



ciberMed isciiii

Centro Investigación Biomédica en Red
Enfermedades Neurodegenerativas

**Informe
Anual**

2020

ÍNDICE

- 5 • Carta del director científico
- 6 • Descripción general
- 8 • Objetivos
- 9 • Directorio de grupos de investigación e instituciones consorciadas
- 11 • Distribución geográfica de los grupos de investigación CIBERNED
- 12 • Estructura organizativa
- 14 • Organigrama
- 15 • Comité científico asesor externo
- 15 • Instituciones consorciadas
- 17 • Programas de investigación
- 19 • Programa 1: Enfermedad de Alzheimer y otras demencias degenerativas
- 119 • Programa 2: Enfermedad de Parkinson, Huntington y otros trastornos motores degenerativos
- 225 • Programa 3: Esclerosis Lateral Amiotrófica y otros trastornos neuromusculares
- 287 • Investigación cooperativa
- 301 • Relaciones internacionales
- 315 • Productividad científica y otras actividades
- 327 • Memoria económica
- 351 • Índice de investigadores principales



CARTA DEL DIRECTOR CIENTÍFICO

Adolfo López de Munain

El informe del Director Científico correspondiente al año 2020 es un informe especial. En primer lugar, por ser el informe de un Director entrante en el último mes del año y sobre todo por ser el informe de un año que será recordado durante mucho tiempo, el año en el que una pandemia viral hizo tambalearse los cimientos de todo nuestro sistema de vida y dentro de ello, también de nuestro sistema de ciencia. De la noche a la mañana, un 13 de marzo nos vimos confinados, se cerraron laboratorios, se suspendieron seminarios, reuniones y congresos y todo quedó en un suspenso del que aún no nos hemos recuperado completamente. Las primeras semanas fueron muy duras con los hospitales colapsados, miles de afectados y muertos y a nuestro nivel con serios problemas en los laboratorios (experimentos a medio hacer que hubieron de ser cancelados, investigadores confinados o preocupados por el devenir de los suyos, estudiantes expulsados o confinados, cohortes de animales que no pudieron ser analizados a tiempo o fueron sacrificados, y un largo etcétera). Ahora, un año después y con la esperanza de una pronta normalización gracias a las vacunas, podemos decir que como institución hemos seguido contribuyendo a la producción científica del país con un número de artículos, patentes, etc., que nos vuelve a situar en la vanguardia de los centros de Biomedicina españoles. Dentro del catálogo de artículos producidos por los 56 grupos destaca la presencia de CIBERNED en la producción de los principales consorcios de investigación cooperativa internacionales como son ALGESCO, DEGESCO, ENCALS, GENFI, COPPADIS, o el IPDGC, entre otros.

La pandemia impidió la realización del congreso en Salamanca que con tanto mimo habrían preparado Jesús Ávila, Miguel Medina y María Ángeles Pérez y que ha quedado definitivamente aplazado al 2022. Entretanto pudimos celebrar el encuentro anual de forma semipresencial y hemos puesto en marcha las sesiones telemáticas de CIBERNED. Si algo ha quedado claro es que ha sido la ciencia biomédica la que en tiempo record ha sabido fabricar las vacunas que nos están sacando poco a poco de este marasmo. Esperemos que, a pesar de la tradicional mala memoria histórica de nuestro país para la inversión en ciencia, esta traumática experiencia colectiva, sirva al menos para cimentar un notable incremento de la inversión para combatir otra pandemia, mucho más silenciosa pero igualmente letal, el de las enfermedades neurodegenerativas. Sin ningún triunfalismo, estoy seguro de que más pronto que tarde, un CIBERNED dedicado al estudio y tratamiento de estas enfermedades con unos resultados como los que esta memoria refleja, recibirá el reconocimiento social y económico de la sociedad para la que trabaja. Os animo por ello a perseverar y estoy seguro, que tras superar con nota este año complicado, 2021 será mucho mejor.

DESCRIPCIÓN GENERAL

Los Centros de Investigación Biomédica en Red, se crean para 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. Detrás de esta iniciativa se encuentra la intención 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, Centros de Investigación Biomédica en Red (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.

En particular, el Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED) nace en el año 2006 como heredero del Centro de Investigación en Enfermedades Neurológicas (CIEN), que junto con el CNIO, CNIC o CNMVIS, constituían los cuatro centros creados con la misión de combatir los problemas de salud más prevalentes de la sociedad española: cáncer, enfermedades cardiovasculares, enfermedades infecciosas y neurodegeneración. Al igual que para los otros centros, en el año 2003 se creó como órgano de gestión del CIEN una fundación de apoyo denominada Fundación CIEN, aunque a diferencia del resto de centros, se creó como el primer Centro en Red en España (red CIEN), pasando finalmente a denominarse CIBERNED. Desde el año 2007 la Fundación CIEN tiene su sede en el Centro Alzheimer de la Fundación Reina Sofía, en cuya creación colaboraron CIBERNED y la Fundación CIEN, situado en Vallecas (Madrid).

CIBERNED se fundó bajo los auspicios del Instituto de Salud Carlos III, conforme al Convenio de Colaboración suscrito por las Administraciones Públicas y otras entidades consorciadas, con la idea de generar un Centro de Investigación para integrar la investigación básica, clínica y poblacional, y desarrollar un único programa común centrado en patologías de gran relevancia para el Sistema Nacional de Salud, por su prevalencia y su repercusión social. Tiene carácter multidisciplinar y multi-institucional y su objetivo es impulsar y potenciar la investigación de excelencia en Enfermedades Neurodegenerativas mediante una Estructura de Investigación en Red, y así contribuir a fundamentar científicamente los programas y políticas del Sistema Nacional de Salud en las áreas prioritarias del Plan Nacional de I+D+I.

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. 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, que se coordinan para la consecución de unos objetivos científicos que difícilmente podrían plantearse en un contexto de ejecución más restringido. CIBERNED se rige, en las normas de funcionamiento interno, mediante un Reglamento.

El vínculo CIBERNED-Fundación CIEN supone en la actualidad el único centro de investigación en España (y uno de los pocos en el mundo) integrado en la Red Internacional de Centros de Excelencia en Neurodegeneración (COEN), una iniciativa surgida a partir del Programa Conjunto de la Unión Europea para la Investigación en Enfermedades Neurodegenerativas (JPND). Este Programa Conjunto es una iniciativa innovadora de investigación colaborativa creada para afrontar los crecientes desafíos que plantea este grupo de enfermedades. Se trata de favorecer la identificación de objetivos comunes y de alinear los programas nacionales de investigación existentes en una acción conjunta de la que todos puedan beneficiarse.

CIBERNED se rige por sus estatutos y su actividad se ha organizado, desde 2018, alrededor de tres Programas Científicos Principales:

- Programa 1: Enfermedad de Alzheimer y otras demencias degenerativas.
- Programa 2: Enfermedad de Parkinson y otros trastornos motores neurodegenerativos.
- Programa 3: Esclerosis lateral amiotrófica y otros trastornos neuromusculares.

Durante el año 2020 CIBERNED ha estado formado por 56 grupos de investigación avalados por diferentes universidades, hospitales y el CSIC, cada uno de ellos liderado por un investigador principal o responsable. CIBERNED es un centro de investigación virtual, integrado por grupos de investigación pertenecientes a las diferentes Administraciones e Instituciones consorciadas: los investigadores miembros trabajan en las instituciones a las que pertenecen, participando activa y simultáneamente en la agenda de investigación cooperativa propia de CIBERNED.

Es, por tanto, el resultado de una asociación de entidades y la sinergia colaborativa de los 56 grupos de investigación que lo conforman actualmente. En función de los resultados de la evaluación científica de los grupos de investigación, existe la posibilidad de acordar la discontinuación de algún grupo y, en función de la disponibilidad presupuestaria, cabría también considerar la incorporación de algún nuevo grupo de investigación, que estuviese fuera de CIBERNED, pero que cumpliera los requisitos de calidad científica y actividad traslacional y se ajustase a los objetivos prioritarios de CIBERNED.

Hasta el mes de diciembre de 2020, la sede de la Dirección Científica estaba situada en el Centro de Biología Molecular Severo Ochoa del Centro Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) y la Universidad Autónoma de Madrid (UAM) y desde esa fecha se sitúa en el Instituto de Investigación Sanitaria Biodonostia, en el Paseo Dr. Begiristain s/n - Planta 1ª de San Sebastián. Por su parte, la sede social, donde se encuentra la Gerencia, está situada en la calle Valderrebollo, 5, de Madrid.

OBJETIVOS

CIBERNED tiene como objetivo primordial el fomento de la investigación científica y técnica de excelencia en el ámbito de la salud, con el propósito genérico de producir resultados rápidamente trasladables a la práctica clínica para mejorar la salud y el bienestar de los pacientes que sufren de enfermedades neurodegenerativas, así como el de sus familias y cuidadores, aportando a su vez beneficios económicos y sociales. Entre sus objetivos específicos se encuentran los siguientes:

- Promover y desarrollar la investigación cooperativa traslacional de excelencia en enfermedades neurodegenerativas.
- Fomentar la repercusión de los avances científicos sobre el sistema sanitario y sobre el bienestar de los pacientes.
- Potenciar la participación en acciones coordinadas y convocatorias promovidas por agencias financiadoras a nivel internacional y nacional.
- Favorecer el desarrollo preclínico y clínico de nuevas intervenciones terapéuticas o/y preventivas.
- Poner en marcha una infraestructura de valor estratégico para el desarrollo de la investigación sobre prevención, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas.
- Desarrollar planes de formación post-graduada y post-especializados de investigadores básicos y clínicos en el campo de las neurociencias.
- Impulsar las plataformas transversales de apoyo (biobancos, neuroimagen, DEGESCO...).
- Promover la integración de los investigadores en proyectos cooperativos con otros CIBER para crear una masa crítica que permita tener una presencia adecuada en programas cooperativos europeos e internacionales.
- Dar a conocer a las asociaciones de pacientes y a la sociedad en general la investigación que se realiza en los grupos integrados en CIBERNED en un conjunto de enfermedades que tienen un enorme impacto médico y socioeconómico y facilitar su implicación en la lucha contra la neurodegeneración y en el impulso de la investigación.
- Promover de manera activa la transferencia del conocimiento generado al tejido empresarial impulsando una economía basada en el conocimiento que genere recursos adicionales para el sistema español de ciencia y tecnología.
- Servir de plataforma para favorecer el regreso e integración en el sistema español de ciencia y tecnología de investigadores nacionales o extranjeros destacados en el mundo de las neurociencias que deseen retornar o integrarse en el tejido científico del país.
- Promover el conocimiento de los avances científicos que estimulen vocaciones científicas y conduzcan a resaltar la importancia de la ciencia en el bienestar de la sociedad.

DIRECTORIO DE GRUPOS DE INVESTIGACIÓN E INSTITUCIONES CONSORCIADAS

Grupo	Investigador Principal	Institución
610	Acevedo Arozena, Abraham	Hospital Universitario de Canarias; Santa Cruz de Tenerife.
301	Alberch Vie, Jordi	Universidad de Barcelona
401	Ávila de Grado, Jesús	Centro de Biología Molecular "Severo Ochoa" CSIC-UAM, Madrid
416	Boada Rovira, Merce	Fundacio ACE
510	Bullido Gómez-Heras, Mª Jesús	Universidad Autónoma de Madrid
509	Calero Lara, Miguel	Instituto de Salud Carlos III, Madrid
402	Camins Espuny, Antonio	Universidad de Barcelona
511	Cantero Lorente, José Luis	Universidad Pablo de Olavide, Sevilla
502	Carro Diaz, Eva	Hospital Universitario Doce de Octubre, Madrid
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; Universidad Politécnica de Madrid
114	Del Río Fernández, José Antonio	Instituto de Bioingeniería 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
201	Franco Fernández, Rafael	Universidad de Barcelona
103	Fuentes Rodríguez, José Manuel	Universidad de Extremadura, Cáceres
113	García Verdugo, José Manuel	Instituto Cavanilles, Universidad de Valencia
415	Gutiérrez Pérez, Antonia	Universidad de Málaga
305	Guzmán Pastor, Manuel	Universidad Complutense de Madrid
111	Iglesias Vacas, Teresa	Instituto de Investigaciones Biomédicas CSIC-UAM, Madrid
601	Infante Ceberio, Jon	Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla, Santander
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
609	López de Munain Arregui, Adolfo	Instituto de Investigación Biodonostia, San Sebastian
306	Lucas Lozano, José Javier	Centro de Biología Molecular "Severo Ochoa" CSIC-UAM, Madrid
611	Martínez Gil, Ana	Centro de Investigaciones Biológicas, CSIC; Madrid.
404	Matute Almu, Carlos	Universidad del País Vasco, Bilbao
508	Mengod Los Arcos, Guadalupe	Instituto de Investigaciones Biomédicas IDIBAPS-CSIC, Barcelona
115	Mir Rivera, Pablo	Hospital Universitario Virgen del Rocío, Universidad de Sevilla
204	Moratalla Villalba, Rosario	Instituto Cajal CSIC, Madrid
604	Muñoz Cánoves, Pura	Universidad Pompeu Fabra ICREA, Barcelona
307	Naranjo Orovió, José Ramón	Centro Nacional de Biotecnología CSIC, Madrid
607	Navarro Acebes, Xavier	Universidad Autónoma de Barcelona
205	Obeso Inchausti, José Ángel	Fundacion Hospital de Madrid, Madrid
612	Osta Pinzolas, Rosario	Fundacion Instituto de Investigación Sanitaria Aragón; Zaragoza
613	Paradas López, Carmen	Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS); Sevilla.
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
408	Soriano García, Eduardo	Universidad de Barcelona
207	Tolosa Sarró, Eduardo	Hospital Clinic de Barcelona
409	Torres Alemán, Ignacio	Instituto Cajal CSIC, Madrid
410	Trullas Oliva, Ramón	Instituto de Investigaciones Biomédicas IDIBAPS-CSIC, Barcelona
108	Vicario Abejón, Carlos	Instituto Cajal CSIC, Madrid
109	Vila Bover, Miquel	Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona
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 CIBERNED



ESTRUCTURA ORGANIZATIVA

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

El **Consejo Rector**, máximo órgano de CIBERNED, está formado por tres representantes del Instituto de Salud Carlos III, entre los que figura 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 es el Director del Instituto de Salud Carlos III.

El Secretario del Consejo Rector es 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 período de cuatro años, prorrogables por acuerdo de las partes. En la actualidad el Director Científico de CIBERNED es el Dr. Adolfo López de Munain Arregui.

La Gerencia de CIBERNED está encomendada a la 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

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

- **Dr. Jesús Ávila de Grado** – Director Científico¹
- **Dr. Adolfo López de Munain Arregui** – Director Científico²
- **Dña. M^a Ángeles Pérez Muñoz** – Gerente
- **Dr. Miguel Medina Padilla** – Director Científico Adjunto

1. Hasta noviembre 2020

2. Desde noviembre 2020

- **Dr. Eduardo Tolosa Sarró** – Vicedirector Científico¹
- **Dr. Isabel Fariñas Gómez** – Vicedirectora Científica²
- **D^a Margarita Blázquez Herranz** – Subdirectora General de Redes y Centros de Investigación Cooperativa, ISCIII

Y los responsables de programas:

- **Dr. Albert Lleó Bisa** (Programa 1)
- **Dra. Eva Carro Díaz**² (Programa 1)
- **Dr. Jesús Ávila de Grado**¹
- **Dr. José Javier Lucas Lozano** (Programa 2)
- **Dr. José Ángel Obeso Inchausti**² (Programa 2)
- **Dr. Rafael Fernández Chacón** (Programa 3)
- **Dra. Isabel Fariñas Gómez**¹
- **Dra. Carmen Paradas López**² (Programa 3)
- **Dr. Adolfo López de Munáin**¹
- **Dra. Teresa Iglesias Vacas** (Programa de formación)

1. Hasta noviembre 2020

2. Desde noviembre 2020

ORGANIGRAMA



COMITÉ CIENTÍFICO ASESOR EXTERNO

- **Dr. George Perry** - Universidad de Texas, San Antonio, EE.UU (Presidente)
- **Dr. Werner Poewe** - Innsbruck Medical University, Austria.
- **Dr. Ángel Cedazo-Mínguez** - Instituto Karolinska, Estocolmo, Suecia
- **Dra. Lesley Jones** - Cardiff University, Reino Unido

INSTITUCIONES CONSORCIADAS

La Administración General del Estado representada por:

- El Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades a través del Instituto de Salud Carlos III.
- El 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 (FISEVI), la Universidad de Sevilla, la Universidad Pablo de Olavide y la Universidad de Málaga.
- La Comunidad Autónoma de Aragón, a través del Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón
- La Comunidad Autónoma de las Islas Canarias, a través de la Universidad de La Laguna y de la Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC).

- La Comunidad Autónoma de Cantabria, a través de la Fundación Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL).
- 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, Valle Hebrón Instituto de Investigación (VHIR), el Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL), del Instituto de Bioingeniería de Cataluña (IBEC), la Universidad de Barcelona y la Universidad Autónoma de Barcelona.
- La Comunidad Autónoma Valenciana, a través de la Universidad de Valencia y la Universidad Miguel Hernández de Elche.
- La Comunidad Autónoma de Extremadura, a través de la Fundación para la Formación Investigación de los profesionales de la Salud de Extremadura (FUNDESALUD).
- La Comunidad Autónoma de Madrid, a través de la Dirección General de Planificación, Investigación y Formación (Consejería de Sanidad), la Universidad Autónoma de Madrid y la Universidad Complutense de Madrid.
- La Comunidad Autónoma del País Vasco, a través de la Universidad del País Vasco y el Instituto de Investigación Sanitaria Biodonostia.
- La Comunidad Autónoma de Galicia, a través de la Universidad de Santiago de Compostela.

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

- La Fundación Instituto de Investigación del Hospital de la Santa Cruz y San Pablo (Cataluña).
- Hospital Clínico y Provincial de Barcelona (Cataluña).
- Fundación para la Investigación Médica Aplicada (Navarra).
- Fundación de Investigación HM Hospitales (Madrid).
- Fundació ACE, Institut Català de Neurociències (Cataluña).



PROGRAMAS DE INVESTIGACIÓN

Programa 1

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Y OTRAS DEMENCIAS DEGENERATIVAS

El envejecimiento es uno de los mayores factores de riesgo para algunas de las enfermedades más prevalentes tales como son el cáncer, los trastornos cardiovasculares o las enfermedades neurodegenerativas, pero mientras el número de casos de las dos primeras tiende a estabilizarse, el número de enfermos con patologías neurodegenerativas, fundamentalmente demencia, sigue creciendo exponencialmente.

Según EUROSTAT, España se encuentra entre los países más envejecidos de Europa y del mundo. De acuerdo a las estimaciones demográficas del Instituto Nacional de Estadística, viven en España 8,7 millones de personas con 65 o más años (un 18,7% de la población) y se estima que en 2050 alrededor de 15 millones de españoles (aproximadamente un tercio de nuestra población) será mayor de 65 años.

El envejecimiento poblacional y la mayor esperanza de vida en nuestra sociedad han provocado un aumento importante de los casos de personas con enfermedad de Alzheimer (EA) en las últimas décadas, siendo la causa más frecuente de demencia en edad avanzada y, frente a la cual, no existe ningún tratamiento eficaz hasta la fecha. En la actualidad, se estima que entre 500.000 y 1.000.000 personas padecen la enfermedad en España. Esta cifra podría cuadruplicarse en los próximos 50 años con consecuencias devastadoras no sólo para los individuos afectados y sus familias, sino también para la propia estabilidad de nuestro sistema sanitario. Las características de la EA son: la presencia en los cerebros de los pacientes de dos estructuras aberrantes, las placas seniles y los ovillos neurofibrilares, así como la pérdida de sinapsis (se considera una sinaptopatía), fundamentalmente entre neuronas hipocampales y corticales, y una considerable neurodegeneración. Algunos aspectos de estas patologías pueden reproducirse en modelos animales o celulares.

La EA se caracteriza por la presencia en los cerebros de los pacientes de dos estructuras aberrantes, las placas seniles y los ovillos neurofibrilares, así como la pérdida de sinapsis (se considera una sinaptopatía), fundamentalmente entre neuronas hipocampales y corticales, y una considerable neurodegeneración. La EA puede anteceder en muchos años a la aparición de cambios cognitivos y es frecuente la coexistencia con depósitos de otras proteínas en un mismo individuo. Actualmente, laboratorios en todo el mundo trabajan con gran interés 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 en el momento que se diagnostica, el cerebro ha sufrido ya un daño demasiado extenso e irreparable. Esto exige encontrar biomarcadores de manera acuciente, 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 21 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, continúan

aunando experiencias 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 líneas de investigación destacadas son:

- Epidemiología genética de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias.
- Estudio de los cambios epigenéticos ligados a la enfermedad de Alzheimer y otras demencias.
- Investigación sobre biomarcadores bioquímicos o de neuroimagen ligados a la neurodegeneración
- Modelos celulares y animales de enfermedad de Alzheimer y otras demencias degenerativas
- Patología morfológica y molecular en la enfermedad de Alzheimer y otras demencias.
- Estudio de los mecanismos de neurodegeneración, neuroinflamación y neuroprotección.
- Desarrollo de terapias moleculares y farmacológicas contra las demencias degenerativas.

Investigador principal	Institución
Ávila de Grado, Jesús	Centro de Biología Molecular "Severo Ochoa" CSIC-UAM, Madrid
Boada Rovira, Merce	Fundacio ACE, Barcelona
Bullido Gómez-Heras, M^a Jesús	Universidad Autónoma de Madrid
Calero Lara, Miguel	Instituto de Salud Carlos III, Madrid
Camins Espuny, Antonio	Universidad de Barcelona
Cantero Lorente, José Luis	Universidad Pablo de Olavide, Sevilla
Carro Díaz, Eva	Hospital Universitario Doce de Octubre, Madrid
Comella Carnice, Joan Xavier	Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona
De Felipe Oroquieta, Javier	Instituto Cajal CSIC, Madrid
Ferrer Abizanda, Isidro	Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge, Barcelona
Gutiérrez Pérez, Antonia	Universidad de Málaga
Lleó Bisa, Alberto	Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona
Matute Almu, Carlos	Universidad del País Vasco, Bilbao
Mengod Los Arcos, Guadalupe	Instituto de Investigaciones Biomédicas IDIBAPS-CSIC, Barcelona
Rodríguez Álvarez, José	Universidad Autónoma de Barcelona
Sáez Valero, Javier	Universidad Miguel Hernández, Elche
Soriano García, Eduardo	Universidad de Barcelona
Torres Alemán, Ignacio	Instituto Cajal CSIC, Madrid
Trullás Oliva, Ramón	Instituto de Investigaciones Biomédicas IDIBAPS-CSIC, Barcelona
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 Dres. **Alberto Lleó** (Hospital de la Santa Creu i Sant Pau), **Jesús Ávila**¹ (Centro de Biología Molecular "Severo Ochoa" CSIC-UAM) y **Eva Carro**² (Hospital Universitario Doce de Octubre de Madrid).

