorica
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: Sí
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups: G 415; G 411
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: Instituto de Salud Carlos III. Fondo de Investigaciones Sanitarias. Ministerio de Ciencia e Innovación
  Financiación. Funds: 93.775 €
  Duración. Duration: 2010-2012

Tesis doctorales / PhD dissertations

- **Autor. Author**: Manuel Torres Canalejo
  Título. Title: Factores implicados en la neurodegeneración y el aumento de Abeta oligomérico soluble durante el proceso de envejecimiento en un modelo PS1xAPP de la enfermedad de Alzheimer
  Fecha. Date:20 mayo 2011
  Director. Director: Francisco Javier Vitorica Ferrández

programa 1
program 1

Grupo / Group

Francisco Wandosell Jurado

Centro de Biologia Molecular "Severo Ochoa" · CSIC-UAM
Unv. Autonoma de Madrid
C/ Nicolas Cabrera nº 1 · 28049 Cantoblanco

fwandosell@cbm.uam.es
Tél.: 91 196 4561 / 4591
Fax: 911 964 420

Francisco Wandosell Jurado
Profesor de Investigación CSIC. Investigador principal / CSIC Staff Scientist. Principal Investigator

Inés M Antón
Científico Titular CSIC / CSIC Staff Scientist-Researcher

Mª José Benítez Moreno
Profesor titular / Associate Professor

María José Pérez Álvarez
Prof Contratado-Doctor, UAM / Assist Prof UAM

Juan José Garrido Jurado
Científico Titular CSIC / CSIC Staff Scientist-Researcher

Lara Ordoñez Gutiérrez
Becario postdoctoral / Postdoctoral Fellow

Ricardo Gargini
Becario postdoctoral / Postdoctoral Fellow

Jorge Ruben Cabrera
Becario postdoctoral / Postdoctoral Fellow

Héctor Diez Nuño
Becario postdoctoral / Postdoctoral Fellow

Mónica Tapia Pacheco
Investigador predocotral / Predoctoral Researcher

Ana del Puerto del Pino
Investigador predocotral / Predoctoral Researcher

Diana Sánchez Ponce
Investigador predocotral / Predoctoral Researcher

Ana Franco Villanueva
Investigador predocotral / Predoctoral Researcher

María Isabel Escoll
Investigador predocotral / Predoctoral Researcher

Noemi Pallas
Investigador predocotral / Predoctoral Researcher

Irene Benito
Investigador predocotral / Predoctoral Researcher

Nuria Peralta
Técnico CIBERNED/ Technician CIBERNED

Marta Anton
Técnico CIBERNED/ Technician CIBERNED

Actividad científica en 2011

Nuestro grupo se denomina "Mecanismos Moleculares de Neurodegeneración y Regeneración", y se origina en una línea establecida en el CBM desde hace ya algunos años. En estos momentos este grupo del CIBERNED está compuesto formalmente por tres sublíneas (IPs- F. Wandosell, I.M. Antón y J.J. Garrido, CBM, CNB e Instituto Cajal, respectivamente).

Como grupo estamos interesados en el análisis de los mecanismos moleculares disparados por procesos neurodegenerativos, intentando entender los puntos clave de estos procesos; para en un segundo intento diseñar alternativas regenerativas.

Por un lado estamos interesados en los mecanismos moleculares que regulan la generación y el mantenimiento de la polaridad axonal. Esta polaridad morfológica aparece durante el desarrollo cuando la neurona determina y comienza a extender un axón y formar su segmento inicial del axón, estructura clave para generar los potenciales de acción neuronal. Estudios de varios laboratorios incluido el nuestro, han mostrado que la actividad de PI3-quinasa es esencial para formar un axón. Nuestro laboratorio ha contribuido a identificar algunos de los elementos que controlan polaridad, y hemos descrito que proteínas de señalización, tales que GSK3, PI3K, controlan la polaridad. Nuestro trabajo continua en esta línea experimental (Responsable Dr. JJG).

Además, nuestros estudios de mecanismos moleculares de degeneración pudimos comprobar en un primer momento que la desregulación de la actividad de la quinasa Glicógeno Sintasa 3 (GSK3) correlaciona con muerte neuronal en algunos modelos de apoptosis neuronal. Además hemos comprobado que la vía de señalización mediada por estradiol, activa elementos como GSK3 y β-catenina que son compartidos por otras vías de señalización como Wnt. Describiendo así una nueva vía de señalización del estradiol, complementaría a IGF-1 y Wnt.

Todos estos resultados nos han llevado a extender el análisis de la señalización mediada por neuroprotección y en condiciones patológicas; centrándonos en la vía de señalización PI3K-Akt y de los elementos por debajo de estos elementos que controlan la morfogénesis neuronal y como están modificada en patología (Responsable Dr. FW).

Además en el estudio de la morfogénesis neurona, uno de nuestro objetivo es el conocimiento de las bases moleculares del mecanismo que regula la polimerización de actina, esencial para numerosas funciones neuronales. Dentro de este campo estamos interesados en elementos que regulan la forma neuronal como la familia Rho, o elementos que controlan directamente la polimerización de actina como WASP- WIP (Responsable Dra IMA).

Research activity in 2011

Our group, "Molecular mechanisms of Neurodegeneration and Regeneration ", is generated from an established line in the CBM over several years. At present, this CIBERNED line is formally composed by three sub-groups (IPs: F. Wandosell (CBM), I.M. Antón (CNB) and J.J. Garrido, (Cajal Institute)).

We are interested in the analysis of the molecular mechanisms fired by processes neurodegenerative, trying to understand the key points of these processes; for a second attempt to design new regenerative alternatives, or to propose new therapeutic targets.

First, we are interested in the molecular mechanisms that regulate the generation and maintenance of the axonal polarity. This morphological polarity appears during development when the neuron differentiates and begins to extend an axon. Subsequently they "mature" and form their initial segment of the axon, key to generate neural action potentials. Studies of several laboratories, including ours, have shown that PI3K-kinase activity allows axonal growth and determining axonal polarity. Our laboratory has helped identify some of the elements that control polarity, such that GSK3, control the polarity. Our work continues in this line, trying to identify upstream and downstream elements that would be essential for this" morphogenetic process" (Supervisor Dr. JJG).

In addition, our studies of molecular mechanisms of degeneration we saw that the deregulation of GSK3 activity correlates with neuronal death in some models of neuronal apoptosis. We have seen that some neuroprotective elements as estradiol modulates elements, such as GSK3 and β-catenin, proteins shared by other signaling pathways like Wnt. All these data represent a new signalling pathway, triggered by estradiol that would complement to IGF-1 and Wnt. These findings have led us to extend the analysis of signalling mediated by Estradiol in normal neuronal physiology and in some pathological conditions. In summary, we are focusing on track PI3K-Akt signalling and elements than those elements that control neuron morphogenesis and are modified in pathology (Supervisor Dr. FW).

In addition we wish to understand the molecular basis of the mechanism that regulates actin polymerization, an essential process underlying neuronal morphology and functions. We are interested in regulatory elements such as Rho family proteins, or more specifically in elements controlling actin polymerization such as WASP-WIP (Supervisor Dr IMA).

Palabras clave

Neurodegeneración, Señalizacion célular, Neuroprotección, Estrógenos, Enfermedad de Alzheimer, Neuritogénesis-Polaridad Axonal

Key words

Neurodegeneration, Cellular Signalling, Neuroprotection, Estrogen, Alzheimer Disease, Neuritogenesis-Axonal Polarity

Publicaciones 2011 / Publications 2011

- Medina M, Garrido JJ, Wandosell FG. Modulation of GSK-3 as a therapeutic strategy on Tau pathologies. Frontiers in Molecular Neuroscience. 2011;4:24.
- Franco A, Knafo A, Banon-Rodriguez I, Merino-Serrais P, Fernaud-Espinosa I, Nieto M, et al. WIP is a negative regulator of neuronal and synaptic. Cerebral Cortex. 2011 Aug; [Epub ahead of print].
- Medina M, Wandosell F. Deconstructing GSK-3: The Fine Regulation of Its Activity. Int J Alzheimers Dis. 2011:479249.
- Wandosell F,Varea O, Arevalo MA, Garcia-Segura LM. Oestradiol regulates beta-catenin-mediated transcription in neurones. J Neuroendocrinol. 2011;24(1):191-4.
- Simon D, Medina M, Avila J, Wandosell F. Overcoming Cell Death and Tau Phosphorylation Mediated by PI3K-Inhibition: A Cell Assay to Measure Neuroprotection. CNS Neurol Disord Drug Targets. 2011 Mar;10(2):208-14.
- Nocentini S, Reginensi D, Garcia S, Carulla P, Moreno-Flores MT, Wandosell F, et al. Myelin-associated proteins block the migration of olfactory ensheathing cells: an in vitro study using single-cell tracking and traction force microscopy. Cell Mol Life Sci. 2011 Dec 29; [Epub ahead of print].
- Diaz-Hernandez JI, Gomez-Villafuertes R, Leon-Otegui M, Hontecillas-Prieto L, Del Puerto A, Trejo JL, et al. In vivo P2X7 inhibition reduces amyloid plaques in Alzheimer's disease through GSK3β and secretases. Neurobiol Aging. 2011 Nov 1; [Epub ahead of print].

Proyectos de investigación / Research projects

- **Código. Code:** AC130
  Título. Title: Nanoparticles for therapy and diagnosis of alzheimer disease
  Investigador Principal. Principal Investigator: Massimo Masserini
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Internacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: Seventh Framework Programme (2008-2012) NMP: Nanosciences, Nanotechnologies, Materials and new Production Technologies:"Grant ref: CP-IP 212043-2 NAD.
  Financiación. Funds: 759.999,988 €
  Duración. Duration: 2009-2013
- **Código. Code:** SAF2009-12249-C02-01
  Título. Title: Señalización mediada por estradiol: papel de las vías pi3k, beta-catenina
  Investigador Principal. Principal Investigator: Francisco Wandosell
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: Plan Nacional: DGCYT, (subprograma NEF) (2009-2011).
  Financiación. Funds: 190.000 €
  Duración. Duration: 2009-2011
- **Código. Code:** PD201_BMD2231
  Título. Title: Signalling networks and effector pathways in models of neurodegenerative diseases
  Investigador Principal. Principal Investigator: José Gonzalez Castaño
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: Sí
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups: G 104; G 401; G 111; G 409; G 412
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: Sí (CIBERER)
  Tipo. Type: CCAA
  Agencia financiadora. Funding Agency: Comunidad de Madrid
  Financiación. Funds: 521.191 €
  Duración. Duration: 2011

- **Código. Code:** PI2010/09
  Título. Title: BESAD-P: Biomarkers of Early Stages of Alzheimer Disease-Prevention
  Investigador Principal. Principal Investigator: Isidro Ferrer Abizanda
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: Sí
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups: G 503; G 502; G 402; G 114; G 506; G 508; G 510; G 412
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: Sí (CIBERESP)
  Tipo. Type: Intramurales
  Agencia financiadora. Funding Agency: CIBERNED
  Financiación. Funds: 223.500 €
  Duración. Duration: 2010-2013

- **Código. Code:** UAM-Banco Santander
  Título. Title: Efecto de la asociación meloxicam-atorvastatina sobre proteínas implicadas en supervivencia y plasticidad sináptica en un modelo de isquemia cerebral focal
  Investigador Principal. Principal Investigator: María José Pérez
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Fundaciones/Cajas
  Agencia financiadora. Funding Agency: UAM-Banco Santander
  Financiación. Funds: 12.000 €
  Duración. Duration: 2011-2014

PROGRAMA / PROGRAM 2

ENFERMEDAD DE PARKINSON, COREA DE HUNTINGTON Y OTROS TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO

PARKINSON'S DISEASE, HUNTINGTON'S CHOREA AND OTHER MOVEMENT DISORDERS

Grupos de Investigación
Research Groups

Alberch Vie, Jordi ____ 121
Canela Campos, Enric Isidre ____ 126
Ceña Callejo, Valentín ____ 131
Cuadrado Pastor, Antonio ____ 134
del Río Fernández, José Antonio ____ 137
Fariñas Gómez, Isabel ____ 140
Fernández Ruiz, Javier ____ 144
Fuentes Rodríguez, José Manuel ____ 148
García de Yébenes Prous, Justo ____ 152
García Verdugo, José Manuel ____ 156
González Castaño, José ____ 161
Guzmán Pastor, Manuel ____ 164
Iglesias Vacas, Teresa ____ 168
Kulisevsky Bojarski, Jaime ____ 171
Labandeira García, José Luis ____ 175
Lanciego Pérez, José ____ 179
López Barneo, José ____ 183
Lucas Lozano, José Javier ____ 189
Moratalla Villalba, Rosario ____ 193
Naranjo Orovio, José Ramón ____ 197
Obeso Inchausti, José Ángel ____ 200
Pérez Castillo, Ana María ____ 205
Pérez Tur, Jordi ____ 208
Rodríguez Díaz, Manuel ____ 211
Sánchez Capelo, Amelia ____ 215
Tolosa Sarró, Eduardo ____ 218
Vicario Abejón, Carlos ____ 224
Vila Bover, Miquel ____ 227

El Programa 2 de CIBERNED aglutina grupos de investigación básica y clínica con un carácter fundamentalmente traslacional que aúnan esfuerzos en el estudio de enfermedades neurodegenerativas de etiología diversa pero que cursan con importantes problemas en la movilidad del paciente. En este grupo de enfermedades se sitúan, por orden de prevalencia la Enfermedad de Parkinson, el corea de Huntington y distintos tipos de ataxias entre otros trastornos del movimiento.

Línea 1: Enfermedad de Parkinson

La Enfermedad de Parkinson (EP) afecta en España a 70.000 personas y se caracteriza principalmente por la pérdida neuronal y formación de cuerpos y neuritas de Lewy en la sustancia negra y la consecuente pérdida de dopamina (DA) estriatal. Sin embargo, es bien conocido en la actualidad que la EP es un proceso neurodegenerativo multisistémico, en la que a medida que el proceso neurodegenerativo evoluciona, se afectan numerosas regiones del sistema nervioso y existe déficit de varios sistemas de neurotransmisión y neuromodulación.

Prevenir y corregir el déficit de DA continúan siendo objetivos importantes, pero no pueden considerarse en la actualidad el máximo reto de la EP. Dentro de esta área se considera de fundamental importancia progresar en definir:

a) Aspectos claves relacionados con la etiopatogenia de la EP
b) Mecanismos fisiopatológicos relacionados con su inicio y progresión
c) El desarrollo de tratamientos sintomáticos y sobre todo neuroprotectores o curativos. De esta manera, se busca conseguir una verdadera investigación de carácter traslacional, que tenga a la enfermedad y al paciente como principales objetivos

Los principales temas de investigación en esta línea son:

- Deterioro cognitivo y problemas no motores de la EP
- Marcadores biológicos de la enfermedad de Parkinson
- Problemas relacionados con el tratamiento sintomático: Disquinesias
- Nuevas dianas y estrategias terapéuticas en la enfermedad de Parkinson
- Circuitos y fisiopatología de los ganglios basales
- Estrés neuronal, protección celular y muerte en la enfermedad de Parkinson
- Neurogénesis y terapia celular en la enfermedad de Parkinson
- Biomarcadores tempranos de la enfermedad de Parkinson

Línea 2: Enfermedad de Huntington y las ataxias

Este programa también se aborda a investigar otras enfermedades neurodegenerativas comprendidas por la enfermedad de Huntington (EH) y las ataxias. La EH tiene una mucho menor prevalencia (unos 4.500 pacientes en España) y se caracteriza por la pérdida inicial de interneuronas espinosas

CIBERNED's Program 2 brings together basic and clinical research groups with a mainly translational character, joining forces to study neurodegenerative diseases of different etiology that cause important problems in patient's mobility. Among this group of diseases we can find, by decreasing prevalence: Parkinson's disease, Huntington's chorea, and different kinds of ataxias among other movement disorders.

Research Line 1: Parkinson's Disease

In Spain, 70,000 persons are affected by Parkinson's disease (PD), which is characterized by neuronal loss, the formation of Lewy bodies and neurites in the *substantia nigra* and the consequent loss of striatal dopamine (DA). However, it is currently well known that PD is a multisystem neurodegenerative process, in which, as the neurodegenerative process evolves, many areas of the nervous system are affected and there exists a deficit in several neurotransmission and neuromodulation systems.

Preventing and correcting DA deficit are still important goals, but nowadays they are not considered to be the ultimate challenge in PD. Within this area, it is considered of vital importance to make progress on defining the following:

a) Key aspects related to the ethiopathogenesis in PD
b) Physiopatological mechanisms related to disease onset and progression
c) Development of symptomatic treatments, especially neuroprotective and curative. Thus, a truly translational research is sought, having the disease and the patients as the main targets

The main research topics in this line are the following:

- Cognitive impairment and non-motor problems in PD
- Biomarkers in Parkinson's disease
- Problems related to symptomatic treatment: diskynesias
- New targets and novel therapeutic strategies in Parkinson's disease
- Circuits and physiopathology of basal ganglia
- Neuronal stress, cell protection and death in Parkinson's disease
- Neurogenesis and cell therapy in Parkinson's disease
- Early biomarkers in Parkinson's disease

Research Line 2: Huntington's Disease and ataxias

This program also focuses on research into other neurodegenerative diseases such as Huntington's disease (HD) and ataxias. The prevalence of HD is much lower (about 4,500 patients in Spain) and it is characterized by the initial loss of spiny interneurons of the striatum. It is an autosomal dominant neurodegenerative pathology with complete penetrance produced by polyglutamine expansion in the huntingtin N-terminus. HD has no treatment and leads to death in around 10-20 years depending on the number of polyglutamines, the age of onset, some unknown

del cuerpo estriado. Es una patología neurodegenerativa autosómica dominante con penetrancia completa producida por una expansión de poliglutaminas en la porción amino terminal de la huntingtina. La EH carece de tratamiento y conduce a la muerte en unos 10 a 20 años según el número de poliglutaminas, la edad de inicio, algunos factores ambientales desconocidos y la modulación de algunos genes, algunos localizados aunque desconocidos. La EH tiene una prevalencia de 10 casos/100.000 habitantes, lo que implica 4.500 pacientes en España y unos 50.000 en la Unión Europea. Su coste sociosanitario es grande tanto por la importancia de los déficits motores y cognitivos como por la gravedad de problemas de las alteraciones conductuales que presentan los pacientes.

Existe un gran número de intentos de neuroprotección con fármacos que modifican los supuestos mecanismos patogénicos o que se utilizan en otras enfermedades neurodegenerativas. Estos fármacos incluyen inhibidores de la excitación neuronal, coenzimas de la cadena respiratoria, vitaminas, antioxidantes, coadyuvantes en la producción de energía, etc. Algunos de estos productos ofrecen resultados esperanzadores en modelos experimentales de la enfermedad que, desgraciadamente, no se confirman después en la clínica.

El estudio de la EH es importante porque constituye el modelo mejor estudiado y más prevalente de las enfermedades neurodegenerativas producidas por expansiones de tripletes, a las que también pertenecen algunas ataxias. Descubrir los mecanismos patogénicos de la EH y encontrar un tratamiento eficaz desde el punto de vista neuroprotector o erradicador tendría implicaciones inmediatas sobre cualquiera de las enfermedades neurodegenerativas causadas por expansiones de tripletes.

Los principales temas de investigación en esta línea son:

- Identificación de las bases moleculares y celulares de la enfermedad de Huntington
- Estudios experimentales en modelos animales de la enfermedad de Huntington
- Clínica, genética y neuropatología de la enfermedad de Huntington

environmental factors and the modulation of some genes, some of which have been located but remain unidentified. The estimated prevalence of HD is 10 cases for every 100,000 persons, which means 4,500 patients in Spain and about 50,000 in the European Union. Its sociosanitary cost is considerable because of the importance of cognitive and motor deficits, as well as the severe behavioral problems that patients present.

There is a large number of studies with neuroprotective drugs which modify the supposed pathogenic mechanisms or that are used in other neurodegenerative diseases. These drugs include inhibitors of neuronal excitation, coenzymes of the respiratory chain, vitamins, antioxidants, co-adjuvants in energy production, etc. Some of these products offer encouraging results in experimental models of the disease but, unfortunately, they are not later confirmed in the clinic.

The study of HD is important because is the best studied and most prevalent model of neurodegenerative diseases caused by triplet expansions, which also includes some ataxias. Discovering the pathogenic mechanisms of HD and finding an effective, either neuroprotective or curative, would have immediate implications on any of the other neurodegenerative pathologies caused by triplet expansions.

The main research topics in this line are the following:

- Identification of molecular and cellular basis of Huntington's disease
- Experimental studies in animal models of Huntington's disease
- Clinic, genetics and neuropathology of Huntington's disease

Grupos / Groups

Investigador Principal Principal Investigator	Institución Institution
Alberch Vie, Jordi	Universidad de Barcelona
Canela Campos, Enric Isidre	Universidad de Barcelona
Ceña Callejo, Valentín	Universidad Castilla La Mancha, Albacete
Cuadrado Pastor, Antonio	Universidad Autónoma de Madrid
Del Río Fernández, José Antonio	Instituto de Bioingenieria de Cataluña, Barcelona
Fariñas Gómez, Isabel	Universidad de Valencia
Fernández Ruiz, Javier	Universidad Complutense de Madrid
Fuentes Rodríguez, José Manuel	Universidad de Extremadura, Cáceres
García de Yébenes Prous, Justo	Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid
García Verdugo, José Manuel	Instituto Cavanilles, Universidad de Valencia
González Castaño, José	Universidad Autónoma de Madrid
Guzmán Pastor, Manuel	Universidad Complutense de Madrid
Iglesias Vacas, Teresa	Instituto de Investigaciones Biomédicas CSIC-UAM, Madrid
Kulisevsky Bojarski, Jaime	Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona
Labandeira García, José Luis	Universidad de Santiago de Compostela
Lanciego Pérez, José Luis	Centro de Investigación Médica Aplicada, Univ. Navarra, Pamplona
López Barneo, José	Hospital Universitario Virgen del Rocío, Universidad de Sevilla
Lucas Lozano, José Javier	Centro de Biología Molecular "Severo Ochoa" CSIC-UAM, Madrid
Moratalla Villalba, Rosario	Instituto Cajal CSIC, Madrid
Naranjo Orovio, José Ramón	Centro Nacional de Biotecnología CSIC, Madrid
Obeso Inchausti, José Ángel	Centro de Investigación Médica Aplicada, Univ. Navarra, Pamplona
Pérez Castillo, Ana María	Instituto de Investigaciones Biomédicas CSIC-UAM, Madrid
Pérez Tur, Jordi	Institut de Biomedicina de València CSIC
Rodríguez Díaz, Manuel	Universidad de La Laguna, Tenerife
Sánchez Capelo, Amelia	Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid
Tolosa Sarró, Eduardo	Hospital Clínic de Barcelona
Vicario Abejón, Carlos	Instituto Cajal CSIC, Madrid
Vila Bover, Miquel	Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona

El Programa 2 está coordinado por los Dres. Justo García de Yébenes (Hospital Ramón y Cajal, Madrid), José J. Lucas (Centro de Biología Molecular, CSIC, Madrid) y Eduardo Tolosa (Hospital Clínico, Barcelona).

Program 2 is coordinated by Drs. Justo García de Yébenes (Ramón y Cajal Hospital, Madrid), José J. Lucas (Center for Molecular Biology, CSIC, Madrid) and Eduardo Tolosa (Clinic Hospital, Barcelona).

programa 2
program

Grupo / Group

Jordi Alberch Vie

Departamento de Biología Celular, Inmunología y Neurociencias
Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona
Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS)

alberch@ub.edu
Tél.: 934 035 258 / 37252
Fax: 934 021 907

Jordi Alberch
Investigador principal / Principal Investigator

Josep M Canals
Investigador principal / Principal Investigator

Sílvia Ginés
Investigador principal / Principal Investigator

Esther Pérez
Investigador principal / Principal Investigator

Verónica Brito
Investigador postdoctoral / Postdoctoral Researcher

Miriam Esgleas
Investigador postdoctoral / Postdoctoral Researcher

Albert Giralt
Investigador postdoctoral / Postdoctoral Researcher

Raquel Martín
Investigador postdoctoral / Postdoctoral Researcher

Ana Saavedra
Investigador postdoctoral / Postdoctoral Researcher

Phil Sanders
Investigador postdoctoral / Postdoctoral Researcher

Marco Straccia
Investigador postdoctoral / Postdoctoral Researcher

Xavier Xifró
Investigador postdoctoral / Postdoctoral Researcher

Marta Anglada
Investigador predoctoral / Predoctoral Researcher

Marta Cherubini
Investigador predoctoral / Predoctoral Researcher

Gerardo García
Investigador predoctoral / Predoctoral Researcher

Mª del Mar Puigdellívol
Investigador predoctoral / Predoctoral Researcher

Andreas Mezger
Investigador predoctoral / Predoctoral Researcher

Mónica Pardo
Investigador predoctoral / Predoctoral Researcher

Shiraz Tyebji
Investigador predoctoral / Predoctoral Researcher

Laura Rué
Investigador predoctoral / Predoctoral Researcher

Laetitia Casano
Técnico / Technician

Cristina Herranz
Técnico / Technician

Ana López
Técnico / Technician

Mª Teresa Muñoz
Técnico / Technician

programa 2
program

José Luis Labandeira García

Departamento de Ciencias Morfológicas
Facultad de Medicina
C/ San Francisco s/n · 15782 Santiago de Compostela

joseluis.labandeira@usc.es
Tél.: 881 812 223
Fax: 881 812 338

José Luis Labandeira García
Catedrático Universidad / Full Professor

Maria J. Guerra Seijas
Catedrático Universidad / Full Professor

Ramón Soto Otero
Catedrático Universidad / Full Professor

Estefanía Mendez Alvarez
Catedrático Universidad / Full Professor

Jannette Rodríguez Pallares
Prof. Titular Universidad / Associate Professor

Ana M. Muñoz Patiño
Prof. Contratado doctor / Associate Professor

Ana I. Rodríguez Pérez
Prof. Ayudante doctor / Professor

Carmen Díaz Ruiz
Prof. Ayudante doctor / Professor

Begoña Villar Cheda
Investigador Postdoctoral / Postdoctoral Researcher

Juan A. Parga Martin
Investigador Postdoctoral / Postdoctoral Researcher

Pablo Garrido Gil
Investigador Postdoctoral / Postdoctoral Researcher

Ana Borrajo López
Investigador Predoctoral / Predoctoral Researcher

A. Domínguez Meijide
Investigador Predoctoral / Predoctoral Researcher

Rita Valenzuela Limiñana
Investigador Predoctoral CIBERNED / Predoctoral Researcher CIBERNED

Iria Novoa Pérez
Técnico especialista CIBERNED / Specialist Tecnician CIBERNED

Pilar Aldrey García
Técnico especialista / Specialist Tecnician

J.A. Trillo Franco
Técnico especialista / Specialist Tecnician

Actividad científica en 2011

La mayor parte de la actividad investigadora del grupo se ha centrado en el estudio del papel del sistema renina-angiotensina (SRA) local de los ganglios basales en el proceso de neurodegeneración dopaminérgica y las posibilidades de su manipulación como estrategia de neuroprotección. En los últimos años se ha puesto de manifiesto el papel relevante de los SRA locales o tisulares en el envejecimiento y procesos neurodegenerativos de diversos tejidos, incluyendo en tejido nervioso. También se ha revelado una importante interacción entre SRA y dopamina en tejidos periféricos vasculares y renales, con papel relevante en sus procesos degenerativos. En los últimos años hemos demostrado una importante interacción entre SRA local y sistema dopaminérgico nigrostriatal y que modula la degeneración dopaminérgica. Durante el año pasado hemos profundizado en el conocimiento del SRA en la sustancia negra de roedores, humanos y primates no humanos, así como en las vías intracelulares implicadas en la interacción entre ambos sistemas para la degeneración dopaminérgica. En varios modelos experimentales hemos demostrado que en situaciones de mayor vulnerabilidad a la degeneración dopaminérgica como envejecimiento, menopausia natural o quirúrgica y otras, existe una hiperactividad del SRA local vía receptores de angiotensina tipo I (AT1) con reducida expresión de receptores tipo II (AT2). La administración de antagonistas de AT1 (ARAII) reduce la vulnerabilidad a la degeneración dopaminérgica en dichos modelos experimentales. Por otra parte se ha avanzado en proyectos de terapia celular en modelos animales de enfermedad de Parkinson. Se ha avanzado también en proyectos relacionados con el estudio de mecanismos implicados en la aparición de discinesias inducidas por el tratamiento con L-dopa en modelos animales de enfermedad de Parkinson, así como en mecanismos implicados en la aparición de discinesias inducidas por terapia celular mediante trasplantes intrastriatales de neuroblastos dopaminérgicos. Diversos miembros del grupo han colaborado en otros estudios en el campo de la neurodegeneración incluyendo Taupatías, enfermedad de Alzheimer o papel de receptores de cannabinoides en ganglios basales.

Research activity in 2011

We have studied the role of the basal ganglia local renin-angiotensin system (RAS) in the progression of the dopaminergic degeneration by increasing oxidative stress and neuroinflammation, as well as the possible manipulation of RAS activity as neuroprotective strategy. Over the last few years, a considerable number of studies have shown that local /tissular RAS play a major role in aging and aging-related degenerative processes in several tissues including brain tissue. Important functional interactions between RAS and dopamine (DA) and DA receptors have been observed in several peripheral tissues, particularly in the cardiovascular and renal systems, in which the alteration of this interaction plays a major role in the development of degenerative changes. We have shown an important functional interaction between the local RAS and the nigrostriatal system, as well as a major role of the nigral RAS in progression of dopaminergic degeneration. Over the last year, we have studied the RAS in the nigra of rodents, monkeys and humans, as well as the intracellular pathways involved in the effects of the RAS on the DA degeneration. We have observed that animal models showing high vulnerability to dopaminergic degeneration, such as aged animals and animals subjected to surgical or natural menopause, exhibited high RAS activity in the nigra, via angiotensin type I receptors (AT1), as well as decreased expression of AT2 receptors. Treatment with AT1 antagonists (ARAII) led to significant reduction of DA vulnerability in the same animal models. We have also carried out studies on cell therapy in animal models of Parkinson's disease. We have progressed in studies on mechanisms involved in L-dopa-induced dyskinesias in animal models of Parkinson´s disease, as well as on mechanisms involved in dyskinesias induced by intrastriatal grafts of dopaminergic neurons. Several members of the research group have contributed to other studies on neurodegenerative diseases such as tauopathies, Alzheimer's disease or the role of cannabinoid receptors in the basal ganglia.

Palabras clave

Neurodegeneración, Neuroprotección, Neuroinflamación, Parkinson, Envejecimiento, Angiotensina, Terapia celular

Key words

Neurodegeneration, Neuroprotection, Neuroinflammation, Parkinson, Aging, Angiotensin, Cell therapy

Publicaciones 2011 / Publications 2011

- Labandeira-Garcia JL, Rodriguez-Pallares J, Villar-Cheda B, Rodriguez-Perez AI, Garrido-Gil P, Guerra MJ. Aging, Angiotensin System and Dopaminergic Degeneration in the substantia nigra. Aging and Disease. 2011 Jun;2(3):257-74.
- Sanmartin-Suarez C, Soto-Otero R, Sanchez-Sellero I, Mendez-Alvarez E. Antioxidant properties of dimethyl sulfoxide and its viability as a solvent in the evaluation of neuroprotective antioxidants. J Pharmacol Toxicol Methods. 2011 Mar;63(2):209-15.
- Santa-Maria I, Diaz-Ruiz C, Ksiezak-Reding H, Chen A, Ho L, Wang J, et al. GSPE interferes with tau aggregation in vivo: implication for treating tauopathy. Neurobiol Aging. 2011 Mar; [Epub ahead of print]
- Rodriguez-Pallares J, Parga JA, Joglar B, Guerra MJ, Labandeira-Garcia JL. Mitochondrial ATP-sensitive potassium channels enhance angiotensin-induced oxidative damage and dopaminergic neuron degeneration. Relevance for aging-associated susceptibility to Parkinson's disease. Age (Dordr). 2011 Jun; [Epub ahead of print]
- Rodriguez-Perez AI, Valenzuela R, Joglar B, Garrido-Gil P, Guerra MJ, Labandeira-Garcia JL. Renin angiotensin system and gender differences in dopaminergic degeneration. Mol Neurodegener. 2011 Aug;16(1):58.
- Lanciego JL, Barroso-Chinea P, Rico AJ, Conte-Perales L, Callen L, Roda E, et al. Expression of the mRNA coding the cannabinoid receptor 2 in the pallidal complex of Macaca fascicularis. J Psychopharmacol. 2011 Jan;25(1):97-104.

Proyectos de investigación / Research projects

- **Código. Code**: PS09/01756
  Título. Title: Papel de la neuroinflamación en la enfermedad de Parkinson y en el desarrollo de discinesias inducidas por la Administración de L-DOPA
  Investigador Principal. Principal Investigator: Ana M Muñoz Patino
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: FIS
  Financiación. **Funds**: 110.715 €
  Duración. Duration: 2010-2012
- **Código. Code**: BFU12310
  Título. Title: Interacción entre el sistema dopaminérgico nigroestriatal y el sistema renina angiotensina local. Implicaciones en la degeneración dopaminérgica y la enfermedad de Parkinson
  Investigador Principal. Principal Investigator: José Luis Labandeira García
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: MICINN
  Financiación. **Funds**: 308.550 €
  Duración. Duration: 2010-2012
- **Código. Code**: PX129
  Título. Title: Estudio de la mutua regulación entre angiotensina y dopamina en los ganglios basales. Potencial implicación en la generación de estres oxidativo y neuroinflamación
  Investigador Principal. Principal Investigator: Maria J Guerra Seijas
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: CCAA
  Agencia financiadora. Funding Agency: Xunta de Galicia
  Financiación. **Funds**: 85.544,999 €
  Duración. Duration: 2009-2012
- **Código. Code**: 09CSA004208PR
  Título. Title: Estrategias terapéuticas para la reducción de discinesias inducidas por el tratamiento con L-DOPA en la enfermedad de Parkinson
  Investigador Principal. Principal Investigator: Ana M Muñoz Patiño
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: CCAA
  Agencia financiadora. Funding Agency: Xunta de Galicia
  Financiación. **Funds**: 59.799,997 €
  Duración. Duration: 2009-2012
- **Código. Code**: RD06/0010/0013
  Título. Title: Terapia celular en modelos de enfermedad de Parkinson
  Investigador Principal. Principal Investigator: José Luis Labandeira García
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: FIS
  Financiación. **Funds**: 364.466,84 €
  Duración. Duration: 2006-2012
- **Código. Code**: 09CSA005208
  Título. Title: Estudio sobre la capacidad del aluminio para favorecer el desarrollo de Parkinson a traves de la cadena de transporte electrónico mitocondrial
  Investigador Principal. Principal Investigator: Estefanía Méndez Alvarez

Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
Tipo. Type: CCAA
Agencia financiadora. Funding Agency: Xunta de Galicia
Financiación. **Funds**: 41.519,001 €
Duración. Duration: 2009-2012

- **Código. Code**: XUGA2010/PX195
  Título. Title: Sistema renina-angiotensina cerebral como diana terapéutica para desarrollo de terapia neuroprotectora para enfermedad de Parkinson
  Investigador Principal. Principal Investigator: José Luis Labandeira-Garcia
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: CCAA
  Agencia financiadora. Funding Agency: Xunta de Galicia
  Financiación. **Funds**: 73.024,998 €
  Duración. Duration: 2010-2013
- **Código. Code**: 2011/XA033
  Título. Title: Financiación de Grupos de referencia competitiva del sistema Universitario gallego
  Investigador Principal. Principal Investigator: José Luis Labandeira García
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: CCAA
  Agencia financiadora. Funding Agency: Conselleria de Educacion, Xunta de Galicia
  Financiación. **Funds**: 168.000 €
  Duración. Duration: 2011-2013
- **Código. Code**: RD06/0010/0010
  Título. Title: RETIC de Terapia Celular
  Investigador Principal. Principal Investigator:
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: Sí
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups: G 102; G 301; G 208; G 105; G 607
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: FIS
  Financiación. **Funds**: 632.000 €
  Duración. Duration: 2006-2011
- **Código. Code**: PI2011/02
  Título. Title: Inicio y progresión de la Enfermedad de Parkinson. Vulnerabilidad de la vía nigroestriada, eventos en origen y destino
  Investigador Principal. Principal Investigator: Jose Angel Obeso Inchausti
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: Sí
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups: G 201; G 104; G 208; G 203; G 404; G 206; G 205
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Intramurales
  Agencia financiadora. Funding Agency: CIBERNED
  Financiación. **Funds**: 362.000 €
  Duración. Duration: 2011-2013

programa 2
program

Grupo / Group

José Luis Lanciego Pérez

Laboratorio de Neuroanatomía de Ganglios Basales
Área de Neurociencias
Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA)
Universidad de Navarra

jlanciego@unav.es
Tél.: 948 194 700 x 2002
Fax: 948 194 715

José Luis Lanciego Pérez
Investigador principal / Principal Investigator

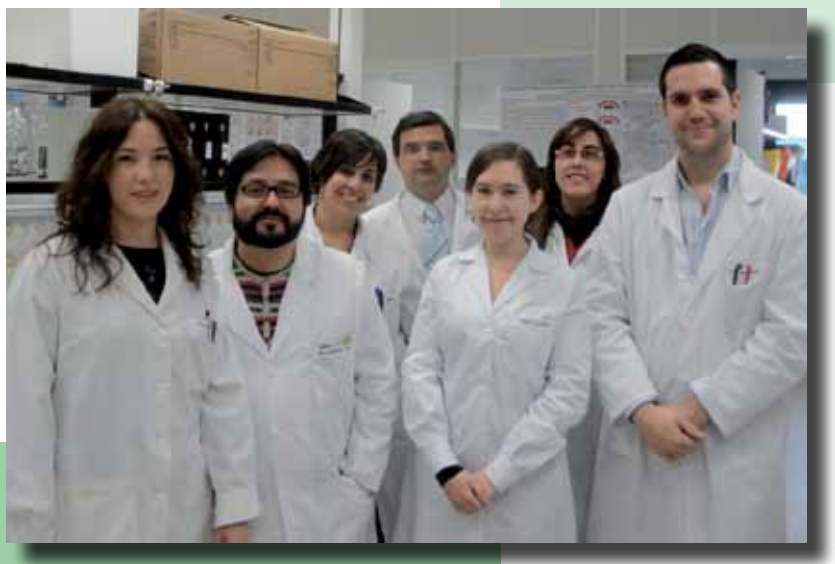
Alberto J. Rico
Postdoctoral contratado CIBERNED / CIBERNED Postdoctoral Fellow

Virginia Gómez Bautista
Postdoctoral adscrito / Postdoctoral Fellow

Natasha Luquin
Postdoctoral adscrito / Postdoctoral Fellow

Salvador Sierra San Nicolás
Predoctoral adscrito / PhD student

Elvira Roda
Técnico de laboratorio adscrito / Lab Technician



Actividad científica en 2011

Nuestro grupo de investigación se dedica principalmente al estudio de la neurobiología de la enfermedad de Parkinson, abarcando diferentes aspectos de dicha enfermedad, como sigue:

Estudio de los circuitos cerebrales implicados en la fisiopatología de la enfermedad de Parkinson. Empleando modelos animales relevantes de la enfermedad, se estudian los cambios que acontecen en los circuitos de los ganglios basales como consecuencia de la degeneración dopaminérgica.

Estudio de receptores acoplados a proteínas G (GPCRs) en enfermedad de Parkinson. Nuestro principal interés consiste en analizar la presencia en los ganglios basales de receptores de endocannabinoides tipos 1 y 2 (CB1 y CB2), receptor huérfano GPR55, receptores de adenosina tipo 2A (A2A), y receptores de dopamina tipos 1 y 2 (D1 y D2), así como sus posibles cambios como consecuencia de la inducción de un cuadro de parkinsonismo experimental. Todos estos estudios se llevan a cabo en animales control y parkinsonianos, con o sin discinesias inducidas por levodopa. Se estudia más concretamente cuáles de estos GPCRs se encuentran en configuración heteromérica con el fin de averiguar si pueden ser considerados como dianas farmacológicas potenciales.

Liberación controlada de factores neurotróficos tipo GDNF y similares (nurturina y CDNF) en modelos animales de enfermedad de Parkinson. En este sentido, estamos llevando a cabo dos diferentes estrategias: de un lado, empleamos microesferas PLGAs cargadas con GDNF; de otro lado, se están diseñando vectores virales adenoasociados (AAVs) inducibles y neuroespecíficos para la liberación controlada de GDNF en distintas áreas cerebrales de interés, tales como el núcleo putamen y la pars compacta de la sustancia negra.

Terapia celular en enfermedad de Parkinson. En colaboración con diferentes socios europeos, hemos iniciado una línea de investigación que pretende emplear la reprogramación directa de fibroblastos obtenidos mediante biopsia de piel hacia neuronas dopaminérgicas para trasplante autólogo en modelos animales de enfermedad de Parkinson.

Research activity in 2011

Our research group is mainly engaged in the study of the neurobiology of Parkinson disease, with a multiple focus on a number of different topics related to the pathophysiology of this disease, as follows:

Analysis of brain circuits underlying the pathophysiology of Parkinson disease. By using relevant animal models of the disease, we study the ongoing changes in basal ganglia circuits following dopaminergic neurodegeneration.

Study of G-protein-coupled receptors (GPCRs) in Parkinson disease. Our main interest is to address the presence of different GPCRs in basal ganglia nuclei. Among others, we focus on endocannabinoid receptors 1 and 2 (CB1 and CB2), orphan receptor GPR55, adenosine type 2A receptors (A2A) and dopamine receptors types 1 and 2 (D1 and D2), as well as their potential changes observed following experimental parkinsonism. All studies are carried out in control and parkinsonian animals, with and without levodopa-induced dyskinesia. More specifically, we are very much interested in elucidating which GPCRs are making heteromers, with the ultimate goal of addressing whether these GPCR heteromers may be considered as feasible pharmacological targets.

Controlled release of neurotrophic factors (GDNF and relatives such as Nurturin and CDNF) in animal models of parkinsonism. In this regard we have a dual strategy: on the one hand, we are using GDNF-loaded PLGAs microspheres; on the other hand, we are currently preparing inducible, neurospecific adeno-associated viral vectors (AAVs) for the controlled release of GDNF into the brain areas of interest, such as the putamen and the substantia nigra pars compacta.

Cell therapy in Parkinson disease. Together with a number of European collaborators, we have recently started a research project focused on the use of direct reprogramming techniques converting skin fibroblasts onto dopaminergic neurons that will further be used for autologous transplantation in relevant animal models of parkinsonism.

Palabras clave

Parkinson, Ganglios basales, Neurodegeneración, Dopamina, Factores neurotróficos, Terapia celular

Key words

Parkinson, Basal ganglia, Neurodegeneration, Dopamine, Neurotrophic factors, Cell therapy

Publicaciones 2011 / Publications 2011

- Lanciego JL, Wouterlood FG. A half century of experimental neuroanatomical tracing. J Chem Neuroanat. 2011 Nov;42(3):157-83.
- Paneda A, Collantes M, Beattie SG, Otano I, Snapper J, Timmermans EJ, et al. Adeno-associated virus liver transduction efficiency measured by in vivo [18F]FHBG positron emission tomography imaging in rodents and nonhuman primates. Hum Gene Ther. 2011 Aug;21;22(8):999-1009.
- Charron G, Doudnikoff E, Laux A, Berthet A, Porras G, Canron MH, et al. Endogenous morphine-like compound immunoreactivity increases in parkinsonism. Brain. 2011 Aug;134(Pt 8):2321-38.
- Lanciego JL, Barroso-Chinea P, Rico AJ, Conte-Perales L, Callen L, Roda E, et al. Expression of the mRNA coding the cannabinoid receptor 2 in the pallidal complex of Macaca fascicularis. J Psychopharmacol. 2011 Jan;25(1):97-104.
- Barroso-Chinea P, Rico AJ, Conte-Perales L, Gomez-Bautista V, Luquin N, Sierra S, et al. Glutamatergic and cholinergic pedunculopontine neurons innervate the thalamic parafascicular nucleus in rats: changes following experimental parkinsonism. Brain Struct Funct. 2011 Nov;216(4):319-30.
- Garbayo E, Ansorena E, Lanciego JL, Blanco-Prieto MJ, Aymerich MS. Long-term neuroprotection and neurorestoration by glial cell-derived neurotrophic factor microspheres for the treatment of parkinson's disease. Mov Disord. 2011 Aug;26(10):1943-7.
- Conte-Perales L, Rico AJ, Barroso-Chinea P, Gomez-Bautista V, Roda E, Luquin N, et al. Pallidothalamic-projecting neurons in Macaca fascicularis co-express GABAergic and glutamatergic markers as seen in control, MPTP-treated and dyskinetic monkeys. Brain Struct Funct. 2011 Nov;216(4):371-86.
- Armentero MT, Pinna A, Ferre S, Lanciego JL, Müller CE, Franco R. Past, present and future of A(2A) adenosine receptor antagonists in the therapy of Parkinson's disease. Pharmacol Ther. 2011 Dec;132(3):280-99.
- Lanciego JL, Vazquez A. The basal ganglia and thalamus of the long-tailed macaque in stereotaxic coordinates. A template atlas based on coronal, sagittal and horizontal brain sections. Brain Struct Funct. 2011 Dec;18; [Epub ahead of print]
- Obeso JA, Lanciego JL. Past, present, and future of the pathophysiological model of the Basal Ganglia. Front Neuroanat. 2011;5:39.

Proyectos de investigación / Research projects

- **Código. Code**: AC114
  Título. Title: Plasticidad de microcircuitos del estriado tras denervación dopaminérgica. Implicaciones en la fisiopatología de la enfermedad de Parkinson
  Investigador Principal. Principal Investigator: José Luis Lanciego
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: Ministerio de Ciencia e Innovación
  Financiación. Funds: 99.999,996 €
  Duración. Duration: 2010-2012
- **Código. Code**: AC115
  Título. Title: Caracterización de los patrones de expresión génica en la vía palido-talámica en el modelo de primate de enfermedad de Parkinson
  Investigador Principal. Principal Investigator: José Luis Lanciego
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: CCAA
  Agencia financiadora. Funding Agency: Departamento de Salud, Gobierno de Navarra
  Financiación. Funds: 45.024,999 €
  Duración. Duration: 2010-2012
- **Código. Code**: REPACHIP
  Título. Title: An integrated platform for remote management of Parkinson's disease with a chip-based closed-loop deep brain stimulation system
  Investigador Principal. Principal Investigator: José Luis Lanciego
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Europeo
  Agencia financiadora. Funding Agency: FP7-ICT-2011-7
  Financiación. Funds:
  Duración. Duration: 2011
- **Código. Code**: AC113
  Título. Title: NEURON-Identificación de heterómeros GPCR y validación de fármacos de nuevo diseño dirigidos a heterómeros GPCR en modelos de primate de enfermedad de Parkinson
  Investigador Principal. Principal Investigator: José Luis Lanciego
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: Sí
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups: G 201; G 203
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Internacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: Ministerio de Ciencia e Innovación (Eranet-Acciones Complementarias)
  Financiación. Funds: 159.999,996 €
  Duración. Duration: 2009-2011

- **Código. Code**: SAF2008-03229-E/
  Título. Title: Identification of GPCR heteromers and validation of newly-designed drugs in rodent and primate models of Parkinson's
  Investigador Principal. Principal Investigator: Rafael Franco Fernández
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: Sí
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups: G 201; G 203
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Internacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: Programa Investigación fundamental. Modalidad: ERA-NET (NEURON)
  Financiación. **Funds**: 218.500 €
  Duración. Duration: 2009-2011

- **Código. Code**: PI2011/02
  Título. Title: Inicio y progresión de la Enfermedad de Parkinson. Vulnerabilidad de la vía nigroestriada, eventos en origen y destino
  Investigador Principal. Principal Investigator: Jose Angel Obeso Inchausti
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: Sí
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups: G 201; G 104; G 208; G 203; G 404; G 206; G 205
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Intramurales
  Agencia financiadora. Funding Agency: CIBERNED
  Financiación. **Funds**: 362.000 €
  Duración. Duration: 2011-2013

Grupo / Group

José López Barneo

Instituto de Biomedicina de Sevilla · HUU Virgen del Rocío
Universidad de Sevilla

lbarneo@us.es
Tél.: 955 923 000
Fax: 955 923 101

José López Barneo
Catedrático. Investigador principal / Full Professor. Principal Investigator

Adolfo Mínguez Castellanos
Médico / Staff doctor

Aida Platero Luengo
Investigador predoctoral / Predoctoral Researcher

Alberto Pascual Bravo
Investigador / Researcher

Ana Belén Muñoz Machado
Investigador predoctoral / Predoctoral Researcher

Blanca Díaz Castro
Investigador predoctoral / Predoctoral Researcher

Francisco Javier Villadiego Luque
Investigador predoctoral / Predoctoral Researcher

José Antonio Rodríguez Gómez
Investigador / Researcher

José Ignacio Piruat
Investigador / Researcher

Juan José Toledo Aral
Catedrático / Full Professor

Konstantin Levistky
Técnico / Technician

Lin Gao
Investigador / Researcher

Luis María Escudero
Investigador / Researcher

Mª del Valle Delgado Ávila
Administrativa / Administrative

María Hidalgo Figueroa
Investigador predoctoral / Predoctoral Researcher

Nela Suárez Luna
Técnico / Technician

Pablo Mir Rivera
Médico / Staff doctor

Patricia Ortega Sáenz
Profesor Titular / Associate Professor

Pilar Gómez Garre
Investigador / Researcher

Rosana March Díaz
Investigador predoctoral / Predoctoral Researcher

Sonia Bonilla Jiménez
Investigador predoctoral / Predoctoral Researcher

Ventura Arjona Morón
Médico / Staff doctor

Victoria Bonilla Henao
Técnico / Technician

Actividad científica en 2011

Las líneas de trabajo de nuestro grupo desarrolladas durante el año 2011 dentro del contexto de CIBERNED son:

Patogenia y fisiopatología de la enfermedad de Parkinson (EP). Hemos finalizado la caracterización del modelo animal con defecto del complejo II mitocondrial que muestra lesión específica en la sustancia negra. Se ha finalizado la creación del ratón KO condicional del complejo I y estamos en fase de cruces y expansión de la línea. Dentro de este contexto se progresa en el proyecto colaborativo CIBERNED relativo a la generación de neuronas a partir de iPS de enfermos de Parkinson y de sujetos controles. El grupo clínico coordinado por el Dr. Pablo Mir continúa con la investigación sobre alteraciones genéticas relacionadas con la EP y con el análisis de los cambios en la función cortical que ocurren en pacientes utilizando estimulación magnética transcraneal.

Terapia celular. Continuamos con la expansión del cuerpo carotídeo utilizando neuroesferas y líneas de células productoras de GDNF. Este proyecto se realiza en colaboración con la empresa Axontherapix.

Efecto neuroprotector del GDNF en la vía nigroestriatal. Dentro de esta línea hemos avanzado en la identificación y caracterización de las células estriatales que producen GDNF.

Efecto de la hipoxia sobre los nichos neurogénicos centrales. Se lleva a cabo un proyecto colaborativo con el grupo del Dr. José M. García Verdugo.

Research activity in 2011

The research lines of our group developed in 2011 within the context of CIBERNED are the following:

Pathogenesis and pathophysiology of Parkinson's disease (PD). We have completed the characterization of animal models with mitochondrial complex II defect showing specific lesion in the *substantia nigra*. Generation of the conditional KO mouse of complex I has been completed and the phase of expansion and crossing the line is currently ongoing. Within this context, we are also progressing in the CIBERNED collaborative project on the generation of neurons from iPS Parkinson patients and control subjects. The clinical group led by Dr. Paul Mir continues with research on genetic alterations associated with PD and the analysis of changes in cortical function that occur in patients using transcranial magnetic stimulation.

Cell therapy. We continue to expand the carotid body using neurospheres and GDNF-producing cell lines. This project is being carried out in collaboration with the company Axontherapix.

Neuroprotective effect of GDNF in the nigrostriatal pathway. Within this line we have made progress in the identification and characterization of GDNF-producing striatal cells.

Effect of hypoxia on the central neurogenic niches. This is being carried out as a collaborative project with the group of Dr. José M. Garcia Verdugo.

Palabras clave

Hipoxia, Canales iónicos, Cuerpo carotídeo, Trastornos del movimiento, Enfermedad de Parkinson

Key words

Hypoxia, ion channels, Carotid body, Movement disorders, Parkinson's disease

Publicaciones 2011 / Publications 2011

- Pascual A, Hidalgo-Figueroa M, Gomez-Diaz R, Lopez-Barneo J. GDNF and protection of adult central catecholaminergic neurons. J Mol Endocrinol. 2011;46(3):R83-92.
- Gao L, Diaz-Martin J, Dillmann WH, Lopez-Barneo J. Heat shock protein 70 kDa over-expression and 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced nigrostriatal degeneration in mice. Neuroscience. 2011 Oct;13;193:323-9.
- Costa A, Gao L, Carrillo F, Caceres-Redondo MT, Carballo M, Diaz-Martin J, et al. Intermediate alleles at the FRAXA and FRAXE loci in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord. 2011 May;17(4):281-4.
- Fernandez-Tenorio M, Porras-Gonzalez C, Castellano A, Del Valle-Rodriguez A, Lopez-Barneo J, Urena J. Metabotropic regulation of RhoA/Rho-associated kinase by L-type Ca2+ channels: new mechanism for depolarization-evoked mammalian arterial contraction. Circ Res. 2011 May 27;108(11):1348-57.
- Abreu-Rodriguez I, Sanchez Silva R, Martins AP, Soveral G, Toledo-Aral JJ, Lopez-Barneo J, et al. Functional and transcriptional induction of aquaporin-1 gene by hypoxia; analysis of promoter and role of hif-1α. PLoS One. 2011;6(12):e28385.

- Rodriguez-Gomez JA, Levitsky KL, Lopez-Barneo J. T-type Ca2+ channels in mouse embryonic stem cells: modulation during cell cycle and contribution to self-renewal. Am J Physiol Cell Physiol. 2011 Nov 2;302(3):C494-504.
- Pastor D, Viso-León MC, Jones J, Jaramillo-Merchán J, Toledo-Aral JJ, Moraleda JM, et al. Comparative Effects between Bone Marrow and Mesenchymal Stem Cell Transplantation in GDNF Expression and Motor Function Recovery in a Motorneuron Degenerative Mouse Model. Stem Cell Rev. 2011 Jun 30; [Epub ahead of print].
- López-Campos JL, Sánchez Silva R, Gómez Izquierdo L, Márquez E, Ortega Ruiz F, Cejudo P, et al. Overexpression of Aquaporin-1 in lung adenocarcinomas and pleural mesotheliomas. Histol Histopathol. 2011 Apr;26(4):451-9.
- Mir P, Trender-Gerhard I, Edwards MJ, Schneider SA, Bhatia KP, Jahanshahi M. Motivation and movement: The effect of monetary incentive on performance speed. Experimental Brain Research. 2011;209(4):551-9.
- Palomar FJ, Díaz-Corrales F, Carrillo F, Fernández del Olmo M, Koch G, Mir P. Sensory perception changes induced by transcranial magnetic stimulation over the primary somatosensory cortex in Parkinson's disease. Movement Disorders. 2011 Sep;26(11):2058-64.
- Palomar FJ, Mir P. Neurophysiological changes after intramuscular injection of botulinum toxin. Clinical Neurophysiology. 2012 Jan;123(1):54-60. Epub 2011 Nov 2.
- Escudero LM, Costa Lda F, Kicheva A, Briscoe J, Freeman M, Babu MM. Epithelial organisation revealed by a network of cellular contacts. Nat Commun. 2011 Nov;8;2:526.

Proyectos de investigación / Research projects

- **Código. Code**: FIS 09 (PS09/01844)
  Título. Title: Estudio del trasplante de células de cuerpo carotídeo en un modelo crónico de parkinsonismo en ratón
  Investigador Principal. Principal Investigator: Juan José Toledo Aral
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo
  Financiación. **Funds**: 142.175,0039 €
  Duración. Duration: 2010-2012
- **Código. Code**: Fundación Marcelino Botín
  Título. Title: Sensibilidad al Oxígeno y Neurodegeneración
  Investigador Principal. Principal Investigator: José López Barneo
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: Fundación Marcelino Botín
  Financiación. **Funds**: 1.100.000 €
  Duración. Duration: 2007-2011
- **Código. Code**: Grupo Emergente Estabilizado (EMER-07/053)
  Título. Title: Grupo Emergente Estabilizado
  Investigador Principal. Principal Investigator: José Ignacio Piruat Palomo
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo
  Financiación. **Funds**: 100.000 €
  Duración. Duration: 2008- 2011
- **Código. Code**: PAI 2009 (CTS 516)
  Título. Title: Fisiología Celular y Biofísica
  Investigador Principal. Principal Investigator: José López Barneo
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: CCAA
  Agencia financiadora. Funding Agency: Consejería de Innovación, Ciencia y Empresa. Junta Andalucía
  Financiación. **Funds**: 9.128,369 €
  Duración. Duration: 2009-2011
- **Código. Code**: PIE 2008 Excelencia (P08-CTS-3560)
  Título. Title: Estudio de los mecanismos de protección y mantenimiento de las neuronas catecolaminérgicas postnales por el factor neurotrófico derivado de la glia (GDNF)
  Investigador Principal. Principal Investigator: Alberto Pascual Bravo
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: CCAA
  Agencia financiadora. Funding Agency: Consejería de Innovación, Ciencia y Empresa. Junta Andalucía
  Financiación. **Funds**: 181.499,998 €
  Duración. Duration: 2009-2012
- **Código. Code**: PIE 2008 Excelencia (P08-CTS-4121)
  Título. Title: Terapia celular en la enfermedad de Parkinson
  Investigador Principal. Principal Investigator: Juan José Toledo Aral
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: CCAA
  Agencia financiadora. Funding Agency: Consejería de

Innovación, Ciencia y Empresa. Junta Andalucía
Financiación. **Funds**: 309.923,691 €
Duración. Duration: 2009-2013

- **Código. Code**: PIE 2009 Excelencia (P09-CTS-4589)
  Título. Title: Mecanismos moleculares de formación de tumores en modelos genéticos animales con defectos mitocondriales
  Investigador Principal. Principal Investigator: José Ignacio Piruat Palomo
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: CCAA
  Agencia financiadora. Funding Agency: Consejería de Innovación, Ciencia y Empresa. Junta Andalucía
  Financiación. **Funds**: 238.517,676 €
  Duración. Duration: 2010-2014
- **Código. Code**: Red Terapia Celular (RD06/0010/0007)
  Título. Title: Terapia Celular
  Investigador Principal. Principal Investigator: Juan José Toledo Aral
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: Instituto de Salud Carlos III. Ministerio Sanidad y Consumo
  Financiación. **Funds**: 538.851,907 €
  Duración. Duration: 2006-2011
- **Código. Code**: SAF2009-12409
  Título. Title: Sensibilidad al Oxígeno y Neurodegeneración
  Investigador Principal. Principal Investigator: José López Barneo
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: Ministerio de Ciencia e Innovación - FEDER
  Financiación. **Funds**: 500.000,015 €
  Duración. Duration: 2010-2012
- **Código. Code**: SAF2009-06977
  Título. Title: Mecanismos de mantenimiento de neuronas adultas catecolaminérgicas mediados por GDNF
  Investigador Principal. Principal Investigator: Alberto Pascual Bravo
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: Ministerio de Ciencia e Innovación - FEDER
  Financiación. **Funds**: 147.000 €
  Duración. Duration: 2010-2012
- **Código. Code**: SAF2009-11440
  Título. Title: Regulación de la fisiología de las células madre adultas específicas del cuerpo carotídeo
  Investigador Principal. Principal Investigator: Ricardo Pardal Redondo
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: Ministerio de Ciencia e Innovación - FEDER
  Financiación. **Funds**: 135.000 €
  Duración. Duration: 2010-2012
- **Código. Code**: SAF2009-06970
  Título. Title: Mecanismos moleculares de la formación de tumores en el sistema paragangliónico en un modelo genético con deficiencia en el complejo II mitocondrial
  Investigador Principal. Principal Investigator: José Ignacio Piruat Palomo
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: Ministerio de Ciencia e Innovación - FEDER
  Financiación. **Funds**: 90.000 €
  Duración. Duration: 2010-2012
- **Código. Code**: SAS 0290/2008
  Título. Title: Obtención de células glómicas a partir de células madre en cultivo para terapia celular frente a la enfermedad de Parkinson
  Investigador Principal. Principal Investigator: Ricardo Pardal Redondo
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: CCAA
  Agencia financiadora. Funding Agency: Consejería de Salud. Junta de Andalucía
  Financiación. **Funds**: 84.399,998 €
  Duración. Duration: 2009-2011
- **Código. Code**: SAS 0094/2009
  Título. Title: Expansión del cuerpo carotídeo humano y caracterización fenotípica para su uso en terapia celular de enfermedades neurodegenerativas
  Investigador Principal. Principal Investigator: Patricia Ortega Sáenz
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: CCAA
  Agencia financiadora. Funding Agency: Consejería de Salud. Junta de Andalucía
  Financiación. **Funds**: 128.640 €
  Duración. Duration: 2010-2012
- **Código. Code**: PIE 07 Excelencia (CVI-02526)

Título. Title: Estudio del papel del cerebelo en la enfermedad de Parkinson mediante estimulación magnética transcraneal y su modulación por farmacos dopaminérgicos, cirugía funcional y factores genéticos
Investigador Principal. Principal Investigator: Pablo Mir Rivera
Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
Tipo. Type: CCAA
Agencia financiadora. Funding Agency: Consejería de Innovación, Ciencia y Empresa. Junta Andalucía
Financiación. Funds: 200.000 €
Duración. Duration: 2008-2011

- **Código. Code**: FIS CP08/00174
Título. Title: Genetic and molecular factors in parkinson disease. Implication of sirtuins in the athophysiology of parkinson disease
Investigador Principal. Principal Investigator: Pilar Gómez Garre
Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
Tipo. Type: Nacional
Agencia financiadora. Funding Agency: Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo
Financiación. Funds: 45.000 €
Duración. Duration: 2009-2011

- **Código. Code**: Noscira 639
Título. Title: Noscira 639
Investigador Principal. Principal Investigator: José López Barneo
Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
Tipo. Type: Nacional
Agencia financiadora. Funding Agency: Noscira S.A.
Financiación. Funds: 27.155,170 €
Duración. Duration: 2010-2011

- **Código. Code**: Noscira 798
Título. Title: Noscira 798
Investigador Principal. Principal Investigator: José López Barneo /Juan José Toledo Aral
Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
Tipo. Type: Nacional
Agencia financiadora. Funding Agency: Noscira S.A.
Financiación. Funds: 24.800 €
Duración. Duration: 2010-2011

- **Código. Code**: ERC
Título. Title: Physiology of the adult carotid body stem cell niche
Investigador Principal. Principal Investigator: Ricardo Pardal Redondo
Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
Tipo. Type: Europeo
Agencia financiadora. Funding Agency: Comisión de la Comunidad Europea
Financiación. Funds: 1.476.000 €
Duración. Duration: 2010-2015

- **Código. Code**: Axontherapix
Título. Title: Axontherapix
Investigador Principal. Principal Investigator: José López Barneo
Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
Tipo. Type: Nacional
Agencia financiadora. Funding Agency: Axontherapix S.L.
Financiación. Funds: 251.217,5 €
Duración. Duration: 2011

- **Código. Code**: RD06/0010/0010
Título. Title: RETIC de Terapia Celular
Investigador Principal. Principal Investigator: José López Barneo
Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: Sí
Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups: G 102; G 301; G 208; G 105; G 607
Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
Tipo. Type: Nacional
Agencia financiadora. Funding Agency: FIS
Financiación. Funds: 632.000 €
Duración. Duration: 2006-2011

- **Código. Code**: PI2010/05
Título. Title: Generación de un modelo neuronal dopaminérgico a partir de células madre pluripotentes inducidas de pacientes con enfermedad de Parkinson asociada a mutaciones en el gen LRRK2
Investigador Principal. Principal Investigator: Eduardo Tolosa Sarro
Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: Sí
Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups: G 301; G 207; G 105; G 109
Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
Tipo. Type: Intramurales
Agencia financiadora. Funding Agency: CIBERNED
Financiación. Funds: 262.500 €
Duración. Duration: 2010-2013

- **Código. Code**: RD06/0010/1004
Título. Title: Red de Terapia Celular RD06/0010/1004
Investigador Principal. Principal Investigator: Xavier Navarro Acebes
Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: Sí
Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups: G 607; G 301; G 113; G 105
Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
Tipo. Type: Nacional
Agencia financiadora. Funding Agency: Instituto de Salud Carlos III
Financiación. Funds: 154.500 €
Duración. Duration: 2008-2011

- **Código. Code**:
Título. Title: Estudio mediante estimulación magnética transcraneal repetitiva cerebelosa en la distonía primaria
Investigador Principal. Principal Investigator: Fátima Carrillo García
Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No

Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
Tipo. Type: Nacional
Agencia financiadora. Funding Agency: Sociedad Andaluza de Neurología
Financiación. **Funds**: 15.000 €
Duración. Duration: 2010-2011

- **Código. Code**: PI0741/2010
  Título. Title: Estudio multicéntrico andaluz de los factores genéticos involucrados en la distonía primaria
  Investigador Principal. Principal Investigator: Pablo Mir Rivera
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: CCAA
  Agencia financiadora. Funding Agency: Consejería de Salud. Junta de Andalucía
  Financiación. **Funds**: 52.500 €
  Duración. Duration: 2010-2012
- **Código. Code**: PI10/01674
  Título. Title: Plasticidad neuronal en las discinesias inducidas por L-dopa en la enfermedad de Parkinson. Estudio mediante estimulación trascraneal no invasiva y de los factores genéticos implicados
  Investigador Principal. Principal Investigator: Pablo Mir Rivera
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: Instituto de Salud Carlos III
  Financiación. **Funds**: 142.780 €
  Duración. Duration: 2010-2013
- **Código. Code**:
  Título. Title: Cerebellar magnetic stimulation: A potential new approach to treat patients with dystonia.
  Investigador Principal. Principal Investigator: Pablo Mir Rivera
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Europeo
  Agencia financiadora. Funding Agency: Jacques and Gloria Gossweiler Foundation
  Financiación. **Funds**: 98.400 €
  Duración. Duration: 2011-2012
- **Código. Code**:
  Título. Title: Search and selection of Parkinson´s disease candidate and validation by human genetic analysis
  Investigador Principal. Principal Investigator: Luis María Escudero Cuadrado
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: Instituto de Salud Carlos III
  Financiación. **Funds**: 121.500 €
  Duración. Duration: 2011-2014
- **Código. Code**: 278367
  Título. Title: EMTICS (European Multicentre Tics in Children Studies)
  Investigador Principal. Principal Investigator: Pablo Mir Rivera
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Europeo
  Agencia financiadora. Funding Agency: Séptimo Programa Marco. Comisión Europea. FP7-HEALTH-2011
  Financiación. **Funds**: 100.533,60 €.
  Duración. Duration: 2011-2016

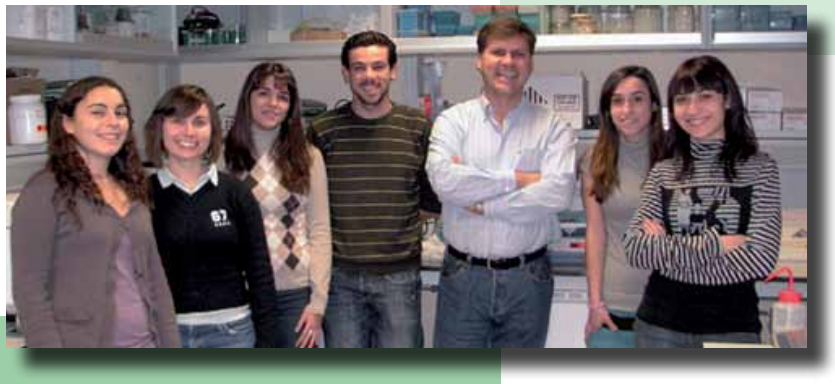
Grupo / Group

José Javier Lucas Lozano

Centro de Biología Molecular "Severo Ochoa" CSIC/UAM
C/ Nicolás Cabrera 1 ·28049 Madrid

jjlucas@cbm.uam.es
Tél.: 91 196 4552 / 4582 (Lab)
Fax: 911 964 420

José Javier Lucas Lozano
Investigador Principal / Principal Investigator
Cristina Tomás Zapico
Investigador postdoctoral / Postdoctoral Researcher
Raquel Gómez Sintes
Investigador postdoctoral CIBERNED/
Postdoctoral Researcher CIBERNED
Jesús Torres Peraza
Investigador postdoctoral / Postdoctoral Researcher
Marta Fernández Nogales
Investigador predoctoral / Predoctoral Researcher
Alberto Parras Rodríguez
Investigador predoctoral / Predoctoral Researcher
Alicia Tomico García
Técnico CIBERNED / Technician CIBERNED
Miriam Lucas Santamaría
Técnico en prácticas / Training Technician



Actividad científica en 2011

La enfermedad de Huntington (EH), por ser hereditaria monogénica y dominante, resulta de especial interés para conocer las claves de la neurodegeneración en general. Nuestros trabajos con el modelo animal inducible de la EH revelaron que las inclusiones intraneuronales son estructuras dinámicas y que es necesario un aporte continuo de la huntingtina mutada para la progresión de la enfermedad y que la reversión sigue siendo posible incluso en estadios avanzados cuando ya ha tenido lugar una pérdida de neuronas (Cell 101:57-66, 2000 y J. Neurosci. 25:9773-9781; 2005). Más recientemente hemos explorado la posible inhibición del sistema ubiquitina proteasoma (UPS) (J. Neurosci. 23:11653-61, 2003; J. Neurosci. 24:9361-71, 2004; Trends Neurosci. 27:66-69, 2004 y J. Neurochem. 98:1585-1596; 2006). Mediante el uso de ratones reporteros de actividad UPS vimos que el sistema ubiquitina proteasoma no se encuentra inhibido en el estado estacionario de los ratones con Huntington (PNAS 106:3986-91, 2009). Sin embargo, *in vivo*, la huntingtina mutada induce una inhibición del UPS, pero que ésta es transitoria pues se recupera a medida que las neuronas construyen los cuerpos de inclusión que acumulan la huntingtina mutada (J. Neurosci 30:3675-88, 2010). Otro tema que hemos explorado es la posible alteración de GSK-3 en la EH (Cell Death Differ. 17:324-35, 2010) y el posible papel neuroprotector de los inhibidores de GSK-3. Respecto a esto último, hemos constatado que, además del reportado efecto antiapoptótico, la inhibición de GSK-3 también puede ser proapoptótica en determinados paradigmas y tipos celulares (incluidas las neuronas estriatales) y que el mecanismo subyacente implica a NFAT y FAS (J. Clin. Invest. 120:2432-45, 2010). En la actualidad estamos combinando ratones modelo de EH con ratones con alteraciones de la actividad GSK-3 para esclarecer el posible potencial terapéutico de fármacos moduladores de la actividad GSK-3.

En el último año también hemos analizado alteraciones sinápticas en los modelos animales de EH en colaboración con el grupo del Dr. Rafael Fernández-Chacón (Rozas, et al. Biochem Soc Trans. 38:488-92, 2010; Rozas et al. J. Neurosci. 31:106-13, 2011). También hemos reportado la acumulación de otra proteína sináptica, la alfa-sinucleína, en las inclusiones de huntingtina y explorado mediante el cruce de ratones modelo de EH y ratones knock-out carentes de alfa-sinucleína la contribución de ésta a la patogénesis de la EH (Corrochano, et al. Autophagy. 8:431-432,2012; Tomás-Zapico, et al. Hum. Mol. Genet. 25:495-510,2012).

Research activity in 2011

Huntington disease (HD), being inherited monogenic and dominant, is of particular interest to know the keys of neurodegeneration in general. Our work with the inducible animal model of HD showed that intraneuronal inclusions are dynamic structures and that a continuous supply of mutant huntingtin is needed for the progression of the disease and also that reversal is still possible even in advanced stages when loss of neurons has taken place (Cell 101:57-66, 2000 and J. Neurosci. 25:9773-9781, 2005). More recently, we have explored the possible inhibition of the ubiquitin proteasome system (UPS) (J. Neurosci. 23:11653-61, 2003, J. Neurosci. 24:9361-71, 2004, Trends Neurosci. 27:66-69, 2004 and J. Neurochem. 98:1585-1596, 2006). By using UPS activity reporter mice we saw that the UPS is not inhibited at steady state in HD mice (PNAS 106:3986-91, 2009). However, in the past year we have seen that, *in vivo*, mutant huntingtin induces an inhibition of the UPS, but this is transient as it recovers as the neurons build inclusion bodies accumulating mutant huntingtin (J. Neurosci 30:3675-88, 2010). Another issue we have explored is the possible alteration of GSK-3 in HD (Cell Death Differ. 17:324-35, 2010) and the possible neuroprotective effect of GSK-3 inhibitors. Regarding the latter, we found that besides the reported anti-apoptotic effect, inhibition of GSK-3 also can be pro-apoptotic in certain paradigms and cell types (including striatal neurons) and that the underlying mechanism involves NFAT and FAS (J. Clin. Invest. 120:2432-45, 2010).We are now combining the EH model with mice showing alterations of GSK-3 activity to clarify the possible therapeutic potential of drug modulators of GSK-3 activity.

In the last year we have also analyzed synaptic alterations in animal models of EH in collaboration with the group of Dr. Rafael Fernández-Chacón (Rozas, et al. Biochem Soc Trans. 38: 488-92, 2010; Rozas et al the. J. Neurosci. 31: 106-13, 2011). We have also reported accumulation of another synaptic protein, alpha-synuclein, in huntingtin inclusions and, through the crossing of EH mice with knock-out mice lacking alpha-synuclein, explored its contribution to the pathogenesis of EH (Corrochano et al. Autophagy. 8:431-432,2012; Tomás-Zapico, et al. Hum. Mol. Genet. 25:495-510,2012).

Palabras clave

Enfermedad de Huntington, Proteasoma, ratones transgénicos, GSK-3, Sinucleína

Key words

Huntington's disease, Proteasome, Transgenic mice, GSK-3, Synuclein

Publicaciones 2011 / Publications 2011

- Sirerol-Piquer M, Gomez-Ramos P, Hernandez F, Perez M, Moran MA, Fuster-Matanzo A, et al. GSK3β overexpression induces neuronal death and a depletion of the neurogenic niches in the dentate gyrus. Hippocampus. 2011 Aug;21(8):910-22.
- Fernandez-Fernandez MR, Ferrer I, Lucas JJ. Impaired ATF6α processing, decreased Rheb and neuronal cell cycle re-entry in Huntington's disease. Neurobiol Dis. 2011 Jan;41(1):23-32.
- Diaz-Hernandez JI, Gomez-Villafuertes R, Leon-Otegui M, Hontecillas-Prieto L, Del Puerto A, Trejo JL, et al. In vivo P2X7 inhibition reduces amyloid plaques in Alzheimer's disease through GSK3β and secretases. Neurobiol Aging. 2011 Nov 1; [Epub ahead of print]
- Saavedra A, Giralt A, Rue L ,Xifro X, Xu J, Ortega Z, Lucas JJ, et al. Striatal-Enriched protein tyrosine Phosphatase expression and activity in Huntington's disease – a STEP in the resistance to excitotoxicity. Journal of Neuroscience. 2011 Jun;31(22):8150-62.
- Blazquez C, Chiarlone A, Sagredo O, Aguado T, Pazos MR, Resel E, et al. Loss of striatal type 1 cannabinoid receptors is a key pathogenic factor in Huntington's disease. Brain. 2011 Jan;134(Pt 1):119-36.
- Avila J, Lucas JJ, Hernandez F. Animal Models for Neurodegenerative Disease. RSC Drug Discovery Series. Royal Society of Chemistry, 2011. ISBN:978-1-84973-181-3
- Gomez-Sintes R, Hernandez F, Lucas JJ, Avila J. GSK-3 Mouse Models to Study Neuronal Apoptosis and Neurodegeneration. Front Mol Neurosci. 2011;4:45.
- Rozas JL, Gomez-Sanchez L, Tomas-Zapico C, Lucas JJ, Fernandez-Chacon R. Increased neurotransmitter release at the neuromuscular junction in a mouse model of polyglutamine disease. J Neurosci. 2011 Jan 19;31(3):1106-13.