1. Hasta noviembre 2020

2. Desde noviembre 2020

401 JESÚS ÁVILA DE GRADO

Centro de Biología Molecular
"Severo Ochoa".
C/ Nicolas Cabrera, 1 (Lab. 208)
Campus de Cantoblanco
28049 Madrid (Spain)
Tel: +34 91 196 4564 · Fax: +34 91 196 4420
javila@cbm.csic.es



Investigador principal

Ávila de Grado, Jesús

Equipo de investigación

Cuadros Catalán, Raquel. TÉCNICO.
de la Flor García, Miguel. GRADUADO.
de la Torre Alonso, Nuria. DIPLOMADO.
García García, Esther. TÉCNICO.
García-Escudero Barreras, Vega. DOCTOR.
Hernández Pérez, Félix. DOCTOR.
Llorens Martin, Maria Victoria. DOCTOR.

Martin-Maestro Rojas, Patricia. LICENCIADO.
Moreno Jiménez, Elena. LICENCIADO.
Perea Úbeda-Portugués, Juan Ramón. LICENCIADO.
Rodríguez Moreno, Carla. GRADUADO.
Ruiz Gabarre, Daniel. GRADUADO.
Terrerros Roncal, Julia. LICENCIADO.



Resumen

El año 2020 ha sido diferente debido a la pandemia por el COVID-19. Sin embargo, hemos podido continuar nuestro trabajo sobre la acción de tau en células de glía. La línea de trabajo de María Llorens ha continuado sus análisis sobre la existencia de neurogénesis adulta en seres humanos. Por otra parte, en colaboración con los Drs. Gargini y Sánchez-Gómez hemos descrito que la presencia de tau en determinados tipos de gliomas puede tener una función protectora. Adicionalmente, estamos empezando a caracterizar una nueva isoforma humana de la proteína tau.



Palabras clave

Tau, GSK3, Enfermedad de Alzheimer, Neurogénesis.



Publicaciones 2020

Penner G, Lecocq S, Chopin A, Vedoya X, Lista S, Vergallo A et al. Aptamer prediction of brain amyloid- β status in cognitively normal individuals at risk for Alzheimer's disease. *PloS one*. 2021;16(1):e0243902. ePub 2020. PMID: 33395442.

Vergallo A, Lista S, Zhao Y, Lemercier P, Teipel SJ, Potier MC et al. MiRNA-15b and miRNA-125b are associated with regional A β -PET and FDG-PET uptake in cognitively normal individuals with subjective memory complaints. *Translational psychiatry*. 2021;11(1):78. ePub 2020. PMID: 33504764.

Flor-García M, Terreros-Roncal J, Moreno-Jiménez EP, Ávila J, Rábano A, Llorens-Martín M. Unraveling human adult hippocampal neurogenesis. *Nature protocols*. 2020. PMID: 31915385.

Llorens-Martín M. A new player in the beneficial effects of exercise on the aged brain. *Signal transduction and targeted therapy*. 2020;5(1):184. PMID: 32883950.

Hernández F, Merchán-Rubira J, Vallés-Saiz L, Rodríguez-Matellán A, Avila J. Differences Between Human and Murine Tau at the N-terminal End. *Frontiers in aging neuroscience*. 2020;12:11. PMID: 32063841.

Medina M, Avila J. Editorial: Untangling the Role of Tau in Physiology and Pathology. *Frontiers in aging neuroscience*. 2020;12:146. PMID: 32528274.

Perea JR, Bolós M, Avila J. Microglia in Alzheimer's Disease in the Context of Tau Pathology. *Biomolecules*. 2020;10(10). PMID: 33066368.

Avila J. The Role of TGF- β 1 in Promoting Microglial A β Phagocytosis. *Neuroscience*. 2020;438:215-216. PMID: 32311409.

Rodríguez-Matellán A, Alcazar N, Serrano M, Hernández F, Ávila J. In Vivo Reprogramming Ameliorates Aging Features in Dentate Gyrus Cells and Improves Memory in Mice. *Stem cell reports*. 2020;15(5):1056-1066. PMID: 33096049.

Pérez M, Hernández F, Avila J. Protein Biomarkers for the Diagnosis of Alzheimer's Disease at Different Stages of Neurodegeneration. *International journal of molecular sciences*. 2020;21(18). PMID: 32942527.

Rodríguez-Matellán A, Avila J, Hernández F. Overexpression of GSK-3 β in Adult Tet-OFF GSK-3 β Transgenic Mice, and Not During Embryonic or Postnatal Development, Induces Tau Phosphorylation, Neurodegeneration and Learning Deficits. *Frontiers in molecular neuroscience*. 2020;13:561470. PMID: 33013321.

Villa González M, Vallés-Saiz L, Hernández IH, Avila J, Hernández F, Pérez-Alvarez MJ. Focal cerebral ischemia induces changes in oligodendrocytic tau isoforms in the damaged area. *Glia*. 2020;68(12):2471-2485. PMID: 32515854.

Cortés-Gómez MÁ, Llorens-Álvarez E, Alom J, Del Ser T, Avila J, Sáez-Valero J et al. Tau phosphorylation by glycogen synthase kinase 3 β modulates enzyme acetylcholinesterase expression. *Journal of neurochemistry*. 2020. PMID: 32955735.

Vergara C, Lidón L, Ferrer I, Hernández F, Ávila J, Del Rio JA et al. Tau Protein as a New Regulator of Cellular Prion Protein Transcription. *Molecular neurobiology*. 2020;57(10):4170-4186. PMID: 32683652.

Sousa MM, Sayas CL, Avila J. Editorial: Shaping the Brain by Neuronal Cytoskeleton: From Development to Disease and Degeneration. *Frontiers in cellular neuroscience*. 2020;14:12. PMID: 32082124.

Perry G, Avila J. A Multilevel View of the Development of Alzheimer's Disease. *Neuroscience*. 2020. PMID: 33246061.

Gargini R, Segura-Collar B, Herránz B, García-Escudero V, Romero-Bravo A, Núñez FJ et al. The IDH-TAU-EGFR triad defines the neovascular landscape of diffuse gliomas. *Science translational medicine*. 2020;12(527). PMID: 31969485.

Draffin JE, Sánchez-Castillo C, Fernández-Rodrigo A, Sánchez-Sáez X, Ávila J, Wagner FF et al. GSK3 β , not GSK3 α , drives hippocampal NMDAR-dependent LTD via tau-mediated spine anchoring. *The EMBO journal*. 2020;:e105513. PMID: 33197065.

Cavedo E, Lista S, Houot M, Vergallo A, Grothe MJ, Teipel S et al. Plasma tau correlates with basal forebrain atrophy rates in people at risk for Alzheimer disease. *Neurology*. 2020;94(1):e30-e41. PMID: 31801830.

Hampel H, Caraci F, Cuello AC, Caruso G, Nisticò R, Corbo M et al. A Path Toward Precision Medicine for Neuroinflammatory Mechanisms in Alzheimer's Disease. *Frontiers in immunology*. 2020;11:456. PMID: 32296418.

Ávila-Villanueva M, Gómez-Ramírez J, Maestú F, Venero C, Fernández-Blázquez MA, Ávila J. The Role of Chronic Stress as a Trigger for the Alzheimer Disease Continuum. *Frontiers in aging neuroscience*. 2020;12:561504. PMID: 33192456.

Vergallo A, Lista S, Lemercier P, Chiesa PA, Zetterberg H, Blennow K et al. Association of plasma YKL-40 with brain amyloid- β levels, memory performance, and sex in subjective memory complainers. *Neurobiology of aging*. 2020;96:22-32. PMID: 32920471.

García-Arriaza J, Marín MQ, Merchán-Rubira J, Mascaraque SM, Esteban M, Medina M et al. Tauopathy Analysis in P301S Mouse Model of Alzheimer Disease Immunized With DNA and MVA Poxvirus-Based Vaccines Expressing Human Full-Length 4R2N or 3RC Tau Proteins. *Vaccines*. 2020;8(1). PMID: 32183198.



Proyectos de investigación 2020

Código: PI2018/02.

Título: Análisis celular y molecular de la siembra y progresión de tau en modelos animales y celulares de distintas taupatías humanas.

Investigador Principal: Isidro Ferrer.

Colaboración CIBERNED: Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 503 - Ferrer Abizanda, Isidro; 114 - Del Río Fernández, José Antonio; 401 - Ávila de Grado, Jesús.

Tipo: Intramural.

Agencia Financiadora: CIBERNED.

Financiación: 146000 €.

Duración: 2019-2020.

Código: 201920E104.

Título: Rejuvenecimiento neuronal pro reprogramación mediada por metabolitos.

Investigador Principal: Jesús Ávila.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 401 - Ávila de Grado, Jesús.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Fundación General CSIC.

Financiación: 310000 €.

Duración: 2019-2022.

Código: PGC2018-096177-B-100.

Título: Tau modificaciones y tauopatías.

Investigador Principal: Jesus Avila.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 401 - Ávila de Grado, Jesús.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Ministerio de Ciencia e Innovación.

Financiación: 266200 €.

Duración: 2019-2021.



Tesis doctorales/Masters 2020

Autor: Alberto García Rodríguez Matellán.

Título: Envejecimiento, Alzheimer y reprogramación celular in vivo. Efecto de la sobreexpresión de GSK-3B y de los factores de Yamanaka en el sistema nervioso central.

Tipo: Tesis.

Universidad: Universidad Autonoma de Madrid.

Fecha: 23/06/2020.

Director: Jesús Ávila de Grado.

Autor: Juan Ramón Perea Ubeda-Portugués.

Título: Efecto de tau en la respuesta inflamatoria de la microglía.

Tipo: Tesis.

Universidad: Universidad Autonoma de Madrid.

Fecha: 26/06/2020.

Director: Jesús Ávila de Grado.

416 MERCÈ BOADA ROVIRA

Fundació ACE. Institut Català
de Neurociències Aplicades
Fundació ACE. Barcelona Alzheimer
Treatment & Research Center
C/ Gran Vía de Carles III, 85 bis · 08028 Barcelona
mboada@fundacioace.org · www.fundacioace.com
+34 93 430 47 20 · mboada@fundacioace.com



Investigador principal

Boada Rovira, Mercè

Equipo de investigación

Abdelnour Ruiz, Carla. DOCTOR.

Alegret Llorens, Montserrat. DOCTOR.

Cañabate González, Pilar. DOCTOR.

Espinosa Carriel, Ana. DOCTOR.

García González, Pablo. LICENCIADO.

Hernández Ruiz, Isabel. DOCTOR.

Librada Sanabria, Ángela. DOCTOR.

Marquie Sayagues, Marta. DOCTOR.

Moreno Grau, Sonia. LICENCIADO.

Orellana del Río, Adela. LICENCIADO.

Ortega Linares, Gemma. DOCTOR.

Ruiz Laza, Agustín. DOCTOR.

Tárraga Mestre, Lluís. LICENCIADO.

Valero Ventura, Sergi. DOCTOR.



Resumen

Fundació ACE desarrolla una investigación integral de la persona afectada de demencia y de su entorno. Por eso se estudia la patología desde un punto de vista biomédico e indagando en los aspectos sociales. La investigación en Fundació ACE se vertebra a través de cuatro Programas. Con nuestros proyectos queremos dar un impulso traslacional y generar un conocimiento científico.

1.- Programa de Investigación APLICADA.

Fundació ACE tiene el compromiso de encontrar soluciones terapéuticas para las enfermedades neurodegenerativas, participando activamente en el diseño y realización de ensayos clínicos. 2020 ha sido un año atípico para nuestra práctica clínica e investigadora habitual, a causa de la pandemia de COVID-19. Sin embargo, nuestro afán para trabajar en la investigación de tratamientos modificadores de la evolución de la enfermedad de Alzheimer no ha cesado, y hemos continuado realizando la actividad correspondiente a los ensayos clínicos y estudios de investigación gestionado por la Unidad de Investigación Aplicada. Para lo cual, hemos contado con un equipo multidisciplinario, conformado por 23 personas: por 7 neurólogos (investigadora principal, directora asociada, jefe de departamento y 4 investigadores, 3 neuropsicólogos, psicóloga, farmacéutico, 4 enfermeras, técnico de laboratorio, anestésista, coordinadora de ensayos clínicos, coordinadora de logística y data entry. Así mismo, contamos con dos consultores externos: neurorra-

diólogo y médico intensivista respectivamente. Durante 2020 hemos llevado a cabo un total de 22 ensayos (5 estudios nuevos y 17 iniciados en años anteriores). En estos 22 ensayos hemos incluido un total de 490 participantes. De estos 490 participantes, 138 fueron iniciados en el 2020. Específicamente, de los 5 estudios nuevos, 4 ensayos clínicos son estudios con medicamentos modificadores de la enfermedad de Alzheimer (2 de los cuales son extensiones abiertas) y hay un estudio prospectivo piloto con un dispositivo móvil.

2.- Programa de Investigación CLÍNICA.

La Investigación Clínica en Fundació ACE se basa en un diagnóstico clínico de excelencia de nuestros pacientes y está focalizada en el estudio de biomarcadores de la Enfermedad de Alzheimer, incluyendo la neuroimagen (resonancia magnética cerebral y tomografía por emisión de positrones con radiotrazadores de beta-amiloide), el líquido cefalorraquídeo (con cuantificación de los niveles de proteínas Tau total, Tau fosforilada y beta-amiloide 40 y 42). El programa de Investigación Clínica, liderado por la Dra. Mercè Boada junto con la Dra. Marta Marquié, consta de tres sub-programas: Investigación Clínica, Biomarcadores y Neuroimagen, y engloba 14 proyectos: 4 de ellos reciben financiación Pública (BIOFACE, MOPEAD, PREDADQOL Y IPACBIS) y 10 financiación privada. El programa dispone de 15 investigadores a tiempo parcial. Durante el año 2020 se han publicado 3 artículos propios del programa, así como 5 artículos en colaboración con otros programas intramurales y 9 artículos en colaboración con grupos nacionales o internacionales. Los investigadores del programa han asistido durante 2019 a 28 congresos y reuniones de investigadores y se han presentado 16 ponencias, 5 comunicaciones orales y 4 pósteres. Se han concedido 2 contratos públicos para investigadores post-doctorales y un proyecto de investigación a nivel nacional. Se han realizado, además, gestiones para iniciar 6 nuevos proyectos y colaboraciones.

3.- Programa de Investigación GENÓMICA (GR@ACE).

El programa de investigación genética está liderado por el Dr. Agustín Ruiz Laza e Itziar de Rojas MSC como responsables de área. Este programa se centra principalmente en las siguientes líneas principales de trabajo: (1) La investigación de nuevas dianas genéticas para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, (2) El estudio de las bases moleculares del gen APOE, y (3) el estudio de endofenotipos relacionados con la enfermedad de Alzheimer. El programa "Genome Research at Fundació ACE" (GR@ACE) engloba un total de 9 proyectos activos. El 2020 se han presentado 10 nuevos proyectos a convocatorias competitivas, 7 de los cuales son internacionales, una solicitud de premio Joven Investigador 2020 (CIBERNED) y una beca para contratación de personal (ISCI). Se ha concedido un proyecto internacional (harPOne), la beca PFIS para contratos predoctorales de formación en Investigación en salud (De Rojas I.). El programa ha publicado 4 artículos con co-autorías principales, 8 artículos más en colaboración con otros programas intramurales de Fundació ACE, y 7 artículos en colaboración con otros grupos nacionales e internacionales. Además, el grupo tiene 8 artículos más con pre-print disponibles o sometidos. Los investigadores de este programa han asistido durante 2020 a 9 congresos y meetings, donde han presentado 3 ponencias nacionales, 3 internacionales, 3 comunicaciones orales y 19 pósteres. El programa de genética, además, gestiona la colección de sangre total de Fundació ACE y gestionará (decisión tomada en diciembre de 2020) todas las colecciones de Fundació ACE. Durante 2020 se han recibido 884 muestras de sangre total y 204 muestras de líquido cefalorraquídeo (CSF). En cuanto a números acumulados, la colección de sangre de Fundació ACE cuenta con $n = 17.249$ muestras de sangre físicas y $n = 1.167$ individuos con muestras de CSF. Finalmente, 16.168 individuos con muestra genética presentan diagnóstico asociado realizado en el centro y $n = 11.398$ individuos tienen genotipado el gen APOE. El número de individuos de los cuales disponemos de su genoma completo (tienen GWAS) es de 10.635. Además, tenemos 400 exomas y 3 sujetos con sus secuencias completas de ADN (WGS). Del total de muestras de ADN asociadas con un diagnóstico, el 57,5% ($n = 9.301$) presentaron diagnóstico sindrómico de demencia, siendo la Enfermedad de Alzheimer (EA) el fenotipo más abundante (74%, $n = 6.836$). El 24,8% ($n = 4.007$) presentaron diagnóstico de deterioro cognitivo leve (DCL), el 9,6% ($n = 1.552$) de quejas subjetivas de memoria (QSM), el 6,6% ($n = 1.072$) son controles sanos (Control) y el 1,5% ($n = 236$) no tienen diagnóstico asociado (son casos que no completaron el procedimiento diagnóstico).

4.- Programa de Investigación en PSICOLOGÍA MÉDICA.

Fundació ACE dispone de una de las bases de datos longitudinales de adultos con alteraciones cognitivas más grandes de Europa (NBACE). Hasta ahora se han evaluado más de 19.500 sujetos que, muchos de ellos, tienen evaluaciones seriadas recogidas anualmente. Gracias a estas series de evaluaciones, se pretende identificar subgrupos de pacientes de acuerdo con su evolución en el tiempo, asumiendo que no todo el mundo presenta una evolución idéntica, a pesar de sufrir la misma dolencia. El año 2020 ha sido un año que ha generado una fuerte necesidad de adaptación de los profesionales de Fundació ACE y de las estrategias hasta el momento empleadas ante la pandemia que hemos sufrido, y que continuamos sufriendo. Nuevas formas de trabajo y de colaboración se han impuesto durante el año 2020. No obstante, esta nueva dinámica de trabajo, en el caso del Programa de Psicología Médica, se ha traducido en una mayor cantidad y calidad de la producción científica y, muy importante, en una intensa comunicación y más elevada eficiencia entre los profesionales que forman parte. La base de datos NBACE ha ingresado datos de 999 nuevos casos en el protocolo, lo que ha supuesto una actividad del 61% respecto en 2019 (69% de la media de los cinco anteriores años). En términos acumulados, y por seguimientos, NBACE dispone de más de 19500 casos evaluados, con más de 1700 casos que han llegado hasta las 6 evaluaciones. En estos momentos están para revisión cuatro manuscritos. Hay que hacer notar que se han podido realizar gracias a la adquisición por parte de Fundació, en abril 2020, del Soft. MPLUS v8. Disponer de este software es relevante para este Programa. La investigación basada se los síntomas neuropsiquiátricos (NPS) se ha convertido en un eje principal de los intereses del Programa. Se dispone de más de 15000 registros de NPS. Iniciada en 2018, como línea de investigación, el proyecto de lenguaje espontáneo. Gracias a la colaboración con el Grammar and Cognition Lab (GraC, www.grammar.cat), Grupo de Investigación Consolidado reconocido por la Generalitat y que está la dirección del Profesor Wolfram Hinzen, Investigador ICREA, y de la apuesta de Fundació ACE para un proyecto de esta naturaleza, se comenzó un estudio dirigido a evidenciar diferencias consistentes entre las quejas de memoria (QSM), el deterioro cognitivo ligero (MCI) y las demencias en lenguaje espontáneo. Además, se han sido solicitadas dos ayudas económicas en este marco de trabajo. Otra línea de trabajo del programa es la Psicopatología genética. Se trata de un nuevo espacio de investigación en el Programa y que se considera una de las líneas de trabajo más novedosas del mismo. Supone integrar los conocimientos de la Psicopatología, la genética y el procesamiento de datos y se centra en la identificación básicamente de puntuaciones de riesgo genético asociadas a variables psicopatológicas que actúen como factores de riesgo de conversión/mal pronóstico en trastornos de la memoria. Para llevar a cabo estos estudios, una tarea fundamental ha sido la creación de un diccionario de la base de datos, un aspecto de gran relevancia en la hora de compartir con otros grupos datos de otros proyectos. Desde el Programa, además, se ha facilitado un apoyo muy directo (revisión metodológica, análisis, etc.) a todos los proyectos elaborados durante el año 2020. Programa también mantiene varias líneas de colaboración. Desde el año 2018 tiene una actividad científica regular con el Servicio de Psiquiatría del Valle de Hebrón y con el Programa del Médico Enfermo (PAIMM-COMB). El profesional responsable de estas dos colaboraciones es Sergi Valero. El programa ha publicado 4 artículos con co-autorías principales, 4 artículos más en colaboración con otros programas intramurales de Fundación ACE. además, el grupo tiene 3 artículos más con pre-print disponibles o sometidos

5.- Programa de Investigación SOCIAL Y LEGAL.

El objetivo de la investigación social es analizar las variables que se asocian a la atención de una persona con deterioro cognitivo o demencia para identificar las que intervienen en el bienestar, tanto de la persona cuidada como de su entorno. Actualmente se llevan a cabo un amplio abanico de estudios propios y colaboraciones en proyectos de investigación.



Palabras clave

Alzheimer, Biomarcadores, Genética, Demencia, APOE.



Publicaciones 2020

Frederiksen KS, Nielsen TR, Appollonio I, Andersen BB, Riverol M, Boada M et al. Biomarker counseling, disclosure of diagnosis and follow-up in patients with mild cognitive impairment: A European Alzheimer's disease consortium survey. *International journal of geriatric psychiatry*. 2021;36(2):324-333. ePub 2020. PMID: 32896040.

McDougall F, Edgar C, Mertes M, Delmar P, Fontoura P, Abi-Saab D et al. Psychometric Properties of the Clinical Dementia Rating - Sum of Boxes and Other Cognitive and Functional Outcomes in a Prodromal Alzheimer's Disease Population. *The journal of prevention of Alzheimer's disease*. 2021;8(2):151-160. ePub 2020. PMID: 33569561.

Di Censo R, Abdelnour C, Blanc F, Bousiges O, Lemstra AW, van Steenoven I et al. CSF tau proteins correlate with an atypical clinical presentation in dementia with Lewy bodies. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2020;91(1):109-110. PMID: 31366604.