Proyectos de investigación / Research projects

- **Código. Code**: SAF2009-08233
  Título. Title: Papel del estrés de retículo endoplásmico y de la quinasa GSk-3 en la patogénesis y terapéutica de la enfermedad de Huntington
  Investigador Principal. Principal Investigator: José Javier Lucas Lozano
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: MICINN, VI Plan Nacional de I + D + I (2008-2011)
  Financiación. **Funds**: 285.000 €
  Duración. Duration: 2010-2012
- **Código. Code**: XV Concurso Nacional
  Título. Title: Análisis mediante el uso de ratones modificados genéticamente del posible papel de la alfa-sinucleína en la patogénesis de la enfermedad de Huntington
  Investigador Principal. Principal Investigator: José Javier Lucas Lozano
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Privado
  Agencia financiadora. Funding Agency: Fundación Ramón Areces
  Financiación. **Funds**: 119.700 €
  Duración. Duration: 2010-2012
- **Código. Code**: AC563
  Título. Title: Dendria. Análisis del potencial terapéutico de nuevos compuestos en modelos animales de la enfermedad de Huntington
  Investigador Principal. Principal Investigator: José Javier Lucas Lozano
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: CDTI, Subprograma de apoyo a consorcios estratégicos nacionales de investigación tecnica (CENIT)-2010
  Financiación. **Funds**: 200.000 €
  Duración. Duration: 2010-2013
- **Código. Code**: PI2010/06
  Título. Title: Neuroprotección en enfermedad de Huntington
  Investigador Principal. Principal Investigator: Justo García de Yébenes Prous
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: Sí

Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups: G 303; G 304; G 305; G 306; G 307
Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
Tipo. Type: Intramurales
Agencia financiadora. Funding Agency: CIBERNED
Financiación. **Funds**: 417.600,3 €
Duración. Duration: 2010-2013

programa 2
program

Grupo / Group

Rosario Moratalla Villalba

Instituto Cajal · CSIC
Avenida Doctor Arce, 37 · 28002 Madrid

moratalla@cajal.csic.es
Tél.: 915 854 705
Fax: 915 854 754

Rosario Moratalla Villalba
Profesor Científico Titular / CSIC Professor, Principal Investigator

Noelia Granado Martínez
Investigador Postdoctoral / Postdoctoral Fellow

Luz María Suárez González
Investigador Postdoctoral / Postdoctoral Fellow

Patricia García Sanz
Investigador Postdoctoral / Postdoctoral Fellow

Ramiro González Aparicio
Investigador Postdoctoral / Postdoctoral Fellow

Sara Ares Santos
Investigador Predoctoral / PhD student

Óscar Solís Castrejón
Investigador Predoctoral / PhD student

Irene Ruiz de Diego
Investigador Predoctoral / PhD student

Isabel Espadas Villanueva
Investigador Predoctoral / PhD student

María Emilia Rubio Rubio
Técnico de laboratorio / Lab Technician

Marco de Mesa Cáceres
Técnico de laboratorio / Lab Technician

Actividad científica en 2011

Durante este año 2011, hemos estudiado el papel de los receptores dopaminérgicos D1 y D2, así como del factor de transcripción Nrf2 en la neurotoxicidad dopaminérgica inducida por metanfetamina (Meth) y éxtasis (MDMA). Meth y éxtasis son psicoestimulantes que producen efectos neurotóxicos en el cerebro, similares a los observados en las primeras etapas de enfermedades neurodegenerativas como Parkinson y Hungtinton. Hemos visto que la dopamina juega un papel importante en la degeneración dopaminérgica producida por Meth y éxtasis. La inactivación del receptor D2 bloqueo la pérdida de terminales dopaminérgicos y la inflamación estriatal inducida éxtasis y Meth. Sorprendentemente también evitó la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la SNpc. En estudios posteriores vimos que esta neuroprotección se debe a una reducción en los niveles de dopamina citosólica, debido a la inactivación del DAT (Granado et al, 2011, Neurobiology of Disease). Además, hemos observado que el receptor D1 también juega un papel importante en la neurotoxicidad del éxtasis y Meth. La inactivación del receptor D1 bloqueó la pérdida de neuronas dopaminérgicas tanto en el estriado como en la sustancia negra frente a Meth, debido tanto al bloqueo de la hipertermia como a inducida por Meth como por un aumento de la dopamina vesicular (Ares-Santos et al, in press, Neurobiology of Disease). También hemos determinado que el factor de transcripción Nrf2, que regula la homeostasis redox y regula la expresión de un grupo de genes que protegen frente al estrés oxidativo y la inflamación en el cerebro, juega un importante papel protector en la neurotoxicidad dopaminérgica inducida por Meth modulando la inflamación y el estrés oxidativo causado por la droga (Granado et al, 2011, Glia).

Estos resultados son importantes, ya que los consumidores de éxtasis y Meth son más vulnerables a la enfermedad de Parkinson (Callaghan et al, 2010 Mov Disord). También hemos estudiado la distribución de la diacil-glicerol lipasa, una enzima de la síntesis de endocannabinoides, en el cerebro, ya que estos puede ejercer un efecto neuroprotector en enfermedades neurodegenerativas (Suarez et al, 2011).

Research activity in 2011

During this year 2011, we studied the role of dopamine receptors D1 and D2 and the transcription factor Nrf2 in dopaminergic neurotoxicity induced by methamphetamine (Meth) and ecstasy or MDMA. These two psychostimulants produce neurotoxic effects in the brain similar to those observed in the early stages of neurodegenerative diseases like Parkinson's and Huntington. We have studied the role of dopamine and its receptors in the neurotoxicity induced by these two drugs. Inactivation of D2R inhibits dopamine degeneration, by reducing dopamine levels in the citosol due to a inactivation of the DAT (Granado et al, 2011, Neurobiology of Disease). Thus, D2 receptor disruption inhibit the dopamine loss in the SN induced by Meth and ecstasy. We have observed that D1 receptors are also implicated, because their inactivation reduces the loss of terminals in the striatum and the dopamine body loss in the SN. This effect is due to a blockage of Meth- and ecstasy-induced hyperthermia and to increased of vesicular dopamine (Ares-Santos et al, in press, Neurobiology of Disease). We have also determined that the transcription factor Nrf2, which regulates redox homeostasis and the expression of a group of genes that protect against oxidative stress and inflammation in the brain, plays an important protective role in METH-induced dopaminergic neurotoxicity by modulating inflammation and oxidative stress induced by this drug (Granado et al, 2011, Glia).

These results are important because ecstasy and Meth users have double the risk of suffering Parkinson disease (Callaghan et al, 2010 Mov Disord). We have also studied the distribution of diacylglycerol lipase, an endocannabinoid synthesizing enzyme, in the brain because cannabinoids have a potential neuroprotector effect in neurodegenerative diseases (Suarez et al, 2011).

Palabras clave

Enfermedad de Parkinson, disquinesias, neurotoxicidad, muerte dopaminérgica, adicción, papel de la dopamina en el aprendizaje y la memoria.

Key words

Parkinson's disease, dyskinesia, neurotoxicity, dopamine cell death, addiction and role of the dopaminergic system in learning and memory processes

Publicaciones 2011 / Publications 2011

- Suarez J, Ortiz O, Puente N, Bermudez-Silva FJ, Blanco E, Fernandez-Llebrez P, et al. Distribution of diacylglycerol lipase alpha, an endocannabinoid synthesizing enzyme, in the rat forebrain. Neuroscience. 2011;193:112-31.
- Granado N, Ares-Santos S, Oliva I, O Shea E, Martin ED, Colado MI, et al. Dopamine D2-receptor knockout mice are protected against dopaminergic neurotoxicity induced by methamphetamine or MDMA. Neurobiology of disease. 2011 Feb;15;42(3):391-403.
- Johnson PL, Fitz SD, Hollis JH, Moratalla R, Lightman SL, Shekhar A, et al. Induction of c-Fos in 'panic/defence'-related brain circuits following brief hypercarbic gas exposure. Journal of psychopharmacology (Oxford, England). 2011 Jan 25;25(1):26-36.
- Ares-Santos S, Granado N, Moratalla R. Neurobiology of Methamphetamine. En: Encyclopedia of Addictive Behaviors. Elsevier, 2011.
- Murer MG, Moratalla R. Striatal Signaling in L-DOPA-Induced Dyskinesia: Common Mechanisms with Drug Abuse and Long Term Memory Involving D1 Dopamine Receptor Stimulation. Front Neuroanat. 2011;5:51.
- Mendez-Gomez HR, Vergano-Vera E, Abad JL, Bulfone A, Moratalla R, de Pablo F, et al. The T-box brain 1 (Tbr1) transcription factor inhibits astrocyte formation in the olfactory bulb and regulates neural stem cell fate. Mol Cell Neurosci. 2011 Jan;46(1):108-21.
- Granado N, Lastres-Becker I, Ares-Santos S, Oliva I, Martin E, Cuadrado A, et al. Nrf2 deficiency potentiates methamphetamine-induced dopaminergic axonal damage and gliosis in the striatum. Glia. 2011 Aug 31;59(12):1850-3.
- Moreno E, Hoffmann H, Gonzalez-Sepulveda M, Navarro G, Casado V, Cortes A, et al. Dopamine D1-histamine H3 receptor heteromers provide a selective link to the map-kinase signalling in gabaergic neurons of the direct striatal pathway. J Biol Chem. 2011 Jan 10;286(7):5846-54.
- Ares-Santos S, Granado N, Oliva I, O'Shea E, Martin ED, Colado MI, et al. Dopamine D(1) receptor deletion strongly reduces neurotoxic effects of methamphetamine. Neurobiol Dis. 2012 Feb;45(2):810-20. Epub 2011 Nov 13.
- Antonelli MC, Guillemin GJ, Raisman-Vozari R, Del-Bel EA, Aschner M, Collins MA, et al. New strategies in neuroprotection and neurorepair. Neurotox Res. 2012 Jan;21(1):49-56. Epub 2011 Aug 23.
- Madroñal N, Gruart A, Valverde O, Espadas I, Moratalla R, Delgado-García JM. Involvement of cannabinoid CB1 receptor in associative learning and in hippocampal CA3-CA1 synaptic plasticity. Cereb Cortex. 2012 Mar;22(3):550-66. Epub 2011 Jun 14.

Proyectos de investigación / Research projects

- **Código. Code**: AC183
  Título. Title: Función de la vía Akt/GSK3 en la neurotoxicidad inducida por metanfetamina y éxtasis
  Investigador Principal. Principal Investigator: Rosario Moratalla
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: Ministerio de Sanidad y Politica Social, Plan Nacional Sobre Drogas
  Financiación. Funds: 96.999,99 €
  Duración. Duration: 2010-2012
- **Código. Code**: BFU2010-20664
  Título. Title: Papel de DREAM en las disquinesias y en la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la enfermedad de Parquinson
  Investigador Principal. Principal Investigator: Rosario Moratalla
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: Ministerio de Ciencia e Innovación
  Financiación. Funds: 315.000 €
  Duración. Duration: 2010-2013
- **Código. Code**: Bilateral
  Título. Title: Role of NRG-1/ErbB4 functional signaling in the structural synaptic plasticity in the cerebral cortex and its relationship with the pathogenesis of schizophrenia
  Investigador Principal. Principal Investigator: Rosario Moratalla
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Internacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: CSIC y Univ de Tai-Pei, Taiwan
  Financiación. Funds: 8.000 €
  Duración. Duration: 2010-2012
- **Código. Code**: Cajal Blue Brain Project
  Título. Title: Cajal Blue Brain Project. International Blue Brain Proyect
  Investigador Principal. Principal Investigator: Javier de Felipe
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: Sí
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups: G 403; G 204

Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
Tipo. Type: Internacional
Agencia financiadora. Funding Agency: Ecole Polytechnique Federale de Lausanne (Suiza), IBM, Universidad Politécnica de Madrid, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, España
Financiación. **Funds**:
Duración. Duration: 2009-2019

- **Código. Code**: PI2011/03
  Título. Title: Generación de neuronas dopaminérgicas a partir de células somáticas de pacientes parkinsonianos con fallo cognitivo
  Investigador Principal. Principal Investigator: Rosario Moratalla Villalba
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: Sí
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups: G 204; G 106; G 110; G 108; G 202
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Intramurales
  Agencia financiadora. Funding Agency: CIBERNED
  Financiación. **Funds**: 300.000 €
  Duración. Duration: 2011-2013

programa 2
program

Grupo / Group

José Ramón Naranjo Orovio

CSIC Centro Nacional de Biotecnología
Mol. Cell. Biol.
C/ Darwin, 3 · 28049 Madrid

naranjo@cnb.csic.es
Tél.: 915 854 682

Jose Ramón Naranjo
Investigador Principal / Principal Investigator

Britt Mellström
Investigador Senior CIBERNED / CIBERNED Senior Researcher

Diego Villar
Investigador Postdoctoral / Postdoctoral Fellow

Marcos Rivas
Investigador Postdoctoral / Postdoctoral Fellow

Laura Mateos
Investigador Postdoctoral / Postdoctoral Fellow

Tomaso Benedet
Investigador Predoctoral / PhD student

Sofia Domingo
Investigador Predoctoral / PhD student

M. Paz Gonzalez
Personal de apoyo / Assistant

Xose M. Dopazo
Personal de apoyo CIBERNED / CIBERNED Assistant

Actividad científica en 2011

La pérdida de la homeostasis intracelular del calcio y la desregulación de la expresión génica son marcadores comunes en los procesos de muerte celular. DREAM/calsenilina/KChIP-3 es una proteína multifuncional que regula la homeostasis del calcio y la excitabilidad sináptica a través de múltiples mecanismos. Estos incluyen la regulación de la expresión de genes diana y la alteración de la funcionalidad de determinadas proteínas mediante la interacción con las mismas. Evidencias recientes de nuestro laboratorio apoyan la idea de que una caída temprana en la expresión de DREAM es característica de procesos neurodegenerativos tales como la enfermedad de Alzheimer, Huntington y el síndrome de Down. Así, una caída en los niveles de RNA mensajero y de la proteína DREAM endógena ha podido ser puesta de manifiesto en el hipocampo, el cuerpo estriado y la corteza cerebral de modelos murinos de la enfermedad de Alzheimer (los ratones J20 y Tg2576), de la enfermedad de Huntington (los ratones R6/1 y R6/2) y de síndrome de Down (los ratones que sobreexpresan Dyrk1A). En todos los casos, el cambio en la expresión de DREAM precede a la aparición de los síntomas de deterioro cognitivo, el deterioro motor y la formación de las placas amiloides. Esta caída en los niveles de proteína DREAM también se ha observado en la corteza frontal y el hipocampo de pacientes con enfermedad de Alzheimer. Además, evidencias genéticas en ratones J20 y R6/2 muestran que la reducción de la carga genética en tan solo una copia de DREAM, mediante el cruce con los ratones deficientes en DREAM, implica una mejora significativa en la capacidad cognitiva y retrasa la aparición de los problemas motores en estos ratones, respectivamente.

En conjunto, estos resultados sugieren que un bloqueo temprano en la expresión/actividad de DREAM podría representar un mecanismo neuroprotector endógeno en estos procesos neurodegenerativos y sugieren también que DREAM podría ser una nueva diana terapéutica para prevenir/disminuir la pérdida neuronal.

Research activity in 2011

Loss of intracellular Ca^{2+} homeostasis and deregulated gene expression are common features in cell death processes. DREAM/calsenilin/KChIP-3 is a multifunctional Ca^{2+} binding protein that regulates Ca^{2+} homeostasis and synaptic excitability through several mechanisms, involving both regulation of gene expression and modifying protein function through protein-protein interactions. Recent evidence from our laboratory supports the idea that an early reduction in the endogenous expression of DREAM is a common feature in, at least, three main neurodegenerative diseases including Alzheimer's, Huntington's and Down syndrome. Thus, a reduction of DREAM/calsenilin mRNA and protein content has been observed in the hippocampus, the striatum and the cerebral cortex in mouse models of AD (the J20 and the Tg2576 mice), HD (the R6/1 and R6/2 mice) and DS (the Dyrk1A over expressing mice). In all cases, change in DREAM expression precedes the onset of the disease in the mouse, as assessed by cognitive decline and formation of amyloid plaques or locomotor dysfunction. In addition, work with human samples has shown a decrease of DREAM protein in frontal cortex and hippocampus from AD patients. Moreover, genetic evidence from J20 mice and R6/2 mice indicates that deletion of at least one gene copy of DREAM after crossing with DREAM knockout mice, significantly improves cognition and delays the onset of motor problems, respectively.

Taken together, these results suggest that early blockage of DREAM activity in neurons might function as an endogenous neuro-protective mechanism in neurodegenerative processes and point out DREAM as a novel target to prevent/diminish neuronal loss.

Palabras clave

Calcio, DREAM, Regulación génica, Alzheimer, Síndrome de Down, Huntington

Key words

Calcium, DREAM, Gene regulation, Alzheimer, Down syndrome, Huntington

Publicaciones 2011 / Publications 2011

- Rivas M, Villar D, González P, Dopazo XM, Mellstrom B, Naranjo JR. Building the DREAM interactome. Science China-Life Sciences. 2011 Aug;54(8):786-92.
- Rivas M, Aurrekoetxea K, Mellström B, Naranjo JR. Redox Signaling Regulates Transcriptional Activity of the Ca(2+)-Dependent Repressor DREAM. Antioxid Redox Signal. 2011 Apr;14(7):2137-43.
- Palczewska M, Casafont I, Ghimire K, Rojas AM, Valencia A, Lafarga M, et al. Sumoylation regulates nuclear localization of repressor DREAM. Biochim Biophys Acta Mol. Cell Res. 2011 May;1813(5):1050-8.

Proyectos de investigación / Research projects

- **Código. Code**: EU. ERA-Net NEURON
  Título. Title: Molecular mechanisms underlying synaptic dysfunction in prototypic neurodegenerative diseases related to protein misfolding
  Investigador Principal. Principal Investigator: José R. Naranjo
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Internacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: UE
  Financiación. **Funds**: 199.999,992 €
  Duración. Duration: 2009-2011
- **Código. Code**: Fundación Reina Sofía
  Título. Title: Analysis of the DREAM-Dyrk1A interaction in AD and DS murine models
  Investigador Principal. Principal Investigator: José R. Naranjo
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency:
  Financiación. **Funds**: 95.000 €
  Duración. Duration: 2009-2011
- **Código. Code**: AC515
  Título. Title: Molecular mechanisms of neuropathic pain: the role of DREAM
  Investigador Principal. Principal Investigator: José R. Naranjo
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: CCAA
  Agencia financiadora. Funding Agency: Comunidad de Madrid
  Financiación. **Funds**: 220.000 €
  Duración. Duration: 2007-2011
- **Código. Code**: AC518
  Título. Title: Targeting Rho-signalling, a new therapeutic avenue in fragile X syndrome (Cure-FXS)
  Investigador Principal. Principal Investigator: José R. Naranjo
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Europeo
  Agencia financiadora. Funding Agency: EU. ERA-Net e-rare
  Financiación. **Funds**: 199.999,993 €
  Duración. Duration: 2009-2012
- **Código. Code**: PI2010/06
  Título. Title: Neuroprotección en enfermedad de Huntington
  Investigador Principal. Principal Investigator: Justo García de Yébenes Prous
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: Sí
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups: G 303; G 304; G 305; G 306; G 307
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Intramurales
  Agencia financiadora. Funding Agency: CIBERNED
  Financiación. **Funds**: 417.600,3 €
  Duración. Duration: 2010-2013

programa 2
program

Grupo / Group

José Ángel Obeso Inchausti

Centre for Applied Medical Research (CIMA)
Av. Pio XII, 55 · 31008 Pamplona

jobeso@unav.es
Tél.: 948 194 700 ext. 2029
Fax: 948 194 715

José Angel Obeso Inchausti
Profesor Agregado. Investigador Principal / Associate Professor - Principal Investigator

Rebeca Adanez Gurich
Investigador predoctoral / Predoctoral Researcher

Carlos Andrés Juri Clavería
Investigador predoctoral CIBERNED / Predoctoral Researcher CIBERNED

Elena Iglesias López
Ayudante de investigación / Research Assistant

María Leida Fernández Hernández
Colaborador de Investigación / Research Assistant

Belén Gago Calderón
Investigador postdoctoral CIBERNED / Postdoctoral Researcher CIBERNED

Anna Quiroga Varela
Investigador predoctoral / Predoctoral Researcher

Inés Trigo Damas
Colaborador de Investigación / Research Assistant

Santiago Ballaz García
Investigador / Researcher

Diego Cerveró Gómez
Ayudante de investigación / Research Assistant

Actividad científica en 2011

En el Laboratorio de Trastornos del Movimiento que dirige el Dr. Obeso se estudian los procesos implicados en el origen y evolución de la enfermedad de Parkinson (EP). En los últimos años ha hecho especial énfasis en los retos terapéuticos de la EP y la necesidad de encontrar tratamientos que vayan mas allá de la reposición del déficit dopaminérgico, particularmente en la búsqueda de los posibles factores de vulnerabilidad selectiva de la Sustancia negra *pars compacta* para abordar estrategias dirigidas a detener y/o enlentecer la progresión de la enfermedad de Parkinson.

Estudios Experimentales:

Mecanismos Compensatorios.
Se realizan experimentos en el modelo de la EP progresivo de MPTP en primate y de 6-OHDA en rata encaminados a comprender los estados funcionales en los ganglios basales que caracterizan cada etapa del proceso neurodegenerativo prestando especial atención a las fases pre-sintomáticas y a los cambios que compensan la pérdida inicial de dopamina y mantienen a esta enfermedad silente durante años. Estos estudios comprenden proyectos que incluyen desde técnicas de imagen mediante PET (18F-DOPA y 11C-DTBZ) a estudios electrofisiológicos, moleculares y bioquímicos (metabolismo de catecolaminas) de los cambios observados durante las diferentes etapas de desarrollo de la lesión nigroestriatal.

Vulnerabilidad Selectiva en la enfermedad de Parkinson.
Se pretenden definir los factores anatómicos y funcionales determinantes de la vulnerabilidad de las neuronas dopaminérgicas de la Sustancia negra *pars compacta*. Este proyecto implica diferentes experimentos, es un estudio multi-disciplinar y se realiza en colaboración con el Dr. J.L. Lanciego (Universidad de Navarra) y el Prof. Manuel Rodríguez (Universidad de La Laguna). En monos sanos se está realizando un estudio mediante trazadores inyectados focalmente en diferentes regiones estriatales para definir la topografía y grado de arborización de la proyecciones nigro-estriadas más y menos vulnerables al proceso neurodegenerativo. Simultáneamente, en rata y mono intactos, se estudian los patrones de actividad neuronal que caracterizan a las neuronas dopaminérgicas diferenciadas según su grado de vulnerabilidad a las neurotoxinas utilizadas en el desarrollo de estos modelos animales.
Por otro lado, se utilizarán dos modelos animales de la enfermedad de Parkinson. Un modelo en la rata con lesión bilateral lenta inducida mediante 6-OHDA (modelo optimizado en nuestro grupo por Anna Quiroga) y en el mono tras administración de MPTP. En ambos modelos se diferencia entre el grado de lesión nigro-estriatal pre-sintomático *vs* sintomático con el objetivo de reconocer los cambios iniciales asociados al proceso neurodegenerativo. En pacientes con EP inicial se intenta definir el patrón de denervación intra-estriatal asociado con los signos motores precoces en una parte concreta del cuerpo, mediante estudio clínico, resonancia magnética funcional (fMRI) y PET con ^{18}F-DOPA.

Research activity in 2011

At the Laboratory of Movement Disorders leaded by Dr. Obeso we are studying the processes implicated in the origin and evolution of Parkinson's disease (PD). In the last years we have focused in the therapeutical challenges of PD and the need of treatments aimed, not only to therapeutically restore dopamine levels, but to search for specific vulnerability factors of the Substantia nigra *pars compacta* and start new strategies to slow or stop the progression of the disease.

Experimental studies:

Compensatory mechanisms.
We are carrying out experiments using the non-human primate (MPTP model) and the 6-OHDA rat model of PD to define the functional states at the basal ganglia level that characterize each stage of the disease, paying special attention to the pre-symptomatic changes compensating for dopamine depletion that keep this disease undetectable for so many years. These studies are carried out using multiple techniques such as PET (18F-DOPA and 11C-DTBZ), electrophysiology, molecular and biochemistry (catecholamine metabolism) studies in search of the changes occurring during the different stages after the nigrostriatal lesion.

Specific vulnerability in Parkinson´s disease.
The aim will be to define the anatomical and functional factors that determine the specific vulnerability of the dopaminergic neurons of the Substantia nigra *pars compacta*. This project implies different set of experiments, is multi-disciplinary and is realized in collaboration with Dr. J. Lanciego (University of Navarra) and Prof. M. Rodríguez (University of la Laguna). In healthy monkeys, we are carrying out a study injecting tracers in different striatal regions in order to define the topography and degree of arborization of the different nigrostriatal projections based on their lower or higher sensitivity to the neurodegenerative process. In the rat and monkey we will also study the activity patterns of dopaminergic neurons based on their heterogeneous vulnerability to 6-OHDA and MPTP respectively.
On the other hand, we will be using two animal models of Parkinson´s disease, the rat model with bilateral lesion slowly induced by 6-OHDA infusion implemented at the lab (Anna Quiroga) and the MPTP monkey model used in the lab for several years. In both models we are able to differentiate the degree of nigrostriatal denervation between the pre-symptomatic and the symptomatic state with the main goal of unveiling the initial changes associated with the neurodegenerative process. In patients at early stages of PD we are trying to define the degree of striatal dopamine denervation pattern associated with the motor symptoms in a determinate body part using clinical assessments, functional magnetic resonance (fMRI) and PET (^{18}F-DOPA).

Estudios en pacientes con Enfermedad de Parkinson:

Núcleo Subtalámico y Actividad Oscilatoria.
En pacientes con EP previamente sometidos a una operación de estimulación cerebral profunda (DBS) se realiza, en colaboración con el servicio de Neurofisiología (Drs. M. Alegre y J. Artieda), el registro de potenciales de campo en el núcleo subtalámico para definir los patrones de actividad oscilatoria asociados a los diferentes estados patológicos como las disquinesias y/o impulsividad, así como estudios funcionales relacionados con funciones cognitivas tales como la inhibición de una tarea iniciada (*stop-go*) o la selección de una acción determinada entre varias opciones.

Deterioro Cognitivo en la enfermedad de Parkinson. Estudios Funcionales de Neuroimagen
Se propone definir las características clínicas y los factores de riesgo asociados al deterioro cognitivo en la enfermedad de Parkinson. Se está realizando un estudio longitudinal y transversal utilizando una batería neuropsicológica de tests específicos para pacientes parkinsonianos con deterioro cognitivo leve y dementes, mediante estudios seriados de PET (18F-FDG) y de resonancia magnética (RM, morfometría basada en vóxeles), con la que se definirán las posibles bases anatomo-funcionales del deterioro cognitivo.
Actualmente se está desarrollando una innovadora técnica de análisis de imagen basada en Mapas-Z capaz de comparar las anomalías metabólicas observadas mediante PET (18F-FDG) (hipometabolismo) con las anomalías estructurales objetivadas mediante morfometría de RM (atrofia). Con ello se pretende determinar y localizar la relación entre ambos procesos de atrofia (como anomalía cerebral irreversible) y de hipometabolismo (como anomalía cerebral potencialmente rescatable con intervenciones farmacológicas). Además, se está llevando a cabo una caracterización bioquímica pionera mediante RM espectroscópica univóxel con la que se determinarán los metabolitos involucrados específicamente en los procesos de hipometabolismo y atrofia del córtex cerebral en los estadios cognitivos asociados a la enfermedad de Parkinson.

Clinical studies:

Subthalamic nucleus and Oscillatory activity.
In collaboration with the Neurophysiology Department (Dr. M. Alegre and Dr. J. Artieda) we are recording the oscillatory activity in the subthalamic nucleus in PD patients that have undergone DBS surgery to determine the patterns associated with different pathological states such as dyskinesias and/or impulsivity. We are also conducting functional studies of the cognitive function such as inhibition of a task already started (stop-go) or the selection of one action among multiple options.

Cognitive decline in Parkinson´s disease. Functional neuroimaging studies
One of the goals here is to define the clinical features and risk factors associated with the cognitive decline in PD. We are currently performing longitudinal and cross-sectional studies using a set of neuropsychological tests for PD patients with mild cognitive impairment and dementia, PET (18F-FDG) and Magnetic Resonance (MR, Voxel based morphometry) where we will define the anatomo-functional basis of the cognitive decline.
We are also developing a novel technique based on imaging analysis of Z-Maps that will allow us to compare the metabolic alterations observed in PET (18F-FDG) (hypometabolism) with the structural abnormalities found by MRI morphometry (atrophy). This tool will help to determine and localize the relationship between the atrophy process (irreversible brain abnormality) and hypometabolism (potentially rescue brain from abnormality with pharmacological intervention). Moreover, we are carrying out a pioneer biochemical characterization using MRI spectroscopy to determine the metabolites specifically involved in the hypometabolism and the cortical atrophy in the different cognitive stages of PD.

Palabras clave

Enfermedad de Parkinson, Mecanismos compensatorios, Deterioro cognitivo, Demencia

Key words

Parkinson's disease, Compensatory mechanisms, Cognitive impairment, Dementia

Publicaciones 2011 / Publications 2011

- Obeso JA, Olanow W. Continuing efforts to obtain continuous delivery of levodopa. Mov Disord. 2011 Oct;26(12):2149-50.
- Obeso JA, Olanow W. Deep brain stimulation for Parkinson's disease: thinking about the long-term in the short-term. Mov Disord. 2011 Nov;26(13):2303-4.
- Olanow CW, Obeso JA. Levodopa toxicity and Parkinson disease: still a need for equipoise. Neurology. 2011 Oct 11;77(15):1416-7.
- Lorenzo-Betancor O, Samaranch L, Garcia-Martin E, Cervantes S, Agundez JA, Jimenez-Jimenez FJ, et al. LINGO1 gene analysis in Parkinson's disease phenotypes. Mov Disord. 2011 Mar;26(4):722-7.
- Prieto E, Collantes M, Delgado M, Juri C, Garcia-Garcia L, Molinet F, et al. Statistical parametric maps of ^{18}F-FDG PET and 3-D autoradiography in the rat brain: a cross-validation study. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2011 Dec;38(12):2228-37.
- Obeso I, Wilkinson L, Casabona E, Bringas ML, Alvarez M, Alvarez L, et al. Deficits in inhibitory control and conflict resolution on cognitive and motor tasks in Parkinson's disease. Exp Brain Res. 2011 Jul;212(3):371-84.
- Rodriguez-Oroz MC, Lopez-Azcarate J, Garcia-Garcia D, Alegre M, Toledo J, Valencia M, et al. Involvement of the subthalamic nucleus in impulse control disorders associated with Parkinson's disease. Brain. 2011 Jan;134(1):36-49.
- Wichmann T, DeLong MR, Guridi J, Obeso JA. Milestones in research on the pathophysiology of Parkinson's disease. Mov Disord. 2011 May;6(6):1032-41.
- Olanow CW, Obeso JA. Movement Disorders - Twenty-Five years . . . and Still Growing. Mov Disord. 2011 Jan;26(1):1.
- Olanow CW, Obeso JA. Movement disorders 2011 - the state of the journal. Mov Disord. 2011 Jun;26(7):1183-4.
- Cerquetti D, Obeso JA, Merello M. Neuronal discharge patterns in the Globus Pallidus pars interna in a patient with Parkinson's disease and hemiballismus secondary to subthalamotomy. Exp Brain Res. 2011 Sep;213(4):447-55.
- Obeso JA, Lanciego JL. Past, present, and future of the pathophysiological model of the Basal Ganglia. Front Neuroanat. 2011;5:39.
- Meissner WG, Frasier M, Gasser T, Goetz CG, Lozano A, Piccini P, et al. Priorities in Parkinson's disease research. Nat Rev Drug Discov. 2011 May;10(5):377-93.
- Cubo E, Lopez MD, Ceberio JI, Alfonso IL, Martinez BM, Berciano J, et al. Striatal dopamine function in a family with multiple SCA-3 phenotypes. J Neurol. 2011 Feb;258(2):308-10.
- Lorenzo-Betancor O, Samaranch L, Garcia-Martin E, Cervantes S, Agundez JA, Jimenez-Jimenez FJ, et al. LINGO1 gene analysis in Parkinson's disease phenotypes. Mov Disord. 2011 Mar;26(4):722-7.

Proyectos de investigación / Research projects

- **Código. Code**: FP7 CP. Nº HALTH-2007-2.2 1-7
  Título. Title: Replaces: Restorative plasticity at corticostriatal excitatory sinapses
  Investigador Principal. Principal Investigator: José Angel Obeso Inchausti
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Europeo
  Agencia financiadora. Funding Agency: Comisión Europea
  Financiación. Funds:
  Duración. Duration: 2008-2012
- **Código. Code**: SAF-2009-12241
  Título. Title: Progresión de la enfermedad de Parkinson: creación de un modelo evolutivo en el primate no humano por MPTP. Factor edad y tratamiento con Levodopa
  Investigador Principal. Principal Investigator: José Ángel Obeso Inchausti
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: Ministerio de Educación y Ciencia. I+D
  Financiación. Funds:
  Duración. Duration: 2010-2012
- **Código. Code**: PI081539
  Título. Title: Bases anatomofuncionales del deterioro cognitivo en la enfermedad de Parkinson: caracterización del deterioro cognitivo ligero
  Investigador Principal. Principal Investigator: M.C. Rodríguez Oroz
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Ciencia e Innovación
  Financiación. Funds:
  Duración. Duration: 2008-2011
- **Código. Code**: PI2011/02
  Título. Title: Inicio y progresión de la Enfermedad de Parkinson. Vulnerabilidad de la vía nigroestriada, eventos en origen y destino
  Investigador Principal. Principal Investigator: José Ángel

Obeso Inchausti
Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: Sí
Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups: G 201; G 104; G 208; G 203; G 404; G 206; G 205
Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
Tipo. Type: Intramurales
Agencia financiadora. Funding Agency: CIBERNED
Financiación. **Funds**: 362.000 €
Duración. Duration: 2011-2013

programa 2
program

Grupo / Group

Ana María Pérez Castillo

Instituto de Investigaciones Biomédicas (CSIC-UAM)
Dpto. Modelos Experimentales de Enfermedades Humanas
C/ Arturo Duperier 4 · 28029 Madrid

aperez@iib.uam.es
Tél.: 915 854 436
Fax: 915 854 401

Ana María Pérez Castillo
Investigador Principal. Profesor de Investigación / Principal Investigator and CSIC Professor

Ángel Santos Montes
Catedrático de Universidad / Full Professor

Diana Aguilar Morante
Investigador Postdoctoral / Postdoctoral Fellow

José Ángel Morales García
Investigador Postdoctoral / Postdoctoral Fellow

Elena Hernández Encinas
Investigador Predoctoral / PhD student

Cristina Susín Lara
Investigador contratado CIBERNED / CIBERNED Staff Scientist

Marina Sanz San Cristobal
Técnico CIBERNED / CIBERNED Technician

Sandra Alonso Gil
Técnico Superior / Advanced Technician

Milagros Sonseca Rodriguez
Técnico / Technician

Actividad científica en 2011

Durante el año 2011 hemos continuado con la identificación de nuevas dianas y drogas para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, especialmente la enfermedad de Parkinson (EP). Hemos analizado también el papel de ligandos del receptor nuclear PPARγ y del factor de transcripción C/EBPβ en la neurogénesis del adulto. Hemos identificado la enzima PDE7 como una posible diana para el tratamiento de la EP. Hemos demostrado que una pequeña molécula heterocíclica inhibidora de PDE7, denominada S14, protege de la muerte celular frente a diferentes daños en la línea celular dopaminérgica SH-SY5Y así como en cultivos primarios mesencefálicos. El tratamiento con S14 también reduce la activación microglial, protege las neuronas dopaminérgicas de la SNpc y mejora la función motora en un modelo *in vivo* de EP (inyección de lipopolisacárido en la SNpc). Hemos demostrado también que estos efectos están mediados por la activación de la proteína kinasa A. En colaboración con el Dr. Garcia Verdugo, hemos identificado una nueva función de PPARγ en la regulación de la neurogénesis en la zona subventricular de ratas adultas. Ratas adultas tratadas con pioglitazona, un ligando de PPARγ que atraviesa la barrera hematoencefálica, presentan un mayor número de células proliferativas en la zona subventricular y en la corriente migratoria rostral. El tratamiento con pioglitazona también aumenta el número de células que presentan un fenotipo neuronal. Estudios de microscopía electrónica muestran cambios importantes en la estructura de la zona subventricular de animales tratados con pioglitazona, incluyendo un aumento significativo en el número de cadenas celulares migratorias. Estos resultados los confirmamos *in vitro*. Estudios con cultivos de neuroesferas muestran que, en aquellos cultivos tratados con ligandos de PPAR (pioglitazona y rosiglitazona) existen más número de neuroesferas, más capacidad migratoria de las células fuera de la neuroesfera y una mayor diferenciación hacia un fenotipo neuronal. Estos resultados indican por primera vez que la activación de PPARγ regula directamente la proliferación, diferenciación y migración de células madre neurales. Finalmente, utilizando ratones *knockout* para C/EBPβ hemos demostrado que la deficiencia en este factor de transcripción tiene como resultado un reducción en la supervivencia de nuevas células en el hipocampo, una disminución en el número de estas células que diferencian a neuronas y una menor proliferación en la zona subranular del giro dentado del hipocampo. Estos resultados apoyan la idea de un nuevo papel de C/EBPβ en la neurogénesis en el hipocampo adulto, aportando nuevos conocimientos sobre los mecanismos que controlan los procesos de neurogénesis en esta zona del cerebro.

Durante este año hemos colaborado también con la Dra. Guadalupe Mengod en un estudio sobre el efecto de la inhibición de PDE7 en un modelo de esclerosis múltiple y con la Dra. Amelia Sánchez Capelo analizando el papel de SMAD3 en un modelo de daño excitotóxico.

Research activity in 2011

During this year our group continued studies aimed to obtain a better information regarding the identification of new targets and novel drugs for the treatment of neurodegenerative disorders, specially Parkinson Disease (PD). We have also analyzed the possible role of PPARγ ligands and the C/EBPβ transcription factor on adult neurogenesis. We showed a novel function of phosphodiesterase 7 (PDE7) inhibition on nigrostriatal dopaminergic neuronal death. We found that S14, a heterocyclic small molecule inhibitor of phosphodiesterase 7, conferred significant neuronal protection against different insults both in the human dopaminergic cell line SH-SY5Y and in primary rat mesencephalic cultures. S14 treatment also reduced microglial activation, protected dopaminergic neurons and improved motor function in the lipopolysaccharide rat model of Parkinson disease. We have also demonstrated that these effects are mediated by an activation of protein kinase A. In collaboration with Dr. García Verdugo, we have also shown a novel function for PPARγ in controlling stem cell expansion in the adult mammalian brain. Adult rats treated with pioglitazone, a specific ligand of PPARγ, had elevated numbers of proliferating progenitor cells in the subventricular zone and the rostral migratory stream. Electron microscopy analysis also showed important changes in the subventricular zone ultrastructure of pioglitazone-treated animals including an increased number of migratory cell chains. These results were further confirmed *in vitro*. Neurosphere assays revealed significant increases in the number of neurosphere forming cells from pioglitazone- and rosiglitazone (two specific ligands of PPARγ receptor)-treated cultures that exhibited enhanced capacity for cell migration and differentiation. Finally, we have demonstrated that mice lacking *C/EBPβ* presented reduced survival of newborn cells in the hippocampus, a decrease in the number of these cells that differentiate into neurons and a diminished number of cells that are proliferating in the subgranular zone of the dentate gyrus. These results were further confirmed *in vitro*. Neurosphere cultures from adult mice deficient in *C/EBPβ* present less proliferation and neuronal differentiation than neurospheres derived from wild type mice. Our results support a novel role of C/EBPβ in the processes of adult hippocampal neurogenesis, providing new insights into the mechanisms that control neurogenesis in this region of the brain.

During this year we have collaborated with Dr. Guadalupe Mengod in the study of the role of PDE7 inhibition in a model of multiple sclerosis. We have also continued our collaboration with Dr. Amelia Sánchez Capelo analyzing the role of SMAD3 in a model of excitotoxicity.

Palabras clave

C/EBPβ, Neuroprotección, Neuroinflamación, Neurogénesis, Parkinson, PDE7, PPARγ

Key words

C/EBPβ, Neuroprotection, Neuroinflammation, Neurogenesis, Parkinson, PDE7, PPARγ

Publicaciones 2011 / Publications 2011

- Morales-Garcia JA, Luna-Medina R, Alfaro-Cervello C, Cortes-Canteli M, Santos A, Garcia-Verdugo JM, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor γ ligands regulate neural stem cell proliferation and differentiation in vitro and in vivo. Glia. 2011 Feb;59(2):293-307.
- Aguilar-Morante D, Cortes-Canteli M, Sanz-Sancristobal M, Santos A, Perez-Castillo A. Decreased CCAAT/enhancer binding protein β expression inhibits the growth of glioblastoma cells. Neuroscience. 2011 Mar 10;176:110-9.
- Morales-Garcia JA, Redondo M, Alonso-Gil S, Gil C, Perez C, Martinez A, et al. Phosphodiesterase 7 Inhibition Preserves Dopaminergic Neurons in Cellular and Rodent Models of Parkinson Disease. PLoS one. 2011 Feb;6(2):e17240.
- Cortes-Canteli M, Aguilar-Morante D, Sanz-SanCristobal M, Megias D, Santos A, Perez-Castillo A. Role of C/EBP beta transcription factor in adult hippocampal neurogenesis. PLoS one. 2011;6(10):e24842.

Proyectos de investigación / Research projects

- **Código. Code**: SAF2010-16365
  Título. Title: Assessment of novel PPARγ activators and GSK-3β and PDE7 inhibitors as possible therapeutic agents for the treatment of Parkinson Disease and other neurodegenerative disorders
  Investigador Principal. Principal Investigator: Ana María Pérez Castillo
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: MICINN
  Financiación. Funds: 266.200,0078 €
  Duración. Duration: 2011-2013
- **Código. Code**: INC-0367
  Título. Title: Fármacos innovadores para la esclerosis múltiple
  Investigador Principal. Principal Investigator: Ana Martínez
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: Sí
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups: G 110; G 508
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: FECYT/BrainCo
  Financiación. Funds: 100.000 €
  Duración. Duration: 2010-2011
- **Código. Code**: PI2011/03
  Título. Title: Generación de neuronas dopaminérgicas a partir de celulas somáticas de pacientes parkinsonianos con fallo cognitivo
  Investigador Principal. Principal Investigator: Rosario Moratalla Villalba
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: Sí
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups: G 204; G 106; G 110; G 108; G 202
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Intramurales
  Agencia financiadora. Funding Agency: CIBERNED
  Financiación. Funds: 300.000 €
  Duración. Duration: 2011-2013

Tesis doctorales / PhD dissertations

- **Autor. Author**: Diana Aguilar Morante
  Título. Title: Identificación y Caracterización de C/EBP-beta y GSK3-beta como posibles nuevas dianas terapéuticas en el tratamiento del glioblastoma
  Fecha. Date: 22 junio 2011
  Director. Director: Ana María Pérez Castillo
- **Autor. Author**: José Ángel Morales García
  Título. Title: Identificación y Análisis de Nuevas Dianas Celulares con efecto neurogénico y neuroprotector
  Fecha. Date: 9 junio 2011
  Director. Director: Ana María Pérez Castillo

programa 2
program

Grupo / Group

Jordi Pérez Tur

Unitat de Genètica Molecular
Institut de Biomedicina de València-CSIC
C/ Jaume Roig, 11 · 46010 València

jpereztur@ibv.csic.es
Tél.: 963 391 755
Fax: 963 393 774

Jordi Pérez Tur
Investigador principal / Principal Investigator

Beatriz Águeda Gómez
Técnico Superior / Advanced Technical

Silvia Aparicio Domingo
Técnico de Grado Medio de OPI / Technician

Laura Aparicio Sánchez
Técnico de Laboratorio CIBERNED / CIBERNED Laboratory Technician

Fernando Cardona Serrate
Técnico Superior / Advanced Technical

Laura Guillem Perona
Investigador predoctoral CIBERNED / CIBERNED PhD student

Luis Navarro Sánchez
Investigador predoctoral / PhD student

Actividad científica en 2011

Enfermedad de Parkinson:
En esta línea nuestro grupo ha continuado el estudio de genes candidatos seleccionados por participar en vías moleculares que se encuentran afectadas, o podrían estarlo, en el caso de la enfermedad de Parkinson. En este momento, nuestro esfuerzo se centra en el estudio de genes relacionados con la vía de la autofagia mediada por chaperonas, diversos factores tróficos relacionados con supervivencia de neuronas dopaminérgicas. También proseguimos con el análisis de factores genéticos implicados en la aparición de endofenotipos, como es el caso de la demencia. El objetivo último de esta línea es identificar perfiles genéticos de susceptibilidad que permitan determinar el riesgo genético frente a la enfermedad de Parkinson.
Por otra parte, continuamos trabajando en la caracterización del riesgo frente a enfermedad de Parkinson asociado con dardarina. En este caso, estamos caracterizando los elementos que regulan su expresión con vistas a determinar, por una parte, como se controla la expresión de la proteína en situación basal pero también qué tipo de variabilidad genética en el promotor o en elementos *trans* pueden también modificarla.
Finalmente, hemos iniciado un segundo proyecto dentro de esta línea tendente a la identificación de variabilidad genética no conocida mediante la aplicación de técnicas de secuenciación masiva y análisis bioinformático de los datos obtenidos. En este momento, nos encontramos depurando aquellos polimorfismos identificados.

Parálisis Supranuclear Progresiva:
Tras haber descartado que el único gen descrito en la región de ligamiento 1q31.1 presentaba ninguna alteración susceptible de ser considerada responsable de la aparición de la PSP en una forma familiar de la enfermedad, hemos centrado nuestros esfuerzos en la resecuenciación de la zona ligada. Tras el análisis de los datos, se han identificado cerca de 200 variantes no descritas que se encuentran en fase de validación.

Otras enfermedades neurológicas:
En paralelo a los trabajos anteriores, hemos proseguido el estudio de otras enfermedades, fundamentalmente epilepsia y otras neurodegenerativas menos frecuentes. Buscando también factores genéticos implicados en su origen o su curso.

Research activity in 2011

Parkinson's disease:
In this area, our group has continued the study of candidate genes selected as they participate in molecular pathways that are affected, or could be, in Parkinson's disease. At this time, our effort focuses on the study of genes related to chaperone-mediated autophagy or trophic factors related to survival of dopaminergic neurons. We have also been working in the analysis of genetic factors involved in the onset of endophenotypes, such as dementia. The ultimate goal of this project is to identify genetic susceptibility profiles for determining the genetic risk against Parkinson's disease.
Moreover, we have continued to work on the characterization of risk from Parkinson's disease associated with dardarin. In this case, we have characterized an element that regulate its expression in order to determine, first, how to control the expression of the protein but also what type of genetic variation in the promoter or another *trans* elements can also modify it.
Finally, we have initiated a third project in this line aimed at the identification of unknown genetic variability by applying massive parallel sequencing techniques and bioinformatics analysis to the data. At this point, we are validating those polymorphisms identified.

Progressive Supranuclear Palsy:
Having ruled that the only gene described in the 1q31.1 linkage region showed any alterations that could be held responsible for the appearance of the PSP in a familiar form of the disease, we have focused our efforts on the resequencing of the linkage area. After a primary data analysis, we have identified about 200 variants which are not described in public databases and are now being validated.

Other neurological disorders:
In parallel with the previous work, we continued the study of other diseases, mainly epilepsy and other rare neurodegenerative diseases. We were looking also for genetic factors involved in its origin or its course.

Palabras clave

Neurogenética, Demencia, Trastorno del Movimiento, Secuenciación masiva, Alzheimer, Parkinson, ELA

Key words

Neurogenetics, Dementia, Movement disorders, Next generation sequencing, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, ALS

Publicaciones 2011 / Publications 2011

- Cardona F, Sanchez-Mut JV, Dopazo H, Perez-Tur J. Phylogenetic and in silico structural analysis of the Parkinson disease-related kinase PINK1. Hum Mutat. 2011 Apr;32(4):369-78.

Proyectos de investigación / Research projects

- **Código. Code**: SAF2009-10474
  Título. Title: Análisis genético de la enfermedad de Parkinson
  Investigador Principal. Principal Investigator: Jordi Pérez Tur
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: MICINN
  Financiación. **Funds**: 387.000 €
  Duración. Duration: 2010-2012

- **Código. Code**: PI2011/01
  Título. Title: El factor de transcripción Nrf2 como nueva diana terapéutica para la enfermedad de Parkinson
  Investigador Principal. Principal Investigator: Antonio Cuadrado Pastor
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: Sí
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups: G 101; G 102; G 103; G 505; G 209
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Intramurales
  Agencia financiadora. Funding Agency: CIBERNED
  Financiación. **Funds**: 390.000 €
  Duración. Duration: 2011-2013

programa 2
program

Grupo / Group

Manuel Rodríguez Díaz

Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina
Universidad de La Laguna
La Laguna

mrdiaz@ull.es
Tél.: 922 319 361
Fax: 922 319 397

Manuel Rodríguez Díaz
Catedrático de Universidad. Investigador Principal / Full Professor. Principal Investigator

Tomás González-Hernández
Catedrático de Universidad. Investigador / Full Professor. Researcher

Magdalena Sabaté Bel
Profesor Titular-Investigador / Associate Professor-Researcher

Ignacio de la Cruz Muros
Investigador CIBERNED / Researcher CIBERNED

Belén González González
Investigador CIBERNED / Researcher CIBERNED

Ingrid Morales Pérez
Investigador CIBERNED / Researcher CIBERNED

Catalina Llanos Mendoza
Becaria / Fellow

Domingo Alfonso Oramas
Investigador asociado / Associate Researcher

Ana Manzanedo López
Investigador asociado / Associate Researcher

Ángel Fuentes Rodríguez
Técnico / Technician

Javier Castro Hernández
Técnico / Technician

Josmar Salas-Hernández
Técnico / Technician

Sergio González Martín-Fernández
Técnico / Technician

Actividad científica en 2011

Una parte de nuestros estudios se centraron en el papel fisiopatológico de los astrocitos en la excitotoxicidad glutamatérgica estriatal. La reducción de dopamina estriatal generó un incremento del glutamato extracelular. El incremento transitorio de glutamato (1 hora) generó una astrogliosis persistente con acumulación astrocítica de glutamato (durante más de 6 semanas) asociada a la inhibición de la glutamina sintetasa. Este conjunto de fenómenos estriatales desencadenó efectos a distancia en áreas con proyección al estriado (ej. núcleos intralaminares del tálamo), áreas que además presentaron astrogliosis, microgliosis y degeneración neuronal retrógrada. Estos datos sugieren un nuevo mecanismo para explicar la degeneración de neuronas no dopaminérgicas en la enfermedad de Parkinson.

El transportador de dopamina (DAT) es responsable de la recaptación de dopamina (DA) por las neuronas dopaminérgicas y está implicado en la vulnerabilidad diferencial de las neuronas dopaminérgicas mesencefálicas en la enfermedad de Parkinson. Sabemos que la actividad DAT está regulada por autorreceptores dopaminérgicos D_2 y D_3, aunque los efectos y mecanismo de acción de la activación de receptores D_3 son mal conocidos. Durante el último año nuestro trabajo se ha centrado en la regulación de DAT por autorreceptores D_3 en ratones y cultivos celulares primarios. El tratamiento prolongado con agonistas D_3 preferenciales induce un descenso en la recaptación de DA independiente del receptor D_2, formación de complejos DAT de alto peso molecular en la membrana plasmática de terminales estriatales y aumento en la fosforilación y ubiquitinación de DAT.

Hemos evaluado la acción de la actividad alfa como sustrato para el procesamiento de la información visual (cortex occipital) y para la preparación de la respuesta motora (actividad Mu parietal y alfa prefrontal). Estas oscilaciones realizan una inhibición de la actividad cortical no asociada a las tareas visuo-manuales, y un incremento de la sincronía de las redes corticales involucradas en estas tareas. Estos estudios sugieren una nueva perspectiva para el papel de las anomalías alfa en la respuesta motora del paciente parkinsoniano.

Research activity in 2011

We have studied the dopamine-glutamate relationship in the striatum and their relevance for Parkinson's disease progression. Dopaminergic loss induced a glutamate increase in the extracellular medium of the striatum, and a short (1 hour) increase of extracellular glutamate induced a persistent astrogliosis (>6 weeks). Reactive astroglia showed a persistent accumulation of glutamate associated to an inhibition of the metabolization of glutamate to glutamine. The glutamate accumulation in astrocytes was observed in the striatal regions perfused with glutamate and also in other centers whose neurons project to the striatum (eg. intralaminar thalamic niclei). These regions showed astrogliosis with glutamate accumulation, microgliosis and a retrograde degeneration of neurons. Taken together, these data suggest a new mechanism for Parkinson's disease progression from dopaminergic to non-dopaminergic neurons.

The dopamine transporter (DAT) is responsible for dopamine (DA) reuptake into presynaptic DA-neurons and is involved in the differential vulnerability of midbrain dopaminergic cells in Parkinson's disease. It is known that DAT activity is regulated by DA D_2 and D_3 autoreceptors, however the effects and molecular mechanisms involved in D_3 activity are poorly known. During the last year a portion of our work has been focused on the regulation of DAT by DA D_3 autoreceptors in mice and primary cell cultures. Prolonged treatment with preferential D_3 receptor agonists induces a D_2 receptor-independent decrease in DA uptake together with the formation of high molecular weight DAT complexes in the plasma membrane of striatal terminals, and an increase in DAT phosphorylation and ubiquitination.

The possible role of alpha activity as a vehicle for processing visual information (occipital cortex) and for planning the motor response (Mu activity in the parietal cortex y alpha activity in the prefrontal cortex) was studied in humans. The alpha wave inhibited the cortical activity not associated to the ongoing task, but increased the synchrony of cortical networks involved in the task execution. These studies suggest that the alpha wave anomalies could be at the basis of some disturbances of the visual-motor response observed in Parkinson's disease.

Palabras clave

Glutamatergic excitotoxicity, Degeneración neuronal retrógrada, Tálamo, Transportador de dopamina, Vulnerabilidad diferencial, TMS, fMRI, Tensor de difusión, Tractografía, Conectividad funcional, Conectividad efectiva

Key words

Glutamatergic excitotoxicity, Retrograde neuronal degeneration, Thalamus, Dopamine transporter, Differential vulnerability, TMS, fMRI, Diffusion tensor, Tractography, Functional connectivity, Effective connectivity

Publicaciones 2011 / Publications 2011

- Brito-Armas JM, Castro-Hernandez J, Rodriguez-Diaz M, Castro-Fuentes R. Non invasive gene therapy in neurological diseases. Rev Neurol. 2011 May;16; 52(10):603-17.
- Sabate M, Llanos C, Enriquez E, Gonzalez B, Rodriguez M. Fast modulation of alpha activity during visual processing and motor control. Neuroscience. 2011 Aug;25;189:236-49.
- Rodríguez M, Brito-Armas JM, Castro R. Gene Therapy for Parkinson's Disease: Towards Non Invasive Approaches. En: David I. Finkelstein, Ed. Towards New Therapies for Parkinson's Disease. Tech Open; 2011; p.269-94. ISBN:978-953-307-463-4.

Proyectos de investigación / Research projects

- **Código. Code**: SAF2008-03746
  Título. Title: La glia como vector de excitotoxicidad glutamatérgica en la enfermedad de Parkinson
  Investigador Principal. Principal Investigator: Manuel Rodríguez Díaz
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: Proyecto I+D+I de la Dirección General de Investigación, del Ministerio de Ciencia y Tecnología
  Financiación. **Funds**: 108.899,998 €
  Duración. Duration: 2008-2011
- **Código. Code**: AC205
  Título. Title: Fisiología y patología de la motricidad: equipamiento para la evaluación integral del movimiento
  Investigador Principal. Principal Investigator: Manuel Rodríguez Díaz
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Europeo
  Agencia financiadora. Funding Agency: Infraestructura Científico-Tecnológica del Ministerio de Educación y Ciencia (Fondos FEDER)
  Financiación. **Funds**: 108.899,997 €
  Duración. Duration: 2009-2011
- **Código. Code**: IDT-TF-04/005
  Título. Title: Prototipo para la identificación de dianas quirúrgicas en el tratamiento de la enfermedad de parkinson basado en técnicas electrofisiológicas y neuroquímicas
  Investigador Principal. Principal Investigator: Manuel Rodríguez Díaz
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: CCAA
  Agencia financiadora. Funding Agency: Proyectos de Desarrollo Precompetitivo de la Consejería de Industria, Comercio y Nuevas Tecnologías (Viceconsejería de Desarrollo Industrial e Innovación Tecnológica)
  Financiación. **Funds**: 23.567,216 €
  Duración. Duration: 2008-2011
- **Código. Code**: Proyecto 81/04
  Título. Title: Mecanismos implicados en la vulnerabilidad de las células dopaminérgicas en la enfermedad de Parkinson: estudio en modelos animales del papel de los radicales libres
  Investigador Principal. Principal Investigator: Manuel Rodríguez Díaz
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: CCAA
  Agencia financiadora. Funding Agency: Fundación Canaria de Investigación y Salud; FUNCIS
  Financiación. **Funds**: 35.384,615 €
  Duración. Duration: 2009-2011
- **Código. Code**: BFU2007-66561
  Título. Title: Expresión y regulación de la actividad DT y VMAT2 en la vulnerabilidad diferencial de las neuronas dopaminérgicas mesencefálicas
  Investigador Principal. Principal Investigator: Manuel Rodríguez Díaz
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: Ministerio de Ciencia y Tecnología
  Financiación. **Funds**: 140.000 €
  Duración. Duration: 2007-2011
- **Código. Code**: BFU2010-21130
  Título. Title: Regulación de los transportadores de dopamina y vulnerabilidad de las neuronas dopaminérgicas mesencefálicas
  Investigador Principal. Principal Investigator: Tomás González Hernández
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Internacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: Ministerio de Ciencia e Innovación
  Financiación. **Funds**: 166.000 €
  Duración. Duration: 2010-2013

- **Código. Code**: PI2011/02
  Título. Title: Inicio y progresión de la Enfermedad de Parkinson. Vulnerabilidad de la vía nigroestriada, eventos en origen y destino
  Investigador Principal. Principal Investigator: Jose Angel Obeso Inchausti
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: Sí
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups: G 201; G 104; G 208; G 203; G 404; G 206; G 205
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Intramurales
  Agencia financiadora. Funding Agency: CIBERNED
  Financiación. **Funds**: 362.000 €
  Duración. Duration: 2011-2013

programa 2
program

Grupo / Group

Amelia Sánchez Capelo

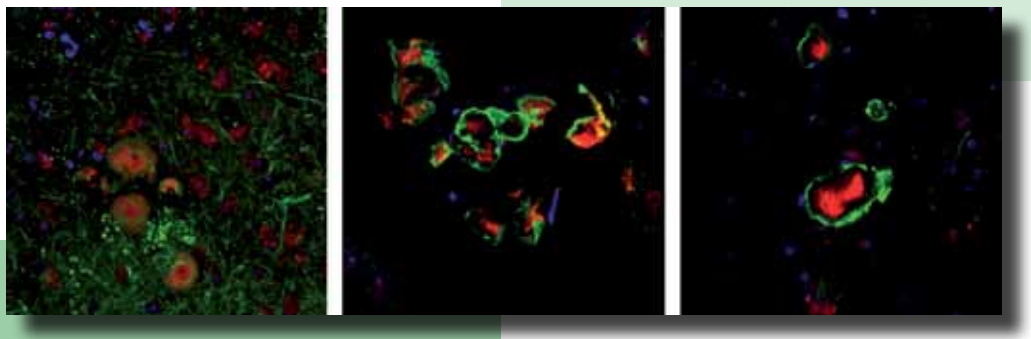
Servicio Neurobiología - Investigación
Hospital Ramón y Cajal - IRYCIS
Ctra. Colmenar Viejo Km 9 · 28034 Madrid

amelia.capelo@hrc.es
Tél.: 913 368 000 ext 7806
Fax: 913 369 016

Amelia Sánchez Capelo
Investigador Principal y Coordinadora Área de Neurociencias IRYCIS / Principal Investigator and IRYCIS Neuroscience Area Coordinator

Silvia Tapia González
Técnico de Laboratorio CIBERNED / CIBERNED Laboratoy Technician

Jessica de Dios Pobre
Técnico de Laboratorio CIBERNED / CIBERNED Laboratoy Technician



Actividad científica en 2011

Nuestras investigaciones se centran en la caracterización de los mecanismos moleculares que controlan los procesos de muerte neuronal en la enfermedad de Parkinson. En este contexto nuestro grupo está evaluando la implicación de la ruta intracelular de TGFβ/Smad en el proceso neurodegenerativo dopaminérgico. Recientemente hemos detectado cómo la deficiencia en Smad3 induce un estado parkinsoniano temprano en ratones, con características que se asemejan a la patología humana. Ratones jóvenes nulos en Smad3 presentan una neurodegeneración dopaminérgica gradual y parcial en la Substancia Negra, acompañada por una disminución del factor de supervivencia Erk1/2 y por una disminución en el número de astrocitos, indicando un menor soporte astrocítico y trófico a la neurona dopaminérgica. En el cuerpo estriado la dopamina está degradándose en proporciones elevadas, conduciendo a un aumento del estrés oxidativo superior al que puede detoxificar el sistema del glutatión. Esta degradación de la dopamina es vía MAO y va acompañada de un aumento de la enzima MAO-B en la substancia negra de estos ratones, similar a como se detecta en la enfermedad humana. Remarcablemente, existe un aumento estriatal de α-sinucleína y la formación de depósitos en núcleos cerebrales específicos, tales como corteza motora, cuerpo estriado, substancia negra y médula espinal. Estos agregados además están ubiquitinados y fosforilados en el grupo P^{S129} de la α-sinucleína y presentan una morfología halo/core que se asemeja a la detectada en los cuerpos de Lewy humanos. Estas investigaciones subrayan el rol de TGFβ/Smad3 en la homeostasis de la dopamina y α-sinucleína y sugiere que la enfermedad de Parkinson pueda tener algún tipo de déficit en esta ruta. El grupo está actualmente centrado en la búsqueda de alteraciones de esta ruta en la patología humana. Por otro lado estamos caracterizando nuevas estrategias terapéuticas destinadas a revertir parte de las alteraciones descritas en la deficiencia en Smad3.

También estamos caracterizando las implicaciones de la deficiencia en Smad3 sobre la plasticidad sináptica hipocampal, con la intención de determinar no sólo síntomas motores en este modelo de parkinsonismo, sino también deficiencias cognitivas derivadas de alteraciones funcionales sinápticas y de la neurogénesis hipocampal adulta. Estas investigaciones buscan el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas, encaminadas al estudio de las demencias asociadas a la enfermedad de Parkinson y de tipo Alzheimer.

Research activity in 2011

Our research focuses on the characterization of the molecular mechanisms involved in dopaminergic neuronal death in Parkinson's disease. In this context, we are studying the intracellular signaling pathway of TGFβ/Smad in the dopaminergic neurodegenerative process. Recently we observed that Smad3 deficiency induces early parkinsonism in mice, with several alterations that resemble the human pathology. Young Smad3 null mutant mice exhibit gradual and partial dopaminergic neurodegeneration in the substantia nigra, accompanied with a decrease in the survival intracellular signaling pathway of Erk1/2 and a decrease in the number of astrocytes, indicating a lower trophic and astrocytic support to the dopaminergic neuron. In striatum dopamine is degraded in high proportions, inducing an increase in oxidative stress, not completely detoxified by the glutathione system. This degradation of dopamine is via MAO and is accompanied by an increase in the enzyme MAO-B in the substantia nigra of these mice, similar to that detected in the human disease. Remarkably, there is an increase of striatal α-synuclein and deposit formation in specific brain nuclei, such as motor cortex, striatum, substantia nigra and spinal cord. These aggregates are also ubiquitinated and phosphorylated in the P^{S129} group of α-synuclein. They also have a morphology halo / core similar to that detected in human Lewy bodies. This research underline the role of TGFβ/Smad3 in the homeostasis of dopamine and α-synuclein and suggests that Smad3 deficiency may participate in Parkinson's disease. Our group is currently searching for alterations of this pathway in the human pathology. On the other hand we are characterizing new therapeutic strategies to reverse some of the alterations described in the Smad3 deficiency.

We are also characterizing the implications of Smad3 deficiency on hippocampal synaptic plasticity, in order to determine not only motor symptoms in this model of parkinsonism, but also cognitive deficits resulting from synaptic and functional alterations of adult hippocampal neurogenesis. These investigations seek to develop new therapeutic strategies aimed at study of dementia associated with Parkinson's and Alzheimer's diseases.

Palabras clave

Enfermedad de Parkinson, α-sinucleína, TGFβ/Smad, Dopamina, MAO-B, Neurogénesis adulta, Plasticidad sináptica, LTP, Neurogénesis adulta, Hipocampo

Key words

Parkinson's disease, α-synuclein, TGF β / Smad, dopamine, MAO-B, Adult neurogenesis, Synaptic plasticity, LTP, Adult neurogenesis, Hippocampus

Publicaciones 2011 / Publications 2011

Tapia-Gonzalez S, Giraldez-Perez RM, Cuartero MI, Casarejos MJ, Mena MA, Wang XF, et al. Dopamine and α- Synuclein dysfunction in Smad3 null micens in Smad3 null mice. Molecular Neurodegeneration. 2011;6(1):72.

programa 2
program

Grupo / Group

Eduard Tolosa Sarró

Hospital Clínic de Barcelona
Neurology
Villarroel 170, Esc. 8, 4ª pl. · 08036 Barcelona

ETOLOSA@clinic.ub.es
Tél.: 93 227 5400 / 5785
Fax: 932 275 783

Eduard Tolosa
Catedrático. Investigador Principal / Full Professor. Principal Investigator

Maria José Marti
Consultor / Consultant

Francesc Valldeoriola
Consultor / Consultant

Esteban Muñoz
Consultor/ Consultant

Joan Santamaria
Consultor Senior / Senior Consultant

Josep Valls-Solé
Consultor Senior / Senior Consultant

Alejandro Iranzo de Riquer
Consultor / Consultant

Carles Gaig
Especialista / Specialist

Mario Ezquerra
Investigador ISC III / ISCIII Scientist

Yaroslau Compta
Especialista / Specialist

Rubén Fernández-Santiago
Investigador IDIBAPS / IDIBAPS Scientist

Mónica Serradell Eroles
Investigador Predoctoral / PhD student

Carme Junqué
Catedrática, Universidad de Barcelona / Full Profesor, Univesrsity of Bardelona

Pere Vendrell
Professor Titular Universitat de Barcelona / Associate Profesor University of Barcelona

Josep M Mercader
Consultor Senior / Senior Consultant

Concepció Marín
Investigador Senior / Senior Researcher

Claustre Pont
Neurológa PostMir CIBERNED / CIBERNED PostMIR Neurologist

Dolores Vilas
Neurológa Beca Michael J Fox for Parkinson's Disease / Neurologist, Michael J Fox Fellow

Judith Navarro
Neuróloga Beca Predoctoral "Emili Letang" / Neurologist, "Emili Letang Fellow

Teresa Botta Orfila
Beca Predoctoral IDIBAPS / IDIBAPS Predoctoral Researcher

Esther Aguilar Creixenti
Técnico / Technician

Mercè Bonastre Garcia
Técnico IDIBAPS / IDIBAPS Technician

Manuel Fernández
Técnico / Technician

Laura Maragall
Secretaria / Administrative Assistant

Actividad científica en 2011

Estudios sobre el Parkinson asociado a mutaciones LRRK2 nos han permitido identificar una nueva mutación patogénica del gen (Lorenzo Betancor, et al. Mov Disord. 2011) y establecer una correlación entre denervación cardíaca e hiposmia en Parkinson-LRRK2 (Valldeoriola, et al. J Neurol Neurosurg Psych. 2011). Análisis de patrones de expresión génica en cerebros de Parkinson han permitido identificar rutas alteradas relacionadas con cascadas de señalización celular y procesos de plasticidad sináptica en el Parkinson idiopático (Botta-Orfila, et al. Neurobiol Dis. 2011). Hemos desarrollado modelos celulares de Parkinson idiopático y genético (fibroblastos y neuronas dopaminérgicas derivadas de células madre) utilizando técnicas transcriptómicas, proteómicas y de PCR cuantitativa (microRNAs) con el objetivo de determinar las rutas biológicas alteradas.

El grupo ha llevado a cabo estudio clínicos, de neuroimagen y electrofisiológicos de caracterización del trastorno de conducta en fase REM idiopático que han contribuido a definir el sustrato anatómico y el aspecto pre-Parkinson de esta alteración del sueño (Scherfler, et al. Ann Neurol. 2011) y en los que se demuestra que el sistema nigrostriatal dopaminérgico degenera progresivamente en estos sujetos (Iranzo, et al. Lancet Neurol. 2011).

La investigación de patología Alzheimer (proteínas tau y amiloide) en tejido nervioso humano postmortem (en colaboración con el Banco de Cerebros de *Queen's Square*, (Londres) ha aportado nueva evidencia del papel sinergístico de la patología Alzheimer con la patología Lewy (sinucleína) en la demencia asociada al Parkinson (Compta, et al. Brain. 2011). El estudio de biomarcadores de dichas proteínas en tejidos biológicos (líquido cefalorraquídeo) nos ha permitido definir la asociación de tales biomarcadores con polimorfismos genéticos de la tau (Compta, et al. Neurosci Letters. 2011) y el grado de atrofia medida por morfometría de resonancia cerebral (Compta, et al. Park Rel Dis. en prensa).

Hemos investigado la sensibilidad de diversas técnicas de análisis de resonancia magnética estructural y funcional para detectar signos sutiles de degeneración en el Parkinson, como análisis de grosor cortical y morfología de los surcos (Pereira, et al. Hum Brain Mapp. 2011). En pacientes en fases iniciales de la enfermedad observamos alteraciones en las redes cerebrales implicadas en el reconocimiento de palabras aún cuando esta función está preservada (Ibarretxe-Bilbao, et al. Neuroimage. 2011).

El grupo ha descrito una variante fulminante de enfermedad de cuerpos de Lewy (Gaig, et al. Mov Disord. 2011), alteraciones dopaminérgicas (en DAT SPECT) subclínicas de utilidad diagnóstica en sujetos con atrofia multisistémica cerebelosa (Muñoz, et al. Neurol. 2011), caracterizado la patología del sueño de la atrofia multisistémica (Moreno-Lopez, et al. Arch Neurol. 2011) y participado en la elaboración de guías clínicas para el diagnóstico y tratamiento de las distonias primarias (Albanese, et al. Eur J Neurol. 2011) criterios de selección en eets aptología para estimulación cerebral profunda (Bronte-Stewart Mov Dis, 2011).

Research activity in 2011

Studies on Parkinson linked to LRRK2 mutations has enabled us to identify a new pathogenic mutation of the gene (Betancor Lorenzo et al. Mov Disord 2011) and establish a correlation between cardiac denervation and hyposmia in Parkinson-LRRK2 (Valldeoriola et al. J Neurol Neurosurg Psych 2011). Analysis of gene expression patterns in Parkinson brains has allowed us to identify altered pathways related to cell signaling pathways and processes of synaptic plasticity in idiopathic Parkinson (Botta-Orfila et al. Neurobiol Dis 2011. We have also developed cellular models of idiopathic and genetic Parkinson (fibroblasts and dopaminergic neurons derived from stem cells) by using transcriptomic, proteomic techniques and quantitative PCR (microRNAs) in order to determine the biological pathways affected.

The group has conducted clinical studies, neuroimaging and electrophysiological characterization in idiopathic REM sleep behavior disorder which has helped define the anatomical substrate and the pre-Parkinson aspect of this sleep disturbance (Scherfler et al.Ann Neurol 2011), in which it is shown that the nigrostriatal dopaminergic system progressively degenerates in these subjects (Iranzo et al. Lancet Neurol 2011).

Research on Alzheimer pathology (amyloid and tau proteins) in postmortem human nervous tissue from Parkinson (in collaboration with the Brain Bank at Queen's Square, London) has provided new evidence for the synergistic role of the Alzheimer pathology and the Lewy pathology (synuclein) in the dementia associated with Parkinson (Compta, et al. Brain. 2011). The study of biomarkers of these proteins in biological tissues (cerebrospinal fluid) has allowed us to define the association of these biomarkers with genetic polymorphisms of tau (Compta, et al. Neurosci Letters 2011) and the degree of atrophy measured by MRI brain morphometry (Compta, et the Park Rel Dis, in press).

We have investigated the sensitivity of various structural and functional MRI analytical techniques to detect subtle signs of degeneration in Parkinson, such as analysis of cortical thickness and sulcal morphology (Pereira et al. Hum Brain Mapp, 2011). In patients at early stages of Parkinson's disease we observe alterations in brain networks involved in word recognition even when this function is still preserved. Functional MRI (fMRI) studies are useful in assessing subtle brain abnormalities (Ibarretxe-Bilbao et al. Neuroimage, 2011).

Our group has described a fulminant variant of Lewy body disease (Mov Disord Gaig et al 2011); subclinical dopaminergic alterations (in DAT SPECT) of diagnostic utility in subjects with cerebellar atrophy of important diagnostic value (JE Muñoz et al Neurol, 2011); characterized the sleep pathology of multi-system atrophy (Moreno-Lopez et al. Arch Neurol. 2011).

Palabras clave

Neuroimagen y cognición, Marcadores biológicos, Diagnóstico pre-motor, Síntomas no motores, Complicaciones motoras, Variantes genéticas, Alteraciones del sueño, Terapia experimental

Key words

Neuroimaging and cognition, Genetic and biochemical markers, Pre-motor diagnosis, Non-motor symptoms, Motor complications, Sleep disturbances, Experimental therapy

Publicaciones 2011 / Publications 2011

- Rami L, Fortea J, Bosch B, Sole-Padulles C, Llado A, Iranzo A, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers and memory present distinct associations along the continuum from healthy subjects to AD patients. J Alzheimers Dis. 2011;23(2):319-26.
- Weiner WJ, Tolosa E. Hyperkinetic movement disorders. Preface. Handb Clin Neurol. 2011;100:ix.
- Soria G, Aguilar E, Tudela R, Mullol J, Planas AM, Marin C. In vivo magnetic resonance imaging characterization of bilateral structural changes in experimental Parkinson's disease: a T2 relaxometry study combined with longitudinal diffusion tensor imaging and manganese-enhanced magnetic resonance imaging in the 6-hydroxydopamine rat model. Eur J Neurosci. 2011 Apr;33(8):1551-60.
- Cooper DJ, Rosenfeld JV, Murray L, Arabi YM, Davies AR, D'Urso P, et al. Decompressive craniectomy in diffuse traumatic brain injury. N Engl J Med. 2011 Apr 21;364(16):1493-502.
- Lima FP, Lima MO, Leon D, Lucareli PR, Falcon C, Cogo JC, et al. fMRI of the sensorimotor cortex in patients with traumatic brain injury after intensive rehabilitation. Neurol Sci. 2011 Aug;32(4):633-9.
- Peraita-Adrados R, Lopez-Esteban P, Garcia-Penas JJ, Vicario JL, Escudero C, Santamaria J, et al. Narcolepsy-cataplexy induced by a cow milk oral immunotherapy protocol?. Sleep Med. 2011 Aug;12(7):730-1.
- Sala-Llonch R, Pena-Gomez C, Arenaza-Urquijo EM, Vidal-Pineiro D, Bargallo N, Junque C, et al. Brain connectivity during resting state and subsequent working memory task predicts behavioural performance. Cortex. 2011 Aug;5: [Epub ahead of print].
- Casanova-Molla J, Leon L, Castillo CD, Valls-Sole J. Reinnervation by the contralateral facial nerve in patients with peripheral facial palsy. Muscle Nerve. 2011 Dec;44(6):923-9.
- Munoz E, Iranzo A, Rauek S, Lomena F, Gallego J, Ros D, et al. Subclinical nigrostriatal dopaminergic denervation in the cerebellar subtype of multiple system atrophy (MSA-C). J Neurol. 2011 Dec;258(12):2248-53.
- Valls-Sole J, Castillo CD, Casanova-Molla J, Costa J. Clinical consequences of reinnervation disorders after focal peripheral nerve lesions. Clin Neurophysiol. 2011 Feb;122(2):219-28.
- Antonell A, Fortea J, Rami L, Bosch B, Balasa M, Sanchez-Valle R, et al. Different profiles of Alzheimer's disease cerebrospinal fluid biomarkers in controls and subjects with subjective memory complaints. J Neural Transm. 2011 Feb;118(2):259-62.
- Moreno-Lopez C, Santamaria J, Salamero M, Del Sorbo F, Albanese A, Pellecchia MT, et al. Excessive daytime sleepiness in multiple system atrophy (SLEEMSA study). Arch Neurol. 2011 Feb;68(2):223-30.
- Casanova-Molla J, Grau-Junyent JM, Morales M, Valls-Sole J. On the relationship between nociceptive evoked potentials and intraepidermal nerve fiber density in painful sensory polyneuropathies. Pain. 2011 Feb;152(2):410-8.
- Leon L, Casanova-Molla J, Lauria G, Valls-Sole J. The somatosensory blink reflex in upper and lower brainstem lesions. Muscle Nerve. 2011 Feb;43(2):196-202.
- Scherfler C, Frauscher B, Schocke M, Iranzo A, Gschliesser V, Seppi K, et al. White and gray matter abnormalities in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a diffusion-tensor imaging and voxel-based morphometry study. Ann Neurol. 2011 Feb;69(2):400-7.
- Palacios EM, Fernandez-Espejo D, Junque C, Sanchez-Carrion R, Roig T, Tormos JM, et al. Diffusion tensor imaging differences relate to memory deficits in diffuse traumatic brain injury. BMC Neurol. 2011 Feb;23;11:24.
- Schestatsky P, Callejas MA, Valls-Sole J. Abnormal modulation of electrodermal activity by thermoalgesic stimuli in patients with primary palmar hyperhidrosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2011 Jan;82(1):92-6.
- Trenkwalder C, Kies B, Rudzinska M, Fine J, Nikl J, Honczarenko K, et al. Rotigotine effects on early morning motor function and sleep in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled study (RECOVER). Mov Disord. 2011 Jan;26(1):90-9.
- Compta Y, Ezquerra M, Munoz E, Tolosa E, Valldeoriola F, Rios J, et al. High cerebrospinal tau levels are associated with the rs242557 tau gene variant and low cerebrospinal β-amyloid in Parkinson disease. Neurosci Lett. 2011 Jan;7;487(2):169-73.

- Valldeoriola F, Coronell C, Pont C, Buongiorno MT, Camara A, Gaig C, et al. Socio-demographic and clinical factors influencing the adherence to treatment in Parkinson's disease: the ADHESON study. Eur J Neurol. 2011 Jul;18(7):980-7.
- Costa J, Guzman J, Valldeoriola F, Rumià J, Tolosa E, Casanova-Molla J, et al. Modulation of the soleus H reflex by electrical subcortical stimuli in humans. Exp Brain Res. 2011 Jul;212(3):439-48.
- Rametti G, Carrillo B, Gomez-Gil E, Junque C, Zubiarre-Elorza L, Segovia S, et al. The microstructure of white matter in male to female transsexuals before cross-sex hormonal treatment. A DTI study. J Psychiatr Res. 2011 Jul;45(7):949-54.
- Ibarretxe-Bilbao N, Zarei M, Junque C, Marti MJ, Segura B, Vendrell P, et al. Dysfunctions of cerebral networks precede recognition memory deficits in early Parkinson's disease. Neuroimage. 2011 Jul 15;57(2):589-97.
- Valldeoriola F, Gaig C, Muxi A, Navales I, Paredes P, Lomena F, et al. 123I-MIBG cardiac uptake and smell identification in parkinsonian patients with LRRK2 mutations. J Neurol. 2011 Jun; 258(6):1126-32.
- Muxi A, Paredes P, Navales I, Valldeoriola F, Gaig C, Lomena F, et al. Diagnostic cutoff points for ^{123}I-MIBG myocardial scintigraphy in a Caucasian population with Parkinson's disease. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2011 Jun;38(6):1139-46.
- Bronte-Stewart H, Taira T, Valldeoriola F, Merello M, Marks WJ Jr, Albanese A, et al. Inclusion and exclusion criteria for DBS in dystonia. Mov Disord. 2011 Jun;26 Suppl1:S5-16.
- Gaig C, Valldeoriola F, Gelpi E, Ezquerra M, Llufriu S, Buongiorno M, et al. Rapidly progressive diffuse Lewy body disease. Mov Disord. 2011 Jun;26(7):1316-23.
- Höglinger GU, Melhem NM, Dickson DW, Sleiman PM, Wang LS, Klei L, et al. Identification of common variants influencing risk of the tauopathy progressive supranuclear palsy. Nat Genet. 2011 Jun 19;43(7):699-705.
- Lorenzo-Betancor O, Samaranch L, Garcia-Martin E, Cervantes S, Agundez JA, Jimenez-Jimenez FJ, et al. LINGO1 gene analysis in Parkinson's disease phenotypes. Mov Disord. 2011 Mar;26(4):722-7.
- Botta-Orfila T, Ezquerra M, Rios J, Fernandez-Santiago R, Cervantes S, Samaranch L, et al. Lack of interaction of SNCA and MAPT genotypes in Parkinson's disease. Eur J Neurol. 2011 Mar;18(3):e32.
- Marin C, Aguilar E. In vivo 6-OHDA-induced neurodegeneration and nigral autophagic markers expression. Neurochem Int. 2011 Mar;58(4):521-6.
- Iranzo A, Frauscher B, Santos H, Gschliesser V, Ratti L, Falkenstetter T, et al. Usefulness of the SINBAR electromyographic montage to detect the motor and vocal manifestations occurring in REM sleep behavior disorder. Sleep Med. 2011 Mar;12(3):284-8.
- Rascol O, Fitzer-Attas CJ, Hauser R, Jankovic J, Lang A, Langston JW, et al. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease (the ADAGIO study): prespecified and post-hoc analyses of the need for additional therapies, changes in UPDRS scores, and non-motor outcomes. Lancet Neurol. 2011 May;10(5):415-23.
- Alvarez-Moya EM, Ochoa C, Jimenez-Murcia S, Aymami MN, Gomez-Pena M, Fernandez-Aranda F, et al. Effect of executive functioning, decision-making and self-reported impulsivity on the treatment outcome of pathologic gambling. J Psychiatry Neurosci. 2011 May;36(3):165-75.
- Compta Y, Parkkinen L, O'Sullivan SS, Vandrovcova J, Holton JL, Collins C, et al. Lewy- and Alzheimer-type pathologies in Parkinson's disease dementia: which is more important? Brain. 2011 May;134(Pt 5):1493-505.
- Wenning GK, Litvan I, Tolosa E. Milestones in atypical and secondary Parkinsonisms. Mov Disord. 2011 May;26(6):1083-95.
- Rodriguez-Oroz MC, Marin C, de Fabregues O. Continuous dopaminergic stimulation: clinical aspects and experimental bases. Neurologist. 2011 Nov;17(6 Suppl 1):S30-7.
- Cortes M, Thickbroom GW, Valls-Sole J, Pascual-Leone A, Edwards DJ. Spinal associative stimulation: a non-invasive stimulation paradigm to modulate spinal excitability. Clin Neurophysiol. 2011 Nov;122(11):2254-9.
- Beyer K, Ispierto L, Latorre P, Tolosa E, Ariza A. Alpha- and beta-synuclein expression in Parkinson disease with and without dementia. J Neurol Sci. 2011 Nov 15;310(1-2):112-7.
- Buongiorno M, Compta Y, Marti MJ. Amyloid-β and τ biomarkers in Parkinson's disease-dementia. J Neurol Sci. 2011 Nov 15;310(1-2):25-30.
- Ibarretxe-Bilbao N, Junque C, Marti MJ, Tolosa E. Brain structural MRI correlates of cognitive dysfunctions in Parkinson's disease. J Neurol Sci. 2011 Nov 15;310(1-2):70-4.
- Ibarretxe-Bilbao N, Junque C, Marti MJ, Tolosa E. Cerebral basis of visual hallucinations in Parkinson's disease: Structural and functional MRI studies. J Neurol Sci. 2011 Nov 15;310(1-2):79-81.
- Korczyn AD, Reichmann H, Tolosa E. Preface. J Neurol Sci. 2011 Nov 15;310(1-2):1.
- Tolosa E, Pont-Sunyer C. Progress in defining the premotor phase of Parkinson's disease. J Neurol Sci. 2011 Nov 15;310(1-2):4-8.
- Iranzo A. Sleep-wake changes in the premotor stage of Parkinson disease. J Neurol Sci. 2011 Nov 15;310(1-2):283-5.
- Santamaria J, Högl B, Trenkwalder C, Bliwise D. Scoring sleep in neurological patients: the need for specific considerations. Sleep. 2011 Oct 1;34(10):1283-4.
- Ortiz-Gil J, Pomarol-Clotet E, Salvador R, Canales-Rodriguez EJ, Sarro S, Gomar JJ, et al. Neural correlates of cognitive impairment in schizophrenia. Br J Psychiatry. 2011 Sep;199(3):202-10.

- Sala-Blanch X, Lopez AM, Pomes J, Valls-Sole J, Garcia AI, Hadzic A. No clinical or electrophysiologic evidence of nerve injury after intraneural injection during sciatic popliteal block. Anesthesiology. 2011 Sep;115(3):589-95.
- Iranzo A, Valldeoriola F, Lomena F, Molinuevo JL, Serradell M, Salamero M, et al. Serial dopamine transporter imaging of nigrostriatal function in patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a prospective study. Lancet Neurol. 2011 Sep;10(9):797-805.
- Casanova-Molla J, Morales M, Solà-Valls N, Bosch A, Calvo M, Grau-Junyent JM, et al. Axonal fluorescence quantitation provides a new approach to assess cutaneous innervation. J Neurosci Methods. 2011 Sep 15;200(2):190-8.
- Agundez JA, Lorenzo-Betancor O, Pastor P, Garcia-Martin E, Luengo A, Alonso-Navarro H, et al. LINGO1 rs9652490 and rs11856808 are not associated with the risk of Parkinson's disease: Results of a meta-analysis. Parkinsonism Relat Disord. 2011 Sep26; [Epub ahead of print].
- Perez-Diaz H, Iranzo A, Rye DB, Santamaria J. Restless abdomen: a phenotypic variant of restless legs syndrome. Neurology. 2011 Sep 27;77(13):1283-6.
- Pena-Gomez C, Sala-Lonch R, Junque C, Clemente IC, Vidal D, Bargallo N, et al. Modulation of large-scale brain networks by transcranial direct current stimulation evidenced by resting-state functional MRI. Brain Stimul. 2011 Sep 5; [Epub ahead of print].
- Pereira JB, Ibarretxe-Bilbao N, Marti MJ, Compta Y, Junque C, Bargallo N, et al. Assessment of cortical degeneration in patients with parkinson's disease by voxel-based morphometry, cortical folding, and cortical thickness. Hum Brain Mapp. 2011 Sep 6; [Epub ahead of print].

Proyectos de investigación / Research projects

- **Código. Code**: CP06/00126
  Título. Title: Factores genéticos y ambientales modificadores de la expresividad de las mutaciones del gen LRRK2 en la enfermedad de Parkinson
  Investigador Principal. Principal Investigator: Eduardo Tolosa Sarró
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social (FISS)
  Financiación. **Funds**: 18.050 €
  Duración. Duration: 2007-2013
- **Código. Code**: 2009SGR1019
  Título. Title: Grup de Recerca de malalties neurològiques
  Investigador Principal. Principal Investigator: Eduardo Tolosa Sarró
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: CCAA
  Agencia financiadora. Funding Agency: Agència de Gestio d'Ajuts Universitaris i de Recerca (AGAUR) - Generalitat de Catalunya
  Financiación. **Funds**: 72.800 €
  Duración. Duration: 2009-2013
- **Código. Code**: PI080236
  Título. Title: Valor predictivo y diagnóstico de demencia en la enfermedad de Parkinson de los marcadores de patología tau y beta-amiloide en líquido cefalorraquídeo y tomografía de emisión de positrones
  Investigador Principal. Principal Investigator: Eduardo Tolosa Sarró
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: **No**
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: Fondo de Investigaciones sanitarias de la Seguridad Social (FISS)
  Financiación. **Funds**: 189.728 €
  Duración. Duration: 2009-2011
- **Código. Code**: 241791
  Título. Title: European Project on Mendelian Forms of Parkinson's Disease (MEFOPA)
  Investigador Principal. Principal Investigator: Eduardo Tolosa Sarró
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Internacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: CP-FP
  Financiación. **Funds**: 35.000 €
  Duración. Duration: 2010-2012
- **Código. Code**: PI080266
  Título. Title: Mecanismos fisiopatológicos en la cronificación del dolor neuropático y origen del síndrome regional complejo
  Investigador Principal. Principal Investigator: Eduardo Tolosa Sarró

Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
Tipo. Type: Nacional
Agencia financiadora. Funding Agency: Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social (FISS)
Financiación. **Funds**: 55.418 €
Duración. Duration: 2008-2011

- **Código. Code**: PI080060
  Título. Title: Disfunción olfativa en la enfermedad de Parkinson y su relación con la neurogénesis en la zona subventricular
  Investigador Principal. Principal Investigator: Eduardo Tolosa Sarró
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: FISS
  Financiación. **Funds**: 122.329 €
  Duración. Duration: 2009-2011
- **Código. Code**: PI2010/05
  Título. Title: Generación de un modelo neuronal dopaminérgico a partir de células madre pluripotentes inducidas de pacientes con enfermedad de Parkinson asociada a mutaciones en el gen LRRK2
  Investigador Principal. Principal Investigator: Eduardo Tolosa Sarró
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: Sí
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups: G 301; G 207; G 105; G 109
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Intramurales
  Agencia financiadora. Funding Agency: CIBERNED
  Financiación. **Funds**: 262.500 €
  Duración. Duration: 2010-2013
- **Código. Code**: AC667
  Título. Title: Non-motor Symptoms in early Parkinson's Disease (The ONSET PD Study)
  Investigador Principal. Principal Investigator: Eduardo Tolosa Sarró
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: Sí
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups: G 207; G 601
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency:
  Financiación. **Funds**:
  Duración. Duration: 2008-2011
- **Código. Code**: PI080155
  Título. Title: Síntomas no-motores e integridad de la vía nigroestriatal en portadores "asintomáticos" de mutaciones en el gen LRRK2
  Investigador Principal. Principal Investigator: Eduardo Tolosa Sarró
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: Sí
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups: G 207; G 601; G 609
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social (FISS)
  Financiación. **Funds**: 77.319 €
  Duración. Duration: 2008-2011
- **Código. Code**: PLE2009-0128
  Título. Title: Habilitación de salas GMP para el programa de terapia celular de la Facultad de Medicina
  Investigador Principal. Principal Investigator: Eduardo Tolosa Sarró
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: Sí
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups: G 301; G 207
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: MCINN
  Financiación. **Funds**: 949.999,964 €
  Duración. Duration: 2009-2012
- **Código. Code**: PROMT_0901
  Título. Title: Terapia Celular: Implicación de células madre adultas
  Investigador Principal. Principal Investigator: Eduardo Tolosa Sarró
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: Sí
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups: G 301; G 207
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: Generalitat de Catalunya, Centro de Medicina Regenerativa de Barcelona
  Financiación. **Funds**: 200.000 €
  Duración. Duration: 2010-2011

programa 2
program

Grupo / Group

Carlos Vicario Abejón

CSIC
Avenida Doctor Arce 37 · 28002 Madrid

cvicario@cajal.csic.es
Tél.: 915 854 721
Fax: 915 854 754

Carlos Vicario Abejón
Investigador Científico CSIC. Investigador principal / CSIC Senior Scientist. Principal Investigator

Eva Vergaño Vera
Investigador Postdoctoral / Postdoctoral Researcher

Héctor Rubén Méndez Gómez
Investigador Postdoctoral / Postdoctoral Researcher

Jaime Pignatelli Garrigós
Investigador Postdoctoral / Postdoctoral Researcher

Eva Díaz Guerra
Investigador Postdoctoral / Postdoctoral Researcher

Vanesa Nieto Estévez
Investigador Predoctoral / Predoctoral Researcher

Çagla Defterali
Investigador Predoctoral / Predoctoral Researcher

Eva Rodríguez Traver
Investigador Predoctoral / Predoctoral Researcher

Actividad científica en 2011

Hemos empezado la puesta a punto de las técnicas de reprogramación de fibroblastos humanos en células pluripotentes inducidas (células iPS o iPSC). Estas células iPS se emplearán para obtener neuronas dopaminérgicas de pacientes Parkinsonianos y controles sanos. Para iniciar este proyecto, el IP realizó durante el verano de 2011 una estancia en el laboratorio del Dr. J. Pickel de los Institutos Nacionales de la Salud de Estados Unidos, donde trabajó en el desarrollo de un método de obtención de células iPS. Estamos utilizando vectores lentivirales monocistrónicos que nos permiten expresar, de forma regulada, los factores de transcripción humanos *Oct4*, *Klf4*, *Sox2* y *c-myc* en fibroblastos.

El artículo donde se describen las acciones del factor de transcripción (FT) *Genetic screened homeobox 2* (*Gsx2*) en la autorrenovación y diferenciación de células madre neurales (CMN), fue aceptado para su publicación el 5-diciembre-2011 bajo el título "The homeobox gene Gsx2 regulates the self-renewal and differentiation of neural stem cells and the cell fate of postnatal progenitors". PLoS ONE Vol 7, Issue 1, e29799 (páginas 1-15).

Se ha puesto a punto el método de inyección de vectores retrovirales y lentivirales que expresan a proteína eGFP y el cDNA de FT en el ventrículo lateral de ratón embrionario así como en la zona subventricular y el giro dentado del cerebro adulto. Con ello, estamos estudiando las funciones de *T-box brain1* (*Tbr1*) y *Nurr1* sobre la neurogénesis y gliogénesis *in vivo*. Para determinar los cambios de expresión génica en las células infectadas (células eGFP+), hemos puesto a punto la separación y enriquecimiento de las mismas usando la técnica de FACS. El análisis por RT-qPCR del mRNA y, más adelante por micromatrices (*microarrays*), nos está permitiendo encontrar los primeros cambios en la expresión de genes neurogénicos y gliogénicos que tienen lugar en respuesta a la actividad de dichos FT en CMN.
Se ha completado el estudio de los efectos neurogénicos de *Nurr1* sobre CMN de bulbo olfatorio embrionario en cultivo y se está preparando el manuscrito para enviarlo a publicar (Vergaño-Vera et al., en preparación).

Hemos estudiado los efectos y mecanismos de acción a través de los cuales el factor de crecimiento *insulin-like growth factor-I* (IGF-I) regula la proliferación de las CMN, el inicio de la neurogénesis, y la diferenciación y maduración neuronal en el giro dentado del hipocampo postnatal y adulto (Nieto-Estévez et al., en preparación).

Research activity in 2011

We have started to set up in our laboratory the techniques to reprogram human fibroblasts and obtain induced pluripotent stem cells (iPS cells). These cells will be used to produce dopaminergic neurons from Parkinson´s disease patients and healthy controls. With this aim, the PI worked as a visiting scientist, during the summer of 2011, in the laboratory of Dr. J. Pickel in the National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA. We are using lentiviral vectors to transduce into fibroblasts the human transcription factors *Oct4*, *Klf4*, *Sox2* and *c-myc*.

Our article describing the actions of the transcription factor (TF) *Genetic screened homeobox 2* (*Gsx2*) in neural stem cells (NSCs) was accepted on December 5, 2011 for publication with the title: "The homeobox gene Gsx2 regulates the self-renewal and differentiation of neural stem cells and the cell fate of postnatal progenitors". PLoS ONE Vol 7, Issue 1, e29799 (pages 1-15).

We have established in our laboratory the techniques to inject retro and lentiviral vectors expressing the eGFP protein and the cDNA of specific TF, in the lateral ventricle of the embryonic mouse brain as well as in the subventricular zone and dentate gyrus of the adult brain. We are studying the role of *T-box brain1* (*Tbr1*) and *Nurr1* on the regulation of neurogenesis and gliogenesis *in vivo*. To investigate possible changes in the expression of genes regulating these processes, we are sorting out the infected cells (eGFP$^+$ cells) using FACS and analyzing them by microarray and RT-qPCR technologies. We have completed the experiments to elucidate the role of *Nurr1* inducing the generation of dopaminergic neurons from NSCs (Vergaño-Vera et al., in preparation).

We have studied the effects and mechanisms of action of insulin-like growth factor-I (IGF-I) during NSC proliferation in the postnatal-adult dentate gyrus, the beginning of neurogenesis, as well as the differentiation and maturation of the newly formed neurons (Nieto-Estévez et al., in preparation).

Palabras clave

Células madre y progenitores neurales, Células pluripotentes inducidas (células iPS), Factores de transcripción, Factores de crecimiento, Neuronas dopaminérgicas, Trasplantes celulares, Enfermedad de Parkinson

Key words

Neural stem and progenitor cells, Induced pluripotent stem cells (iPS cells), Transcription factors, Growth factors, Dopaminergic neurons, Cell transplantation, Parkinson´s disease

Publicaciones 2011 / Publications 2011

- Vicario Abejon C. Celulas madre y neurogenesis en el cerebro embrionario y adulto: implicaciones para la neuro-reparacion. En: XIV Ciclo de Conferencias sobre Humanidades, Ingenieria y Arquitectura. 2011; p.113-129. ISBN: 978-84-694-1674-7.
- Mendez-Gomez HR, Vergano-Vera E, Abad JL, Bulfone A, Moratalla R, de Pablo F, Vicario-Abejon C. The T-box brain 1 (Tbr1) transcription factor inhibits astrocyte formation in the olfactory bulb and regulates neural stem cell fate. Molecular and Cellular Neuroscience. 2011;46(1):108-21.
- Martin-Ibanez R, Crespo E, Esgleas M, Urban N, Wang B, Waclaw R, et al. Helios transcription factor expression depends on Gsx2 and Dlx1&2 function in developing striatal matrix neurons. Stem Cells Dev. 2011 Dec 5; [Epub ahead of print]

Proyectos de investigación / Research projects

- **Código. Code**: CP-IP 213277-2-HARCANA
  Título. Title: Biocompatibility of polymeric-CNP-composites dentro del proyecto integrado titulado: High Aspect Ratio Carbon-based Nanocomposites
  Investigador Principal. Principal Investigator: Carlos Vicario Abejón
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Europeo
  Agencia financiadora. Funding Agency: FP7, Unión Europea
  Financiación. **Funds**: 70.638 €
  Duración. Duration: 2008-2012
- **Código. Code**: BFU2010-19630/BFI
  Título. Title: Neurogénesis en el cerebro embrionario y adulto: mecanismos reguladores y estrategias para la neurorreparación
  Investigador Principal. Principal Investigator: Carlos Vicario Abejón
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: Dirección General de Investigación, MICINN
  Financiación. **Funds**: 95.590 €
  Duración. Duration: 2011-2013
- **Código. Code**: PA1002976
  Título. Title: Obtención de células madre pluripotenciales inducidas (celulas iPS)
  Investigador Principal. Principal Investigator: Carlos Vicario Abejón
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Intramurales
  Agencia financiadora. Funding Agency: CSIC
  Financiación. **Funds**: 3.025 €
  Duración. Duration: 2011
- **Código. Code**: PI2011/03
  Título. Title: Generación de neuronas dopaminérgicas a partir de células somáticas de pacientes parkinsonianos con fallo cognitivo
  Investigador Principal. Principal Investigator: Rosario Moratalla Villalba
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: Sí
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups: G 204; G 106; G 110; G 108; G 202
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Intramurales
  Agencia financiadora. Funding Agency: CIBERNED
  Financiación. **Funds**: 300.000 €
  Duración. Duration: 2011-2013

Grupo / Group

Miquel Vila Bover

Neurodegenerative Diseases Research Group
Vall d'Hebron Research Institute
Mediterranean Building, First Floor, Lab. 102
Pg. Vall d'Hebron, 119-129 · 08035 Barcelona

mvila@ir.vhebron.net
Tél.: 93 489 4543 / 3885
Fax: 93 489 4015

Miquel Vila Bover
Profesor Investigación ICREA-Investigador Principal / ICREA Research Professor-Principal Investigator

Celine Perier
Investigador Ramón y Cajal / Ramón y Cajal Researcher

Jordi Bové Badell
Investigador Miguel Servet / Miguel Servet Researcher

Marta Martínez Vicente
Investigador Miguel Servet / Miguel Servet Researcher

Iria Carballo Carbajal
Investigador postdoctoral CIBERNED / Postdoctoral Researcher CIBERNED

Ariadna Recasens Ibabe
Investigador predoctoral / Predoctoral Researcher

Annabelle Parent
Técnico / Technician

Esther Pérez Gracia
Técnico CIBERNED / Technician CIBERNED

Mireia Humà Pérez
Técnico CIBERNED / Technician CIBERNED

Actividad científica en 2011

Durante 2011 hemos seguido explorando los mecanismos moleculares de muerte neuronal en la enfermedad de Parkinson (EP). En particular, hemos visto que defectos en la degradación mediada por lisosomas contribuye a la formación de inclusiones intracitoplasmáticas y muerte celular en modelos experimentales *in vitro* e *in vivo* de EP, así como en pacientes con EP. La restauración farmacológica y genética de la función lisosomal en células afectadas permite reducir el número de inclusiones en estas células y atenuar la muerte neuronal. También hemos observado que la mitocondria sufre importantes cambios morfológicos, como remodelaje de las crestas mitocondriales, precediendo a la muerte neuronal asociada a la EP. Estos cambios promueven la activación de vías moleculares de muerte celular programada. A través de manipulaciones genéticas y farmacológicas, es posible impedir estos cambios morfológicos en la mitocondria, lo que se traduce en una prevención de la permeabilización de la membrana mitocondrial externa y una atenuación de la muerte neuronal. Finalmente, hemos desarrollado un nuevo sistema celular basado en la generación de neuronas dopaminérgicas a partir de células madre pluripotentes inducidas derivadas de fibroblastos procedentes de biopsias dérmicas de pacientes con EP esporádico o genético. Este sistema permite: (1) el estudio a nivel celular y molecular de factores patogénicos miolpicados en la EP; (2) ser utilizado como plataforma de *screening* para nuevos posibles tratamientos para la EP; (3) estratificar los pacientes de forma individualizada en distintos subgrupos para poder beneficiarse de tratamientos y/o ensayos clínicos específicos.

Research activity in 2011

In 2011, we have continued our exploration of the molecular mechanisms of neuron cell death in Parkinson's disease (PD). In particular, we have shown that defective lysosomal-mediated degradation contributes to intracytoplasmic inclusion formation and cell death in experimental in vitro and in vivo models of PD, as well as in PD patients. More importantly, pharmacological or genetic restoration of lysosomal function in affected cells was able to attenuate inclusion formation and neuron cell death in these experimental models. We have also observed that mitochondria suffer important morphological changes preceding dopaminergic neurodegeneration, including cristae remodelling, which promote activation of programmed cell death pathways. By genetic and pharmacological intervention we were able to inhibit such mitochondrial morphological changes, preventing mitochondrial outer membrane permeabilization and attenuating neuron cell death. Finally, we have developed a new cellular system based on the generation of dopaminergic neurons from induced pluripotent stem cells derived from fibroblasts from skin biopsies of patients with sporadic or familial PD. This system allows: (1) the study of the pathogenesis of PD at cellular and molecular level; (2) the development of a patient-derived screening platform to test new treatments for PD; (3) the stratification of patients in different subgoups in order to potentially benefit from specific treatments and/or their inclusion in specific clinical trials.

Palabras clave

Enfermedad de Parkinson, Cuerpos de Lewy, Mitocondria, Apoptosis, MPTP, iPSC

Key words

Parkinson's disease, Lewy bodies, Mitochondria, Apoptosis, MPTP, iPSC

Publicaciones 2011 / Publications 2011

- Kaushik S, Bandyopadhyay U, Sridhar S, Kiffin R, Martinez-Vicente M, Kon M, et al. Chaperone-mediated autophagy at a glance. Journal of Cell Science. 2011;124(4):495-9.
- Koga H, Martinez-Vicente M, Arias E, Kaushik S, Sulzer D, Cuervo AM. Constitutive upregulation of chaperone-mediated autophagy in Huntington's disease. Journal of neuroscience. 2011;31(50):18492-505.
- Bove J, Martinez-V M, Vila M. Fighting neurodegeneration with rapamycin: mechanistic insights. Nature Reviews Neuroscience. 2011;12(8):437-52.
- Vila M, Bove J, Dehay B, Rodriguez-Muela N, Boya P. Lysosomal membrane permeabilization in Parkinson disease. Autophagy. 2011 Jan;7(1):98-100.

- Bove J, Perier C. Neurotoxin-based models of Parkinson's disease. Neuroscience. 2011; Nov 10. [Epub ahead of print]
- Vila M. Oligomeric α-synuclein is toxic in vivo. Movement disorders. 2011;26(9):1616.

Proyectos de investigación / Research projects

- **Código. Code**: SAF2009-06575-E
  Título. Title: Mechanisms of propagation and progression of Parkinson's disease: role of Lewy bodies
  Investigador Principal. Principal Investigator: Miquel Vila Bover
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: Ministerio de Ciencia e Innovación
  Financiación. **Funds**: 35.000 €
  Duración. Duration: 2010-2011
- **Código. Code**: PS09/00255
  Título. Title: Quality control of mitochondria: implications for Parkinson's disease
  Investigador Principal. Principal Investigator: Celine Perier
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: Fondo de Investigación Sanitaria (FIS) - Instituto de Salud Carlos III
  Financiación. **Funds**: 160.325 €
  Duración. Duration: 2010-2012
- **Código. Code**: PI10/00849
  Título. Title: Initiation, progression and extension of Parkinson's disease: role of neuromelanin, α-synuclein and Lewy bodies.
  Investigador Principal. Principal Investigator: Miquel Vila Bover
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: Fondo de Investigación Sanitaria, Instituto de Salud Carlos III
  Financiación. **Funds**: 198.000 €
  Duración. Duration: 2011-2013
- **Código. Code**: DENDRIA
  Título. Title: Soluciones innovadoras para acelerar la identificación y desarrollo de nuevos medicamentos para el tratamiento de patologías del sistema nervioso
  Investigador Principal. Principal Investigator: Miquel Vila Bover
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: Programa de consorcios estratégicos nacionales en investigación técnica (CENIT)
  Financiación. **Funds**: 177.881 €
  Duración. Duration: 2010-2013
- **Código. Code**: SAF2009-08374
  Título. Title: Alteración de la autofagia en la enfermedad de Huntington
  Investigador Principal. Principal Investigator: Marta Martinez-Vicente
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: MICINN
  Financiación. **Funds**: 93.000 €
  Duración. Duration: 2010-2013
- **Código. Code**: CP09/00184
  Título. Title: Alteración de la autofagia en la enfermedad de Huntington
  Investigador Principal. Principal Investigator: Marta Martinez-Vicente
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: Fondo de Investigación Sanitaria (FIS) - Instituto de Salud Carlos III
  Financiación. **Funds**: 35.000 €
  Duración. Duration: 2010-2013
- **Código. Code**: PI2010/05
  Título. Title: Generación de un modelo neuronal dopaminérgico a partir de células madre pluripotentes inducidas de pacientes con enfermedad de Parkinson asociada a mutaciones en el gen LRRK2
  Investigador Principal. Principal Investigator: Eduardo Tolosa Sarró
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: Sí
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups: G 301; G 207; G 105; G 109
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Intramurales
  Agencia financiadora. Funding Agency: CIBERNED
  Financiación. **Funds**: 262.500 €
  Duración. Duration: 2010-2013

PROGRAMA / PROGRAM 3

ENFERMEDADES NEUROMUSCULARES

NEUROMUSCULAR DISEASES

Grupos de Investigación
Research Groups

Berciano Blanco, José Ángel _____ 235
Fernández Chacón, Rafael _____ 242
Illa Sendra, Isabel _____ 246
López de Munain Arregui, Adolfo ___ 251
Muñoz Cánoves, Pura _____ 256
Navarro Acebes, Xavier _____ 259
Vilchez Padilla, Juan Jesús_____ 264

Las enfermedades neuromusculares (ENM) son un grupo heterogéneo de patologías que afectan la médula espinal y sus tractos, las raíces y nervios periféricos motores y sensitivos, la unión neuromuscular y los músculos. Su diagnóstico implica la utilización de una serie de métodos sofisticados que abarcan: los estudios neurofisiológicos, la biopsia muscular o de nervio con la aplicación de técnicas inmunohistoquímicas y otras, los exámenes y test metabólicos, los exámenes de RMN, la cuantificación del déficit muscular (QMA) y en muchos casos los estudios genéticos.

No existen en nuestro país más que algunos estudios epidemiológicos, de los que se derivaría que la prevalencia de patología crónica neurodegenerativa y /o hereditaria se situaría en unos 60.000 pacientes en el estado español.

Los componentes del programa de patología neuromuscular se proponen investigar aspectos concretos que se incluyen:

- Caracterización clínica de las patologías neuromusculares y correlación entre el fenotipo clínico y el genotipo (o la caracterización proteómica) de las mismas. Desarrollo de modelos animales basados en las distrofias identificadas genotípicamente
- Estudio de la fisiopatología de las enfermedades neuromusculares
- Desarrollo nuevas estrategias terapéuticas

El programa está constituido por 8 grupos, cuatro de ellos clínicos, un grupo de neuropatología básica y tres básicos.

Neuromuscular diseases (NMDs) form a heterogeneous group of pathologies affecting the spinal cord and its tracts, nerve roots as well as motor and sensitive peripheral nerves, the neuromuscular junction and muscles. Diagnosis involves using sophisticated methods covering: neurophysiological studies, muscle or nerve biopsy with the use of immunohistochemical techniques and some others, metabolic analysis and tests, RMN studies, quantitative muscle assessment (QMA) and, in many cases, genetic studies.

Just a few epidemiological studies are available in Spain, from which it can be inferred that the prevalence of chronic neurodegenerative and/or hereditary pathology would account for around 60,000 patients in our country.

The members of the neuromuscular pathology program are committed to investigate into specific aspects including:

- Clinical characterization of neuromuscular pathologies and correlation between the clinical phenotype and their genotype (or proteomic characterization). Development of animal models based on the genotypically identified dystrophies
- Research on the physiopathology of neuromuscular diseases
- Development of new therapeutic strategies

The program comprises 8 groups, four of them are clinical, one basic neuropathology group and three basic research ones.

Grupos / Groups

Investigador Principal Principal Investigator	Institución Institution
Berciano Blanco, José Ángel	Fundación Marqués de Valdecilla, Santander
Cantero Lorente, José Luis	Universidad Pablo de Olavide, Sevilla
Fernández Chacón, Rafael	Universidad de Sevilla
Illa Sendra, Isabel	Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona
López de Munain Arregui, Adolfo	Instituto de Investigación Biodonostia
Muñoz Cánoves, Pura	Universidad Pompeu Fabra ICREA, Barcelona
Navarro Acebes, Xavier	Universidad Autónoma de Barcelona
Vílchez Padilla, Juan Jesús	Hospital Universitario La Fe, Valencia

programa 3
program 3

Grupo / Group

José Ángel Berciano Blanco

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
Universidad de Cantabria
39008 Santander

jaberciano@humv.es · combarro@unican.es
Tél.: 942 20 25 20
Fax: 942 20 26 55

José Berciano
IP del Grupo y Catedrático de Neurología / Group PI and Full Professor of Neurology

***Rocío Bengoechea**
Investigadora Postdoctoral / Postdoctoral Fellow

***María Teresa Berciano**
Catedrática de Biología Celular / Full Professor of Cell Biology

***Iñigo Casafont**
Miembro del personal IBBTC / IBBTC staff member

Onofre Combarros
co-IP del Grupo y Profesor Titular de Neurología

Marta de la Fuente
Secretaria a tiempo parcial CIBERNED / CIBERNED part-time Administrative Assistant

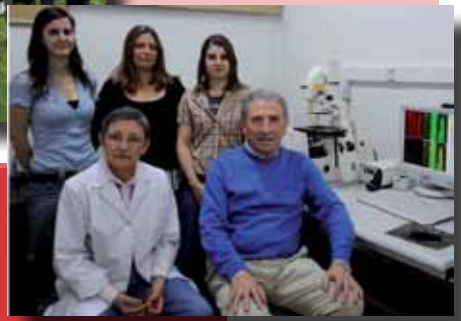
Javier Figols
Jefe de Sección y Profesor Asociado de Neuropatología / Head of Section and Assistant Professor of Neuropathology

Elena Gallardo
Facultativo Especialista de Área [FEA] y Profesora Asociada de Radiología / Area Specialist Physician [ASP] and Assistant Professor of Radiology

Antonio García
FEA de Neurofisiología Clínica / Clinical Neurophysiology ASP

Isabel González-Aramburu
Especialista de Neurología y Becaria postMIR IFIMAV / Neurology specialist and IFIMAV postMIR Fellow

Andrés González-Mandly
FEA de Radiología / Radiology ASP



Jon Infante
FEA y Profesor Asociado de Neurología / ASP and Assistant Professor of Neurology

***Miguel A. Lafarga**
Catedrático de Biología Celular / Full Professor of Cell Biology

José Ignacio Mateo
FEA de Neurología / Neurology ASP

***Ana Palanca**
Investigadora Predoctoral FPI MICINN / FPIMICINN PhD student

Ana L. Pelayo-Negro
Especialista de Neurología, y Becaria postMIR IFIMAV y AFM/CMAT1A / Neurology specialist and postMIR IFIMAV-AFM/CMAT1A Fellow

***Saray Pereda**
Técnico de Laboratorio MICINN / MICINN Lab Technician

José M. Polo
Profesor Titular de Neurología / Associate Professor of Neurology

Ana Pozueta
Psicóloga, Becaria FIS/IFIMAV / Psychologist, FIS/IFIMAV Fellow

Eloy Rodríguez-Rodríguez
FEA de Neurología / Neurology ASP

Pascual Sánchez-Juan
FEA de Neurología / Neurology ASP

Coro Sánchez-Quintana
Técnico de Laboratorio CIBERNED / CIBERNED Lab Technician

María J. Sedano
FEA de Neurología / Neurology ASP

María Sierra
Especialista de Neurología y Becaria / Neurology specialistand IFIMAV López-Albo Fellow

López-Albo
IFIMAV /

***Olga Tapia**
Investigadora Predoctoral CIBERNED / CIBERNED Predoctoral Fellow

José L. Vázquez-Higuera
Especialista de Neurología y Becario CIBERNED / Neurology specialist and CIBERNED Fellow

* miembros del grupo básico
* basic group members

Actividad científica en 2011

Neuropatías hereditarias

Hemos redefinido el fenotipo motor puro de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT) de tipo axonal ligado a mutaciones en el gen *TRPV4*. En colaboración con otro Grupos de CIBERNED, hemos redactado la Guía de diagnóstico molecular de CMT en España. Y hemos propuesto una nueva fisiopatología del pie cavo en CMT1A, que puede tener impacto para el tratamiento ortopédico en estadios iniciales de la enfermedad.

Enfermedad de Parkinson

Hemos identificado que la interacción entre un polimorfismo del gen HO-1 con la exposición a pesticidas incrementa el riesgo de EP. En colaboración con investigadores de la Universidad de Washington hemos replicado los locus de MAPT y SNCA como genes de susceptibilidad en la EP. Hemos analizado el papel de las variaciones genéticas de dos kinasas de α-sinucleína (CK-2β y GRK-5) en el riesgo de EP. Hemos establecido la frecuencia y la penetrancia de la mutación G2019S de LRRK2 en Cantabria y hemos puesto en marcha el estudio de biomarcadores de la fase premotora de EP (sonografía transcraneal y DaTSCAN) en la cohorte de portadores asintomáticos de la mutación.

Ataxias hereditarias

Hemos continuado con el estudio Europeo "*Natural History Study of SCAs*" dentro del proyecto EUROSCA, así como con el seguimiento prospectivo de los pacientes incluidos en el estudio RISCA Unión Europea (E-Rare JTC 2007) / Instituto de Salud Carlos III (PI071323). Se han definido la historia natural de las ataxias dominantes a los dos años de evolución, el espectro clínico, las características morfométricas y la sintomatología depresiva.

Enfermedad de Alzheimer

En el campo de la epidemiología genética de la enfermedad de Alzheimer (EA), y en colaboración con otros grupos del CIBERNED (CIMA de la Universidad de Navarra, Centro Biología Molecular Severo Ochoa y Hospital 12 Octubre de Madrid) hemos descrito la asociación entre EA y los genes TTBK1, PPAR-g, IGF-1, región *cluster* de la APOE y genes de la vía de fosforilación de tau; en colaboración con los grupos franceses de Lille (Lambert) y Rouen (Campion) hemos encontrado asociación de la EA con genes BIN1 y PICALM y hemos establecido una herencia semi-dominante de la EA en los portadores del gen APOE4 con edad superior a 85 años; en colaboración con el consorcio internacional sobre genética del Alzheimer (IGAP) hemos descubierto 5 nuevos genes (ABCA7, MS4A, EPHA1, CD33 y CD2AP) asociados al riesgo de EA. En el campo del diagnóstico precoz de la EA, hemos observado progresión a EA en pacientes con Deterioro Cognitivo Leve portadores de determinados biomarcadores neuropsicológicos (MMSE y test de memoria episódica) y genéticos (caspasa-1).

Research activity in 2011

Inherited neuropathies

We have redefined the pure motor phenotype of the axonal-type Charcot-Marie-Tooth disease (CMT) linked to mutations in the TRPV4 gene. In collaboration with other CIBERNED groups, we have written the molecular diagnosis guide of CMT in Spain. And we proposed a new pathophysiology of cavovarus feet in CMT1A, which may have impact on the orthopedic treatment in early stages of the disease.

Parkinson's disease

We have identified that the interaction between a polymorphism of the HO-1 gene with exposure to pesticides increases the risk of PD. In collaboration with researchers from the University of Washington we have replicated the MAPT and SNCA locus as susceptibility genes in PD. We have analyzed the role of genetic variations of two α-synuclein kinases (CK-2β and GRK-5) in the risk of PD. We set the frequency and penetrance of the LRRK2 G2019S mutation in Cantabria and we have started the study of biomarkers of pre-motor phase of PD (transcranial sonography DaTSCAN) in the cohort of asymptomatic carriers of the mutation.

Hereditary ataxias

We continued with the European study "Natural History Study of SCAs" within the EUROSCA project, as well as with the prospective follow-up of patients included in the European Union study RISCA (E-Rare JTC 2007) / Instituto de Salud Carlos III (PI071323) . We have defined the natural history of the dominant ataxias after two years of evolution, their clinical spectrum, morphometric features and the depressive symptomatology.

Alzheimer's disease

In the field of genetic epidemiology of Alzheimer's disease (AD), in collaboration with other groups CIBERNED (CIMA University of Navarra, Center for Molecular Biology Severo Ochoa, Hospital 12 de October) we have described the association between AD and TTBK1 genes, PPAR-g, IGF-1, the APOE cluster region and genes from the of the tau phosphorylation pathway. In collaboration with the French groups of Lille (Lambert) and Rouen (Campion) we found an association of AD with BIN1 and PICALM genes and have established a semi-dominant inheritance of AD in APOE4 carriers older than 85 years. In collaboration with the international consortium on the genetics of Alzheimer's (IGAP) we have discovered 5 new genes (ABCA7, MS4A, EPHA1, CD33, and CD2AP) associated with risk of AD. In the field of early diagnosis of AD, we observed progression to AD in MCI patients carriers of certain neuropsychological (MMSE and episodic memory tests) and genetic (caspase-1) biomarkers.

Enfermedades priónicas
Dentro de nuestra línea de Epidemiología genética de las enfermedades por priones, hemos reportado un estudio de asociación genómica (GWAs) que implica al gen MTMR7 en la susceptibilidad para padecer la nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt Jakob asociada a la Encefalopatía Bovina Espongiforme. Como fruto del proyecto FIS PI080139, hemos descrito la asociación entre polimorfismos del promotor del gen PRNP y el riesgo y edad de inicio de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica. En nuestra línea de biomarcadores de las demencias rápidamente progresivas cabe destacar la colaboración con la Dra. Inga Zerr, de la universidad de Goettingen, en el descubrimiento de un nuevo marcador de LCR (Desmoplakina) para el diagnóstico de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica. Este año 2011 se nos ha concedido junto a otros grupos CIBERNED (Hospital Donostia, IDIBELL y el Instituto de Bioingeniería de Cataluña) una beca del JPND para el estudio de biomarcadores de demencias rápidamente progresivas.

Organización del núcleo neuronal
Nuestra principal actividad se ha centrado en el estudio de la organización nuclear de los focos de lesión/reparación del daño en el DNA en neuronas. Hemos utilizado un modelo de irradiación con rayos X, en la rata, y un ratón mutante pcd (*Purkinje cell degeneration*). Hemos demostrado que la lesión en el DNA inducida con radiaciones ionizantes reactiva el ciclo celular en neuronas, un proceso mediado por la fosforilación de p53, e inhibe transitoriamente la transcripción nucleolar y extranucleolar. La rápida reactivación de la transcripción es requerida para que progrese la reparación del DNA. En el ratón pcd, la acumulación progresiva de daño en el DNA de las células de Purkinje conduce al silenciamiento génico, a la disrupción de los cuerpos nucleares de Cajal y del nucleolo y, finalmente, a la degeneración y muerte neuronal.

Prion diseases
Within our line of Genetic epidemiology of prion diseases, we reported a genome-wide association study (GWAS) involving the MTMR7 gene in susceptibility to developing the new variant of Creutzfeldt Jakob disease associated with Bovine Spongiform Encephalopathy. As an outcome of the FIS PI080139, we have described the association between polymorphisms of the PRNP gene promoter and risk and age of disease onset in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Regarding biomarkers of rapidly progressive dementia, it is noteworthy our collaboration with Dr. Inga Zerr, University of Goettingen, in the discovery of a new CSF marker (desmoplakin) for the diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. During 2011 we have been awarded a JPND scholarship to study biomarkers of rapidly progressive dementia together with other groups CIBERNED (Hospital Donostia, IDIBELL and the Institute for Bioengineering of Catalonia).

Organization of the neuronal nucleus
Our main activity has focused on the study of nuclear organization of the foci of injury / repair of DNA damage in neurons. We have used a rat model X-ray irradiation, and the *pcd* ("Purkinje cell degeneration") mouse mutant. We have shown that DNA injury induced by ionizing radiation reactivates the cell cycle in neurons, a process mediated by phosphorylation of p53 and transiently inhibits nucleolar and extranucleolar transcription. The rapid recovery of transcription is required for DNA repair progress. In the *pcd* mouse, the progressive accumulation of DNA damage of Purkinje cells leads to gene silencing, the disruption of Cajal nuclear bodies and the nucleolus and, ultimately, neuronal degeneration and death.

Palabras clave

Ataxia, SCA, Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, Enfermedad de Parkinson Enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, Cuerpos nucleares de Cajal, Distrofia oculofaríngea

Key words

Ataxia, SCA, Charcot-Marie-Tooth disease, Parkinson's disease, Alzheimer's disease, Creutzfeldt-Jakob disease, Cajal nuclear bodies, Oculopharyngeal dystrophy

Publicaciones 2011 / Publications 2011

- Carmo-Fonseca M, Berciano MT, Lafarga M. Orphan nuclear bodies. En: Misteli, Spector DL, Eds. The Nucleus. Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2011; p. 303-314. ISBN: 978-0-87-969894-2.
- Infante J, Sierra M, Sanchez-Juan P, Garcia-Gorostiaga I, Gonzalez-Aramburu I, Fernandez-Viadero C, et al. Interaction between heme oxygenase-1 genotypes and exposure to pesticides in Parkinson's disease. Mov Disord. 2011 Apr;26(5):916-7.
- Alvarez-Paradelo S, Garcia A, Infante J, Berciano J. Multimodal neurophysiological study of SCA2 and SCA3 autosomal dominant hereditary spinocerebellar ataxias. Neurologia. 2011 Apr;26(3):157-65.
- Mata IF, Yearout D, Alvarez V, Coto E, de Mena L, Ribacoba R, et al. Replication of MAPT and SNCA, but not PARK16-18, as susceptibility genes for Parkinson's disease. Mov Disord. 2011 Apr;26(5):819-23.
- Lambert JC, Zelenika D, Hiltunen M, Chouraki V, Combarros O, Bullido MJ, et al. Evidence of the association of BIN1 and PICALM

with the AD risk in contrasting European populations. Neurobiol Aging. 2011 Apr;32(4):756.e11-5.

- Pozueta A, Vazquez-Higuera JL, Sanchez-Juan P, Rodriguez-Rodriguez E, Sanchez-Quintana C, Mateo I, et al. Genetic variation in caspase-1 as predictor of accelerated progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. J Neurol. 2011 Aug;258(8):1538-9.
- Berciano J, Baets J, Gallardo E, Zimon M, Garcia A, Lopez-Laso E, et al. Reduced penetrance in hereditary motor neuropathy caused by TRPV4 Arg269Cys mutation. J Neurol. 2011 Aug;258(8):1413-21.
- Nogueira L, Ruiz-Ontanon P, Vazquez-Barquero A, Lafarga M, Berciano MT, Aldaz B, et al. Blockade of the NFκB pathway drives differentiating glioblastoma-initiating cells into senescence both in vitro and in vivo. Oncogene. 2011 Aug 11;30(32):3537-48.
- Baltanas FC, Casafont I, Lafarga V, Weruaga E, Alonso JR, Berciano MT, et al. Purkinje cell degeneration in pcd mice reveals large scale chromatin reorganization and gene silencing linked to defective DNA repair. J Biol Chem. 2011 Aug 12;286(32):28287-302.
- Vazquez-Higuera JL, Mateo I, Sanchez-Juan P, Rodriguez-Rodriguez E, Pozueta A, Calero M, et al. Genetic Variation in the Tau Kinases Pathway May Modify the Risk and Age at Onset of Alzheimer's Disease. J Alzheimers Dis. 2011 Aug 2;27(2):291-7.
- Rueda E, Sierra M, Infante J, Berciano J, Vazquez-Barquero A, Ciordia R, et al. Controversial aspects in WHO grade II gliomas management: review of recent literature. Rev Neurol. 2011 Dec 16;53(12):747-57.
- Cubo E, Lopez MD, Ceberio JI, Alfonso IL, Martinez BM, Berciano J, et al. Striatal dopamine function in a family with multiple SCA-3 phenotypes. J Neurol. 2011 Feb;258(2):308-10.
- Baltanas FC, Casafont I, Weruaga E, Alonso JR, Berciano MT, Lafarga M. Nucleolar disruption and cajal body disassembly are nuclear hallmarks of DNA damage-induced neurodegeneration in purkinje cells. Brain Pathol. 2011 Jul;21(4):374-88.
- Garcia-Gorostiaga I, Sierra M, Sanchez-Juan P, Ruiz-Martinez J, Gorostidi A, Gonzalez-Aramburu I, et al. Genetic variation in α-synuclein kinases (CK-2β and GRK-5) and risk of Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord. 2011 Jul;17(6):496-7.
- Pozueta A, Rodriguez-Rodriguez E, Vazquez-Higuera JL, Mateo I, Sanchez-Juan P, Gonzalez-Perez S, et al. Detection of early Alzheimer's disease in MCI patients by the combination of MMSE and an episodic memory test. BMC Neurol. 2011 Jun;24;11:78.
- Seto-Salvia N, Clarimon J, Pagonabarraga J, Pascual-Sedano B, Campolongo A, Combarros O, et al. Dementia Risk in Parkinson Disease: Disentangling the Role of MAPT Haplotypes. Arch Neurol. 2011 Mar;68(3):359-64.
- Palczewska M, Casafont I, Ghimire K, Rojas AM, Valencia A, Lafarga M, et al. Sumoylation regulates nuclear localization of repressor DREAM. Biochim Biophys Acta Mol Cel Res. 2011 May;1813(5):1050-8.
- Hollingworth P, Harold D, Sims R, Gerrish A, Lambert JC, Carrasquillo MM, et al. Common variants at ABCA7, MS4A6A/MS4A4E, EPHA1, CD33 and CD2AP are associated with Alzheimer's disease. Nat Genet. 2011 May;43(5):429-35.
- Berciano J. Peripheral neuropathies: Molecular diagnosis of Charcot-Marie-Tooth disease. Nat Rev Neurol. 2011 May 17;7(6):305-6.
- Sanchez-Juan P, Bishop MT, Croes EA, Knight RS, Will RG, van Duijn CM, et al. A polymorphism in the regulatory region of PRNP is associated with increased risk of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. BMC Med Genet. 2011 May;22;12:73.
- Sierra M, Gonzalez-Aramburu I, Sanchez-Juan P, Sanchez-Quintana C, Polo JM, Berciano J, et al. High frequency and reduced penetrance of LRRK2 G2019S mutation among Parkinson's disease patients in Cantabria (Spain). Mov Disord. 2011 Nov;26(13):2343-6.
- Cervantes S, Samaranch L, Vidal-Taboada JM, Lamet I, Bullido MJ, Frank-Garcia A, et al. Genetic variation in APOE cluster region and Alzheimer's disease risk. Neurobiol Aging. 2011 Nov;32(11):2107.e7-2107.e17.
- Berciano J, Gallardo E, Fernandez-Torre JL, Gonzalez-Quintanilla V, Infante J. Magnetic resonance imaging of lower limb musculature in acute motor axonal neuropathy. J Neurol. 2011 Nov 23; [Epub ahead of print].
- Sanchez-Juan P, Bishop MT, Aulchenko YS, Brandel JP, Rivadeneira F, Struchalin M, et al. Genome-wide study links MTMR7 gene to variant Creutzfeldt-Jakob risk. Neurobiol Aging. 2011 Nov 30; [Epub ahead of print].
- Casafont I, Palanca A, Lafarga V, Berciano MT, Lafarga M. Effect of ionizing radiation in sensory ganglion neurons: organization and dynamics of nuclear compartments of DNA damage/repair and their relationship with transcription and cell cycle. Acta Neuropathol. 2011 Oct;122(4):481-93.
- Berciano J. Thickening and contrast enhancement of spinal roots on MR imaging in Guillain-Barre syndrome: thoughts on pathologic background. AJNR Am J Neuroradiol. 2011 Oct;32(9):E179.
- Gazulla J, Benavente I, Vela AC, Marin MA, Pablo LE, Tessa A ,et al. New findings in the ataxia of Charlevoix-Saguenay. J Neurol. 2011 Oct 13; [Epub ahead of print].
- Gazulla J, Vela AC, Marin MA, Pablo L, Santorelli FM, Benavente I, et al. Is the ataxia of Charlevoix-Saguenay a developmental disease? Med Hypotheses. 2011 Sep;77(3):347-52.

- Berciano J, Gallardo E, Garcia A, Pelayo-Negro AL, Infante J, Combarros O. New insights into the pathophysiology of pes cavus in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A duplication. J Neurol. 2011 Sep;258(9):1594-602.
- Genin E, Hannequin D, Wallon D, Sleegers K, Hiltunen M, Combarros O, et al. APOE and Alzheimer disease: a major gene with semi-dominant inheritance. Mol Psychiatry. 2011 Sep;16(9):903-7.
- Jacobi H, Bauer P, Giunti P, Labrum R, Sweeney MG, Charles P, et al. The natural history of spinocerebellar ataxia type 1, 2, 3, and 6: a 2-year follow-up study. Neurology. 2011 Sep 13;77(11):1035-41.
- Vazquez-Higuera JL, Mateo I, Sanchez-Juan P, Rodriguez-Rodriguez E, Pozueta A, Calero M, et al. Genetic variation in the tau protein phosphatase-2A pathway is not associated with Alzheimer's disease risk. BMC Res Notes. 2011 Sep 7;4:327.
- Combarros O, Rodríguez-Rodríguez E, Mateo I, Vázquez-Higuera JL, Infante J, Berciano J, et al. APOE dependent-association of PPAR-γ genetic variants with Alzheimer's disease risk. Neurobiol Aging. 2011;32:547.e1-6.
- Vázquez-Higuera JL, Martínez-García A, Sánchez-Juan P, Rodríguez-Rodríguez E, Mateo I, Pozueta A, et al. Genetic variations in tau-tubulin kinase-1 are linked to Alzheimer's disease in a Spanish case-control cohort. Neurobiol Aging. 2011;32:550.e5-9.
- Berciano J, Sevilla T, Casasnovas C, Sivera R, Vílchez JJ, Infante J, et al. Guidelines for molecular diagnosis of Charcot-Marie-Tooth disease. Neurologia. 2012 Apr;27(3):169-78.Epub 2011 Jun 23.

Proyectos de investigación / Research projects

- **Código. Code**: BFR 03/10
  Título. Title: Amiotrofia de extremidades inferiores en la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo1A (CMT1A): estudio longitudinal clínico, neurofisiológico y de resonancia magnética
  Investigador Principal. Principal Investigator: Ana Lara Pelayo Negro
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: Fundación Marqués de Valdecilla - IFIMAV
  Financiación. Funds: 30.000 €
  Duración. Duration: 2010-2011
- **Código. Code**: FI11/00259
  Título. Title: Enfermedad de Parkinson causada por la mutación G2019S de LRRK2 en Cantabria: aspectos genéticos y estudio de biomarcadores en portadores asintomáticos de la mutación
  Investigador Principal. Principal Investigator: María Sierra Peña
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: ISCIII
  Financiación. Funds: 108.000 €
  Duración. Duration: 2011-2015
- **Código. Code**: API 11/25
  Título. Title: Estudio de la ecogenicidad de la sustancia negra mediante sonografía transcraneal en individuos portadores de la mutación G2019S de LRRK2 y su correlación con manifestaciones no motoras de la enfermedad de Parkinson
  Investigador Principal. Principal Investigator: María Sierra Peña
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: Fundación Marqués de Valdecilla - IFIMAV
  Financiación. Funds: 7.500 €
  Duración. Duration: 2011-2013
- **Código. Code**: CFR 05/11
  Título. Title: Estudio del papel de polimorfismos genéticos reguladores de la uricemia sobre el riesgo y la progresión de la enfermedad de Parkinson
  Investigador Principal. Principal Investigator: Isabel Gonzalez Aramburu
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: Fundación Marqués de Valdecilla - IFIMAV
  Financiación. Funds: 21.900 €
  Duración. Duration: 2011-2012
- **Código. Code**: AC63
  Título. Title: Estudio prospectivo de los sujetos en riesgo de ataxia espinocerebelosa (tipo 1, tipo 2, tipo 3 y tipo 6 (SCA1, SCA2, SCA3 y SCA6) (RISCA)
  Investigador Principal. Principal Investigator: José Berciano Blanco
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Internacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: ISCIII
  Financiación. Funds: 138.132,0019 €
  Duración. Duration: 2009-2011
- **Código. Code**: AC38
  Título. Title: Génes relacionados con la fosforilación de la proteína TAU y su influencia en el riesgo de desarrollar enfermedad de Alzheimer esporádica
  Investigador Principal. Principal Investigator: José Berciano Blanco

Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
Tipo. Type: Nacional
Agencia financiadora. Funding Agency: Fundación CIEN/ ISCIII
Financiación. **Funds**: 120.000 €
Duración. Duration: 2009-2011

- **Código. Code**: BFR 05/11
Título. Title: La enfermedad de Parkinson causada por la mutación G2019S de LRRK2 en Cantabria: razones de la elevada prevalencia y análisis de la expresividad clínica y de la tasa de la penetrancia de la mutación
Investigador Principal. Principal Investigator: María Sierra Peña
Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
Tipo. Type: Nacional
Agencia financiadora. Funding Agency: Fundación Marqués de Valdecilla-IFIMAV
Financiación. **Funds**: 7.800 €
Duración. Duration: 2010-2011

- **Código. Code**: AC41
Título. Title: Organización y dinámica de los compartimentos nucleares implicados en la reparación del DNA en neuronas y células musculares
Investigador Principal. Principal Investigator: José Berciano Blanco
Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
Tipo. Type: Nacional
Agencia financiadora. Funding Agency: MICINN, Dirección General de Investigación
Financiación. **Funds**: 105.909,996 €
Duración. Duration: 2009-2011

- **Código. Code**: BFU2008-00175
Título. Title: Organización y dinámica de los compartimentos nucleares implicados en la reparación del DNA en neuronas y células musculares
Investigador Principal. Principal Investigator: Miguel Ángel Lafarga Coscojuela
Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
Tipo. Type: Nacional
Agencia financiadora. Funding Agency: Dirección general de Investigación
Financiación. **Funds**: 139.150 €
Duración. Duration: 2008-2011

- **Código. Code**: PI080139
Título. Title: Polimorfismos de la región reguladora del gen del prión como factores de riesgo en enfermedades neurodegenerativas
Investigador Principal. Principal Investigator: Juan Pascual Sanchez
Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
Tipo. Type: Nacional
Agencia financiadora. Funding Agency: FIS
Financiación. **Funds**: 70.422 €
Duración. Duration: 2009-2011

- **Código. Code**: AFM/CMT1A/2010
Título. Title: Validation of prognostic and disease biomarkers in Charcot-Marie-Tooth disease 1A
Investigador Principal. Principal Investigator: José Berciano Blanco
Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
Tipo. Type: Europeo
Agencia financiadora. Funding Agency: Association Française contre les Myopathies (AFM)
Financiación. **Funds**: 48.000 €
Duración. Duration: 2011-2013

- **Código. Code**: AC667
Título. Title: Non-motor Symptoms in early Parkinson's Disease (The ONSET PD Study)
Investigador Principal. Principal Investigator: José Berciano Blanco
Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: Sí
Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups: G 207; G 601
Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
Tipo. Type: Nacional
Agencia financiadora. Funding Agency:
Financiación. **Funds**:
Duración. Duration: 2008-2011

- **Código. Code**: PI080155
Título. Title: Síntomas no-motores e integridad de la vía nigroestriatal en portadores "asintomáticos" de mutaciones en el gen LRRK2
Investigador Principal. Principal Investigator: José Berciano Blanco
Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: Sí
Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups: G 207; G 601; G 609
Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
Tipo. Type: Nacional
Agencia financiadora. Funding Agency: Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social (FISS)
Financiación. **Funds**: 77.319 €
Duración. Duration: 2008-2011

- **Código. Code**: PI2010/11
Título. Title: Consorcio para generar una base de datos común cuya finalidad es implementar la investigación clínica y básica en enfermedades neuromusculares
Investigador Principal. Principal Investigator: Isabel Illa Sendra
Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: Sí

Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups: G 603; G 601; G 605
Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
Tipo. Type: Intramurales
Agencia financiadora. Funding Agency: CIBERNED
Financiación. Funds: 428.999,93 €
Duración. Duration: 2010-2013

Tesis doctorales / PhD dissertations

- **Autor. Author**: José Luis Vázquez Higuera
  Título. Title: Genes implicados en la fosforilación de la proteína tau como factores de riesgo en la enfermedad de Alzheimer
  Fecha. Date: 12 diciembre 2011
  Director. Director: Onofre Combarros e Ignacio Mateo

Grupo / Group

Rafael Fernández Chacón

Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS)
Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla
Departamento de Fisiología Médica y Biofísica de la Universidad de Sevilla
Avda. Manuel Siurot s/n · 41013 Sevilla

rfchacon@us.es
Tél.: 955923047
Fax: 955 923 101

Rafael Fernández Chacón
Profesor Titular. Investigador Principal / Associate Professor. Principal Investigator

Ana Cristina Calvo Laínez
Investigador posdoctoral / Postdoctoral Researcher

Fabiola Mavillard Saborido
Investigador posdoctoral / Postdoctoral Researcher

Carmen Paradas
Investigador posdoctoral / Postdoctoral Researcher

Gloria Cantero Nieto
Investigador posdoctoral / Postdoctoral Researcher

José Luis Rozas Espadas
Investigador posdoctoral / Postdoctoral Researcher

Josif Mircheski
Investigador posdoctoral / Postdoctoral Researcher

Pablo Luis García-Junco Clemente
Investigador posdoctoral / Postdoctoral Researcher

José Antonio Martínez López
Investigador predoctoral / Predoctoral Researcher

Leonardo Gómez Sánchez
Investigador predoctoral / Predoctoral Researcher

Macarena Cabrera Serrano
Investigador predoctoral / Predoctoral Researcher

Angela Lavado Roldán
Investigador predoctoral / Predoctoral Researcher

Alejandro Arroyo Saborido
Técnico / Technician

María del Carmen Rivero Mena
Técnico / Technician

Actividad científica en 2011

Nuestro grupo estudia los mecanismos moleculares encargados de mantener la estructura y la función de los terminales sinápticos. Un objetivo importante es entender el papel de la proteína *Cysteine String Protein-alfa* (CSP-alfa), un posible *co-chaperon* molecular localizado en las vesículas sinápticas y que previene la degeneración sináptica. En ratones genéticamente modificados carentes de CSP-alfa, nuestro grupo ha encontrado que las sinapsis GABAérgicas formadas por neuronas hipocampales de disparo rápido tienen una mayor tendencia a degenerar en comparación con otras sinapsis vecinas (García-Junco-Clemente y col. J Neurosc. 2010). Estos resultados indican que la alta actividad neural aumenta la vulnerabilidad neuronal y que la proteína CSP-alfa es esencial para mantener la función presináptica en condiciones de alta actividad. Los ratones carentes de CSP-alfa sufren degeneración de motoneuronas. Hemos desarrollado ratones transgénicos que expresan una proteína fluorescente para monitorizar con técnicas de imagen el ciclo de las vesículas sinápticas. Este abordaje está revelando fenotipos muy interesantes para entender los cambios sinápticos que preceden la neurodegeneración en ratones carentes de CSP-alfa (enviado a Neuron en 2011). Es de particular interés que, en 2011, se ha publicado que existen mutaciones en el gen humano DNAJC5, que codifica la proteína CSP-alpha, que causan la lipofuscinosis neuronal ceroidea autosómica dominante del adulto (NCL4), un enfermedad neurodegenerativa devastadora que afecta personas relativamente jóvenes. Nuestro grupo está desarrollando animales genéticamente modificados para comprender el papel que esas mutaciones pueden tener en la neurodegeneración y hemos iniciado colaboraciones internacionales para estudiar la degeneración sináptica en neuronas derivadas de fibroblastos (reprogramación celular) procedentes de pacientes con NCL4. Por otro lado, estamos estudiando la función sináptica en terminales motores en un ratón transgénico modelo de la enfermedad de Huntington (en colaboración con el grupo del Dr. José J. Lucas). Hemos encontrado que la huntingtina aumenta la liberación de neurotransmisor, una observación potencialmente útil para entender la toxicidad sináptica en enfermedades de repeticiones de poliglutaminas (Rozas y col. J Neurosc. 2011). Este proyecto ha abierto nuevas perspectivas relacionadas con la función sináptica en las enfermedades provocadas por poliglutaminas que hemos comenzado a investigar con proteómica. Continuamos nuestra colaboración con la Dra. Illa y el Dr. Gallardo para investigar los mecanismos moleculares de la reparación del sarcolema mediados por la proteína disferlina cuya ausencia en humanos provoca distrofias musculares de cinturas. La Dra. Paradas, en nuestro grupo, está liderando una colaboración con el Dr. Clarimon (grupo del Dr. Lleó) para investigar nuevos genes implicados en distrofias musculares de cintura en humanos.

Research activity in 2011

Our group studies the molecular mechanisms that maintain synaptic function and synaptic structure . A major goal in our lab is to elucidate the role of Cysteine String Protein-alpha (CSP-alpha), a putative molecular co-chaperone located at the synaptic vesicles that prevents synaptic degeneration. In CSP-alpha KO mice, we have found that hippocampal GABAergic synapses formed by fast-spiking neurons degenerate in the absence of CSP-alpha (García-Junco-Clemente et al. J Neurosc. 2010), indicating that high-neural activity increases synapse vulnerability and that CSP-alpha is essential to maintain presynaptic function under a physiologically high-activity regime. Interestingly CSP-alpha KO mice suffer from motoneuron degeneration. We have generated a mouse transgenic line that express a fluorescent reporter to image synaptic exo and endocytosis at motor nerve terminals. This approach is revealing very interesting phenotypes important to understand synaptic changes preceding neurodegeneration in CSP-alpha KO mice (submitted to Neuron in 2011). It is particularly interesting that, in 2011, it has been published that mutations in the human DNAJC5, encoding cysteine-string protein alpha, cause autosomal-dominant adult-onset neuronal ceroid lipofuscinosis (NCL4), a devastating neurodegenerative disease. Our group is currently developing genetically modified animal models to understand the role of those mutations in neurodegeneration and have initiated an international collaboration to study synaptic degeneration in neurons derived from fibroblasts (cell reprogramming) obtained from NCL4 patients. In addition, we have also studied synaptic function at the motor nerve terminals in a mouse model of Huntington's disease (in collaboration with the group of Dr. Jose J. Lucas). We have found that the mutated form of huntingtin increases neurotransmitter release at motor nerve terminals (Rozas et al. J Neurosc. 2011), a finding potentially useful to understand synaptic toxicity in polyglutamine diseases. This project has opened new questions and perspectives related to synaptic function in polyglutamine diseases that we are following-up using proteomic approaches. In addition, we continue collaborating with Dr. Illa and Dr. Gallardo to investigate the molecular mechanisms of dysferlin in membrane repair in muscle fibers. Dr. Paradas, in our group, is leading a collaboration with Dr. Clarimon (Dr. Lleo's group) to investigate new genes responsible for limb-girdle muscular dystrophies.

Palabras clave

Sinapsis, Liberación de neurotransmisor, Unión neuromuscular, GABA, Enfermedad de Batten, Lipofuscinosis ceroidea neuronal

Key words

Synapse, Neurotransmitter release, Neuromuscular junction, GABA, Batten disease, Neuronal ceroid lipofuscinosis

Publicaciones 2011 / Publications 2011

- Carrascal L, Nieto-Gonzalez JL, Torres B, Nunez-Abades P. Diminution of voltage threshold plays a key role in determining recruitment of oculomotor nucleus motoneurons during postnatal development. PLoS One. 2011;6(12):e28748.
- Calvo AC, Pey AL, Miranda-Vizuete A, Døskeland AP, Martinez A. Divergence in enzyme regulation between Caenorhabditis elegans and human tyrosine hydroxylase, the key enzyme in the synthesis of dopamine. Biochem J. 2011 Jan 27;434(1):133-41.
- Rozas JL, Gomez-Sanchez L, Tomas-Zapico C, Lucas JJ, Fernandez-Chacon R. Increased neurotransmitter release at the neuromuscular junction in a mouse model of polyglutamine disease. J Neurosci. 2011 Jan 19;31(3):1106-13.
- Nieto-Gonzalez JL, Moser J, Lauritzen M, Schmitt-John T, Jensen K. Reduced GABAergic Inhibition Explains Cortical Hyperexcitability in the Wobbler Mouse Model of ALS. Cereb Cortex. 2011 Mar;21(3):625-35.
- Sevilla T, Lupo V, Sivera R, Marco-Marin C, Martinez-Rubio D, Rivas E, et al. Congenital hypomyelinating neuropathy due to a novel MPZ mutation. J Peripher Nerv Syst. 2011 Dec;16(4):347-352.
- Olive M, Odgerel Z, Martinez A, Poza JJ, Bragado FG, Zabalza RJ, et al. Clinical and myopathological evaluation of early- and late-onset subtypes of myofibrillar myopathy. Neuromuscul Disord. 2011 Aug;21(8):533-42.
- Rozas JL. Metabotropic actions of kainate receptors in dorsal root ganglion cells. Adv Exp Med Biol. 2011;717:69-80.
- Juan-Mateu J, Paradas C, Olivé M, Verdura E, Rivas E, González-Quereda L, et al. Isolated cardiomyopathy caused by a DMD nonsense mutation in somatic mosaicism: genetic normalization in skeletal muscle. Clin Genet. 2011 Nov; [Epub ahead of print].

Proyectos de investigación / Research projects

- **Código. Code**: P07-CVI-02854
  Título. Title: Fotoestimulación y Fotoinhibición de la Actividad Sináptica Aplicado al Estudio de la Degeneración de los Terminales Nerviosos
  Investigador Principal. Principal Investigator: Rafael Fernández Chacón
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: CCAA
  Agencia financiadora. Funding Agency: Junta de Andalucía Consejería de Innovación, Ciencia y Empresas (Proyectos de Excelencia)
  Financiación. **Funds**: 367.500 €
  Duración. Duration: 2008-2012
- **Código. Code**: EUI2009-04084
  Título. Title: Manipulation of synapses with nanotechnnologies to study molecular mechanisms of neurodegeneration
  Investigador Principal. Principal Investigator: Rafael Fernández Chacón
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Europeo
  Agencia financiadora. Funding Agency: ERA-NET NEURON, Ministerio de Ciencia e Innovación
  Financiación. **Funds**: 250.000,006 €
  Duración. Duration: 2009-2012
- **Código. Code**: BFU2010-15713
  Título. Title: Función molecular de *Cysteine String Protein-a* en sinapsis GABAérgicas en neuronas hipocampales de ratón en cultivo, *in situ* e *in vivo* y en neuronas humanas en cultivo
  Investigador Principal. Principal Investigator: Rafael Fernández Chacón
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional

Agencia financiadora. Funding Agency: Ministerio de Ciencia e Innovación
Financiación. **Funds**: 250.000,007 €
Duración. Duration: 2011-2013

- **Código. Code**: 0440-2010
Título. Title: Tratamiento descripción de un nuevo fenotipo de miastenia congénita autosómica recesiva e identificación del gen responsable mediante análisis genómico de última Generación
Investigador Principal. Principal Investigator: Rafael Fernández Chacón
Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
Tipo. Type: CCAA
Agencia financiadora. Funding Agency: Consejería de Salud de la Junta de Andalucía
Financiación. **Funds**: 50.791,289 €
Duración. Duration: 2011-2012

- **Código. Code**: 10/02410
Título. Title: Descripción de un nuevo fenotipo de distrofia muscular de cintura autosómica recesiva e identificación del gen responsable mediante análisis genómico de última generación
Investigador Principal. Principal Investigator: Rafael Fernández Chacón
Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: Sí
Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups: G 606; G 603; G 504
Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
Tipo. Type: Nacional
Agencia financiadora. Funding Agency: Fondos de Investigación Sanitaria (FIS)
Financiación. **Funds**: 106.479,996 €
Duración. Duration: 2011-2013

Grupo / Group

Isabel Illa Sendra

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Avenida Sant Antoni Maria Claret 167 · 08025 Barcelona

iilla@santpau.cat
Tél.: 935 565 986
Fax: 935 565 602

Isabel Illa Sendra
Catedrática. Investigador principal / Full Professor. Principal Investigator

Eduardo Gallardo Vigo
Investigador / Researcher

Ricard Rojas Padilla
Investigador. Adjunto Neurologia / Researcher Neurology

Jordi Díaz Manera
Investigador. Adjunto Neurologia / Researcher Neurology

Jesus Pradas Orozco
Investigador. Adjunto Neurologia / Researcher Neurology

Noemí de Luna Salva
Investigador postdoctoral CIBERNED / Postdoctoral Researcher CIBERNED

Gisela Nogales Gadea
Investigador postdoctoral Sara Borrell FIS / Postdoctoral Researcher Sara Borrel FIS

Barbara Flix Ordoñez
Investigador predoctoral Fundación Gemio / Predoctoral Researcher Fundación Gemio

Xavier Suárez Calvet
Investigador predoctoral proyecto FIS / Predoctoral Researcher FIS

Karolina Hankievicz
Rio Hortega Post-MIR FIS / Post MIR FIS Researcher

Luis Querol Gutierrez
Rio Hortega Post-MIR FIS / Post MIR FIS Researcher

Eugenia Martínez Hernández
Programa predoctoral FIS / Predoctoral Researcher FIS

Aida Alejaldre Monforte
Investigadora predoctoral Fundación Gemio / Predoctoral Researcher Fundación Gemio

Josefa Araque Palacios
Técnica CIBERNED / Technician CIBERNED

Esther Ortiz Losada
Técnica Institut de Recerca Sant Pau / Technician Institut de Recerca Sant Pau

Miquel Navas Madroñal
Técnico proyecto FIS Intrasalud / Technician FIS Intrasalud

Sonia Segovia Simón
Gestor de proyecto CIBERNED / Project manager CIBERNED

Pilar Cunill Balaguer
Gestor de proyecto CIBERNED / Project manager CIBERNED

Actividad científica en 2011

Nuestro grupo realiza investigación traslacional en enfermedades neuromusculares.