Hernandez I, Gelpi E, Molina-Porcel L, Bernal S, Rodríguez-Santiago B, Dols-Icardo O et al. Heterozygous APOE Christchurch in familial Alzheimer's disease without mutations in other Mendelian genes. *Neuropathology and applied neurobiology*. 2020. PMID: 33095930.

Alegret M, Muñoz N, Roberto N, Rentz DM, Valero S, Gil S et al. A computerized version of the Short Form of the Face-Name Associative Memory Exam (FACEmemory®) for the early detection of Alzheimer's disease. *Alzheimer's research & therapy*. 2020;12(1):25. PMID: 32178724.

Castilla-Martí M, Martínez J, Tartari JP, Monté-Rubio GC, Sotolongo-Grau O, Pérez-Cordón A et al. Association between retinal thickness and β -amyloid brain accumulation in individuals with subjective cognitive decline: Fundació ACE Healthy Brain Initiative. *Alzheimer's research & therapy*. 2020;12(1):37. PMID: 32234080.

Valero S, Marquí M, de Rojas I, Espinosa E, Moreno-Grau S, Orellana A et al. Interaction of neuropsychiatric symptoms with APOE ϵ 4 and conversion to dementia in MCI patients in a Memory Clinic. *Scientific reports*. 2020;10(1):20058. PMID: 33208795.

Abdelnour C, Esteban de Antonio E, Pérez-Cordón A, Lafuente A, Buendía M, Pancho A et al. Managing Clinical Trials for Alzheimer's Disease During the COVID-19 Crisis: Experience at Fundació ACE in Barcelona, Spain. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2020;77(4):1805-1813. PMID: 32986671.

Alonso-Lana S, Marquí M, Ruiz A, Boada M. Cognitive and Neuropsychiatric Manifestations of COVID-19 and Effects on Elderly Individuals With Dementia. *Frontiers in aging neuroscience*. 2020;12:588872. PMID: 33192483.

Pérez-Cordón A, Monté-Rubio G, Sanabria A, Rodríguez-Gomez O, Valero S, Abdelnour C et al. Subtle executive deficits are associated with higher brain amyloid burden and lower cortical volume in subjective cognitive decline: the FACEHBI cohort. *Scientific reports*. 2020;10(1):17721. PMID: 33082443.

Benaque A, Gurruchaga MJ, Cañabate P, Rodríguez I, Rosende-Roca M, Tartari JP et al. Dementia Care in Times of COVID-19: Experience at Fundació ACE in Barcelona, Spain. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2020;76(1):33-40. PMID: 32538856.

Muñoz N, Gomà-I-Freixanet M, Rodríguez-Gómez O, Pérez-Cordón A, Mir I, Martín E et al. Personality Fac-

- tors and Subjective Cognitive Decline: The FACEHBI Cohort. *Behavioural neurology*. 2020;2020:5232184. PMID: 32148563.
- Abdelnour C, Ferreira D, Oppedal K, Cavallin L, Bousiges O, Wahlund LO et al. The combined effect of amyloid- β and tau biomarkers on brain atrophy in dementia with Lewy bodies. *NeuroImage. Clinical*. 2020;27:102333. PMID: 32674011.
- Ortiz Zuñiga AM, Simó R, Rodríguez-Gómez O, Hernández C, Rodrigo A, Jamilis L et al. Clinical Applicability of the Specific Risk Score of Dementia in Type 2 Diabetes in the Identification of Patients with Early Cognitive Impairment: Results of the MOPEAD Study in Spain. *Journal of clinical medicine*. 2020;9(9). PMID: 32847012.
- Braquehais MD, González-Irizar O, Nieva G, Mozo X, Llavayol E, Pujol T et al. Assessing high risk of suicide amongst physicians and nurses in treatment. *Psychiatry research*. 2020;291:113237. PMID: 32619824.
- Sánchez D, Castilla-Martí M, Marquí M, Valero S, Moreno-Grau S, Rodríguez-Gómez O et al. Evaluation of macular thickness and volume tested by optical coherence tomography as biomarkers for Alzheimer's disease in a memory clinic. *Scientific reports*. 2020;10(1):1580. PMID: 32005868.
- Boada M, López OL, Olazarán J, Núñez L, Pfeffer M, Paricio M, Lorites J et al. A randomized, controlled clinical trial of plasma exchange with albumin replacement for Alzheimer's disease: Primary results of the AMBAR Study. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*. 2020;16(10):1412-1425. PMID: 32715623.
- Clarimon J, Moreno-Grau S, Cervera-Carles L, Dols-Icardo O, Sánchez-Juan P, Ruiz A. Genetic architecture of neurodegenerative dementias. *Neuropharmacology*. 2020;168:108014. PMID: 32097768.
- Sancho-Balsells A, Fernández B, Arranz B, Brito V, Pardo M, Straccia M et al. Lack of Helios During Neural Development Induces Adult Schizophrenia-Like Behaviors Associated With Aberrant Levels of the TRIF-Recruiter Protein WDFY1. *Frontiers in cellular neuroscience*. 2020;14:93. PMID: 32477064.
- Braquehais MD, Vargas-Cáceres S, Gómez-Durán E, Nieva G, Casas M, Bruguera E et al. The impact of the COVID-19 pandemic on the mental health of healthcare professionals. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. 2020. PMID: 32569374.
- Jessen F, Amariglio RE, Buckley RF, van der Flier WM, Han Y, Molinuevo JL et al. The characterisation of subjective cognitive decline. *The Lancet. Neurology*. 2020;19(3):271-278. PMID: 31958406.
- Dewan R, Chia R, Ding J, Hickman RA, Stein TD, Abramzon Y et al. Pathogenic Huntingtin Repeat Expansions in Patients with Frontotemporal Dementia and Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Neuron*. 2020. PMID: 33242422.
- Kleineidam L, Chouraki V, Próchnicki T, van der Lee SJ, Madrid-Márquez L, Wagner-Thelen H et al. PLAG2 protective variant p.P522R modulates tau pathology and disease progression in patients with mild cognitive impairment. *Acta neuropathologica*. 2020;139(6):1025-1044. PMID: 32166339.
- Saddiki H, Fayosse A, Cognat E, Sabia S, Engelborghs S, Wallon D et al. Age and the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease: A cerebrospinal fluid biomarker-based case-control study. *PLoS medicine*. 2020;17(8):e1003289. PMID: 32817639.
- Martín-Leal A, Blanco R, Casas J, Sáez ME, Rodríguez-Bovolenta E, de Rojas I et al. T-cell memory responses and antigenic sensitivity through increased ceramide synthesis. *The EMBO journal*. 2020;39(15):e104749. PMID: 32525588.
- Costa B, Manzoni C, Bernal-Quiros M, Kia DA, Aguilar M, Alvarez I et al. C9orf72, age at onset, and ancestry help discriminate behavioral from language variants in FTLD cohorts. *Neurology*. 2020;95(24):e3288-e3302. PMID: 32943482.
- Ferreira D, Przybelski SA, Lesnick TG, Lemstra AW, Londos E, Blanc F et al. β -Amyloid and tau biomar-

kers and clinical phenotype in dementia with Lewy bodies. *Neurology*. 2020;95(24):e3257-e3268. PMID: 32989106.

Ahmad S, Orellana A, Kohler I, Frölich L, de Rojas I, Gil S et al. Association of lysophosphatidic acids with cerebrospinal fluid biomarkers and progression to Alzheimer's disease. *Alzheimer's research & therapy*. 2020;12(1):124. PMID: 33008436.

Ahmad S, Milan MDC, Hansson O, Demirkan A, Sáez ME, Giagtzoglou N et al. CDH6 and HAGH protein levels in plasma associate with Alzheimer's disease in APOE ϵ 4 carriers. *Scientific reports*. 2020;10(1):8233. PMID: 32427856.

Gao Y, Wang T, Yu X, Zhao H, Zeng P, International FTD-Genomics Consortium (IFGC) et al. Mendelian randomization implies no direct causal association between leukocyte telomere length and amyotrophic lateral sclerosis. *Scientific reports*. 2020;10(1):12184. PMID: 32699404.

Español-Martín G, Pagerols M, Prat R, Rivas C, Sixto L, Artigas MS et al. Strengths and Difficulties Questionnaire: Psychometric Properties and Normative Data for Spanish 5- to 17-Year-Olds. *Assessment*. 2020;:1073191120918929. PMID: 32449368.

Sabbagh MN, Boada M, Borson S, Doraiswamy PM, Dubois B, Ingram J et al. Early Detection of Mild Cognitive Impairment (MCI) in an At-Home Setting. *The journal of prevention of Alzheimer's disease*. 2020;7(3):171-178. PMID: 32463070.

Sabbagh MN, Borson S, Chilukuri M, Dubois B, Ingram J, Iwata A et al. Early Detection of Mild Cognitive Impairment (MCI) in Primary Care. *The journal of prevention of Alzheimer's disease*. 2020;7(3):165-170. PMID: 32463069.

Sabbagh MN, Borson S, Chilukuri M, Doraiswamy PM, Dubois B, Ingram J et al. Rationale for Early Diagnosis of Mild Cognitive Impairment (MCI) Supported by Emerging Digital Technologies. *The journal of prevention of Alzheimer's disease*. 2020;7(3):158-164. PMID: 32463068.

Bruguera E, Heredia M, Llavayol E, Pujol T, Nieva G, Casas M et al. Integral Treatment Programme for Addicted Physicians: Results from The Galatea Care Programme for Sick Physicians. *European addiction research*. 2020;26(3):122-130. PMID: 32074599.

Braquehais MD, Nieva G, González-Irizar O, Mozo X, Bruguera E, Valero S. Family physicians with mental disorders admitted to a physicians' health programme: what can be learned?. *Family practice*. 2020;37(5):655-660. PMID: 32270191.



Proyectos de investigación 2020

Código: PI2019/08.

Título: Parálisis supranuclear progresiva: identificación de loci de susceptibilidad, celularidad implicada y rutas moleculares para el desarrollo de fármacos.

Investigador Principal: Agustín Ruiz.

Colaboración CIBERNED: Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 601 - Infante Ceberio, Jon; 307 - Naranjo Orovio, José Ramón; 510 - Bullido Gómez-Heras, María Jesús; 416 - Boada Rovira, Mercè.

Tipo: Intramural.

Agencia Financiadora: CIBERNED.

Financiación: 70000 €. · **Duración:** 2020-2021.

Código: 115975-2.

Título: ADAPTED: Alzheimer's disease Apolipoprotein Pathology for Treatment Elucidation and Development.

Investigador Principal: Agustín Ruiz Laza.
Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.
Grupos CIBERNED: 416 - Boada Rovira, Mercè.
Tipo: Europeo.
Agencia Financiadora: Comision Europea.
Financiación: 360000 €. · **Duración:** 2016-2020.

Código: PI19/01301.
Título: Caracterización de la Enfermedad de Alzheimer mediante análisis de endofenotipos, secuenciación del genoma e inteligencia artificial.
Investigador Principal: Agustín Ruiz Laza.
Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.
Grupos CIBERNED: 416 - Boada Rovira, Mercè.
Tipo: Nacional.
Agencia Financiadora: Instituto de Salud Carlos III.
Financiación: 123420 €. · **Duración:** 2020-2022.

Código: EURONANOMED2017-056.
Título: EXosomes Isolation Tool with nanofluidic concentration device.
Investigador Principal: Agustín Ruiz.
Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.
Grupos CIBERNED: 416 - Boada Rovira, Mercè.
Tipo: Nacional.
Agencia Financiadora: Instituto de Salud Carlos III.
Financiación: 100000 €. · **Duración:** 2018-2020.

Código: AC19/00097.
Título: Identification of personalized inflammatory profiles of aging and senescence which are modified specifically by risk factors of dementia modulating the predementia speed of symptomatic progression.
Investigador Principal: Alfredo Ramírez.
Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.
Grupos CIBERNED: 416 - Boada Rovira, Mercè.
Tipo: Europeo.
Agencia Financiadora: Comision Europea.
Financiación: 100000 €. · **Duración:** 2020-2022.

Código: 796706.
Título: Identifying preclinical Alzheimer's disease in the community using a panel of biomarkers among individuals with Subjective Memory Complaints (IPACBIS).
Investigador Principal: Dr. Mercè Boada .
Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.
Grupos CIBERNED: 416 - Boada Rovira, Mercè.
Tipo: Europeo.
Agencia Financiadora: Comision Europea.
Financiación: 158122 €. · **Duración:** 2020-2020.

Código: FJC2018- 036012.
Título: JDC Amanda Cano.
Investigador Principal: Agustín Ruiz Laza.
Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.
Grupos CIBERNED: 416 - Boada Rovira, Mercè.
Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Ministerio de Ciencia e Innovación.

Financiación: 50000 €. · **Duración:** 2020-2022.

Código: PI19/00854.

Título: Modulación nutricional los miRNAs relacionados con la diabetes tipo 2 y la enfermedad de Alzheimer: hacia un enfoque de salud de precisión.

Investigador Principal: Mónica Bulló Bonet.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 416 - Boada Rovira, Mercè.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Instituto de Salud Carlos III.

Financiación: €. · **Duración:** 2020-2022.

Código: FI20/00215.

Título: PFIS Contratos Predoctorales de Formación en Investigación en Salud.

Investigador Principal: Itziar de Rojas.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 416 - Boada Rovira, Mercè.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Instituto de Salud Carlos III.

Financiación: 82400 €. · **Duración:** 2020-2020.

Código: BA19/00020.

Título: Secuenciación completa del genoma en pacientes afectados de la enfermedad de Alzheimer de comienzo tardío.

Investigador Principal: Agustín Ruiz Laza.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 416 - Boada Rovira, Mercè.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Instituto de Salud Carlos III.

Financiación: 21045 €. · **Duración:** 2020-2020.

Código: AC20/00115.

Título: The predictive Turn in Alzheimer,s Disease: Ethical, Clinical, Liguistic and Legal Aspect. .

Investigador Principal: Mercè Boada.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 416 - Boada Rovira, Mercè.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Instituto de Salud Carlos III.

Financiación: €. · **Duración:** 2020-2020.

Código: PI19/00335.

Título: Utilidad de la Angiografía por tomografía de Coherencia Çoptica (OCT-A) como biomarcador de la patología vascular en la EA preclínica y proteómica .

Investigador Principal: Marta Marquí.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 416 - Boada Rovira, Mercè.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Instituto de Salud Carlos III.

Financiación: €. · **Duración:** 2020-2022.

Código: PI17/01474.

Título: Utilidad de los exosomas neuronales como biomarcadores plasmáticos en la caracterización clínico-biológica del deterioro cognitivo leve de inicio precoz (BIOFACE).

Investigador Principal: Dr. Mercè Boada .

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 416 - Boada Rovira, Mercè.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Instituto de Salud Carlos III.

Financiación: 123420 €. · **Duración:** 2018-2020.



410
MARÍA JESÚS
BULLIDO
GÓMEZ-HERAS

Centro de Biología Molecular
"Severo Ochoa" (CSIC-UAM)
Tfno. 911964567 · Fax. 91 1964420
e-mail: mjbullido@cbm.csic.es



Investigador principal

Bullido Gómez-Heras, María Jesús

Equipo de investigación

Aldudo Soto, Jesús. DOCTOR.

Frank García, Ana. DOCTOR.

Martín Montes, Ángel. LICENCIADO.

Recuero Vicente, María. DOCTOR.

Sastre Merlin, Isabel. LICENCIADO.



Resumen

Nuestro grupo continúa estudiando los mecanismos involucrados en la enfermedad de Alzheimer (EA) mediante análisis genómicos y funcionales de modelos celulares que presentan marcadores de neurodegeneración característicos de la EA. Los resultados de los últimos años apoyan el papel del virus herpes simplex 1 (HSV-1) como inductor de degeneración en los modelos, especialmente en presencia de estrés oxidativo (OS). Respecto a los mecanismos mediadores de este efecto, hemos identificado a la ruta endo-lisosomal como el principal proceso alterado por HSV 1 y EO. Además, HSV-1 induce la acumulación intracelular de colesterol, probablemente en membranas endolisomales. En conjunto, los datos apoyan la hipótesis de que la disfunción lisosomal puede mediar la neurodegeneración inducida por HSV 1. Por ello, continuamos el estudio de candidatos de esta ruta funcional. En el último año, hemos demostrado que la deficiencia de la proteína lisosomal LAMP2 inhibe la infección y revierte parcialmente los marcadores de neurodegeneración inducidos por HSV-1. También hemos descrito que variantes genéticas de LAMP2 modulan el riesgo de EA, lo que apoya su papel en la enfermedad. Por ello, hemos iniciado el análisis de los mecanismos que relacionan al HSV 1 con LAMP2, comenzando con el estudio del interactoma viral de LAMP2. Resultados preliminares indican que LAMP2 interacciona con varias proteínas virales, entre ellas la proteína inmediatamente temprana ICP4. Dado que LAMP2 participa en el tráfico de colesterol a través de la membrana lisosomal, esta interacción podría interferir con la actividad de LAMP2 alterando los niveles de colesterol y la funcionalidad lisosomal, induciendo así la neurodegeneración. También estamos estudiando otras proteínas asociadas a la vía lisosomal cuya expresión se modula en los modelos en respuesta al HSV 1 y el EO. En particular, datos del último año han mostrado que la metaloproteínasa MMP14 participa en la alteración de la proteólisis de la proteína precursora de β -amiloide inducida por el EO, y en

la eficiencia de la infección del HSV 1. Para validar la implicación de estos candidatos en la EA, continuamos el estudio de biomarcadores relacionados con niveles de colesterol intracelular, función lisosomal e infección por HSV 1 en controles y pacientes en fase prodrómica, leve y moderada-grave, seleccionados en la Unidad de Deterioro Cognitivo del HULP con apoyo de biomarcadores de líquido cefalorraquídeo (β -amiloide y tau/fosfo-tau). El análisis de niveles de colesterol en leucocitos de sangre periférica indica una reducción significativa en leucocitos de estirpe mieloide de los pacientes, más acentuada en la fase prodrómica. El análisis de este marcador en una muestra independiente corrobora esta disminución, apoyando la implicación de la homeostasis del colesterol en la EA, y nos anima a continuar explorando marcadores periféricos relacionados con los niveles de colesterol intracelular en leucocitos. Además, estamos analizando los niveles de proteínas lisosomales en leucocitos e iniciando su estudio en vesículas extracelulares. En conjunto, los resultados de los estudios funcionales, de expresión génica y de biomarcadores del último año confirman que las alteraciones de la función lisosomal y de la homeostasis del colesterol constituyen mecanismos relevantes que podrían revelar biomarcadores tempranos y dianas terapéuticas para la neurodegeneración. Seguimos participando en el estudio de la arquitectura genética de la EA como componentes del Consorcio Español de Genética de Demencias (DEGESCO) y de consorcios internacionales como el European Alzheimer's Disease Bank (EADB) o el International Genomics of Alzheimer's Project (IGAP). Por último, hemos iniciado el proyecto colaborativo PSP/DEGESCO, participando en el objetivo destinado a estudiar la celularidad y las rutas moduladas en cerebros de pacientes con parálisis supranuclear progresiva mediante secuenciación de RNA de núcleo único.



Palabras clave

Alzheimer, Herpesvirus, estrés oxidativo, neurodegeneración, función lisosomal, colesterol, biomarcadores.



Publicaciones 2020

Llorente P, Martins S, Sastre I, Aldudo J, Recuero M, Adjaye J et al. Matrix Metalloproteinase 14 Mediates APP Proteolysis and Lysosomal Alterations Induced by Oxidative Stress in Human Neuronal Cells. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2020;2020:5917187. PMID: 33282112.

I RI, Mj S, R G, Fj M, Mj B, Ma MF. Gold Nanoparticles Crossing Blood-Brain Barrier Prevent HSV-1 Infection and Reduce Herpes Associated Amyloid- β secretion. *Journal of clinical medicine*. 2020;9(1). PMID: 31935998.

Benayas B, López-Martín S, Oo A, Kim B, Yáñez-Mó M, Sastre I et al. Tetraspanin CD81 regulates HSV-1 infection. *Medical microbiology and immunology*. 2020;209(4):489-498. PMID: 32500359.

de Vidania S, Palomares-Perez I, Frank-García A, Saito T, Saido TC, Draffin J et al. Prodromal Alzheimer's Disease: Constitutive Upregulation of Neuroglobin Prevents the Initiation of Alzheimer's Pathology. *Frontiers in neuroscience*. 2020;14:562581. PMID: 33343276.



Proyectos de investigación 2020

Código: PI2019/08.

Título: Parálisis supranuclear progresiva: identificación de loci de susceptibilidad, celularidad implicada y rutas moleculares para el desarrollo de fármacos.

Investigador Principal: Agustín Ruiz.

Colaboración CIBERNED: Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 601 - Infante Ceberio, Jon; 307 - Naranjo Orovio, José Ramón; 510 - Bullido Gómez-Heras, María Jesús; 416 - Boada Rovira, Mercè.

Tipo: Intramural.

Agencia Financiadora: CIBERNED.

Financiación: 70000 €. · **Duración:** 2020-2021.

Código: AC17/00120.

Título: Effect of early and adult-life stress on the brain epigenome: relevance for the occurrence of Alzheimer's Disease.

Investigador Principal: Ana Frank García.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 510 - Bullido Gómez-Heras, María Jesús.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Ministerio de Ciencia e Innovación.

Financiación: 90000 €. · **Duración:** 2018-2020.

Código: SAF2017-85747-R.

Título: FUNCION LISOSOMAL Y HOMEOSTASIS DE COLESTEROL EN LA NEURODEGENERACION INDUCIDA POR HSV-1 Y EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER: MECANISMOS PATOGENICOS Y BIOMARCADORES.

Investigador Principal: María Jesús Bullido Gómez-Heras.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 510 - Bullido Gómez-Heras, María Jesús.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Ministerio de Ciencia e Innovación.

Financiación: 140000 €. · **Duración:** 2018-2021.

Código: No figura código.

Título: Role of the lysosomal protein LAMP2 in the AD-like phenotype induced by HSV-1: Study of the LAMP2 interactome in virus infected neurons.

Investigador Principal: María Jesús Bullido Gómez-Heras.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 510 - Bullido Gómez-Heras, María Jesús.

Tipo: Privado.

Agencia Financiadora: Fundación Ramón Areces.

Financiación: 108108 €. · **Duración:** 2017-2021.

509 MIGUEL CALERO LARA

Unidad de Encefalopatías Espongiformes
Unidad Funcional de Investigación
de Enfermedades Crónicas-CROSADIS
Instituto de Salud Carlos III
Tfno. 91 822 3709
e-mail: mcalero@isciii.es



Investigador principal

Calero Lara, Miguel

Equipo de investigación

Alcalde Cabero, Enrique. DOCTOR.