Los componentes son neurólogos clínicos e investigadores básicos estudiando las siguientes enfermedades: ELA, Distrofias Musculares y enfermedades inmunomediadas (Miastenia Gravis, CIDP, NMM y miopatías inflamatorias). Durante 2011 la actividad investigadora ha sido la siguiente:

Ámbito diagnostico y terapéutico:
Se han publicado 2 guías clínicas internacionales (Neuromuscular Disorders y J. Peripher. Nerv. Syst). La primera sobre distrofia muscular LGMD2B o disferlinopatía. El test diagnóstico de monocitos, patentado por nosotros, se incluye en el primer nivel del algoritmo diagnóstico. En el segundo artículo se consensua el primer test cuantitativo para el seguimiento de la neuropatía CIDP.

Se inició en 2009 el ensayo clínico multicéntrico con litio en pacientes con ELA. (FIS EC08/00077) IP Ricardo Rojas. Se creó una red de investigadores para favorecer una inclusión rápida de pacientes con ELA. El ensayo se ha suspendido en 2011 por reclutamiento insuficiente y falta de eficacia.

El grupo continua los estudios, en modelos animales, de terapia celular con células mesangioblásticas (pericitos) y con la adecuación de una sala blanca en nuestro Hospital, con finalidades terapéuticas en pacientes.

Mecanismos moleculares de enfermedad:
Hemos podido demostrar que la expresión de la proteína disferlina en el músculo correlaciona con la expresión en los monocitos de sangre periférica (PlosONe), lo que implica la utilidad del análisis de disferlina en los monocitos cuando el patrón inmunohistoquimico en musculo es patológico, cuando se detecta una sola mutación o cuando no puede realizarse WB de músculo por diversas causas.

Estudios inmunopatogénicos:
Desarrollamos un proyecto (FIS-Intrasalud09/1964) cuya hipótesis es que la mayoría de los pacientes con enfermedades neuromusculares inmunomediadas tienen una respuesta autoinmune frente a antígenos aún desconocidos. Nuestro objetivo es identificar posibles nuevos auto-anticuerpos para:1) utilizarlos como marcadores clínicos (fenotipo/antígeno diana y respuesta terapéutica), 2) estudiar los mecanismos inmunopatológicos del déficit neurológico. Un primer resultado, publicado en Annals Neurol 2011, describe CASPR2 como antígeno en neuromiotonía. Es importante disponer de este biomarcador porque esta patología se incluye en el diagnóstico diferencial de la ELA.

Proyecto cooperativo:
Este proyecto se inició en septiembre de 2010 y consiste en crear bases de datos dirigidas a disponer de información clínica terapéutica y sobre muestras muy amplia para elaborar guías clínicas y terapéuticas y para estudios de investigación traslacional y básica.

Research activity in 2011

Our group is focused on translational research in Neuromuscular Diseases.
The team is composed of clinical neurologists and basic researchers that work on the following diseases: ALS, Muscular Dystrophies and immune-mediated diseases (Myasthenia Gravis, CIDP, MMN and inflammatory myopathies). Research activity during 2011:

Diagnosis and therapeutic area:
We have published 2 international clinical guides (Neuromuscular Disorders and J.Peripher.Nerv.Syst). One on LGMD2B or dysferlinopathy. The blood-based assay patented by our group is located at the beginning of the diagnostic algorithm of these diseases. The second guide establishes a consensus for the first quantitative test for the follow-up of CIDP.

A multicenter clinical trial of ALS patients treated with lithium was started in 2009 (FIS EC08/00077; PI Ricardo Rojas). A network of researcher was created to speed up the recruitment of patients with ALS. The trial was terminated in 2011 due to the insufficient number of patients recruited and the lack of efficacy of the drug.

The group continues the studies in animal models of cell therapies based on mesoangioblasts and participates in the design and construction of a clean room in our hospital for future trials in patients using stem cells.

Molecular mechanisms of disease:
We have shown that dysferlin expression in skeletal muscle correlates with that in peripheral blood monocytes (PlosONe). These results demonstrate the utility to study dysferlin expression in monocytes when the immunohistochemical pattern in skeletal muscle is abnormal, when only one mutation in the gene DYSF is detected or when Western Blot analysis of muscle tissue can´t be performed.

Immunopathogenesis studies:
We have designed a project (FIS-Intrasalud09/1964) based on the hypothesis that the majority of patients with immune-mediated neuromuscular diseases develop an immune response against self antigens not yet identified. Our aim is to identify possible new autoantibodies to:1) use them as clinical markers (phenotype/target antigen and response to treatment) , 2) to study the immunopathological mechanisms of the neurological deficit. A recent work, published in Ann Neurol 2011, describes CASPR2 as a target antigen in neuromyotonia. It is important to dispose of this biomarker because this disease is included in the differential diagnosis of ALS.

Cooperative project:
This project started in September 2010 and its aim is to create databases designed to gather clinical and therapeutic information of a large number of patients that will allow the development of clinical and therapeutic guides and as the basis for translational and basic research projects.

Se diseñaron 4 bases de datos que han sido operativas en 2011. Hasta ahora se han introducido 768 ELA, 647 Miastenia Gravis, 374 neuropatías hereditarias y 50 Distrofia Muscular.

Un primer estudio, dirigido por el Dr. Berciano, elaboró el algoritmo diagnóstico de las neuropatías hereditarias en nuestro medio (Neurologia 2011). Esta guía debe ser de gran utilidad en nuestro Sistema Nacional de Salud.

La colaboración con grupos de otras áreas CIBERNED nos ha permitido diseñar y ejecutar el estudio de la expansión en el gen *C9ORF72* cromosoma-9 en pacientes con ELA. Se ha realizado el genotipado de 975 pacientes y se ha establecido la correlación fenotipo-genotipo de la población española tanto de los casos familiares como de los esporádicos. Los resultados están en período final de elaboración del manuscrito.

Four databases were designed that have been operational in 2011. To date, 768 ALS, 647 Myasthenia gravis, 374 hereditary neuropathies and 50 muscular dystrophies have been included.

As a first study, directed by Dr Berciano, a diagnostic algorithm for hereditary neuropathies in our environment has been developed (Neurologia 2011). This guide must be of paramount utility in our National Health System.

The collaboration with other groups within CIBERNED has allowed the design and execution of a Project to study the gene C9ORF72 expansion in chromosome. 975 patients have been genotyped and genotype-phenotype correlation has been established for the Spanish population both in familial and sporadic cases. A manuscript with the results is already in progress.

Palabras clave

Enfermedades neuromusculares diagnóstico y tratamiento, ELA, Miastenia grave, CIDP, NMM, Terapia celular mesangioblastos, Estudios moleculares en distrofia muscular

Key words

Neuromuscular diseases diagnosis and treatment, ALS, Myasthenia Gravis, CIDP, NMM, Cell-therapy mesangioblasts, Molecular studies in muscular dystrophies

Publicaciones 2011 / Publications 2011

- Berciano J, Gallardo E, Garcia A, Pelayo-Negro AL, et al. New insights into the pathophysiology of pes cavus in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A duplication. J Neurol. 2011 Sep;258(9):1594-602.
- Berciano J, Gallardo E, Fernandez-Torre JL, Gonzalez-Quintanilla V, Infante J. Magnetic resonance imaging of lower limb musculature in acute motor axonal neuropathy. J Neurol. 2011 Nov 23; [Epub ahead of print].
- Halter J, Schüpbach WM, Casali C, Elhasid R, Fay K, et al. Allogeneic hematopoietic SCT as treatment option for patients with mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE): a consensus conference proposal for a standardized approach. Bone Marrow Transplant. 2011 Mar;46(3):330-7.
- Berciano J, Baets J, Gallardo E, Zimoń M, Garcia A, et al. Reduced penetrance in hereditary motor neuropathy caused by TRPV4 Arg269Cys mutation. J Neurol. 2011 Aug;258(8):1413-21.
- Krahn M, Illa I, Levy N, Bushby K. 172nd ENMC International Workshop: dysferlinopathies 29-31 January 2010,Naarden, The Netherlands. Neuromuscular Disorders. 2011;21(7):503-12.
- Pinos T, Marotta M, Gallardo E, Illa I, Diaz-Manera J, Gonzalez-Vioque E, et al. A novel mutation in the mitochondrial tRNA (Ala) gene (m.5636T>C) in a patient with progressive external ophthalmoplegia. Mitochondrion. 2011;11(1):228-33.
- Meznaric M, Gonzalez-Quereda L, Gallardo E, de Luna N, Gallano P, Fanin M, et al. Abnormal expression of dysferlin in skeletal muscle and monocytes supports primary dysferliopathy in patients with one mutated allele. European Journal of neurology. 2011;18(7):1021-3.
- Martinez-Hernandez E, Horvath J, Shiloh-Malawsky Y, Sangha N, Martinez-Lage M, et al. Analysis of complement and plasma cells in the brain of patients with anti-NMDAR encephalitis. Neurology. 2011;77(6):589-93.
- Nogales-Gadea G, Pinos T, Ruiz JR, Marzo PF, Fiuza-Luces C, et al. Are mitochondrial haplogroups associated with elite athletic status? A study on a Spanish cohort. Mitochondrion. 2011;11(6):905-8.
- Gallardo E, de Luna N, Diaz-Manera J, Rojas-Garcia R, Gonzalez-Quereda L, et al. Comparison of dysferlin expression in human skeletal muscle with that in monocytes for the diagnosis of dysferlin myopathy. Plos One. 2011;6(12):29061.

- Cocho D, Marti-Fabregas J, Baiget M, Gallardo E, Rio E, Arboix A, et al. Diagnosis of CADASIL disease in normotensive and non-diabetics with lacunar infarct. Neurologia. 2011;26(6):325-30.
- Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Dalmau J. Encephalitis and antibodies to synaptic and neuronal cell surface proteins. Neurology. 2011;77(2):179-89.
- Resmini E, Morte B, Sorianello E, Gallardo E, de Luna N, et al. Identification of novel GH-regulated genes in C2C12 cells. Hormone and metabolic research. 2011;43(13):919-30.
- Lancaster E, Huijbers MG, Bar V, Boronat A, Wong A, Martinez-Hernandez E, et al. Investigations of caspr2 an autoantigen of encephalitis and neuromyotonia. Annals of neurology. 2011;69(2):303-11.
- Paradas C, Morgado Y, Gallardo E, Juarez C, Rojas-Garcia R. Prednisone can worsen ataxic neuopathy with anti-disialosyl IgM antibodies. Muscle Nerve. 2011;44(5):839-40.
- Peters MJ, van Nes SI, Vanhoutte EK, Bakkers M, van Doorn PA, et al. Revised normative values for grip strength with the jamar dynamometer. Journal of the peripheral nervous system. 2011;16(1):47-50.
- Diaz-Manera J, Querol L, Clarimon J, Yagüe S, Illa I. Unique post-exercise electrophysiological test results in a new Andersen-Tawil syndrome mutation. Clinical neurophysiology. 2011;122(12):2537-9.
- Gallardo E, Saenz A, Illa I. Handbook of clinical neurology: Limb-girdle muscular dystrophy 2A. Elsevier, 2011; p. 97-110. ISBN: 978-00-804-5031-5.
- Diaz Manera J, Rojas-Garcia R, Illa I. Transtornos de la union neuromuscular. Tratado de neurologia. Ars XXI, 2011; p. 879-910.

Proyectos de investigación / Research projects

- **Código. Code**: FIS 09/1944
  Título. Title: Estudio de la fisiopatogenia de las distrofias musculares causadas por mutaciones en el gen DYSF mediante el análisis del interactoma y de las vías de señalización en las que participa la disferlina
  Investigador Principal. Principal Investigator: Isabel Illa Sendra
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: Instituto de Salud Carlos III
  Financiación. **Funds**: 140.964,996 €
  Duración. Duration: 2010-2012
- **Código. Code**: AC365
  Título. Title: Investigación de terapias avanzadas en distrofia muscular: Trasplante medular y Mesangioblastos en modelos murinos
  Investigador Principal. Principal Investigator: Isabel Illa Sendra
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: Fundación Gemio para la Investigación de las distrofias musculares y otras enfermedades raras
  Financiación. **Funds**: 399.999,984 €
  Duración. Duration: 2009-2011
- **Código. Code**: FIS 09/1964 INTRASALUD
  Título. Title: Estudios inmunológicos relevantes para el desarrollo de estrategias terapéuticas en enfermedades neuromusculares
  Investigador Principal. Principal Investigator: Isabel Illa Sendra
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: 611.655 €
  Financiación. **Funds**:
  Duración. Duration: 2010-2012
- **Código. Code**: EC08/00077
  Título. Title: Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, controlado para evaluar la eficacia del tratamiento con carbonato de litio en pacientes con Esclerosis Lateral Amiotrófica
  Investigador Principal. Principal Investigator: Isabel Illa Sendra
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency:
  Financiación. **Funds**: 211.999,992 €
  Duración. Duration: 2009-2011
- **Código. Code**: 2009 SGR1004
  Título. Title: Research on neuromuscular diseases. Grup de recerca consolidat de la Generalitat
  Investigador Principal. Principal Investigator: Isabel Illa Sendra
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: Generalitat de Catalunya
  Financiación. **Funds**: 43.680 €
  Duración. Duration: 2010-2014
- **Código. Code**: PI2010/11
  Título. Title: Consorcio para generar una base de datos

común cuya finalidad es implementar la investigación clínica y básica en enfermedades neuromusculares
Investigador Principal. Principal Investigator: Isabel Illa Sendra
Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: Sí
Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups: G 603; G 601; G 605
Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
Tipo. Type: Intramurales
Agencia financiadora. Funding Agency: CIBERNED
Financiación. **Funds**: 429.000 €
Duración. Duration: 2010-2013

- **Código. Code**: 10/02410
  Título. Title: Descripción de un nuevo fenotipo de distrofia muscular de cintura autosómica recesiva e identificación del gen responsable mediante análisis genómico de ultima generación
  Investigador Principal. Principal Investigator: Isabel Illa Sendra
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: Sí
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups: G 606; G 603; G 504
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: Fondo de Investigación Sanitaria (FIS)
  Financiación. **Funds**: 106.479,996 €
  Duración. Duration: 2011-2013

programa 3
program 3

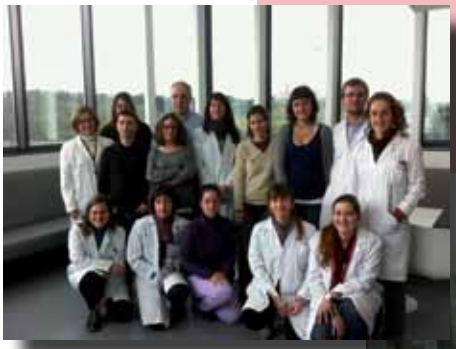
Grupo / Group

Adolfo López de Munaín Arregui

Instituto de Investigación Biodonostia
Pº Dr. Beguiristain s/n · 20014 San Sebastián

Leyre Curto Arzac
leyre.curtoarzac@osakidetza.net
Tél.: 943 006 295

Adolfo López de Munain
Investigador principal / Principal Investigator
Ana Aiastui Pujana
Investigador / Researcher
Myriam Barandiarán Amillano
Investigador / Researcher
Alberto Bergareche Yarza
Investigador / Researcher
Vanessa Blázquez García
Técnico / Technician
Cristina Caballero Martínez
Investigador / Researcher
María del Pilar Camaño González
Investigador / Researcher
Leyre Curto Arzac
Administrativo / Administrative
Ainara Estanga Alustiza
Investigador / Researcher
Juan Bautista Espinal Valencia
Investigador / Researcher
Roberto Fernandez Torron
Investigador / Researcher
Belén Gago Calderón
Investigador / Researcher
Federico García Bragado
Investigador / Researcher
Patricia Garcia Parra
Investigador / Researcher
María Goicoechea Bianchi
Investigador / Researcher
Ana Gorostidi Pagola
Investigador / Researcher



Begoña Indacoechea Juanbeltz
Investigador / Researcher
Ohiane Jaka Irizar
Investigador / Researcher
José Félix Martí Masso
Investigador / Researcher
Pablo Martinez - Lage Álvarez
Investigador / Researcher
Alba Mateos Mateos Ayerdi
Investigador. Becario predoctoral / Researcher. PhD student
Aroa Méndez Zabalo
Investigador / Researcher
Elisabeth Mondragón Rezola
Investigador / Researcher
Fermín Moreno Izco
Investigador / Researcher
Neia Naldaiz Gastesi
Investigador. Becario predoctoral / Researcher. PhD student
Nahikari Pastoriza Polo
Investigador. Becario predoctoral / Researcher. PhD student
Juanjo Poza Aldea
Investigador / Researcher
Patricia de la Riva Juez
Investigador / Researcher
Jose Julio Rodriguez Arellano
Investigador / Researcher
María Cruz Rodríguez Oroz
Investigador / Researcher
Javier Ruiz Martínez
Investigador / Researcher
Amets Sáenz Peña
Investigador / Researcher
Ernesto Sanz Arigita
Investigador / Researcher
Andone Sistiaga Berrondo
Investigador / Researcher
Jon Toledo Atutxa
Investigador / Researcher
Ivan Toral Ojeda
Investigador. Becario predoctoral / Researcher. PhD student
Miguel Ángel Urtasun Ocariz
Investigador / Researcher
Ainara Vallejo Illarramendi
Investigador / Researcher
Olaia Zuriarráin Bergara
Investigador / Researcher

Actividad científica en 2011

El grupo desarrolla actividad en los 3 programas de CIBERNED. En 2011 el grupo ha pasado a estar adscrito al Instituto Biodonostia recientemente acreditado por el Instituto Carlos III. En los 3 programas se mantienen colaboraciones activas con otros grupos de CIBERNED y también con otros grupos internacionales. En 2011, se han incorporado al área los investigadores del centro CITA-Alzheimer (Ernesto Sanz-Arigita, Pablo Martínez-Lage) y 2 investigadores adscritos al programa IKERBASQUE (Mari Cruz Rodríguez-Oroz, José Julio Rodríguez Arellano).

Las líneas de investigación en demencias se centran en las demencias frontotemporales (aspectos moleculares, aspectos neuropsicológicos). En enfermedad de Parkinson, el grupo mantiene activas además las colaboraciones para estudiar los marcadores precoces de enfermedad en portadores de mutaciones en LRRK2 así como estudio en modelos animales de los trastornos de los controles de impulsos.

En enfermedades neuromusculares, el grupo estudia aspectos moleculares y vías terapéuticas en distrofia LGMD2A así como el desarrollo de modelos celulares aptos para el estudio de otras enfermedades neuromusculares así como aspectos comunes a la degeneración muscular en relación a los trastornos de la homeostasis del calcio.

Research activity in 2011

The group develops its activity in the 3 CIBERNED programmes. In 2011 the group has changed his emplacement to be joints to Instituto Biodonostia that has just been recognized as Institute of excellence by Institute Carlos III. In the three programmes the group maintains active collaborations with other CIBERNED groups and with other international groups. In 2011 two investigators from CITA – Alzheimer (Ernesto Sanz-Arigita and Pablo Martinez Lage) and other two IKERBASQUE investigators (Mari Cruz Rodríguez- Oroz and José Julio Rodríguez Arellano) have been incorporated to the group.

The research line in Dementias is focused on Frontotemporal Dementias, not only in molecular aspects, but in neurophysiologist aspects too. In Parkinson Disease the group maintains on one hand, active collaborations to study prompt marker of disease in carriers of LRRK2 mutations and, on the other hand, the group has studies of disorders in impulse controls with animal models.

As for neuromuscular disease the group studies molecular aspects and therapeutic channels in LGMD2A dystrophy. What is more, it is studied to the development in cellular models that are suitable for the study of others neuromuscular diseases and common aspects in muscular degeneration related to disorders in calcium homeostasis is studied too.

Palabras clave

LRRK2, Calpaína, Enfermedad de Parkinson, Progranulina, Demencia Frontotemporal, Distrofias Musculares, Ictus, Autofagia

Key words

LRRK2, Calpaine, Parkinson Disease, Progranuline, Frontotemporal Dementia, Muscular Dystrophies, Ictus, Autophagy

Publicaciones 2011 / Publications 2011

- Alonso M, Duez-Valle R ,Manterola L, Rubio A ,Liu D, Cortes-Santiago N, et al. Genetic and Epigenetic Modifications of Sox2 Contribute to the Invasive Phenotype of Malignant Gliomas. PLoS One. 2011;6(11):e26740.
- Carrera Goni N, Castillo Trivino T, de Arce Borda A, Bautista Espinal Valencia J, Fernandez Manchola I, Formica Martinez A, et al. En: Martí Massó JL, Ed. Neurología para médicos de Atención Primaria. Ergon, 2011. ISBN:978-84-8473-834-3.
- Devine MJ, Kaganovich A, Ryten M, Mamais A, Trabzuni D, Manzoni C, et al. Pathogenic LRRK2 mutations do not alter gene expression in cell model systems or human brain tissue. PLoS One. 2011;6(7):e22489.
- Chen-Plotkin AS, Martinez-Lage M, Sleiman PM, Hu W, Greene R, Wood EM, et al. Genetic and clinical features of progranulin-associated frontotemporal lobar degeneration. Arch Neurol. 2011 Apr;68(4):488-97.
- Savio A, Garcia-Sebastian MT, Chyzyk D, Hernandez C, Grana M, Sistiaga A, et al. Neurocognitive disorder detection based on feature vectors extracted from VBM analysis of structural MRI. Comput Biol Med. 2011 Aug;41(8):600-10.

- Blanco Y, Ercilla-Gonzalez G, Llufriu S, Casanova-Estruch B, Magraner MJ, Ramio-Torrenta L, et al. HLA-DRB1 typing in Caucasians patients with neuromyelitis optica. Rev Neurol. 2011 Aug 1;53(3):146-52.
- Litvan I, Aarsland D, Adler CH, Goldman JG, Kulisevsky J, Mollenhauer B, et al. MDS task force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Critical review of PD-MCI. Mov Disord. 2011 Aug 15;26(10):1814-24.
- Binnewijzend MA, Schoonheim MM, Sanz-Arigita E, Wink AM, van der Flier WM, Tolboom N, et al. Resting-state fMRI changes in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. Neurobiol Aging. 2011 Aug 20; [Epub ahead of print].
- Castillo-Trivino T, Mowry EM, Gajofatto A, Chabas D, Crabtree-Hartman E, Cree BA, et al. Switching multiple sclerosis patients with breakthrough disease to second-line therapy. PLoS One. 2011 Feb 3;6(2):e16664.
- Vandenbroeck K, Alloza I, Swaminathan B, Antigüedad A, Otaegui D, Olascoaga J, et al. Validation of IRF5 as multiple sclerosis risk gene: putative role in interferon beta therapy and human herpes virus-6 infection. Genes Immun. 2011 Jan;12(1):40-5.
- Moreno F, Alzualde A, Camblor PM, Barandiaran M, Van Deerlin VM, Gabilondo A, et al. Prion Protein Codon 129 Polymorphism Modifies Age at Onset of Frontotemporal Dementia With the C.709-1G>A Progranulin Mutation. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2011 Jan-Mar;25(1):93-5.
- Garcia-Gorostiaga I, Sierra M, Sanchez-Juan P, Ruiz-Martinez J, Gorostidi A, Gonzalez-Aramburu I, et al. Genetic variation in α-synuclein kinases (CK-2β and GRK-5) and risk of Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord. 2011 Jul;17(6):496-7.
- de la Riva P, Maneiro M, Marti-Masso JF, Lopez de Munain A. Hypoxic ischaemic encephalopathy: lesions on magnetic resonance. Neurologia. 2011 Jul;26(6):371-2.
- Dhaenens CM, Tran H, Frandemiche ML, Carpentier C, Schraen-Maschke S, Sistiaga A, et al. Mis-splicing of Tau exon 10 in myotonic dystrophy type 1 is reproduced by overexpression of CELF2 but not by MBNL1 silencing. Biochim Biophys Acta. 2011 Jul;1812(7):732-42.
- Fugier C, Klein AF, Hammer C, Vassilopoulos S, Ivarsson Y, Toussaint A, et al. Misregulated alternative splicing of BIN1 is associated with T tubule alterations and muscle weakness in myotonic dystrophy. Nat Med. 2011 Jun;17(6):720-5.
- Cavanillas ML, Fernandez O, Comabella M, Alcina A, Fedetz M, Izquierdo G, et al. Replication of top markers of a genome-wide association study in multiple sclerosis in Spain. Genes Immun. 2011 Mar;12(2):110-5.
- Virues-Ortega J, de Pedro-Cuesta J, Vega S, Seijo-Martinez M, Saz P, Rodriguez F, et al. Prevalence and European comparison of dementia in a ≥75-year-old composite population in Spain. Acta Neurol Scand. 2011 May;123(5):316-24.
- Garcia-Eulate R, Garcia-Garcia D, Dominguez PD, Noguera JJ, De Luis E, Rodriguez-Oroz MC, et al. Functional bold MRI: advantages of the 3 T vs. the 1.5 T. Clin Imaging. 2011 May-Jun;35(3):236-41.
- Saenz A, Ono Y, Sorimachi H, Goicoechea M, Leturcq F, Blazquez L, et al. Does the severity of the LGMD2A phenotype in compound heterozygotes depend on the combination of mutations? Muscle Nerve. 2011 Nov;44(5):710-4.
- Perez Fernandez N, Yoldi Arrieta A, Marti-Masso JF, Bilbao Garay I. Adrenoleukodystrophy. An inusual cause of primary adrenal insufficiency. Rev Clin Esp. 2011 Oct;211(9):e55-7.
- Marti Masso JF, Ruiz-Martinez J, Bergareche A, Lopez de Munain A. Parkinsonism induced by sulpiride and veralipride: two different stories. Med Clin (Barc). 2011 Oct;137(10):473-4.
- Ruiz-Martinez J, Gorostidi A, Goyenechea E, Alzualde A, Poza JJ, Rodriguez F, et al. Olfactory deficits and cardiac 123I-MIBG in Parkinson's disease related to the LRRK2 R1441G and G2019S mutations. Mov Disord. 2011 Sep;26(11):2026-31.

Proyectos de investigación / Research projects

- **Código. Code**: 2009111020
  Título. Title: Síntomas no-motores e integridad de la vía nigroestriatal en portadores "asintomáticos" de mutaciones en el gen LRRK2
  Investigador Principal. Principal Investigator: Adolfo López de Munain
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: CCAA
  Agencia financiadora. Funding Agency: Departamento Sanidad Gobierno Vasco
  Financiación. Funds: 72.400 €
  Duración. Duration: 2009-2012
- **Código. Code**: DFG09/001
  Título. Title: Desarrollo preclínico de modelos celulares y animales para la terapia de las distrofias de cinturas tipo 2A (LGMD2A)
  Investigador Principal. Principal Investigator: Adolfo López de Munain
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: CCAA
  Agencia financiadora. Funding Agency: Diputación Foral de Gipuzkoa
  Financiación. Funds: 90.000 €
  Duración. Duration: 2009-2011
- **Código. Code**: 2009111025
  Título. Title: Implicación de la Calpaína 3, responsable de la distrofia de cinturas tipo 2A, en rutas de señalización/ transcripción

Investigador Principal. Principal Investigator: Adolfo López de Munain
Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
Tipo. Type: CCAA
Agencia financiadora. Funding Agency: Departamento de Sanidad Gobierno Vasco
Financiación. **Funds**: 68.000 €
Duración. Duration: 2009-2012

- **Código. Code**: IGP-09/10
  Título. Title: Proyecto de investigación en terapia de las distrofias musculares
  Investigador Principal. Principal Investigator: Adolfo López de Munain
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Privado
  Agencia financiadora. Funding Agency: Fundación Isabel Gemio
  Financiación. **Funds**: 300.000 €
  Duración. Duration: 2009-2011
- **Código. Code**: PS09/00660
  Título. Title: Desarrollo preclínico de una estrategia de terapia combinada celular y génica, en modelos celulares y animales para la distrofia muscular de cinturas tipo 2A
  Investigador Principal. Principal Investigator: Adolfo López de Munain
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: Instituto de Salud Carlos III
  Financiación. **Funds**: 376.915 €
  Duración. Duration: 2010-2013
- **Código. Code**: PS09/00818
  Título. Title: Sintomas no-motores e integridad de la vía nigroestriatal en portadores asintomáticos de mutaciones en el gen LRRK2
  Investigador Principal. Principal Investigator: Adolfo López de Munain
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: Instituto de Salud Carlos III
  Financiación. **Funds**: 76.835 €
  Duración. Duration: 2010-2012
- **Código. Code**: 2009COM05
  Título. Title: Utilización de la telemedicina en el proceso de atención al ictus agudo en los hospitales comarcales y su coordinación con el hospital de referencia
  Investigador Principal. Principal Investigator: Adolfo López de Munain
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: CCAA
  Agencia financiadora. Funding Agency: Osteba - Gobierno Vasco
  Financiación. **Funds**: 31.500 €
  Duración. Duration: 2009-2011
- **Código. Code**: 2008111079
  Título. Title: Estudio de los genes implicados en la recuperación del brote del modelo animal (EAE) de la esclerosis múltiple y en pacientes
  Investigador Principal. Principal Investigator: Adolfo López de Munain
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: CCAA
  Agencia financiadora. Funding Agency: Gobierno Vasco
  Financiación. **Funds**: 16.100 €
  Duración. Duration: 2008-2011
- **Código. Code**: PS09/02105
  Título. Title: Patrones de expresión génica en la esclerosis multiple. Genes implicados en el momento del brote
  Investigador Principal. Principal Investigator: Adolfo López de Munain
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: Instituto de Salud Carlos III
  Financiación. **Funds**: 102.850 €
  Duración. Duration: 2010-2012
- **Código. Code**: 2008111011
  Título. Title: Caracterización alélica de pacientes con distrofia facio-escapulo-humeral. Análisis de la expresión en pacientes *versus* controles y correlación con la expresión fenotípica de la enfermedad
  Investigador Principal. Principal Investigator: Adolfo López de Munain
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: CCAA
  Agencia financiadora. Funding Agency: Gobierno Vasco
  Financiación. **Funds**: 26.510 €
  Duración. Duration: 2008-2011
- **Código. Code**: PI10/02570
  Título. Title: Factores ambientales y hábitos que influyen en la penetrancia y expresividad de la enfermedad de Parkinson asociada a mutaciones en LRRK2/dadarina
  Investigador Principal. Principal Investigator: Adolfo López

de Munain
Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
Tipo. Type: Nacional
Agencia financiadora. Funding Agency: Fondo de Investigación Sanitaria FIS
Financiación. **Funds**: 25.000 €
Duración. Duration: 2010-2013

- **Código. Code**: MEFOPA
Título. Title: MEFOPA: Mendelian forms of Parkinson's disease
Investigador Principal. Principal Investigator: Adolfo López de Munain
Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
Tipo. Type: Internacional
Agencia financiadora. Funding Agency: Ayuda Europea de Enfermedades Raras
Financiación. **Funds**: 115.000,001 €
Duración. Duration: 2010-2013
- **Código. Code**: 2010111089
Título. Title: Caracterización de diversos estabilizadores de RyR1 en pacientes con distrofias musculares
Investigador Principal. Principal Investigator: Adolfo López de Munain
Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
Tipo. Type: CCAA
Agencia financiadora. Funding Agency: Gobierno Vasco
Financiación. **Funds**: 28.269,999 €
Duración. Duration: 2010-2012
- **Código. Code**: OTYPRO
Título. Title: Identificación de Proteínas implicadas en la patogénesis del deterioro cognitivo en la distrofia miótonica Tipo 1
Investigador Principal. Principal Investigator: Adolfo López de Munain
Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
Tipo. Type: CCAA
Agencia financiadora. Funding Agency: SAIOTEK Gobierno Vasco
Financiación. **Funds**: 18.530,740 €
Duración. Duration: 2011
- **Código. Code**: PI10/02714
Título. Title: Caracterización clínica de los endofenotipos del temblor esencial familiar y esporádico
Investigador Principal. Principal Investigator: Adolfo López de Munain
Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
Tipo. Type: Nacional
Agencia financiadora. Funding Agency: Fondo de Investigación Sanitaria FIS
Financiación. **Funds**: 160 500,001 €
Duración. Duration: 2010-2013
- **Código. Code**: PI10/00848
Título. Title: Evaluación preclínica de una estrategia terapéutica en la Distrofia de Cinturas LGMD2A mediante silenciamiento génico de diversos sistemas celulares
Investigador Principal. Principal Investigator: Adolfo López de Munain
Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
Tipo. Type: Nacional
Agencia financiadora. Funding Agency: Fondo de Investigación Sanitaria FIS
Financiación. **Funds**: 128 000 €
Duración. Duration: 2010-2013
- **Código. Code**: PI080155
Título. Title: Sintomas no-motores e integridad de la vía nigroestriatal en portadores "asintomáticos" de mutaciones en el gen LRRK2
Investigador Principal. Principal Investigator: Adolfo López de Munain
Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: Sí
Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups: G 207; G 601; G 609
Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
Tipo. Type: Nacional
Agencia financiadora. Funding Agency: Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social (FISS)
Financiación. **Funds**: 77.319 €
Duración. Duration: 2008-2011

Grupo / Group

Pura Muñoz Cánoves

Cell Biology Group
ICREA and Pompeu Fabra University (UPF)
Department of Experimental and Life Sciences (DCEXS)

pura.munoz@upf.edu
Tél: 933 160 891
Fax: 933 160 901

Pura Muñoz Cánoves
ICREA Profesor de investigación. Investigador Principal / ICREA Research Professor. Principal Investigator

Antonio L. Serrano Sánchez
Investigador Senior / Senior Researcher

Eusebio Perdiguero Santamaría
Investigador Senior CIBERNED / Senior Researcher CIBERNED

Laura García
Investigador Predoctoral / Predoctoral Researcher

Susana Gutarra
Técnico / Technician

Mercè Jardí Ripoll
Técnico / Technician

Yacine Kharraz
Investigador Postdoctoral / Postdoctoral Researcher

Kathi Kuennemann
Investigador Predoctoral / Predoctoral Researcher

Vera Lukesova
Técnico / Technician

Christopher Mann
Investigador Postdoctoral / Postdoctoral Researcher

Laura Ortet
Investigador Postdoctoral / Postdoctoral Researcher

Patrizia Pessina
Investigador Postdoctoral / Postdoctoral Researcher

Marina Raya
Labmanager / Labmanager

Vanessa Ruíz-Bonilla
Investigador Postdoctoral CIBERNED / Postdoctoral Researcher CIBERNED

Pedro Souza-Victo
Investigador Predoctoral / Predoctoral Researcher

Sonia Tejedor
Investigador Predoctoral / Predoctoral Researcher

Mónica Zamora Villafaina
Investigador Postdoctoral CIBERNED / Postdoctoral Researcher CIBERNED

Actividad científica en 2011

El objetivo principal de nuestro grupo es entender los mecanismos moleculares que controlan la función neuromuscular tanto en condiciones fisiológicas como patológicas. Específicamente, nuestro grupo se centra en dos áreas de investigación estrechamente interconectadas, con objeto de profundizar en el conocimiento de los mecanismos moleculares que controlan miogénesis, regeneración muscular y crecimiento, así como el desarrollo de la fibrosis en enfermedades distróficas:

Comprender las acciones coordinadas de células madre musculares y células inflamatorias, requeridas para el eficiente crecimiento y regeneración muscular:

Función intrínseca de la señalización de la p38 MAPK en miogénesis.

Nuevos roles del equilibrio p38/MKP-1 en el control de la transición fenotípica de los macrófagos, necesaria para la correcta reparación del tejido dependiente de las células madre musculares.

Modulación de la regeneración muscular por la inflamación dirigida por fibrina y asociada a la matriz celular unida al receptor de la integrina aMb2 *leukocyte*.

Regulación del crecimiento muscular por IL-6.

Investigar los mecanismos productores de fibrosis muscular durante Distrofia Muscular de Duchenne:

Identificación de la interacción Fibrina/macrófagos como inductor de la fibrosis en músculo distrófico a través de la producción de TGFb.

Identificación del equilibrio proteolítico de uPA/PAI-1 como un importante regulador de la fibrosis muscular asociada a la edad y a la progresión de enfermedades distróficas.

Nuestro laboratorio cuenta con gran experiencia en: células madre musculares murinas y cultivo de miofibras aisladas con células saTélite asociadas, como el mejor modelo fisiológico de músculo *ex vivo*. Usamos modelos *in vivo* para regeneración del músculo esquelético y atrofia/hipertrofia en ratones modificados genéticamente (*Cre-LoxP system*), ratones reporteros de células específicas para el seguimiento de tipos celulares, y modelos de enfermedades neuromusculares humanas, así como técnicas de electroporación e inyección viral para modular la expresión génica en músculos de ratón a voluntad. Es importante resaltar que tenemos también acceso a biopsias musculares humanas de pacientes de diversas enfermedades, de las que obtenemos y caracterizamos células saTélite primarias. Usamos técnicas de análisis por FACS y trasplante de médula para aislar células madre musculares y células inflamatorias, respectivamente, de tejido muscular. Finalmente, usamos técnicas de biología molecular *in vitro* para confirmar la transcripción/transducción de señalización de los genes de las cascadas que controlan estas funciones celulares del músculo.

Research activity in 2011

Our group main objective is to understand the molecular mechanisms underlying neuromuscular function both in physiological and pathological conditions. Specifically, our group is focused on two closely interconnected research lines, aiming to increase the understanding of the molecular mechanisms controlling skeletal myogenesis, muscle regeneration and growth, as well as fibrosis development in dystrophinopathies:

To understand the coordinated actions between muscle stem cells and inflammatory cells required for efficient muscle growth and repair:

Intrinsic function of p38 MAPK signaling in miogénesis.

New roles for the p38/MKP-1 balance in controlling macrophage phenotypic transitions necessary for appropriate muscle stem cell–dependent tissue repair.

Matrix-associated fibrin-driven inflammation coupled to the aMb2 leukocyte integrin receptor modulates muscle regeneration.

Regulation of muscle growth by IL-6.

To investigate the mechanisms leading to muscle fibrosis during Duchenne Muscular Dystrophy:

Identification of the Fibrin/macrophage interaction as a driver of dystrophic muscle fibrosis through TGFb production.

Identification of the extracellular uPA/PAI-1 proteolytic balance as an important regulator of age-associated muscle fibrosis and dystrophy progression.

Our laboratory includes expertise in: mouse muscle stem cells and isolated cultured myofibers with associated satellite cells, as the best physiological muscle models ex vivo. We use in vivo models for skeletal muscle regeneration and atrophy/hypertrophy in genetically modified mice (Cre-LoxP system), cell-specific reporter mice for lineage tracing, and models of human neuromusclular diseases, as well as electroporation techniques and in vivo viral delivery to modulating gene expression in mouse muscle at wish. Importantly, we have access to patient-derived muscle biopsies of several diseases from which we obtain and characterize primary satellite cells. We use FACS analysis and bone marrow transplantation techniques for muscle stem cell and inflammatory cell isolation, respectively, from muscle tissue. Finally, we use in vitro molecular biology techniques to confirm gene transcription/signal transduction pathways controlling muscle cellular functions.

Palabras clave

Músculo esquelético, Distrofia muscular, DMD, Inflamación, Fibrosis, Atrofia/hipertrofia, Matriz extracelular, p38 MAPK

Key words

Skeletal muscle, Muscular dystrophy, DMD, Inflammation, Fibrosis, Atrophy/hypertrophy, Extracellular matrix, p38 MAPK

Publicaciones 2011 / Publications 2011

- Mann CJ, Perdiguero E, Kharraz Y, Aguilar S, Pessina P, Serrano AL, et al. Aberrant repair and fibrosis development in skeletal muscle. Skelet Muscle. 2011;1(1):21.
- Serrano AL, Mann CJ, Vidal B, Ardite E, Perdiguero E, Munoz-Canoves P. Cellular and molecular mechanisms regulating fibrosis in skeletal muscle repair and disease. Curr Top Dev Biol. 2011;96:167-201.
- Perdiguero E, Sousa-Victor P, Ruiz-Bonilla V, Jardi M, Caelles C, Serrano AL, Munoz-Canoves P. p38/MKP-1-regulated AKT coordinates macrophage transitions and resolution of inflammation during tissue repair. The Journal of Cell Biology. 2011;195(2):307-22.
- Sousa-Victor P, Munoz-Canoves P, Perdiguero E. Regulation of skeletal muscle stem cells through epigenetic mechanisms. Toxicol Mech Methods. 2011;21(4):334-42.

Proyectos de investigación / Research projects

- **Código. Code**: MYOAGE
  Título. Title: MYOAGE: Understanding and combating age-related muscle weakness
  Investigador Principal. Principal Investigator: Gillian Butler-Browne
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Europeo
  Agencia financiadora. Funding Agency: European Union (7th FP)
  Financiación. **Funds**: 460.500 €
  Duración. Duration: 2009-2012
- **Código. Code**: OPTISTEM
  Título. Title: OPTISTEM: Optimization of stem cell therapy for disease of epithelia and skeletal muscle through combined basic and applied research
  Investigador Principal. Principal Investigator: Giulio Cossu
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Europeo
  Agencia financiadora. Funding Agency: European Union (7th FP)
  Financiación. **Funds**: 410.000 €
  Duración. Duration: 2009-2013
- **Código. Code**: ENDOSTEM
  Título. Title: ENDOSTEM Optimization of stem cell therapy for disease of epithelia and skeletal muscle through combined basic and applied research
  Investigador Principal. Principal Investigator: David Sassoon
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Europeo
  Agencia financiadora. Funding Agency: UE
  Financiación. **Funds**: 42550 €
  Duración. Duration: 2010-2014

Grupo / Group

Xavier Navarro Acebes

Dept. Cell Biology, Physiology and Immunology
Institute of Neurosciences
Universitat Autonoma de Barcelona
Edif. M, Campus UAB · 08193 Bellaterra

xavier.navarro@uab.cat
tél.: 935 811 966
Fax: 935 812 986

Xavier Navarro Acebes
Catedrático Universidad. Investigador Principal / Full Professor. Principal Investigator

Jordi Cuadras Mas
Profesor Titular. Investigador / Associate Professor. Researcher

Esther Udina Bonet
Profesor Titular. Investigador / Associate Professor. Researcher

Ruben López Vales
Profesor Lector. Investigador / Reader. Researcher

Caty Casas Louzao
Profesor Lector. Investigador / Reader. Researcher

Joaquim Hernández Martín
Investigador Postdoctoral / Postdoctoral Researcher

Stefano Cobianchi
Investigador Postdoctoral / Postdoctoral Researcher

Jordi Bruna Escuer
Profesor asociado / Assistant Professor

Laura Casals Díaz
Investigador Predoctoral / Predoctoral Researcher

Elena Redondo Castro
Investigador Predoctoral / Predoctoral Researcher

Abel Torres Espín
Investigador Predoctoral CIBERNED / Predoctoral Researcher CIBERNED

Ilary Allodi
Investigador Predoctoral / Predoctoral Researcher

Armelle Klopstein
Investigador Predoctoral / Predoctoral Researcher

Jordi Badia Casahuja
Investigador Predoctoral / Predoctoral Researcher

Albert Alé Miranda
Investigador Predoctoral / Predoctoral Researcher

Eva Santos Nogueira
Investigador Predoctoral / Predoctoral Researcher

Renzo Mancuso
Investigador Predoctoral / Predoctoral Researcher

Jessica Jaramillo Rodríguez
Técnico / Technician

Marta Morell Orduña
Técnico CIBERNED / Technician CIBERNED

Actividad científica en 2011

El Grupo de Neuroplasticidad y Regeneración de la UAB es un grupo multidisciplinario de investigación que trabaja en la regeneración y recuperación funcional después de lesiones de los nervios periféricos y de la médula espinal y en enfermedades neurodegenerativas. Las actividades del Grupo de Neuroplasticidad y Regeneración se han centrado en la investigación de estrategias terapéuticas para la regeneración de lesiones traumáticas y degenerativas del sistema nervioso y en el estudio de mecanismos fisiopatológicos de lesiones nerviosas y dolor neuropático. Las líneas de trabajo mantenidas son:

Análisis de los mecanismos moleculares y celulares implicados en la degeneración de motoneuronas en modelos experimentales. Investigación de biomarcadores. Estrategias de terapia génica y farmacológica neuroprotectoras.

Estrategias de terapia combinada mediante tratamiento farmacológico y trasplante celular de células mesenquimales y de glía olfativa para la reparación de lesiones de la médula espinal.

Reparación de lesiones por avulsión de raíces espinales por reimplante quirúrgico y neuroprotección farmacológica.

Papel etiopatogénico de mediadores lipídicos y de reguladores de la respuesta inflamatoria en la neurodegeneración por lesiones del sistema nervioso central.

Evaluación de terapias dependientes de actividad, mediante estimulación eléctrica y locomoción forzada, para promover la regeneración axonal y la recuperación funcional tras lesiones de nervios periféricos.

Mecanismos fisiopatológicos en modelos experimentales de dolor neuropático inducidos por lesiones de nervio periférico y de médula espinal. Estudio de la interrelación entre neuroinflamación e hiperexcitabilidad.

Análisis funcional y morfológico de neuropatías periféricas inducidas por diabetes mellitus y por agentes antitumorales. Estudio de potenciales agentes neuroprotectores.

Diseño y evaluación de interfases neurales para el desarrollo de neuroprótesis aplicables a la neurorehabilitación. Estudio de nuevos electrodos intraneurales para la estimulación y el registro selectivos de la actividad de las fibras nerviosas.

Research activity in 2011

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 in neurodegenerative diseases. The research activities of the Group of Neuroplasticity and Regeneration have focused on the investigation of therapeutic strategies for regenerating traumatic and degenerative lesions of the nervous system, and on the study of the physiopathological mechanisms of nerve lesions and neuropathic pain. The research lines active during 2011 have been:

Cellular and molecular mechanisms implicated in degeneration of motoneurons in experimental models. Search for biomarkers. Strategies for gene therapy and pharmacological neuroprotection.

Therapeutic strategies by combining pharmacological treatment and cell transplantation of mesechimal stem cells and olfactory glia for the repair of spinal cord injuries.

Repair of spinal root avulsion injuries by surgical reimplantation and pharmacological neuroprotection.

Etiopathogenic role of lipid mediators and modulators of the neuroinflammatory response in neurodegeneration induced by central nervous system lesions.

Evaluation of activity-dependent therapies, based on electrical stimulation and forced locomotion, for enhancing axonal regeneration and functional recovery after peripheral nerve lesions.

Physiopathologic mechanisms in experimental models of neuropathic pain induced by nerve and spinal cord lesions. Study of the relationship between neuroinflammation and hyperexcitability.

Functional and morphologic analyses of peripheral neuropathies induced by diabetes and by antitumoral agents. Study of potential neuroprotective agents.

Design and evaluation of neural interfaces for the development of neuroprostheses applied to neurorehabilitation. Study of new intraneural electrodes for the selective stimulation and recording of nerve fibers activity.

Palabras clave

Neurodegeneración, Regeneración nerviosa, Lesión de médula espinal, Dolor neuropático, Enfermedades de motoneuronas, Neuropatías periféricas, Interfases neurales

Key words

Neurodegeneration, Nerve regeneration, Spinal cord injury, Neuropathic pain, Motoneuron diseases, Peripheral neuropathies, Neural interfaces

Publicaciones 2011 / Publications 2011

- Castro ER, Udina E, Verdu 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.
- 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.
- Badiola N, Penas C, Minano-Molina A, Barneda-Zahonero B, Fado R, Sanchez-Opazo G, et al. 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.
- 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.
- Mancuso R, Olivan S, Osta R, Navarro X. Evolution of gait abnormalities in SOD1(G93A) transgenic mice. Brain Res. 2011 Aug 11;1406:65-73.
- Lopez-Vales R, Ghasemlou N, Redensek A, Kerr BJ, Barbayianni E, Antonopoulou G, et al. Phospholipase A2 superfamily members play divergent roles after spinal cord injury. FASEB J. 2011 Dec;25(12):4240-52.
- 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.
- Udina E, Cobianchi S, Allodi I, Navarro X. Effects of activity-dependent strategies on regeneration and plasticity after peripheral nerve injuries. Ann Anat. 2011 Jul;193(4):347-53.
- 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.
- Murillo N, Kumru H, Vidal-Samso J, Benito J, Medina J, Navarro X, et al. Decrease of spasticity with muscle vibration in patients with spinal cord injury. Clin Neurophysiol. 2011 Jun;122(6):1183-9.
- Miro J, Velasco R, Majos C, Gil M, Boluda S, Bruna J. Meningeal melanocytosis: a possibly useful treatment for a rare primary brain neoplasm. J Neurol. 2011 Jun;258(6):1169-71.
- Homs J, Ariza L, Pagès G, Udina E, Navarro X, Chillon M, et al. Schwann cell targeting via intrasciatic injection of AAV8 as gene therapy strategy for peripheral nerve regeneration. Gene Ther. 2011 Jun;18(6):622-30.
- Ladak A, 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 Jun;68(6):1665-6.
- Calvo AC, Moreno-Igoa M, Mancuso R, Manzano R, Olivan S, Munoz MJ, et al. 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 Mar 21;6:10.
- Penas C, Verdu E, Asensio-Pinilla E, Guzman-Lenis MS, Herrando-Grabulosa M, Navarro X, et al. Valproate reduces CHOP levels and preserves oligodendrocytes and axons after spinal cord injury. Neuroscience. 2011 Mar 31;178:33-44.
- Penas C, Pascual-Font A, Mancuso R, Fores 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.
- Badia J, Boretius T, 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 May 12;58:2324-32.
- Allodi I, Guzman-Lenis MS, Hernàndez J, Navarro X, Udina E. In vitro comparison of motor and sensory neuron outgrowth in a 3D collagen matrix. J Neurosci Methods. 2011 May 15;198(1):53-61.
- Ifergan I, Kebir H, Terouz S, Alvarez JI, Lecuyer MA, Gendron S, et al. Role of Ninjurin-1 in the migration of myeloid cells to central nervous system inflammatory lesions. Ann Neurol. 2011 Nov;70(5):751-63.
- Penas C, Font-Nieves M, Fores J, Petegnief V, Planas A, Navarro X, et al. Autophagy, and BiP level decrease are early key events in retrograde degeneration of motoneurons. Cell Death Differ. 2011 Oct;18(10):1617-27.
- Homs J, Ariza L, Pagès G, Verdu E, Casals L, Udina E, et al. Comparative study of peripheral neuropathy and nerve regeneration in

NOD and ICR diabetic mice. J Peripher Nerv Syst. 2011 Sep;16(3):213-27.

- Bruna J, Ale 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 Sep;16(3):199-212.
- Hernandeza J, Torres-Espina A, Navarro X. Adult stem cell transplants for spinal cord injury repair: current state in preclinical research. Curr Stem Cell Res Ther. 2011 Sep 1;6(3):273-87.
- Micera S, Rossini PM, Rigosa J, Citi L, Carpaneto J, Raspopovic S, et al. Decoding of grasping information from neural signals recorded using peripheral intrafascicular interfaces. J Neuroeng Rehabil. 2011 Sep 5;8:53.

Proyectos de investigación / Research projects

- **Código. Code**: FP7-ICT-224012
  Título. Title: Transverse, Intrafascicular Multichannel Electrode system for induction of sensation and treatment of phantom limb pain in amputees (TIME)
  Investigador Principal. Principal Investigator: Xavier Navarro Acebes
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Europeo
  Agencia financiadora. Funding Agency: Comission of the European Communities
  Financiación. **Funds**: 429.408,996 €
  Duración. Duration: 2008-2012
- **Código. Code**: FP7-MC-214003-2
  Título. Title: Axonal regeneration, plasticity and stem cells (AXREGEN)
  Investigador Principal. Principal Investigator: Xavier Navarro Acebes
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Europeo
  Agencia financiadora. Funding Agency: European Commission- Marie Curie ITN, FP7
  Financiación. **Funds**: 361.537,001 €
  Duración. Duration: 2008-2012
- **Código. Code**: PI080598
  Título. Title: Efectos de la estimulación eléctrica del nervio periférico sobre la plasticidad de los circuitos espinales y la regeneración axonal despues de lesiones nerviosas o medulares
  Investigador Principal. Principal Investigator: Esther Udina Bonet
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: Fondo de Investigación Sanitaria, Instituto de Salud Carlos III
  Financiación. **Funds**: 52.150,998 €
  Duración. Duration: 2008-2011
- **Código. Code**: SAF2009-12495
  Título. Title: Respuesta medular al trasplante de glia envolvente y de células estromales de la médula ósea: estudios *in vitro* e *in vivo*
  Investigador Principal. Principal Investigator: Xavier Navarro Acebes
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: Ministerio de Ciencia e Innovación, SAF
  Financiación. **Funds**: 150.000 €
  Duración. Duration: 2010-2012
- **Código. Code**: AC163
  Título. Title: Role of lysophosphatidic acid in the pathophysiology of spinal cord injury
  Investigador Principal. Principal Investigator: Xavier Navarro Acebes
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Internacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: Wings for Life Foundation
  Financiación. **Funds**: 69.574,999 €
  Duración. Duration: 2009-2011
- **Código. Code**: PIRG05-GA-2009-249274
  Título. Title: Role of lysophosphatidic acid in the pathophysiology of spinal cord injury (ROLPASCI)
  Investigador Principal. Principal Investigator: Xavier Navarro Acebes
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Europeo
  Agencia financiadora. Funding Agency: Marie-Curie International Reintegration Grant, European Commission FP7
  Financiación. **Funds**: 200.000 €
  Duración. Duration: 2011

- **Código. Code**: SAF2010-17851
  Título. Title: Activación de los programas de resolución de la inflamación como nueva terapia neuroprotectora para tratar las lesiones agudas de la médula espinal
  Investigador Principal. Principal Investigator: Rubén López Vales
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: Ministerio de Ciencia e Innovación
  Financiación. Funds: 108.900 €
  Duración. Duration: 2011-2013
- **Código. Code**: AC685
  Título. Title: Evaluación de los efectos neuroprotectores del fármaco NT-KO-003 en un modelo de degeneración de motoneuronas
  Investigador Principal. Principal Investigator: Xavier Navarro Acebes
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Privado
  Agencia financiadora. Funding Agency: Neurotec Pharma
  Financiación. Funds: 12.500 €
  Duración. Duration: 2011
- **Código. Code**: FP7-278612
  Título. Title: Biohybrid templates for peripheral nerve regeneration (BIOHYBRID)
  Investigador Principal. Principal Investigator: Xavier Navarro Acebes
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Europeo
  Agencia financiadora. Funding Agency: European Commission
  Financiación. Funds: 360.000 €
  Duración. Duration: 2011-2015
- **Código. Code**: AC697
  Título. Title: Evaluación de los efectos neuroprotectores del fármaco NT-KO-003 en un modelo de degeneración de motoneuronas. Estudio 2
  Investigador Principal. Principal Investigator: Xavier Navarro Acebes
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Privado
  Agencia financiadora. Funding Agency: Neurotec Pharma
  Financiación. Funds: 16.900 €
  Duración. Duration: 2011-2012
- **Código. Code**: IRP Research Grant P123
  Título. Title: Lysophosphatydilcholine as a new therapy to modulate imflammation after spinal cord injury
  Investigador Principal. Principal Investigator: Rubén López Vales
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Internacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: International Foundation for Research in Paraplegia
  Financiación. Funds: 60.960 €
  Duración. Duration: 2011-2012
- **Código. Code**: RD06/0010/1004
  Título. Title: Red de Terapia Celular RD06/0010/1004
  Investigador Principal. Principal Investigator: Xavier Navarro Acebes
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: Sí
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups: G 607; G 301; G 113; G 105
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: Instituto de Salud Carlos III
  Financiación. Funds: 154.500 €
  Duración. Duration: 2008-2011
- **Código. Code**: RD06/0010/0010
  Título. Title: RETIC de Terapia Celular
  Investigador Principal. Principal Investigator:
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: Sí
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups: G 102; G 301; G 208; G 105; G 607
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: FIS
  Financiación. Funds: 632.000 €
  Duración. Duration: 2006-2011

Tesis doctorales / PhD dissertations

- **Autor. Author**: Armelle Klopstein
  Título. Title: Experimental spinal cord injury: Modulation of the inflammatory response and its effects on the secondary damage
  Fecha. Date: 20 diciembre 2011
  Director. Director: Rubén López Vales
- **Autor. Author**: Laura Casals
  Título. Title: Neuroimmune interactions in neuropathic pain. Involvement of TNF-? and voltage-gated sodium channels in sensory neurons after peripheral nerve injury
  Fecha. Date: 28 noviembre 2011
  Director. Director: Xavier Navarro Acebes
- **Autor. Author**: Jordi Badia Casahuga
  Título. Title: Neurobiological assessment of Transverse Intrafascicular Multichannel Electrodes (TIME) for the selective interface of peripheral nerves
  Fecha. Date: 17 noviembre 2011
  Director. Director: Xavier Navarro Acebes

programa 3
program 3

Grupo / Group

Juan Jesús Vilchez Padilla

Hospital Universitari i Politecnic La Fe
Servicio de Neurología
Torre D, planta 5 · Bulevar Sur s.n. · 46026 Valencia

vilchez_jje@gva.es
Tél.: 961 24 4000 / 5544

Juan Jesús Vílchez Padilla
Dr. en Medicina, Jefe de Servicio de Neurólogo / Chief of Neurology Department

Teresa Sevilla Mantecón
Dra. en Medicina, Neuróloga / Neurologist

Luís Bataller Alberola
Dr. en Medicina, Neurólogo / Neurologist

María José Chumillas
Licenciada en Medicina, Neurofisióloga Clínica / Clinical Neurophysiologist

Nuria Muelas Gómez
Dra. en Medicina, Neuróloga / Neurologist

Rafael Sivera
Licenciado en Medicina, Neurólogo / Neurologist

Fernándo Mayordomo
Dr. en Medicina, Investigador, Morfología y Patología Neuromuscular / Researcher, Morphology and Neuromuscular Pathology

Inmaculada Azorín Villena
Dra. en Biología, Contratada de Licenciada CIBERNED / CIBERNED Postdoctoral Fellow

Pilar Martí
Licenciada en Biología, Becaria Predoctoral Fundación La Fe / PhD student

Lorena Peripiñá
Técnica de Anatomía patológica, Contratada CIBERNED / CIBERNED Technician

Roger Vílchez Medina
Técnico de laboratorio, Contratado Fundación La Fe / Laboratory Technician

Actividad científica en 2011

En la línea de las neuropatías genéticas nuestro grupo ha estudiado una neuropatía hipomielinizante grave causada por una mutación puntual en el gen PMM22, describiendo sus repercusiones morfo-patológicas en nervio y analizando las repercusiones moleculares y celulares en un modelo celular transfectado (Sevilla et al. J Peripheral Nerv System. 2010). Asimismo, hemos colaborado en la elaboración de una guía española para el estudio del CMT que fue liderada por el Prof. Berciano (Neurología 2011).

En las distrofias musculares hemos proseguido los estudios de la miopatía distal de Laing que es endémica en la región de la Safor (Valencia); en esta ocasión hemos demostrado que la mutación responsable del gen MYH7 fue introducida en el siglo XVII por colonos italianos y tiene una procedencia común con otras familias italoamericanas (Muelas et al. Clin Genet. 2011). La Dra. Muelas también ha participado en un estudio los fenotipos de distrofia muscular debidos a mutaciones del gen Anoctamin 5 (Brain. 2011). Otro logro en este campo ha sido el inicio de un ensayo con AONs que provocan *skipping* del exón 51 del gen de la distrofia muscular de Duchenne.

En la línea de Ataxias y enfermedades neuromusculares inmuno-mediadas destacan dos estudios liderados por nuestro grupo: uno determinando la importancia, la sensibilidad al gluten y su posible correlación con una respuesta inmune a los tractos de poliglutamina de las ataxia hereditarias (Sivera et al. J Neurol. 2011). También ha sido relevante el análisis de una gran serie clínica de neuromiotonía y la comprobación que, en contra de la opinión prevalente, la tasa de Acs. anti-canales de K son muy bajas (Rubio et al. Neurology. 2011). En esta línea nuestro grupo ha colaborado en el descubrimiento del autoantígeno caspr2 en la encefalitis límbica asociada a neuromiotonía (Hicks et al. Ann Neurol. 2011)

En la línea de miastenias congénitas hemos participado en el descubrimiento de un nuevo gen responsable de un síndrome miasténico congénito con agregados tubulares que codifica la proteína GFPT1 (Senderek. Am J Hum Genetic. 2011). También hemos colaborado en la descripción del fenotipo de dicho síndrome analizando una gran serie internacional de pacientes (Guerguetcheva et al. J Neurol. 2011). Finalmente hemos colaborado en un estudio sobre tratamiento de los síndromes miasténicos relacionados con canales lentos (Chouch et al. J Neurol. 2011)

Research activity in 2011

In our research line on genetic neuropathies we have studied a severe hypomyelinating neuropathy caused by a mutation in the PMM22 gene, described its morpho-pathological impact on nerves and analyzed its molecular and cellular effects in a transfected cell model (Sevilla et al. J Peripheral Nerv System. 2010). We have also collaborated on the development of a Spanish clinical guideline for the study of CMT led by Prof. Berciano (Neurology. 2011).

With regards to muscular dystrophies we have continued studies of Laing distal myopathy, which is endemic in the Safor region (Valencia); we have now shown that the responsible MYH7 gene mutation was introduced in the XVII century by Italian settlers and shares a common origin with other Italian-American families (Grinding et al. Clin Gene.t 2011). Dr. Muelas has also participated in a study on muscular dystrophy phenotypes caused by mutations in the Anoctamin 5 gene (Brain. 2011). Another achievement in this field has been the start of a trial with AONs causing skiping of exon 51 within the Duchenne muscular dystrophy gene.

Within the research line on Ataxia and immune-mediated neuromuscular diseases, two studies led by our group are noteworthy: one determining the importance of gluten sensitivity and its possible correlation with an immune response to polyglutamine tracts of hereditary ataxia (Sivera et al. J Neurol. 2011). The second one has been a relevant analysis of neuromyotonia large clinical series and checking that, opposite to the prevailing opinion, the rate of antibodies anti-K channels is very low (Rubio et al. Neurology. 2011). We have also collaborated in the discovery of the caspr2 auto-antigen in limbic encephalitis associated with neuromyotonia (Hicks et al. Ann Neurol. 2011).

Finally, we have continued our research on congenital myasthenia by participating in the discovery of a new gene responsible for congenital myasthenic syndrome with tubular aggregates that codes for the GFPT1 protein (Senderek. Am J Hum Genetic. 2011). We have also worked on the description of that syndrome phenotype by analysing a large international patients series (Guerguetcheva et al. J Neurol. 2011). Lastly, we have collaborated on a study dealing with treatment of myasthenic syndromes associated with slow channels (Chouch et al. J Neurol. 2011).

Palabras clave

Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, Gen PMP22, Neuropatía hipomielinizante congénita, Miopatía distal de Laing, Gen MYH7, Neuromyotonia, Canal de potasio voltaje dependiente, Ataxia tardía hereditaria e idiopática, Gluten-Ataxia Miastenia congénita tipo cinturas, Gen GFPTI

Key words

Charcot-Marie-Tooth diseas, PMP22 gene, Congenital hypomyelinating neuropathy, Laing distal myopathy, MYH7 gene, Neuromyotonia, Voltage-dependent potassium channel, Hereditary and idiopathic late-onset ataxia, Congenital limb girdle myasthenia gluten ataxia, GFPTI gene

Publicaciones 2011 / Publications 2011

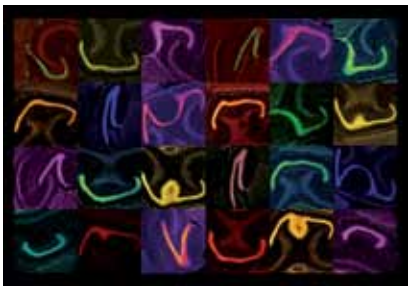
- Hicks D, Sarkozy A, Muelas N, Koehler K, Huebner A, Hudson G, et al. A founder mutation in Anoctamin 5 is a major cause of limb-girdle muscular dystrophy. Brain. 2011 Jan;134(Pt 1):171-82.
- Sivera R, Martin N, Bosca I, Sevilla T, Muelas N, Azorin I, et al. Autoimmunity as a prognostic factor in sporadic adult onset cerebellar ataxia. J Neurol. 2011 Oct 8; [Epub ahead of print].
- Sevilla T, Lupo V, Sivera R, Marco-Marin C, Martinez-Rubio D, Rivas E, et al. Congenital hypomyelinating neuropathy due to a novel MPZ mutation. J Peripher Nerv Syst. 2011 Dec;16(4):347-52.
- Guergueltcheva V, Müller JS, Dusl M, Senderek J, Oldfors A, Lindbergh C, et al. Congenital myasthenic syndrome with tubular aggregates caused by GFPT1 mutations. J Neurol. 2011 Oct 6; [Epub ahead of print].
- Senderek J, Müller JS, Dusl M, Strom TM, Guergueltcheva V, Diepolder I, et al. Hexosamine biosynthetic pathway mutations cause neuromuscular transmission defect. Am J Hum Genet. 2011 Feb 11;88(2):162-72.
- Rubio-Agusti I, Dalmau J, Sevilla T, Burgal M, Beltran E, Bataller L. Isolated hemidystonia associated with NMDA receptor antibodies. Mov Disord. 2011 Feb 1;26(2):351-2.
- Bataller L, Fages E, Alberola C. Paraneoplastic cerebellar degeneration and anti-Yo antibodies. Neurologia. 2011 Jun;26(5):e3-4.
- Rubio-Agusti I, Perez-Miralles F, Sevilla T, Muelas N, Chumillas MJ, Mayordomo F, et al. Peripheral nerve hyperexcitability: a clinical and immunologic study of 38 patients. Neurology. 2011 Jan 11;76(2):172-8.
- Lancaster E, Huijbers MG, Bar V, Boronat A, Wong A, Martinez-Hernandez E, et al. Investigations of caspr2 an autoantigen of encephalitis and neuromyotonia. Annals of neurology. 2011;69(2): 303-11.

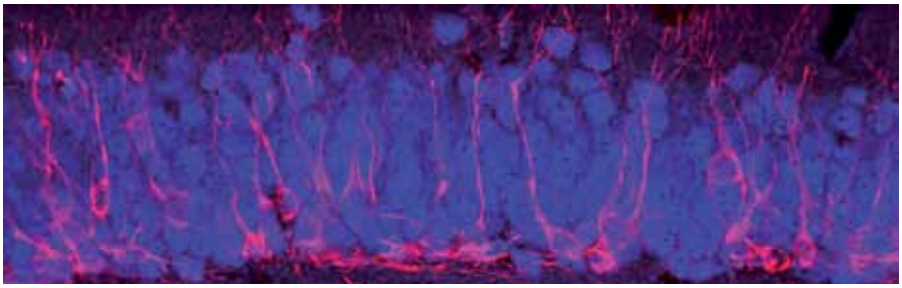
Proyectos de investigación / Research projects

- **Código. Code**: PI080889
  Título. Title: Genética y estudio morfológico y de inmunodetección de proteínas en biopsia de piel en la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth
  Investigador Principal. Principal Investigator: Mª Teresa Sevilla Mantecón
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: FIS
  Financiación. **Funds**: 99.000 €
  Duración. Duration: 2009-2011
- **Código. Code**: PI09/01350
  Título. Title: Estudio de anticuerpos antineuronales en síndromes neurológicos paraneoplásicos y otras enfermedades neurológicas
  Investigador Principal. Principal Investigator: Luis Bataller Alberola
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Nacional
  Agencia financiadora. Funding Agency: FIS
  Financiación. **Funds**:
  Duración. Duration: 2010-2012
- **Código. Code**: PI2010/11
  Título. Title: Consorcio para generar una base de datos comun cuya finalidad es implementar la investigación clínica y básica en enfermedades neuromusculares
  Investigador Principal. Principal Investigator: Isabel Illa Sendra
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: Sí
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups: G 603; G 601; G 605
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Intramurales
  Agencia financiadora. Funding Agency: CIBERNED
  Financiación. **Funds**: 429.000 €
  Duración. Duration: 2010-2013
- **Código. Code**: Proyecto de Investigación Terapia en Distrofias Musculares / Fundación Isabel Gemio
  Título. Title: Biología, fisiopatología y terapia de las células saTélite del músculo esquelético.
  Investigador Principal. Principal Investigator: Juan J. Vílchez Padilla
  Colaboración CIBERNED. CIBERNED's Collaboration: No
  Grupos CIBERNED. CIBERNED's Groups:
  Colaboración otros CIBER. Other CIBER's Collaboration: No
  Tipo. Type: Privado
  Agencia financiadora. Funding Agency: Fundación Isabel Gemio
  Financiación. **Funds**: 180.000 €
  Duración. Duration: 2011-2014

Investigación Cooperativa

Cooperative Research





Investigación Cooperativa

Durante el ejercicio 2011, se contempló como herramienta científica fundamental potenciar el programa cooperativo existente.

El Programa cooperativo se inició en 2010, con la publicación de una primera convocatoria de proyectos. Estos proyectos debían ser de gran escala, altamente competitivos, y que aunaran los esfuerzos y capacidades complementarias de diferentes grupos, con el objetivo de alcanzar un reconocimiento internacional del centro, abordando importantes cuestiones relacionadas con la diagnosis, el tratamiento y la eliminación de las enfermedades neurodegenerativas. La idea es estimular la investigación traslacional (es decir, del laboratorio a la realidad clínica) entre grupos de investigación clínicos y básicos, así combinando los planteamientos básicos y los clínicos y formando el intercambio de recursos y *know-how*.

Cada propuesta cuenta con un coordinador y con la participación de otros grupos de CIBERNED, e incluso con grupos externos (no financiados). Las propuestas, aunque sujetas a la aprobación del Comité de Dirección, son revisadas externamente a cargo de la Agencia Nacional de Evaluación y Prospectiva (ANEP), de forma que la asignación de los fondos sea transparente. Los proyectos forman parte de las líneas de trabajo de cada Programa, aunque hay que tener en cuenta que también se permite la participación de grupos de otros Programas. El objetivo que se persigue es unir a los mejores grupos que se encuentran trabajando en temas importantes dentro de la investigación sobre neurodegeneración.

Esta primera convocatoria dio como resultado la aprobación de 6 proyectos

- Proyecto 1: “Reelina y GSK3 como dianas terapéuticas en la enfermedad de Alzheimer”.
- Proyecto 2: “BESAD-P: Biomarkers of Early Stages of Alzheimer Disease-Prevention”.
- Proyecto 3: “Activación glial en el proceso neuroinflamatorio: una potencial diana terapéutica para la enfermedad de Alzheimer”.
- Proyecto 4: “Neuroprotección en

Cooperative Research

During 2011, the enhancement of the existing cooperative program was seen as an essential scientific tool.

The cooperative program began in 2010 with the publication of a first call for projects. These projects had to be large-scale, highly competitive, and to join forces and complementary capabilities of different groups to achieve international recognition of the center, by addressing important issues related to diagnosis, treatment and elimination of diseases neurodegenerative diseases. The idea behind this program was to stimulate translational research (i.e., from laboratory to clinical reality) between clinical and basic research groups thus combining the basic approaches with the clinical ones and putting together the know-how and sharing resources.

Each proposal has a coordinator and with the participation of other CIBERNED groups, and even with external groups (not funded). The proposals, although still subject to the approval of the Steering Committee, are reviewed externally by the National Evaluation and Foresight Agency (ANEP), so that the allocation of funds is transparent. The projects are part of each program research lines, bearing in mind that the participation of groups from other programs is also allowed. The objective pursued is to bring together the best groups working on important issues within research on neurodegeneration.

This first call resulted in 6 approved projects:

- Project 1: “Reelin and GSK3 as therapeutic targets in Alzheimer’s disease”.
- Project 2: “BESAD-P: Biomarkers of Early Stages of Alzheimer Disease-Prevention”.
- Project 3: “Glial activation during the neuroinflammatory process: a potential therapeutic target for Alzheimer’s disease”.
- Project 4: “Neuroprotection in Huntington’s disease”.
- Project 5: “Generating a dopaminergic

enfermedad de Huntington".
- Proyecto 5: "Generación de un modelo neuronal dopaminérgico a partir de células madre pluripotentes inducidas de pacientes con enfermedad de Parkinson asociada a mutaciones en el gen LRRK2".
- Proyecto 6: "Consorcio para generar una base de datos común cuya finalidad es implementar la investigación clínica y básica en enfermedades neuromusculares".

Estos seis proyectos aglutinan el esfuerzo de 28 investigadores principales de CIBERNED y 12 externos, y ha supuesto una asignación económica de 750.000 € anuales.

Durante 2012, y dado el éxito de los proyectos, una vez evaluados a través del proceso interno definido, van a ser prorrogados un año más con una financiación equivalente a la anteriormente dispuesta para las dos anualidades previas.

En 2011, se publicó la segunda convocatoria de proyectos cooperativos CIBERNED, con las mismas premisas y características que la primera, en este caso el resultado evaluador a cargo de la ANEP dio como resultado la aprobación de 4 proyectos:

- Proyecto 1: "El factor de transcripción Nrf2 como nueva diana terapéutica para la enfermedad de Parkinson".
- Proyecto 2: "Inicio y progresión de la Enfermedad de Parkinson. Vulnerabilidad de la vía nigroestriada, eventos en origen y destino".
- Proyecto 3: "Generación de neuronas dopaminérgicas a partir de células somáticas de pacientes parkinsonianos con fallo cognitivo".
- Proyecto 4: "Estudio multicéntrico de biomarcadores en LCRy de neuroimagen en el continuum Enfermedad de Alzheimer preclínica - prodrómica (Estudio SIGNAL)".

Estos proyectos aglutinan a 21 investigadores principales de CIBERNED, tienen su duración fijada en dos anualidades y por tanto durante 2012 iniciarán su segundo año de trabajo.

neuronal model from induced pluripotent stem cells from patients with Parkinson's disease associated to mutations in the LRRK2 gene".
- Project 6: "Consortium to generate a common database aimed at implementing clinical and basic research on neuromuscular diseases".

These six projects bring together the efforts of 28 CIBERNED principal investigators and 12 external ones, and has represented an economic assignment of 750,000 € per year.

Once evaluated through the defined internal process and given the success obtained, the projects will be extended another year (2012) with funding equivalent to the previously assigned for the two previous annuities.

In 2011, the second call for CIBERNED cooperative projects was published, with the same grounds and features than the first one. In this case the outcome of the evaluation made by ANEP resulted in the approval of 4 new projects:

- Project 1: "The transcription factor Nrf2 as a new therapeutic target for Parkinson's disease".
- Project 2: "Onset and progression of Parkinson's disease. Vulnerability of the nigrostriatal pathway, events at origin and destination".
- Project 3: "Generation of dopaminergic neurons from somatic cells of parkinsonian patients with cognitive failure".
- Project 4: "Multicenter study on LCR and neuroimaging biomarkers in the continuum preclinical- prodromal Alzheimer's disease (SIGNAL Study)".