Almazán Isla, Javier. TÉCNICO.

Avellanal Calzadilla, Fuencisla. TÉCNICO.

Calero Rueda, Olga. DOCTOR.

Castellote Olivito, Juan Manuel. LICENCIADO.

Damián Moreno, Francisco Javier. DOCTOR.

De Pedro Cuesta, Jesús. DOCTOR.

Frades Payo, María Belén. LICENCIADO.

García López, Fernando José. DOCTOR.

Kun González, Alejandra Elizabeth. DOCTOR.

Martínez Martín, Pablo. DOCTOR.

Moreno García, Alexandra. GRADUADO.

Rodríguez Blázquez, María del Carmen. LICENCIADO.



Resumen

Subgrupo de Salud Pública/Envejecimiento

En 2020 se continuó con la vigilancia de encefalopatías espongiformes transmisibles humanas (EETH) prestando especial atención a riesgos laborales en personal sanitario y de investigación, y se elaboró un informe panorámico sobre la "25 años de vigilancia de enfermedades por priones en España, 1993-2018" actualmente en prensa en Prion.

Laura Tejedor presentó su tesina sobre "Supervivencia en EETH" actualmente en fase final de elaboración como publicación científica, donde se señalan los distintos patrones por entidades y factores que se asocian a la misma. Javier Almazán defendió su tesis doctoral en la UAM sobre "Discapacidad, dependencia, apoyo y servicios en poblaciones españolas, 2008-2009".

Un trabajo sobre los antecedentes de caídas como predictores de eventos negativos de salud a medio plazo en residentes en casas de ancianos de Madrid no obtuvo resultados informativos. Por el contrario, la participación en actividades sociales en estos residentes redujo en 1/5 la mortalidad por todas las causas y aumento en 3 años la esperanza de vida en comparación con los residentes menos participativos. Un estudio de validación del indicador de limitaciones en actividades de la UE en comparación con el WHODAS

II de la OMS muestra una baja sensibilidad para detectar la discapacidad grave.

El surgimiento de la pandemia motivo el abordaje de ciertas problemáticas como el de las implicaciones éticas del uso de mascarillas y la revisión de materiales históricos sobre efectos tardíos de exposición temprana al Virus Gripal A.

Subgrupo de Evaluación y Resultados

Durante este año, el subgrupo de Evaluación y Resultados ha publicado 26 trabajos relacionados con la definición, validación y aplicación de escalas, definición de estrategias terapéuticas y evaluación de la carga y coste económico de la EP y otros trastornos del movimiento.

En el contexto de colaboraciones internacionales, hemos publicado los resultados sobre los efectos de la estimulación subtalámica en diferentes aspectos de la EP, la validación de una escala de evaluación de síntomas no motores para la EP, el análisis de varias comorbilidades en la EP como la demencia, la fatiga y la apatía, discapacidad, caídas y supervivencia a largo plazo, bochorno y vergüenza autoevaluados, dependencia, etc. Además, el subgrupo ha participado en el análisis del uso de diferentes fármacos para la EP como la safinamida y los agonistas dopaminérgicos orales y transdérmicos no ergóticos.

Estos trabajos están engranados con diferentes grupos de estudio y consorcios internacionales como la Asociación Europea de Enfermedad de Parkinson, el EUROPAR y el Grupo de Estudio de Enfermedad de Parkinson No Motor de la Sociedad Internacional de Parkinson y Trastornos del Movimiento, el Grupo de Estudio de Enfermedad de Parkinson No Motor de IPMDS, el Grupo de Estudio COPPADIS etc. Varios de estos estudios se están convirtiendo en trabajos de referencia para la práctica clínica y el manejo de la EP.

Subgrupo de Biología Molecular

Los objetivos actuales del subgrupo de Biología Molecular se centran en i) diagnóstico molecular, ii) investigación básica sobre factores de susceptibilidad genética en enfermedades la enfermedad de Alzheimer (EA) y enfermedades por priones y iii) bases moleculares de las enfermedades conformacionales, incluyendo la EA, EP y enfermedades priónicas. El colabora con distintos grupos de CIBERNED en el marco de proyectos colaborativos y el consorcio DEGESCO.

En colaboración con el Dr. Miguel Medina (IP1 del proyecto) durante el 2020 se ha concluido la ejecución del proyecto "MicroRNAs y marcadores de metabolismo lipídico como potencial enlace entre la disfunción vascular y la patofisiología de la enfermedad de Alzheimer" (MINECO) y se ha iniciado el proyecto "Mecanismos moleculares asociados a factores de riesgo y resiliencia en neurodegeneración. Metabolismo lipídico y dinámica de membranas (NeuroRisk)" (MINECO). Se ha publicado la validación del ensayo (e4Risk®) para la detección de la isoforma ApoE4 en la rutina hospitalaria mediante inmunoturbidimetría, basado en la patente europea EP-16-794 966.8-1111, titulada METHODS FOR APOLIPOPROTEIN DETECTION. El grupo colabora con otras instituciones, destacando la colaboración con la Fundación CIEN en el diagnóstico precoz de la EA (proyecto Vallecas) y la búsqueda de las bases etiopatológicas de la EA (proyecto Alzheimer), y con la Universidad de la República de Uruguay en el estudio de la expresión periférica de enfermedades neurodegenerativas del sistema nervioso central. Asimismo, se colabora a nivel internacional en diversas estrategias para la definición de biomarcadores de las enfermedades priónicas.



Palabras clave

Enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, epidemiología, neurodegeneración, discapacidad, escalas de evaluación, enfermedades conformacionales



Publicaciones 2020

Serafín V, Razzino CA, Gamella M, Pedrero M, Povedano E, Montero-Calle A et al. Disposable immuno-platforms for the simultaneous determination of biomarkers for neurodegenerative disorders using poly(amidoamine) dendrimer/gold nanoparticle nanocomposite. *Analytical and bioanalytical chemistry*. 2021;413(3):799-811. ePub 2020. PMID: 32474723.

Del Ser T, Fernández-Blázquez MA, Valentí M, Zea-Sevilla MA, Frades B, Alfayate E et al. Residence, Clinical Features, and Genetic Risk Factors Associated with Symptoms of COVID-19 in a Cohort of Older People in Madrid. *Gerontology*. 2021;:1-9. ePub 2020. PMID: 33429394.

Szeto JYY, Walton CC, Rizos A, Martinez-Martin P, Halliday GM, Naismith SL et al. Dementia in long-term Parkinson's disease patients: a multicentre retrospective study. *NPJ Parkinson's disease*. 2020;6:2. PMID: 31934610.

Pagonabarraga J, Arbelo JM, Grandas F, Luquin MR, Martínez Martín P, Rodríguez-Oroz MC et al. A Spanish Consensus on the Use of Safinamide for Parkinson's Disease in Clinical Practice. *Brain sciences*. 2020;10(3). PMID: 32197462.

Pastor-Barriuso R, Padrón-Monedero A, Parra-Ramírez LM, García López FJ, Damián J. Social engagement within the facility increased life expectancy in nursing home residents: a follow-up study. *BMC geriatrics*. 2020;20(1):480. PMID: 33208087.

Padrón-Monedero A, Pastor-Barriuso R, García López FJ, Martínez Martín P, Damián J. Falls and long-term survival among older adults residing in care homes. *PloS one*. 2020;15(5):e0231618. PMID: 32379771.

Martinez-Martin P, Rojo-Abuín JM, Weintraub D, Chaudhuri KR, Rodriguez-Blázquez C, Rizos A et al. Factor Analysis and Clustering of the Movement Disorder Society-Non-Motor Rating Scale. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2020;35(6):969-975. PMID: 32220114.

Martinez-Martin P, Deuschl G, Tonder L, Schnitzler A, Houeto JL, Timmermann L et al. Interpretation of health-related quality of life outcomes in Parkinson's disease from the EARLYSTIM Study. *PloS one*. 2020;15(8):e0237498. PMID: 32822437.

Rodriguez-Blazquez C, João Forjaz M, Gimeno-Miguel A, Bliet-Bueno K, Poblador-Plou B, Pilar Luen-go-Broto S et al. Assessing the Pilot Implementation of the Integrated Multimorbidity Care Model in Five European Settings: Results from the Joint Action CHRODIS-PLUS. *International journal of environmental research and public health*. 2020;17(15). PMID: 32707791.

Ribeiro O, Teixeira L, Araújo L, Rodríguez-Blázquez C, Calderón-Larrañaga A, Forjaz MJ. Anxiety, Depression and Quality of Life in Older Adults: Trajectories of Influence across Age. *International journal of environmental research and public health*. 2020;17(23). PMID: 33291547.

Jankowiak B, Jaskulska S, Sanz-Barbero B, Ayala A, Pyżalski J, Bowes N et al. The Role of School Social Support and School Social Climate in Dating Violence Victimization Prevention among Adolescents in Europe. *International journal of environmental research and public health*. 2020;17(23). PMID: 33271817.

Veiga S, Rodríguez-Martín A, Garcia-Ribas G, Arribas I, Menacho-Román M, Calero M. Validation of a novel and accurate ApoE4 assay for automated chemistry analyzers. *Scientific reports*. 2020;10(1):2138. PMID: 32034174.

Simon-Gozalbo A, Forjaz MJ, Rodriguez-Blazquez C, Martinez-Martin P. Clinical Characterization of Parkinson's Disease Patients With Cognitive Impairment. *Frontiers in neurology*. 2020;11:731. PMID: 32849203.

Serrano-Dueñas M, Serrano M, Mafla D, Martínez-Martín P. Evaluation of the metric properties of the WHODAS 2.0, WHODAS-S, and RADS in the assessment of disability in Parkinsonian patients. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2020;194:105872. PMID: 32388125.

Martinez-Martin P, Wan YM, Ray Chaudhuri K, Schrag AE, Weintraub D. Impulse control and related behaviors in Parkinson's disease with dementia. *European journal of neurology*. 2020;27(6):944-950. PMID: 32048392.

Jones E, Hummerich H, Viré E, Uphill J, Dimitriadis A, Speedy H et al. Identification of novel risk loci and causal insights for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a genome-wide association study. *The Lancet. Neurology*. 2020;19(10):840-848. PMID: 32949544.

Razzino CA, Serafín V, Gamella M, Pedrero M, Montero-Calle A, Barderas R et al. An electrochemical immunosensor using gold nanoparticles-PAMAM-nanostructured screen-printed carbon electrodes for tau protein determination in plasma and brain tissues from Alzheimer patients. *Biosensors & bioelectronics*. 2020;163:112238. PMID: 32568700.

Perez-Lloret S, van de Warrenburg B, Rossi M, Rodríguez-Blázquez C, Zesiewicz T, Saute JAM et al. Assessment of Ataxia Rating Scales and Cerebellar Functional Tests: Critique and Recommendations. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2020. PMID: 33022077.

García-Esquinas E, Ortolá R, Martínez-Gómez D, Damián J, Prina M, Rodríguez-Artalejo F et al. Causal effects of physical activity and sedentary behaviour on health deficits accumulation in older adults. *International journal of epidemiology*. 2020. PMID: 33150410.

Dafsari HS, Dos Santos Ghilardi MG, Visser-Vandewalle V, Rizos A, Ashkan K, Silverdale M et al. Beneficial nonmotor effects of subthalamic and pallidal neurostimulation in Parkinson's disease. *Brain stimulation*. 2020;13(6):1697-1705. PMID: 33038595.

Llorens F, Villar-Piqué A, Hermann P, Schmitz M, Calero O, Stehmann C et al. Diagnostic Accuracy of Prion Disease Biomarkers in Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob Disease. *Biomolecules*. 2020;10(2). PMID: 32059611.

Arbelo JM, Grandas F, Luquin MR, Pagonabarraga J, Martínez Martín P, Rodríguez-Oroz MC et al. Erratum: Pagonabarraga, J.; et al. A Spanish Consensus on the Use of Safinamide for Parkinson's Disease in Clinical Practice. *Brain Sci*. 2020, 10, 176. *Brain sciences*. 2020;10(5). PMID: 32455904.

Adarmes AD, Méndel-Del Barrio C, Martínez-Castrillo JC, Alonso-Cánovas A, Sánchez Alonso P, Novo-Ponte S et al. Non-motor symptom burden in patients with Parkinson's disease with impulse control disorders and compulsive behaviours: results from the COPPADIS cohort. *Scientific reports*. 2020;10(1):16893. PMID: 33037247.

Santos-García D, de Deus Fonticoba T, Suárez Castro E, Aneiros Díaz A, McAfee D, Catalán MJ et al. Non-motor symptom burden is strongly correlated to motor complications in patients with Parkinson's disease. *European journal of neurology*. 2020;27(7):1210-1223. PMID: 32181979.

Sauerbier A, Schrag A, Brown R, Martinez-Martin P, Aarsland D, Mulholland N et al. Clinical Non-Motor Phenotyping of Black and Asian Minority Ethnic Compared to White Individuals with Parkinson's Disease Living in the United Kingdom. *Journal of Parkinson's disease*. 2020. PMID: 33104038.

Santos-García D, Castro ES, de Deus Fonticoba T, Panceiras MJF, Enriquez JGM, González JMP et al. Sleep Problems Are Related to a Worse Quality of Life and a Greater Non-Motor Symptoms Burden in Parkinson's Disease. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*. 2020;:891988720964250. PMID: 33043810.

Smilowska K, van Wamelen DJ, Pietrzykowski T, Calvano A, Rodríguez-Blázquez C, Martínez-Martín P et al. Cost-Effectiveness of Device-Aided Therapies in Parkinson's Disease: A Structured Review. *Journal of Parkinson's disease*. 2020. PMID: 33386813.

Cubo E, Martínez-Martín P, González-Bernal J, Casas E, Arnaiz S, Miranda J et al. Effects of Motor

Symptom Laterality on Clinical Manifestations and Quality of Life in Parkinson's Disease. *Journal of Parkinson's disease*. 2020;10(4):1611-1620. PMID: 32741839.

Santos-García D, de Deus-Fonticoba T, Suárez Castro E, M Aneiros Díaz Á, Feal-Painceiras MJ, Paz-González JM et al. The impact of freezing of gait on functional dependency in Parkinson's disease with regard to motor phenotype. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2020;41(10):2883-2892. PMID: 32333181.

Gallagher J, Rick J, Xie SX, Martinez-Martin P, Mamikonyan E, Chen-Plotkin A et al. Psychometric Properties of the Clinical Dementia Rating Scale Sum of Boxes in Parkinson's Disease. *Journal of Parkinson's disease*. 2020. PMID: 33386814.

van Wamelen DJ, Taddei RN, Calvano A, Titova N, Leta V, Shtuchniy I et al. Serum Uric Acid Levels and Non-Motor Symptoms in Parkinson's Disease. *Journal of Parkinson's disease*. 2020;10(3):1003-1010. PMID: 32444561.

Jost ST, Ray Chaudhuri K, Ashkan K, Loehrer PA, Silverdale M, Rizos A et al. Subthalamic Stimulation Improves Quality of Sleep in Parkinson Disease: A 36-Month Controlled Study. *Journal of Parkinson's disease*. 2020. PMID: 33074192.

Dafsari HS, Ray-Chaudhuri K, Ashkan K, Sachse L, Mahlstedt P, Silverdale M et al. Beneficial effect of 24-month bilateral subthalamic stimulation on quality of sleep in Parkinson's disease. *Journal of neurology*. 2020;267(6):1830-1841. PMID: 32152689.

Lazcano-Ocampo C, Wan YM, van Wamelen DJ, Batzu L, Boura I, Titova N et al. Identifying and responding to fatigue and apathy in Parkinson's disease: a review of current practice. *Expert review of neurotherapeutics*. 2020;20(5):477-495. PMID: 32290717.

Valls-Solé J, Castellote JM, Kofler M, Serranová T, Versace V, Campostrini S et al. When reflex reactions oppose voluntary commands: The StartReact effect on eye opening. *Psychophysiology*. 2020;;e13752. PMID: 33347635.

Rizos A, Sauerbier A, Falup-Pecurariu C, Odin P, Antonini A, Martinez-Martin P et al. Tolerability of non-ergot oral and transdermal dopamine agonists in younger and older Parkinson's disease patients: an European multicentre survey. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)*. 2020;127(6):875-879. PMID: 32372166.

Fleury V, Catalano Chiuvé S, Forjaz MJ, Di Marco M, Messe M, Debove I et al. Embarrassment and Shame in People With Parkinson's Disease: A New Tool for Self-Assessment. *Frontiers in neurology*. 2020;11:779. PMID: 32849230.

van Wamelen DJ, Martinez-Martin P, Weintraub D, Schrag A, Antonini A, Falup-Pecurariu C et al. The Non-Motor Symptoms Scale in Parkinson's disease: Validation and use. *Acta neurologica Scandinavica*. 2020. PMID: 32813911.

Alonso J, Vilagut G, Mortier P, Ferrer M, Alayo I, Aragón-Peña A et al. Mental health impact of the first wave of COVID-19 pandemic on Spanish healthcare workers: A large cross-sectional survey. *Revista de psiquiatria y salud mental*. 2020. PMID: 33309957.

van Wamelen DJ, Leta V, Johnson J, Ocampo CL, Podlowska AM, Rukavina K et al. Drooling in Parkinson's Disease: Prevalence and Progression from the Non-motor International Longitudinal Study. *Dysphagia*. 2020;35(6):955-961. PMID: 32130515.

Beridze G, Ayala A, Ribeiro O, Fernández-Mayoralas G, Rodríguez-Blázquez C, Rodríguez-Rodríguez V et al. Are Loneliness and Social Isolation Associated with Quality of Life in Older Adults? Insights from Northern and Southern Europe. *International journal of environmental research and public health*. 2020;17(22). PMID: 33233793.

Taghizadeh G, Rodriguez-Blazquez C, Joghataei MT, Goudarzi S, Habibi SAH, Bakhsheshi M et al. Psychometric features of Neuropathic Pain Symptom Inventory in Iranian people with Parkinson's disease.

Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology. 2020. PMID: 33241536.

Tarazona B, González-Enríquez J, Almazán-Isla J, Alcalde-Cabero E, de Pedro-Cuesta J, Galán I. Validity of the Global Activity Limitation Indicator (GALI) to evaluate severity of disability. *European journal of public health*. 2020. PMID: 33313738.

Ambrosio L, Rodríguez-Blázquez C, Ayala A, Forjaz MJ. Rasch analysis of the living with chronic illness scale in Parkinson's disease. *BMC neurology*. 2020;20(1):346. PMID: 32933508.

Faust-Socher A, Anis S, Kestenbaum M, Shabtai H, Taichman T, Bar David A et al. Validation of the Hebrew Version of the Unified Dyskinesia Rating Scale. *Neuroepidemiology*. 2020;54(4):356-362. PMID: 32541146.

Hijas-Gómez AI, Ayala A, Rodríguez-García MP, Rodríguez-Blázquez C, Rodríguez-Rodríguez V, Rojo-Pérez F et al. The WHO active ageing pillars and its association with survival: Findings from a population-based study in Spain. *Archives of gerontology and geriatrics*. 2020;90:104114. PMID: 32526561.

Siuda J, Boczarska-Jedynak M, Budrewicz S, Figura M, Fiszer U, Gajos A et al. Validation of the Polish version of the Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS). *Neurologia i neurochirurgia polska*. 2020;54(5):416-425. PMID: 32639019.

Gallardo-Peralta LP, Rodríguez-Blázquez C, Ayala-García A, Forjaz MJ. Multi-ethnic validation of 15-item Geriatric Depression Scale in Chile. *Psicologia, reflexao e critica : revista semestral do Departamento de Psicologia da UFRGS*. 2020;33(1):7. PMID: 32430560.



402 ANTONIO CAMINS ESPUNY

Universidad de Barcelona.
Facultad de Farmacia.
camins@ub.edu
Tel.: 934024531



Investigador principal

Camins Espuny, Antonio

Equipo de investigación

Auladell Costa, Carme. DOCTOR.

Cabezón Rodríguez, Itsaso. DOCTOR.

Cano Fernández, Amanda. LICENCIADO.

Ettcheto Arriola, Miren. DOCTOR.

Folch, Jaume. LICENCIADO.

García López, María Luisa. LICENCIADO.

Pallas Lliberia, Mercé. DOCTOR.

Pelegri Gavalda, Carmen. DOCTOR.

Sánchez López, Elena. LICENCIADO.

Vilaplana Hortensi, Jordi. DOCTOR.



Resumen

Modelo preclínico de la enfermedad de Alzheimer.

El envejecimiento es un factor de riesgo importante de demencia y otras enfermedades neurodegenerativas, que actualmente afectan a más de 6 millones de personas en Europa. A medida que aumenta la esperanza de vida, esta incidencia será mayor en el futuro. Comprender la base molecular de estas afecciones cerebrales es importante para lograr su prevención y tratamiento. A nivel preclínico utilizamos diferentes modelos de ratones preclínicos APPSwe / PS1dE9 (APP / PS1) que producen niveles más altos de β -amiloide que los ratones de tipo salvaje (WT) para estudiar posibles fármacos neuroprotectores para mejorar la pérdida cognitiva. También estudiamos el papel de la dieta alta en grasas como factor de riesgo en la enfermedad de Alzheimer y el papel de la diabetes tipo 2 (resistencia a la insulina) en la pérdida de memoria en comparación con ratones alimentados con una dieta normal. Aunque se desconoce el motivo, existen muchos estudios que señalan que la inactivación del receptor de insulina, a nivel del hipocampo (área del cerebro que está relacionada con el proceso de memoria y aprendizaje), es el principal responsable de la pérdida cognitiva. En esta línea, diferentes trabajos sugieren que la pérdida cognitiva asociada a los trastornos metabólicos (diabetes tipo II), es un factor clave en la aparición de la enfermedad de Alzheimer, sugiriendo que la enfermedad de Alzheimer no afecta solo al cerebro, sino a todo el organismo. Una molécula clave involucrada en la regulación de la actividad del receptor de insulina es JNK1, que a su vez responde a diferentes tipos de señales de estrés y activación glial y la liberación de mediadores

proinflamatorios. Por esta razón, estamos trabajando con este fármaco, la licoalcona A, un inhibidor de la quinasa JNK1. Mediante esta inhibición, se puede evitar que la inactivación del receptor de insulina cerebral y por ello se mejore el proceso cognitivo, lo que es adecuado para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Por otra parte, destacar que se han caracterizado tres isoformas de JNK (JNK1, JNK2 y JNK3) que median una plétora de funciones fisiológicas y patológicas. Sin embargo, solo hay pocos datos disponibles sobre las acciones individuales de JNK específicas en las funciones cerebrales. La implicación particular de las isoformas JNK, en el proceso apoptótico e inflamatorio se analizan utilizando ratones knockout *jnk1* (- / -), *jnk2* (- / -) y *jnk3* (- / -) tratados con ácido kaínico (KA), un análogo de glutamato, que es un modelo experimental de la epilepsia del lóbulo temporal en humanos. Se ha evidenciado que la falta de *Jnk1* o *Jnk3* tiene un efecto neuroprotector contra KA. Destacar que ambas isoformas, ya sea JNK1 o JNK3 son un objetivo prometedor para bloquear el daño cerebral inducido por el proceso de excitotoxicidad.

Objetivo general: Actuar específicamente sobre la actividad de JNK1, como diana clave, previniendo la fosforilación e inhibición del receptor de insulina en el hipocampo y previniendo el desarrollo de EA. Estudiar los diferentes procesos en cada knockout, como apoptosis, estrés del retículo, autofagia y neurogénesis, con el fin de identificar los mecanismos por los que la falta de JNK1 o JNK3 puede conferir neuroprotección.

Objetivos concretos:

1. Valoración de la pérdida cognitiva en el proceso de obesidad en relación con la actividad de JNK, en ratones C57Bl6 de la cepa salvaje expuestos a una ingesta crónica durante 8 meses de dieta alta en grasas (HFD).
2. Evaluar y caracterizar el impacto de la administración crónica de un inhibidor selectivo de JNK1, licoalcona A, en ratones APPsw / PS1E9, sometidos a una ingesta crónica de dieta alta en grasas (HFD), durante 8 meses.

Objetivo: Estudiar la relación entre los procesos degenerativos y de envejecimiento, por un lado, y el sistema inmunológico natural, por otro.

En el cerebro de ratón, el envejecimiento conduce a la aparición progresiva y la expansión de estructuras granulares degenerativas frecuentemente denominadas "gránulos de PAS" debido a su tinción positiva con ácido periódico-Schiff (PAS). Recientemente hemos reportado la presencia en estos gránulos de algunos neoepítomos que son generados por el proceso degenerativo que conduce a la formación de gránulos y podrían ser marcadores para la vigilancia del sistema inmunológico. También hemos reportado la existencia de autoanticuerpos naturales dirigidos contra estos neoepítomos en el plasma de los animales. Los autoanticuerpos naturales se producen de forma espontánea desde la etapa fetal, sin contacto previo con antígenos externos. El repertorio de anticuerpos naturales y su patrón de reactividad se han determinado a través de la evolución, siendo notablemente estables dentro de las especies e incluso entre especies. En consecuencia, también hemos encontrado que los anticuerpos naturales dirigidos contra los neoepítomos granulares están presentes en suero o plasma de otras especies distintas de ratones, como conejo y cebra, así como en humanos.

En estudios recientes hemos determinado que, durante el envejecimiento, en el cerebro de los ratones aparecen estructuras granulares degenerativas que contienen neoepítomos que son reconocidos por anticuerpos naturales que existen desde el nacimiento en los mismos ratones. Esta misma situación se ha determinado posteriormente en los corpora amylacea del cerebro humano. Estos hechos indican una cierta relación y posible interacción entre los procesos degenerativos y de envejecimiento por un lado y el sistema inmunológico natural por el otro.

Objetivos concretos:

1. Caracterizar, en diferentes enfermedades neurodegenerativas y en el envejecimiento, estructuras cerebrales que presentan neoepítomos
2. Determinar la naturaleza de estos neoepítomos
3. Determinar la respuesta inmune natural que se produce en relación con la formación de estos epítomos durante el envejecimiento o la neurodegeneración.

Desarrollo de fármacos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y enfermedades neurodegenerativas en general.

La investigación realizada en los últimos años se ha centrado principalmente en el modelo SAMP8 (ratón de senescencia acelerada) propensa al envejecimiento precoz y de Alzheimer esporádico y en modelos de Alzheimer transgénicos. SAMP8 en comparación con SAMR1 (cepa de control) tiene una serie de cambios significativos: aumento del estrés oxidativo y la inflamación, hiperfosforilación de Tau y activación de CDK5 y GSK3-β; Procesamiento de APP anormal; Sirtuin 1 y otras alteraciones de HDAC; y procesos de neuroinflamación. Hemos demostrado que el resveratrol en ratones SAMP8 aumentó la supervivencia al activar las vías AMPK y las rutas pro-supervivencia como SIRT1, reduciendo el deterioro cognitivo. Además, el tratamiento con resveratrol en ratones APP / PS1 retrasó significativamente la pérdida cognitiva, redujo la carga de amiloide y aumentó los niveles de proteína del complejo IV mitocondrial en el cerebro. Los resultados publicados también demostraron que durante el proceso de senescencia de SAMP8 existen mecanismos epigenéticos y de autofagia que podrían estar bajo el envejecimiento acelerado, y que estos procesos están modulados por factores ambientales, como el ejercicio. Recientemente hemos iniciado un nuevo proceso sobre nuevas entidades químicas que actúan en nuevos objetivos putativos implicados en la neuroinflamación y la neurodegeneración.

Propósito general

Determinar la actividad de nuevos fármacos desarrollados como compuestos neuroprotectores antiinflamatorios, así como su acción sobre otras dianas que les confieren capacidad neuroprotectora.

Objetivos concretos

1. Evaluar la actividad de los nuevos compuestos para incrementar la resiliencia cognitiva y mejorar los parámetros neurodegenerativos relacionados con la enfermedad de Alzheimer.
2. Determinar la actividad sobre la monoamino oxidasa (MAO) tanto de tipo A como de tipo B
3. Evaluar la actividad neuroprotectora de los compuestos frente a la neurodegeneración inducida en cultivos neuronales y en modelos animales (ratones SAMP8).



Palabras clave

Enfermedad de Alzheimer, diabetes tipo 3, Obesidad, cognición, desarrollo de fármacos, envejecimiento.



Publicaciones 2020

Nagasamy Venkatesh D, Meyyanathan SN, Shanmugam R, Kamatham SS, Campos JR, Dias-Ferreira J et al. Physicochemical, pharmacokinetic, and pharmacodynamic characterization of isradipine tablets for controlled release. *Pharmaceutical development and technology*. 2021;26(1):92-100. ePub 2020. PMID: 33074769.

Sarroca S, Gatiús A, Rodríguez-Farré E, Vilchez D, Griñán-Ferré C, Sanfeliu C et al. Resveratrol confers neuroprotection against high-fat diet in a mouse model of Alzheimer's disease via modulation of proteolytic mechanisms. *The Journal of nutritional biochemistry*. 2021;89:108569. ePub 2020. PMID: 33321185.

Viayna E, Coquelle N, Cieslikiewicz-Bouet M, Cisternas P, Oliva CA, Sánchez-López E et al. Discovery of a Potent Dual Inhibitor of Acetylcholinesterase and Butyrylcholinesterase with Antioxidant Ac-

tivity that Alleviates Alzheimer-like Pathology in Old APP/PS1 Mice. *Journal of medicinal chemistry*. 2021;64(1):812-839. ePub 2020. PMID: 33356266.

Ettcheto M, Busquets O, Sánchez-Lopez E, Cano A, Manzine PR, Verdaguer E et al. The preclinical discovery and development of opicapone for the treatment of Parkinson's disease. *Expert opinion on drug discovery*. 2020;15(9):993-1004. PMID: 32450711.

Ettcheto M, Busquets O, Cano A, Sánchez-Lopez E, Manzine PR, Espinosa-Jimenez T et al. Pharmacological Strategies to Improve Dendritic Spines in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2020. PMID: 33325386.

Ettcheto M, Busquets O, Espinosa-Jiménez T, Verdaguer E, Auladell C, Camins A. A Chronological Review of Potential Disease-Modifying Therapeutic Strategies for Alzheimer's Disease. *Current pharmaceutical design*. 2020;26(12):1286-1299. PMID: 32066356.

Cano A, Espina M, García ML. Recent Advances on Antitumor Agents-loaded Polymeric and Lipid-based Nanocarriers for the Treatment of Brain Cancer. *Current pharmaceutical design*. 2020;26(12):1316-1330. PMID: 31951159.

Busquets O, Parcerisas A, Verdaguer E, Ettcheto M, Camins A, Beas-Zarate C et al. c-Jun N-Terminal Kinases in Alzheimer's Disease: A Possible Target for the Modulation of the Earliest Alterations. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2020. PMID: 33216036.

Pérez-Areales FJ, Garrido M, Aso E, Bartolini M, De Simone A, Espargaró A et al. Centrally Active Multi-target Anti-Alzheimer Agents Derived from the Antioxidant Lead CR-6. *Journal of medicinal chemistry*. 2020;63(17):9360-9390. PMID: 32706255.

Rubio-Fernandez M, Pascual C, Bartolome F, Antequera D, de la Cueva M, Castro N et al. Endothelial-specific deficiency of megalin in the brain protects mice against high-fat diet challenge. *Journal of neuroinflammation*. 2020;17(1):22. PMID: 31937343.

Castro-Torres RD, Busquets O, Parcerisas A, Verdaguer E, Olloquequi J, Ettcheto M et al. Involvement of JNK1 in Neuronal Polarization During Brain Development. *Cells*. 2020;9(8). PMID: 32823764.

Cano A, Ettcheto M, Espina M, López-Machado A, Cajal Y, Rabanal F et al. State-of-the-art polymeric nanoparticles as promising therapeutic tools against human bacterial infections. *Journal of nanobiotechnology*. 2020;18(1):156. PMID: 33129333.

Sánchez-López E, Paús A, Pérez-Pomeda I, Calpena A, Haro I, Gómara MJ. Lipid Vesicles Loaded with an HIV-1 Fusion Inhibitor Peptide as a Potential Microbicide. *Pharmaceutics*. 2020;12(6). PMID: 32486415.

Sánchez-López E, Esteruelas G, Ortiz A, Espina M, Prat J, Muñoz M et al. Dexibuprofen Biodegradable Nanoparticles: One Step Closer towards a Better Ocular Interaction Study. *Nanomaterials (Basel, Switzerland)*. 2020;10(4). PMID: 32290252.

Sánchez-López E, Gomes D, Esteruelas G, Bonilla L, Lopez-Machado AL, Galindo R et al. Metal-Based Nanoparticles as Antimicrobial Agents: An Overview. *Nanomaterials (Basel, Switzerland)*. 2020;10(2). PMID: 32050443.

Cano A, Sánchez-López E, Ettcheto M, López-Machado A, Espina M, Souto EB et al. Current advances in the development of novel polymeric nanoparticles for the treatment of neurodegenerative diseases. *Nanomedicine (London, England)*. 2020;15(12):1239-1261. PMID: 32370600.

López ES, Machado ALL, Vidal LB, González-Pizarro R, Silva AD, Souto EB. Lipid Nanoparticles as Carriers for the Treatment of Neurodegeneration Associated with Alzheimer's Disease and Glaucoma: Present and Future Challenges. *Current pharmaceutical design*. 2020;26(12):1235-1250. PMID: 32067607.

Oliveira DML, Rezende PS, Barbosa TC, Andrade LN, Bani C, Tavares DS et al. Double membrane based on lidocaine-coated polymyxin-alginate nanoparticles for wound healing: In vitro characterization and in vivo tissue repair. *International journal of pharmaceutics*. 2020;591:120001. PMID: 33141086.

Teixeira MC, Carbone C, Sousa MC, Espina M, Garcia ML, Sanchez-Lopez E et al. Nanomedicines for

the Delivery of Antimicrobial Peptides (AMPs). *Nanomaterials* (Basel, Switzerland). 2020;10(3). PMID: 32244858.

Diniz FR, Maia RCAP, Rannier L, Andrade LN, V Chaud M, da Silva CF et al. Silver Nanoparticles-Composing Alginate/Gelatine Hydrogel Improves Wound Healing In Vivo. *Nanomaterials* (Basel, Switzerland). 2020;10(2). PMID: 32102229.

Maes T, Mascaró C, Rotllant D, Lufino MMP, Estiarte A, Guibourt N et al. Modulation of KDM1A with vafidemstat rescues memory deficit and behavioral alterations. *PLoS one*. 2020;15(5):e0233468. PMID: 32469975.



Proyectos de investigación 2020

Código: BFU2016-78398-P.

Título: Estudio de la presencia de neo-epítomos en estructuras degenerativas cerebrales y de la existencia en el plasma de anticuerpos naturales dirigidos contra dichos neo-epítomos.

Investigador Principal: Carme Pelegri Gabalda.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 402 - Camins Espuny, Antonio.

Tipo: Autonómico.

Agencia Financiadora: Generalitat de Catalunya.

Financiación: 120000 €. · **Duración:** 2016-2020.



Tesis doctorales/Masters 2020

Autor: Pau Bernabé Villalba.

Título: Protección de la epigalocatequina-3-galato (EGCG) frente a la neurodegeneración producida en el modelo animal de epilepsia del lóbulo temporal inducido por ácido kaínico.

Tipo: Máster.

Universidad: Universidad de Barcelona.

Fecha: 03/11/2020.

Director: Antonio Camins Espuny.

Autor: Maria Alejandra Palacio Arpi.

Título: Epigalocatequina-3-galato, nueva estrategia terapéutica para revertir el déficit cognitivo .

Tipo: Máster.

Universidad: Universidad de Barcelona.

Fecha: 22/10/2020.

Director: Antonio Camins Espuny.

Autor: Katherine Tatiana Herrera Panchi.

Título: EGCG protects against cognitive deficit in the murine kainic acid model, experimental model of temporal lobe epilepsy.

Tipo: Máster.

Universidad: Universidad de Barcelona.

Fecha: 11/09/2020.

Director: Antonio Camins Espuny.

Autor: Regina Salavert.

Título: Dexibuprofen Biodegradable nanoparticles for ocular inflammation. Development of a new age-related corneal membrane.

Tipo: Máster.

Universidad: Universidad de Barcelona.

Fecha: 26/02/2020.

Director: Antonio Camins Espuny.

Autor: Laura Banach .

Título: Thermosensitive gels of Riluzole polymeric nanoparticles for the treatment of glaucoma .

Tipo: Máster.

Universidad: Universidad de Barcelona.

Fecha: 26/11/2020.

Director: Antonio Camins Espuny.

Autor: Carolina Valverde .

Título: Biodegradable Dasatinib nanoparticles for the treatment of ocular angiogenesis .

Tipo: Máster.

Universidad: Universidad de Barcelona.

Fecha: 26/11/2020.

Director: Antonio Camins Espuny.

Autor: Sandra López .

Título: Melatonin lipid nanoparticles for the treatment of glaucoma disease Master in Research, development and drug control.

Tipo: Máster.

Universidad: Universidad de Barcelona.

Fecha: 19/07/2020.

Director: Antonio Camins Espuny.



511 JOSÉ LUIS CANTERO LORENTE

Laboratorio de Neurociencia Funcional
Servicio Central de Investigación
en Neuroimagen
Universidad Pablo de Olavide
Ctra. de Utrera, Km. 1 · 41013 Sevilla (España)
Teléfono: 954 977433
E-mail: jlcanlor@upo.es



Investigador principal

Cantero Lorente, José Luis

Equipo de investigación

Atienza Ruiz, Mercedes. DOCTOR.

Crespo García, María Teresa. LICENCIADO.

Gil Néciga, Eulogio. LICENCIADO.

Rodríguez Peñuela, Sofía. TÉCNICO.



Resumen

En 2020, nuestro grupo de investigación ha continuado trabajando para establecer marcadores biológicos y de imagen cerebral capaces de detectar vulnerabilidad cerebral en personas mayores cognitivamente normales, con el objetivo de poder utilizarlos como pruebas de cribado en la población general. En el marco del proyecto SIGNAL, hemos demostrado que las atrofiás de los núcleos basales de Meynert, estructuras colinérgicas que muestran déficits durante el curso natural de la enfermedad de Alzheimer (EA), comienzan a ser evidentes en personas mayores asintomáticas en presencia de niveles anormales de tau fosforilado. Estas atrofiás se extienden por el septum medial y la banda diagonal de Broca en las fases preclínicas y prodrómicas de la EA (Cantero et al., 2020). Además, hemos investigado la relación entre los niveles de tau en plasma y los cambios cerebrales asociados al envejecimiento. Los resultados de este estudio han mostrado que el incremento de los niveles de tau en plasma se acompaña de disminuciones del consumo de glucosa cerebral que afectan a amplias regiones de la neocorteza, reducciones del grosor cortical en regiones del lóbulo temporal, y un deterioro subclínico de la memoria (Cantero et al., 2020). En esta dirección, hemos también observado que la disminución de la capacidad antioxidante total en sangre está asociada con una reducción del metabolismo del lóbulo temporal y otros factores relacionados con el envejecimiento acelerado, como el incremento de los niveles de homocisteína, la presencia de quejas subjetivas de memoria y una menor frecuencia de actividad física (Palomar-Bonet et al., 2020). En conjunto, estos resultados sugieren que los niveles de tau y la capacidad antioxidante total en sangre son capaces de detectar vulnerabilidad cerebral durante el envejecimiento, aspecto que podría ser de utilidad como prueba de cribado en la población general. En colaboración con el grupo de la Dra. Eva Carro, hemos demostrado que los pacientes con deterioro cognitivo leve y EA muestran una reducción de los niveles de lactoferrina en saliva en comparación con el grupo control y con pacientes diagnosticados con demencia fronto-temporal (Gonzalez-Sanchez et al., 2020). Este trabajo refuerza el papel de la lactoferrina en saliva

como un biomarcador de la EA potencialmente asociado con un deterioro del sistema inmune. Finalmente, hemos explorado el papel que juega el genotipo APOE4 en el deterioro de la memoria espacial en la población general. Nuestros resultados revelaron que los portadores del genotipo APOE4 mostraron un deterioro de la memoria espacial en situaciones en las que carecían de referencias para orientarse en el espacio. Además, el déficit de memoria espacial en los portadores de APOE4 se acompañó de disfunciones de la corteza entorrinal y de alteraciones estructurales de la corteza retrosplenial y cíngulo posterior, regiones involucradas en la red cerebral que controla la memoria espacial (Bierbrauer et al., 2020).



Palabras clave

Enfermedad de Alzheimer, envejecimiento, biomarcadores, neurodegeneración, marcadores de imagen cerebral.



Publicaciones 2020

Cantero JL, Atienza M, Lage C, Zaborszky L, Vilaplana E, Lopez-Garcia S et al. Atrophy of basal forebrain initiates with tau pathology in individuals at risk for Alzheimer's disease. *Cerebral Cortex* (New York, N.Y. : 1991). 2020. PMID: 31799623.

Baena D, Cantero JL, Fuentemilla L, Atienza M. Weakly encoded memories due to acute sleep restriction can be rescued after one night of recovery sleep. *Scientific Reports*. 2020;10(1):1449. PMID: 31996775.

Palomar-Bonet M, Atienza M, Cantero JL. Blood total antioxidant status is associated with cortical glucose uptake and factors related to accelerated aging. *Brain Structure & Function*. 2020;225(2):841-851. PMID: 32048020.

Cantero JL, Atienza M, Ramos-Cejudo J, Fossati S, Wisniewski T, Osorio RS. Plasma tau predicts cerebral vulnerability in aging. *Aging*. 2020;12(21):21004-21022. PMID: 33147571.

Bierbrauer A, Kunz L, Gomes CA, Luhmann M, Deuker L, Getzmann S et al. Unmasking selective path integration deficits in Alzheimer's disease risk carriers. *Science Advances*. 2020;6(35):eaba1394. PMID: 32923622.

González-Sánchez M, Bartolome F, Antequera D, Puertas-Martín V, González P, Gómez-Grande A et al. Decreased salivary lactoferrin levels are specific to Alzheimer's disease. *EBioMedicine*. 2020;57:102834. PMID: 32586758.



Proyectos de investigación 2020

Código: SAF2017-85310-R.

Título: Efectos de la concentración de beta amiloide cerebral sobre el sueño fisiológico en personas mayores sin deterioro cognitivo.

Investigador Principal: Jose Luis Cantero Lorente.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 511 - Cantero Lorente, José Luis.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Ministerio de Ciencia e Innovación.

Financiación: 99999 €. · **Duración:** 2018-2020.

Código: 0551_PSL_6_E.

Título: Evaluación de los niveles de proteínas de la enfermedad de Alzheimer y perfiles de microRNAs a partir de exosomas de plasma y saliva en personas mayores con deterioro cognitivo subjetivo.

Investigador Principal: José Luis Cantero Lorente.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 511 - Cantero Lorente, José Luis.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Fundación General CSIC.

Financiación: 24000 €. · **Duración:** 2020-2021.

Código: 0348_CIE_6_E POCTEP.

Título: Hacia un envejecimiento cognitivo exitoso: papel de la interacción entre los marcadores de resistencia cardiovascular, inflamación sistémica y reserva cognitiva.

Investigador Principal: Mercedes Atienza Ruiz.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 511 - Cantero Lorente, José Luis.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Fundación General CSIC.

Financiación: 33000 €. · **Duración:** 2018-2020.

Código: PSI2017-85311-P.

Título: La corteza prefrontal como posible mediador de la actividad física aguda y de la aptitud cardio-respiratoria sobre la memoria asociativa.

Investigador Principal: Mercedes Atienza Ruiz.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 511 - Cantero Lorente, José Luis.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Ministerio de Ciencia e Innovación.

Financiación: 100000 €. · **Duración:** 2018-2020



Tesis doctorales/Masters 2020

Autor: Lucía Reseco Calderón.

Título: Evaluación de los niveles de lactoferrina en saliva como biomarcador de la vulnerabilidad cerebral en el envejecimiento.

Tipo: Máster.

Universidad: Universidad Pablo de Olavide.

Fecha: 19/06/2020.

Director: José Luis Cantero Lorente.



502
EVA MARÍA
CARRO DÍAZ

Instituto de Investigación
Hospital 12 de Octubre.
Avda. de Córdoba s/n · 28041 Madrid
Teléfono: 913908765 · Fax: 913908544
Correo electrónico: carroeva@h12o.es



Investigador principal

Carro Díaz, Eva María

Equipo de investigación

Antequera Tienda, Desireé. TÉCNICO.

Bartolomé Robledo, Fernando. DOCTOR.

Benito León, Julián. DOCTOR.

Carrero Olivas, Laura. GRADUADO.

de la Cueva de Vicente, Macarena. LICENCIADO.

González Sánchez, Marta. LICENCIADO.

Hernández Gallego, Jesús. DOCTOR.

Herrero San Martín, Alejandro. LICENCIADO.

Llamas Velasco, Sara. LICENCIADO.

Molina Arjona, Jose Antonio. DOCTOR.

Pérez martínez, David Andrés. LICENCIADO.

Villarejo Galende, Alberto. DOCTOR.