These new projects bring together 21 CIBERNED principal investigators and they will have a set duration of two years so that during 2012 will begin their second year of work.

This continuity coupled with that of the first call projects means that the program has reckoned

Esta continuidad, unida a aquella de los proyectos de la primera convocatoria, implica que para el ejercicio 2011 se ha contado con cerca de un millón y medio del presupuesto y genera una investigación cooperativa y en red que actualmente implica a 49 de los 58 grupos CIBERNED, además de otros externos.

Proyecto 1

Título: Reelina y GSK3 como dianas terapéuticas en la enfermedad de Alzheimer

Investigador principal: Jesús Ávila

Este proyecto colaborativo pretende investigar el papel de la vía Reelina/GSK3 en la patogénesis de la SAD. Para ello, se emplearán (y generarán) diversos modelos animales de ganancia y pérdida de función de Reelina y GSK3, y se analizarán sus efectos sobre la patogénesis de AD. De manera similar, estudios bioquímicos determinarán las vías moleculares que están implicadas así como el posible efecto nucleador de Reelina para la formación de placas de amiloide. En tercer lugar, investigaremos el papel de GSK3 y Reelina en la neurogénesis adulta, características de las sinapsis y en la potenciación sináptica, procesos necesarios para el aprendizaje y la memoria. Finalmente, estos datos serán validados en muestras provenientes de sujetos afectados de SAD. En conjunto este proyecto pretende clarificar el papel dual de la Reelina/GSK3 en las dos características patológicas principales de la SAD: daño sináptico de amiloide y formación de ovillos intracelulares de Tau.

Aparte de los trabajos publicados en 2011 y reseñados en la anterior memoria, en 2012 publicaremos (colaboración de los grupos de Eduardo Soriano y Jesús Ávila), la posibilidad de utilizar como marcador de los axones que se van generando las nuevas neuronas que van diferenciándose en el giro dentado, la presencia de la isoforma de tau que tiene solo 3 dominios de unión a microtúbulos. Dado que la neurogénesis en el giro dentado está alterada en enfermos de Alzheimer, este marcador puede ser de utilidad.

on almost 1.5 millions during 2011 from the budget and generates a cooperative and networked research currently involving 49 out of the 58 CIBERNED research groups, besides some other external ones.

Project 1

Title: Reelin and GSK3 as therapeutic targets in Alzheimer's disease

Principal Investigator: Jesús Ávila

This collaborative project aims to investigate the role of the Reelin/GSK3 pathway in the pathogenesis of sporadic Alzheimer's disease (SAD). In order to do this, various animal models of gain and loss of function of Reelin and GSK3 will be generated and used, and their effects on the pathogenesis of AD analyzed. Similarly, biochemical studies will determine the molecular pathways that are involved and the possible nucleating effect of Reelin for the formation of amyloid plaques. Third, we will investigate the role of GSK3 and Reelin in adult neurogenesis, synapse features and synaptic potentiation, all of them processes needed for learning and memory. Finally, these data will be validated in samples from subjects suffering from SAD. Overall, this project pretends to clarify the dual role of Reelin/GSK3 in the two main pathological features of the SAD: synaptic damage by amyloid and formation of intracellular tangles made up of Tau.

Apart from the papers published during 2011, described elsewhere in this report, we will publish in early 2012 (collaboration between the groups Soriano and Avila groups) the possibility of using tau isoform bearing only 3 microtubule binding domains as a marker of axons of newly generated neurons that are differentiating in the dentate gyrus. Since neurogenesis in the dentate gyrus is impaired in Alzheimer patients, this marker may be useful.

Proyecto 2

Título: BESAD-P: Biomarcadores de las fases precoces de la enfermedad de Alzheimer - Prevención

Investigador principal: Isidro Ferrer

Objetivos

El proyecto se centra en la identificación de alteraciones del transcriptoma en etapas muy tempranas de la patología relacionada con la enfermedad de Alzheimer (EA) (estadios I-II de Braak) que puedan servir para: 1. Aumentar el conocimiento del daño molecular precoz de vías fisiológicas clave; 2. La identificación de los supuestos biomarcadores tempranos, y 3. La identificación de posibles dianas de intervención terapéutica dirigidas a retrasar la progresión o curar la enfermedad. Para ello, se realizarán estudios de epigenética, genómica, transcriptómica, metabolómica y lipidómica con muestras de cerebro humano post-mortem obtenidas y conservadas en condiciones óptimas y, tras un procesamiento bioinformático, se utilizarán para analizar las modificaciones en las etapas iniciales de la patología manera con la EA. A continuación se procederá a la validación de las vías alteradas de manera específica en líneas celulares y modelos de ratón. Una vez identificadas, se analizarán las dianas potenciales en modelos experimentales de EA, fundamentalmente en ratones APP/PS1, mediante el uso de variados enfoques terapéuticos en condiciones de asignación al azar. En el primer año se analizarán los siguientes procedimientos de tratamiento:

1. Ensayo de tratamiento hormonal: efectos del estradiol
2. Aclaramiento de β-amiloide y factores tróficos del plexo coroideo
3. Tratamiento con agonistas de receptores cannabinoides CB1 y CB2
4. Tratamiento con eritropoyetina (EPO)

Project 2

Title: BESAD-P: Biomarkers of Early Stages of Alzheimer Disease - Prevention

Principal Investigator: Isidro Ferrer

Aims

The programme is focused on the identification of transcriptome abnormalities at very early stages of AD-related pathology (Braak stage I-II) that may be serve to: 1. increase understanding of early molecular damage of key pathways; 2. identification of putative early biomarkers; and 3. identification of putative targets of therapeutic intervention geared to delay or curb disease progression. For these purposes human post-mortem brains obtained and stored under optimal conditions will be used for epigenetics, genomics, transcriptomics, lipidomics and metabolomics followed by bioinformatics processing will be used to analyze modifications at early stages of AD-related pathology. This will be followed by validation of particular altered pathways in mice models and cell lines. Already identified putative targets will be analyzed in experimental models of AD, mainly APP/PS1 mice, by using varied therapeutic approaches under randomized conditions. The following treatment procedures will be analyzed in the present year:

1. Hormonal treatment assay: effects of estradiol;
2. β-amyloid clearance and trophic factors from choroid plexus;
3. Treatment with CB1 and CB2 cannabinoid receptor agonists;
4. Treatment with erythropoietin (EPO);
5. Treatment with JNK inhibitors;
6. Treatment with TAT-like singular peptide libraries to modify β-amyloid production and tau hiperphosphorylation; and
7. Antiinflammatory therapies: PK11195,

5. Tratamiento con inhibidores de la JNK
6. Tratamiento con colecciones de péptidos singulares de tipo TAT para modificar la producción de β-amiloide y la hiperfosforilación de tau
7. Tratamientos antiinflamatorios: PK11195, un ligando de la proteína translocadora de 18kDa

Todos estos aspectos se realizarán en colaboración con los diferentes socios. Los resultados se seguirán a lo largo del año mediante reuniones y contactos vía correo electrónico. Los resultados y las observaciones al final del primer año se autoevaluarán a fin de actualizar la composición de grupos del proyecto y optimizar la futura investigación. Todos los procedimientos se llevarán a cabo siguiendo las directrices sobre el uso de tejido cerebral humano y productos biológicos para la investigación, así como el uso adecuado de animales durante los procedimientos experimentales.

A. Cerebro humano: Se utilizarán técnicas de epigenética, genómica, transcriptómica y metabolómica seguidas de procesamiento bioinformático para analizar las modificaciones en las etapas iniciales de la EA relacionados con la patología.

1. Detección de las vías moleculares alteradas con implicaciones mecanísticas en las etapas iniciales de la EA.
2. Identificación de posibles marcadores biológicos.
3. Identificación de posibles dianas de intervención terapéutica.
   Grupos participantes: Isidro Ferrer, Eva Carro, Antonio Camins, José Antonio del Río, Guadalupe Mengod, María López de Ceballos y los grupos asociados liderados por Manuel Portero y Reinald Pamplona, y Eulalia Martí.
4. Estudio de la posible correlación de la infección por HSV-1 con las modificaciones observadas en genes

ligand of the translocator protein 18kDa.

All these aspects will be conducted in collaboration with the different partners. Observations and results will be followed along the year by current meetings and email connections. Results and observations at the end of the first year will be auto evaluated in order to actualize group composition of the programme and to optimize future research. All the procedures will be carried out following the guidelines on the use of human brain tissues and biological products for research, and the appropriate utilization of animals for experimental procedures

A. Human brain: Epigenetics, genomics, transcriptomics and metabolomics followed by bioinformatics processing will be used to analyze modifications at early stages of AD-related pathology.

1. Detection of altered molecular pathways with mechanistic implications at early stages of AD;
2. Identification of possible biomarkers;
3. Identification of possible targets of therapeutic intervention.
   Groups involved: Isidro Ferrer, Eva Carro, Antonio Camins, José Antonio del Rio, Guadalupe Mengod, María López de Ceballos and the associate groups lead by Manuel Portero and Reinald Pamplona, and Eulalia Marti.
4. Study of possible correlation of HSV-1 infection with the modifications observed in human genes/proteins/pathways.
   Groups involved: María José Bullido, Isidro Ferrer.

B. Validation of particular altered pathways in mice models and cell lines.

1. Possible mechanisms of PRPc-mediated signaling, amyloid potentiation and tau hyperphosphorylation and amyloid potentiation will be examined in triple

humanos/proteínas/vías de señalización. Grupos participantes: María Jesús Bullido, Isidro Ferrer.

B. Validación de determinadas vías alteradas en líneas celulares y modelos de ratón.

1. Se examinarán posibles mecanismos de señalización mediada por PrPc, potenciación de amiloide e hiperfosforilación de tau en ratones triples transgénicos, con la colaboración de los grupos de José Antonio del Río, Francisco Wandosell e Isidro Ferrer.
2. Se analizará el papel de JNK3 en degeneración en ratones recién generados APP/PS1-JNK0/0 por los grupos de Antonio Camins e Isidro Ferrer.

C. Ensayo de estrategias terapéuticas orientadas a retrasar o reducir la progresión de la EA.

1. Ensayo de tratamiento hormonal: efectos del estradiol, coordinado por Francisco Wandosell.
2. Aclaramiento de β-amiloide y factores tróficos de plexo coroideo, coordinado por Eva Carro,
3. Tratamiento con agonistas de receptores cannabinoides CB1 y CB2, coordinado por Isidro Ferrer.
4. Tratamiento con eritropoyetina (EPO), coordinado por Isidro Ferrer.
5. Tratamiento con inhibidores de JNK, coordinado por Antonio Camins.
6. Tratamiento con colecciones de g-péptidos singulares de tipo TAT para modificar la producción β-amiloide y la hiperphosphorylation de tau, coordinado por José Antonio del Río.
7. Tratamientos antiinflamatorios: PK11195, un ligando de la proteína translocadora de 18kDa, coordinado por María López de Ceballos.

transgenic mice, in collaboration with the groups of José Antonio del Río, Francisco Wandosell and Isidro Ferrer.
2. The role of JNK3 in degeneration will be analyzed in newly generated APP/PS1-JNK0/0 mice by the groups of Anatonio Camins and Isidro Ferrer.

C. Testing therapeutic strategies geared to delaying or reducing AD progression.

1. Hormonal treatment assay: effects of estradiol, coordinated by Francisco Wandosell;
2. β-amyloid clearance and trophic factors from choroid plexus, coordinated by Eva Carro;
3. Treatment with CB1 and CB2 cannabinoid receptor agonists, coordinated by Isidro Ferrer;
4. Treatment with erythropoietin (Epo), coordinated by Isidro Ferrer;
5. Treatment with JNK inhibitors, coordinated by Antonio Camins;
6. Treatment with TAT-like singular g-peptide libraries to modify β-amyloid production and tau hiperphosphorylation, coordinated by José Antonio del Río;
7. Antiinflammatory therapies: PK11195, ligand of the translocator protein 18kDa, coordinated by María López de Ceballos.

During 2011 several experimental approaches have been pursued aimed at better understanding the mechanisms of action involved so we can identify potential biomarkers. The project has been somewhat slow in the beginning due to budgetary problems. However, there have been important multidisciplinary and collaborative work among participants in the project, covering a large part of the objectives. During next year, with the budget adjustments, is expected to finish most of the proposed collaborative work. Published articles and work

Durante el año 2011 se han realizado diversas aproximaciones experimentales encaminadas a conocer mejor los mecanismos de acción implicados y así poder identificar posibles biomarcadores. El proyecto ha tenido cierta lentitud en su inicio por problemas presupuestarios. Sin embargo, se han realizado importantes trabajos multidisciplinarios y colaborativos entre los participantes del proyecto, cubriéndose una gran parte de los objetivos planteados. El próximo año, con los ajustes de presupuesto, se espera poder terminar la mayor parte de trabajo propuesto en colaboración. En la memoria final, se citarán los trabajos publicados y enviados para publicación.

Proyecto 3

Título: Activación glial en el proceso neuroinflamatorio: una potencial diana terapéutica para la enfermedad de Alzheimer

Investigador Principal: Javier Vitorica

Objetivos

El control de la activación glial puede suponer una nueva aproximación terapéutica potencialmente efectiva para retrasar la progresión del Alzheimer. Para validar esta hipótesis proponemos:

1. Analizar la naturaleza de la activación glial (alternativa/clásica) durante la progresión de la AD en muestras post-mortem de pacientes en estados iniciales, moderados y avanzados. Además, y a partir de CSF y suero de pacientes diagnosticados en distintos estadios, se analizarán diversos biomarcadores pro y anti-inflamatorios así como perfil de la respuesta inmune (linfocitos Th1 *vs* Th2) y el estado de oligomerización del Abeta.
2. En segundo lugar, proponemos la generación de nuevos modelos transgénicos en los cuales se modifique la respuesta glial a la deposición de Abeta.

submitted for publication will e included in the project final report.

Project 3

Title: Glial activation in the neuroinflammatory process: a potential therapeutic target for Alzheimer's disease

Principal Investigator: Javier Vitorica

Aims

Controlling glial activation may be a potentially effective new therapeutic approach to slow the progression of Alzheimer's disease. In order to validate this hypothesis we propose:

1. To analyze the nature of glial activation (alternative/classic) during the progression of AD in postmortem samples from patients in early, moderate and advanced stages. In addition, various pro- and anti-inflammatory biomarkers as well as the immune response profile (Th1 vs Th2 lymphocytes) and the oligomerization state of Aβ will be analyzed from CSF and serum samples from patients diagnosed at different stages.
2. Secondly, we propose the generation of new transgenic models in which modify the glial response to Aβ deposition. To modify glial activation, as a first approach, we propose crossing well establisehd AD

Para modificar la activación glial, y como primera aproximación, proponemos el cruce de modelos contrastados de AD con modelos deficientes (*knockout*) o de sobre-expresión condicional (Tetoff) de interleuquinas/señales anti-inflamatorias (IL-4, calcineurina), TNFR1, Fas, Lifeguard y Faim-L. En este sentido, es destacable que poseemos la única licencia en España para el establecimiento y uso de uno de los pocos modelos tgs de Alzheimer que cursa con procesos neurodegenerativos y neuroinflamatorios desde estadios tempranos. En este objetivo también se plantea el tratamiento de los modelos de AD con glatiramero para potenciar la respuesta inmune Th2 en los modelos transgénicos

3. En tercer lugar, se abordará la caracterización fenotípica de los modelos generados, analizando las modificaciones en la activación glial y sus efectos sobre los déficits cognitivos, el metabolismo de APP, placas, neurodegeneración, sinaptotoxicidad y neurogénesis.

Resumen

Durante este año hemos analizado la respuesta glial en muestras de hipocampo de enfermos de Alzheimer. Con el fin de unificar el estudio entre los grupos participantes en el proyecto, las muestras de cDNA y proteínas de los distintos individuos han sido obtenidas en nuestro laboratorio y repartidas a todos los integrantes del estudio. En concreto, hemos analizado 6 controles no enfermos, 12 AD-II y 12 ADV-VI (clasificados según Braak).

Este primer análisis se ha llevado a cabo mediante qPCR y *western blots*. Con respecto a la respuesta neuroinflamatoria, hemos analizado la activación glial (expresión de GFAP, CD11b e IBA1), la diferenciación microglial (Arg-1, CH3L1 y L2, TNF-alpha, FASL, TRAIL, iNOS), la presencia

models with models deficient (knockout) or conditionally (Tetoff) overexpressing interleukins/anti-inflammatory signals (IL-4, calcineurin), TNFR1, Fas-L Lifeguard and Faim-L. In this regard it is noteworthy that we have the only license in Spain for the establishment and use of one of the few transgenic AD models showing neurodegenerative and neuroinflammatory processes from early stages. This aim also considers the treatment of AD models with glatiramer to estimulate the Th2 immune response in transgenic models.

3. Third, the phenotypic characterization of the generated models will addressed, analyzing the changes in glial activation and its effects on cognitive deficits, APP metabolism, plaque deposition, neurodegeneration, synaptotoxicity and neurogenesis.

Summary

During this year we have analyzed the glial response in hippocampal samples from Alzheimer patients. In order to unify the study between the groups participating in the project, cDNA and protein samples of the different individuals have been extracted in our laboratory and distributed to all participants of the study. Specifically, we have analyzed 6 healthy controls, 12 AD-II and 12 ADV-VI (according to Braak staging).

This first analysis was carried out by qPCR and Western blots. With regard to the neuroinflammatory response, we analyzed the glial activation (expression of GFAP, CD11b and IBA1) microglial differentiation (Arg-1, CH3L1 and L2, TNF-alpha, FASL, TRAIL, iNOS), the presence of dendritic cells (CD11c), T lymphocyte infiltration (CD3), and the adaptive response (IL-4, IL12, IL-23). On the other hand, the possible effect of disease progression on the neuronal

de células dendríticas (CD11c), la infiltración de linfocitos T (CD3), la respuesta adaptativa (IL-4, IL12, IL-23). Por otra parte, también se ha analizado (en las mismas muestras) el posible efecto de la evolución de la patología sobre la expresión neuronal de proteínas antagonistas de los receptores de muerte (FAIM-L, *Life Guard*, FLIP-L) y los receptores glutamatérgicos tipo AMPA.

Como resumen de los datos más relevantes, nuestros resultados indican la existencia de la activación glial (microglía y astroglía) desde los primeros estadios de la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, en ADII, la diferenciación de la microglía muestra una respuesta inflamatoria alternativa, caracterizada por la expresión de marcadores alternativos (ARG-1, CH3L1 y L2) y la ausencia de clásicos (TNF-alpha, FASL, TRAIL). Por otra parte, en este estadio inicial, no observamos cambios en la expresión de los antagonistas de los receptores de muerte neuronales. Estos datos indican que la activación microglial no parece ser la causa, o estar implicada, en la etiología de la enfermedad de Alzheimer.

Sin embargo, en estadios tardíos, ADV-ADVI, predomina el estado de activación clásico, con la expresión de citoquinas potencialmente citotóxicas (TNF-alpha, FASL). Estas citoquinas actúan, entre otros, sobre los receptores de muerte tipo TNFR1, FAS y DR5. En paralelo con lo observado en la expresión de citoquinas, también detectamos una disminución en la expresión de antagonistas funcionales de dichos receptores en estos estadios tardíos.

Por otra parte nuestros resultados demuestran la infiltración de linfocitos T en el parénquima hipocampal. Con respecto a la polarización de dichos lifocitos T, en los pacientes de Alzheimer predomina el estado Th1, caracterizado por la expresión de IL-12 e IFN-gamma. Es relevante destacar que no hemos sido capaces de detectar IL-4 a pesar de pre-amplificar las muestras.

Aunque aún no conocemos el alcance o la relevancia de este dato. Sin embargo, es

expression of antagonists of death protein receptors (FAIM-L, Life Guard, FLIP-L) and AMPA-type glutamatergic receptors has also been analyzed (in the same samples).

To summarize the most relevant data, our results indicate the existence of glial activation (microglia and astroglia) from the early stages of Alzheimer's disease. However, in ADII, microglial differentiation shows an alternative inflammatory response, characterized by the expression of surrogate markers (ARG-1, CH3L1 and L2) and the absence of classical ones (TNF-alpha, FASL, TRAIL). Moreover, at this early stage, we observed no change in expression of the antagonists of neuronal death receptors. These data indicate that microglial activation does not seem to be the cause, or be involved in, the etiology of Alzheimer's disease.

However, in later stages, ADV-ADVI, the classical activation state is predominant, with expression of potentially cytotoxic cytokines (TNF-alpha, FASL). These cytokines act, among others, on the TNFR1-, FAS- and DR5-type death receptors,. In parallel with that observed in the expression of cytokines, we also detected a decrease in expression of functional antagonists of these receptors in those later stages.

Furthermore our results demonstrate the infiltration of T cells in the hippocampal parenchyma. Regarding polarization of said T lymphocytes, the Th1 state predominates in Alzheimer patients, characterized by the expression of IL-12 and IFN-gamma. It is important to stress that we have not been able to detect IL-4 despite of pre-amplifyinf the samples.

Although we do not yet know the extent or significance of this finding. However, it is remarkable that the polarization of T cells into Th1 is characteristic of pro-inflammatory responses observed in other neurodegenerative diseases such as multiple sclerosis. Also noteworthy is that if indeed the Th1 observed in ADV-VI, have an active involvement in

destacable que la polarización de las células T hacia Th1 es característica de las respuestas pro-inflamatorias observadas en otras patologías neurodegenerativas, como la esclerosis múltiple. También es destacable que si, efectivamente, los Th1 observados en ADV-VI, tienen una implicación activa en la muerte neuronal observada en el Alzheimer, esta respuesta citotóxica podría ser modulable mediante procesos de inmunización con adyuvantes Th2, como el acetato de glatiramero.

En conjunto, los resultados obtenidos hasta el momento indican que, en estadios tempranos, la respuesta microglial podría desempeñar un papel neuroprotector. Sin embargo, en estadios avanzados de la enfermedad, la microglía podría desempeñar un papel citotóxico para las neuronas. Este hecho, unido a la presencia de una respuesta adaptativa proinflamatoria y a la disminución de los antagonistas funcionales de los receptores de muerte neuronal, indican que la respuesta microglial podría estar mediando los procesos neurodegenerativos observada en la enfermedad de Alzheimer. En consecuencia, aunque la activación microglial no parece estar implicada en la etiología del Alzheimer, sí podría desempeñar un papel relevante en el desarrollo de la demencia asociada a esta patología.

Por último en este apartado, hemos comenzado la determinación, en las muestras humanas, de las posibles especies de Abeta implicadas en la respuesta microglial citotóxica observada en ADV-VI. De los primeros ensayos realizados, a falta de confirmación mediante otras aproximaciones experimentales, se puede concluir que la presencia de formas oligoméricas de Abeta, Abeta53 y/o Abeta56, presentan una muy buena correlación con la expresión de los marcadores citotóxicos. A este respecto, se han solicitado nuevas muestras de AD para inmunopurificar las distintas formas oligoméricas solubles de dichos pacientes.

neuronal death observed in AD, the cytotoxic response could be modulated by processes of immunization with Th2 adjuvants, such as glatiramer acetate.

Overall, the results obtained so far indicate that, in early stages, the microglial response could play a neuroprotective role. However, in advanced stages of disease, microglia could have a cytotoxic effect on neurons. This fact, coupled with the presence of an pro-inflammatory adaptive response and the decreased functional antagonists of neuronal death receptors, indicate that the microglial response could be mediating the neurodegenerative process observed in Alzheimer's disease. Consequently, although microglial activation does not seem to be involved in the etiology of Alzheimer's, could play a role in the progression of dementia associated with this disease.

Finally in this section, we have begun identifying, in human samples, the Aβ species possibly involved in the microglial cytotoxic response observed in ADV-VI. From the first tests performed, in the absence of confirmation by other experimental approaches, we can conclude that the presence of oligomeric forms of Aβ, Aβ53 and/or Aβ56, show a very good correlation with the expression of cytotoxic markers. In this regard, new samples have been requested to immunopurify the various oligomeric soluble forms of these patients.

Proyecto 4

Título: Neuroprotección en la enfermedad de Huntington

Investigador Principal: Justo García de Yébenes

Introducción

Existe un gran interés por el desarrollo de terapias neuroprotectoras en la enfermedad de Huntington (HD) y diferentes estrategias se encuentran actualmente en proceso de evaluación, desde la inhibición de la transcripción de la huntingtina mutante mediante oligonucleótidos anti-sentido selectivos hasta el trasplante de células madre como sustratos metabólicos alternativos de alta.

También existe información acerca de la participación de los cannabinoides en la patogénesis de la HD y como mediadores putativos de la respuesta terapéutica.

Métodos

Ensayo clínico de fase II, aleatorizado, doble ciego, estudio cruzado sobre los efectos de Sativex en los parámetros clínicos y biomarcadores.

Resultados

Han sido seleccionados correctamente 26 pacientes y 25 de ellos asignados aleatoriamente a los grupos de placebo o compuesto activo (Sativex). Uno de los pacientes seleccionados presentó enfermedad de la vesícula biliar justo antes de la asignación y que requería cirugía en el plazo de tres meses, una complicación que quisimos evitar en nuestro estudio.

Una vez asignados aleatoriamente, todos los pacientes pasaron la visita 2, cuatro semanas después de la iniciación del tratamiento. No hubo eventos adversos serios y la mayoría de los pacientes fueron capaces de tolerar las dosis máximas consideradas en el estudio. Algunos de los pacientes mostraron menor ansiedad, mejora

Project 4

Title: Neuroprotection in Huntington's disease

Principal Investigator: Justo García de Yébenes

Introduction

There is a great interest in developing neuroprotective therapies in Huntington's disease (HD) and different strategies are currently under evaluation from inhibition of transcription of mutant huntingtin by selective antisense oligonucleotides and transplantation of stem cells to alternative high energy alternative metabolic substrates.

There is also information about involvement of cannabinoids in the pathogenesis of HD and as putative mediators of the therapeutic response.

Methods

Clinical trial phase II, randomized, double blind cross over study on the effect of Sativex on clinical scores and biomarkers.

Results

Twenty six patients have been successfully screened and 7 of the randomized. Twenty five patients were successfully randomized to placebo or active compound (Sativex). There was one screening failure because one of the patients had gall bladder disease before randomization and he was supposed to go to surgery in the period of three months, a complication which we did not like in our study.

Following randomization all patients passed visit 2, for weeks after the initiation of the treatment. There were no serious adverse events and the majority of the patients were able to tolerate the maximal doses considered in the study. Some of the patients referred less anxiety, improvement of sleep and some of them showed important improvement of the UHDRS motor scores.

Visit 3, end of the first phase of treatment took place from December 28 to January 17. The first

del sueño y algunos de ellos mostraron una mejoría importante de la puntuación en la escala motora UHDRS.

La visita 3, al final de la primera fase del tratamiento, se llevó a cabo a partir del 28 de diciembre 28 hasta el 17 de enero. Los 25 pacientes asignados al azar completaron con éxito la primera fase del estudio. Uno de estos pacientes se retiró del estudio en esta visita y rechazó continuar con el estudio y realizar las pruebas clínicas programadas en esta visita, incluyendo análisis de sangre, punción lumbar y biopsias de piel.

Otro paciente, que continúa en el estudio, no se sometió a la punción lumbar porque tenía un tatuaje extenso sobre el área de la piel del procedimiento, lo que aumentaba el riesgo de la meningitis inducida por macrófagos.

Veinticuatro pacientes iniciaron la segunda fase del estudio en la visita 4, después de un periodo de lavado de 4 semanas. En la visita 5, después de 4 semanas de tratamiento con la segunda medicación, e incluso antes a través de llamadas telefónicas a los miembros del equipo de investigación, algunos de los pacientes se quejaron de "mal gusto" de la medicación del ensayo. Se revisó la temperatura de la medicina durante el transporte y almacenamiento y comprobó que era normal. Además, algunos pacientes, que habían sentido una mejora con la primera medicación, se quejaron de un empeoramiento del movimiento anormal, así como aumento de la irritabilidad. Hasta ahora, ningún otro paciente se ha retirado del estudio.

La última visita durante el tratamiento activo está previsto que se celebre entre el 15 de abril y el 8 de mayo. Posteriormente hay un período de 4 semanas de medicación para seguimiento y estaremos en condiciones de evaluar la efectividad y seguridad de la medicación

phase of the study was successfully completed by 25 randomized patients. One of this patients withdrew from the study at this visit and rejected to continue the study and to have the clinical tests scheduled at this visit, including blood analysis, spinal tap and skin biopsies.

Another patient, who continues in the study, did not have spinal tap because she had an extensive tattoo over the skin area of the procedure, what increases the risk of macrophage induced meningitis.

Twenty four patients initiated the second phase of the study at visit 4, after a 4 week wash out period. At visit 5, after 4 weeks of treatment with the second medication, and earlier through phone calls to members of the research team, some of the patients complained of "bad taste" of the trial medication. The temperature of the medication during transport and storage were checked and found to be normal. In addition, some patients, who felt they were improved by the first medication, complained of worsening of abnormal movement as well as increased irritability. Up to now no further patient withdrew from the study.

The last visit during the active treatment is supposed to take place from April 15 to May 8. After that there is a medication free 4 weeks period for follow up and we will be in a position to evaluate the effectiveness and safety of the medication

Conclusiones

Aunque no disponemos aún de datos sobre eficacia, sí parece demostrada la seguridad de Sativex en pacientes con enfermedad de Huntington.

Conclusions

Though we do not have yet data on efficacy it looks that safety of Sativex in patients with Huntington's disease is proven.

Referencias / References

- Carroll JB, Warby SC, Southwell AL, Doty CN, Greenlee S, Skotte N, et al. Potent and Selective Antisense Oligonucleotides Targeting Single-Nucleotide Polymorphisms in the Huntington Disease Gene / Allele-Specific Silencing of Mutant Huntingtin. Mol Ther. 2011 Oct 4. doi: 10.1038/mt.2011.201. Epub ahead of print
- Jiang Y, Lv H, Huang S, Tan H, Zhang Y, Li H. Bone marrow mesenchymal stem cells can improve the motor function of a Huntington's disease rat model. Neurol Res. 2011 Apr;33(3):331-7.
- Ruskin DN, Ross JL, Kawamura M Jr, Ruiz TL, Geiger JD, Masino SA. A ketogenic diet delays weight loss and does not impair working memory or motor function in the R6/2 1J mouse model of Huntington's disease. Physiol Behav. 2011 Jul 6;103(5):501-7. Epub 2011 Apr 9
- Blázquez C, Chiarlone A, Sagredo O, Aguado T, Pazos MR, Resel E, et al. Loss of striatal type 1 cannabinoid receptors is a key pathogenic factor in Huntington's disease. Brain. 2011 Jan;134(Pt 1):119-36. Epub 2010 Oct 7.
- Casteels C, Vandeputte C, Rangarajan JR, Dresselaers T, Riess O, Bormans G, et al. Metabolic and type 1 cannabinoid receptor imaging of a transgenic rat model in the early phase of Huntington disease. Exp Neurol. 2011 Jun;229(2):440-9. Epub 2011 Mar 31.
- Mievis S, Blum D, Ledent C. Worsening of Huntington disease phenotype in CB1 receptor knockout mice. Neurobiol Dis. 2011 Jun;42(3):524-9. Epub 2011 Mar 22.

Proyecto 5

Título: Generación de un modelo neuronal dopaminérgico a partir de células madre pluripotentes inducidas de pacientes con enfermedad de Parkinson asociada a mutaciones en el gen LRRK2

Investigador Principal: Eduardo Tolosa

Resumen

Los mecanismos patogénicos que conducen a la neurodegeneración en la enfermedad de Parkinson (EP) no se conocen bien, ya que los modelos experimentales disponibles de EP no recapitulan las principales características neuropatológicas de la enfermedad. En particular,

Project 5

Title: Generating a model dopaminergic neurons from induced pluripotent stem cells from patients with Parkinson's disease associated with mutations in the gene LRRK2

Principal Investigator: Eduardo Tolosa

Summary

The pathogenic mechanisms that lead to neurodegeneration in Parkinson's disease (PD) are not well understood, since current experimental PD models do not recapitulate key neuropathological features of the disease. In particular, the special susceptibility of dopaminergic neurons (DAn) to

la especial susceptibilidad de las neuronas dopaminérgicas (DAn) a la neurodegeneración y la naturaleza progresiva de este proceso durante la enfermedad, junto con la presencia de cuerpos de Lewy, han demostrado ser especialmente difíciles de reproducir en modelos animales de la enfermedad de Parkinson. La aparición de la tecnología de células madre pluripotentes inducidas (iPSC) ha hecho posible reprogramar las células somáticas humanas hacia la pluripotencia, lo que permite la generación de iPSC específicas de enfermedad. En este proyecto, se han generado líneas de iPSC de 7 pacientes con EP idiopática (ID-DP), 4 pacientes con enfermedad de Parkinson familiar asociados a la mutación G2019S en el gen de la quinasa 2 con repeticiones ricas en leucina (LRRK2), y 4 individuos sanos del mismo sexo y con edades similares (Ctrl). Se establecieron cultivos primarios de queratinocitos epidérmicos y fibroblastos dérmicos de todos los individuos, y se utilizaron para la reprogramación en el pase 2-4. Se utilizaron vectores retrovirales para la expresión de Oct4, Klf4, y Sox2 y así generar 2-6 líneas independientes iPSC por individuo, para un total de 50 líneas de iPSC. De ellas, 2 líneas por paciente se caracterizaron a fondo y parecen estar totalmente reprogramadas para la pluripotencia. Los resultados hasta ahora muestran que, durante largo tiempo de cultivo, DAn diferenciadas tanto de ID-DP- como de LRRK2-PD-IPSC mostraron alteraciones morfológicas, incluyendo un número reducido de neuritas y arborización de neuritas y la acumulación de vacuolas autofágicas, que no eran evidentes en DAn diferenciadas de Ctrl-iPSC. La subsecuente inducción de autofagia y/o inhibición de la proteólisis lisosomal exacerbó en gran medida las alteraciones morfológicas de las DAn, lo que indica que el proceso de autofagia en DAn provenientes de ID-DP y LRRK2-PD-iPSC se encuentra comprometido. Nuestros resultados también muestran que las células DAn de LRRK2-PD-iPSC, pero no los de ID-DP-o Ctrl-IPSC, exhiben acumulación de α-sinucleína *in vitro*.

neurodegeneration and the progressive nature of this process in PD, together with the presence of Lewy bodies, have proven especially difficult to model in animal models of PD. The advent of induced pluripotent stem cell (iPSC) technology has made it possible to reprogram human somatic cells to pluripotency, thus enabling the generation of disease-specific iPSC. In this project, we have generated iPSC lines from 7 patients with idiopathic PD (ID-PD), 4 patients with familial PD associated to the G2019S mutation in the Leucine-Rich Repeat Kinase 2 (LRRK2) gene (LRRK2-PD), and 4 age- and sex-matched healthy individuals (Ctrl). Primary cultures of epidermal keratinocytes and dermal fibroblasts were established from all individuals, and were used for reprogramming at passage 2-4. We used retroviral delivery of OCT4, KLF4, and SOX2 to generate 2-6 independent iPSC lines per individual, totaling 50 iPSC lines. Of these, 2 lines per patient were thoroughly characterized and shown to be fully reprogrammed to pluripotency. Our results so far show that, over long-time culture, DAn differentiated from either ID-PD- or LRRK2-PD-iPSC showed morphological alterations, including reduced numbers of neurites and neurite arborization, and accumulation of autophagic vacuoles, which were not evident in DAn differentiated from Ctrl-iPSC. Further induction of autophagy and/or inhibition of lysosomal proteolysis greatly exacerbated the DAn morphological alterations, indicating autophagic compromise in DAn from ID-PD- and LRRK2-PD-iPSC. Our results also show that DAn from LRRK2-PD-iPSC, but not those from ID-PD- or Ctrl-IPSC, display α-synuclein accumulation in vitro.

Aims

1. To generate iPSCs from fibroblasts obtained from skin biopsies of patients with LRRK2-associated PD, asymptomatic carriers of the

Objetivos

1. Generar iPSCs a partir de fibroblastos obtenidos de biopsias de piel de pacientes con EP asociada a LRRK2, portadores asintomáticos de la mutación G2019S en LRRK2, pacientes de EP idiopático y sujetos sanos.
2. Diferenciar las iPSCs derivadas de fibroblastos en neuronas DA mesencefálicas.
3. Caracterizar bioquímicamente las neuronas DA derivadas de iPSCs para estudiar su potencial como modelo novel *in vitro* de EP asociada a LRRK2 hipotetizando que éstas exhibirán las características patogénicas de la EP asociada a LRRK2 y pueden representar un nuevo modelo de EP *in vitro*.
4. Generar co-cultivos de neuronas DA derivadas de iPSCs y astrocitos para estudiar el papel del entorno celular en la diferenciación dopaminérgica.
5. Caracterizar funcionalmente las propiedades neuroquímicas y electrofisiológicas de las neuronas DA derivadas de iPSCs mediante técnicas amperométricas y de *patch clamp*.
6. Caracterizar el perfil proteómico tanto de los fibroblastos como de las neuronas DA derivadas de iPSCs para identificar las cascadas de señalización en las que participa LRRK2, así como nuevos sustratos e interactores de la proteína.
7. Determinar la influencia *in vivo* del entorno en la diferenciación de las neuronas DA derivadas de iPSCs estableciendo un modelo de trasplante celular en el núcleo estriado de ratones para estudiar supervivencia y diferenciación celular.
8. Estudiar el papel del trasplante de neuronas DA derivadas de iPSCs en la recuperación funcional de modelos animales de EP.

Resultados

En general, nuestros estudios demuestran el potencial de la tecnología basada en iPSC para modelar experimentalmente los mecanismos patogénicos de enfermedades neurodegenerativas de aparición tardía como la

G2019S mutation in LRRK2, idiopathic PD patients and healthy subjects.
2. To differentiate fibroblast-derived iPSCs into mesencephalic DA neurons.
3. To biochemically characterize iPSCs-derived DA neurons to study its potential as a novel in vitro model of LRRK2-associated PD hypothesizing that they would exhibit the LRRK2-associated PD pathogenesis features and thus may represent a new model of PD in vitro.
4. To generate iPSC-derived DA neurons and astrocytes co-cultures to study the role of the cellular environment in dopaminergic differentiation.
5. To functionally characterize neurochemical and electrophysiological properties of iPSC-derived DA neurons by amperometric and patch clamp techniques.
6. To characterize the proteomic profile of both fibroblasts and iPSC-derived DA neurons to identify the signaling cascades in which LRRK2 is involved as well as new protein substrates and binding partners.
7. To determine the in vivo influence of the environment into iPSC-derived DA neurons differentiation by establishing a model of cell transplantation in the striatum of mice to study survival and differentiation.
8. To study the role of iPSC-derived DA neurons transplantation in functional recovery in animal models of PD.

Results

Overall, our studies demonstrate the potential of iPSC-based technology to experimentally model the pathogenic mechanisms of late-onset neurodegenerative diseases such as PD. Not only did we find PD pathology related phenotypes in long-term cultures of DAn representing monogenic forms of PD, but also in those from patients of idiopathic PD. This critical point indicates that the cause for the increased susceptibility of ID-PD-derived DAn to undergo degeneration in vitro after long-

enfermedad de Parkinson. No sólo encontramos fenotipos relacionados con la patología de la EP en cultivos a largo plazo de DAn que representan formas monogénicas de la EP, sino también en aquéllos de pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática. Este punto crítico indica que la causa de la mayor susceptibilidad de las DAn derivadas ID-DP a sufrir degeneración *in vitro* después de largo tiempo en cultivo, aunque compleja, está codificada en el genoma de ID-DP pacientes, o por lo menos de aquellos examinados en nuestro estudio. Nuestro modelo de EP basado en iPSC debería por tanto contribuir a la investigación de los mecanismos patogénicos que subyacen a la neurodegeneración en la EP.

Proyecto 6

Título: Consorcio para generar una base de datos común cuya finalidad es implementar la investigación clínica y básica en enfermedades neuromusculares

Investigador Principal: Isabel Illa

Resumen

Este proyecto integra a una masa crítica de investigadores en enfermedades neuromusculares de 7 comunidades autónomas de nuestro país, que pertenecen a 6 grupos de CIBERNED, 1 grupo CIBERER y 6 grupos asociados. La finalidad del proyecto es crear una red con el fin de realizar investigación traslacional y ensayos terapéuticos en este grupo de enfermedades. Se proyecta por lo tanto coordinar tanto las iniciativas de investigación clínica como básica. En la clínica se pretende coordinar, unificar y validar métodos de diagnóstico y de valoración cuantitativa de la afectación neuromuscular, diseñar algoritmos y realizar estudios terapéuticos prospectivos. En cuanto a la investigación básica se quieren

time culture, albeit complex, is encoded in the genome of ID-PD patients, or at least of those tested in our study. Our iPSC-based PD model should thus help investigating the pathogenic mechanisms that underlie PD neurodegeneration.

Project 6

Title: Consortium to build a common database aimed at implementing clinical and basic research in neuromuscular diseases

Principal Investigator: Isabel Illa

Summary

This project integrates a critical mass of researchers in neuromuscular diseases in 7 regions of our country, belonging to 6 CIBERNED groups, 1 CIBERER group and 6 associated groups. The project aims to create a collaborative network to conduct translational research and therapeutic trials in this group of diseases. Therefore is projected to coordinate both clinical and basic research efforts. At the clinical level intends to coordinate, standardize and validate diagnostic methods and quantitative assessment of neuromuscular impairment, as well as to design algorithms and prospective therapeutic studies. As for basic research, it is intended to implement the techniques of gene and protein analysis (genomics, functional genomics, proteomics) of different pathologies with the

implementar las técnicas de análisis de genes y proteínas (genómica, genómica funcional, proteómica) de diferentes patologías con la pretensión de encontrar bio-marcadores y de conocer los mecanismos moleculares de estas enfermedades, imprescindibles para emprender su tratamiento.

La frecuencia relativamente baja de cada uno de los grupos específicos de enfermedades dentro del grupo global de la patología neuromuscular es uno de los principales retos de este campo de la Neurología.

La primera acción ha sido el diseño y mantenimiento de una base de datos clínicos así como de exploraciones complementarias, tejidos y muestras biológicas de los pacientes que nos debe permitir disponer, considerando quien integra este proyecto, del 80-90% de los enfermos del país. El modelo que proponemos debe lograr establecer un flujo de información importantísimo entre los profesionales implicados en esta patología que, trabajando coordinadamente, desarrollemos estudios de excelencia.

Para cumplir con la finalidad de este proyecto, cada grupo se responsabiliza de un aspecto concreto en las siguientes patologias: ELA, neuropatias genéticamente determinadas, Duchenne y otras distrofias musculares proximales y distales, y neuropatías y otras patologías de origen disinmune. Además, se registran los materiales biológicos disponibles para investigar (biopsias, sueros, LCR, ADN,etc.).

El registro además, nos permitirá realizar un esbozo de la distribución de las diferentes patologías en el territorio nacional, lo cual es importantísimo para la planificación sanitaria de las enfermedades neuromusculares.

Hospitales participantes en el proyecto:

- Hospital 12 Octubre (Madrid)
- Hospital Clínico de Madrid
- Hospital de Bellvitge (Barcelona)

aim of finding biomarkers and understanding the molecular mechanisms of these diseases, which are essential to undertake their treatment.

The relatively low frequency of each disease-specific groups within the overall group of neuromuscular pathology is one of the main challenges in the field of neurology.

The first action has been designing and maintaining a database of clinical data and complementary examinations, tissues and biological samples of patients that should enable us to have, considering who is part of this project, to cover 80-90% of patients in the country. The model we propose should be able to establish a highly significant flow of information among professionals involved in this pathology that, working coordinately, will perform research of excellence.

To fulfill the purpose of this project, each group is responsible for a particular aspect in the following pathologies: ELA, genetically-determined neuropathies, Duchenne and other proximal and distal muscular dystrophies, as well as neuropathies and other diseases of disinmune origin. In addition, available biological materials for research (biopsies, serum, CSF, DNA, etc.) will be registered.

This registry will also enables us to provide an outline of the distribution of different diseases in the country, a key element for health planning into neuromuscular diseases.

Hospitals participating in the project

- 12 Octubre Hospital (Madrid)
- Clinical Hospital of Madrid
- Hospital of Bellvitge (Barcelona)
- Santa Creu i Sant Pau Hospital (Barcelona)
- Hospital of Santiago (Santiago de Compostela)
- Donostia Hospital (San Sebastian)
- Germans Trias i Pujol Hospital (Barcelona)
- Gregorio Marañón Hospital (Madrid)
- La Fe Hospital (Valencia)
- Marqués de Valdecilla Hospital (Santander)
- Vigo Moixero Hospital (Vigo)

- Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Barcelona)
- Hospital de Santiago (Santiago de Compostela)
- Hospital Donostia (San Sebastián)
- Hospital Germans Trias i Pujol (Barcelona)
- Hospital Gregorio Marañón (Madrid)
- Hospital La Fe (Valencia)
- Hospital Marqués de Valdecilla (Santander)
- Hospital Moixero de Vigo (Vigo)
- Hospital Virgen del Rocio (Sevilla)
- Hospital Vall d'Hebrón (Barcelona)

Elaboración de las Bases de Datos

Las diferentes bases se han elaborado por consenso de grupos de investigadores expertos en cada tema. El trabajo se ha consensuado en reuniones de trabajos, presenciales o telefónicas y finalmente se han aprobado por consenso de todos los participantes en el proyecto. *Reuniones presenciales*: Septiembre 2010. Constitución de la estructura y responsables de cada área. Diciembre 2010, Abril 2011, Junio 2011, Noviembre 2011, Diciembre 2011. Distribución de los proyectos de investigación a partir de las bases de datos. *Multiconferencias telefónicas*: Marzo 2011 y Noviembre 2011.

Las bases operativas a lo largo de 2011 han sido:

- Bases de datos Miastenia Gravis.
- Bases de Datos Neuropatías Hereditaria.
- Bases de Datos esclerosis lateral amiotrófica (ELA).

Actividades programadas para 2012

- Bases de Datos Distrofias Musculares.
- Bases de Datos CIDP.
- La gestora del proyecto se dedicará durante los meses de abril y mayo a visitar los Hospitales participantes en el proyecto para realizar una primera inspección y control de los datos introducidos con el fin de validar la autenticidad de los datos incluidos en cada base de datos.
- Virgen del Rocío Hospital (Sevilla)
- Vall d'Hebron Hospital (Barcelona)

Development of Databases

Different databases have been developed by consensus of expert research groups in each subject. This was discussed in meetings in person or by teleconference and finally adopted by consensus of all participants in the project. *Face meetings*: September 2010. Constitution of the structure and charge of each area. December 2010, April 2011, June 2011, November 2011, December 2011. Distribution of research projects from the databases. *Conference calls*: March 2011 and November 2011.

Operational bases throughout 2011 have been:

- Myasthenia Gravis Databases.
- Hereditary Neuropathies Databases.
- Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) Databases.

Activities scheduled for 2012

- Muscular Dystrophies Databases.
- CIDP Databases.
- The project manager will be dedicated during the months of April and May to visit the hospitals participating in the project for an initial inspection and control of data entered in order to validate the authenticity of the data included in each database.
- Develop research projects that investigators have committed to carry out based on the information contained in the databases.
- Organization of meetings and/or conference calls for the different working groups to facilitate groups work and the achievement of their objectives.

Publications related to the project

- Guidelines for molecular diagnosis in Charcot-Marie-Tooth disease. Berciano J, Sevilla T,

- Se desarrollarán los proyectos de investigación que los investigadores se han comprometido a realizar partiendo de la información incluida en las bases.
- Organización de reuniones y/o multiconferencias telefónicas, para los diferentes grupos de trabajo, que faciliten el trabajo de los grupos y la consecución de sus proyectos.

Publicaciones relacionadas con el proyecto

- Guía diagnóstica en el paciente con enfermedad de Charcot-Marie-Tooth. Berciano J, Sevilla T, Casasnovas C, Sivera R, Vílchez JJ, Infante J, Ramón C, Pelayo-Negro AL, Illa I. Neurologia 2011.
- Myasthenia Gravis Database: A multicenter spanish project.
- Conference: 12 International Conference on Myasthenia Gravis and Related Disorders. May 21-23, 2012.
- C9ORF72 en ELA. "THE C9ORF72 REPEAT EXPANSION IN A LARGE COHORT OF PATIENTS WITH AMYOTRHOPHIC LATERAL SCLEROSIS FROM SPAIN: FREQUENCY AND CLINICAL FEATURES." (en elaboración).

Proyecto 7

Título: El factor de transcripción Nrf2 como nueva diana terapéutica para la enfermedad de Parkinson

Investigador principal: Antonio Cuadrado

Grupos Participantes

- Isabel Fariñas Gómez. CIBERNED. Departamento de Biología Celular, Universidad de Valencia.
- María Trinidad Herrero Ezquerro. CIBERNED. Departamento Anatomía Humana y Psicobiología. Facultad de Medicina. Campus Espinardo. Universidad de Murcia.
- José Manuel Fuentes Rodríguez. CIBERNED.

Casasnovas C, Sivera R, Vilchez JJ, Infante J, Ramon C, Pelayo-Black AL, Illa I. Neurology 2011.

- Myasthenia Gravis Database: A Multicenter spanish project.
- Conference: 12th International Conference on *Myasthenia Gravis* and Related Disorders. May 21-23, 2012.
- C9ORF72 in ALS. "REPEAT EXPANSION IN THE C9ORF72 A LARGE COHORT OF PATIENTS WITH LATERAL SCLEROSIS AMYOTRHOPHIC FROM SPAIN: CLINICAL FEATURES AND FREQUENCY." (in preparation).

Project 7

Title: The transcription factor Nrf2 as a new therapeutic target for Parkinson's disease

Principal Investigator: Antonio Cuadrado

Participating Groups

- Isabel Fariñas Gómez. CIBERNED. Department of Cell Biology, University of Valencia.
- María Trinidad Herrero Ezquerro. CIBERNED. Department of Human Anatomy and Psychobiology. Faculty of Medicine. Espinardo Campus. University of Murcia.
- José Manuel Fuentes Rodríguez. CIBERNED. Biochemistry Department. E.U. Nursing. Extremadura University. Avda Universidad s/n.

Departamento Bioquímica. E.U. Enfermería. Universidad Extremadura. Avda. Universidad s/n.
- Jordi Pérez Tur. CIBERNED. Unidad de Genética Molecular. Instituto de Medicina de Valencia-CSIC.

Resumen

El estrés oxidativo es una característica invariable de la enfermedad de Parkinson (EP) idiopática y posiblemente participa en el desarrollo de sus manifestaciones anatomopatológicas. En este proyecto se está realizando un estudio multidisciplinario con un enfoque traslacional básico-clínico en torno a una nueva diana molecular, el factor de transcripción Nrf2 (*NF-E2 related factor 2*). Esta proteína regula la expresión de más de 100 genes implicados en destoxificación y defensa antioxidante. Entre estos genes destacan los que codifican para hemo oxigenasa-1 (HO-1), NAD(P)H quinona oxidorreductasa (NQO1) y enzimas implicadas en la síntesis y utilización de glutatión (glutatión-S transferasa, γ-glutamyl-cysteina ligasa, glutatión peroxidasa, etc.). La caracterización del papel que juega Nrf2, guardián de la homeostasis redox celular, en la progresión de la EP es actualmente un aspecto muy poco explorado y sin embargo de gran trascendencia por suponer una nueva diana terapéutica para frenar la progresión de esta enfermedad.

Por tratarse de un estudio multidisciplinario y traslacional, con objetivos básicos y clínicos la metodología empleada abarca técnicas moleculares de diagnóstico genético en muestras humanas de DNA, caracterización bioquímica y molecular, cultivos celulares, varios modelos animales de EP y de discinesias en ratón y primates no humanos (*Macaca fascicularis*), estudios anatomopatológicos en biopsias *postmortem* de pacientes, técnicas analíticas de bioquímica en sangre de voluntarios sanos y pacientes de EP, seguimiento clínico y de

- Jordi Pérez Tur. CIBERNED. Molecular Genetics Unit. Institute of Medicine of Valencia-CSIC.

Summary

Oxidative stress is an invariable feature of idiopathic Parkinson's disease (PD) and possibly participates in the development of its pathological manifestations. In this project we are conducting a multidisciplinary study with a translational basic-clinical approach around a new molecular target, the transcription factor Nrf2 (NF-E2 related factor 2). This protein regulates the expression of more than 100 genes involved in detoxification and antioxidant defense. These genes include those encoding heme oxygenase-1 (HO-1), NAD (P) H quinone oxidoreductase (NQO1) and enzymes involved in synthesis and utilization of glutathione (glutathione-S transferase, γ-glutamyl-cysteine ligase , glutathione peroxidase, etc). The characterization of the role of Nrf2, guardian of cellular redox homeostasis, in the progression of PD is currently a very little explored aspect, yet of great importance because it might be a new therapeutic target for slowing the progression of this disease.

Being a multidisciplinary and translational study, with basic and clinical objectives, the methodology includes molecular techniques of genetic diagnosis in human samples of DNA, biochemistry and molecular characterization, cell cultures, several animal models of PD and dyskinesias in mice and nonhuman primates human (*Macaca fascicularis*), postmortem pathological studies in biopsies of patients, biochemical analytical techniques in blood from healthy volunteers and PD patients, clinical and imaging follow-up, etc. Animals include both null mutant mouse strains (for Nrf2, α-SYN) or overexpression transgenic (TH-human α-Syn) as well as mice and monkeys treated with parkinsonian drugs or regulators of the oxidative response. At pharmacological level in the basic

imagen, etc. Los animales incluyen tanto cepas de ratones mutantes nulos (para Nrf2, α-SYN o ATG-5) o transgénicos de sobre-expresión (TH-hu-α-Syn) como ratones y monos tratados con fármacos parkinsonizantes o reguladores de la respuesta oxidativa. A nivel farmacológico destaca, en los estudios básicos, la utilización del sulforafano, y, en los clínicos, los extractos de brócoli enriquecidos en sulforafano y altamente estandarizados y aprobados para ensayo clínico. Esta riqueza metodológica es consecuencia de la unión de las capacidades de todos los grupos que integran este proyecto.

En sus aspectos traslacionales, este proyecto permitirá determinar la utilidad del isotiocianato sulforafano (SFN) como activador de Nrf2 en humanos y establecer si Nrf2 es una nueva diana terapéutica para la EP en pacientes en sus primeras etapas de diagnóstico. Por otra parte, esperamos describir los cambios de expresión en Nrf2 y sus genes diana a partir de biopsias de pacientes y monos parkinsonizados y la posible asociación con polimorfismos genéticos (SNPs). Muy relevante para las estrategias terapéuticas actuales basadas en reemplazamiento de dopamina, determinaremos el posible valor terapéutico de activadores de Nrf2 en la modulación o prevención de discinesias en modelos animales preclínicos de EP. Aspectos completamente nuevos y de gran interés a nivel básico son: caracterizar la función de Nrf2 y su regulación por terminales aferentes dopaminérgicas en neurogénesis y su papel regulador de la autofagia.

studies we will use sulforaphane, and in clinical ones, sulforaphane-enriched broccoli extracts which have been highly standardized and approved for clinical trial. This methodological richness is due to joining the capacities of all groups that make up this project.

In its translational aspects, this project will determine the usefulness of the isothiocyanate sulforaphane (SFN) as an activator of Nrf2 in humans and whether Nrf2 is a new therapeutic target for PD patients. Moreover, we hope to describe the changes of expression in Nrf2 and its target genes from biopsies of patients and parkinsonized monkeys and the possible association with genetic polymorphisms (SNPs). Very relevant to current therapeutic strategies based on replacement of dopamine, we will determine the potential therapeutic value of Nrf2 activators in modulating or preventing dyskinesias in preclinical animal models of PD. Completely new aspects of great interest at the basic level are: to characterize the function of Nrf2 and its regulation by afferent dopaminergic terminals in neurogenesis and its role in regulating autophagy.

Proyecto 8

Título: Inicio y progresión de la Enfermedad de Parkinson. Vulnerabilidad de la vía nigroestriada, eventos en origen y destino

Investigador principal: José Ángel Obeso

Objetivos

El proyecto está dirigido y pretende definir:

1. El **inicio focal** de los signos parkinsonianos tiene un correlato anatomo-funcional en la SNc, de manera que la vulnerabilidad selectiva está determinada por la topografía (postero-dorsal máxima vulnerabilidad) y directamente proporcional al grado de arborización y contactos sinápticos y por tanto al consumo energético, a lo que se sumaría la agregación de sinucleína pre-sináptica,
2. El inicio focal es seguido por una serie de ***cambios compensatorios en destino (estriado) y en origen (SNc)***, que pueden perpetuar e incluso acelerar la evolución progresiva del proceso neurodegenerativo.

Sus principales objetivos son los siguientes:

1. Definir el patrón de inicio de los signos cardinales, p. ej., preferencia somatotópica por una extremidad o predominio distal.
2. Reconocer el patrón de progresión "mancha de aceite" (segmentos contiguos) *vs* saltatorio (predominio en segmentos corporales concretos) y velocidad de progresión (lineal *vs* exponencial).
3. Reconocer si existe una organización topográfica de la vía nigro-estriada, que se corresponde con el patrón de denervación dopaminérgica.

Project 8

Title: Onset and progression of Parkinson's disease. Vulnerability of the nigrostriatal pathway, origin and destination events

Principal Investigator: José Ángel Obeso

Aims

The project is aimed at and intends to define whether:

1. The **focal onset** of parkinsonian signs has a anatomical and functional correlate in the SNc, so that selective vulnerability is determined by the topography (posterior-dorsal maximum vulnerability) and is directly proportional to the degree of arborization and synaptic contacts and therefore to consumption energy, which would add to presynaptic synuclein aggregation;
2. The focal onset is followed by a series of ***compensatory changes in destination (striatum) and origin (SNc)***, which can perpetuate and even accelerate the progressive evolution of the neurodegenerative process.

Objectives

1. To define the pattern of onset of cardinal signs, ie. somatotopic preference for a limb or distal predominantly.
2. To recognize the "oil slick" (contiguous segments) vs saltatory (predominance in specific body segments) progression pattern and rate of progression (linear vs exponential).
3. To recognize whether a topographic organization of the nigro-striatal pathway exists, that corresponds with the dopaminergic denervation pattern.
4. To demonstrate whether the degree of dendritic arborization and synaptic

4. Demostrar si el grado de arborización dendrítica y contactos sinápticos de la proyección nigro-estriatal es factor determinante de vulnerabilidad selectiva.
5. En cultivo organotípico nigro-estriado se establecerá a nivel celular la relación entre vulnerabilidad, arborización axonal estriatal y consumo energético. Demostrar efecto nocivo de sinucleína.
6. Administración focal mediante diálisis inversa de dopamina (DA), glutamato, etc. para estudiar interacción DA/glutámico y posible excitotoxicidad. Estudiar si el mecanismo de progresión está mediado por agregación progresiva de sinucleína, remedando la evolución de una prionopatía.
7. Identificar en el contexto de la vía nigroestriada que receptores acoplados a proteínas G (GPCRs) están implicados en el inicio y progresión de la enfermedad, tanto en origen como en destino.

Resumen

El proyecto se inició administrativamente en octubre del 2011. En este periodo de 8 meses se han realizado y continúan llevándose a cabo los siguientes Experimentos y Estudios para cada uno de los objetivos principales del proyecto. Se indica a continuación el estado de los trabajos y las dificultades o limitaciones encontradas para su desarrollo.

1 y 2. Patrón de inicio de la EP (José Ángel Obeso, Manuel Rodríguez-Díaz).

Se ha puesto a punto el protocolo clínico de evaluación y su fiabilidad entre los diversos examinadores (neurólogos) implicados en la valoración clínica. El estudio conlleva como parte principal la realización de PET con un marcador sensible de déficit dopaminérgico estriatal en estadios incipientes de la EP. En nuestro caso se ha decidido utilizar la 14-C dihidrotetrabenazina, que se sintetiza rutinariamente en el Dpto. de

contacts of the nigrostriatal projection is determinant of selective vulnerability.
5. The relationship between vulnerability, striatal axonal arborization and energy consumption will be established at the cellular level in nigro-striatal organotypic cultures. To demonstrate synuclein harmful effect.
6. Focal administration by inverse dialysis of dopamine (DA), glutamate, etc. to study the DA/glutamate interaction and possible excitotoxicity. To study whether the mechanism of progression is mediated by progressive synuclein aggregation, mimicking the evolution of a prionopathy.
7. To identify in the context of the nigrostriatal pathway G protein-coupled receptors (GPCRs) involved in the disease onset and progression both in origin and destination.

Summary

The project started in October 2011 administratively. In this period of 8 months the following experiments and studies for each of the main objectives of the project have been, still ongoing, carried out. Following is the progress of activities and the difficulties or constraints to their progression.

1-2. Pattern of PD onset (José Ángel Obeso, Manuel Rodríguez-Díaz).

It has been set up the clinical evaluation protocol and its reliability between different examiners (neurologists) involved in the clinical assessment. One of the main parts of the study involves conducting PET with a sensitive marker of striatal dopaminergic deficit in early stages of PD. In our case we decided to use the 14-C dihydrotetrabenazine, routinely synthesized in the. Nuclear Medicine Department of the University Clinic of Navarra for studies in experimental models. We have not received

Medicina Nuclear de la Clínica Universitaria de Navarra para estudios en modelos experimentales. No se ha recibido aún la autorización de la Agencia de Medicamentos, requisito imprescindible e insoslayable para su aplicación en humanos. Continuamos realizando seguimiento para evaluar topografía de la progresión del déficit nigro-estriatal en pacientes con EP, utilizando el marcador 18-F-dopa.

En La Laguna, mediante Resonancia Magnética, comenzaron los estudios preliminares de la activación cortico-estriatal durante la realización de tareas visuo-motoras complejas (estudios que se acompañan de registros del tensor de difusión/tractografía). Hemos realizado una visita al laboratorio del Dr. Obeso para coordinar estos estudios con los del Dr. Obeso en Pamplona. Para los trabajos en Tenerife está pendiente el reconocimiento del grupo del Dr. Fernando Montón como Grupo Clínico Vinculado al grupo CIBERNED de La Laguna, (solicitud cursada al CIBERNED en Abril del 2011) lo cual permitirá el reclutamiento de pacientes parkinsonianos requerida para el trabajo (pacientes en estadios evolutivos muy tempranos).

3 y 4. Topografia nigro-estriatal en el mono. (José Lanciego, José Ángel Obeso, Manuel Rodríguez-Díaz).

Hasta la fecha, se ha procedido a inyectar combinaciones múltiples de trazadores neuronales en diferentes localizaciones de los núcleos caudado y putamen en 7 primates control. Se han realizado las correspondientes cirugías estereotáxicas y se han sacrificado dichos 7 primates. Se han realizado las tinciones histológicas necesarias para comprobar el adecuado posicionamiento de los puntos de inyección en las áreas diana, así como evaluado la calidad y cantidad del marcaje retrógrado obtenido en la sustancia negra compacta (SNc). Del análisis preliminar de dichos resultados

yet authorization from the Medicines Agency, an essential prerequisite for its application in humans. We continue to closely monitor the topography of progression of the nigrostriatal deficit in PD patients, using the 18-F-DOPA tracer.

In La Laguna, preliminary studies on cortico-striatal activation during visual-motor complex tasks by MRI (studies that are accompanied by records of the DTI/tractography). We have placed a visit to the laboratory of Dr. Obeso to coordinate these studies with his group in Pamplona. Activities in Tenerife are pending of recognition of Dr. Fernando Bunch group as CIBERNED Associated Clinical Group (request sent to CIBERNED in April 2011) which will allow the recruitment of parkinsonian patients required for the study (patients very early evolutionary stages).

3-4. Nigrostriatal topography in the monkey (José Lanciego, José Ángel Obeso, Manuel Rodriguez-Diaz).

To date, we have proceeded to inject multiple combinations of neuronal tracers at different locations in the caudate and putamen in 7 control primates. Have The corresponding stereotactic surgeries have been performed and these 7 primates sacrificed. Histological staining needed to verify the proper positioning of the injection sites in the target areas has been carried out as well as the evaluation of the quality and quantity of retrograde labeling obtained in the substantia nigra compacta (SNc). From the preliminary analysis of these results at least 5 or 6 animals have been considered as partially valid, and currently multiple staining studies to characterize the distribution of the different cell somas in SNc according to striatal territories innervated by such dopaminergic neurons have been initiated.

As to objectify differences in electrophysiological activity of dopaminergic neurons that project

se han considerado al menos 5 o 6 animales como parcialmente válidos y, en la actualidad, se han comenzado las tinciones múltiples para caracterizar la distribución de los diferentes somas celulares en SNc en función de los territorios del estriado inervados por dichas neuronas dopaminérgicas

En cuanto a objetivar diferencias en la actividad electrofisiológica de las neuronas dopaminérgicas que proyectan al estriado dorsal *vs* estriado ventral, el grupo de La Laguna recibió a la Dra. Ledia Hernández Fernández, del laboratorio del Dr. Obeso (a finales de Enero de 2012), poniendo a punto las técnicas de registro y micro-estimulación para seguir un protocolo común con en el Laboratorio de Pamplona. En la actualidad se está pendiente de la construcción de algunos equipos y de la adquisición de otros, así como de la autorización del Comité de Ética para la realización de estudios en animales en la UNAV.

5. Cultivo organotípico y factores de vulnerabilidad cellular (Carlos Matute, José González Castaño).

Caracterización del daño celular provocado por alfa-sinucleína en el modelo organotípico de PD. Las rodajas organotípicas de sustancia nigra-estriado-corteza, preparadas de ratas P5-7, se mantuvieron en cultivo durante 7 días. Para caracterizar el efecto de la alfa-sinucleína en el modelo organotípico y su efecto en el daño celular, los cultivos fueron tratados con 1µM alfa-sinucleína marcada con el fluoroforo CY3. La alfa-sinucleína marcada se disolvió en el medio, de esta forma pudimos estudiar también si tenía una preferencia específica en incorporarse en un tipo celular o en una región de la rodaja organotípica. La alfa-sinucleína marcada se mantuvo en el cultivo durante tres días, después las rodajas se fijaron y se analizaron por microscopía fluorescente. La muerte celular se visualizó a través de incorporación de Sytox; de esta forma pudimos co-localizar y relacionar incorporación de alfa-sinucleína con muerte celular.

to the dorsal versus ventral striatum, the group at La Laguna received Dr. Lydia Hernandez Fernandez, the Dr. Obeso laboratory (late January 2012), setting up the recording and micro-stimulation techniques to follow a common protocol with the laboratory of Pamplona. At present, we are waiting for the construction of some equipment and the acquisition of others, as well as the authorization of the Ethics Committee for animals studies in the UNAV.

5. Organotypic culture and cellular vulnerabilities (Carlos Matute, José González Castaño).

Characterization of cellular damage caused by alpha-synuclein in the organotypic model of PD. Organotypic slices of *substantia nigra-striatum*-cortex, prepared from P5-7 rats, were maintained in culture for 7 days. To characterize the effect of alpha-synuclein in the organotypic model and its effect on cell damage, cultures were treated with 1µM alpha-synuclein labeled with the fluorophore CY3. The labeled alpha-synuclein was dissolved in the medium, so we also investigate whether a preference exists to incorporate into a specific cell type or region of the organotypic slice. Labeled alpha-synuclein remained in culture for three days, then the slices were fixed and analyzed by fluorescent microscopy. Cell death was visualized by incorporation of Sytox, in this way we could co-locate and correlate incorporation of alpha-synuclein with cell death.

Preliminary results have shown that alpha-synuclein is incorporated preferentially in cortex and striatum, and to a lesser extent in the *substantia nigra*. Furthermore, the incorporation of alpha-synuclein co-localizes partially with the cell death marker (Sytox).

6. Striatal dopamine-glutamate interaction and excitotoxicity. (Manuel Rodríguez-Díaz, José González Castaño).

We have studied the dopamine-glutamate interaction in the *striatum* with microdialysis

Los resultados preliminaries han mostrado que la alfa-sinucleína se incorpora preferencialmente en corteza y estriado, y en menor medida en la sustancia nigra. Además, la incorporación de alfa-sinucleína se co-localiza parcialmente con el marcador de muerte celular (Sytox).

6. Interaccion Dopamina-glutamato estriatal y Excitotoxicidad.(Manuel Rodríguez-Díaz, José González Castaño).

Se ha estudiado la interacción Dopamina-Glutamato en el estriado con técnicas de microdiálisis. Los resultados muestran que el glutamato facilita la liberación de dopamina y que ésta inhibe la liberación de glutamato. La alteración de la retroalimentación dopaminergica inhibitoria (circunstancia que ocurre tras la degeneración dopaminérgica) puede desencadenar un incremento del glutamato extracelular extrasináptico, incremento que induce degeneración de las aferencias glutamatérgicas provenientes del tálamo y, en segunda instancia, degeneración retrógrada de las neuronas de los núcleos intralaminares del tálamo que proyectan al estriado. Esta degeneración se acompaña de astrocitosis y microgliosis, y de una acumulación persistente de glutamato en astrocitos. En la actualidad estudiamos el origen del glutamato acumulado en astrocitos durante el proceso neurodegenerativo.

7. Identificar en el contexto de la vía nigroestriada qué receptores acoplados a proteínas G (GPCRs) están implicados en el inicio y progresión de la enfermedad, tanto en origen como en destino. (Enric Canela, José Luis Labandeira, José Lanciego).

Ha sido preparada una colonia de primates control (n=11), parkinsonianos (n=7) y discinéticos (n=4), los cuales han sido sacrificados para obtener las muestras de

techniques. The results show that glutamate facilitates release of dopamine and that this inhibits glutamate release. Altering the dopaminergic inhibitory feedback (event that occurs after dopaminergic degeneration) may trigger an increase in extracellular extrasynaptic glutamate, leading to increased degeneration of glutamatergic afferents from the thalamus and, secondarily, retrograde degeneration of neurons in the *thalamus* intralaminar nuclei that project to the *striatum*. This degeneration is associated with astrocytosis and microgliosis, and a persistent accumulation of glutamate in astrocytes. We are currently studying the origin of the glutamate accumulated in astrocytes during the neurodegenerative process.

7. To identify in the context of the nigrostriatal pathway that G protein-coupled receptors (GPCRs) are involved in the initiation and progression of disease in both origin and destination. (Enric Canela, José Luis Labandeira, José Lanciego).

Colonies of control (n = 11), parkinsonian (n = 7) and dyskinetic (n = 4) primates have been established, which have been sacrificed to obtain samples from pre-commissural *putamen*, post-commisural *putamen* and *caudate* nucleus in each of them. These samples have been sent to the group of Dr. Enric Canela (University of Barcelona) to map the different GPCRs receptor heteromers first in control animals, and then to document possible changes produced by the induction of a parkinsonian state by MPTP with and without levodopa-induced dyskinesias (details given by Dr. Canela in his part of the report).

Specific riboprobes were prepared for endocannabinoid 1 and 2 (CB1-R and CB2-R) and type 2A adenosine (A2A-R) receptors in primate tissue. These riboprobes were used to map the distribution of mRNAs coding for these receptors in different basal ganglia structures. It has been

putamen precomisural, putamen postcomisural y núcleo caudado en cada uno de ellos. Dichas muestras han sido enviadas al grupo del Dr. Enric Canela (Universidad de Barcelona) para conseguir mapear los diferentes heterómeros de receptores GPCRs en primer lugar en animales control, y seguidamente para documentar los posibles cambios inducidos por la inducción de un cuadro parkinsoniano con MPTP, con y sin discinesias inducidas por levodopa (detalles a cargo del Dr. Canela en su parte de la memoria).

Se han preparado ribosondas específicas para los receptores 1 y 2 de endocannabinoides (CB1-R y CB2-R) y de adenosina tipo 2A (A2A-R) en tejido de primate. Dichas ribosondas han sido empleadas para mapear la distribución de los mRNAs que codifican para dichos receptores en diferentes estructuras de los ganglios basales. Ha sido encontrada una expresión enriquecida para dichos mensajeros en las neuronas pálido-talámicas y nigro-talámicas en primates control, parkinsonianos y discinéticos. Se han observado diferencias en los niveles de expresión de dichos mensajeros entre los diferentes grupos experimentales (monos control, parkinsonianos y discinéticos). Dichas diferencias se encuentran en proceso de cuantificación actualmente. Además, se ha podido comprobar cómo las neuronas de proyección al tálamo desde GPi y SNr coexpresan los mensajeros de CB1 y CB2, de CB1 y A2A, y de CB2 y A2A, lo que abre interesantes perspectivas sobre la posibilidad que alguna de estas parejas de GPCRs formen heterómeros. De hecho, el grupo del Dr. Canela, mediante el empleo de una novedosa técnica denominada *in situ ligand proximity assay* (LPA), ha conseguido demostrar recientemente la presencia inequívoca de heterómeros de receptores CB1 y CB2 en el globo pálido en la rata (Callén et al., J. Biol. Chem., 2012). Aparte de los estudios realizados con técnicas de hibridación *in situ*, se ha conseguido demostrar la presencia de receptores A2A-R en las neuronas de salida de los ganglios basales, para lo cual ha sido necesario su desenmascaramiento previo mediante el empleo de toxina colérica. Dichos datos suponen la

found enriched expression for these messengers in neurons pallido-thalamic and nigro-thalamic in control, parkinsonian and dyskinetic primates. Differences have been observed in expression levels of these messengers between different experimental groups (control, parkinsonian and dyskinetic monkeys). These differences are currently being quantified. In addition, it has been shown that neurons projecting to the thalamus from GPi and SNr co-express CB1/CB2, A2A/CB1, CB2/A2A messengers, which opens interesting perspectives on the possibility that some of these pairs of GPCRs may form heteromers. In fact, Dr. Canela's group, using a novel technique called *in situ* ligand proximity assay (LPA), has recently succeeded in demonstrating unequivocally the presence of heteromers of CB1 and CB2 in the *globus pallidus* in the rat (Callén et al., J. Biol Chem, 2012). Apart from the studies performed by *in situ* hybridization techniques, it has been shown the presence of A2A receptors in the basal ganglia output neurons, for which it has been necessary its previous unmasking by using of cholera toxin. These data represent the first description of A2A receptors in basal ganglia output neurons, and have been recently submitted for publication.

Additionally, in collaboration with the group of Dr. Labandeira, riboprobes for angiotensin I and II (AT1 and AT2) and pro-renin GPCR receptors were prepared. Using a wide range of techniques has been demonstrated the presence of these receptors in SNc dopaminergic cells in monkey and human brains (Garrido-Gil et al., Brain Struct. Funct., 2012), both at the membrane as in the intracellular compartment (PRR).

We have shown in several recent studies that receptors (GPCRs) of the renin angiotensin system (RAS) are involved in the progression of neurotoxin-induced dopaminergic degeneration, acting as an enhancer of oxidative stress (via activation of the NADPH oxidase complex) and the microglial inflammatory reaction. In addition to a review of our results on the subject (1), we studied the intracellular pathways involved

primera descripción de receptores A2A-Rs en las neuronas de salida de los ganglios basales, y han sido recientemente enviados para su publicación.

Adicionalmente y en colaboración con el grupo del Dr. Labandeira, se han preparado ribosondas de receptores GPCRs de angiotensina I y II (AT1 y AT2) y de prorenina. Utilizando un amplio abanico de técnicas, se ha podido demostrar la presencia de todos estos receptores en células dopaminérgicas de SNc en cerebros de mono y humano (Garrido-Gil et al., Brain Struct. Funct., 2012), tanto a nivel de su membrana como en el compartimento intracelular (PRR).

En varios estudios recientes hemos demostrado que los receptores (GPCRs) del sistema renina angiotensina (SRA) están implicados en la progresión de la degeneración dopaminérgica inducida por neurotoxinas, actuando como potenciador del estrés oxidativo (vía activación del complejo NADPH oxidasa) y la reacción inflamatoria microglial. Además de una revisión de nuestros resultados sobre el tema (1), hemos estudiado las vías intracelulares implicadas en estos procesos y en particular el papel de PPAR-γ (2), Rho Kinasa (3) o canales mitocondriales dependientes de ATP (4).