Resumen

El trabajo realizado en 2020 puede agruparse en las siguientes líneas de investigación:

a) Investigación sobre factores de riesgo y biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer, con especial interés en el estudio de fluidos poco invasivos como la saliva o la sangre. Hemos publicado un artículo en el que describimos una reducción en los niveles salivales de lactoferrina en pacientes con Alzheimer en colaboración con el Dr. Valentín Fuster (CNIC). Estos estudios además han aportado nuevas evidencias sobre la implicación de mecanismos y respuestas inflamatorias a nivel central y periférico en la enfermedad de Alzheimer.

b) Investigación preclínica relacionada con la búsqueda de nuevas dianas terapéuticas y diseño de potenciales drogas utilizando modelos experimentales celulares y animales de la enfermedad de Alzheimer donde, en colaboración con el Dr. Hardy (UCL, London), hemos estudiado la toxicidad inducida por el A β a nivel de los plexos coroideos.

c) Estudios sobre patología molecular en la enfermedad de Alzheimer enfocados a esclarecer nuevos mecanismos fisiológicos implicados en esta patología, concretamente alteraciones del ciclo circadiano, en colaboración con la Dr. Santos (Univ. Beira Interior, Portugal) y alteraciones relacionadas con la obesidad y el síndrome metabólico, en colaboración con el Dr. Camins (Univ. Barcelona).

d) Con especial relevancia, durante este último año se han desarrollado, en colaboración con grupos de investigación nacionales e internacionales, diversos estudios con pacientes en los que se han puesto de manifiesto múltiples efectos neurológicos de la infección por COVID-19 los cuales serían causados por una respuesta inmune aberrante. Varios de estos trabajos han sido publicados en la revista *Neurology*.



Palabras clave

Alzheimer, biomarcadores, saliva, lactoferrina, alteraciones neurológicas y sistémicas, bioenergética, drogas terapéuticas, plexos coroideos.



Publicaciones 2020

Roy D, Ghosh R, Dubey S, Dubey MJ, Benito-León J, Kanti Ray B. Neurological and Neuropsychiatric Impacts of COVID-19 Pandemic. *The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques*. 2021;48(1):9-24. ePub 2020. PMID: 32753076.

Bermejo-Pareja F, Del Ser T, Valentí M, de la Fuente M, Bartolome F, Carro E. Salivary lactoferrin as biomarker for Alzheimer's disease: Brain-immunity interactions. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*. 2020;16(8):1196-1204. PMID: 32543760.

Rubio-Fernandez M, Pascual C, Bartolome F, Antequera D, de la Cueva M, Castro N et al. Endothelial-specific deficiency of megalin in the brain protects mice against high-fat diet challenge. *Journal of neuroinflammation*. 2020;17(1):22. PMID: 31937343.

González-Sánchez M, Bartolome F, Antequera D, Puertas-Martín V, González P, Gómez-Grande A et al. Decreased salivary lactoferrin levels are specific to Alzheimer's disease. *EBioMedicine*. 2020;57:102834. PMID: 32586758.

González-Sánchez M, Jiménez J, Narváez A, Antequera D, Llamas-Velasco S, Martín AH et al. Kynurenic Acid Levels are Increased in the CSF of Alzheimer's Disease Patients. *Biomolecules*. 2020;10(4). PMID: 32276479.

Krzyzanowska A, de la Cueva M, Pascual C, Spuch C, Hardy J, Abramov AY et al. Annexin A5 prevents amyloid- β -induced toxicity in choroid plexus: implication for Alzheimer's disease. *Scientific reports*. 2020;10(1):9391. PMID: 32523019.

Villarejo-Galende A, González-Sánchez M, Blanco-Palmero VA, Llamas Velasco SL, Benito-León J. Non-steroidal anti-inflammatory drugs as candidates for the prevention or treatment of Alzheimer's disease: Do they still have a role?. *Current Alzheimer research*. 2020. PMID: 33245273.

Herrero San Martin A, Parra Serrano J, Diaz Cambriles T, Arias Arias EM, Muñoz Méndez J, Del Yerro Álvarez MJ et al. Sleep characteristics in health workers exposed to the COVID-19 pandemic. *Sleep medicine*. 2020;75:388-394. PMID: 32950884.

Bermejo-Pareja F, Contador I, Del Ser T, Olazarán J, Llamas-Velasco S, Vega S et al. Predementia constructs: Mild cognitive impairment or mild neurocognitive disorder? A narrative review. *International journal of geriatric psychiatry*. 2020. PMID: 33340379.

Herrero-San Martín A, Villarejo-Galende A. [Trajan's decision: a neurological point of view]. *Revista de neurología*. 2020;70(7):264-268. PMID: 32182374.

Ghosh R, Chatterjee S, Dubey S, Pandit A, Ray BK, Benito-León J. Anti-Thyroid Peroxidase/Anti-Thyro-

globulin Antibody-Related Neurologic Disorder Responsive to Steroids Presenting with Pure Acute Onset Chorea. Tremor and other hyperkinetic movements (New York, N.Y.). 2020;10:19. PMID: 32775033.

Rábano-Suárez P, Bermejo-Guerrero L, Méndez-Guerrero A, Parra-Serrano J, Toledo-Alfocea D, Sánchez-Tejerina D et al. Generalized myoclonus in COVID-19. *Neurology*. 2020;95(6):e767-e772. PMID: 32439821.

Gutiérrez-Ortiz C, Méndez-Guerrero A, Rodrigo-Rey S, San Pedro-Murillo E, Bermejo-Guerrero L, Gordo-Mañas R et al. Miller Fisher syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology*. 2020;95(5):e601-e605. PMID: 32303650.

Nuñez-Borque E, González-Naranjo P, Bartolomé F, Alquézar C, Reinares-Sebastián A, Pérez C et al. Targeting Cannabinoid Receptor Activation and BACE-1 Activity Counteracts TgAPP Mice Memory Impairment and Alzheimer's Disease Lymphoblast Alterations. *Molecular neurobiology*. 2020. PMID: 31898159.

Martín-Jiménez P, Muñoz-García MI, Seoane D, Roca-Rodríguez L, García-Reyne A, Lalueza A et al. Cognitive Impairment Is a Common Comorbidity in Deceased COVID-19 Patients: A Hospital-Based Retrospective Cohort Study. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2020;78(4):1367-1372. PMID: 33074239.

Ghosh R, De K, Roy D, Mandal A, Biswas S, Biswas S et al. A case of area postrema variant of neuromyelitis optica spectrum disorder following SARS-CoV-2 infection. *Journal of neuroimmunology*. 2020;350:577439. PMID: 33333471.

Ghosh R, Dubey S, Ray BK, Purkait S, Pandit A, Benito-León J. Isolated opsoclonus heralding neuromyelitis optica spectrum disorder. *Journal of neuroimmunology*. 2020;348:577394. PMID: 32956950.

Ghosh R, Lahiri D, Dubey S, Ray BK, Benito-León J. Hallucinatory Palinopsia in COVID-19-Induced Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome. *Journal of neuro-ophthalmology : the official journal of the North American Neuro-Ophthalmology Society*. 2020;40(4):523-526. PMID: 32925476.

Ghosh R, Roy D, Sengupta S, Benito-León J. Autonomic dysfunction heralding acute motor axonal neuropathy in COVID-19. *Journal of neurovirology*. 2020;26(6):964-966. PMID: 32918164.

Ghosh R, Dubey S, Kanti Ray B, Chatterjee S, Benito-León J. COVID-19 Presenting With Thalamic Hemorrhage Unmasking Moyamoya Angiopathy. *The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques*. 2020;47(6):849-851. PMID: 32493536.

Benito-León J, León-Ruiz M. [Epidemiology of essential tremor]. *Revista de neurologia*. 2020;70(4):139-148. PMID: 32043536.

García-García-Patino R, Benito-León J, Mitchell AJ, Pastorino-Mellado D, García García R, Ladera-Fernández V et al. Memory and Executive Dysfunction Predict Complex Activities of Daily Living Impairment in Amnesic Multi-Domain Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2020;75(3):1061-1069. PMID: 32390622.

Dubey S, Ghosh R, Dubey MJ, Sengupta S, Benito-León J, Ray BK. Bilateral thalamic changes in anti-NMDAR encephalitis presenting with hemichorea and dystonia and acute transient psychotic disorder. *Journal of neuroimmunology*. 2020;347:577329. PMID: 32745805.

Méndez-Guerrero A, Martínez de Aragón A, López-Blanco R, Llamas-Velasco S. Teaching Video Neuroimages: Congenital mirror movements: A paradigmatic video case. *Neurology*. 2020;95(17):e2460-e2461. PMID: 32788241.

Moreno-García M, Arteché-López AR, Álvarez-Mora MI, Palma Milla C, Quesada Espinosa JF, Lezana Rosales JM et al. First patient with mosaic NOTCH3 gene pathogenic variant. Unrevealed mosaicisms and importance of their detection. *American journal of medical genetics. Part A*. 2020. PMID: 33305890.

López-Blanco R, Benito-León J, Hernández-Gallego J, Sánchez-Ferro Á. The Validation of Tremor-Cancelling Technologies Needs a Multidisciplinary Consensus Statement. *Tremor and other hyperkinetic movements (New York, N.Y.)*. 2020;10. PMID: 32149016.

Martínez-González L, Rodríguez-Cueto C, Cabezudo D, Bartolomé F, Andrés-Benito P, Ferrer I et al. Motor neuron preservation and decrease of in vivo TDP-43 phosphorylation by protein CK-1 δ kinase inhibitor treatment. *Scientific reports*. 2020;10(1):4449. PMID: 32157143.

Furtado A, Astaburuaga R, Costa A, Duarte AC, Gonçalves I, Cipolla-Neto J et al. The Rhythmicity of Clock Genes is Disrupted in the Choroid Plexus of the APP/PS1 Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2020;77(2):795-806. PMID: 32741824.

Agúndez JAG, García-Martín E, Rodríguez C, Benito-León J, Millán-Pascual J, Díaz-Sánchez M et al. Endothelial nitric oxide synthase (NOS3) rs2070744 polymorphism and risk for multiple sclerosis. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)*. 2020;127(8):1167-1175. PMID: 32449012.



Proyectos de investigación 2020

Código: B2017/BMD3700.

Título: BASES METABÓLICAS DE LA NEURODEGENERACIÓN.

Investigador Principal: José González Castaño.

Colaboración CIBERNED: Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 412 - Wandosell Jurado, Francisco; 111 - Iglesias Vacas, Teresa; 205 - Obeso Inchausti, José Ángel; 110 - Pérez Castillo, Ana María; 502 - Carro Díaz, Eva María; - ; 409 - Torres Alemán, Ignacio.

Tipo: Autonómico.

Agencia Financiadora: Comunidad de Madrid.

Financiación: 850000 €.

Duración: 2018-2021.

Agencia Financiadora: Fundación General CSIC.

Financiación: 24000 €. · **Duración:** 2020-2021.



413

JOAN XAVIER
COMELLA CARNICÉ

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

Tel.: 93 489 3807 · E-mail: joan.comella@vhir.org
Web: <http://www.vhir.org>



Investigador principal

Comella Carnice, Joan Xavier

Equipo de investigación

López Soriano, Joaquín. DOCTOR.

Martínez Escardó, Laura. LICENCIADO.

Martínez Sirés, Anna. LICENCIADO.

Solé Piñol, Montserrat. DOCTOR.



Resumen

El principal interés de nuestro grupo es caracterizar los mecanismos que regulan la muerte neuronal apoptótica inducida por receptores de muerte, y la relevancia funcional de los antagonistas intracelulares de estos receptores. Entre estos, nos interesan especialmente aquellos específicos de sistema nervioso, como FAIM-L, así como los partners moleculares con los que interaccionan. Nuestro principal objetivo sería la caracterización de estas proteínas en diferenciación y fisiología neuronales, y su papel en patologías, fundamentalmente enfermedades neurodegenerativas. El conocimiento de las bases moleculares de la acción de estos antagonistas de muerte y la activación por estos de las vías de muerte o supervivencia podrían ser relevantes para entender la etiología y abrir nuevas vías terapéuticas para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, como el Alzheimer.

Durante los últimos años, en colaboración con grupos de CIBERNED, hemos caracterizado el papel de FAIM-L en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer, tanto en modelos animales (APP/PS1) como en muestras de pacientes (Carriba et al., 2015). El último año hemos profundizando en estos estudios, mediante la caracterización del modelo knockout para Faim, con aproximaciones inmunohistoquímicas, electrofisiológicas y estudios de comportamiento, y actualmente estamos desarrollando un nuevo modelo animal sin expresión de FAIM-L por Crispr/Cas9.

Nuestro laboratorio ha caracterizado nuevos papeles fisiológicos para FAIM-L, observando que está implicado en el control de efectos no-apoptóticos de caspasas, como la degeneración axonal y "Long Term Depression", modulando los niveles de XIAP (Martínez-Mármol et al., 2016). Estos procesos de plasticidad sináptica están también alterados en enfermedades neurodegenerativas, posicionando a FAIM-L como un buen candidato para el tratamiento de la enfermedad.

Este último año hemos caracterizado la interacción de FAIM-L y XIAP con un partner proapoptótico, Siva-1, lo que permite explicar mejor el papel de FAIM-L en la fisiología neuronal. Hemos verificado que Siva-1, XIAP y FAIM-L interaccionan entre ellos, particularmente por ubiquitinización, y que Siva-1 regula la internalización de receptores GluA2, desempeñando un papel opuesto a FAIM-L y XIAP sobre funciones apoptóticas y no-apoptóticas de caspasa-3 (Coccia et al., 2020). Esto dibuja un nuevo esquema regulatorio de las funciones de caspasa-3 mucho más complejo, con potenciales implicaciones en enfermedades neurodegenerativas. En la actualidad estamos validando interacciones de FAIM-L con otras proteínas importantes para la enfermedad de Alzheimer.

Recientemente también hemos descrito la regulación post-transcripcional del gen de faim a través de distintos microRNAs, mediante la búsqueda previa in-silico de miRNAs alterados en pacientes de Alzheimer. Tres de ellos han resultado reguladores directos de su expresión (Coccia et al., 2020). Esto abre nuevas vías para explorar nuevas aproximaciones terapéuticas para esta enfermedad.

Actualmente estamos estudiando la función de FAIM-L en la retinopatía diabética, enfermedad correlacionada con el riesgo de sufrir demencias neurodegenerativas, así como de los mecanismos moleculares comunes entre neurodegeneración retiniana y cerebral en el contexto de diabetes y Alzheimer, investigación que se enmarca en el contexto de un proyecto europeo H2020. En un modelo FAIM-knockout hemos visto una importante degeneración retiniana (manuscrito en preparación).

Nuestras principales líneas de investigación actuales son:

1. Estudiar la función de FAIM-L en modelos in vitro e in vivo de la enfermedad de Alzheimer, y su relación con TNF y sus vías de señalización, así como en la interacción neurona/glia.
2. Caracterizar nuevos partners funcionales de FAIM-L, y sus implicaciones en la fisiología neuronal (plasticidad neuronal) y enfermedades neurodegenerativas (apoptosis neuronal, degeneración sináptica).
3. Estudiar el control de la expresión de FAIM-L en situaciones fisiológicas y patológicas (microRNAs, transcripción, splicing).
4. Estudiar el papel de FAIM-L en retina, y su asociación con la neurodegeneración asociada a la diabetes de tipo II, como proxy de la neurodegeneración de la enfermedad de Alzheimer.



Palabras clave

Alzheimer, neuroinflamación, plasticidad sináptica, receptores de muerte, FAIM, TNF, caspasas.



Publicaciones 2020

Giralt A, Brito V, Pardo M, Rubio SE, Marion-Poll L, Martín-Ibáñez R et al. Helios modulates the maturation of a CA1 neuronal subpopulation required for spatial memory formation. *Experimental neurology*. 2020;323:113095. PMID: 31712124.

Coccia E, Planells-Ferrer L, Badillos-Rodríguez R, Pascual M, Segura MF, Fernández-Hernández R et al. SIVA-1 regulates apoptosis and synaptic function by modulating XIAP interaction with the death receptor antagonist FAIM-L. *Cell death & disease*. 2020;11(2):82. PMID: 32015347.

Coccia E, Masanas M, López-Soriano J, Segura MF, Comella JX, Pérez-García MJ. FAIM Is Regulated by MiR-206, MiR-1-3p and MiR-133b. *Frontiers in cell and developmental biology*. 2020;8:584606. PMID: 33425889.



Proyectos de investigación 2020

Código: PID2019-107286RB-I00.

Título: Papel del antagonista de receptores de muerte, FAIM-L, en la progresión de la enfermedad de Alzheimer.

Investigador Principal: Joan Xavier Comella.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 413 - Comella Carnice, Joan Xavier.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Ministerio de Ciencia e Innovación.

Financiación: 180000 €. · **Duración:** 2020-2022.



Tesis doctorales/Masters 2020

Autor: Elena Coccia.

Título: SIVA-1 role in neurons: A novel FAIM-L functional antagonist.

Tipo: Tesis.

Universidad: Universitat Autònoma de Barcelona.

Fecha: 08/07/2020.

Director: Joan Xavier Comella Carnice.



403

JAVIER DE FELIPE OROQUIETA

Laboratorio de Circuitos Corticales (CTB)
Universidad Politécnica de Madrid
Campus Montegancedo S/N
Pozuelo de Alarcón · 28223 Madrid

Instituto Cajal (CSIC)
Avenida Doctor Arce 37 · 28002 Madrid



Investigador principal

De Felipe Oroquieta, Javier

Equipo de investigación

Alonso Nanclares, Lidia. DOCTOR.

Alvarez Pérez, Maria del Carmen. TÉCNICO.

Benavides Piccione, Ruth. DOCTOR.

Blázquez Llorca, Lidia. DOCTOR.

Dominguez Alvaro, Marta. OTROS.

Fernaud Espinosa, Isabel. DOCTOR.

Flores Romero, Pilar. DOCTOR.

García Ramírez, Ana Isabel. TÉCNICO.

Kastanauskaite, Asta. DOCTOR.

Merchán Pérez, Ángel. DOCTOR.

Montero Crespo, Marta. LICENCIADO.

Muñoz Céspedes, Alberto. DOCTOR.

Regalado Reyes, Mari Carmen. OTROS.

Rodriguez Sanchez, José Rodrigo. LICENCIADO.

Sánchez Ponce, Diana. DOCTOR.

Tapia Gonzalez, Silvia. LICENCIADO.

Turégano López, Marta. LICENCIADO.

Valdés Lora, Lorena. TÉCNICO.



Resumen

Las dos líneas principales de investigación que hemos desarrollado son:

1. Análisis neuroquímico y microanatómico de la corteza cerebral (incluyendo la formación del hipocampo) 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 que tiene lugar en la enfermedad de Alzheimer.

2. Análisis neuroquímico y microanatómico de la corteza cerebral (incluyendo la formación del hipocampo) de pacientes con la enfermedad de Alzheimer. En particular, estamos realizando un análisis cuantitativo y cualitativo de los circuitos sinápticos (tecnología FIB/SEM) y características neuroquímicas de la corteza cerebral 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.



Palabras clave

Corteza cerebral, hipocampo, microorganización, circuitos neuronales, reconstrucciones 3D, microscopía electrónica, Alzheimer.



Publicaciones 2020

Gonzalez-Riano C, Tapia-González S, Perea G, González-Arias C, DeFelipe J, Barbas C. Metabolic Changes in Brain Slices over Time: a Multiplatform Metabolomics Approach. *Molecular neurobiology*. 2021. ePub 2020. PMID: 33651263.

Domínguez-Álvaro M, Montero-Crespo M, Blazquez-Llorca L, DeFelipe J, Alonso-Nanclares L. 3D Ultrastructural Study of Synapses in the Human Entorhinal Cortex. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*. 2021;31(1):410-425. ePub 2020. PMID: 32887978.

Tapia-González S, Insausti R, DeFelipe J. Differential expression of secretagogin immunostaining in the hippocampal formation and the entorhinal and perirhinal cortices of humans, rats, and mice. *The Journal of comparative neurology*. 2020;528(4):523-541. PMID: 31512254.

Montero-Crespo M, Domínguez-Álvaro M, Alonso-Nanclares L, DeFelipe J, Blazquez-Llorca L. Three-dimensional analysis of synaptic organization in the hippocampal CA1 field in Alzheimer's disease. *Brain : a journal of neurology*. 2020. PMID: 33324984.

Miguéns M, Selvas A, Gonzalez-Soriano J, Ambrosio E, Blazquez-Llorca L, Montero-Crespo M et al. 3D Synaptic Organization of the Rat CA1 and Alterations Induced by Cocaine Self-Administration. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*. 2020. PMID: 33253368.

Benavides-Piccione R, Regalado-Reyes M, Fernaud-Espinosa I, Kastanauskaite A, Tapia-González S, León-Espinosa G et al. Differential Structure of Hippocampal CA1 Pyramidal Neurons in the Human and Mouse. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*. 2020;30(2):730-752. PMID: 31268532.

Merino-Serrais P, Tapia-González S, DeFelipe J. Calbindin immunostaining in the CA1 hippocampal pyramidal cell layer of the human and mouse: A comparative study. *Journal of chemical neuroanatomy*. 2020;104:101745. PMID: 31945411.

Montero-Crespo M, Rondon-Carrillo P, Dominguez-Alvaro M, Alonso-Nanclares L, DeFelipe J, Blazquez-Llorca L. Three-dimensional synaptic organization of the human hippocampal CA1 field. *eLifesciences*. 2020;9:e57013. PMID: 32690133.

Kikuchi T, Gonzalez-Soriano J, Kastanauskaite A, Benavides-Piccione R, Merchan-Perez A, DeFelipe J et al. Volume Electron Microscopy Study of the Relationship Between Synapses and Astrocytes in the Developing Rat Somatosensory Cortex. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*. 2020;30(6):3800-3819. PMID: 31989178.

Santuy A, Tomás-Roca L, Rodríguez JR, González-Soriano J, Zhu F, Qiu Z et al. Estimation of the number of synapses in the hippocampus and brain-wide by volume electron microscopy and genetic labeling. *Scientific reports*. 2020;10(1):14014. PMID: 32814795.

Velasco I, Toharia P, Benavides-Piccione R, Fernaud-Espinosa I, Brito JP, Mata S et al. Neuronize v2: Bridging the Gap Between Existing Proprietary Tools to Optimize Neuroscientific Workflows. *Frontiers in neuroanatomy*. 2020;14:585793. PMID: 33192345.

Rodriguez-Moreno J, Porrero C, Rollenhagen A, Rubio-Teves M, Casas-Torremocha D, Yakoubi R et al.

Area-Specific Synapse Structure in Branched Posterior Nucleus Axons Reveals a New Level of Complexity in Thalamocortical Networks. *The Journal of neuroscience* : the official journal of the Society for Neuroscience. 2020;40(13):2663-2679. PMID: 32054677.



Proyectos de investigación 2020

Código: PN-PGC2018-094307-B-I00.

Título: Cellular and synaptic alterations of the cerebral cortex in Alzheimer´s disease.

Investigador Principal: Javier de Felipe.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 403 - De Felipe Oroquieta, Javier.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Ministerio de Ciencia e Innovación.

Financiación: €. · **Duración:** 2019-2021.

Código: 785907.

Título: HUMAN BRAIN PROJECT SGA2.

Investigador Principal: Javier de Felipe.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 403 - De Felipe Oroquieta, Javier.

Tipo: Europeo.

Agencia Financiadora: Comision Europea.

Financiación: €. · **Duración:** 2018-2020.

Código: 945539.

Título: HUMAN BRAIN PROJECT SGA3.

Investigador Principal: Javier de Felipe.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 403 - De Felipe Oroquieta, Javier.

Tipo: Europeo.

Agencia Financiadora: Comision Europea.

Financiación: €. 3 **Duración:** 2020-2023.



503

ISIDRO FERRER
ABIZANDA

Neuropatología, Servicio de Anatomía Patológica y Departamento de Patología y Terapéutica Experimental
Universidad de Barcelona. Calle Feixa Llarga sn,
08907 Hospitalet de Llobregat, Barcelona
Email: 8082ifa@gmail.com
Phone: 93 4035808



Investigador principal

Ferrer Abizanda, Isidro

Equipo de investigación

Andrés Benito, Pol. LICENCIADO.

Barrachina Castillo, Marta. DOCTOR.

Carmona Murillo, Margarita. TÉCNICO.

Díaz Lucena, Daniela del Valle. DOCTOR.

Jordán Pirla, Mónica. LICENCIADO.

Llorens Torres, Franc. DOCTOR.

López Pérez, Óscar. DOCTOR.

Povedadno Panadés, Mónica. LICENCIADO.

Villar Piqué, Anna. DOCTOR.



Resumen

El tema central ha sido el estudio de la capacidad de propagación de tau de homogenados cerebrales de enfermedades neurodegenerativas humanas inoculado en el hipocampo y en el cuerpo calloso de ratones con expresión normal de tau murino. Así mismo se ha estudiado la participación de los oligodendrocitos en algunas enfermedades neurodegenerativas humanas incluyendo la taupatia globular glial y la enfermedad de Alzheimer. Así mismo, se ha colaborado con distintos grupos de CIBERNED y externos en otros aspectos moleculares relacionados en enfermedades neurodegenerativas particularmente enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica y demencias frontotemporales. Otros estudios se han centrado en la identificación de biomarcadores.



Palabras clave

Enfermedades neurodegenerativas con agregados de proteínas anormales, neuropatología molecular, Alzheimer, sinucleinopatías, taupatías, enfermedades priónicas, biomarcadores.



Publicaciones 2020

Ferrer I, Andrés-Benito P, Zelaya MV, Aguirre MEE, Carmona M, Ausín K et al. Familial globular glial tauopathy linked to MAPT mutations: molecular neuropathology and seeding capacity of a prototypical mixed neuronal and glial tauopathy. *Acta neuropathologica*. 2020. PMID: 31907603.

Villar-Pique A, Zerr I, Llorens F. Cerebrospinal fluid neurogranin as a new player in prion disease diagnosis and prognosis. *Neural regeneration research*. 2020;15(5):861-862. PMID: 31719249.

Gazulla J, Ferrer I, Berciano J. Reader response: The underacknowledged PPA-ALS: A unique clinicopathologic subtype with strong heritability. *Neurology*. 2020;94(6):282-283. PMID: 32041843.

Candelise N, Schmitz M, Thüne K, Cramm M, Zafar S, Stoops E et al. Effect of the micro-environment on α -synuclein conversion and implication in seeded conversion assays. *Translational neurodegeneration*. 2020;9:5. PMID: 31988747.

Aso E, Andrés-Benito P, Grau-Escolano J, Caltana L, Brusco A, Sanz P et al. Cannabidiol-Enriched Extract Reduced the Cognitive Impairment but Not the Epileptic Seizures in a Lafora Disease Animal Model. *Cannabis and cannabinoid research*. 2020;5(2):150-163. PMID: 32656347.

Andrés-Benito P, Gelpi E, Jové M, Mota-Martorell N, Obis È, Portero-Otin M et al. Lipid alterations in human frontal cortex in ALS-FTLD-TDP43 proteinopathy spectrum are partly related to peroxisome impairment. *Neuropathology and applied neurobiology*. 2020. PMID: 33332650.

Ferrer I, Andrés-Benito P. White matter alterations in Alzheimer's disease without concomitant pathologies. *Neuropathology and applied neurobiology*. 2020;46(7):654-672. PMID: 32255227.

Andrés-Benito P, Povedano M, Domínguez R, Marco C, Colomina MJ, López-Pérez Ó et al. Increased C-X-C Motif Chemokine Ligand 12 Levels in Cerebrospinal Fluid as a Candidate Biomarker in Sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis. *International journal of molecular sciences*. 2020;21(22). PMID: 33213069.

López-Pérez Ó, Bernal-Martín M, Hernaiz A, Llorens F, Betancor M, Otero A et al. BAMBI and CHGA in Prion Diseases: Neuropathological Assessment and Potential Role as Disease Biomarkers. *Biomolecules*. 2020;10(5). PMID: 32370154.

Ferrer I, Andrés-Benito P, Sala-Jarque J, Gil V, Del Rio JA. Capacity for Seeding and Spreading of Argyrophilic Grain Disease in a Wild-Type Murine Model; Comparisons With Primary Age-Related Tauopathy. *Frontiers in molecular neuroscience*. 2020;13:101. PMID: 32670019.

Escaramis G, Hermann P, Schmitz M, Varges D, Santana I, Martí E et al. A new tetra-plex fluorimetric assay for the quantification of cerebrospinal fluid β -amyloid42, total-tau, phospho-tau and α -synuclein in the differential diagnosis of neurodegenerative dementia. *Journal of neurology*. 2020;267(9):2567-2581. PMID: 32372181.

López-Pérez Ó, Badiola JJ, Bolea R, Ferrer I, Llorens F, Martín-Burriel I. An Update on Autophagy in Prion Diseases. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*. 2020;8:975. PMID: 32984276.

Santpere G, Telford M, Andrés-Benito P, Navarro A, Ferrer I. The Presence of Human Herpesvirus 6 in the Brain in Health and Disease. *Biomolecules*. 2020;10(11). PMID: 33172107.

Llorens F, Hermann P, Villar-Piqué A, Diaz-Lucena D, Nägga K, Hansson O et al. Cerebrospinal fluid lipocalin 2 as a novel biomarker for the differential diagnosis of vascular dementia. *Nature communications*. 2020;11(1):619. PMID: 32001681.

Llorens F, Villar-Piqué A, Hermann P, Schmitz M, Calero O, Stehmann C et al. Diagnostic Accuracy of Prion Disease Biomarkers in Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob Disease. *Biomolecules*. 2020;10(2). PMID: 32059611.

Llorens F, Rübsamen N, Hermann P, Schmitz M, Villar-Piqué A, Goebel S et al. A prognostic model for overall survival in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*. 2020;16(10):1438-1447. PMID: 32614136.

Younas N, Zafar S, Shafiq M, Noor A, Siegert A, Arora AS et al. SFPQ and Tau: critical factors contributing to rapid progression of Alzheimer's disease. *Acta neuropathologica*. 2020;140(3):317-339. PMID: 32577828.

Krzyzanowska A, de la Cueva M, Pascual C, Spuch C, Hardy J, Abramov AY et al. Annexin A5 prevents amyloid- β -induced toxicity in choroid plexus: implication for Alzheimer's disease. *Scientific reports*. 2020;10(1):9391. PMID: 32523019.

Torres P, Andrés-Benito P, Fernández-Bernal A, Ricart M, Ayala V, Pamplona R et al. Selected cryptic exons accumulate in hippocampal cell nuclei in Alzheimer's disease with and without associated TDP-43 proteinopathy. *Brain : a journal of neurology*. 2020;143(3):e20. PMID: 32016361.

Sepúlveda-Falla D, Schmidt C, Hermann P, Zerr I, Podlesniy P, Llorens F et al. Cerebrospinal Fluid Mitochondrial DNA in Rapid and Slow Progressive Forms of Alzheimer's Disease. *International journal of molecular sciences*. 2020;21(17). PMID: 32878083.

Velasco R, Mercadal S, Vidal N, Alañá M, Barceló MI, Ibáñez-Juliá MJ et al. Diagnostic delay and outcome in immunocompetent patients with primary central nervous system lymphoma in Spain: a multicentric study. *Journal of neuro-oncology*. 2020;148(3):545-554. PMID: 32524392.

Lidón L, Urrea L, Llorens F, Gil V, Alvarez I, Diez-Fairen M et al. Disease-Specific Changes in Reelin Protein and mRNA in Neurodegenerative Diseases. *Cells*. 2020;9(5). PMID: 32438605.

Maes T, Mascaró C, Rotllant D, Lufino MMP, Estiarte A, Guibourt N et al. Modulation of KDM1A with vafidemstat rescues memory deficit and behavioral alterations. *PLoS one*. 2020;15(5):e0233468. PMID: 32469975.

Martínez-González L, Rodríguez-Cueto C, Cabezudo D, Bartolomé F, Andrés-Benito P, Ferrer I et al. Motor neuron preservation and decrease of in vivo TDP-43 phosphorylation by protein CK-1 δ kinase inhibitor treatment. *Scientific reports*. 2020;10(1):4449. PMID: 32157143.

Del Rio JA, Ferrer I. Potential of microfluids and lab-on-chip platforms to improve understanding of "prion-like" protein assembly and behavior. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*. 2020;8:570692. PMID: 33015021.

Larramona-Arcas R, González-Arias C, Perea G, Gutiérrez A, Vitorica J, García-Barrera T et al. Sex-dependent calcium hyperactivity due to lysosomal-related dysfunction in astrocytes from APOE4 versus APOE3 gene targeted replacement mice. *Molecular neurodegeneration*. 2020;15(1):35. PMID: 32517777.

Vergara C, Lidón L, Ferrer I, Hernández F, Ávila J, Del Rio JA et al. Tau Protein as a New Regulator of Cellular Prion Protein Transcription. *Molecular neurobiology*. 2020;57(10):4170-4186. PMID: 32683652.

Gavín R, Lidón L, Ferrer I, Del Río JA. The Quest for Cellular Prion Protein Functions in the Aged and Neurodegenerating Brain. *Cells*. 2020;9(3). PMID: 32131451.

Pérez-Areales FJ, Garrido M, Aso E, Bartolini M, De Simone A, Espargaró A et al. Centrally Active Multi-target Anti-Alzheimer Agents Derived from the Antioxidant Lead CR-6. *Journal of medicinal chemistry*. 2020;63(17):9360-9390. PMID: 32706255.

Fourcade S, Goicoechea L, Parameswaran J, Schlüter A, Launay N, Ruiz M et al. High-dose biotin restores redox balance, energy and lipid homeostasis, and axonal health in a model of adrenoleukodystrophy. *Brain pathology (Zurich, Switzerland)*. 2020;30(5):945-963. PMID: 32511826.

Duarte AC, Santos J, Costa AR, Ferreira CL, Tomás J, Quintela T et al. Bitter taste receptors profiling in the human blood-cerebrospinal fluid-barrier. *Biochemical pharmacology*. 2020;177:113954. PMID: 32251676.

- Lachén-Montes M, Mendizuri N, Ausín K, Andrés-Benito P, Ferrer I, Fernández-Irigoyen J et al. Amyotrophic Lateral Sclerosis Is Accompanied by Protein Derangements in the Olfactory Bulb-Tract Axis. *International journal of molecular sciences*. 2020;21(21). PMID: 33167591.
- Guijarro IM, Garcés M, Marín B, Otero A, Barrio T, Badiola JJ et al. Assessment of Glial Activation Response in the Progress of Natural Scrapie after Chronic Dexamethasone Treatment. *International journal of molecular sciences*. 2020;21(9). PMID: 32370224.
- Jové M, Pradas I, Mota-Martorell N, Cabré R, Ayala V, Ferrer I et al. Succination of Protein Thiols in Human Brain Aging. *Frontiers in aging neuroscience*. 2020;12:52. PMID: 32210786.
- Del Cerro I, Martínez-Zalacaín I, Guinea-Izquierdo A, Gascón-Bayarri J, Viñas-Diez V, Urretavizcaya M et al. Locus coeruleus connectivity alterations in late-life major depressive disorder during a visual odd-ball task. *NeuroImage. Clinical*. 2020;28:102482. PMID: 33371943.
- Monti N, Cavallaro RA, Stoccoro A, Nicolía V, Scarpa S, Kovacs GG et al. CpG and non-CpG Presenilin1 methylation pattern in course of neurodevelopment and neurodegeneration is associated with gene expression in human and murine brain. *Epigenetics*. 2020;:1-19. PMID: 32019393.
- Lachén-Montes M, Mendizuri N, Ausín K, Pérez-Mediavilla A, Azkargorta M, Iloro I et al. Smelling the Dark Proteome: Functional Characterization of PITH Domain-Containing Protein 1 (C1orf128) in Olfactory Metabolism. *Journal of proteome research*. 2020;19(12):4826-4843. PMID: 33185454.
- Gerovska D, Irizar H, Otaegi D, Ferrer I, López de Munain A, Araúzo-Bravo MJ. Genealogy of the neurodegenerative diseases based on a meta-analysis of age-stratified incidence data. *Scientific reports*. 2020;10(1):18923. PMID: 33144621.
- Benseny-Cases N, Álvarez-Marimon E, Aso E, Carmona M, Klementieva O, Appelhans D et al. In situ structural characterization of early amyloid aggregates in Alzheimer's disease transgenic mice and *Octodon degus*. *Scientific reports*. 2020;10(1):5888. PMID: 32246090.
- Del Cerro I, Villarreal MF, Abulafia C, Duarte-Abritta B, Sánchez SM, Castro MN et al. Disrupted functional connectivity of the locus coeruleus in healthy adults with parental history of Alzheimer's disease. *Journal of psychiatric research*. 2020;123:81-88. PMID: 32044590.
- Zerr I, Cramm M, da Silva Correia SM, Zafar S, Schmitz M, Villar-Piqué A et al. Optimization of the Real-Time Quaking-Induced Conversion Assay for Prion Disease Diagnosis. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*. 2020;8:586890. PMID: 33330419.
- Gmitterová K, Gawinecka J, Varges D, Valkovič P, Zerr I, Llorens F. Cerebrospinal fluid markers analysis in the differential diagnosis of dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*. 2020;270(4):461-470. PMID: 30083957.
- Vidal-Domènech F, Riquelme G, Pinacho R, Rodríguez-Mias R, Vera A, Monje A et al. Calcium-binding proteins are altered in the cerebellum in schizophrenia. *PloS one*. 2020;15(7):e0230400. PMID: 32639965.
- Almeida-Santos D, Duarte AC, Gonçalves I, Ferreira CL, Ferrer I, Ishikawa H et al. Uptake in Human CP Cells via a Trace Amine-Associated Receptor 1 Dependent Pathway. *Journal of molecular neuroscience* : MN. 2020. PMID: 32816235.
- Arora AS, Zafar S, Latif U, Llorens F, Sabine M, Kumar P et al. The role of cellular prion protein in lipid metabolism in the liver. *Prion*. 2020;14(1):95-108. PMID: 32138593.



Proyectos de investigación 2020

Código: PI2018/02.

Título: Análisis celular y molecular de la siembra y progresión de tau en modelos animales y celulares de distintas taupatías humanas.

Investigador Principal: Isidro Ferrer.

Colaboración CIBERNED: Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 503 - Ferrer Abizanda, Isidro;114 - Del Río Fernández, José Antonio;401 - Ávila de Grado, Jesús.

Tipo: Intramural.

Agencia Financiadora: CIBERNED.

Financiación: 146000 €. · **Duración:** 2019-2020.

Código: LCF/PR/HR19/52160007.

Título: Modulation of Tau seeding and pathology in tauopathies by BBB-nanocarriers, epitope selective vaccination and ectoPrP Tau receptor bodies.

Investigador Principal: Jose A del Rio.

Colaboración CIBERNED: Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 503 - Ferrer Abizanda, Isidro;114 - Del Río Fernández, José Antonio.

Tipo: Privado.

Agencia Financiadora: Fundacio La Caixa.

Financiación: 294000 €. · **Duración:** 2019-2022.

Código: HR19-00452.

Título: Modulation of Tau seeding and pathology in tauopathies by BBB-nanocarriers, epitope selective vaccination and ectoPrP Tau receptor bodies.

Investigador Principal: Isidro Ferrer.

Colaboración CIBERNED: Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 503 - Ferrer Abizanda, Isidro;114 - Del Río Fernández, José Antonio.

Tipo: Privado.

Agencia Financiadora: Fundacio La Caixa.

Financiación: 312950 €. · **Duración:** 2019-2022.

Código: CIVP20S10653.

Título: Prion protein modulation and transcriptomic changes involved in the seeding and spreading of -synuclein from Multiple System Atrophy in murine models.

Investigador Principal: José Antonio del Río & Isidre ferrer.

Colaboración CIBERNED: Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 114 - Del Río Fernández, José Antonio;503 - Ferrer Abizanda, Isidro.

Tipo: Privado.

Agencia Financiadora: Fundación Ramón Areces.

Financiación: 154000 €. · **Duración:** 2020-2023.

Código: 201810-2017419.

Título: Cerebrospinal fluid Lipocalin 2 as a specific marker of vascular dementia.

Investigador Principal: Franc Llorens.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 503 - Ferrer Abizanda, Isidro.

Tipo: Internacional.

Agencia Financiadora: ADFF.

Financiación: 100000 €. · **Duración:** 2019-2021.

Código: PI19/00144.

Título: Development, validation and implementation of new fluid biomarker tests for neurodegenerative dementias. Role in diagnosis, prognosis and disease monitoring.

Investigador Principal: Franc Llorens.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 503 - Ferrer Abizanda, Isidro.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Instituto de Salud Carlos III.

Financiación: 185433 €. · **Duración:** 2020-2022.

Código: EPY0330001.

Título: Evaluation of the public health risk of atypical and emerging prions.

Investigador Principal: Franc Llorens.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 503 - Ferrer Abizanda, Isidro.

Tipo: Privado.

Agencia Financiadora: Fundacio La Marato de TV3.

Financiación: 120000 €. · **Duración:** 2019-2022.



415

ANTONIA
GUTIÉRREZ PÉREZ

Dpto. Biología Celular, Genética y Fisiología
(Área de Biología Celular)
Facultad de Ciencias, Universidad de Málaga
Campus de Teatinos, 29071, Málaga, Spain
Email: agutierrez@uma.es
Telf.: 952133344



Investigador principal

Gutiérrez Pérez, Antonia

Equipo de investigación

Aneiros Ferrer, Mercedes. TÉCNICO.

Baglietto Vargas, David. DOCTOR.

Dávila Cansino, José Carlos. DOCTOR.

Fernández Valenzuela, Juan José. LICENCIADO.

García León, Juan Antonio. DOCTOR.

Khan, Zafaruddin. DOCTOR.

Mejías Ortega, Marina. GRADUADO.

Moreno González, Inés. DOCTOR.

Núñez Díaz, Cristina. LICENCIADO.

Sánchez Mejías, Elisabeth. DOCTOR.

Sánchez Varo, Raquel María. DOCTOR.

Trujillo Estrada, Laura. DOCTOR.



Resumen

En 2020 nuestra actividad científica ha seguido centrada en estudiar mecanismos patogénicos, con especial interés la respuesta glial, en el contexto de las patologías beta-amiloide (Abeta) y tau de la enfermedad de Alzheimer (AD), y las potenciales dianas terapéuticas. En este sentido hemos analizado la contribución de la patología tau al proceso neuroinflamatorio y neurodegenerativo en modelos transgénicos. A nivel preclínico hemos demostrado que la estabilización de microtúbulos con epotilona-D en un modelo amiloideogénico reduce la patología sináptica/axonal y la pérdida neuronal en el hipocampo resultando en la mejora de la función cognitiva. La preservación del citoesqueleto y, la mejora del transporte axonal, no solo reduce los niveles de fosfo-tau sino que, y más importante, disminuye significativamente la patología Abeta incluyendo los niveles de oligómeros solubles tóxicos. Por tanto, los agentes estabilizadores de microtúbulos deben ser considerados como potenciales candidatos para modular el curso de la AD al actuar sobre ambas dianas, Abeta y tau. Por otro lado, y en colaboración con otros grupos CIBERNED y externos, hemos descrito que APOE4 induce en astrocitos un aumento de la excitabilidad del Ca²⁺ debido a desregulación de los lisosomas, alteración de los lípidos de membrana y distribución del colesterol intracelular. Por tanto, independientemente de las patologías A β y Tau, una alterada excitabilidad de los astrocitos dependiente del alelo APOE, género y lípidos, podría contribuir a una hiperactividad de los circuitos neuronales, lo que apoyaría el desarrollo de terapias dirigidas a los lisosomas para rescatar los

fenotipos APOE4 en los casos esporádicos de AD. Dentro de esta línea, y en colaboración con el Dr. Vitorica del CIBERNED, hemos estudiado la capacidad fagocítica de los astrocitos para eliminar y degradar sinapsis distróficas. Comprobamos que el Abeta oligomérico, pero no fosfo-tau, es el agente inductor de la fagocitosis disfuncional que exhiben los astrocitos reactivos. Por tanto, la potenciación o recuperación de la actividad fagocítica astrogliar puede ser una vía terapéutica novedosa para la AD. En relación con los astrocitos reactivos, hemos participado, junto con numerosos grupos destacados en este campo, en un artículo de consenso internacional que ha sido publicado en *Nature Neuroscience*. También, hemos colaborado en el estudio del efecto de la hipoxia sobre la activación microglial en el contexto de la patología amiloide, estudio que ha sido aceptado en la revista *Nature Aging*. Por último, hemos puesto a punto un método rápido y eficiente para la producción de oligodendrocitos (OPCs) humanos a partir de células madre pluripotentes para el estudio y tratamiento de enfermedades neurodegenerativas y desmielinizantes. Estas OPCs tienen capacidad para mielinizar neuronas tanto in vitro como in vivo. Este estudio ha sido publicado en la revista *Nature Protocols* y ha sido destacado con la imagen de la portada. Además de todo lo anterior, también hemos estado trabajando en otros proyectos centrados en el uso de modelos celulares humanos para estudiar la patología glial en la AD.