Por otra parte, hemos observado en las neuronas dopaminérgicas de primates humanos y no humanos un SRA intracelular o intracrino muy desarrollado (descrito muy recientemente en algunos tipos celulares vasculares y renales). Por tanto si hasta ahora habíamos estudiado un SRA tisular o extracelular cuya principal fuente de angiotensinógeno/angiotensina son los astrocitos, ahora hemos visto que las neuronas dopaminérgicas tienen receptores intracelulares de angiotensina en el núcleo y los mitocondrias (5). Actualmente se está tipificando su función (que podría ser potenciadora del SRA extracelular o un mecanismo de compensación o *feed-back*) utilizando preparaciones de mitocondrias y núcleos aislados.

in these processes and in particular the role of PPAR-γ (2), Rho kinase (3) or ATP-dependent mitochondrial channels (4).

Moreover, we have observed in the dopaminergic neurons of human and non-human primates an highly developed intracellular or intracrin RAS (recently described in some vascular and renal cell types). Therefore, if we have been studying so far whether a tissue or extracellular SRA whose main source of angiotensinogen / angiotensin are astrocytes, we have now seen that dopaminergic neurons contain intracellular angiotensin receptors in the nucleus and mitochondria (5). Currently its function (which could be an extracellular RAS enhancer or a compensatory mechanism or feedback) is been typified using mitochondria and isolated nuclei preparations.

Within these objectives, we have demonstrated that in those situations in which there is a greater vulnerability to dopaminergic degeneration at the clinical and experimental level, there is also a local RAS hyperactivity (Aim 2) and that this RAS inhibition, in particular with type-1 angiotensin receptor (AT1, ARBs) antagonists reduce such dopaminergic neurons vulnerability to neurotoxins and the progression of dopaminergic degeneration, suggesting cerebral manipulation of RAS as a possible neuroprotective strategy (Aim 3). We have used as experimental models of dopaminergic vulnerability aged animals versus young (6), females with natural or surgical menopause versus females treated with estrogens (7) or adult males versus adult females (8).

Conclusions

The project is still at an early stage, so the results are mostly preliminary. However, experiments and studies generally are proceeding well, predicting that the objectives will be mostly met. Overcoming obstacles derived from administrative issues are out of the hand of the investigators.

En el marco de estos objetivos, hemos demostrado que en aquellas situaciones que a nivel clínico y experimental existe una mayor vulnerabilidad a la degeneración dopaminérgica; también se observa una hiperactividad del SRA local (Objetivo 2) y que la inhibición de este SRA, en particular con antagonistas de receptores tipo 1 de angiotensina, (AT1; ARAII) reduce dicha vulnerabilidad de las neuronas dopaminérgicas a las neurotoxinas, así como la progresión de la degeneración dopaminérgica, sugiriendo la manipulación del SRA cerebral como posible estrategia neuroprotectora (objetivo 3). Hemos utilizado como modelos experimentales de vulnerabilidad dopaminérgica animales envejecidos frente a jóvenes (6), hembras con menopausia natural o quirúrgica frente a hembras con estrógenos (7) o machos adultos frente a hembras adultas (8).

Conclusiones

El proyecto se encuentra todavía en una fase inicial, por lo que los resultados son mayoritariamente preliminares. Sin embargo, los experimentos y estudios transcurren adecuadamente en términos generales, augurando que los objetivos se cumplirán mayoritariamente. Los obstáculos derivados de aspectos administrativos no son solucionables por los investigadores.

Complementario-Atlas de cerebro de mono (José Lanciego)

Se ha completado y publicado un atlas completo tridimensional de los ganglios basales y del tálamo del primate *Macaca fascicularis* (Lanciego y Vázquez, Brain Struct. Funct., 2012), disponible bajo "*open access*" para cualquier investigador interesado en cirugía estereotáxica en dicho animal. El objetivo no es otro que el conseguir una mayor exactitud quirúrgica y, por ende, el de reducir el número necesario de animales para un determinado procedimiento experimental, a la par que el de proveer a estudios de neuroimagen con un espacio estereotáxico más detallado.

Complementary - monkey brain atlas (José Lanciego)

A full three-dimensional atlas of the basal ganglia and thalamus of the primate *Macaca fascicularis* has been completed and published (Lanciego and Vazquez, Brain Struct. Funct., 2012), and it is available under "open access" to any researcher interested in stereotactic surgery in this animal. The objective is nothing other than to achieve greater surgery accuracy, and therefore to reduce the number of animals needed for a given experimental procedure, alongside providing neuroimaging studies with a more detailed stereotaxic space.

Proyecto 9

Titulo: Generación de neuronas dopaminérgicas a partir de células somáticas de pacientes parkinsonianos con fallo cognitivo

Investigador Principal: Rosario Moratalla

Grupos Participantes

- Carlos Vicario, Instituto Cajal, CSIC y CIBERNED, ISCIII, Madrid
- Ana Pérez, IIB, CSIC y CIBERNED, ISCIII, Madrid
- Valentín Ceña, Universidad Castilla La Mancha y CIBERNED, ISCIII, Albacete
- Jaime Kulisevski y CIBERNED, ISCIII, Hospital San Pablo, Barcelona
- Lydia Vela, Hospital Fundación de Alcorcón, Madrid
- Rosario Moratalla, Instituto Cajal, CSIC y CIBERNED, ISCIII, Madrid

Hipótesis General

Las neuronas DA (nDA) obtenidas a partir de células iPS (o iPSC, *induced pluripotent stem cells*) de pacientes parkinsonianos con fallo cognitivo pueden ser útiles para estudiar aspectos moleculares, celulares, funcionales y genéticos de la EP y para sentar las bases de una terapia celular.

Objetivos

Obtener células iPS de pacientes parkinsonianos y de sujetos controles, apareados por edad. Nos centraremos en pacientes con mutaciones en los genes de la glucocerebrosidasa (GBA) y la proteína Tau asociada a microtúbulos (MAPT) que, además de sufrir Parkinson, tienen fallos cognitivos.

Diferenciar las células iPS a neuronas dopaminérgicas que se caracterizarán en sus aspectos morfológicos, neuroquímicos, moleculares, genéticos y funcionales. Analizar

Project 9

Title: Generation of dopaminergic neurons from somatic cells in parkinsonian patients with cognitive failure

Principal Investigator: Rosario Moratalla

Participating Groups

- Carlos Vicario, Cajal Institute, CSIC and CIBERNED, ISCIII, Madrid
- Ana Pérez, IIB, CSIC and CIBERNED, ISCIII, Madrid
- Valentín Ceña, University of Castilla la Mancha and CIBERNED, ISCIII, Albacete
- Jaime Kulisevski, San Pablo Hospital and CIBERNED, ISCIII, Barcelona
- Lydia Vela, Alcorcón Hospital Foundation, Madrid
- Rosario Moratalla, Cajal Institute, CSIC and CIBERNED, ISCIII, Madrid

General Hypothesis

DA neurons (DAn) derived from iPS cells (or iPSC, induced pluripotent stem cells) from parkinsonian patients with cognitive failure may be useful to study molecular, cellular, functional and genetic aspects of PD and to lay the foundations for a cell therapy.

Specific Objectives

To obtain iPS cells from age-matched parkinsonian patients and control subjects. We will focus on patients with mutations in the glucocerebrosidase (GBA) and microtubule associated protein tau (MAPT), which, in addition to suffering Parkinson, have cognitive failure.

To differentiate iPS cells to dopaminergic neurons that will be characterized in their morphological, neurochemical, molecular, genetic and functional aspects. To analyze the effect of the drugs pioglitazone and TDZD-8 on proliferation of

el efecto de las drogas pioglitazona y TDZD-8 en la proliferación de células madre neurales (CMN) de mesencéfalo ventral de ratón y en su diferenciación a neuronas dopaminérgicas.

Establecer un modelo celular de la EP para estudiar el impacto de las mutaciones en GBA y MAPT sobre los procesos y mecanismos moleculares de muerte neuronal dopaminérgica que acontece en la EP.

Realizar trasplantes celulares en modelos de ratón postnatal temprano y en adultos parkinsonianos con objeto de determinar el grado de supervivencia, diferenciación, maduración y funcionalidad de las neuronas derivadas de pacientes en comparación con las derivadas de controles. Estudiar la recuperación motora en los modelos de EP. Determinar en ratones lesionados, el grado de diferenciación y posible migración hacia la zona dañada de precursores neurales endógenos, después de un tratamiento con pioglitazona y TDZD-8.

Tareas en fase de desarrollo

Durante este periodo, se ha aprobado el Consentimiento Informado y se está procediendo a la selección de los pacientes Parkinsonianos y sujetos sanos a los que se les realizará la biopsia de piel en el Hospital Sant Pau de Barcelona.

Al mismo tiempo, se están poniendo a punto los protocolos de aislamiento y cultivo de fibroblastos obtenidos de piel (concretamente de la dermis) humana.

Los plásmidos lentivirales necesarios para la reprogramación de fibroblastos humanos se han comprado a la compañía Addgene. Hemos comprobado que su estructura es la correcta mediante enzimas de restricción y secuenciación. Además, hemos realizado transfecciones en células 293T y determinado (por inmunotinción) que expresan los factores de transcripción correspondientes: Oct4, Sox2, Klf4 y c-myc. Se han preparado las partículas lentivirales para cada vector y se ha comenzado la realización

mouse ventral midbrain neural stem cells (NSC) and their differentiation into dopaminergic neurons.

To establish a cellular model of PD to study the impact of GBA and MAPT mutations on the processes and molecular mechanisms of dopaminergic neuronal death that occur in PD.

To perform cell transplants in early postnatal mouse models and parkinsonian adults to determine the degree of survival, differentiation, maturation and function of neurons derived from patients compared with those derived from controls. Studying motor recovery in models of PD. Determine the degree of differentiation and possible migration to the damaged area of endogenous neural precursors in lesioned mice after treatment with pioglitazone and TDZD-8.

Tasks under development

During this period, the Informed Consent Form has been approved and is proceeding with the selection of Parkinsonian patients and healthy subjects who will subjected to skin biopsy performed at the Sant Pau Hospital in Barcelona.

At the same time, protocols for isolation and culture of human skin (specifically the dermis)-fibroblastsare being set up.

The lentiviral plasmids required for the reprogramming of human fibroblasts were purchased from the company Addgene. We have confirmed that their structure is correct by restriction enzymes and sequencing. In addition, we have performed transfections in 293T cells and determined (by immunostaining) that they express the corresponding transcription factors: Oct4, Sox2, Klf4 and c-myc. Lentiviral particles have been prepared for each vector and we started conducting the first tests to reprogram commercial human fibroblasts in induced pluripotent stem cells (iPS cells).

We have also produced lentiviral particles to over-express the transcription and human growth

de los primeros ensayos de reprogramación de fibroblastos humanos comerciales en células pluripotentes inducidas (células iPS).

También hemos producido las partículas lentivirales para sobre-expresar los factores de transcripción y de crecimiento humanos que emplearemos para inducir la diferenciación de las células iPS en neuronas dopaminérgicas.

Se está llevando a cabo el acoplamiento de los plásmidos lentivirales en dendrímeros con el objetivo de estudiar la validez de dichos dendrímeros como vehículos para sobre-expresar factores de transcripción en los fibroblastos y en las células iPS.

En cuanto a la obtención de neuronas dopaminérgicas derivadas de células madre neurales de rata, hemos analizado el efecto de dos ligandos del receptor nuclear PPARγ, pioglitazona y rosiglitazona, y de un inhibidor de GSK-3β, TDZD-8, sobre la capacidad de formación de neuroesferas mesencefálicas, ricas en células madre neurales. Hemos observado que cultivos de neuroesferas tratadas durante 7 días con estos compuestos presentan un aumento significativo, tanto en el número como en el diámetro de las neuroesferas formadas. Hemos demostrado también que estos compuestos aumentan el número de células tirosina hidroxilasa-positivas en cultivos de neuroesferas en condiciones de diferenciación. Esta inducción de la diferenciación hacia un fenotipo dopaminérgico va acompañada de un aumento de la migración de células fuera de las neuroesferas. En estos momentos estamos analizando la regulación de la expresión del gen Nurr-1 por estos compuestos.

factors we will use to induce differentiation of iPS cells into dopaminergic neurons.

Coupling of the lentiviral plasmids in dendrimers in order to study the validity of these dendrimers as vehicles to overexpress transcription factors in fibroblasts and iPS cells is being performed.

As for obtaining dopaminergic neurons derived from rat neural stem cells, we analyzed the effect of two nuclear receptor ligands PPAR, pioglitazone and rosiglitazone, and a GSK-3 inhibitor, TDZD-8, on the ability to form mesencephalic neurospheres rich in neural stem cells. We observed that neurosphere cultures treated for 7 days with these compounds showed a significant increase in both the number and diameter of the neurospheres formed. We have also shown that these compounds increase the number of tyrosine hydroxylase-positive cells in cultures of neurospheres in differentiating conditions. This induction of differentiation towards a dopaminergic phenotype is accompanied by an increase in cell migration out of the neurospheres. We are currently analyzing the regulation of Nurr-1 gene expression by these compounds.

Proyecto 10

Título: Estudio multicéntrico de biomarcadores en LCR y de neuroimagen en el *continuum* enfermedad de Alzheimer preclínica-prodrómica (Estudio SIGNAL)

Investigador Principal: Alberto Lleó

Grupos participantes

- Coordinador: Alberto Lleó. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona
- Félix Bermejo Pareja. Hospital 12 de octubre. Madrid
- José Luis Cantero Lorente. Universidad Pablo de Olavide. Sevilla
- Miguel Calero Lara. Instituto de Salud Carlos III. Madrid
- Ana Frank García. Hospital Universitario La Paz. Madrid
- Carmen Antúnez Almagro. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia
- María A. Pastor. Centro de Investigación Médica Aplicada. Pamplona
- Pascual Sánchez-Juan. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander
- Guillermo García Ribas. Hospital Ramón y Cajal. Madrid
- Mercé Boada Rovira. Fundación ACE. Barcelona
- Antonio Yusta Izquierdo. Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara. (HUG)
- Pablo Martínez-Lage. Fundación CITA. San Sebastián

Objetivos

OBJETIVO GENERAL: Búsqueda de nuevos biomarcadores en LCR y su relación con otros marcadores establecidos en LCR, marcadores genéticos y de neuroimagen, en la fase inicial (predemencia) de la EA. Para ello proponemos la creación de una cohorte nacional multicéntrica de 300 sujetos de 50-75 años de edad compuesta por un grupo de controles sanos (GDS 1, n=100), deterioro cognitivo subjetivo (DCS, GDS 2, n=100) y EA prodrómica (GDS 3, n=100).

Project 10

Title: Multicenter study of CSF biomarkers and neuroimaging in the *continuum* preclinical-prodromal Alzheimer disease (SIGNAL Study)

Principal Investigator: Alberto Lleó

Participating Groups

- Coordinator: Alberto Lleó. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona
- Félix Bermejo Pareja. 12 October Hospital, Madrid
- José Luis Cantero Lorente. Pablo de Olavide University, Seville
- Miguel Calero Lara. Carlos III Health Institute, Madrid
- Anna Frank García. La Paz University Hospital, Madrid
- Carmen Antúnez Almagro. Virgen de la Arrixaca University Hospital, Murcia
- María A. Pastor. Center for Applied Medical Research, Pamplona
- Pascual Sánchez-Juan. Marqués de Valdecilla University Hospital, Santander
- Guillermo García Ribas. Ramón y Cajal Hospital, Madrid
- Mercé Boada Rovira. Foundation ACE, Barcelona
- Antonio Yusta Izquierdo. Guadalajara University Hospital, Guadalajara
- Pablo Martínez-Lage. Foundation CITA, San Sebastian

Objetivos

MAIN OBJECTIVE: To search for new biomarkers in CSF and its relationship with other established markers in CSF, genetic markers and neuroimaging in the initial phase (pre-dementia) of AD. We propose the creation of a national multicenter cohort of 300 subjects aged 50-75 years consisting of groups of healthy controls (GDS 1, n=100), subjective cognitive impairment (DCS, GDS 2, n=100) and prodromal AD (GDS 3, n=100).

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Caracterizar nuevos biomarcadores en LCR en el *continuum* predemencia de la EA, en concreto marcadores de la vía amiloidogénica e inflamatorios y analizar su relación con los marcadores en LCR ya establecidos (Aβ42, tau y p-tau).
- Analizar la relación entre nuevos marcadores y marcadores genéticos (genotipo APOE) y marcadores de neuroimagen de RM.
- Armonizar la metodología utilizada en la aplicación de biomarcadores en la EA (protocolo de evaluación clínica, neuropsicológica, determinación genética, recogida y análisis de LCR y neuroimagen estructural (RM) en todo el espectro predemencia de la EA).
- Validar biomarcadores establecidos en población española de manera multicéntrica, como Aβ42, tau, p-tau, genotipo APOE y marcadores de neuroimagen por RM en la fase predemencia de la EA.

Progreso durante el año 2011

Durante el periodo 2011 se ha elaborado el protocolo completo de estudio, que incluye los consentimientos informados, objetivos concretos y material de estudio para ser presentado a los Comités de Ética de investigación clínica de los diversos centros. Por otro lado, se ha contratado una póliza de responsabilidad civil (Empresa HDI) que cubre las posibles contingencias derivadas de este estudio.

Durante el 5º Foro CIBERNED se mantuvo la primera reunión de investigadores en que se consensuó el protocolo de estudio, se aclararon las dudas y se aprobó el calendario del estudio. A final del año 2011 se disponía del material necesario y la documentación necesaria para ser presentada y aprobada por los diversos centros en el primer trimestre de 2012. Actualmente, a fecha de abril de 2012 este proceso se ha finalizado y se ha iniciado la fase de reclutamiento de sujetos.

SPECIFIC OBJECTIVES

- To characterize new biomarkers in CSF in the predementia *continuum* of AD, particularly amyloidogenic pathway and inflammatory markers and to analyze its relationship with established CSF markers (Aβ42, tau and p-tau).
- To analyze the relationship between new markers and genetic markers (APOE genotype) and MR imaging markers.
- To harmonize the methodology used in the application of biomarkers in AD (clinical and neuropsychological evaluation protocols, genetic determination, collection and analysis of CSF and structural imaging (MRI) in the full spectrum of predementia AD).
- To validate established biomarkers in the Spanish population in a multicenter manner, including Aβ42, tau, p-tau, APOE genotype and markers of MR imaging in the predementia phase of AD.

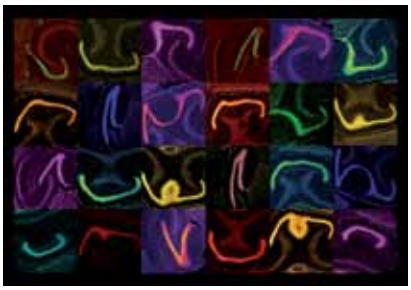
Progress report

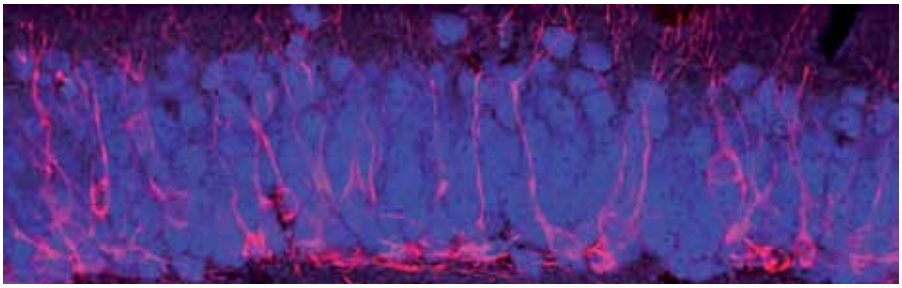
During 2011 full study protocol has been prepared, including informed consent, specific objectives and study material to be presented to the Ethics Committees of clinical research at the various centers. On the other hand, a liability policy (HDI Company) covering possible eventualities arising from this study has been taken out.

During the 5th CIBERNED the first meeting of investigators was held in which was agreed the study protocol, concerns were clarified and the schedule for the study approved. At the end of the year 2011 will be available the necessary equipment and documentation to be submitted and approved by the various centers in the first quarter of 2012. Currently, as of April 2012 this process has been completed and has begun the phase of recruitment.

Relaciones Internacionales

International Relations





Relaciones Internacionales

International Relations

La excelencia de la investigación biomédica del CIBERNED constituye la base de la competitividad científica y el desarrollo de programas innovadores en el área de las enfermedades neurodegenerativas. Para alcanzar y avanzar en la excelencia científica, es indudable se deben establecer relaciones y estructuras estables de colaboración con grupos internacionales de excelencia. En este sentido, los diferentes grupos del CIBERNED han ido incrementando su nivel de participación en proyectos europeos e internacionales, así como el número de colaboraciones, intercambios de personal y publicaciones en colaboración con grupos internacionales. El año 2011 ha sido particularmente productivo en cuanto al establecimiento del CIBERNED como Centro de referencia internacional en la investigación sobre enfermedades neurodegenerativas, como se refleja en las actividades relacionadas con el programa Conjunto de la Unión Europea para la Investigación en Enfermedades Neurodegenerativas y la designación del CIBERNED como Centro de Excelencia en Neurodegeneración, tal y como se describe con más detalle a continuación.

Las enfermedades neurodegenerativas (ND) son causantes de estados atenuantes, en gran medida sin tratamiento y que están estrechamente vinculadas con la edad. Entre estos trastornos, las demencias son responsables de la mayor carga de enfermedad, siendo la enfermedad de Alzheimer y otros trastornos relacionados la causa de afectación de aproximadamente 7 millones de personas en Europa, cifra cuya duplicación está prevista cada 20 años, a medida que se produzca el envejecimiento de la población. En la actualidad, la atención y tratamiento de pacientes con algún tipo de demencia en Europa supone un coste del orden de 130 billones de euros al año, poniendo de manifiesto que las enfermedades neurodegenerativas relacionadas con la edad

The excellence of biomedical research is the foundation of CIBERNED scientific competitiveness and development of innovative programs in the area of neurodegenerative diseases. To further achieve scientific excellence, there can be no doubt that works needs to be done to establish stable relationships and structures of cooperation with international groups of excellence in the field. In this regard, the different CIBERNED groups have been increasing their level of participation in European and international projects, as well as the number of collaborations, personnel exchanges and publications in collaboration with international groups. The year 2011 has been particularly productive in establishing CIBERNED as an international reference Center in research on neurodegenerative diseases, as reflected in the activities related to Joint Programme of the European Union for Research in Neurodegenerative Diseases and the designation of CIBERNED as a Center of Excellence in Neurodegeneration, as described in more detail below.

Neurodegenerative diseases (ND) are responsible for mitigating states, largely untreated and are closely linked with age. Among these disorders, dementias are responsible for the greatest burden of disease, with Alzheimer's disease and related disorders causing impairment of approximately 7 million people in Europe, a figure which is expected to double every 20 years, due to the progressive aging of the population. Currently, care and treatment of patients with some form of dementia in Europe, represents a cost around € 130 billion per year, showing that neurodegenerative diseases associated with aging, constitute a major medical and social challenge facing our society.

The European Union Joint Programme on Neurodegenerative Disease Research (JPND) is an innovative initiative of collaborative research

constituyen uno de los principales retos médicos y sociales a los que se enfrenta nuestra sociedad.

El Programa Conjunto de la Unión Europea para la Investigación en Enfermedades Neurodegenerativas (JPND - "*Joint Programming on Neurodegenerative Disease Research*") es una iniciativa innovadora de investigación colaborativa creada para afrontar los crecientes desafíos que plantean estas enfermedades. El JPND constituye un ejemplo pionero de programación conjunta para el fomento de la investigación en el seno de la Unión Europea destinado a grandes desafíos científicos que necesiten una respuesta que supere la capacidad de un país, basándose en la alineación de los Programas Nacionales de Investigación dedicados a dichos desafíos. Su objetivo es potenciar el impacto de la investigación mediante la alineación de programas nacionales de investigación existentes y la identificación de objetivos comunes cuyo alcance se beneficiaría a través de una acción conjunta.

En este contexto, el día 22 de Marzo de 2011 se celebró en Madrid el primer Taller de Investigación Básica del JPND, en el que se acordaron una serie de recomendaciones como base para la elaboración de la Estrategia de Investigación del JPND. El taller fue presidido por el Director Científico del CIBERNED, Dr. Jesús Ávila, y contó también con la participación del Dr. Jesús de Pedro, Investigador Principal del CIBERNED, y del Dr. Angel Cedazo-Mínguez, del Instituto Karolinska de Estocolmo y miembro del Comité Científico Asesor del CIBERNED. Los Dres. Ávila y de Pedro son además miembros del Comité Científico Asesor del JPND.

A continuación se presenta el Informe Final del Taller de Investigación Básica celebrado en Madrid el 22 de marzo de 2011 y presidido por el Dr. Jesús Ávila, Director Científico del CIBERNED.

designed to meet the growing challenges posed by these diseases. The JPND is a pioneering example of joint programming for the promotion of research within the European Union aimed at major scientific challenges that need a response that exceeds the capacity of a country, based on the alignment of national research programs dedicated these challenges. Its aim is to enhance the impact of research by aligning existing national research programs and identifying common objectives whose scope would benefit through joint action.

In this context, on March 22, 2011 was held in Madrid the first workshop JPND Basic Research, which agreed a set of recommendations as a basis for the development of the Strategy Research JPND. The workshop was chaired by the Chief Scientist CIBERNED, Dr. Jesus Avila, and also included the participation of Dr. Jesus de Pedro, CIBERNED Principal Investigator, and Dr. Angel Strainer-Minguez, the Karolinska Institute in Stockholm and a member Scientific Advisory Committee CIBERNED. Drs. De Avila and Pedro are also members of the Scientific Advisory JPND.

Following is the Final Report of the Workshop on Basic Research.

Taller de investigación básica del JPND

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES DEL JPND

Veintitrés países europeos han establecido el Programa Conjunto de la UE para la Investigación en Enfermedades Neurodegenerativas (JPND), en particular la enfermedad de Alzheimer, para hacer frente al creciente desafío social presentado por el proceso de neurodegeneración relacionado con la edad. Esta iniciativa se extiende por los programas de biomedicina, salud y ciencias sociales, y tiene por objeto mejorar el conocimiento científico de los trastornos neurodegenerativos, aportar nuevos enfoques para su prevención, diagnóstico y tratamiento, y garantizar la prestación efectiva de la asistencia sanitaria y social, de modo que los pacientes pueden recibir una atención óptima en todas las etapas de su enfermedad.

El primer objetivo de la iniciativa es establecer una "Agenda Estratégica de Investigación" conjunta que guíe la actividad de investigación y la inversión en la próxima década. Como base para ello, durante el mes de marzo de 2011 se han llevado a cabo tres reuniones temáticas con líderes académicos de opinión en investigación sobre neurodegeneración (ND), con el objetivo de ofrecer una visión europea de las oportunidades de investigación y las necesidades del campo, y destacar las prioridades de la acción a corto y largo. Los resultados de las reuniones temáticas se desarrollarán posteriormente a través de consultas con grupos de interés clave, como por ejemplo la industria, las organizaciones que representan a los pacientes / grupos de cuidadores o los profesionales de la salud, y se integrarán para ofrecer una visión integral del panorama de la investigación así como una hoja de ruta para futuras actividades de investigación. Esto se logrará a través de un nuevo taller de líderes de opinión en junio, que abarcará los

JPND Basic Research Workshop

INTRODUCTION AND BACKGROUND TO THE JPND

The EU Joint Programme on Neurodegenerative Disease Research (JPND), in particular Alzheimer's disease, has been established by 23 European countries to address the growing societal challenge presented by age-related neurodegeneration. This initiative spans the biomedical, healthcare and social science agendas, and seeks to improve the scientific understanding of neurodegenerative disorders, provide new approaches for their prevention, diagnosis and treatment, and ensure effective provision of health and social care and support, so that individuals can receive optimum care at all stages of their illness.

The first goal of the initiative is to establish a joint 'Strategic Research Agenda' to guide research activity and investment over the coming decade. To provide a basis for this, three thematic meetings were held with academic opinion leaders in neurodegeneration (ND) research during March 2011, with the aim of providing a Europe-wide view of the research opportunities and needs of the field, and highlight priorities for action in the near and longer term. The outputs of the thematic meetings will be further developed through consultation with key stakeholder groups, for example industry and organisations representing patient/carer groups and healthcare professionals, and integrated to provide a holistic view of the research landscape and a roadmap for future research activity. This will be achieved through a further opinion leader workshop in June, spanning the three themes, and continued consultation with stakeholder groups and policy makers. The JPND Strategic Research Agenda will be published at the end of 2011.

tres temas, y mediante la consulta permanente con los grupos interesados y los responsables políticos. La Agenda Estratégica de Investigación JPND se publicará a finales de 2011.

OBJETIVOS Y RESULTADOS DEL TALLER DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA BÁSICA

Este informe ofrece un resumen de los principales resultados de un seminario celebrado en Madrid el 22 de marzo de 2011 con los líderes de opinión académica en la investigación básica relevante en neurodegeneración. Las siguientes secciones ofrecen una breve descripción del actual "estado de la técnica" en este campo de investigación, y poner de relieve la opinión de consenso sobre las oportunidades de investigación, así como los requisitos clave para el progreso, dando lugar a una serie de recomendaciones a tener en cuenta en la estratégica agenda de investigación del JPND.

SITUACIÓN ACTUAL Y LAGUNAS EN NUESTRO CONOCIMIENTO

Introducción

El amplio espectro de las enfermedades neurodegenerativas (END) y la variedad de fenotipos clínicos dentro de cada grupo diagnóstico refleja las diferencias clave en los principales eventos de iniciación, las patologías celulares específicas de la enfermedad, la implicación selectiva de poblaciones neuronales y redes neuronales específicas, así como la participación diferencial de sistemas no neuronales, tales como las células gliales y el sistema inmunológico. Las vías por las que la fisiopatología conduce a la degeneración de tejido cerebral humano son el resultado de una interacción muy compleja de factores genéticos y ambientales que actúan sobre los múltiples tipos de células y tejidos. La investigación de estas vías con el fin de modular o prevenir la enfermedad representa un gran desafío. Sin embargo, se han realizado avances sustanciales en nuestra comprensión del evento

AIM AND OUTPUT OF THE BASIC RESEARCH SCIENTIFIC WORKSHOP

This report provides a summary of the key outputs from a workshop held in Madrid on 22 March 2011 with academic opinion leaders in basic research pertinent to neurodegeneration. The following sections provide a brief overview of the current 'state-of-play' in this research domain, and highlight the consensus view of research opportunities as well as the key requirements for progress, leading to some recommendations to be considered under the JPND strategic research agenda.

STATE OF PLAY AND GAPS IN OUR KNOWLEDGE

Introduction

The wide spectrum of neurodegenerative diseases (NDD) and the variety of disease phenotypes within each diagnostic group reflect key differences in the primary initiation events, the disease-specific cellular pathologies, the selective involvement of specific neuronal populations/neural networks, and the differential involvement of non-neuronal systems including glial cells and the immune system. The paths whereby pathophysiology drives the degeneration of human brain tissue result from a highly complex interplay of genetic and environmental factors acting on multiple cell and tissue types. Investigating these pathways with the aim of modulating or preventing disease represents a great challenge. Nevertheless, substantial advances have been made in understanding the initial triggering event of many neurodegenerative diseases, the downstream secondary pathways including

desencadenante de muchas enfermedades neurodegenerativas, de las vías subsecuentes secundarias como la neuroinflamación y de los mecanismos básicos de la neurodegeneración. Los objetivos finales de estos esfuerzos son la identificación de los mecanismos moleculares de la enfermedad y las dianas para su tratamiento, así como el desarrollo de ensayos de bajo costo que pueden ser explotadas para el cribado de alto rendimiento de grandes colecciones de compuestos para identificar nuevas moléculas activas candidatas a fármacos.

En las siguientes secciones se establece el nivel actual de comprensión y se pone de relieve las brechas críticas en nuestro conocimiento que necesitan ser abordadas:

i) Etiología de la enfermedad

Tecnologías de alto rendimiento como los estudios de asociación genética a nivel genómico (GWAS) y la secuenciación completa del genoma y del exoma han comenzado a arrojar luz sobre los factores genéticos que contribuyen tanto a las formas más comunes de los END como a las formas hereditarias poco frecuentes. Estos hallazgos, junto con los genes, polimorfismos y variantes de número de copias que aún quedan por identificar, proporcionan información crítica sobre las vías etiológicas que dan lugar a la enfermedad ("puntos de entrada genéticos"). A pesar de que hemos comenzado con éxito a descubrir y caracterizar los genes implicados en la END, se necesita una caracterización genética más profunda de series aún mayores de pacientes y controles sanos para apreciar el pleno alcance de estas asociaciones y su contribución relativa. Es de esperar que los efectos aparentemente pequeños observados en las variaciones genéticas recientemente descubiertas asociadas con las END demostrarán tener un impacto significativamente mayor en el riesgo para los subgrupos de individuos que llevan las variantes de riesgo genético

neuroinflammation, and the basic mechanisms of neurodegeneration. The ultimate aims of such efforts are to mechanistically identify molecular mechanisms of disease and targets for treatment, and to develop low cost assays which can be exploited for high-throughput screening of large compound libraries to identify novel active drug-candidates.

The following sections set out our current level of understanding and highlight the critical gaps in our knowledge that need to be addressed:

i) Disease aetiology

High-throughput technologies such as genome wide genetic association studies (GWAS) and whole exome and genome sequencing have just begun to shed light on the genetic factors contributing to both the common forms of NDDs and the rare inherited forms. These findings, together with genes, polymorphisms and copy-number variants yet to be identified, provide critical information on aetiologic pathways leading to disease ("genetic entry points"). Although we have successfully started to uncover and characterise the genes involved in NDD, a much more in-depth genetic characterisation of even larger patient cohorts and healthy controls is needed to appreciate the full scope of these associations and their relative contributions. It is to be expected that the seemingly small effect sizes of recently discovered genetic variations associated with NDD will prove to have significantly higher impact on risk for subgroups of individuals who carry more detrimental genetic risk variants on the associated risk-haplotypes. This information will likely be uncovered by large-scale targeted DNA-resequencing of associated genetic-regions.

To our emerging knowledge of individual genetic risk factors (both known and yet to be discovered) we need to add information on how they interact with each other, identify

más perjudiciales en los haplotipos de riesgo asociados. Es probable que esta información se descubra mediante estudios de re-secuenciación de regiones genéticas asociadas.

Para nuestro conocimiento emergente sobre cada uno de los factores de riesgo genéticos (tanto los conocidos como los que están aún por descubrir) necesitamos conseguir información sobre la forma en que interactúan unos con otros, identificar (y medir) los factores ambientales de riesgo y entender cómo interaccionan, regulan y modifican los factores genéticos a través de toda la vida. Por otra parte, tenemos que entender la influencia de los factores que regulan la expresión génica que no están explícitamente codificados en la secuencia de ADN (p.ej., epigenéticos o micro RNAs) y determinar la influencia de eventos en los primeros años de vida en la aparición de la enfermedad y sus resultados. Por último, también deben ser aclaradas la genética de la resistencia (envejecimiento saludable) y sus factores modificadores.

ii) Patología de la enfermedad

En cuanto a la patología de la enfermedad el campo está actualmente informado por:

- Los sistemas reporteros moleculares combinados con la tecnología de imagen mejorada que permite un seguimiento en tiempo real de eventos moleculares a nivel celular;
- La captura de cantidades cada vez mayores de datos multi-dimensionales de las distintas tecnologías "-ómicas" y técnicas de imagen;
- El procesamiento bio-informático para la generación de modelos matemáticos para orientar nuevas investigaciones ("biología cuantitativa");
- El estudio de mecanismos celulares no autónomos en sistemas de cultivos celulares avanzados que reflejen las interacciones celulares más complejas del

(and measure) environmental risk factors and understand how they interact with, regulate, and modify genetic factors through life-course. Furthermore, we need to understand the influence of factors regulating gene expression which are not explicitly written in the DNA-sequence (e.g. epigenetics or miRNAs) and determine the influence of early life-events on disease occurrence and outcome. Lastly, the genetics of resilience (healthy ageing) and modifying factors also need to be elucidated.

ii) Disease pathology

In terms of disease pathology the field is currently informed by:

- Molecular reporter systems combined with improved imaging technology allowing real time monitoring of molecular events at the cellular level;
- Capture of increasingly large amounts of multi-dimensional data from the various '–omics' technologies and imaging techniques;
- Bioinformatic processing to generate mathematical models to guide further investigation ("quantitative biology");
- The study of cell non-autonomous mechanisms in advanced cell cultures systems to reflect the more complex cellular interplays in brain tissue;
- The use of a large variety of ever more sophisticated animal-based models;
- The emerging area of investigating personalised neuronal cells using patient-derived induced pluripotent stem cells.

At the cellular level, important questions and gaps in our knowledge centre around achieving a better understanding of the biological basis of NDD and how disease pathology differs from the normal ageing process. For example, the effects of disease-causing mutations and genetic factors associated with risk and resilience, as well as epigenetic and environmental effects, need to be determined. One pivotal question relates

tejido cerebral;
- El uso de una gran variedad de modelos animales cada vez más sofisticados;
- El área emergente de la investigación sobre células neuronales personalizadas utilizando células neuronales células madre pluripotentes inducidas derivadas de pacientes.

A nivel celular, las preguntas importantes y lagunas en nuestro conocimiento se centran en torno a lograr una mejor comprensión de las bases biológicas de las END y cómo la patología de la enfermedad difiere del proceso normal de envejecimiento. Por ejemplo, es necesario determinar los efectos de las mutaciones causantes de enfermedades y los factores genéticos asociados con el riesgo y la resistencia, así como los efectos epigenéticos y ambientales. Una cuestión fundamental se refiere al papel y/o la participación de la agregación anormal de proteínas en la patogénesis y cómo este proceso repercute sobre la función de las células nerviosas, incluyendo la transmisión de la señal dependiente de neurotransmisores y la supervivencia celular. Una segunda pregunta clave se refiere a cómo los mecanismos pro- y anti-degenerativos actúan sobre las células nerviosas a través de mecanismos celulares no autónomos que comprenden factores de señalización derivados de la glia tales como hormonas, esteroides, factores inflamatorios y tróficos, y qué influencia tienen sobre la patología de la enfermedad. Algunas lagunas en nuestro conocimiento son la participación de determinados orgánulos celulares y compartimentos en la enfermedad y los mecanismos de plasticidad fisiológica frente a desadaptativa. Por último, todavía no se sabe cómo el envejecimiento, que representa el mayor factor de riesgo para las END, interacciona con los mecanismos subyacentes de la homeostasis celular. Un problema particularmente difícil será el

to the role and/or involvement of abnormal protein aggregation in pathogenesis and how this process impacts on nerve cell function including neurotransmitter-dependent signal transmission and cell survival. A second key question relates to how pro- and anti-degenerative mechanisms act on nerve cells via cell non-autonomous mechanisms comprising glial derived signalling factors like hormones, steroids, inflammatory and trophic factors, and what influence this has on disease pathology. Further gaps in our knowledge include the involvement of specific cellular organelles and compartments in disease and the mechanisms of physiological versus maladaptive plasticity. Lastly it is still unknown how ageing, which represents the strongest risk factor for NDD, interacts with the underlying mechanisms of cellular homeostasis. One particularly challenging problem will be the development of cell-based models that model normal ageing and discriminate it from specific disease pathology.

iii) Prevention, diagnosis and treatment

Genetic discoveries have the potential to predict risk of future NDD and thereby to be used to recommend particular preventive strategies to at-risk individuals. To give such recommendations the level of risk conferred by different combinations of genetic and environmental risk factors would need to be understood, and possible early signs of disease identified and measured by a combination of different biomarkers. To obtain the level of confidence required for such recommendations at the ‘personalised’ or ‘subgroup’ level, research results obtained from high-throughput genetic experiments would need to be integrated with epidemiologic studies of NDD and phenotypic data obtained from clinical research. European researchers have access to large patient and population cohorts and the outputs from numerous genetic and epidemiological studies,

desarrollo de modelos celulares que simulen el envejecimiento normal y lo diferencien de una patología específica.

iii) Prevención, diagnóstico y tratamiento

Los descubrimientos genéticos tienen el potencial de predecir el riesgo de sufrir END en el futuro y por lo tanto de utilizarse para recomendar determinadas estrategias de prevención en personas en situación de riesgo. Para proporcionar tales recomendaciones se necesita entender el nivel de riesgo conferido por diferentes combinaciones de factores de riesgo genéticos y ambientales, así como identificar y medir posibles señales tempranas de la enfermedad mediante una combinación de diferentes biomarcadores. Para obtener el nivel de confianza requerido para las recomendaciones a nivel 'personalizado' o de 'subgrupo', los resultados de investigación obtenidos a partir de experimentos de alto rendimiento genéticos tendrían que integrarse con los estudios epidemiológicos de END y los datos fenotípicos obtenidos a partir de la investigación clínica. Los investigadores europeos tienen acceso a un gran número de pacientes y cohortes poblacionales además de a los resultados de numerosos estudios genéticos y epidemiológicos, por lo que están equipados para hacer frente a estas preguntas. Por último, las recomendaciones emergentes sobre estilo de vida preventivo tendrán que validarse a través de estudios a nivel celular sobre el papel de los factores de riesgo y resistencia para promover un envejecimiento saludable.

La información obtenida hasta la fecha sobre las vías y los mecanismos de la enfermedad ya ha permitido la identificación de multitud de posibles dianas terapéuticas y el desarrollo de compuestos relevantes que han sido y están siendo probados en modelos experimentales y ensayos clínicos. Sin embargo, la mayoría de estos compuestos han dado resultado negativo o enfrentado serios obstáculos para su aplicación clínica, de modo que existe una urgente

making them well equipped to address these questions. Finally, emerging recommendations for preventive life style will need to be validated through studies at the cellular level into the role of risk and resilience factors in promoting healthy ageing.

Information obtained to date on disease pathways and mechanisms has already allowed the identification of host of potential therapeutic targets and the development of relevant compounds that have been, and are being, tested in experimental models and clinical trials. However, most compounds have given unsatisfactory results or faced serious hurdles in clinical application, and there is an urgent need for effective disease-modifying treatments that prevent or delay onset and slow progression of disease. The difficulty in translating preclinical findings into effective treatment or prevention approaches is most likely due to a combination of factors:

- Firstly, most therapeutic approaches are directed at single targets, a strategy that may be inadequate given the complexity of the pathological process.
- Secondly, the available animal models used for pathogenesis studies and preclinical testing of compounds do not reflect many relevant aspects of the human diseases and so their predictive value for response of patients to disease-modifying treatments is poor. In particular, the relevance of behavioural readouts from animal models remains uncertain.
- Thirdly, compared to the partly successful experimental treatment in animal models, treatment in patients, in all likelihood, starts too late as NDD are initially phenotypically silent and diagnosis generally comes a long time after disease pathology is established. The treatment time window is likely to be critical, particularly for compounds directed towards the primary mechanisms of

necesidad de tratamientos modificadores de la enfermedad eficaces en prevenir o retrasar la aparición y ralentizar la progresión de la enfermedad. La dificultad de traducir los hallazgos preclínicos en tratamientos eficaces o en métodos de prevención es debida muy probablemente a una combinación de factores:

- En primer lugar, la mayoría de los enfoques terapéuticos se dirigen a una sola diana, una estrategia que puede ser insuficiente, dada la complejidad del proceso patológico.
- En segundo lugar, los modelos animales disponibles utilizados para los estudios de patogénesis y las pruebas preclínicas de compuestos no reflejan muchos aspectos relevantes de las enfermedades humanas y por tanto su valor predictivo de la respuesta de los pacientes a los tratamientos modificadores de la enfermedad es mediocre. En particular, la importancia de los parámetros de comportamiento en los modelos animales sigue siendo incierta.
- En tercer lugar, en comparación con el parcialmente exitoso tratamiento experimental en modelos animales, el tratamiento en los pacientes, con toda probabilidad, se inicia demasiado tarde, pues las END son inicialmente fenotípicamente silenciosas y el diagnóstico llega generalmente mucho tiempo después de que se haya establecido la patología. La ventana de tiempo para el tratamiento es probable que sea crítica, especialmente para compuestos dirigidos hacia los principales mecanismos de la enfermedad.
- Por último, la heterogeneidad dentro de grupos de diagnóstico (p.ej., la enfermedad de Alzheimer o la de Parkinson) puede haber producido respuestas terapéuticas inconsistentes que han dificultado la evaluación de los resultados.

disease.

- Lastly, the heterogeneity within single diagnostic groups (e.g. Alzheimer's or Parkinson's disease) may have produced inconsistent therapeutic responses that have compromised the evaluation of results.

These roadblocks to successful translation need to be addressed by specific research strategies. Advanced criteria for early (preclinical states) diagnosis, patient stratification and recognition of disease subtypes using genetic risk-profiles, imaging patterns and body-fluid biomarkers, are needed to assess the effectiveness of available and novel compounds on homogeneous patient cohorts in the earliest clinical stages of disease. It will require the identification and validation of predictive markers (including genetic risk profiles), highly sensitive and specific diagnostic markers, and markers of progression and response to treatment. The extent to which current clinical criteria reflect underlying aetiology will also need to be reassessed. Unbiased '-omics' investigations of cell models may provide relatively low cost approaches to identifying biomarker candidates which can subsequently be validated in more advanced animal models and for the generation of cellular drug screens.

Thus the major needs are to establish the relationship between risk-factors and biomarkers, define the threshold of 'risk' required to activate intervention, and delineate the optimal timing of treatment in the course of the disease in relation to different therapeutic targets (initial trigger or downstream secondary mechanisms).

Estos obstáculos a la traducción exitosa a la clínica deben ser abordados por estrategias de investigación específicas. Se necesitan criterios avanzados para el diagnóstico precoz (en estadios preclínicos), la estratificación de los pacientes y el reconocimiento de subtipos de la enfermedad utilizando perfiles de riesgo genético, patrones de imagen y biomarcadores de fluidos corporales, para evaluar la eficacia de los compuestos disponibles y de nuevos compuestos sobre cohortes homogéneas de pacientes en las etapas clínicas más tempranas de la enfermedad. Ello requerirá la identificación y validación de marcadores predictivos (incluidos perfiles genéticos de riesgo), marcadores de diagnóstico altamente sensibles y específicos, y marcadores de progresión y la respuesta al tratamiento. También habrá que re-evaluar en qué medida los actuales criterios clínicos reflejan la etiología subyacente. Investigaciones "ómicas" no sesgadas sobre modelos de celulares pueden aportar abordajes a un costo relativamente bajo para la identificación de biomarcadores candidatos que posteriormente puedan ser validados en modelos animales más avanzados así como para la generación de ensayos celulares de cribados de fármacos.

Así, las principales necesidades son: establecer la relación entre los factores de riesgo y biomarcadores, definir el umbral de "riesgo" para activar la intervención, y delinear el momento óptimo del tratamiento en el curso de la enfermedad en relación con diferentes dianas terapéuticas (desencadenante inicial o mecanismos secundarios subsecuentes).

OPORTUNIDADES

Introducción

Durante toda la jornada los grupos de discusión destacaron las oportunidades y las prioridades de investigación, que se han recopilado y ajustado a los títulos generales que abarcan el campo, con los enfoques transversales recogidos bajo el epígrafe "Enfoques metodológicos generales".

OPPORTUNITIES

Introduction

Research opportunities and priorities were highlighted in the discussion groups throughout the day, and have been collated and fitted to broad headings encompassing the field, with cross-cutting approaches listed under the 'General methodological approaches' heading.

Una visión general de los grupos de discusión en el taller fue que de una combinación de enfoques en profundidad, enmarcadas por una sólida perspectiva clínica y epidemiológica pueden surgir vías fructíferas para la investigación en END. La eficacia también puede beneficiarse de la mezcla de abordajes enfocados frente a otros más amplios. Por ejemplo, parece que la comprensión mecanística de las END en general podría beneficiarse del estudio en profundidad de las formas familiares de la enfermedad o de los mecanismos de plegamiento y agregación de proteínas.

i) Enfoques metodológicos generales

Para completar nuestra comprensión de la utilidad clínica de la contribución genética a las END necesitamos caracterizar completamente la arquitectura genética de la enfermedad y definir la compleja interacción entre factores genéticos y ambientales. En consecuencia, se deben llevar a cabo estudios para determinar el riesgo y la identificación de nuevos factores de riesgo genéticos y ambientales, y la población "en riesgo". Estos estudios deben basarse en el trabajo y cohortes existentes y dirigirse a determinar factores tales como la participación de la variación en el número de copias (CNV) y los micro RNAs en la enfermedad, e incluir análisis epigenéticos y bioquímicos. Una evaluación diagnóstica más profunda de la especificidad y el papel de los factores de riesgo junto con una comparación entre diferentes END podría revelar la especificidad y el papel de los factores de riesgo. La identificación de poblaciones de alto riesgo (es decir, portadores asintomáticos de mutaciones de alta penetrancia) y la caracterización de las etapas prodrómicas y manifestaciones tempranas de las END debe realizarse utilizando abordajes genéticos. A nivel del individuo, se deben utilizar las tecnologías "-ómicas» para definir los perfiles de riesgo. Para lograr estos objetivos, sería necesaria la aplicación a gran escala de

A general view from the group discussions at the workshop was that fruitful avenues for NDD research may arise from a combination of in-depth approaches, framed by a sound clinical and epidemiological perspective. Efficacy may also benefit from mixture of focused versus more broad-based approaches; for example it would appear that mechanistic understanding of NDD in general might benefit from the in-depth study of familial disease forms or the mechanisms of protein misfolding and aggregation.

i) General methodological approaches

To complete our understanding of the clinical utility of the genetic contribution to NDDs we need to fully characterise the genetic architecture of disease and define the complex interaction between genetic and environmental factors. Accordingly, studies to determine risk and identify new genetic and environmental risk factors and 'at risk' populations should be undertaken. These studies should build on existing work and cohorts and aim to determine such factors as the involvement of copy-number variation (CNV) and micro RNAs in disease and include epigenetics and pathway analyses. The specificity and role of risk factors might be revealed by deeper diagnostic assessment coupled with comparison across different NDDs. Identification of high-risk populations (e.g. asymptomatic carriers of high penetrance mutations) and characterisation of prodromal stages and early manifestations of NDD should be undertaken using genetic approaches. At the level of the individual '-omics' technologies should be used to define the risk profiles. To achieve these aims the large scale application of genetic/-omic analyses would be required: sequencing of the whole genome (genomics), all expressed genes (transcriptomics), epigenetics, identification of the proteins (proteomics) and the metabolites (metabolomics). By using computational tools and bioinformatics to

los análisis genéticos/-ómicas: la secuenciación del genoma (genómica), de todos los genes expresados (transcriptómica), la epigenética, la identificación de las proteínas (proteómica) y los metabolitos (metabolómica). Mediante el uso de herramientas computacionales y la bioinformática para integrar los datos generados sería posible identificar los perfiles característicos de riesgo para las diferentes END y el envejecimiento saludable. Estos estudios tendrían que ser a gran escala, lo que requiere miles de muestras de diferentes poblaciones de pacientes bien caracterizados, incluyendo formas hereditarias raras, con el fin de identificar subgrupos de perfiles de riesgo. En consecuencia, serían necesarios estudios multicéntricos para proporcionar suficiente poder estadístico. Racionalizar y validar potenciales elementos neuroprotectores modificadores del riesgo, según se determinen a partir de estudios genéticos y ambientales, en el contexto de vías de "riesgo" a través de la manipulación genética y ambiental de modelos celulares y animales. El uso de células modificadas genéticamente derivadas de modelos animales y pacientes, idealmente neuronas derivadas de células madre pluripotentes inducidas provenientes de pacientes y de individuos control, podrían permitir la disección de posibles dianas y la modelización de la enfermedad que se adaptasen a perfiles específicos de la enfermedad y coordinadas con la selección individualizada de fármacos y el desarrollo de terapias. Deben adoptarse modelos más integradores para el estudio de las redes celulares y la conectividad, potencialmente podrían utilizarse co-cultivos o fisiología de cortes combinatorios con la fisiología de sistemas. Estos sistemas integradores permitirían condiciones que se asemejarían con mayor precisión a las que existen en el cerebro, manteniendo el control sobre las condiciones experimentales. Por último, se deben utilizar la biología computacional y el procesamiento bioinformático para integrar modelos multidimensionales. Por ejemplo, la información sobre las redes celulares y la conectividad puede

integrate the data generated it would be possible to identify characteristic risk profiles for different NDDs and healthy ageing. These studies would need to be large scale, requiring thousands of samples from different populations of well-characterised patients including rare inherited forms in order to identify subgroups of risk profiles; accordingly cross-centre studies would be required to provide statistical power.

Potential risk modifying or neuroprotective elements, as determined from genetic and environmental studies, will need to be rationalised and validated in the context of 'risk' pathways through genetic and environmental manipulation of cellular and animal models. Use of genetically modified cells derived from animal models and patients, ideally neurons derived from patient induced pluripotent stem cells and control individuals, would potentially enable dissection of potential targets and disease modelling to be tailored to specific disease profiles and co-ordinated with individualised drug screening and treatment development. More integrative models for the study of cell networks and connectivity should be adopted, potentially co-culture or combinatorial slice physiology with systems physiology could be utilised. Such integrative systems would enable 'brain-like conditions' to be more accurately modelled while retaining control over the experimental conditions. Lastly, computational biology including bioinformatic processing should be utilised to integrate multi-dimensional models. For example, information on cell networks and connectivity could be integrated with -omics and imaging data to provide insight into the non-cell autonomous degenerative processes destroying higher brain functions.

ii) Animal models

While there are clear difficulties in creating animal models of NDDs that reproduce or mimic the full disease, such models may be used to address specific components of the pathological process to inform therapeutic and diagnostic

ser integrada con datos procedentes de análisis de las ómicas y de imagen para que tener una idea de los procesos degenerativas celulares no autónomos que destruyen las funciones cerebrales superiores.

ii) Modelos animales

Si bien existen claras dificultades en la creación de modelos animales de END que reproduzcan o imiten la enfermedad en su conjunto, tales modelos pueden utilizarse para estudiar componentes específicos del proceso patológico con objeto de ayudar a la toma de decisiones en cuanto a estrategias terapéuticas y de diagnóstico. Los participantes consideraron que se debe hacer un esfuerzo para maximizar la información de o sobre los modelos animales particulares. Esto podría lograrse mediante la coordinación de un profundo análisis comparativo de modelos y puesta en común de los resultados así como por la validación cruzada de los modelos animales (diferentes cepas, especies) y celulares (incluyendo las derivadas de pacientes) para definir las bases de la enfermedad. Teniendo en cuenta el fondo genético de los modelos animales podría caracterizarse su relevancia funcional con más detalle y podría ayudar a definir o modificar los factores de susceptibilidad. En consecuencia, debe explorarse la influencia de los genes, el medio ambiente y la interacción entre ambos en diferentes aspectos de la patogénesis de la enfermedad a través de la utilización de los modelos animales adecuados.

El desarrollo de modelos animales nuevos y, potencialmente, "humanizados" que tengan en cuenta la cronicidad de la enfermedad y el envejecimiento "normal" ofrecería posibilidades para investigar el papel de las vías bioquímicas específicas, especialmente para los trastornos con una etiología genética "compleja". Estudios fisiológicos, por ejemplo estudios de imagen PET/RM, en los animales, utilizando una variedad de

strategies. Participants felt that effort should be made to maximise information from or on individual animal models. This could be achieved by co-ordination of in-depth comparative analysis of models and sharing results and by cross-validation of animal (different strains, species) and cellular (including patient-derived) models to define the underpinnings of disease. Taking into consideration the genetic background of animal models it may further be possible to characterise their functional relevance in more detail and may help define modifying or susceptibility factors. Accordingly, the influence of genes, environment and the interaction between the two on different aspects of disease pathogenesis should be explored through the use of appropriate animal models.

The development of new and potentially 'humanised' animal models addressing disease chronicity and 'normal' ageing would offer possibilities to investigate the role of specific biochemical pathways, especially for disorders with 'complex' genetic aetiology. The development and validation of diagnostic markers could also be informed by physiological studies, for example PET/MRI studies, in animals, utilising a range of species, e.g. rodents, mini-pigs and non-human primates.

iii) Disease characterisation and diagnosis

The combination of increased accuracy of phenotypic disease characterisation and novel/improved biomarker development and testing under optimal conditions may offer the best opportunities for pre-mortem diagnosis. Deeper phenotyping of individuals must be undertaken if better characterisation of early stage/presymptomatic disease and improved patient stratification for clinical studies is to be achieved. An interdisciplinary approach should be employed utilising imaging, neuropsychological testing, neurophysiology, and biochemical analyses combined with genetic characterisation.

especies, por ejemplo, roedores, mini-cerdos y primates no humanos, podrían a su vez ser muy útiles en el desarrollo y validación de marcadores diagnósticos.

iii) Diagnóstico y caracterización de la enfermedad

La combinación de una mayor precisión en la caracterización fenotípica y el desarrollo de biomarcadores nuevos/mejorados así como su ensayo en condiciones óptimas podría ofrecer las mejores oportunidades de diagnóstico pre-mortem. Si se quiere lograr una mejor caracterización de la enfermedad en fase temprana o incluso asintomática y una mejor estratificación de pacientes para estudios clínicos, debe realizarse una caracterización clínica en mayor profundidad de los pacientes. Se debe emplear un abordaje interdisciplinar utilizando análisis de imagen, pruebas neuropsicológicas, estudios de neurofisiología, y análisis bioquímicos junto con la caracterización genética. Una vez identificadas y caracterizadas, se deben validar las herramientas de diagnóstico o los biomarcadores para diagnóstico (incluyendo el diagnóstico presintomático o subclínico y predictivo), pronóstico, progresión y resultado de la enfermedad si se pretenden a emplear con éxito. La validación debe tratar de garantizar que las herramientas y biomarcadores son relevantes en todos los sistemas modelo y toda la gama de situaciones clínicas. Para los marcadores genéticos y predictivos de la enfermedad, la validación debe realizarse tanto en cohortes de pacientes como en estudios epidemiológicos longitudinales de cohortes poblacionales.

Los participantes del taller sugirieron varias propuestas para avanzar en la caracterización de la enfermedad. Una opción es aprovechar mejor las cohortes ya existentes - la identificación de oportunidades adicionales podría facilitarse mediante la vinculación de cohortes de pacientes a la investigación básica, mejorando el acceso a la documentación clínica para permitir la integración de datos. En segundo lugar, la

Once identified and characterised, diagnostic tools or biomarkers for diagnosis (including presymptomatic or subclinical and predictive diagnosis), prognosis, progression and disease outcome must be validated if they are to be successfully employed. Validation must seek to ensure that tools and biomarkers are relevant across model systems and the full spectrum of clinical situations. For genetic and predictive markers of disease, validation should be in both patient cohorts and longitudinal epidemiological population cohorts.

Several proposals to move disease characterisation forward were suggested by workshop participants. One option is to better exploit existing cohorts – identification of additional opportunities could be facilitated by linking patient cohorts to basic research by improving access to clinical documentation to allow data integration. Secondly, conducting cohort studies using panels of known genetic risk factors might help to define modifiers of risk and resilience. Lastly, new population samples, from outside EU if necessary, need to be developed where a clear need is perceived and focussed on specific genetic and, eventually, environmental backgrounds.

iv) Drug/therapy development & treatment

The creation of innovative cellular and animal models and increased knowledge of disease pathophysiology will drive the systematic identification and validation of new targets and facilitate the development of innovative therapeutic strategies and new drugs. Further development of novel compounds or treatments will require close collaboration between academic labs and industry at an early stage. Accordingly, EU-wide co-operation is needed to provide impetus across the drug discovery field. Particular attention needs to be paid to the systematic identification and validation of new drug targets, data sharing and access to compound libraries, and clinical trials. In terms of the latter, conducting proof-of-concept clinical

realización de estudios de cohortes utilizando paneles de conocidos factores de riesgo genéticos podría ayudar a definir modificadores de riesgo y resistencia. Por último, se deben desarrollar nuevas muestras poblacionales, provenientes de fuera de la UE si es necesario, cuando se perciba una necesidad clara y centrada en determinados antecedentes genéticos y, eventualmente, ambientales.

iv) Desarrollo de fármacos/terapias y tratamiento

La creación de nuevos modelos celulares y animales y un mayor conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad van a impulsar la identificación y validación sistemática de nuevas dianas y a facilitar el desarrollo de estrategias terapéuticas innovadoras y nuevos fármacos. El ulterior desarrollo de nuevos compuestos o tratamientos requerirá una estrecha colaboración entre los laboratorios académicos y la industria en fases tempranas. Por consiguiente, se necesita la cooperación a nivel de toda la UE para dar un impulso en el campo de la identificación de fármacos. Es necesario prestar especial atención a la identificación sistemática y validación de nuevas dianas terapéuticas, al intercambio de datos y al acceso a las colecciones de compuestos, así como a los ensayos clínicos. En cuanto a estos últimos, la realización de ensayos clínicos de prueba de concepto utilizando nuevos compuestos o dianas en formas familiares de la END es una manera sencilla de mejorar el poder estadístico del estudio. Idealmente este tipo de estudios deben llevarse a cabo en portadores de mutaciones presintomáticos muy penetrantes. Para facilitar los ensayos de estos individuos, también será necesaria la colaboración europea para identificar cohortes de pacientes con enfermedades raras y muy raras y establecer registros paneuropeos de la enfermedad [véase la sección 3]. Pese a las mejoras en la clasificación de los pacientes, la variación

trials utilising novel compounds or targets in familial forms of NDD is a straightforward way of improving study power; ideally such studies should be conducted in presymptomatic carriers of highly penetrant mutations. To facilitate trials in such individuals, European collaboration will also be needed to identify rare and very rare disease patient cohorts and to establish pan-European disease registries etc [see section 3]. Despite improvements in classification of patients, biological variation will always reveal responders and non responders, and pharmacogenomics should be used to predict response and tailor treatment to individuals.

In terms of drugs/treatments themselves, new approaches, including cell-based and viral vector based strategies, for targeted delivery of drugs and/or biologic compounds to the CNS are required. Given the complexity of neurodegenerative diseases, combinatorial therapies directed at different targets, as successfully employed in a variety of human diseases including various cancers, should be assessed. Trials should include assessment of co-operativity between pharmacological and non-pharmacological treatments. For non-pharmacological treatments a better understanding of the mechanism of action, including role of neuroplasticity, is required and may be achieved through back-translation from clinical studies.

biológica siempre desvelará respondedores y no respondedores, y debe utilizarse la farmacogenómica para predecir la respuesta y adaptar el tratamiento de manera personalizada.

En cuanto a los medicamentos y tratamientos, se requieren nuevos abordajes, incluidas las estrategias basadas en células y en vectores virales para la liberación selectiva de fármacos o compuestos biológicos en el sistema nervioso central. Dada la complejidad de las enfermedades neurodegenerativas, se deben evaluar terapias combinatorias dirigidas a diferentes dianas, como las empleadas con éxito en una variedad de enfermedades humanas, incluyendo varios tipos de cáncer. Los ensayos deben incluir la evaluación de la cooperatividad entre los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos. Para los tratamientos no farmacológicos se requiere una mejor comprensión del mecanismo de acción, incluyendo el papel de la neuroplasticidad, que puede conseguirse a través de retro-traslación a partir de estudios clínicos.

NECESIDADES

Introducción

Una necesidad importante de la investigación en el campo de la neurodegeneración, para hacer frente a los retos contemporáneos, es comprender mejor los sistemas moleculares, celulares y fisiológicos que subyacen a la enfermedad. Para conseguirlo se necesita una gran inversión de recursos y personas para apoyar la investigación fundamental que utiliza tanto muestras de tejidos humanos como modelos animales. Este campo debería tratar de tener la mente abierta hacia investigaciones nuevas, originales, basadas en hipótesis que están fuera del los ámbitos bien establecidos actualmente bajo investigación.

A través de las discusiones del taller se identificaron necesidades de infraestructura, y

NEEDS

Introduction

To meet contemporary challenges a major need of the neurodegeneration research field is to better understand the molecular, cellular and physiological systems underpinning disease. Achieving this will require extensive investment in resources and people to support fundamental research utilising both human tissue samples and animal models. This field should seek to be open-minded towards new, original, hypothesis-driven research that lies outside the well established leads currently under investigation.

Infrastructural requirements were identified throughout the workshop discussions, and have been classified into two sections separating out organisational activity from the more direct underpinning requirements suggested to support research.

se han clasificado en dos secciones que separan la actividad organizativa de las necesidades de apuntalamiento más directas sugeridas para apoyar la investigación.

i) Necesidades de organización

Política

La política supervisada por organismos nacionales y europeos debe tratar de proporcionar un enfoque integrado, en particular para las enfermedades raras, mediante la coordinación de actividades para evitar replicaciones redundantes. Estos órganos políticos, que podrían operar bajo el paraguas de la JPND, deben también tener como objetivo dar un nuevo impulso al esfuerzo de descubrimiento de fármacos, mejorando los vínculos con la industria farmacéutica y de ayudar al desarrollo de, y el acceso a tecnología puntera (p.ej., sistemas de imágenes y plataformas de "ómicas", así como evaluación del comportamiento de alto rendimiento) mejorando la conexión con la industria europea.

Si queremos identificar y eventualmente tratar a los individuos "en riesgo", habrá que formular una serie de marcos políticos. En primer lugar, se necesita un marco de consenso ético y jurídico para el diagnóstico genético y la privacidad biológica relacionada con la información genómica. Relacionado con esto, en algunos países se necesita mejorar la implementación o el conocimiento de los marcos legales existentes para el análisis, consejo, orientación, etc. de las variantes familiares de la enfermedad. En segundo lugar, si se pretende proporcionar tratamiento lo antes posible es esencial desarrollar marcos legales que permitan y regulen las intervenciones a administrar a pacientes en estadios preclínicos (pero en situación de riesgo).

i) Organisational requirements

Policy

Policy overseen by national and European bodies should aim to provide an integrated approach, particularly for rare diseases, with co-ordination of activity to avoid redundant replication. These bodies, potentially operating under the umbrella of the JPND, should also aim to reinvigorate the drug discovery effort by improving links to the pharmaceutical industry and aiding the development of, and access to, cutting-edge technology (e.g. imaging systems and '–omic' platforms as well as high-throughput behavioural assessment) by improving links to European manufacturers.

A number of policy frameworks will need to be formulated if 'at risk' individuals and patients are to be identified and potentially treated. Firstly, an agreed ethical and legal framework for genetic diagnostics and biological privacy relating to genomic data is required. Related to this, implementation or awareness of existing frameworks for testing, counselling etc. of familial disease variants needs to be improved in some countries. Secondly, frameworks to allow interventions to be given to preclinical (but at risk) patients are essential if diseases are to be treated as early as possible.

Networking, training and education

The quality of future research will be dependent on improving training of researchers and facilitating networking between them. Specific recommendations from this workshop were that training networks for cell biologists and physiologists should be developed and that training of 'clinician-scientists' should be improved. To facilitate long-term collaboration and innovative approaches, it was proposed that focussed 'horizon-scanning' workshops on specific key issues should be organised.

Creación de redes, formación y educación

La calidad de la futura investigación dependerá de la mejora en la formación de investigadores y facilitar la creación de redes entre ellos. Las recomendaciones específicas de este taller fueron que deberían desarrollarse redes de formación para biólogos celulares y fisiólogos y que debería mejorase la formación de los científicos clínicos. Para facilitar la colaboración a largo plazo y los enfoques innovadores, se propuso la organización de talleres centrados en "explorar el horizonte" sobre determinadas temas fundamentales.

Normalización/armonización

La normalización y armonización de técnicas y protocolos permitiría que los estudios que se realizasen en múltiples centros se asegurasen una potencia estadística adecuada, lo que favorecería la reproducibilidad y, en última instancia, aumentaría la probabilidad de un alto impacto. En consecuencia, debe estimularse la integración y la traducción de la investigación a través de las áreas de investigación básica y clínica a través de la estandarización y armonización de: la recogida de muestras biológicas, especialmente LCR, células y metabolitos; el desarrollo, validación y análisis de modelos (animales); el desarrollo, producción y colección de líneas de células madre pluripotentes inducidas (iPSC) derivadas de pacientes; y los abordajes diagnósticos y parámetros clínicos (por ejemplo, parámetros de pruebas cognitivas) a condición de que las herramientas de diagnóstico sean válidas en todos los países y culturas. También se deben desarrollar y/o adoptar abordajes estadísticos y metodológicos integrados para asegurar que el análisis sea lo más uniforme posible.

ii) Infraestructuras de investigación

Centros, instalaciones y repositorios

La creación de instalaciones compartidas o en red debe servir para enfocar sus

Standardisation/harmonisation

Standardisation and harmonisation of techniques and protocols would allow studies to be conducted across multiple centres ensuring adequate power, allowing replication and ultimately increasing likelihood of successful impact. Accordingly, integration and translation of research across the basic and clinical research areas may be best encouraged through standardisation and harmonisation of the following: collection of biological samples especially CSF, cells and metabolites; development, validation and analysis of (animal) models; development, production and banking of patient-derived induced pluripotent stem cell (iPSC) lines; and diagnostic approaches and clinical readouts (e.g. of cognitive testing) provided that diagnostic tools are valid across countries and cultures. Integrated statistical and methodological approaches must also be developed and/or adopted to ensure that analysis is as standardised as possible.

ii) Research infrastructures

Centres, facilities and repositories

Creating shared or networked facilities should serve to focus skills and resources thus maximising efficiency. In terms of basic research, workshop participants suggested that facilities should be established for high-throughput data generation in areas such as genomics, transcriptomics, proteomics and metabolomics and behavioural evaluation. Similarly, to stimulate drug discovery and development, shared or networked facilities for cell assay development and systematic compound screening could be developed alongside facilities responsible for both producing open-access animal models and for testing therapeutic efficacy within them. Cutting across the basic research spectrum there is a need to harmonise and connect genetics/-omics, systems neurobiology and clinical neurology data; for example, the cataloguing and integration of

habilidades y recursos maximizando así la eficiencia. En términos de investigación básica, los participantes sugirieron que deberían establecerse instalaciones para la generación de datos de alto rendimiento en áreas como la genómica, transcriptómica, proteómica, metabolómica y evaluación del comportamiento. Del mismo modo, para estimular el descubrimiento y desarrollo de fármacos se podrían desarrollar instalaciones, compartidas o en red, para el desarrollo de ensayos celulares y el cribado sistemático de compuestos junto con instalaciones destinadas a producir modelos animales de libre acceso y a ensayar eficacia terapéutica en ellos. Existe una necesidad transversal en todo el espectro de la investigación básica de armonizar y conectar datos de genética/ómicas, neurobiología de sistemas y neurología clínica. Por ejemplo, la catalogación y la integración de los datos sobre efectos secundarios de diversos tratamientos podrían ofrecer nuevas ideas y proporcionar una base para apoyar la investigación preclínica. En consecuencia, hay una necesidad de desarrollar instalaciones compartidas o redes que promuevan el análisis de datos electrónicos de colecciones de muestras biológicas, datos de acceso abierto y bioinformáticos.

Para fomentar la investigación de alta calidad en el área del proyecto JPND, deben establecerse repositorios y bases de datos paneuropeos de libre acceso con protocolos establecidos para la recogida sistemática de muestras y datos. Las principales necesidades en materia de recursos de muestras biológicas son las colecciones o bancos de muestras biológicas y cerebros de pacientes, controles y primates no humanos, así como repositorios de células inmortalizadas y líneas de iPSC provenientes de pacientes y controles. Desde la perspectiva de los modelos animales, existe una necesidad de facilitar el acceso a animales de edad avanzada, mientras que la disponibilidad de un depósito de herramientas relacionadas con bioluminiscencia

data on treatment side-effects could offer new insights and provide a basis for further preclinical investigation. Accordingly, there is a need to develop shared facilities or networks that promote e-data banking, open data access and bioinformatic analysis.

To encourage high quality research across the JPND project area, open-access pan-European repositories and databases with agreed protocols for systematic collection of samples and data need to be established. Primary requirements in terms of bio-sample resources are bio- and brain banks of patient, control and aged non-human primate samples, and repositories of immortalised cells and iPSC lines from patients and controls. From the perspective of animal models, there is a need to facilitate access to aged animals, while the provision of a repository for bioluminescence-related tools and probes for micro-PET, micro-NMR, etc to enable imaging in live animals would greatly support the area.

Lastly, as for the clinical workshop, it was proposed that pan-European disease registries with minimum requirements for data entry be established as these would act to improve the effectiveness of research utilising patient cohorts. Potentially, entry after diagnosis could be made mandatory, as occurs within the cancer field.

Tools and technologies

A variety of new tools are required if progress is to be made in the area of basic research. For example, better antibody panels that recognise conformation-dependent proteins and PET ligands for oligomeric and aggregated proteins are needed. Similarly, protocols to assess clearance of protein aggregates, possibly utilising glycosylation or phagocytic activity, will need to be developed and standardised if therapeutics are to be designed and tested.

New technologies and techniques are also required. At the most fundamental level, new

y de sondas para micro-PET, micro-RMN, etc. que permitan estudios de imagen en animales vivos apoyaría en gran medida el área.

Por último, como se hizo en el taller de clínica, se propuso el establecimiento de registros paneuropeos de enfermedades con unos requisitos mínimos para la entrada de datos de modo que se mejore la eficacia de la investigación con series de pacientes. Potencialmente, la entrada después del diagnóstico podría ser obligatoria, como ocurre en el campo del cáncer.

Herramientas y tecnologías

Para avanzar en el ámbito de la investigación básica se necesita una variedad de nuevas herramientas. Por ejemplo, se necesitan mejores paneles de anticuerpos que reconozcan proteínas dependientes de su conformación, así como ligandos de PET para las proteínas oligoméricas y agregados. Del mismo modo, si se van a diseñar y ensayar abordajes terapéuticos, es necesario desarrollar y normalizar protocolos para evaluar el aclaramiento de agregados de proteínas, posiblemente utilizando la glicosilación o la actividad fagocítica.

También serán necesarias nuevas tecnologías y técnicas. A nivel más fundamental, se necesitan nuevas tecnologías moleculares/genéticas, junto con herramientas bioinformáticas y computacionales accesibles. Potencialmente, estas tecnologías permitirán monitorizar la expresión de genes de interés así como modular y facilitar la manipulación genética de los modelos animales. Habrá también una necesidad de aplicaciones a gran escala para la próxima generación de secuenciación que ayuden a definir la arquitectura genética de la enfermedad.

Para modelar las END de manera más eficaz son necesarios mejores modelos animales, que tengan en cuenta la cronicidad de la enfermedad, así como el envejecimiento. En paralelo, también necesitaremos refinar las tecnologías de marcaje celular y optogenética para permitir

molecular/genetic technologies coupled to accessible bioinformatics and computational tools are required. Potentially these technologies would allow expression of genes of interest to be monitored and modulated and facilitate genetic manipulation of animal models. There will also be a requirement for large scale applications for next generation sequencing to help define the genetic architecture of disease.

To more effectively model NDD, improved animal models are required that address disease chronicity as well as ageing. Alongside this cell-labelling and optogenetic technologies will also need to be refined to allow real-time investigation at the neuronal level. High-throughput approaches for behavioural testing of rodents for NDD relevant symptoms should also be developed. Cell-based models derived from patient samples can now be provided through iPSC technology, and will become increasingly used for disease modelling, drug screening and treatment development. To achieve this there will be a need to develop better specific neuronal differentiation protocols, platforms for high-throughput studies, and better bioluminescence technology to follow cellular processes.

To support the clinical research agenda, brain and molecular imaging methods need to be improved if brain state and activity (from the subcellular to the organ level) is to be accurately correlated to clinical phenotype. Finally, from the perspective of therapeutic testing and development, more predictive high-throughput screening platforms and protocols for screening compound libraries are required.

la investigación en tiempo real a nivel neuronal. Habrá que desarrollar también aproximaciones de alto rendimiento para las pruebas de comportamiento en roedores de síntomas relevantes para las END. La tecnología de las iPSC nos permite ya obtener modelos celulares derivados de muestras de pacientes, que serán cada vez más utilizadas para el modelado de la enfermedad, el cribado de compuestos y el desarrollo de fármacos. Para lograr esto, habrá una necesidad de desarrollar mejores protocolos específicos de diferenciación neuronal, plataformas para estudios de alto rendimiento, y una mejor tecnología de bioluminiscencia para observar los procesos celulares.

Para apoyar el programa de investigación clínica, se deben mejorar los métodos de imagen molecular del cerebro si es que el estado y la actividad (desde el nivel subcelular hasta el de órgano) correlacionan de manera precisa con el fenotipo clínico. Por último, desde el punto de vista de los ensayos y el desarrollo terapéuticos, se necesitan plataformas de cribado de alto rendimiento y protocolos para el cribado de colecciones de compuestos más predictivos.

RECOMENDACIONES GENERALES

En resumen, se identificaron las siguientes áreas temáticas preclínicas en las que una acción concertada a nivel europeo proporcionaría un impacto real en la próxima década:

- **Elucidación de los factores de riesgo para los trastornos neurodegenerativos**: La identificación de nuevos factores de riesgo genéticos y ambientales, junto con el análisis de las vías implicadas y estudios transversales sobre END, debería ser de ayuda para la identificación de las poblaciones “en riesgo” así como para la caracterización de las fases prodrómicas y las manifestaciones tempranas de las END. También deberían explotarse mejor

BROAD RECOMMENDATIONS

In summary, the following preclinical topic areas were identified as those where concerted action at a European-wide level would provide real impact over the coming decade:

- **Elucidating risk factors for neurodegenerative disorders:** The identification of new genetic and environmental risk factors, combined with pathway analyses and studies across NDDs, should aid the identification of ‘at risk’ populations and the characterisation of prodromal stages and early manifestations of NDD. Existing and newly built patient and longitudinal population cohorts should also be better exploited,

las series poblacionales longitudinales existentes y de nueva creación, de manera que se pueda utilizar el análisis fenotípico integrado para definir modificadores de riesgo y resistencia.

- **Modelos de enfermedad**: Se pueden utilizar modelos animales y celulares de las END para estudiar componentes específicos del proceso patológico que ayuden a diseñar las estrategias terapéuticas y de diagnóstico. En este contexto, existe una necesidad de desarrollar modelos animales más predictivos, que abarquen aspectos como el envejecimiento y la cronicidad, así como desarrollar cultivos neuronales derivados de pacientes utilizando la tecnología de células madre pluripotentes inducidas. Se necesitarán herramientas de biología computacional para integrar modelos cuantitativos y generar hipótesis para realizar estudios adicionales.
- **Desarrollo de biomarcadores**: Para una mejor caracterización de las fases tempranas/presintomáticas de la enfermedad y facilitar la estratificación de los pacientes para estudios clínicos, así como para estudiar la progresión de la enfermedad y sus efectos. Deben abarcar marcadores bioquímicos, de imagen y determinaciones cognitivas, y ser relevantes en los sistemas modelo y en el ámbito clínico para facilitar la traslación bidireccional entre el laboratorio y la clínica.
- **Identificación de dianas y desarrollo terapéutico**: Es necesario aumentar la cooperación en todos los sectores académicos y de la industria biofarmacéutica sobre la base de una mejor comprensión de los mecanismos de la enfermedad, para compartir datos, ensayos y colecciones de compuestos para la identificación y validación de nuevas dianas terapéuticas. Se deben incentivar estrategias que adopten

whereby integrated phenotypic analysis could be used to define modifiers of risk and resilience.

- **Disease modelling:** Animal and cellular models of NDD may be used to address specific components of the pathological process to inform therapeutic and diagnostic strategies. In this context there is a need to develop more predictive animal models, embracing aspects of ageing and chronicity, and develop patient-derived neuronal cultures utilising induced pluripotent stem cell technology. Computational biology will be required to integrate multi-dimensional quantitative models and generate hypotheses for further testing.
- **Biomarker development:** To better characterise early stage/presymptomatic disease and facilitate patient stratification for clinical studies, as well as to study disease progression and outcome. These should cover both biochemical, imaging and cognitive measures, and have relevance to model systems and the clinic to facilitate bidirectional translation between the bench and the bedside.
- **Target identification and therapeutic development:** Building on an improved understanding of disease mechanisms, increased co-operation is needed across the academic and biopharma sectors to share data, assays and compound libraries for the identification and validation of new drug targets. Strategies that embrace combinatorial approaches, whether through small molecules targeting multiple points on key biochemical pathways or by combining pharmacological and psychological treatments, should be encouraged. Novel delivery systems for targeted delivery of drugs and biologic compounds need to be developed.
- **Standardisation/harmonisation:** This is urgently required to encourage data

aproximaciones combinatorias, ya sea a través de pequeñas moléculas dirigidas a varios puntos clave en las rutas bioquímicas o mediante la combinación de tratamientos farmacológicos y psicológicos. Se deben desarrollar nuevos sistemas de entrega para la ejecución selectiva de fármacos y compuestos biológicos.

- **Normalización/armonización**: Se requiere con urgencia estimular la validación, integración y traslación de datos en áreas tales como las recogida y almacenamiento de muestras biológicas y tejidos, el análisis de modelos animales y celulares de la enfermedad, así como el desarrollo de baterías de pruebas cognitivas para la evaluación diagnóstica y clínica.
- **Intercambio de datos**: Deben crearse repositorios y bases de datos paneuropeas para promover la recogida sistemática de muestras y datos de los distintos estudios sobre pacientes y poblacionales, además de la explotación de muestras de tejido bien caracterizadas y modelos de enfermedad. Se deben desarrollar también herramientas, plataformas y redes comunes para promover la integración y el análisis bioinformático de los datos de genética/-ómicas y de imagen.

validation, integration and translation in areas such as the collection of biological and tissue samples, the analysis of animal and cellular models of disease, and the development of cognitive test batteries for diagnosis and clinical assessment.

- **Data sharing:** Open-access pan-European repositories and databases should be established to promote the systematic collection of samples and data across patient and population-based studies, and the exploitation of well characterised tissue samples and disease models. Common networks, platforms and tools should also be developed to promote the integration and bioinformatic analysis of genetics/-omics and imaging data.

A continuación se presenta un resumen ejecutivo del documento sobre "Estrategia de Investigación" elaborado por el JPND a partir de los diferentes talleres de debate celebrados durante el año 2011. Para más información, consulte la página web del Programa: www.neurodegenerationresearch.eu.

The following is an executive summary of the document on "JPND Research Strategy" arisen from the different discussion workshops held during 2011. For more information, see the JPND website: www.neurodegenerationresearch.eu.

Estrategia de investigación del programa conjunto

ANTECEDENTES Y PROPÓSITO DE LA ESTRATEGIA DE INVESTIGACIÓN

Las enfermedades neurodegenerativas (ND) son causantes de estados atenuantes, en gran medida sin tratamiento y que están estrechamente vinculados con la edad. Entre estos trastornos, las demencias son responsables de la mayor carga de enfermedad, siendo la enfermedad de Alzheimer y otros trastornos relacionados la causa de afectación de aproximadamente 7 millones de personas en Europa, cifra cuya duplicación está prevista cada 20 años, a medida que se produzca el envejecimiento de la población. En la actualidad, la atención y tratamiento de pacientes con algún tipo de demencia en Europa, supone un coste del orden 130 billones de euros al año, poniendo de manifiesto que las enfermedades neurodegenerativas relacionadas con la edad constituyen uno de los principales retos médicos y sociales a los que se enfrenta nuestra sociedad.

El Programa Conjunto de la UE para la Investigación en Enfermedades Neurodegenerativas (JPND-"*Joint Programming on Neurodegenerative Disease Research*") es una iniciativa innovadora de investigación colaborativa creada para afrontar los crecientes desafíos que plantean estas enfermedades. Su objetivo es potenciar el impacto de la

JPND Research strategy

BACKGROUND AND PURPOSE OF THE RESEARCH STRATEGY

Neurodegenerative diseases (ND) are debilitating and largely untreatable conditions that are strongly linked with age. Amongst these disorders, the dementias are responsible for the greatest burden of disease, with Alzheimer's disease and related disorders affecting some 7 million people in Europe, and this figure is expected to double every 20 years as the population ages. It currently costs in the order of €130 billion per annum to care for people with dementia across Europe, highlighting age-related neurodegenerative disease as one of the leading medical and societal challenges faced by our society.

The EU Joint Programme - Neurodegenerative Disease Research (JPND) is an innovative, collaborative research initiative established to tackle the mounting challenges posed by ND. It aims to enhance the impact of research by aligning and building upon existing national programmes and identifying common goals that would benefit from joint action. This Research Strategy provides a framework for future investment and addresses how the European research effort can most effectively be harnessed to improve prevention, diagnosis, treatment and patient care for these debilitating conditions.

investigación mediante la alineación de programas nacionales de investigación existentes y la identificación de objetivos comunes cuyo alcance se beneficiaría a través de una acción conjunta. Esta Estrategia de Investigación proporciona un marco para futuras inversiones y demuestra que el esfuerzo de investigación en el seno de la Unión Europea puede aprovecharse para mejorar la atención en la prevención, diagnóstico y tratamiento de pacientes que sufren estas enfermedades.

PRIORIDADES CIENTÍFICAS Y ACTIVIDADES DE APOYO PRIORIDADES CIENTÍFICAS

Para lograr este impacto es necesario potenciar enfoques novedosos y multidisciplinares, fortalecer y extender las capacidades existentes a todo el espectro de la investigación básica, clínica, en salud pública y traslacional. A tal efecto, se han identificado una serie de temas prioritarios para las futuras investigaciones:

Prioridades Científicas

- **Orígenes de las enfermedades neurodegenerativas (ND):** Es necesario un mayor conocimiento sobre las causas específicas de las ND, los factores que determinan el riesgo de las personas y la resistencia así como los eventos que disparan la enfermedad. La caracterización de las poblaciones en riesgo deberá, en última instancia, definir las estrategias en materia de prevención para lo cual será necesario desarrollar programas de investigación que revelen y evalúen la interrelación de nuevos factores de riesgo genéticos, epigenéticos y medioambientales. Junto a esto hay una necesidad de comprender mejor el proceso normal de envejecimiento y su relación con el desarrollo y la progresión de las enfermedades ND. La identificación de moduladores ambientales y de comportamiento de estos procesos también proporcionará información sobre los factores que determinan la protección y la capacidad

SCIENTIFIC PRIORITIES AND ENABLING ACTIVITIES

To achieve impact there is a need to encourage novel as well as multidisciplinary approaches, and to strengthen and extend existing capabilities across the full spectrum of basic, clinical, health and social care, and translational research. A number of thematic priorities for future research have been identified:

Scientific Priorities

- **The origins of neurodegenerative diseases (ND):** Further knowledge is needed regarding the causes of specific ND, the factors that determine people's risk and resilience, and the triggering events leading to illness. The characterisation if 'at-risk' populations should ultimately inform preventive strategies, and this will necessitate research to uncover new genetic, epigenetic and environmental risk factors for ND, and assess their interplay. Alongside this, there is a need to better understand the normal ageing process and how this relates to the development and progression of ND. The identification of environmental and behavioural modulators of these processes will also provide insight into those factors that determine protection from, and resilience to, disease.
- **Disease mechanisms and models:** A more complete understanding of the underlying disease mechanisms is required to underpin the development of new diagnostic and

de recuperación de la enfermedad.

- **Mecanismos y modelos de enfermedad:** La mejor comprensión de los mecanismos de la enfermedad es fundamental para favorecer el desarrollo de nuevas técnicas diagnósticas y terapéuticas, así como la identificación de las ventanas temporales más adecuadas para la intervención. Entre los múltiples objetivos que se persiguen, es necesario establecer nuevas herramientas de trabajo experimental basadas en nuevos modelos animales y cultivos celulares capaces de representar con precisión los elementos clave del proceso de la enfermedad, y que tengan en cuenta factores como la naturaleza progresiva de las ND, las comorbilidades, el género y el envejecimiento. Será también esencial dilucidar las bases biológicas y ambientales de los síntomas conductuales y psicológicos en las enfermedades ND.
- **Definición y Diagnóstico de la enfermedad:** La evaluación clínica estándar no logra captar la complejidad de la enfermedad neurodegenerativa común, siendo por tanto un requisito básico el perfeccionamiento y actualización de los criterios de diagnóstico actuales. La diversidad de formas y subtipos de enfermedades ND, incluyendo las etapas previas a la aparición de los síntomas clínicos, requieren una mejor definición. De forma paralela, es importante mejorar y crear nuevas herramientas de diagnóstico que permitan la detección precisa y en su etapa más temprana de las mismas. Es esencial el establecimiento de nuevos biomarcadores que proporcionen el vínculo entre los ensayos en humanos y las investigaciones en modelos animales, así como las medidas de progresión de la enfermedad, el pronóstico y los efectos del tratamiento. La normalización, armonización y evaluación a través de estas herramientas será fundamental para asegurar la comparabilidad de los resultados y los estudios transversales de centros.
- **Tratamiento y prevención:** El progreso en la identificación de nuevas dianas terapéuticas

therapeutic approaches, as well as to identify appropriate time-windows for intervention. Amongst the multiple approaches to be pursued, there is a need to establish novel cell-based and animal models that accurately represent key elements of the disease process, and that take into account factors such as the progressive nature of ND, comorbidities, gender and ageing. Effort will also be needed to elucidate the biological and environmental basis of behavioural and psychological symptoms in ND.
Progress in identifying new targets and developing drugs against them will be enhanced by promoting bidirectional connectivity between studies in animal and cell models and patients, while procedures to improve the selection (or stratification) of subjects entering clinical trials might also provide a greater chance of showing clinical efficacy for new treatments. Studies should also be encouraged to further develop psychosocial interventions, paying attention to the promotion of social inclusion and carer involvement, while the establishment of cohorts of patients with preclinical ND would provide a platform for the future testing of interventions to either prevent or slow disease progression. Lastly, longer-term approaches should be pursued that promote regenerative strategies and that develop novel systems for the delivery and targeting of drugs and biologicals to specific sites in the brain and nervous system.

- **Healthcare and social care:** At present there is inefficient co-ordination between health and social care systems in individual countries, necessitating an evaluation of the equity of access to, and the effectiveness and cost-effectiveness of, pathways to diagnosis, treatment, care and support for ND across Europe. There is a need to identify the critical factors that impact upon disability and health-related quality of life in ND, including the effects of comorbidity, nutrition and frailty, and the interaction with

y el desarrollo de fármacos contra ellos se verá reforzado a través del fomento de una conexión bidireccional entre los estudios en modelos animales y celulares y los pacientes. Alternativamente, los procedimientos para mejorar la selección (o estratificación) de los pacientes en ensayos clínicos proporcionaría una mayor probabilidad de mostrar la eficacia clínica de nuevos tratamientos. Deben impulsarse estudios orientados a un mayor desarrollo de las intervenciones psicosociales, prestando especial atención a la promoción de la inclusión social y la participación del cuidador/a; por otro lado, el establecimiento de cohortes de pacientes con ND preclínicas proporcionaría una plataforma para el análisis futuro de las intervenciones con el objeto de prevenir o retrasar la progresión de la enfermedad. Por último, deben realizarse propuestas a largo plazo que promuevan estrategias regenerativas y que desarrollen nuevos sistemas para el suministro y selección de medicamentos y productos biológicos destinados a dianas específicas en el cerebro y el sistema nervioso.

- **Salud y asistencia social:** En la actualidad no es eficiente la coordinación entre los sistemas de salud y asistencia social en los distintos países de la UE. Esto exige una evaluación de la equidad en el acceso a los mismos, su eficacia y rentabilidad así como las vías para el diagnóstico, tratamiento, atención y cuidados de las END en toda Europa. Existe una necesidad de identificar los factores críticos que inciden en la discapacidad y la salud relacionados con la calidad de vida (*Quality od Life -QoL-*) en la ND, incluyendo los efectos de la comorbilidad, la nutrición y la fragilidad, la interacción con la familia, los cuidadores, el medio ambiente y la salud y los sistemas de asistencia social. También es necesario afrontar el hecho de que actualmente la evidencia de las estrategias terapéuticas se deriva principalmente de estudios intensivos

family, carers, the environment, and health and social care systems. It is also necessary to address the fact that the current evidence base for therapeutic strategies is largely derived from intensive and short-term studies that do not readily translate into real-world settings, while improved outcome measures are required that better reflect patient and carer perspectives. Assisted living technologies may help address the needs of patients with ND and their carers in both early and moderate disease states, although greater emphasis should be placed on addressing the specific burden of ND as opposed to focussing on ageing in general. Further research should also be undertaken to inform palliative and end-of-life care, which along with other areas of ND research, should appropriately integrate research into the complex ethical issues relating to ND.

- **Disease definitions and diagnosis:** Standard clinical assessments fail to capture the presumed complexity of common ND, necessitating refinement and updating of the current diagnostic criteria. The various forms and subtypes of ND, including the stages before clinical symptoms emerge, require better definition, while new or improved diagnostic tools are needed to allow the earlier and more accurate detection of ND. New biomarkers are essential, and should seek to provide links between human and animal-based studies, as well as provide measures of disease progression, prognosis and treatment effects. Standardisation and harmonisation across such tools and assessments will be critical to ensure the comparability of results and support cross-centre studies.

Enabling Activities

A number of cross-cutting activities will be needed to progress the scientific themes outlined above:

- **Knowing our research capability:** National and European-level ND research activity

y de corta duración que no reflejan fácilmente la configuración del "mundo real". Esto hace necesario adoptar medidas de mejora de los resultados que reflejen adecuadamente las perspectivas de los pacientes y de sus cuidadores. Tecnologías de vida cotidiana asistida pueden ayudar a responder a las necesidades de los pacientes con ND en los estados de enfermedad temprana y moderada, así como a las de sus cuidadores, a pesar de que debe hacerse un mayor énfasis en la carga específica de las ND en lugar de centrarse en el envejecimiento en general. La investigación en el futuro debe desarrollarse en relación a los medicamentos paliativos y el final de la vida que, junto con otras áreas de investigación de ND, deberían integrar la complejidad de cuestiones éticos que acompañan a estas enfermedades.

Actividades de apoyo

Para asegurar el avance de las prioridades científicas descritas anteriormente, será necesario el desarrollo de una serie de actividades:

- **Conocer nuestra capacidad de investigación:** Se ha realizado un mapa de la actividad investigadora a nivel de país y de la UE con el objetivo de identificar tanto las carencias como aquellas oportunidades que se pueden abordar a través de una mejor coordinación y financiación. A partir de este estudio se ha creado una base de datos pública que no solo será un escaparate de la investigación en curso de las enfermedades ND en toda Europa, sino que permitirá promover un mejor uso de los recursos y las infraestructuras.
- **Infraestructura de apoyo y plataformas:** Al tratar de crear un entorno propicio para la investigación de enfermedades ND, surge la necesidad de impulsar la integración y armonización de bases de

has been mapped to identify both research gaps and those opportunities that can be addressed through improved co-ordination and investment. This forms the basis of a public database that will both showcase ongoing ND research across Europe and promote better use of resources and infrastructure.

- **Supportive infrastructure and platforms:** In seeking to create an enabling environment for ND research, there is a need to encourage integration and harmonisation of data and materials, and promote an open-access approach to their use. Standardised guidelines, methods and tools for data collection and analysis should be promoted, for example, to address the requirements of high-throughput technology platforms and biobanking, and to better exploit population cohorts. Policy frameworks should be reviewed to facilitate research across the full range of healthcare structures, including general hospitals and primary and community care.
- **Working in partnership with industry:** Many different commercial organisations engage with ND research, ranging from the pharmaceutical, diagnostic and biotechnology sectors to assisted living and healthcare providers, including the care home industry. Connection between and across the academic and commercial domains is essential to deliver new approaches to treatment and care. Data and resource exchange between industry and academia should also be encouraged.
- **Working with regulatory organisations:** The promotion of effective translation of research through to patient benefit requires engagement and co-operation with the key European and national regulatory agencies to ensure that regulation is easily understood by researchers and proportionate to risk. Regulatory support networks should be

datos e instrumentos, así como de promover herramientas de acceso abierto (*open access*) para su uso. Se deben potenciar la normalización de directrices, métodos y herramientas para la recolección y el análisis de datos, que permitan hacer frente a las exigencias de las plataformas tecnológicas de alto rendimiento y a los biobancos así como ejercer una mejor explotación de las cohortes poblacionales. Será fundamental revisar las políticas científicas actuales para facilitar la investigación en todo el espectro de las estructuras de salud, incluyendo hospitales generales y centros de atención primaria y comunitaria.

- **Colaboración con la industria:** Son muchas las entidades privadas comprometidas con la investigación de la ND; desde los sectores farmacéutico, de diagnóstico y biotecnológico hasta los sectores de asistencia cotidiana de la vida, los profesionales de la salud y la industria del cuidado del hogar. Es por tanto esencial una conexión entre y a través de los ámbitos académicos y comerciales que posibiliten la oferta de nuevas propuestas en el tratamiento y en los cuidados. Desde la iniciativa JPND se promoverá el intercambio de datos y de recursos entre la industria y las instituciones generadoras de conocimiento.
- **Colaboración con organismos reguladores:** El fomento de la traslación efectiva de la investigación a través de beneficios para el paciente requiere el compromiso y la cooperación con las principales agencias reguladoras europeas y nacionales, para asegurar una comprensión adecuada de la normativa por los investigadores y de las condiciones que su adopción conlleva. Es fundamental la creación de redes de apoyo a la normativa a través de las cuales pueda darse orientación e información acerca del diseño de proyectos y potenciales cuellos de botella en los momentos iniciales del proyecto.

promoted to provide access to guidance that can inform study design and address potential bottlenecks at an early stage.

- **International partnership beyond Europe:** It is recognised that the unmet clinical need and societal impact of ND is a global issue, and that opportunities may emerge to link to worldwide research efforts in this area. Such co-operation should be strategically directed and offer clear added value to JPND's objectives.
- **Capacity building:** Certain areas of research lack capacity and need to be strengthened. Accordingly, networks should be established across and between disciplines and researchers, while particular effort is needed to promote clinical researchers and translational specialists, and increase the numbers of ND researchers with expertise in health economics, statistics, computational biology and bioinformatics. In order to ensure that excellence in the healthcare and social care field is established on a broader basis across Europe, methodological hubs might be created to support study development and the evaluation of interventions, service and care pathways. The advice provided to patients with ND across the range of different health and social care professionals should be based upon a good understanding of the disorder, the patient needs characteristic of these conditions, and the available evidence-based options for treatment. Clinical and research education and training programmes should be tailored to promote this, and seek to embed a research culture across the full spectrum of health and social care. Alongside this, there is a need to promote public health messaging to help mitigate those risk factors for ND that are associated with an unhealthy lifestyle. Public health messaging must be supported by research into how best to effect behavioural change at the population level.

- **Asociación internacional más allá de Europa:** Se reconoce que la investigación clínica y el impacto social de las enfermedades ND es un problema de alcance mundial, y que por ello pueden surgir oportunidades para unir los esfuerzos de investigación que se están llevando a cabo en todo el mundo dentro de esta área. Se contempla una cooperación estratégicamente dirigida y orientada a crear valor añadido a los objetivos del JPND.
- **Construcción de Capacidad:** Resulta necesario el fortalecimiento de determinadas áreas de investigación que carecen del desarrollo adecuado. En este sentido, deben establecerse redes transversales de investigadores intra e interdisciplinares. De forma especial, habrá que realizar un esfuerzo para promover investigadores clínicos y traslacionales, aumentando el número de profesionales con experiencia en las enfermedades ND dentro de campos como la economía de la salud, estadística, biología computacional y bioinformática. Con el fin de garantizar que la excelencia en el campo de la atención sanitaria y social se establece sobre una base más amplia en toda Europa, se podrían crear nodos de investigación que apoyen el estudio y la evaluación de las vías de las intervenciones, servicios y atención.
- **Educación y capacitación:** El asesoramiento a los pacientes con enfermedades ND por los diferentes profesionales de la salud y la atención social, debe basarse en una buena comprensión de la enfermedad, las necesidades especiales de los pacientes con estas condiciones y las opciones de tratamientos basados en la evidencia. Con el fin de lograr este objetivo, deberán adecuarse programas de formación en investigación clínica, que logren incorporar una cultura de investigación en todos los ámbitos de la atención sanitaria y social. Paralelamente, surge la necesidad de

- **Connection to policy makers:** JPND will provide a framework through which to highlight important issues for national policy consideration, which should promote compatibility between the policy approaches of different countries. Two translational gaps in ND policy need to be addressed, firstly, in the implementation of new technologies or practices, for example, in the area of telemedicine, assisted living or in delivering services, and secondly to ensure that research outcomes are effectively implemented into public health policy.
- **Communication and outreach:** For effective translation into policy and practice, the research agenda must connect and engage with a wide range of sectors. JPND will ensure that all stakeholder communities are well informed about ongoing ND research and its outcomes, increasing awareness and support for ND research among decision makers, patients, patient and carer organisations and the public. This should also help to increase research participation and reduce the stigma attached to ND.

promover mensajes de salud pública que ayuden a mitigar los factores de riesgo de las enfermedades ND y que están asociados con un estilo de vida poco saludable. Dichos mensajes deberán estar respaldados por la investigación acerca de cuál es el mejor procedimiento para lograr un cambio de comportamiento a nivel de población.

- **Conexión con los responsables políticos:** El JPND proporcionará un marco a través del cual se podrán detectar y definir temas relevantes a tener en consideración por las políticas nacionales, las cuales deberán fomentar la compatibilidad entre los programas nacionales de investigación de los diferentes países. Deben abordarse dos lagunas existentes actualmente en las políticas de investigación de las enfermedades ND; en primer lugar, la aplicación de nuevas tecnologías en áreas como la telemedicina, la vida asistida cotidiana o en la prestación de servicios, y en segundo lugar, en la traslación e implementación eficaz de resultados de la investigación en las políticas de salud pública.
- **Comunicación y difusión:** Para una traducción efectiva a la política y a la práctica, la agenda de investigación debe conectarse y trabajar con un amplio rango de sectores. El JPND se asegurará de que todas las comunidades interesadas están bien informadas sobre la investigación más actual de las enfermedades ND y sus resultados, aumentando la sensibilización y apoyo a la investigación entre las autoridades responsables, los pacientes, las organizaciones de pacientes y cuidadores y el público. Esto también debería ayudar a aumentar la participación en la investigación y a reducir el estigma asociado a las enfermedades ND.

LANZAMIENTO DE LA ESTRATEGIA DE INVESTIGACIÓN

La estrategia de investigación proporciona un marco de oportunidades para los países involucrados en el JPND y dispuestos a participar en acciones conjuntas, que se llevará a cabo mediante actividades de cooperación que alineen la financiación y programación nacional de los diferentes países, con el objetivo de lograr un mayor impacto así como la provisión de nuevos fondos. Un principio rector de su puesta en marcha será el apoyo a una investigación de excelencia y máxima calidad.

RESUMEN

El JPND constituye un ejemplo pionero de programación conjunta para el fomento de la investigación en el seno de la Unión Europea destinado a grandes desafíos científicos que necesiten una respuesta que supere la capacidad de un país, basándose en la alineación de los Programas Nacionales de Investigación dedicados a dichos desafíos. Este documento expone la visión común de los 24 países europeos participantes, y ofrece un enfoque estratégico para apoyar la investigación a nivel mundial con el fin de que se puedan aprovechar nuevas oportunidades científicas, superar las barreras que frenen el progreso, y ofrecer nuevas ideas para la prevención, intervención y atención de las enfermedades ND. Las recomendaciones incluidas en la Estrategia de Investigación abordan el espectro completo de la investigación y están orientadas a lograr la creación de impacto y el reconocimiento del importante papel que juegan otros grupos de interés en el desarrollo de este programa. El objetivo último es desarrollar programas de investigación que puedan trasladarse a la práctica clínica mejorando la salud y el bienestar de los pacientes con enfermedades ND así como el de sus familias y cuidadores, aportando a su vez beneficios económicos y sociales en toda la Unión Europea.

DELIVERY OF THE RESEARCH STRATEGY

The Research Strategy provides a framework of opportunities for countries involved in JPND and willing to participate in joint actions, which will be implemented through co-operative activities that realign or link national investments to achieve increased impact, and the provision of new funding. A guiding principle for its delivery will be that the research to be supported is of the highest scientific quality.

SUMMARY

JPND is a pioneering example of 'Joint Programming', a new and flexible approach that has the capability to address a major societal challenge which cannot be resolved through national programmes alone. This document sets out the common vision of the 24 European countries involved, and provides a strategic approach to support world-class research that can exploit emerging scientific opportunities, confront barriers to progress, and provide new approaches to prevention, intervention and care. The recommendations outlined in the Research Strategy address the full spectrum of research and approaches that are required to achieve impact, and recognise the important role that other stakeholder groups have in delivering this agenda. The ultimate goal is to undertake research that can be translated into new interventions that improve the health and wellbeing of patients with ND and their families and carers, and that delivers economic and societal benefit throughout the European Union.

JPND First Call for Proposals

In compliance with the objectives of the JPND provisions and the Research Strategy described above, during 2011 took place the first call for JPND European research projects. Under the

Primera convocatoria de proyectos del JPND

En cumplimiento con los objetivos del JPND y lo establecido en la Estrategia de Investigación ya descrita, durante 2011 se llevó a cabo la primera convocatoria de proyectos de investigación europeos del JPND. Bajo el tema "Optimización de biomarcadores y la armonización de su uso en la clínica", se concedieron un total de cuatro proyectos transnacionales para el período 2012-2014.

Como se cita a continuación, dos de los proyectos concedidos tienen participación de grupos de investigación del CIBERNED.

BIOMARKAPD: *Biomarkers for Alzheimer's disease and Parkinson's disease.* Coordinador: Bengt Winblad, Institutet Karolinska, Suecia

Participación CIBERNED – Grupos A. Lleó y J. Sáez-Valero

DEMTEST: *Biomarker based diagnosis of rapid progressive dementias - optimisation of diagnostic protocols.*

Coordinador: Inga Zerr, University Medical Center Göttingen, Alemania

Participación CIBERNED – P. Sánchez-Juan (Grupo J. Berciano) y Fundación CIEN – M. Calero

CSFQUIC: *Optimisation, harmonisation and standardization of the analysis of disease-associated prion protein in cerebrospinal fluid (CSF) by real-time QuIC (RT-QuIC) in the diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease (sCJD).*

Coordinador: Alison Green, University of Edinburgh, Reino Unido

SOPHIA: *Sampling and biomarker OPtimization and Harmonization In ALS and other motor neuron diseases.*

Coordinador: Leonard H. van den Berg, University Medical Center Utrecht, Holanda

theme "Optimizing biomarkers and harmonizing its use in the clinic," a total of four transnational projects for the period 2012-2014 were granted. As indicated below, two of the approved projects have participation of CIBERNED research groups.

BIOMARKAPD: *Biomarkers for Alzheimer's disease and Parkinson's disease*.

Coordinator: Bengt Winblad, Karolinska Institutet, Sweden

CIBERNED Participation - Groups A. Lleó and J. Sáez-Valero

DEMTEST: *Biomarker based diagnosis of rapid progressive dementias - Optimisation of diagnostic protocols*.

Coordinator: Inga Zerr, University Medical Center Göttingen, Germany

CIBERNED Participation - P. Sanchez-Juan (Group J. Berciano)

CSFQUIC: *Optimisation, Harmonisation and Standardisation of the analysis of disease-associated prion protein in cerebrospinal fluid (CSF) by real-time QuIC (RT-QuIC) in the diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease (SCJD*).

Coordinator: Alison Green, University of Edinburgh, UK

SOPHIA: *Sampling and biomarker Optimization and Harmonization In ALS and other motor neuron diseases*.

Coordinator: Leonard H. van den Berg, University Medical Center Utrecht, NL

Centros de Excelencia en Neurodegeneración (CoEN)

Un obstáculo importante para el avance de la investigación sobre enfermedades neurodegenerativas es la relativa falta de normas y mecanismos comunes para la validación de los resultados potencialmente relevantes en los estudios preclínicos, clínicos y poblacionales. Una aproximación para hacer frente a estos desafíos a gran escala es a través de una utilización más eficaz de los grandes centros e institutos, donde ya existe la necesaria masa crítica de recursos y experiencia. La mayor colaboración entre los centros nacionales de excelencia también debe proporcionar la oportunidad de acelerar el progreso en la comprensión de los mecanismos básicos de la enfermedad, así como la identificación de nuevos abordajes terapéuticos.

Con este fin, en el mes de junio de 2010, los Institutos Canadienses de Investigación en Salud (CIHR), el Centro Alemán para las Enfermedades Neurodegenerativas (DZNE, Alemania) y el Consejo de Investigación Médica (MRC, Reino Unido) lanzaron una iniciativa de financiación para establecer un abordaje conjunto a la investigación en enfermedades neurodegenerativas, denominada “Centros de Excelencia en Neurodegeneración (CoEN)”. A estos miembros fundadores se les unieron posteriormente otras instituciones europeas y el pasado mes de diciembre de 2011 se aprobó la solicitud de ingreso en la Iniciativa CoEN del consorcio CIBERNED-Fundación CIEN, en reconocimiento de su excelencia científica tanto a nivel básico como clínico, pasando a formar parte del Grupo de Supervisión (*Oversight Group*) de CoEN. En estos momentos, los miembros de CoEN son los siguientes:

- Canadian Institutes of Health Research (CIHR)
- Deutsche Zentrum für Neurodegenerative

Centers of Excellence in Neurodegeneration (CoEN)

A major obstacle to the advancement of research on neurodegenerative diseases is the relative lack of common standards and mechanisms for validation of potentially relevant findings in preclinical, clinical and population-based studies. One approach to addressing these challenges on a large scale is through a more effective use of the large centers and institutes, where there is already a critical mass of resources and expertise. The increased collaboration between national centers of excellence must also provide the opportunity to accelerate progress in understanding the basic mechanisms of disease and the identification of new therapeutic approaches.

To this end, on June 2010, the Canadian Institutes of Health Research (CIHR), the German Centre for Neurodegenerative Diseases (DZNE, Germany) and the Medical Research Council (MRC, UK) launched an initiative funding to establish a collaborative approach to research in neurodegenerative diseases, called “Centers of Excellence in Neurodegeneration (CoEN)”. These founding members were later on joined by other European institutions and the application of the CIBERNED-Foundation CIEN consortium to join the Initiative CoEN was approved on December 2011, in recognition of its excellence in both basic and clinical research thus becoming a member of the CoEN Oversight Group. At this time, members of CoEN are the following:

- Canadian Institutes of Health Research (CIHR)
- Deutsche Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE, Germany)
- Medical Research Council (MRC, United Kingdom)
- Flanders Institute of Biotechnology (VIB

Erkrankungen (DZNE, Germany)
- Medical Research Council (MRC, United Kingdom)
- Flanders Institute of Biotechnology (VIB Flanders, Belgium)
- Health Research Board (HRB) / Science Foundation Ireland (SFI), Ireland
- Ministero della Salute (MDS, Italy)
- Centre of Excellence for Brain Research, Slovakia
- CIBERNED-Fundación CIEN, Spain

La superposición de los miembros del grupo de CoEN con el del Programa Conjunto JPND asegurará que sus objetivos complementarios se desarrollen en estrecha cooperación con los demás. Esto se lleva a cabo a través de un proceso de dos fases, involucrando a talleres de expertos para el alcance de las necesidades, seguida de una convocatoria de propuestas para establecer equipos de colaboración entre los IP adscritos a los Centros de Excelencia nacionales participantes. La primera fase de la iniciativa CoEN fue lanzada en noviembre de 2010 y tendrá una duración de tres años.

El objetivo de la primera convocatoria de propuestas, lanzada en febrero de 2011, es el establecimiento de recursos comunes y enfoques metodológicos que sustenten futuros estudios. Algunos de los temas clave que se abordan son los siguientes: el perfeccionamiento y la validación de modelos celulares y animales de la enfermedad; el desarrollo de nuevas medidas para definir subgrupos de pacientes para estudios clínicos; la identificación de nuevos biomarcadores para apoyar la investigación traslacional; el desarrollo y la armonización de las baterías de pruebas cognitivas para el diagnóstico y seguimiento de la progresión de la enfermedad; y el establecimiento de plataformas informáticas comunes para mejorar el análisis e intercambio de datos. Todo ello se gestionará como un flujo coordinado de fondos, pero manteniendo la financiación interna para el desarrollo de los componentes nacionales de las actividades de investigación conjuntas.

Flanders, Belgium)
- Health Research Board (HRB) / Science Foundation Ireland (SFI), Ireland
- Ministero della Salute (MDS, Italy)
- Centre of Excellence for Brain Research, Slovakia
- CIBERNED- Foundation CIEN, Spain

The overlapping of the CoEN members with those of the JPND will ensure that their complementary objectives progress in close cooperation with each other. This is accomplished through a two step process, involving expert workshops to the extent of needs, followed by a call for proposals for collaborative teams between PIs within the participating national centers of excellence. The first phase of the CoEN Initiative was launched in November 2010 and will run for three years.

The aim of the first call for proposals, launched in February 2011, is the establishment of common resources and methodological approaches that underpin future studies. Some of the key issues addressed are: the development and validation of cell and animal models of disease; development of new measures to define subgroups of patients for clinical studies; identification of new biomarkers to support translational research; the development and harmonization of the battery of cognitive tests for the diagnosis and monitoring of disease progression; and the establishment of common platforms for improved data analysis and exchange. This will be managed as a coordinated flow of funds while maintaining the internal funding for development of the national components of the joint research activities.

In the first months of 2012 has begun the preparation of Phase II of the Initiative, aimed at defining the structure, funding level and timing of the next call for CoEN collaborative projects. The CIBERNED-Foundation CIEN joins the Oversight Group represented by Dr. Miguel Medina, CIBERNED Deputy Scientific Director,

En los primeros meses de 2012 se ha iniciado la preparación de la fase II de la Iniciativa, encaminada a definir la estructura, el nivel de financiación y los plazos de la próxima convocatoria de proyectos colaborativos de CoEN. El CIBERNED-Fundación CIEN se incorpora al Grupo de Seguimiento representado por el Dr. Miguel Medina, Director Científico Adjunto del CIBERNED, para participar activamente en el diseño de la futura estrategia científica de CoEN.

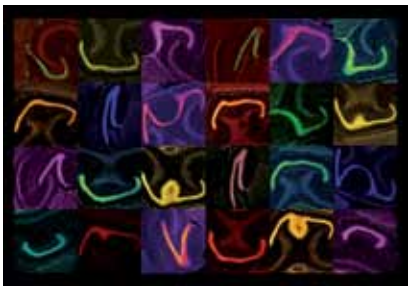
Con todo ello, el año 2011 ha supuesto la consolidación del liderazgo del CIBERNED en la investigación en enfermedades neurodegenerativas y como Centro de referencia en esta área crítica de investigación.

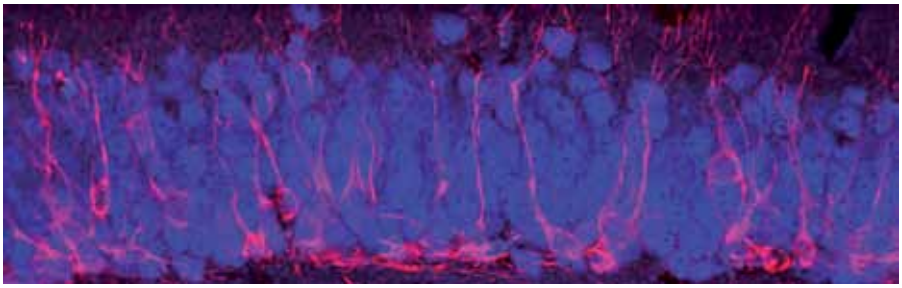
to actively participate in the design of future scientific strategy CoEN.

With all this, the year 2011 has seen the consolidation of CIBERNED leadership in research on neurodegenerative diseases and as a Center of reference in this critical area of research.

Productividad científica y otras actividades

Scientific productivity and other activities





Análisis de la Productividad Científica del CIBERNED en 2011

Para cumplimentar este apartado aportamos una tabla con los indicadores bibliométricos de 2010 y 2011. Un análisis rápido permite comprobar una significativa mejora de la producción científica en 2011 (en línea con la continua mejora histórica observada en los últimos 4-5 años desde la creación del Centro), no sólo en cantidad (número de publicaciones totales, factor de impacto acumulado) sino también en calidad (publicaciones en revistas de alto impacto, factor de impacto medio).

Analysis of Scientific Productivity in 2011 CIBERNED

To complete this section we provide a table of bibliometric indicators for 2010 and 2011. A quick analysis allows to show a significant improvement of the scientific production in 2011 (in line with the ongoing historical improvement observed in the last 4-5 years since the creation of the Centre), not only in quantity (number of total publications, accumulated impact factor) but also in quality (number of publications in high impact journals, impact factor).

Indicador Indicator	2010	2011	Cambio 2011 % Change 2011 %
(A) Número total de publicaciones[1] (A) Total number of publications[1]	**473**	**640**	**35,31**
(B) Número de publicaciones en cuartil (Q) 1 y 2 (B) Number of publications in quartiles (Q) 1 y 2	**380**	**473**	**24,47**
(C) Número de publicaciones en Q1 y Q2 como porcentaje del total (A) (C)) Number of publications in Q1 y Q2 as percentage of total (A)	**80,34**	**77,16**	**-3,95**
Cambio (E) Número de publicaciones en 1º decil (E) Number of publications in 1st decile	**117**	**152**	**29,91**
(F) Número de publicaciones (1º decil) como porcentaje del total (A) (F) Number of publications (1º decile) as percentage of total (A)	**24,74**	**24,80**	**0,24**
(G) Número de publicaciones en Q1 (incluye 1º decil) (G) Number of publications in Q1 (includes 1º decile)	**239**	**325**	**37,24**
(H) Número de publicaciones en Q1 como porcentaje del total (A) (H) Number of publications in Q1 as percentage of total (A)	**50,53**	**53,51**	**5,90**
(I) Número de publicaciones en Q1 como porcentaje del total Q1 y Q2 (B) (I) Number of publications in Q1 as percentage of total Q1 and Q2 (B)	**62,89**	**69,79**	**10,96**
(J) Número de publicaciones en Q2 (J) Number of publications in Q2	**141**	**145**	**2,84**
(K) Número de publicaciones en Q2 como porcentaje del total (A) (K) Number of publications in Q2 as percentage of total (A)	**29,81**	**23,65**	**-20,65**
(L) Número de publicaciones (Q1 y Q2) **lideradas** por grupos CIBERNED (1º autor o autor correspondiente) (L) Number of publications (Q1 + Q2) **led** by CIBERNED groups (1st author or corresponding author)	**224**	**276**	**23,21**

Indicador Indicator	2010	2011	Cambio 2011 % Change 2011 %
(M) Número de publicaciones en Q1 y Q2 **lideradas** por grupos CIBERNED como porcentaje del total (B) (M) Number of publications in Q1 and Q2 **led** by CIBERNED groups as percentage of total (B)	**58,9**	**58,35**	**-0,93**
(N) Número de publicaciones (Q1 y Q2) **no** lideradas por grupos CIBERNED (1º autor o autor correspondiente) (N) Number of publications (Q1 and Q2) **not led** by CIBERNED groups (1st author or corresponding author)	**156**	**197**	**26,28**
(O) Número de publicaciones en Q1 y Q2 **no** lideradas por grupos CIBERNED como porcentaje del total (B) (O) Number of publications in Q1 and Q2 **not led** by CIBERNED groups as percentage of total (B)	**41,1**	**41,65**	**1,34**
(P) Número de publicaciones en Q1 y Q2 en las que "CIBERNED" aparece en la afiliación (como porcentaje del total (B)) (P) Number of publications in Q1 and Q2 in which "CIBERNED" appears in the afiliation (as percentage of total (B))	**74,2**	**61,73**	**-16,80**
(Q) Número de publicaciones en Q1 y Q2 **lideradas** por grupos CIBERNED en las que "CIBERNED" aparece en la afiliación (como porcentaje del total (L)) (Q) Number of publications in Q1 and Q2 **led** by CIBERNED groups in which "CIBERNED" appears in the afiliation (as percentage of total (L))	**87,4**	**71,38**	**-18,33**
(R) Número de publicaciones en Q1 y Q2 **no** lideradas por grupos CIBERNED en las que "CIBERNED" aparece en la afiliación (como porcentaje del total (N)) (R) Number of publications in Q1 and Q2 **not led** by CIBERNED groups in which "CIBERNED" appears in the afiliation (as percentage of total (N))	**55,8**	**48,22**	**-13,58**
(S) Número de publicaciones en Q1 y Q2 con grupos internacionales (S) Number of publications in Q1 and Q2 with international groups	**180**	**133**	**-26,11**
(T) Número de publicaciones en Q1 y Q2 con grupos internacionales (S) como porcentaje del número total de publicaciones (B) (T) Number of publications in Q1 and Q2 with international groups (S) as percentage of total number of publications (B)	**47,4**	**28,54**	**-39,79**
(U) Número de publicaciones en Q1 y Q2 con grupos internacionales, y **lideradas** por grupos CIBERNED (U) Number of publications in Q1 and Q2 with international groups, and **led** by CIBERNED groups	**88**	**56**	**-36,36**
(V) Número de publicaciones en Q1 y Q2 con grupos internacionales y **lideradas** por grupos CIBERNED como porcentaje de todas las publicaciones internacionales (S) (V) Number of publications in Q1 and Q2 with international groups, and **led** by CIBERNED groups as percentage of all international publications (S)	**48,9**	**42,11**	**-13,90**
(W) Número de publicaciones en Q1 y Q2 con otros CIBERS (W) Number of publications in Q1 and Q2 with other CIBERS	**25**	**32**	**28,00**
(X) Porcentaje de publicaciones en Q1 y Q2 con otros CIBERS **liderado** por grupos CIBERNED (X) Percentage of publications in Q1 and Q2 with other CIBERS **led** by CIBERNED groups	**66,7**	**60**	**-10,04**
(Y) Número de guías clínicas publicadas en Q1 y Q2 (Y) Number Percentage of published in Q1 y Q2	**7**	**6**	**-14,29**
(Z) Porcentaje de guías clínicas **liderado** por grupos CIBERNED (Z) Percentage of Percentage of **led** by CIBERNED groups	**28,6**	**33,33**	**16,55**
(A2) Suma de los factores de impacto de las revisitas de Q1 y Q2 donde se han publicado los artículos (A2) Addition of impact factors of journals (Q1 y Q2) in which articles have been published	**2092,5**	**2615,52**	**25,00**

INDICADOR INDICATOR	2010	2011	CAMBIO 2011 % CHANGE 2011 %
(B2) Media de los factores de impacto de las revisitas donde se han publicado los artículos (B2) Average of impact factors of journals (Q1 y Q2) in which articles have been published	5,507	5,60	1,70
(C2) Número de publicaciones en revistas con factor de impacto >15 (C2) Number of publications in journals with impact factor >15	14	22	57,14
Número de publicaciones en Q1 y Q2 con 2 grupos CIBERNED Number of publications in Q1 and Q2 with 2 CIBERNED groups	69	60	-13,04
Número de publicaciones en Q1 y Q2 con 3 grupos CIBERNED Number of publications in Q1 and Q2 with 3 CIBERNED groups	8	7	-12,50
Número de publicaciones en Q1 y Q2 con 4 grupos CIBERNED Number of publications in Q1 and Q2 with 4 CIBERNED groups	6	3	-50,00
Número de publicaciones en Q1 y Q2 con 5 grupos CIBERNED Number of publications in Q1 and Q2 with 5 CIBERNED groups	2	1	-50,00
Número de publicaciones en Q1 y Q2 con 6 grupos CIBERNED Number of publications in Q1 and Q2 with 6 CIBERNED groups	1	0	-100,00
Proyectos cooperativos – Programa 1 Cooperative projects – Program 1	3	6	100,00
Proyectos cooperativos – Programa 2 Cooperative projects – Program 2	2	7	250,00
Proyectos cooperativos – Programa 3 Cooperative projects – Program 3	1	2	100,00
Proyectos de colaboración del Programa 1 Program 1 cooperative projects	92	119	23,85
Proyectos de colaboración del Programa 2 Program 2 cooperative projects	116	27	28,45
Proyectos de colaboración del Programa 3 Program 3 cooperative projects	36	11	63,89
Proyectos con otros CIBERs/RETICs/CIEN Projects with other CIBERs/RETICs/CIEN networks	32	34	6,25
Proyectos de tipo básico Basic-type projects	125	185	48,00
Proyectos de tipo traslacional Translational-type projects	107	140	30,84
Proyectos con otros grupos nacionales Projects with other national groups	91	110	20,88
Proyectos con grupos internacionales Projects with other international groups	97	130	34,02
Proyectos con la industria Projects with industry	31	23	-25,81
Número de patentes registradas por Grupos CIBERNED Number of filed patents by CIBERNED groups	19	13	-31,58
Número de patentes registradas por Grupos CIBERNED, y tiene CIBERNED como titular Number of filed patents by CIBERNED groups, and include CIBERNED as owner	2	6	200,00

[1] Numero de publicaciones indexadas en el ISI (Web of Knowledge).

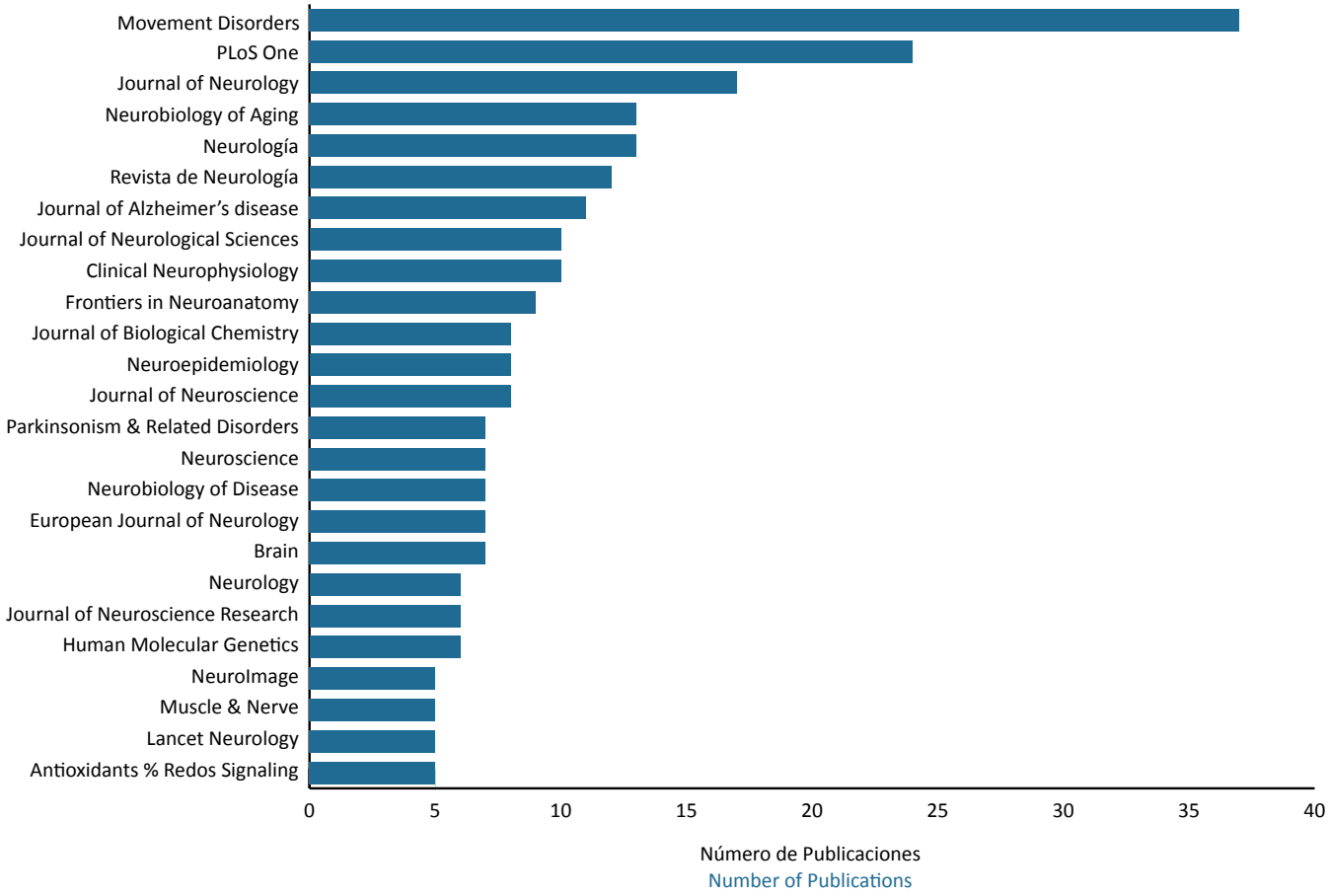
[1] Number of publications indexed in ISI (Web of Knowledge).

A continuación presentamos de forma general, gráfica e inteligible un análisis histórico de la evolución de algunos de estos parámetros de productividad durante los 5 años de existencia del CIBERNED.

An historical analysis of the evolution of some of these productivity parameters during the 5 years of the CIBERNED is presented below in a general, graphic and intelligible way.

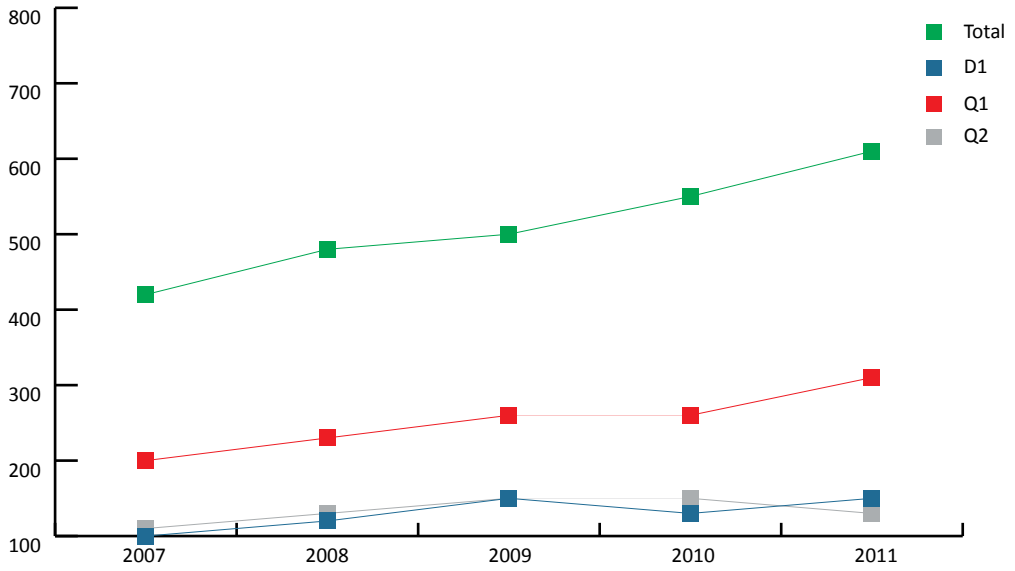
REVISTAS CON 5 O MÁS PUBLICACIONES CIBERNED EN 2011

JOURNALS WITH 5 OR MORE PUBLICATIONS IN 2011 CIBERNED



EVOLUCIÓN DEL NÚMERO DE PUBLICACIONES DE LOS GRUPOS DE CIBERNED

CHANGE IN THE NUMBER OF PUBLICATIONS CIBERNED GROUPS

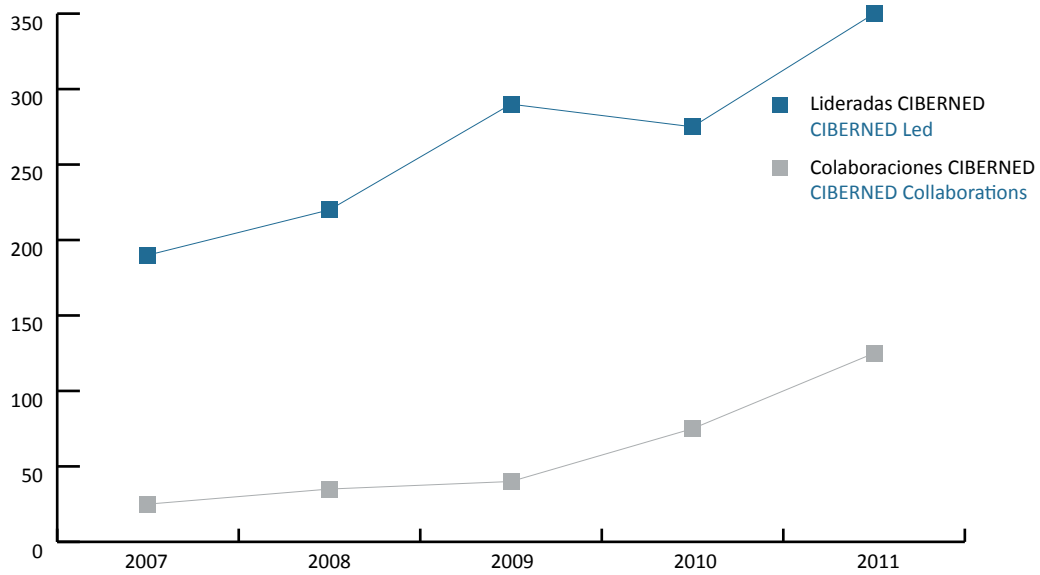


Total: número total de publicaciones
D1: número de publicaciones en revistas incluidas en el primer decil (ISI WoK)
Q1: número de publicaciones en revistas incluidas en el primer cuartil (ISI WoK)
Q2: número de publicaciones en revistas incluidas en el segundo cuartil (ISI WoK)

Total: total number of publications
D1: number of publications in journals included in the first decile (ISI WoK)
Q1: number of publications in journals included in the first quartile (ISI WoK)
Q2: Number of publications in journals included in the second quartile (ISI WoK)

HISTORICAL EVOLUTION OF THE NUMBER OF COLLABORATIVE PUBLICATIONS

HISTORICAL EVOLUTION OF THE NUMBER OF COLLABORATIVE PUBLICATIONS



Lideradas: número de publicaciones lideradas por grupos de CIBERNED (primer autor o "corresponding")

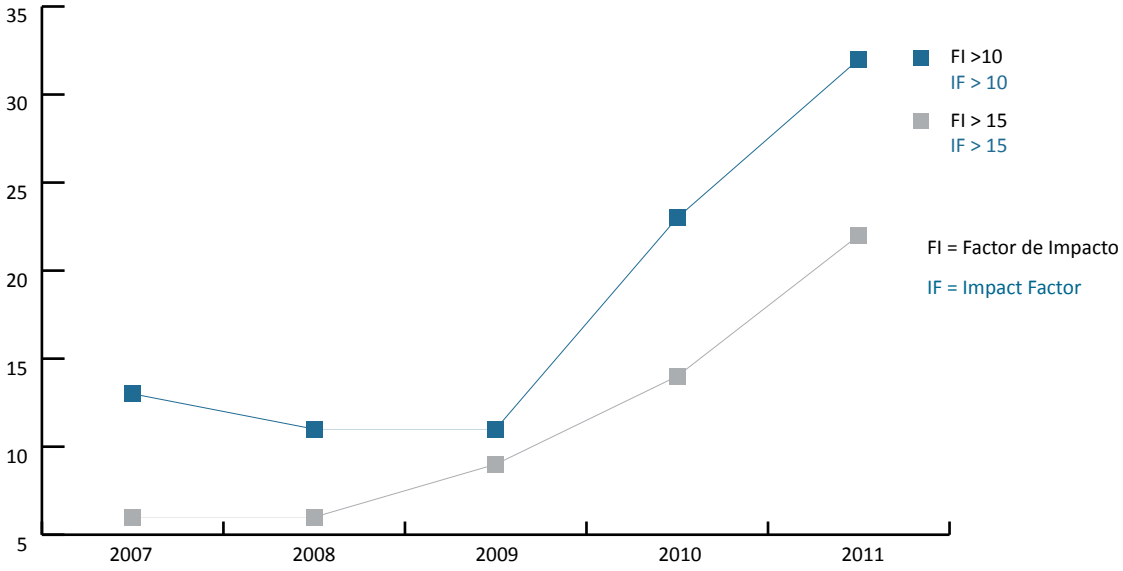
Colaboraciones: número de publicaciones que incluyen 2 o más grupos de CIBERNED

Led: number of publications led by CIBERNED groups (first author or "Corresponding")

Collaborations: number of publications including 2 or more groups of CIBERNED

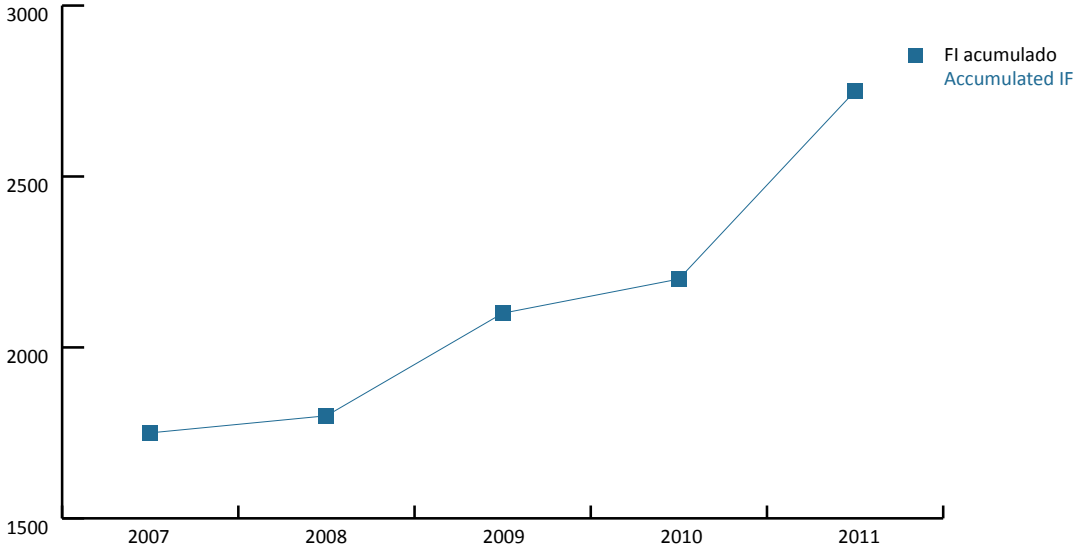
EVOLUCIÓN DEL NÚMERO DE PUBLICACIONES EN REVISTAS DE MUY ALTO IMPACTO

CHANGE IN THE NUMBER OF PUBLICATIONS IN HIGH IMPACT JOURNALS



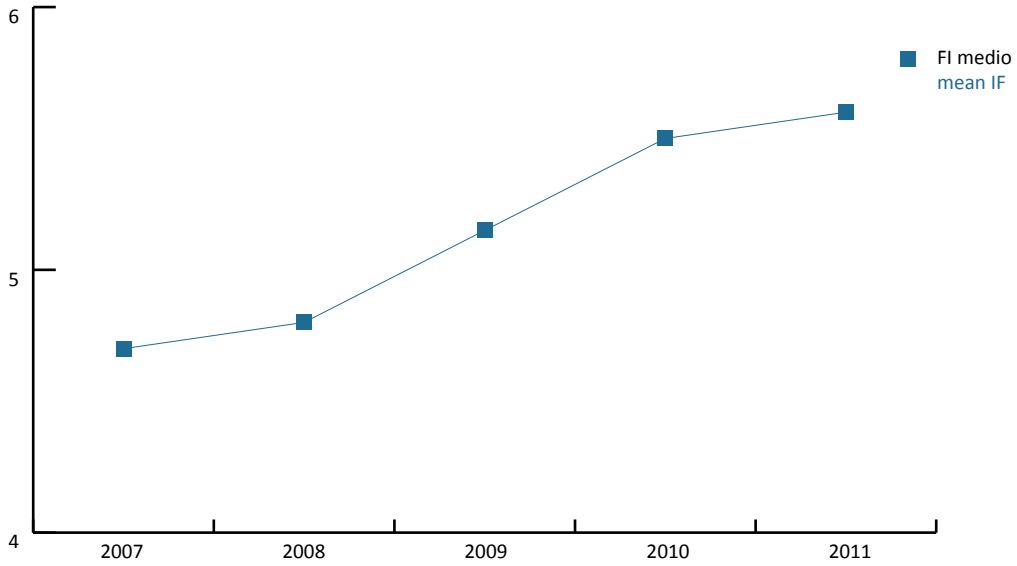
EVOLUCIÓN DEL FACTOR DE IMPACTO ACUMULADO DE TODAS LAS PUBLICACIONES DE CIBERNED

EVOLUTION OF THE CUMULATIVE IMPACT FACTOR OF ALL CIBERNED PUBLICATIONS



EVOLUCIÓN DEL FACTOR DE IMPACTO MEDIO DE LAS PUBLICACIONES DE CIBERNED

EVOLUTION OF THE MEAN IMPACT FACTOR OF CIBERNED PUBLICATIONS



Programas horizontales

BANCOS DE TEJIDOS NEUROLÓGICOS

- Banco de Tejidos Neurológicos y Muestras Biológicas del Instituto de Neuropatología de IDIBEL-Hospital de Bellvitge (Director: Dr. Isidro Ferrer).
- Banco de Tejidos para Investigaciones Neurológicas (BTIN) y Fundación CIEN (Director: Dr. Alberto Rabano).
- Banco de Tejidos Neurológicos de Navarra (Director: Dra. María Teresa Tuñón).
- Banco de Tejidos Neurológicos (BTN) de la Universidad de Barcelona (Director: Dr. Eduardo Tolosa).
- Banco de Tejidos Neurológicos (BTN) de Vigo (Directora: Dra. Carmen Navarro).

OTRAS PLATAFORMAS

- Servicio Conducta Animal Instituto Cajal / CIBERNED (Director: Dr. Ignacio Torres-Alemán).
- Servicio de Análisis de ADN (Director: Dr. Jordi Pérez Tur).
- Servicio Microscopia Electrónica (Director: Dr. José Manuel García Verdugo).
- Servicio de Neuroimagen (Director: Dr. José Luis Cantero Llorente).

EVENTOS Y OTRAS ACTIVIDADES

CIBERNED ha llevado a cabo varias reuniones entre las que destacan el Foro Científico (celebrado en San Sebastián los días 14, 15 y 16 de diciembre) y el Foro Social (celebrado en Madrid el día 7 de junio).

Otros eventos realizados son las Semana de la Ciencia en Madrid y Barcelona en noviembre.

Entre las actividades realizadas destacan la visita a nuestras instalaciones de alumnos de Máster, como por ejemplo el de la Universidad Complutense de Madrid.

Tranversal programs

NEUROLOGICAL TISSUE BANKS

- Neurological Tissue Bank and Biological Samples of the IDIBEL Institute of Neuropathology, Bellvitge Hospital (Head: Dr. Isidro Ferrer).
- Tissue Bank for Neurological Research (BTIN) and CIEN Foundation (Head: Dr. Alberto Rábano).
- Navarra Neurological Tissue Bank (Head: Dr. Maria Teresa Tunon).
- Neurological Tissue Bank (TNB) at the University of Barcelona (Head: Dr. Eduardo Tolosa).
- Vigo Neurological Tissue Bank (TNB) (Head: Dr. Carmen Navarro).

OTHER PLATFORMS

- Animal Behavior Service, Cajal Institute/ CIBERNED (Head: Dr. Ignacio Torres-Alemán).
- DNA Analysis Service (Head: Dr. Jordi Pérez Tur).
- Electron Microscopy Service (Head: Dr. Jose Manuel García Verdugo).
- Neuroimaging Service (Head: Dr. Jose Luis Cantero Llorente).

EVENTS AND OTHER ACTIVITIES

CIBERNED has organized or participated in a number of events, notably the Scientific Forum (held in San Sebastián on December 14-16) and the Social Forum (held in Madrid on June 7), as described below.

Other events held include the Science Week in Madrid and Barcelona in November.

Among the activities a visit to our facilities, such as the Complutense University of Madrid, for Master students was included.

V Foro Científico

El objetivo de este Foro anual es el de convertirse en punto de encuentro entre los investigadores y colaboradores de CIBERNED, donde poder exponer, compartir y difundir los avances más relevantes de la investigación en enfermedades neurodegenerativas a lo largo del último año.

El V Foro científico se celebró los días 14, 15 y a6 de diciembre de 2011 celebró en San Sebastián con la presencia de una amplísima representación de investigadores y colaboradores acreditados. La Inauguración oficial del Foro corrió a cargo del Excmo. Sr. D. Rafael Bengoa Rentería, Consejero de Sanidad y Consumo del País Vasco.

Este año se invitó al Foro Científico a un alto representante de la Fundación Reina Sofía, dado el interés mutuo de dicha Fundación y CIBERNED en la prevención de los problemas neurodegenerativos.

Se hizo entrega del premio al Joven Investigador del año a **Raquel Gómez-Sintes**.

III Foro Social

El III Foro Social de CIBERNED se celebró el 7 de junio de 2011 en el Salón de Actos Ernest Lluch del Instituto de Salud Carlos III de Madrid, con un gran impacto mediático y social, y con el siguiente programa:

10:00 h. APERTURA JORNADA

D. José Jerónimo Navas Palacios
Director General del Instituto de Salud Carlos III

Dr. José Ángel Berciano Blanco
Director Científico CIBERNED

10:30 h. MESA 1: AVANCES MÉDICOS Y CIENTÍFICOS EN LAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

Moderador: Dr. Jesús Ávila de Grado

Dr. Isidro Ferrer Abizanda
¿Cómo se inicia la enfermedad de Alzheimer?

V CIBERNED Scientific Forum

The objective of this annual Forum is to become a meeting point between CIBERNED researchers and collaborators, where they can present, share and disseminate the most relevant research in neurodegenerative diseases over the past year.

The V Scientific Forum was held on December 14-16 in San Sebastian in the presence of a wide representation of accredited researchers and collaborators. The Official Opening of the Forum was given by Hon. Mr. D. Rafael Bengoa Renteria, Head of the Health Council of the Basque Country.

This year's Scientific Forum invited a senior representative of the Queen Sofia Foundation, given the mutual interest of the Foundation and CIBERNED in preventing neurodegenerative disorders.

Investigator of the Year Award was presented to **Ms. Raquel Gómez-Sintes**.

III CIBERNED Social Forum

The Third CIBERNED Social Forum was held on June 7, 2011 at the Ernest Lluch Hall of Carlos III Health Institute, Madrid, with large media and social impact, and with the following program:

10:00 h. OPENING

D. José Jerónimo Navas Palacios
Director, Carlos III Health Institute

Dr. José Ángel Berciano Blanco
Scientific Director, CIBERNED

10:30 h. TABLE 1: MEDICAL AND SCIENTIFIC ADVANCES IN NEURODEGENERATIVE DISEASES

Moderator: Dr. Jesús Ávila de Grado

Dr. Isidro Ferrer Abizanda
How does Alzheimer's disease begin?

Dr. Justo García de Yébenes
Progresos en enfermedad de Huntington

11:30 a 12:00 h. PAUSA CAFÉ

Dr. Jordi Pérez Tur
Genética personalizada en Enfermedad de Parkinson.
¿Pruebas sin receta?

Dr. José Ángel Berciano Blanco
Diagnóstico de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth en España

13:00 h. DISCUSIÓN

13:30 a 14:30 h. ALMUERZO

14:30 h. MESA 2: PERCEPCIÓN SOCIAL DE LA LUCHA CONTRA LA NEURODEGENARACIÓN

PARTE I: Percepción del paciente

Moderadora: Dra. Mª Jesús Bullido Gómez-Heras

Blanca Clavijo
Sociedad de Alzheimer: AFAL

Manuel Pérez
Asociación Parkinson Madrid

Asunción Martínez
Euro Huntington

Blanca Wappenhams
Plataforma Afectados ELA

Isabel Campos
Federación Española de Ataxias

16:30 h. PARTE II: El Papel de la comunicación Científica

Moderador: José Ramón Zárate, Diario Médico

Eva Concha
Coordinadora del área de salud, Europa Press

Coral Larrosa
Responsable del área de salud, Telecinco

Dr. Justo García de Yébenes
Progress in Huntington's disease

11:30-12:00 h. COFFEE BREAK

Dr. Jordi Pérez Tur
Personalized genetics in Parkinson Disease.
¿Testing without prescription?

Dr. José Ángel Berciano Blanco
Diagnosis of Charcot-Marie-Tooth disease in Spain

13:00 h. OPEN DISCUSSION

13:30-14:30 h. LUNCH

14:30 h. TABLE 2: SOCIAL PERCEPTION OF THE FIGHT AGINST NEURODEGENERATION

PART I: Patient perception

Moderator: Dr. Mª Jesús Bullido Gómez-Heras

Blanca Clavijo
Alzheimer Society: AFAL

Manuel Pérez
Madrid Parkinson Association

Asunción Martínez
Euro Huntington

Blanca Wappenhams
ALS Affected Platform

Isabel Campos
Spanish Federation Española of Ataxias

16:30 h. PART II: The Role of Communication Science

Moderator: José Ramón Zárate, Diario Médico

Eva Concha
Health area coordinator, Europa Press

Coral Larrosa
Health area head, Telecinco

Ainhoa Iriberri
Biotechnology and health editor, Público

Ainhoa Iriberri
Redactora de biotecnología y salud, Público

Ángeles López
Coordinadora del área de salud/ciencia,
El Mundo

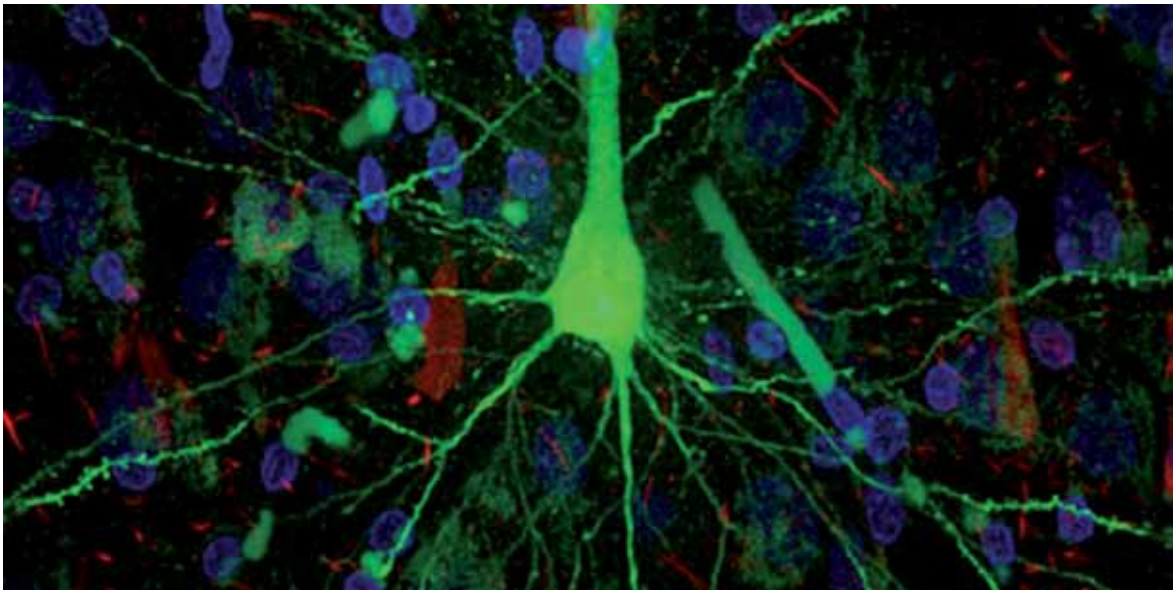
18:00 h. CLAUSURA

Dr. José Ángel Berciano Blanco
Director Científico CIBERNED

Ángeles López
Health/Science area coordinator, El Mundo

18:00 h. CLOSING

Dr. José Ángel Berciano Blanco
Scientific Director, CIBERNED



El Foro Social de CIBERNED es el encuentro entre investigadores, pacientes, asociaciones de pacientes y medios de comunicación social con los siguientes objetivos:

- Los investigadores tienen ocasión de explicar, tanto a los pacientes y asociaciones como a los medios de comunicación, los diferentes aspectos de la investigación en enfermedades neurodegenerativas.
- Los investigadores exponen la importancia y los avances en la investigación en enfermedades neurodegenerativas.
- Los pacientes y asociaciones de pacientes pueden exponer sus inquietudes en relación con la investigación en enfermedades neurodegenerativas.

CIBERNED Social Forum is the meeting between researchers, patients, patient associations and media with the following objectives:

- Researchers have the occasion to explain, to both patients and associations such as to media, the different aspects of research in neurodegenerative diseases.
- The researchers expose the importance and advances in research on neurodegenerative diseases.
- Patients and patient groups can voice their concerns in relation to research in neurodegenerative diseases.
- The media explain what media treatment should be given to information about research related to neurodegenerative diseases, so that the information is clearly and truthfully communicated.

- Los medios de comunicación explican qué tratamiento mediático se debe dar acerca de la información relacionada con la investigación en enfermedades neurodegenerativas, para que la información que se transmita sea clara y veraz.

JOVEN INVESTIGADOR DEL AÑO

Como cada año, CIBERNED otorga un premio a un científico emergente involucrado en la investigación básica o clínica perteneciente al CIBERNED. Los candidatos debían ser menores de 35 años y autores principales ("primero" o "co-primero") de un artículo publicado durante el año 2010. El jurado estuvo formado por los miembros del Comité de Dirección, que valoraron la calidad y el impacto científico de la investigación.

Dicho jurado ha decidido adjudicar el premio al *Joven Investigador del Año 2011 a Dª* **Raquel Gómez-Sintes**, investigadora del grupo del Dr. José J. Lucas en el **Centro de Biología Molecular "Severo Ochoa" CSIC-UAM,** por su contribución a la siguiente publicación:

Gómez-Sintes R, Lucas JJ (2010) "NFAT/Fas signaling mediates the neuronal apoptosis and motor side effects of GSK-3 inhibition in a mouse model of lithium therapy" J. Clin. Invest. 120(7): 2432-45.

Resumen del trabajo

El uso de litio, la base del tratamiento del trastorno bipolar, está limitado por sus frecuentes efectos secundarios neurológicos y su riesgo de sobredosis inducida por su toxicidad. Recientemente, el litio también se ha propuesto como tratamiento para la enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades neurodegenerativas, pero los ensayos clínicos se han visto obstaculizados por sus importantes

2011 YOUNG INVESTIGATOR AWARD

As every year, CIBERNED awards a prize to a emerging young scientist involved in the basic or clinical research and its part of CIBERNED. Candidates must be under 35 and senior authors ("first" or "co-first") of an article published in 2010. The jury consisted of members of the Steering Committee, which assessed the quality and scientific impact of the published research.

This jury decided to award the *Young Investigator of the Year 2011* to Ms. **Raquel Gómez-Sintes**, from Dr. José J. Lucas research group at **Centro de Biología Molecular "Severo Ochoa" CSIC-UAM**, for her contribution to the following publication:

Gómez-Sintes R, Lucas JJ (2010) "NFAT/Fas signaling mediates the neuronal apoptosis and motor side effects of GSK-3 inhibition in a mouse model of lithium therapy" *J. Clin. Invest.* 120(7): 2432-45.

Summary

Use of lithium, the mainstay for treatment of bipolar disorder, is limited by its frequent neurological side effects and its risk for overdose-induced toxicity. Recently, lithium has also been proposed as a treatment for Alzheimer disease and other neurodegenerative conditions, but clinical trials have been hampered by its prominent side effects in the elderly. The mechanisms underlying both the positive and

efectos secundarios en ancianos. Los mecanismos que subyacen a los efectos positivos y negativos del litio no se conocen plenamente. El litio inhibe la cinasa-3 de la sintasa del glucógeno (GSK-3) *in vivo*, y recientemente hemos descrito apoptosis neuronal y déficit motor en ratones transgénicos dominantes negativos de GSK-3. Nuestra hipótesis es que los niveles terapéuticos de litio también podría inducir muerte neuronal a través de la inhibición de GSK-3. En este trabajo describimos la inducción de apoptosis neuronal en diversas regiones del cerebro y la presencia de déficit motor en ratones tratados crónicamente con litio. Hemos encontrado que la inhibición de GSK-3 aumentó la translocación al núcleo del factor nuclear de células T activadas c3/4 (NFATc3/4), dando lugar a un aumento de los niveles del ligando de Fas (FasL) y a la activación de Fas. La apoptosis y el déficit motor inducidos por litio estaban ausentes cuando se impidió la translocación nuclear de NFAT mediante la administración de ciclosporina A y en ratones lpr deficientes en Fas. Los resultados de estos estudios sugieren un mecanismo de toxicidad neuronal y motora inducida por litio. Estos hallazgos podrían permitir el desarrollo de terapias combinadas que disminuyan la toxicidad del litio y posiblemente otros inhibidores de GSK-3 y ampliar su potencial para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades neurodegenerativas.

negative effects of lithium are not fully known. Lithium inhibits glycogen synthase kinase-3 (GSK-3) in vivo, and we recently reported neuronal apoptosis and motor deficits in dominant-negative GSK-3-transgenic mice. We hypothesized that therapeutic levels of lithium could also induce neuronal loss through GSK-3 inhibition. Here we report induction of neuronal apoptosis in various brain regions and the presence of motor deficits in mice treated chronically with lithium. We found that GSK-3 inhibition increased translocation of nuclear factor of activated T cells c3/4 (NFATc3/4) transcription factors to the nucleus, leading to increased Fas ligand (FasL) levels and Fas activation. Lithium-induced apoptosis and motor deficits were absent when NFAT nuclear translocation was prevented by cyclosporin A administration and in Fas-deficient lpr mice. The results of these studies suggest a mechanism for lithium-induced neuronal and motor toxicity. These findings may enable the development of combined therapies that diminish the toxicities of lithium and possibly other GSK-3 inhibitors and extend their potential to the treatment of Alzheimer disease and other neurodegenerative conditions.

Memoria Económica

Economic Report

Financiación

Para la ejecución de las actividades y objetivos generales anteriormente explicados el consorcio cuenta con la financiación principal del Instituto de Salud Carlos III como organismo promotor.

El Consorcio se crea en desarrollo de la convocatoria de estructuras estables de investigación cooperativa de fecha 30 de marzo de 2006 (BOE 7 de abril de 2006).

Dicha convocatoria en su punto 13 establece que la ayuda concedida a los Centros de Investigación Biomédica en Red (CIBER) podrá llegar hasta un máximo del 80 por ciento del presupuesto de actividades del consorcio.

Con fecha 14 de enero de 2011 se publica la resolución del Instituto de Salud Carlos III por la que se conceden ayudas al CIBER en el área temática de Enfermedades Neurodegenerativas. Dicha resolución establece en su anexo que el Instituto de Salud Carlos III transferirá las subvenciones nominativas allí reflejadas, por un importe total de cuatro millones setecientos ventiún mil seiscientos noventa euros (4.721.690,00.-€) para gasto corriente, y doscientos seis mil doscientos cincuenta euros (206.250,00 €) para gasto de capital. Esta prestación financiera del Instituto de Salud Carlos III está sujeta a los requisitos y objetivos que figuran en el Acuerdo de Implantación para la Financiación y Explotación de Resultados.

En cumplimiento con los requisitos establecidos en el apartado 13.1 de la Resolución de 30 de marzo de 2006 del Instituto de Salud Carlos III, por que se convocan ayudas destinadas a financiar estructuras estables de investigación cooperativa en el área de biomedicina y ciencias de la salud, en el marco de la iniciativa INGENIO 2010, programa CONSOLIDER, las Instituciones Consorciadas aportan el 20% del presupuesto no financiado.

Funding

In order to carry out the activities and objectives outlined above the consortium is supported by the Carlos III Health Institute as funding agency.

The Consortium was created by virtue of the call for of stable cooperative research structures dated March 30, 2006 (BOE April 7, 2006).

Said call in its paragraph 13 states that the aid granted to the Centers for Biomedical Networked Research (CIBER) may reach a maximum of 80 percent of the budget of the consortium activities.

On 14 January, 2011 it is published a resolution of the Carlos III Health Institute whereby aid is granted to CIBER in the subject area of Neurodegenerative Diseases. The Annex of that resolution provides that the Carlos III Health Institute will transfer the nominative grants reflected there, for a total of four million seven hundred twenty-one thousand six hundred and ninety euro (4,721,690.00 €) for current expenditure, and two hundred and six thousand two hundred and fifty euro (206,250.00 €) for capital expenditure. This financial provision by the Carlos III Health Institute is subject to the requirements and objectives contained in the Implementation Agreement for Funding and Exploitation of Results.

In compliance with the requirements of paragraph 13.1 of the 30 March, 2006 Resolution of the Carlos III Health Institute, by which it calls for grants intended to finance stable structures for cooperative research in the field of Biomedicine and Health Sciences, within the framework of the Ingenio 2010, CONSOLIDER program, the Consortium institutions will provide the remaining 20% of the budget.

IMAGEN FIEL

Las cuentas anuales se han elaborado a partir de los registros contables de la Entidad, habiéndose aplicado las disposiciones legales vigentes en materia contable, y en especial, con objeto de mostrar la imagen fiel del patrimonio, de la situación financiera y de los resultados de la Entidad.

Se presentan siguiendo el modelo normal y aplicando los principios contables que indica el Plan General de Contabilidad Pública. En concreto aplicando la Adaptación a dicho Plan General de Contabilidad Pública para organismos públicos cuyo presupuesto de gasto tiene carácter estimativo, aprobada por Resolución de 28 de julio de 2011 de la Intervención General de la Administración del Estado.

Las presentes cuentas anuales han sido formuladas por el Director de la entidad, y se someterán a la aprobación del Consejo Rector.

PRINCIPIOS CONTABLES

Los principios y criterios contables aplicados para la elaboración de estas cuentas anuales son los que se resumen en la Nota 4 de esta memoria. Se han aplicado todos los principios contables obligatorios que tienen una incidencia significativa en estas cuentas. No se han aplicado principios contables no obligatorios.

ASPECTOS DERIVADOS DE LA COMPARACIÓN DE LA INFORMACIÓN

Desde el 1 de enero de 2011, el CIBERNED aplica las nuevas normas contables establecidas en la Orden EHA/1037/2010, de 13 de abril, por la que se aprueba el Plan General de Contabilidad Pública, Adaptado por resolución de 28 de julio de 2011, de la Intervención General de la

TRUE AND FAIR VIEW

The financial statements have been prepared from the accounting records of the Institution, having applied the existing legal provisions on accounting matters, and especially, to present fairly the assets, financial situation and results of the Institution.

Accounts are displayed in the standard model and following the accounting principles suggested in the General Public Accounting Plan. More specifically, the Adjustment Plan Public Accounting for government agencies whose spending budget is an estimate is applied, as approved by the 28 July, 2011 Resolution of the General Comptroller of the State Administration.

These financial statements were prepared by the Managing Director of the Institution and will be submitted to approval by the Governing Council.

ACCOUNTING PRINCIPLES

The principles and criteria applied for the preparation of these financial statements are summarized in Note 4 of this report. All mandatory accounting principles that have a significant impact on these accounts have been applied. Non-binding accounting principles have not been applied.

ASPECTS DERIVED FROM THE COMPARISON OF THE INFORMATION

Since January 1, 2011 CIBERNED applies the new accounting regulations established in the April 13 Order EHA/1037/2010, whereby the General Public Accounting Plan, adapted by the decision of 28 July 2011 of the General Comptroller of the State Administration by which the adaptation of the General Public Accounting Plan for Public Entities whose expenditure budget has

Administración del Estado, por la que se aprueba la adaptación del Plan General de Contabilidad Pública para los Entes Públicos cuyo presupuesto de gastos tiene carácter estimativo, y no se reflejan cifras comparativas con las de otros ejercicios.

an estimative nature is approved and thus no comparative figures with those of other exercises are reflected.

BALANCE DE SITUACIÓN EJERCICIO 2011 / BALANCE SHEET YEAR 2011

ACTIVO / ASSETS			
INMOVILIZADO / FIXED ASSETS			**2.618.101,79**
INMOVILIZADO MATERIAL / TANGIBLE ASSETS		991,86	
Aplicaciones informáticas / Computer applications	991,86		
INMOVILIZADO INMATERIAL / INTANGIBLE ASSETS		2.617.109,93	
Instalaciones técnicas y otro inmovilizado inmaterial / Technical facilities and other intangible assets	2.617.109,93		
ACTIVO CIRCULANTE / CURRENT ASSETS			**3.228.956,13**
TESORERÍA / CASH		2.686.425,59	
AJUSTES POR PERIODIFICACIÓN / ACCRUAL		13.658,90	
DEUDORES COMERCIALES Y OTRAS CUENTAS A COBRAR / TRADE AND OTHER ACCOUNTS RECEIVABLES		528.871,64	
TOTAL GENERAL ACTIVO / TOTAL ASSETS			**5.847.057,92**

PATRIMONIO NETO Y PASIVO / EQUITY AND LIABILITIES			
PATRIMONIO NETO / EQUITY			**4.845.291,23**
PATRIMONIO GENERADO / GENERATED EQUITY		2.461.073,18	
Resultados de ejercicios anteriores / Results from previous years	-124.315,76		
Excedente del ejercicio / Surplus for the year	2.585.388,94		
OTROS INCREMENTOS PATRIMONIALES PENDIENTES DE IMPUTACIÓN A RESULTADOS / OTHER ASSET INCREASES PENDING OF ALLOCATION TO RESULTS		2.384.218,05	
PASIVO NO CORRIENTE / LIABILITIES			**178.341,63**
DEUDAS A LARGO PLAZO / LONG-TERM LIABILITIES		178.341,63	
Otras deudas / Other liabilities	178.341,63		
PASIVO CORRIENTE / CURRENT LIABILITIES			**823.425,06**
DEUDAS A CORTO PLAZO / SHORT-TERM LIABILITIES		326.290,07	
Otras deudas / Other liabilities	326.290,07		
ACREEDORES Y OTRAS CUENTAS A PAGAR / CREDITORS AND OTHER ACCOUNTS PAYABLE		497.134,99	
Acreedores por operaciones de gestión / Creditors by management operations	369.759,55		
Otras deudas con Administraciones Públicas / Other payables to government	127.375,44		
TOTAL GENERAL PASIVO / TOTAL LIABILITIES			**5.847.057,92**

CUENTA DE RESULTADOS ECONOMICO PATRIMONIAL 2011 / ECONOMIC EQUITY INCOME STATEMENT 2011

INGRESOS DE GESTIÓN ORDINARIA / ORDINARY REVENUES MANAGEMENT			
TRANSFERENCIAS Y SUBVENCIONES RECIBIDAS / TRANSFERS AND GRANTS RECEIVED			**8.229.797,25**
DEL EJERCICIO / IN THE YEAR		6.641.985,35	
Subvenciones recibidas para financiar gastos del ejercicio / Grants received to finance expenditure for the year	285.432,35		
Transferencias / Transfers	6.356.553,00		
IMPUTACIONES DE SUBV. PARA EL INMOVILIZADO NO FINANCIERO GRANT ATTRIBUTIONS FOR NON-FINANCIAL ASSETS		1.587.811,90	
VENTAS NETAS Y PRESTACIONES DE SERVICIOS NET SALES AND SERVICES			**168.396,69**
PRESTACIONES DE SERVICIOS / SERVICES PROVIDED		168.396,69	
TOTAL INGRESOS DE GESTIÓN ORDINARIA / TOTAL REVENUE FROM ORDINARY MANAGEMENT			**8.398.193,94**
GASTOS DE GESTIÓN ORDINARIA / ORDINARY EXPENSES MANAGEMENT			
GASTOS DE PERSONAL / STAFF COSTS			**3.119.527,21**
SUELDOS, SALARIOS Y ASIMILADOS / WAGES, SALARIES AND RELATED		2.347.386,94	
CARGAS SOCIALES / SOCIAL SECURITY TAXES		772.140,27	
TRANSFERENCIAS Y SUBVENCIONES CONCEDIDAS / TRANSFERS AND GRANTS AWARDED			**47.500,00**
APROVISIONAMIENTOS / SUPPLIES			**400.283,00**
CONSUMO DE MERCADERIAS Y OTROS APROVISONAMIENTOS / CONSUMPTION OF GOODS AND OTHER SUPPLIES		354.494,69	
DETERIORO DE VALOR DE MERCADERIAS, MATERIAS PRIMAS Y OTROS APROVISIONAMIENTOS / VALUE DETERIORATION OF MERCHANDISE, RAW MATERIALS AND OTHERS SUPPLIES		45.788,81	
OTROS GASTOS DE GESTIÓN ORDINARIA / OTHER ORDINARY MANAGEMENT EXPENSES			**709.830,10**
SUMINISTROS Y OTROS SERVICIOS EXTERIORES / SUPPLIES AND EXTERNAL SERVICES		695.145,50	**823.425,06**
TRIBUTOS / TAXES		14.684,60	
AMORTIZACIÓN DE INMOVILIZADO / AMORTIZATION OF ASSETS			**1.587.811,90**
TOTAL GASTOS DE GESTIÓN ORDINARIA / TOTAL COST OF ORDINARY MANAGEMENT			**5.864.952,71**
RESULTADO DE LAS OPERACIONES NO FINANCIERAS (AHORRO) / REVENUES FROM NON-FINANCIAL OPERATIONS (SAVINGS)			**2.533.241,23**
INGRESOS FINANCIEROS / REVENUES		52.147,71	
RESULTADO NETO DEL EJERCICO (AHORRO) / NET REVENUES FOR THE EXERCISE (SAVINGS)			**2.585.388,94**

Identificación de los programas

Identification of programs

i) Los programas y otras actividades, presentan el siguiente reparto de **recursos económicos** para su realización, la denominación de cada uno de ellos, así como los datos e información que los detalla se encuentra en el apartado de la memoria científica:

i) programs and other activities, have the following distribution of **economic resources** for its implementation, the description of each, as well as data and information that is detailed in the scientific section of this report:

	PERSONAL PERSONNEL	GASTOS DE EJECUCIÓN IMPLEMENTATION COSTS	VIAJES Y DIETAS TRAVEL AND SUBSISTENCE	TOTAL TOTAL	
Administración, gestión y coordinación / Administration, management and coordination	215.128,75 €	263.953,25	5.246,79 €	484.328,79 €	8,26%
Programa 1 "Enfermedad de Alzheimer y otras demencias degenerativas" / Program 1 "Alzheimer's disease and other degenerative dementias"	736.342,70 €	212.810,26 €	8.999,28 €	958.152,24 €	16,34%
Programa 2 "Enfermedad de Parkinson, corea de Huntington y otros trastornos del movimiento" / Program 2 "Parkinson's disease, Huntington's chorea and other movement disorders"	1.115.376,41 €	174.992,62 €	11.953,64 €	1.302.322,67 €	22,21%
Programa 3 "Enfermedades neuromusculares" / Program 3 "Neuromuscular Diseases"	328.430,97 €	48.246,94 €	5.359,67 €	382.037,58 €	6,51%
PROYECTO COLABORATIVO 1 (1ª Conv.) / COLLABORATIVE PROJECT 1 (1st call)	26.594,76	13.162,47	411,20	40.168,43 €	0,68%
PROYECTO COLABORATIVO 2 (1ª Conv.) / COLLABORATIVE PROJECT 2 (1st call)	61.120,11	64.939,17	1.895,90	127.955,18 €	2,18%
PROYECTO COLABORATIVO 3 (1ª Conv.) / COLLABORATIVE PROJECT 3 (1st call)	125.072,43	6.310,80	0,00	131.383,23 €	2,24%
PROYECTO COLABORATIVO 4 (1ª Conv.) / COLLABORATIVE PROJECT 4 (1st call)	125.954,33	16.670,42	0,00	142.624,75 €	2,43%
PROYECTO COLABORATIVO 5 (1ª Conv.) / COLLABORATIVE PROJECT 5 (1st call)	0,00	59.090,06	0,00	59.090,06 €	1,01%
PROYECTO COLABORATIVO 6 (1ª Conv.) / COLLABORATIVE PROJECT 6 (1st call)	37.283,68	80.873,83	331,23	118.488,74 €	2,02%
PROYECTO COLABORATIVO 1 (2ª Conv.) / COLLABORATIVE PROJECT 1 (2nd call)	13.680,07	4.194,94	132,7	18.007,71 €	0,31%
PROYECTO COLABORATIVO 2(2ª Conv.) / COLLABORATIVE PROJECT 2 (2nd call)	14.350,54	0,00	0,00	14.350,54 €	0,24%

	PERSONAL PERSONNEL	GASTOS DE EJECUCIÓN IMPLEMENTATION COSTS	VIAJES Y DIETAS TRAVEL AND SUBSISTENCE	TOTAL TOTAL	
PROYECTO COLABORATIVO 3 (2ª Conv.) / COLLABORATIVE PROJECT 3 (2nd call)	0,00	0,00	419,74	419,74 €	0,01%
PROYECTO COLABORATIVO 4 (2ª Conv.) / COLLABORATIVE PROJECT 4 (2nd call)	0,00	0,00	74,04	74,04 €	0,00%
PROYECTOS COMPETITIVOS / COMPETITIVE PROJECTS				**257.046,80 €**	4,38%
FPVII / 7FP	201.788,17	7383,67	378,4	209.550,24 €	
MS08/0088 / MS08/0088	37.245,68	0,00	0,00	37.245,68 €	
CP08/0088 / CP08/0088	0,00	10.010,72	240,16	10.250,88 €	
OTROS PROYECTOS / OTHER PROJECTS				**89.710,76 €**	1,53%
CONVENIO VAL DE HEBRON- J.X. COMELLA / VAL DE HEBRON- J.X. COMELLA AGREEMENT	24.068,09	0,00	0,00	24.068,09 €	
GW PHARMA-CIBERNED / GW PHARMA-CIBERNED	20.000,00	0,00	0,00	20.000,00 €	
CONVENIO CIBERNED-SEVERO OCHOA / CIBERNED-SEVERO OCHOA AGREEMENT	21.000,00	0,00	0,00	21.000,00 €	
FRS-CIBERNED / FRS-CIBERNED	0,00	7.499,49	215,66	7.715,15 €	
NOSCIRA-Ratones Transgénicos / NOSCIRA-Transgenic mice	16.090,52	0,00	837,00	16.927,52 €	
CONVENIOS ENTIDADES CONSORCIADAS / ASSOCIATED INSTITUTIONS AGREEMENTS				65.982,34 €	1,13%
FOROS / FORA				84.997,21 €	1,45%
AMORTIZACIÓN DE INMOVILIZADO / AMORTIZATION OF FIXED ASSETS				1.587.811,90 €	27,07%
	3.119.527,21 €	**970.138,64 €**	**36.495,41 €**	**5.864.952,71 €**	

Los datos anteriormente señalados ponen una vez de manifiesto que un elevado porcentaje de los recursos se destina directamente a la ejecución de los programas, concretamente el 45,06%, a lo que habría que sumar un 11,13% correspondiente a la ejecución de los proyectos cooperativos (1ª y 2ª anualidad).

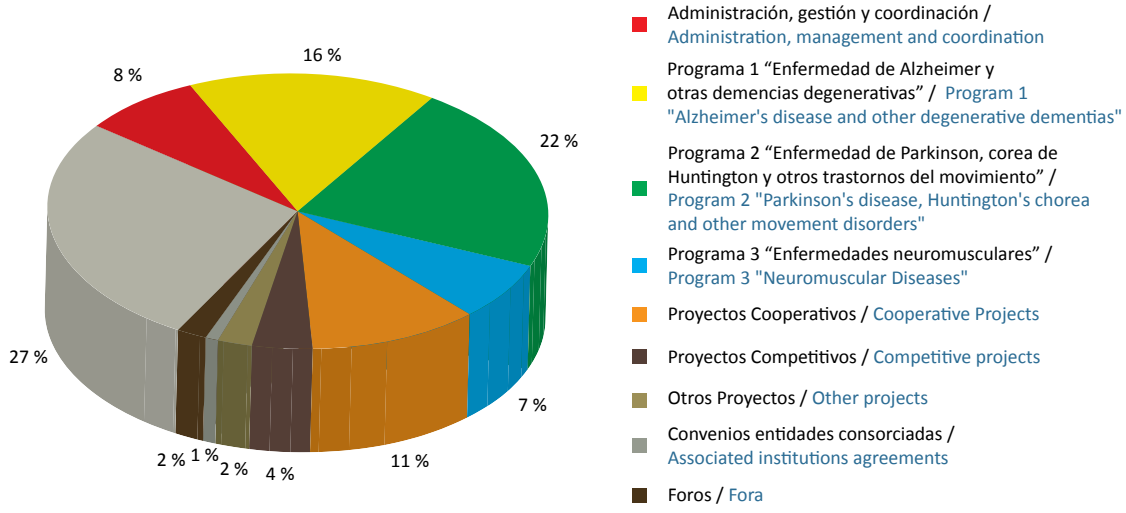
El consumo de recursos destinado a administración asciende a 8,26%, porcentaje en el que no se incluye el coste derivado de la organización y celebración de los Foros, tanto científico como social, para cuya realización se ha destinado el 1,45% de los recursos ejecutados.

La amortización de los activos existentes supone un 27,07%, manteniéndose el porcentaje respecto a ejercicios anteriores.

The above mentioned data place once again show that a high percentage of the resources are allocated directly to the implementation of programs, namely 45.06%, to which an extra 11.13% would have to be added in relation to the implementation of the cooperative projects (1st and 2nd annuities).

Consumption of resources devoted to administration amounts to 8.26% of the budget, a figure that does not include the cost derived from the organization and hosting of the scientific and social forums, for whose realization a 1.45% of execution resources has been allocated.

Depreciation of existing assets represents a 27.07%, in line with previous years.



ii) Los **recursos humanos,** agrupados por las siguientes categorías, personal adscrito y personal propio, así como el análisis de la distribución del mismo es el siguiente

ii) **Human resources**, grouped into the following categories, own and attached staff, as well as the analysis of its distribution are showed at the next table

Grupo Group	Investigador Principal Principal Investigator	Institución Institution	Nº Investigadores Adscritos Ascribed personnel	Nº Personas Contratadas Hired personnel
101	Cuadrado Pastor, Antonio	Universidad Autónoma de Madrid	0	1
102	Fariñas Gómez, Isabel	Universidad de Valencia	12	2
103	Fuentes Rodríguez, José Manuel	Universidad de Extremadura	7	2
104	González Castaño, José	Universida Autónoma de Madrid	0	2
105	López Barneo, José	Fundación Pública Andaluza para la gestión de la Investigación en Salud en Sevilla	24	1
106	Ceña Callejo, Valentín	Universidad Castilla La Mancha	3	2
107	Sánchez Capelo, Amelia	Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Universitario Ramón y Cajal	0	2
108	Vicario Abejón, Carlos	Consejo Superior de Investgiaciones Científicas	1	1
109	Vila Bover, Miquel	Fundación Instituto de Recerca del Hospital Universitario Valle de Hebrón	2	2
110	Pérez Castillo, Ana María	Consejo Superior de Investigaciones Científicas	4	2
111	Iglesias Vacas, Teresa	Consejo Superior de Investigaciones Científicas	5	1
113	García Verdugo, José Manuel	Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF)	6	6
114	Del Río Fernández, José Antonio	Instituo de Bioingeniería de Cataluña (IBEC)	0	1
201	Canela Campos, Enric Isidre	Unversidad de Barcelona	14	2
202	Kulisevsky Bojarski, Jaime	Fundación Instituo de Recerca del Hospital de la Santa Creu y Sant Pau	7	1
203	Lanciego Pérez, José Luis	Fundación para la Investigación Médica Aplicada (FIMA)	1	1
204	Moratalla Villalba, Rosario	Consejo Superior de Investigaciones Científicas	2	3
205	Obeso Inchausti, José Ángel	Unviersidad de Navarra	9	3
207	Tolosa Sarró, Eduardo	Hospital Clínico y Provincial de Barcelona	4	2
208	Labandeira García, José Luis	Universidad de Santiago de Compostela	14	2
209	Pérez Tur, Jordi	Consejo Superior de Investigaciones Científicas	3	2
301	Alberch Vie, Jordi	Universidad de Barcelona	19	3
303	Fernández Ruiz, Javier	Universidad Complutense de Madrid	10	3
304	García de Yébenes Prous, Justo	Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Universitario Ramón y Cajal	2	6
305	Guzmán Pastor, Manuel	Universidad Complutense de Madrid	5	2
306	Lucas Lozano, José Javier	Consejo Superior de Investigaciones Científicas	4	2
401	Ávila de Grado, Jesús	Consejo Superior de Investigaciones Científicas	9	5
402	Camins Espuny, Antonio	Universidad de Barcelona	1	1
403	de Felipe Oroquieta, Javier	Consejo Superior de Investigaciones Científicas	13	2
404	Matute Almau, Carlos	Universidad del País Vasco	9	2
406	Rodríguez Álvarez, José	Universidad Autónoma de Barcelona	6	2
407	Sáez Valero, Javier	Universidad Miguel Hernández de Elche	4	2

Grupo Group	Investigador Principal Principal Investigator	Institución Institution	Nº Investigadores Adscritos Ascribed personnel	Nº Personas Contratadas Hired personnel
408	Soriano García, Eduardo	Fundación Privada Instituto de Recerca Biomédica (IRB)	10	4
409	Torres Alemán, Ignacio	Consejo Superior de Investigaciones Científicas	3	5
410	Trullas Oliva, Ramón	Consejo Superior de Investigaciones Científicas	8	2
411	Vitorica Ferrández, Francisco Javier	Universidad de Sevilla	4	1
412	Wandosell Jurado, Francisco	Consejo Superior de Investigaciones Científicas	2	7
413	Comella Carnice, Joan Xavier	Fundación Instituto de Recerca del Hospital Universitario Valle de Hebrón	11	3
415	Gutiérrez Pérez, Antonia	Universidad de Málaga	9	2
502	Bermejo Pareja, Félix	Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Universitario Doce de Octubre	2	2
503	Ferrer Abizanda, Isidro	Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL)	9	3
504	Lleó Bisa, Alberto	Fundación Instituto de Recerca del Hospital de la Santa Creu y Sant Pau	10	3
505	Herrero Exquerro, María Trinidad	Universida de Murcia	11	1
506	López de Ceballos Lafarga, María	Consejo Superior de Investigaciones Científicas	1	1
507	Pastor Muñoz, María Asunción	Fundación para la Investigación Médica Aplicada (FIMA)	3	1
508	Mengod Los Arcos, Guadalupe	Consejo Superior de Investigaciones Científicas	6	2
509	De Pedro Cuesta, Jesús	Instituto de Salud Carlos III	11	2
510	Valdivieso Amate, Fernando	Universidad Autónoma de Madrid	6	2
511	Cantero Lorente, José Luis	Universidad Pablo de Olavide	4	1
601	Berciano Blanco, José Ángel	Fundación Marqués de Valdecilla	17	4
603	Illa Sendra, isabel	Fundación Instituto de Recerca del Hospital de la Santa Creu y Sant Pau	8	5
604	Muñoz Cánoves, Pura	Universidad Pompeu Fabra	13	3
605	Vílchez Padilla, Juan Jesús	Fundación para la Investigación del Hospital Universitario La Fe	2	2
606	Fernández Chacón, Rafael	Universidad de SEvilla	10	1
607	Navarro Acebes, Xavier	Universidad Autónoma de Barcelona	16	2
609	López de Munain Arregui, Adolfo	Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias	20	3
	Oficina técnica / Technical Office		1	7

CIBERNED es un centro de investigación traslacional, de carácter multidisciplinar y multiinstitucional donde se integra la investigación básica, clínica y poblacional. Está compuesto por equipos jóvenes dirigidos por profesionales altamente cualificados, emprendedores, que no conocen límites a la hora de investigar, de adaptarse al cambio y crecer profesionalmente.

Nuestra cultura está formada por valores que favorecen un entorno creativo, flexible y de implicación y trabajo en equipo.

Estamos claramente orientados a la investigación, a desarrollar proyectos participando activamente, interactuando, aportando, aprendiendo y superándonos.

Estamos en pleno proceso de expansión e internacionalización, lo que ofrece a las personas un proyecto sólido de aprendizaje continuo y una experiencia profesional única.

- La filosofía de Recursos Humanos en CIBERNED se apoya en tres conceptos
- Retención del talento
- Gestión del conocimiento
- Innovación

Los grupos de Investigación y la Oficina técnica gestionan y apoyan de forma eficaz y eficiente la investigación con criterios e instrumentos innovadores y de calidad, ofreciendo un servicio profesional y una atención personalizada orientada hacia la satisfacción del usuario, colaborando y potenciando el objetivo de CIBERNED de promocionar la investigación, la innovación y la transferencia de sus resultados al servicio de la sociedad.

CIBERNED aspira a que sus grupos de investigación sean considerados imprescindibles para el desarrollo de una investigación de prestigio reconocido y sensible con la sociedad, porque realizan una gestión de la investigación ágil, flexible, dinámica y adaptada a las

CIBERNED is a center for translational research with multidisciplinary and multi-institutional structure which integrates basic and clinical research. It comprises a number of young teams led by highly qualified, eager professionals who know no limits when it comes to research, adapt to change and grow professionally.

Our culture consists of values that foster a creative, flexible as well as involvement and teamwork.

We are clearly oriented towards research, actively participating in developing projects, interacting, contributing, learning and improving ourselves.

We are in the process of expansion and internationalization, which gives people a solid blueprint for continuous learning and a unique professional experience.

The Human Resources philosophy at CIBERNED is based on three concepts

- Retention of talent
- Knowledge Management
- Innovation

Research Groups and the Technical Office effectively and efficiently manage and support research with innovative and quality criteria and tools, offering a professional service and personalized attention geared towards user satisfaction, working and boosting the objective of CIBERNED to promote research, innovation and transfer of results to serve society well.

CIBERNED aims for its research groups to be considered essential in developing a research of recognized quality and sensitive to society, because they perform an agile, flexible, dynamic research management adapted to current needs, which are highly effective, that provide maximum visibility of the research outcomes, accessible to citizens and society in order to become a national and international reference for the excellence of its research outcomes.

necesidades del momento, que sean altamente eficaces, que proporcionen una máxima visibilidad de la investigación realizada, accesible al ciudadano y a la sociedad para que la investigación que llevan a cabo sea un referente nacional e internacional por los resultados de excelencia que se obtienen.

Y todo ello enmarcado en unos valores de profesionalidad, desarrollando el trabajo con responsabilidad, eficiencia y eficacia. De compromiso con la sociedad, la investigación, el progreso científico y la gestión de calidad. Y de innovación continua: el interés por adquirir nuevos conocimientos nos lleva a la innovación continua de procedimientos e instrumentos.

El liderazgo, la responsabilidad, el esfuerzo y la pasión por lo que se hace son atributos que comparten cuantos forman parte de CIBERNED.

CONVOCATORIAS DE PERSONAL

Para la cobertura de puestos de trabajo, CIBERNED tiene establecido un procedimiento sistemático aprobado por el Consejo de Dirección y por el Consejo Rector. Este procedimiento es acorde al punto 6.2 de la norma ISO 9001:2008. Todas las convocatorias de empleo se publican en las páginas web de los organismos integrantes del consorcio y en cumplimiento de las obligaciones adquiridas con los diversos centros, se informa a los miembros del Consejo Rector de CIBERNED y a los gerentes o responsables de los centros de realización del contenido de las convocatorias.

La gestión integral de las convocatorias de personal a través de la intranet, sistema implantado en 2008, está funcionando de manera satisfactoria. Mediante este sistema se han agilizado los procesos de selección y resolución de las plazas convocadas, habiéndose reducido de forma considerable, en torno al 50%, el tiempo entre resolución de la plaza y la contratación del trabajador, garantizando al Investigador la incorporación del trabajador en la fecha deseada. La aplicación de este sistema ha

All set in values of professionalism, working with responsibility, efficiency and effectiveness; of commitment to society, research, scientific progress and quality management; and of continuous innovation: our interest in acquiring new knowledge leads us to the continuous innovation in processes and tools.

Leadership, responsibility, effort and passion for what is done are attributes shared by all who belong to CIBERNED.

CALLS FOR PERSONNEL

CIBERNED has established a systematic procedure approved by the Board of Directors and the Governing Council in order to cover job vacancies. This procedure is in agreement with section 6.2 of ISO 9001:2008. All job announcements are posted on the website of the consortium Institutions and in compliance with the obligations acquired with the various centers, members of CIBERNED Governing Council and managers of the Institutions are informed of the call contents.

The comprehensive management of calls for personnel through the intranet system introduced in 2008, is working satisfactorily. This system has streamlined selection processes and resolution of the job vacancies offered, having been reduced considerably (by around 50%) the time period between resolution of the call and the actual hiring, ensuring the incorporation of Researcher at the desired date. The application of this system has facilitated the rapid cover of the needs in providing jobs, foreseen or unforeseen, as well as improved and streamlined the organizational functioning by introducing performance and quality criteria in internal HR operations following the guidelines of the CIBERNED Quality Plan established under ISO 9001:2008.

All CIBERNED selection processes are conducted under criteria of ability, merit and advertising. During the year 2011, we have posted a total of 12 calls for employment, with 43 positions

facilitado la rápida cobertura de las necesidades de provisión de puestos, previstos o imprevistos y mejorado y agilizado el funcionamiento organizativo introduciendo criterios de eficacia y calidad en la operatividad interna del área de Recursos Humanos siguiendo las directrices del Plan de Calidad implantado por CIBERNED conforme a la norma ISO 9001:2008.

Todos los procesos de selección de CIBERNED se realizan bajo criterios de capacidad, mérito y publicidad. Durante el año 2011 se han publicado un total de 12 convocatorias de empleo, con 43 plazas ofertadas. A las mismas se han presentado un total de 1054 candidatos. La ligera reducción de las plazas ofertadas se debe al afianzamiento de las estructuras de investigación, y para dar cumplimiento al plan bienal 2010, y plan de austeridad de la Administración General del Estado 2011-2013.

available with a total of 1054 applications being received. The slight reduction in available positions is due to the strengthening of research infrastructure, and the need to comply with the 2010 Biannual Plan and the 2011-2013 Austerity Plan of the Central Government.

Relación de Convocatorias publicadas en 2010 y 2011 / List of published calls during 2010-2011

Año convocatoria Call year	Nº. Convocatorias Calls	nº. Plazas Ofertadas Available Positions	Nº. Candidatos Presentados Applicants	Candidatos / Plaza Applicants / position
2010	11	45	647	14,37
2011	12	43	1054	24,51

La mayor implantación de CIBERNED como centro de investigación de referencia y la labor de investigación desarrollada por sus equipos ha motivado el aumento en el número solicitantes por plaza convocada.

Todas las plazas ofertadas son definidas con un perfil concreto, titulación solicitada, requerimientos de la plaza y funciones a desarrollar, así como la jornada y la ubicación del centro de trabajo.

Del total de 43 plazas ofertadas en 2011: seis plazas han sido de Doctor, veintitrés plazas de

The greater CIBERNED establishment as a reference research center and the work carried out by its teams has led to an increase in applicants per open position.

All positions made available are defined by a specific profile, qualifications required, position requirements and functions to be performed as well as the working hours and location of the workplace. Out of the 43 positions filled-in during 2011, six people had a PhD degree, twenty-three were graduates, four technicians and ten higher technicians.

Licenciado, cuatro de Titulado medio y diez de Técnico superior.

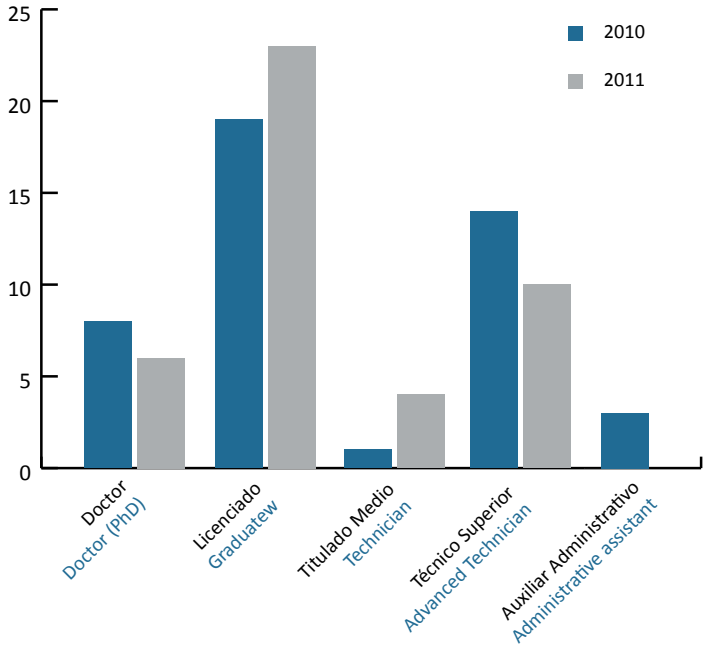
Categoría / Category	2010	2011
Doctor / Doctor (PhD)	8	6
Licenciado / Graduate (BSc, MSc)	19	23
Titulado Medio / Technician	1	4
Técnico Superior / Advanced technician	14	10
Aux. Administrativo / Administrative assistant	3	0
	45	43

CIBERNED DA LA BIENVENIDA A SUS TRABAJADORES

A todos los trabajadores que comienzan su relación laboral con CIBERNED se les proporciona *"El Manual de acogida"*, consistente en una breve información que a modo de guía, les será de utilidad para proporcionarles una visión global de nuestra organización, así como unas orientaciones básicas que les faciliten su relación laboral. En ella pueden encontrar una breve presentación de CIBERNED, su origen y sus objetivos, la clasificación laboral, la organización del trabajo, los permisos y vacaciones, un resumen de PRL y las plantillas para tramitar vacaciones y PRL.

CIBERNED WELCOMES ITS NEW WORKERS

All workers beginning their employment at CIBERNED are provided "*Welcome Handbook*" consisting of a brief information as a guide, that will be useful in providing an overview of our organization as well as basic guidelines to ease their working relationship. Its content includes a brief presentation of CIBERNED, its origin and objectives, job classification, organization of work, leaves and vacations, a summary of Occupational Risk Prevention (PRL) and templates to handle vacations and PRL.



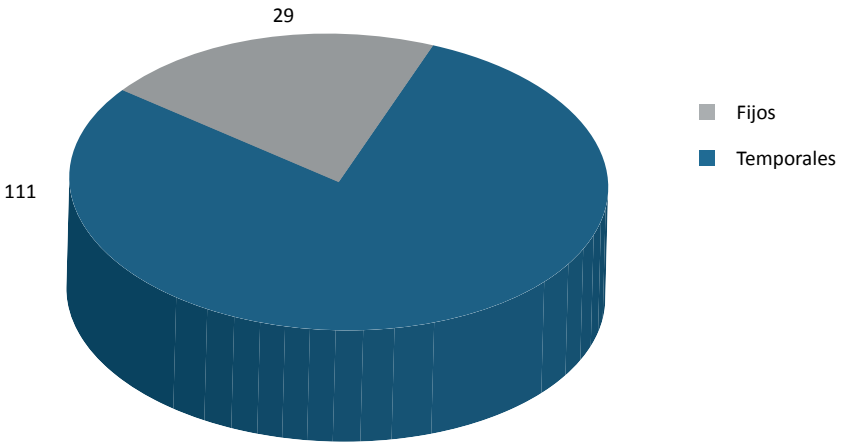
DISTRIBUCIÓN DEL PERSONAL DE LOS EQUIPOS DE INVESTIGACIÓN DURANTE 2011

Durante 2011 la distribución de personal según el tipo de contrato era de 29 contratados indefinidos y 111 contratados temporales.

DISTRIBUTION OF RESEARCH GROUPS STAFF IN 2011

During 2011 the distribution of personnel by type of contract was 29 permanent and 111 temporary.

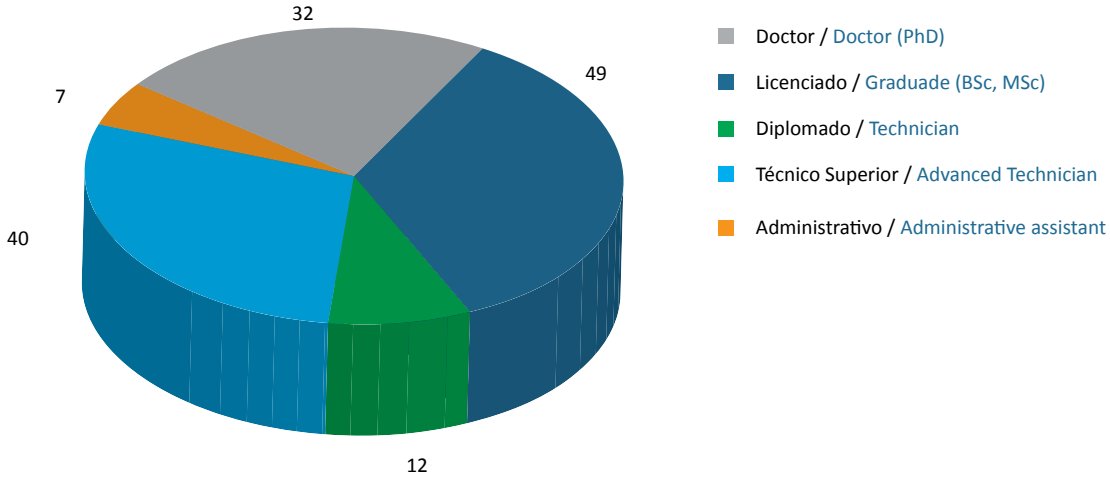
Personal CIBERNED por tipo de contrato
CIBERNED personnel by type of contract



La distribución del personal según su titulación fue de 32 Doctores, 49 Licenciados, 12 Diplomados, 40 Técnicos superiores, 7 Administrativos.

The distribution of personnel according to their degree was 32 Doctors, 49 graduates, 12 technicians, 40 advanced technicians, and 7 administrative assistants.

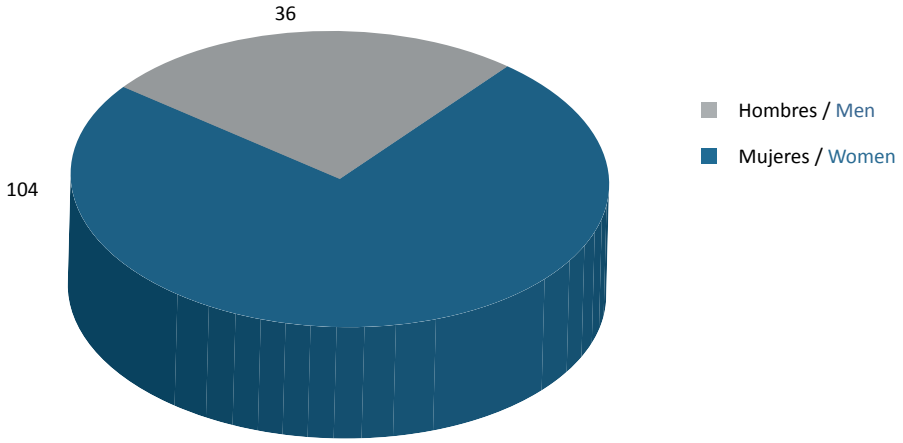
Personal CIBERNED por categoría profesional
CIBERNED personnel according to degree



La plantilla de CIBERNED durante 2011 estuvo compuesta por 104 mujeres y 36 hombres.

CIBERNED workforce during 2011 consisted of 104 women and 36 men.

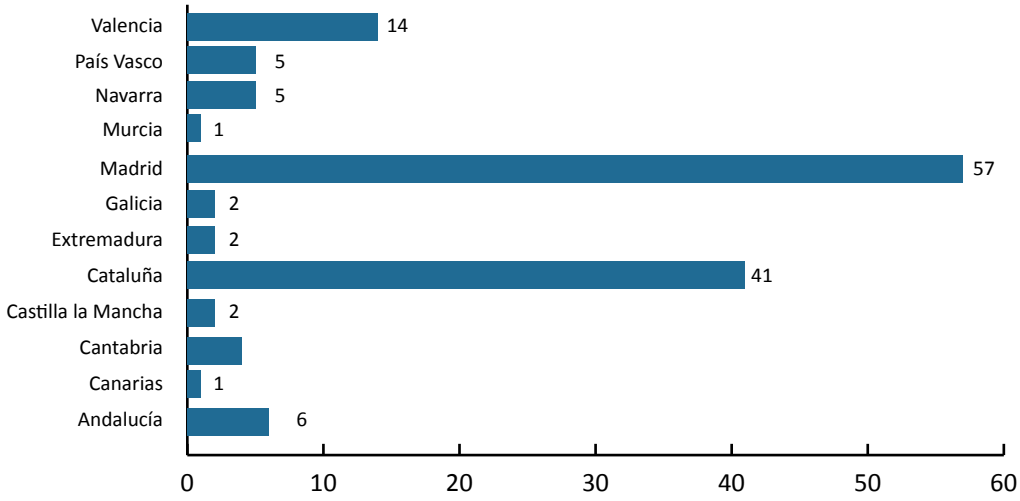
Personal CIBERNED por sexo
CIBERNED personnel by sex



La distribución del personal de los Equipos de Investigación por Comunidades Autónomas fue la siguiente:

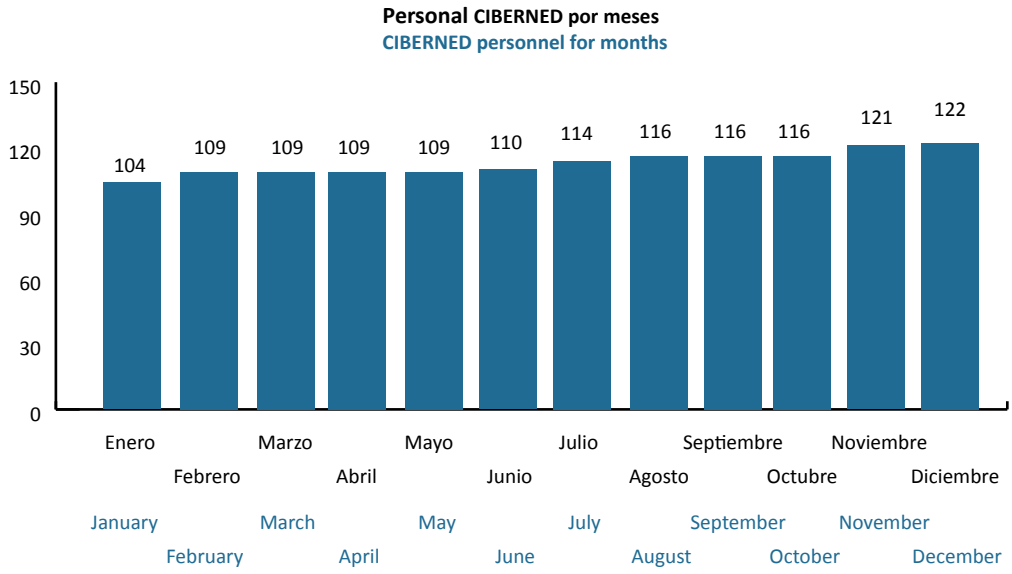
The geographic distribution of personnel of the research geams by regions was as follows:

Personal CIBERNED por Comunidad Autónoma
CIBERNED personnel by Autonomous Community



A finales del año 2011 la plantilla de CIBERNED fue de 122.

At the end of 2011 CIBERNED workforce was 122.



PLAN DE FORMACIÓN

Los programas de formación continua tienen como objetivo contribuir a la especialización, actualización y mejora de la formación y promoción del conocimiento. Todo ello para que los trabajadores desarrollen y alcancen su máximo potencial.

El programa constituye una forma de actuación sistemática que proporcione la formación acorde a las necesidades del personal.

CIBERNED elabora y desarrolla el Plan de Formación como una pieza clave que atienda a los requerimientos de competitividad, eficiencia y calidad y que, a la vez, satisfaga las aspiraciones de desarrollo profesional y personal de sus trabajadores. Tratando de estimular y promover todas aquellas acciones que potencien el desarrollo de los profesionales para la plena integración de éstos en la organización, con el compromiso del establecimiento de un entorno y sistema de trabajo motivador. Fomentando una actitud positiva de participación y aportación no

TRAINING PROGRAM

CIBERNED continuous training programs aim to contribute to specialization, updating and improving the training and promotion of knowledge. It goes to ensure that researchers develop and reach their full potential.

The program is a way of systematic operation to provide training tailored to the personnel needs.

CIBERNED designs and develops its Training Program as a key element meeting the requirements of competitiveness, efficiency and quality and, at the same time satisfying the expectations of professional and personal development of its employees. It also tries to encourage and promote all those activities that enhance professional development for a full integration into the organization, with a commitment of establishing a motivating work environment. Fostering a positive attitude of participation and contribution not only through work, but also through ideas and interests for mutual success.

sólo de trabajo, sino de ideas e interés en el éxito común.

De la participación en las diferentes actividades formativas se deriva una mejor cualificación profesional de todo el personal, que repercute en avances en la gestión de calidad de las distintas áreas departamentales.

El departamento de RRHH ha preparado, en su Plan de Formación Anual, cursos dirigidos a los diferentes profesionales de los departamentos que la componen, observando especialmente las diferentes modalidades de impartición de modo que se adecúen a las actividades e iniciativas profesionales y sean compatibles con su jornada laboral.

Se han realizado diferentes tipos de acciones formativas, entre los que cabe destacar:

- Formación de ingreso: actividades de formación y adiestramiento destinadas al personal de nuevo ingreso y orientadas a la adquisición de conocimientos generales y específicos para desarrollar las actividades asociadas al puesto de trabajo.
- Formación de adiestramiento para la tarea a realizar.
- Formación en seguridad y salud laboral en función de los riesgos del puesto de trabajo. Se han realizado cursos de riegos laborales para personal de laboratorio, personal investigador usuario de PVD, neurólogos, sociólogos y personal de administración, entre otros.
- Formación de necesidades detectadas.

Adicionalmente, se ha contado con la colaboración del personal de CIBERNED para recoger sugerencias, detectar necesidades y analizar la valoración de las actividades formativas realizadas durante 2011. De la respuesta obtenida por los trabajadores se deduce que éstos muestran gran interés por las actividades formativas y las valoran de forma muy positiva.

From participation in the different training activities stems a better professional qualifications of all personnel, which positively affects progress in the quality management of different departments.

The HR department Annual Training Program includes courses for professionals from the different departments, noting especially the different modes of delivery so that they comply with the activities and professional initiatives and are consistent with working days.

There have been various types of training activities, among which the following are noteworthy:

- Admission training: education and training activities aimed at new staff and directed to the acquisition of general and specific knowledge to develop the activities associated with the job position.
- Specific training for the task to be performed.
- Training in occupational health and safety depending on the specific job risks. There have been courses of occupational hazards for laboratory personnel, research staff working with VDU, neurologists, sociologists and management personnel, among others.
- Training in identified needs.

Additionally, CIBERNED staff has collaborated to collect suggestions, identifying needs and discuss the evaluation of training activities carried out during 2011. The feedback received indicates that there is a great interest in training activities and a very positive assessment.

Entre los cursos y congresos en los que ha participado el personal de CIBERNED durante 2011 cabe destacar los siguientes:

Among all courses and conferences in which CIBERNED staff has participated during 2011 the following are worth mentioning:

Curso Course	Entidad formativa Traiing institution	Tipo Type
Global Alzheimer's Research Summit.	Fundación Reina Sofía	Congreso
AD/PD 2011 10th Internc. Conference on Alzheimers & Parkinsons Diseases.	Kenes Goup	Congreso
La Biopsia muscular: Técnicas y métodos histológicos, inmunohistoquímica y Wester-Blot.	FETESS	Curso
Trastornos del equilibrio y de la marcha en la enfermedad de Parkinson.	Hospital Beata María Ana	Curso
The Lewy body dementias.	CIMA Pamplona	Seminario
III Foro Social CIBERNED.	CIBERNED	Congreso
Revisión de artículos de la revista Movement Disorders.	CIMA Pamplona	Curso
Acreditación como persona competente de categoría C para diseñar y dirigir procedimientos con animales de experimentación.	Universidad CEU Cardenal Herrera	Curso
Cajal Winter conference (Seventh).	Sociedad Española Neurociencias	Conferencia/ Ponencia
The Cambridge neural cell symposium.	Universidad Cambridge	Congreso
Bioquímica e Inmunología.	Logoss	Curso
Prevención Riesgos Biológicos en laboratorios.	CIBERNED	Curso
Cursos magistrales Cátedra Santiago Grisolía.	Fred H. Gage y Mario Capecchi	Ponencia
Citometría de Flujo y Separación Celular	Universidad Málaga	Curso
La Neuropsicología en el siglo XXI	Societat Catalana de Neuropsicología	Congreso

PREVENCIÓN DE RIESGOS LABORALES

A partir de las premisas recogidas en la Política de Seguridad y Salud Laboral de CIBERNED cuya voluntad promueve el respeto por la seguridad y salud laboral en el desarrollo de nuestras actividades, se establece el compromiso de la organización expresado en los siguientes términos:

- Cumplir las reglamentaciones vigentes aplicables en materia de seguridad y salud laboral, en el marco normativo europeo, nacional, autonómico y local.

PREVENTION OF OCCUPATIONAL HAZARDS

Based on what is postulated in CIBERNED Security and Occupational Health Policy intended to promote respect for the safety and occupational health in the development of our activities, the organization's commitment is established and expressed in the following terms:

- To comply with current regulations applicable to occupational health and safety issues within the European, national, regional and local regulatory framework.

- Avanzar en la mejora continua de nuestro comportamiento en seguridad y salud laboral.
- Garantizar la protección de la seguridad y salud de los trabajadores.
- Fomentar la formación y la comunicación tanto interna como externa.

Con el objetivo de garantizar la protección de la seguridad y salud laboral, CIBERNED ha realizado, en coordinación con el Servicio de Prevención, diversas actividades preventivas durante el año 2011.

Se ha establecido una programación anual de actividades a realizar por parte del Servicio de Prevención, entre las que destacan la evaluación de riesgos de los puestos de trabajo de los diferentes grupos, la evaluación específica de trabajadoras embarazadas, la planificación de la actividad preventiva y la realización de las medidas de emergencia y de las fichas de riesgos por puesto de trabajo.

Al igual que en años anteriores, se han desarrollado cursos de prevención de riesgos laborales específicos para los diferentes puestos de trabajo: personal de laboratorio, personal investigador, administrativos, personal de gestión y sanitarios.

En cuanto a vigilancia de la salud, durante 2011 se han realizado un total de 85 reconocimientos médicos. Los exámenes de salud han incluido una historia laboral con descripción detallada del puesto de trabajo, el tiempo de permanencia en el mismo, los riesgos detectados en el análisis de las condiciones de trabajo y las medidas de prevención adoptadas, datos de anamnesis, exploración clínica, control biológico y estudios complementarios, dirigidos y elegidos en función de los riesgos inherentes al trabajo desempeñado.

Adicionalmente, se entrega al personal de nueva incorporación el Manual de Acogida de CIBERNED, así como información acerca de los riesgos laborales derivados del puesto de

- To advance in the continuous improvement of our performance in occupational health and safety.
- To ensure the protection of safety and health of workers
- To promote training and communication both internally and externally.

In order to ensure the protection of occupational health and safety, CIBERNED has carried out, in coordination with the Risk Prevention Service, various preventive activities during 2011.

An annual program of activities to be carried out by the Risk Prevention Service has been established, among which are noteworthy the risk assessment of the workplaces for different groups; the specific evaluation of pregnant workers; the planning of preventive activities; and the implementation of emergency measures and risks sheets per workplace.

As in previous years, courses have been developed for the prevention of occupational hazards specific to different job positions: laboratory personnel, research staff, administrative staff and management personnel and health workers.

As for health surveillance, a total of 85 medical examinations have been performed during 2011. Health screenings have included a work history with a detailed job description, time spent on it, risks identified in the analysis of working conditions and preventive measures taken, anamnesis data, clinical examination, biological control and complementary studies directed to and chosen according to the risks inherent to the job tasks performed.

Moreover, we provide the newly hired personnel with the CIBERNED Welcome Handbook and information about the occupational risks derived from the workplace, preventive measures to be adopted, and standard action measures for emergency and first aid. Finally, it is noteworthy that CIBERNED has fulfilled once again in 2011 the objectives related to workplace accidents,

trabajo, medidas preventivas a adoptar, normas de actuación en caso de emergencia y primeros auxilios.

Finalmente, destacamos que CIBERNED ha cumplido nuevamente en 2011 los objetivos en materia de siniestralidad laboral, al no haber registrado ningún accidente dentro de la jornada laboral.

CALIDAD

CIBERNED trabaja bajo un Sistema de Gestión de la Calidad según la norma ISO 9001:2008, certificado por TÜV Rheinland, con el objeto de garantizar y optimizar los procesos de compras y contratación de personal.

CIBERNED establece anualmente Objetivos de la Calidad con la finalidad de conseguir una mejora continua en los procesos de compras y contratación de personal y obtener mayores niveles de satisfacción de los clientes, tanto externos como internos.

Las evaluaciones de calidad realizadas durante 2011 han presentado un grado de satisfacción con los servicios prestados superior al 86%, superando el valor marcado como Objetivo de la Calidad establecido en el 80%.

CIBERNED, siendo consciente de la influencia de los recursos humanos en el desarrollo del Sistema de Gestión de la Calidad, se preocupa especialmente de mejorar la selección, formación y adaptación a las funciones de las personas que forman parte de la Organización. Cuidando de su motivación y competencia para el desempeño de las funciones encomendadas.

not having recorded any casualties within the working day.

QUALITY

CIBERNED works under a certified Quality Management System under ISO 9001:2008, certified by TÜV Rheinland in order to guarantee and optimize procurement and staffing processes.

CIBERNED establishes Quality Objectives annually in order to achieve a continuous improvement in purchasing and staffing procedures and obtain higher levels of customer (both external and internal) satisfaction.

Quality assessments made during 2011 have shown a degree of satisfaction with the services provided over 86%, exceeding the rated value as Quality Objective set at 80%.

CIBERNED, being aware of the influence of human resources in the development of the Quality Management System, is particularly interested in improving the selection, training and adaptation to duties of the Organization personnel caring for their motivation and competence to carry out the tasks entrusted.

iii) Ingresos ordinarios obtenidos en el ejercicio corresponden con las partidas subvenciones recibidas para financiar gastos del ejercicio y transferencias del ejercicio, y la imputación de subvenciones para el inmovilizado no financiero.

iii) Revenue earned during the year relates to received grants for funding and transfers for the year, and the allocation of grants for non-financial assets.

Subvenciones de gastos corrientes	6.641.985,35
Subvención 2010 del ISCIII op corrientes	1.203.400
Subvención 2011 del ISCIII op corrientes	4.721.690
Subvención 2011 del ISCIII op capital	206.250
Subvención Universidad de Valencia	17.040
Subvencion Severo Ochoa	21.000
Subvención "Banco de tejidos	187.173
Subvención ISCIII “CP08/00088	35.655
Subvención IP Wandosell	180.600
Subvención Vall d`Hebrón	24.068
Subvención FRS	50.000
Subvenciones de capital imputadas a resultados	1.587.811,90
Prestaciones de servicios	168.396,69
Total	**8.398.193,94**

Convenos de colaboración

Collaboration agreements

Los convenios de colaboración suscritos con otras entidades, se detallan en la parte de memoria científica, en el apartado de actividad científica específica del CIBER. Resultados como consorcio. Su detalle económico es el siguiente:

Signed cooperation agreements with other entities are detailed in the section on CIBER specific scientific activities of this report. Results as a consortium. Its economic detail is as follows:

Nº No.	Institución Institution	Objeto Subject	Inicio Start	Fin End	Importe Amount
11/01	Fundacion CIEN - UIPA	Convenio vinculación CIBERNED-UIPA	04-abr-11	31-dic-12	-
11/03	Fundación para la Investigación Médica Aplicada	Pago de gastos material fungible de los IPS del CIMA	30-jun-11	Efectivos los pagos	-48.380,00 €
11/04	Fundación Reina Sofía	Desarrollo Proyecto de investigación "Exoma"	26-oct-11	25-oct-12	50.000,00 €
11/05	Fundación Pública Andaluza para la Gestión de la Investigación en Salud en Sevilla	Adenda de modificación consorcio Creación CIBERNED por cambio de denominación de la Institución (antes denominada Fundación Reina Mercedes para la investigación sanitaria)	13-dic-11	-	-
11/06	Fundació Hospital Universitari Vall d'Hebrón – Institut de Recerca (VHIR)	Adenda de modificación consorcio Creación CIBERNED por cambio de denominación de la Institución (antes denominada Fundació Institut de Recerca Hospital Universitari Vall d'Hebron)	13-dic-11	-	-
11/07	Asociación Instituto Biodonostia	Adenda de modificación consorcio Creación CIBERNED por cambio de adscripción del Investigador Principal	13-dic-11	-	-
11/08	Hospital Univerisitario Fundación Alcorcón	Cesión de uso de material inventariable	19-dic-11	18-dic-14	-

Recursos totales obtenidos en ejercicio

Inventario detallado de los elementos patrimoniales elaborado con arreglo a lo dispuesto en las normas de adaptación del Plan General de Contabilidad que sea de aplicación a estas entidades.

Recursos totales obtenidos en el ejercicio, se dividen en:

Total resources obtained during the year

Detailed inventory of the assets prepared under the rules of adaptation of the General Accounting Chart that is applicable to these entities.

Total resources obtained during the year are divided into:

Concepto Description	Recibidas en el ejercicio Recieved during the year
Subvenciones, donaciones y legados recibidos / Grants, donations and bequests received	
Subvención 2011 del ISCIII op corrientes / 2011 grant from ISCIII current op.	4.721.690
Subvención 2011 del ISCIII op capital / 2011 grant from ISCIII capital op.	206.250
Subvención 2011 del ISCIII “CP08/00088” / 2011 grant from ISCIII “CP08/00088”	35.655
Subvención IP Wandosell / Grant PI Wandosell	180.600
Subvención Universidad de Valencia / Grant Universidad de Valencia	17.040,00
Acuerdo colaboración FRS-CIBERNED / Collaboration agreement FRS-CIBERNED	50.000,00
Fund. Inst. De Recerca Hosp. Univ. Vall D´Hebron / Fund. Inst. De Recerca Hosp. Univ. Vall D´Hebron	24.068,09
Subvención "Convenio Severo Ochoa" / Grant “Convenio Severo Ochoa”	21.000,00
Devolución financiación Programa Intensificación / Return funding Enhancement Program	30.000,00
Subtotal / **Subtotal**	5.286.303
Ingresos procedentes de prestaciones de servicios / Revenue from services	
GW Pharma / GW Pharma	20.000
Noscira- J. Ávila	59.000
Sylentis- J. Ávila	35.400
Subtotal / **Subtotal**	114.400
Ingresos Financieros / Interest Income	52.147,71
Otros / Other	2.872,50
Total / Total	5.455.723

Deudas contradas

Debts incurred

El detalle de este apartado del pasivo corriente, siguiendo las cuentas formuladas en 2011, es el siguiente:

The detail of this part of current liabilities, according to the accounts made in 2011 is as follows:

Deudas comerciales

Accounts payable

	2011
Acreedores / Creditors	62.143,86
Total acreedores (terceros) / Total creditors (third parties)	62.143,86

Y por último como deudas con las administraciones públicas

And finally as government debts

	2011
Impuesto sobre la renta de las personas físicas / Income tax of individuals	39.715,35
Impuesto de sociedades / Income tax of individuals	3.128,87
Impuesto sobre el valor añadido / Value-added Tax	7.286,76
Organismos de la Seguridad Social / Social Security bodies	77.244,46
Totales / Totals	**296.865,17**

RECURSOS TOTALES EMPLEADOS — TOTAL RESOURCES USED

Concepto Description	Saldo inicial Opening balance	Recibidas en el ejercicio	Transferidas a resultados en 2011 Received in the year	Saldo final Ending balance
Subvenciones ejercicios anteriores / Previous years grants	3.972.029,00		1.587.811,93	2.384.217,07
Subvención 2010 del ISCIII op corrientes / 2010 grant from ISCIII current op	1.203.400,00		1.203.400,00	0,00
Subvención 2011 del ISCIII op corrientes / 2011 grant from ISCIII current op		4.721.690,00	2.459.441,07	2.262.248,93
Subvención 2011 del ISCIII op capital / 2011 grant from ISCIII capital op		206.250,00	153.979,56	52.270,44
Subvención 2009 del ISCIII “CP08/00088” / 2009 grant from ISCIII “CP08/00088”	45.033,00	35.655,00	47.497,00	33.191,00
Subvención IP Wandosell / Grant PI Wandosell		180.600,00	180.600,00	-
Subvención Universidad de Valencia / Grant Universidad de Valencia		17.040,00	17.040,00	0,00
Convenio Vall d’Hebrón / Agreement Vall d`Hebrón		24.068,00	24.068,00	0,00
Subvención Severo Ochoa / Grant Severo Ochoa		21.000,00	21.000,00	0,00
Subvención FRS / Grant FRS		50.000,00		50.000,00
Subvención "Banco de tejidos" / Grant “Tissue Bank”	187.173,00		187.173,00	0,00
Devolución programa intensificación / Return Enhancement Program		30.000,00	30.000,00	0,00
Otras subvenciones varias / Other subsidies	48.000,00		26.653,00	21.347,00
Totales / Totals	**5.455.635**	**5.286.303**	**5.938.664**	**4.781.927**

Adquisiones de inmovilizado

Asset acquisitions

Las adquisiciones de **inmovilizado** realizadas en el ejercicio son las siguientes:

Acquisitions of fixed assets made during the year are as follows:

Descripción equipo Equipment description	Código factura Invoice code	Base imponibl/ Taxable amount	Importe factura Amount invoice	Código IP PI code
Modulos activos a3con	A-70030189	374,5	374,5	1
Citec handheld dynamometer	11005	2.075,62	2.075,62	601
Congelador vertical no frost	FV11-007389	1.180,00	1.392,40	607
Electrofotómetro nanodrop 2000	223	9.814,00	10.559,12	511
Eppendorf centrifuga 5430 + rotor	60043	3.744,90	4.418,98	209
Centrífuga 5810	902/110639	7.197,90	8.493,52	301
Congelador revco value plus	FV11-013629	5.555,56	6.000,00	511
Centrífuga electrónica 4x100 ml	311984	1.641,86	1.937,39	601
Módulos activos a3con	A-70076617	770	770	1
Módulos activos a3con	A-70076701	725	725	1
Productora de hielo triturado	FV11-024203	3.011,00	4.094,96	403
Incubador heracell c02 1501 1 cámara	CF1100651	5.900,00	8.024,00	607
Quintessential stereotaxic injector -qsi-	12954	2.065,20	2.436,94	410
Satellite r630-13u (sistema de videovigilancia)	2011/022	1.457,63	1.720,00	601
Mac pro, procesador two 2,66ghz.	9134701599	5.392,47	6.363,11	408
Mouse stereotaxic instrument/sinale svrinae pump/tubina.pe20/reflex 7 mm wopund clip kit	13291	4.606,00	5.435,08	401
Printer (pkgd) lab pal "br"	400287	367,02	433,08	511
Balanza adam modelo pgw453e	6132 A	524	618,32	511
Lector de placas victor x3 for fl, lum, uv	2811201946	15.300,00	18.054,00	511
Stepone plus real-time pcr system + laptop	113926	28.808,20	31.112,86	511
Fluoroskan ascent + ordenador portátil acer travelmate 5735	F11001744	20.814,00	24.560,52	105
Impresora hp photosmart premiun cq521b	1311	220,02	259,62	401
Portatil toshiba satellite pro l670-1dk	327	1.108,00	1.154,00	403
Ordenador fdigital	329	1.379,00	1.405,00	403
Ordenador fdigital	328	1.379,00	1.405,00	403
Monitor lcd lenovo think vision 1,2440p 5 ms 1920	339	288,94	340,95	403
Monitor lcd lenovo think vision 1,2440p 5ms	339	288,94	340,95	403
TERMOBLOQUE DIGITAL 120º C	110309	613,23	662,29	305

Descripción equipo Equipment description	Código factura Invoice code	Base imponibl/ Taxable amount	Importe factura Amount invoice	Código IP PI code
Agitador orbital analógico, 300 rpm. (410-297 m.m.)	110309	602	650,16	305
Cabina especial animalario	9102394879	8.200,00	8.774,00	604
Ordenador apple cto macbook air 11"	2011/1015	1.785,97	2.107,44	505

Alberch Vie, Jordi	programa 2 / program 2	121
Ávila de Grado, Jesús	programa 1 / program 1	25
Berciano Blanco, José Ángel	programa 3 / program 3	235
Bermejo Pareja, Félix	programa 1 / program 1	29
Camins Espuny, Antonio	programa 1 / program 1	35
Canela Campos, Enric Isidre	programa 2 / program 2	126
Cantero Lorente, José Luis	programa 1 / program 1	39
Ceña Callejo, Valentín	programa 2 / program 2	131
Comella Carnicé, Joan Xavier	programa 1 / program 1	42
Cuadrado Pastor, Antonio	programa 2 / program 2	134
de Felipe Oroquieta, Javier	programa 1 / program 1	45
de Pedro Cuesta, Jesús	programa 1 / program 1	48
del Río Fernández, José Antonio	programa 2 / program 2	137
Fariñas Gómez, Isabel	programa 2 / program 2	140
Fernández Chacón, Rafael	programa 3 / program 3	242
Fernández Ruiz, Javier	programa 2 / program 2	144
Ferrer Abizanda, Isidro	programa 1 / program 1	53
Fuentes Rodríguez, José Manuel	programa 2 / program 2	148
García de Yébenes Prous, Justo	programa 2 / program 2	152
García Verdugo, José Manuel	programa 2 / program 2	156
González Castaño, José	programa 2 / program 2	161
Gutiérrez Pérez, Antonia	programa 1 / program 1	58
Guzmán Pastor, Manuel	programa 2 / program 2	164
Herrero Ezquerro, María Trinidad	programa 1 / program 1	62
Iglesias Vacas, Teresa	programa 2 / program 2	168
Illa Sendra, Isabel	programa 3 / program 3	246
Kulisevsky Bojarski, Jaime	programa 2 / program 2	171
Labandeira García, José Luis	programa 2 / program 2	175
Lanciego Pérez, José	programa 2 / program 2	179
López Barneo, José	programa 2 / program 2	183

López de Ceballos Lafarga, María	programa 1 / program 1	70
López de Munain Arregui, Adolfo	programa 3 / program 3	251
Lucas Lozano, José Javier	programa 2 / program 2	189
Lleó Bisa, Albert	programa 1 / program 1	67
Matute Almau, Carlos	programa 1 / program 1	73
Mengod de los Arcos, Guadalupe	programa 1 / program 1	76
Moratalla Villalba, Rosario	programa 2 / program 2	193
Muñoz Cánoves, Pura	programa 3 / program 3	256
Naranjo Orovio, José Ramón	programa 2 / program 2	197
Navarro Acebes, Xavier	programa 3 / program 3	259
Obeso Inchausti, José Ángel	programa 2 / program 2	200
Pastor Muñoz, María Asunción	programa 1 / program 1	80
Pérez Castillo, Ana María	programa 2 / program 2	205
Pérez Tur, Jordi	programa 2 / program 2	208
Rodríguez Álvarez, José	programa 1 / program 1	85
Rodríguez Díaz, Manuel	programa 2 / program 2	211
Sáez Valero, Javier	programa 1 / program 1	88
Sánchez Capelo, Amelia	programa 2 / program 2	215
Soriano García, Eduardo	programa 1 / program 1	92
Tolosa Sarró, Eduardo	programa 2 / program 2	218
Torres Alemán, Ignacio	programa 1 / program 1	96
Trullás Oliva, Ramón	programa 1 / program 1	99
Valdivieso Amate, Fernando	programa 1 / program 1	102
Vicario Abejón, Carlos	programa 2 / program 2	224
Vila Bover, Miquel	programa 2 / program 2	227
Vilchez Padilla, Juan Jesús	programa 3 / program 3	264
Vitorica Ferrández, Francisco Javier	programa 1 / program 1	106
Wandosell Jurado, Francisco	programa 1 / program 1	110

C/ Valderrebollo, 5
28031 Madrid
913 852 200
www.ciberned.es

ciberNed
Centro Investigación Biomédica en Red
Enfermedades **Neurodegenerativas**