Palabras clave

Alzheimer, neuropatología, astrogliá, microglía, células madre pluripotentes, modelos transgénicos, pacientes, diana terapéutica.



Publicaciones 2020

Wu J, Carlock C, Shim J, Moreno-Gonzalez I, Glass W, Ross A et al. Requirement of brain interleukin33 for aquaporin4 expression in astrocytes and glymphatic drainage of abnormal tau. *Molecular psychiatry*. 2021. ePub 2020. PMID: 33432186.

Escartin C, Galea E, Lakatos A, O'Callaghan JP, Petzold GC, Serrano-Pozo A et al. Reactive astrocyte nomenclature, definitions, and future directions. *Nature neuroscience*. 2021. ePub 2020. PMID: 33589835.

Edwards G, Zhao J, Dash PK, Soto C, Moreno-Gonzalez I. Traumatic Brain Injury Induces Tau Aggregation and Spreading. *Journal of neurotrauma*. 2020;37(1):80-92. PMID: 31317824.

García-Leon JA, Caceres-Palomo L, Sanchez-Mejias E, Mejias-Ortega M, Nuñez-Díaz C, Fernández-Valenzuela JJ et al. Human Pluripotent Stem Cell-Derived Neural Cells as a Relevant Platform for Drug Screening in Alzheimer's Disease. *International journal of molecular sciences*. 2020;21(18). PMID: 32962164.

Moreno-Gonzalez I, Morales R, Baglietto-Vargas D, Sanchez-Varo R. Editorial: Risk Factors for Alzheimer's Disease. *Frontiers in aging neuroscience*. 2020;12:124. PMID: 32457597.

Fernández-Valenzuela JJ, Sánchez-Varo R, Muñoz-Castro C, De Castro V, Sánchez-Mejias E, Navarro V et al. Enhancing microtubule stabilization rescues cognitive deficits and ameliorates pathological phenotype in an amyloidogenic Alzheimer's disease model. *Scientific reports*. 2020;10(1):14776. PMID: 32901091.

Masmudi-Martín M, Navarro-Lobato I, López-Aranda MF, Browning PGF, Simón AM, López-Téllez JF et al. Reversal of Object Recognition Memory Deficit in Perirhinal Cortex-Lesioned Rats and Primates and in Rodent Models of Aging and Alzheimer's Diseases. *Neuroscience*. 2020. PMID: 32905841.

García-León JA, García-Díaz B, Eggermont K, Cáceres-Palomo L, Neyrinck K, Madeiro da Costa R et al. Generation of oligodendrocytes and establishment of an all-human myelinating platform from human pluripotent stem cells. *Nature Protocols*. 2020;15(11):3716-3744. PMID: 33097924.

Martini AC, Baglietto-Vargas D, Medeiros R, LaFerla FM. Reply to Peng and Zhao: Loss of endocytic protein TOM1 in Alzheimer's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2020;117(8):3917-3919. PMID: 32047040.

Sanchez-Mico MV, Jimenez S, Gomez-Arboledas A, Muñoz-Castro C, Romero-Molina C, Navarro V et al. Amyloid- β impairs the phagocytosis of dystrophic synapses by astrocytes in Alzheimer's disease. *Glia*. 2020. PMID: 33283891.

García-Bonilla M, Ojeda-Pérez B, García-Martín ML, Muñoz-Hernández MC, Vitorica J, Jiménez S et al. Neocortical tissue recovery in severe congenital obstructive hydrocephalus after intraventricular administration of bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Stem cell research & therapy*. 2020;11(1):121. PMID: 32183876.

Larramona-Arcas R, González-Arias C, Perea G, Gutiérrez A, Vitorica J, García-Barrera T et al. Sex-dependent calcium hyperactivity due to lysosomal-related dysfunction in astrocytes from APOE4 versus APOE3 gene targeted replacement mice. *Molecular neurodegeneration*. 2020;15(1):35. PMID: 32517777.

López de la Oliva AR, Campos-Sandoval JA, Gómez-García MC, Cardona C, Martín-Rufián M, Sialana FJ et al. Nuclear Translocation of Glutaminase GLS2 in Human Cancer Cells Associates with Proliferation Arrest and Differentiation. *Scientific reports*. 2020;10(1):2259. PMID: 32042057.



Proyectos de investigación 2020

Código: RED2018-102491-T.

Título: Aplicaciones terapéuticas de la neurociencia de sistemas en enfermedades del sistema nervioso central.

Investigador Principal: Elena Galea Rodríguez de Velesco.

Colaboración CIBERNED: Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 415 - Gutiérrez Pérez, Antonia;411 - Vitorica Ferrández, Francisco Javier.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Ministerio de Ciencia e Innovación.

Financiación: 20000 €. · **Duración:** 2019-2021.

Código: FIS PI18/01557.

Título: Descifrando la diversidad funcional de la respuesta microglial y astrogial en la enfermedad de Alzheimer: potencial patológico y terapéutico.

Investigador Principal: Antonia Gutiérrez Pérez.

Colaboración CIBERNED: Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 415 - Gutiérrez Pérez, Antonia;411 - Vitorica Ferrández, Francisco Javier.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Instituto de Salud Carlos III.

Financiación: 124630 €. · **Duración:** 2019-2021.

Código: P18-RT-2233.

Título: Astrogliopatía como mecanismo patogénico en la enfermedad de Alzheimer: nuevas opciones terapéuticas.

Investigador Principal: Antonia Gutiérrez Pérez.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 415 - Gutiérrez Pérez, Antonia.

Tipo: Autonómico.

Agencia Financiadora: Junta de Andalucía.

Financiación: 140352 €. · **Duración:** 2020-2022.

Código: RYC-2017-21879.

Título: Ayuda Ramón y Cajal.

Investigador Principal: Inés Moreno González.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 415 - Gutiérrez Pérez, Antonia.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Ministerio de Ciencia e Innovación.

Financiación: 308600 €. · **Duración:** 2019-2024.

Código: 27565 2018 NARSAD.

Título: Depression as risk factor for converting mild cognitive impairment into Alzheimer's disease.

Investigador Principal: Inés Moreno González.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 415 - Gutiérrez Pérez, Antonia.

Tipo: Internacional.

Agencia Financiadora: Brain and Behavior Research Foundation.

Financiación: 70000 €. · **Duración:** 2019-2021.

Código: UMA18-FEDERJA-211.

Título: Desregulación del sistema inmune innato cerebral y enfermedad de Alzheimer: nuevas dianas para futuras terapias.

Investigador Principal: Antonia Gutiérrez Pérez.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 415 - Gutiérrez Pérez, Antonia.

Tipo: Autonómico.

Agencia Financiadora: Junta de Andalucía.

Financiación: 49250 €. · **Duración:** 2019-2021.

Código: PID2019-107090RA-100.

Título: Diabetes y Alzheimer. Mecanismos moleculares de coagregación proteica.

Investigador Principal: Ines Moreno González.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 415 - Gutiérrez Pérez, Antonia.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Ministerio de Ciencia e Innovación.

Financiación: 142780 €. · **Duración:** 2020-2024.

Código: Grupo PAIDI CTS-950.

Título: Grupo Consolidado Junta Andalucía Ref. CTS-950.

Investigador Principal: Antonia Gutiérrez.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 415 - Gutiérrez Pérez, Antonia.

Tipo: Autonómico.

Agencia Financiadora: Junta de Andalucía.

Financiación: 40693 €. · **Duración:** 2017-2020.

Código: PI-0276-2018.

Título: Inmunidad innata cerebral y periférica en la enfermedad de Alzheimer: disección molecular de

nuevas vías patogénicas y potencial terapéutico.

Investigador Principal: Juan Antonio García León.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 415 - Gutiérrez Pérez, Antonia.

Tipo: Autonómico.

Agencia Financiadora: Junta de Andalucía.

Financiación: 60000 €. · **Duración:** 2019-2021.

Código: 2019 UTHealth-Rice Neuro Seed Grant.

Título: Photodynamic Treatment for Alzheimer's Disease based on Directed Amyloid Photooxidation.

Investigador Principal: Inés Moreno González.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 415 - Gutiérrez Pérez, Antonia.

Tipo: Internacional.

Agencia Financiadora: Rice University and UTHealth Houston.

Financiación: 60000 €. · **Duración:** 2019-2020.

Código: PID2019-108911RA-100.

Título: Propagación de la patología amiloidea en un modelo esporádico de Alzheimer. Descifrando nuevos mecanismos patogénicos y dianas terapéuticas.

Investigador Principal: David Baglietto Vargas.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 415 - Gutiérrez Pérez, Antonia.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Ministerio de Ciencia e Innovación.

Financiación: 166980 €. · **Duración:** 2020-2024.

Código: R21AG067311.

Título: Protective Role of Interleukin33 In Abnormal Neuronal Aging And Degeneration.

Investigador Principal: Inés Moreno González.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 415 - Gutiérrez Pérez, Antonia.

Tipo: Internacional.

Agencia Financiadora: NIH.

Financiación: 53391 €. · **Duración:** 2020-2022.

Código: 2018-51-93-JI.

Título: Stem cell-derived anti-inflammatory treatment for Alzheimer's disease.

Investigador Principal: Inés Moreno González.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 415 - Gutiérrez Pérez, Antonia.

Tipo: Internacional.

Agencia Financiadora: Texas Alzheimer's Council on Disease and Related Disorders.

Financiación: 220000 €. · **Duración:** 2018-2021.



Tesis doctorales/Masters 2020

Autor: Juan José Fernández Valenzuela.

Título: Contribución de la patología tau al proceso neuroinflamatorio y degenerativo en la enfermedad

de Alzheimer: Estudio en modelos animales transgénicos.

Tipo: Tesis.

Universidad: Universidad de Málaga.

Fecha: 03/12/2020.

Directores: Antonia Gutiérrez Pérez y Raquel Sánchez Varo

Autor: Jesús Sánchez Soler.

Título: Estudio ultraestructural del revestimiento glial perivascular en el hipocampo de un modelo murino de la enfermedad de Alzheimer.

Tipo: Máster.

Universidad: Universidad de Málaga.

Fecha: 06/07/2020.

Directores: José Carlos Dávila Cansino y Laura Trujillo Estrada



504
ALBERTO
LLEÓ BISA

Servicio de Neurología.
Hospital Santa Cruz y San Pablo
Calle Sant Antoni Maria Claret 167
08025 Barcelona. España
Tel. +34 932 919 050 ext. 8232/8230
Fax: +34 935 565 602
E-mail: alleo@santpau.es



Investigador principal

Lleó BISA, Alberto

Equipo de investigación

Alcolea Rodriguez, Daniel Andrés. LICENCIADO.

Altuna Azkargorta, Miren. LICENCIADO.

Barroeta Espar, Isabel. LICENCIADO.

Bejanin, Alexandre. DOCTOR.

Belbin, Olivia. DOCTOR.

Blesa González, Rafael. DOCTOR.

Carmona Iragui, María. LICENCIADO.

Cervantes González, Alba. LICENCIADO.

Clarimón Echavarría, Jordi. LICENCIADO.

Dols Icardo, Oriol. LICENCIADO.

El Bounasri El Bennadi, Shaimaa. TÉCNICO.

Estellés Pals, María Teresa. LICENCIADO.

Ferrer Raventos, Paula. LICENCIADO.

Forteza Ormaechea, Juan. LICENCIADO.

Illán Gala, Ignacio. LICENCIADO.

Montal Blancafort, Victor. OTROS.

Muñoz Llahuna, Laia. GRADUADO.

Nuñez Llaves, Raúl. TÉCNICO.

Pegueroles Monllau, Jordi. OTROS.

Querol Vilaseca, Marta. LICENCIADO.

Ribosa i Nogué, Roser. LICENCIADO.

Sala Matavera, Isabel. DOCTOR.

Sánchez Saudinós, María Belen. LICENCIADO.

Santos Santos, Miguel Ángel. LICENCIADO.

Sirisi Dolcet, Sonia. LICENCIADO.

Subirana Castillo, Andrea. LICENCIADO.

Torres Alcalá, Soraya. TÉCNICO.

Valldeneu Castells, Silvia. OTROS.

Videla Toro, Laura. LICENCIADO.



Resumen

En 2020 nuestra actividad científica ha seguido centrada en estudiar mecanismos patogénicos, con especial interés la respuesta glial, en el contexto de las patologías beta-amiloide (Abeta) y tau de la enfermedad de Alzheimer (AD), y las potenciales dianas terapéuticas. En este sentido hemos analizado la contribución de la patología tau al proceso neuroinflamatorio y neurodegenerativo en modelos transgénicos. A nivel preclínico hemos demostrado que la estabilización de microtúbulos con epotilona-D en un modelo amiloidogénico reduce la patología sináptica/axonal y la pérdida neuronal en el hipocampo resultando en la

mejora de la función cognitiva. La preservación del citoesqueleto y, la mejora del transporte axonal, no solo reduce los niveles de fosfo-tau sino que, y más importante, disminuye significativamente la patología Abeta incluyendo los niveles de oligómeros solubles tóxicos. Por tanto, los agentes estabilizadores de microtúbulos deben ser considerados como potenciales candidatos para modular el curso de la AD al actuar sobre ambas dianas, Abeta y tau. Por otro lado, y en colaboración con otros grupos CIBERNED y externos, hemos descrito que APOE4 induce en astrocitos un aumento de la excitabilidad del Ca²⁺ debido a desregulación de los lisosomas, alteración de los lípidos de membrana y distribución del colesterol intracelular. Por tanto, independientemente de las patologías A β y Tau, una alterada excitabilidad de los astrocitos dependiente del alelo APOE, género y lípidos, podría contribuir a una hiperactividad de los circuitos neuronales, lo que apoyaría el desarrollo de terapias dirigidas a los lisosomas para rescatar los



Palabras clave

Alzheimer, síndrome de Down, demencia, líquido cefalorraquídeo, plasma, amiloide, neuroimagen, biomarcadores



Publicaciones 2020

Van Waalwijk van Doorn LJC, Ghafoorian M, van Leijsen EMC, Claassen JAHR, Arighi A, Bozzali M et al. White Matter Hyperintensities Are No Major Confounder for Alzheimer's Disease Cerebrospinal Fluid Biomarkers. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2021;79(1):163-175. ePub 2020. PMID: 33252070.

Cantero JL, Atienza M, Lage C, Zaborszky L, Vilaplana E, Lopez-Garcia S et al. Atrophy of basal forebrain initiates with tau pathology in individuals at risk for Alzheimer's disease. *Cerebral Cortex (New York, N.Y. : 1991)*. 2020. PMID: 31799623.

Guelfi S, D'Sa K, Botía JA, Vandrovцова J, Reynolds RH, Zhang D et al. Regulatory sites for splicing in human basal ganglia are enriched for disease-relevant information. *Nature communications*. 2020;11(1):1041. PMID: 32098967.

Iwaki H, Blauwendraat C, Makarios MB, Bandrés-Ciga S, Leonard HL, Gibbs JR et al. Penetrance of Parkinson's Disease in LRRK2 p.G2019S Carriers Is Modified by a Polygenic Risk Score. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2020. PMID: 31958187.

Faura J, Bustamante A, Penalba A, Giralto D, Simats A, Martínez-Sáez E et al. CCL23: A Chemokine Associated with Progression from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2020. PMID: 31958084.

Forte J, Vilaplana E, Carmona-Iragui M, Benejam B, Videla L, Barroeta I et al. Clinical and biomarker changes of Alzheimer's disease in adults with Down syndrome: a cross-sectional study. *Lancet (London, England)*. 2020;395(10242):1988-1997. PMID: 32593336.

Montal V, Vilaplana E, Pegueroles J, Bejanin A, Alcolea D, Carmona-Iragui M et al. Biphasic cortical macro- and microstructural changes in autosomal dominant Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*. 2020. PMID: 33196147.

Xiao MF, Xu D, Pegueroles J, Benejam B, Fernández S, Nuñez-Llaves R et al. Cerebrospinal fluid profile of NPTX2 supports role of Alzheimer's disease-related inhibitory circuit dysfunction in adults with Down syndrome. *Molecular neurodegeneration*. 2020;15(1):46. PMID: 32807227.

Clarimón J. Genetic-environmental factors finally assessed together in Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2020;91(10):1030. PMID: 32934106.

Sirisi S, López-Pernas G, Muñoz L, Molina-Porcel L, Turón-Sans J, Rojas-García R et al. Motor cortex transcriptome reveals microglial key events in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation*. 2020;7(5). PMID: 32669313.

Clarimon J, Moreno-Grau S, Cervera-Carles L, Dols-Icardo O, Sánchez-Juan P, Ruiz A. Genetic architecture of neurodegenerative dementias. *Neuropharmacology*. 2020;168:108014. PMID: 32097768.

Benejam B, Videla L, Vilaplana E, Barroeta I, Carmona-Iragui M, Altuna M et al. Diagnosis of prodromal and Alzheimer's disease dementia in adults with Down syndrome using neuropsychological tests. *Alzheimer's & dementia (Amsterdam, Netherlands)*. 2020;12(1):e12047. PMID: 32613076.

Cervera-Carles L, Molina-Porcel L, Cervantes-Gonzalez A, Muñoz-Llahuna L, Dols-Icardo O, Alcolea D et al. Assessing circular RNAs in Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration. *Neurobiology of aging*. 2020;92:7-11. PMID: 32335360.

Delaby C, Carmona-Iragui M, Santos-Santos M, Turon-Sans J, Muñoz L, Benejam B et al. Differential levels of Neurofilament Light protein in cerebrospinal fluid in patients with a wide range of neurodegenerative disorders. *Scientific reports*. 2020;10(1):9161. PMID: 32514050.

Pegueroles J, Pané A, Vilaplana E, Montal V, Bejanin A, Videla L et al. Obesity impacts brain metabolism and structure independently of amyloid and tau pathology in healthy elderly. *Alzheimer's & dementia (Amsterdam, Netherlands)*. 2020;12(1):e12052. PMID: 32743041.

de Luna N, Turón-Sans J, Cortés-Vicente E, Martínez-Roman L, Sánchez-Saudinós MB, Subirana A et al. Cortical microstructure in the amyotrophic lateral sclerosis-frontotemporal dementia continuum. *Neurology*. 2020;95(18):e2565-e2576. PMID: 32913016.

Karydas A, Staffaroni AM, Zetterberg H, Sivasankaran R, Grinberg LT, Spina S et al. Plasma tau and neurofilament light in frontotemporal lobar degeneration and Alzheimer's disease. *Neurology*. 2020. PMID: 33199433.

Belbin O, Lehmann S, Sabidó E, Hirtz C. Editorial: Proteomics as a Tool for Biomarker and Drug Target Discovery: Improving the Diagnosis and Treatment of Neurodegenerative Diseases. *Frontiers in aging neuroscience*. 2020;12:232. PMID: 33324192.

Lawingco T, Chaudhury S, Brookes KJ, Guetta-Baranes T, Guerreiro R, Bras J et al. Genetic variants in glutamate-, A β -, and tau-related pathways determine polygenic risk for Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*. 2020. PMID: 33303219.

Rodriguez-Vieitez E, Ferreira D, Almkvist O, Wall A, Westman E, Graff C et al. Cortical microstructural correlates of astrogliosis in autosomal-dominant Alzheimer disease. *Neurology*. 2020;94(19):e2026-e2036. PMID: 32291295.

Rafii MS, Ances BM, Schupf N, Krinsky-McHale SJ, Mapstone M, Silverman W et al. The AT(N) framework for Alzheimer's disease in adults with Down syndrome. *Alzheimer's & dementia (Amsterdam, Netherlands)*. 2020;12(1):e12062. PMID: 33134477.

Snyder HM, Bain LJ, Brickman AM, Carrillo MC, Esbensen AJ, Espinosa JM et al. Further understanding the connection between Alzheimer's disease and Down syndrome. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*. 2020;16(7):1065-1077. PMID: 32544310.

Pentz R, Iulita MF, Ducatenzeiler A, Videla L, Benejam B, Iragui MC et al. Nerve growth factor (NGF) pathway biomarkers in Down syndrome prior to and after the onset of clinical Alzheimer's disease: A paired CSF and plasma study. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*. 2020. PMID: 33226181.

Hauser WA, Schmolck H, Lleo A. Dementia and epilepsy: Not a one-way street. *Neurology*. 2020;95(24):1074-1075. PMID: 33097601.

- Tort-Merino A, Laine M, Valech N, Olives J, León M, Eca-Torres M et al. Accelerated long-term forgetting over three months in asymptomatic APOE [4 carriers. PMID: 33369208.
- Krzyzanowska A, de la Cueva M, Pascual C, Spuch C, Hardy J, Abramov AY et al. Annexin A5 prevents amyloid- β -induced toxicity in choroid plexus: implication for Alzheimer's disease. *Scientific reports*. 2020;10(1):9391. PMID: 32523019.
- Konijnenberg E, Tijms BM, Gobom J, Dobricic V, Bos I, Vos S et al. APOE ϵ 4 genotype-dependent cerebrospinal fluid proteomic signatures in Alzheimer's disease. *Alzheimer's research & therapy*. 2020;12(1):65. PMID: 32460813.
- Costa B, Manzoni C, Bernal-Quiros M, Kia DA, Aguilar M, Alvarez I et al. C9orf72, age at onset, and ancestry help discriminate behavioral from language variants in FTLD cohorts. *Neurology*. 2020;95(24):e3288-e3302. PMID: 32943482.
- Visser PJ, Reus LM, Gobom J, Jansen I, Dicks E, Tsolaki M et al. Cerebrospinal fluid total tau levels indicate aberrant neuronal plasticity in Alzheimer's disease. *medRxiv : the preprint server for health sciences*. 2020. PMID: 33173883.
- Martín-Aguilar L, Camps-Renom P, Lleixà C, Pascual-Goñi E, Díaz-Manera J, Rojas-García R et al. Serum neurofilament light chain predicts long-term prognosis in Guillain-Barré syndrome patients. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2020. PMID: 33154183.
- Shi L, Winchester LM, Liu BY, Killick R, Ribe EM, Westwood S et al. Dickkopf-1 Overexpression in vitro Nominates Candidate Blood Biomarkers Relating to Alzheimer's Disease Pathology. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2020;77(3):1353-1368. PMID: 32831200.
- Lidón L, Urrea L, Llorens F, Gil V, Alvarez I, Diez-Fairen M et al. Disease-Specific Changes in Reelin Protein and mRNA in Neurodegenerative Diseases. *Cells*. 2020;9(5). PMID: 32438605.
- López-García S, Calvo-Córdoba A, García-Martínez M, Fernández-Rodríguez A, Bravo-González M, Jiménez-Bonilla J et al. Distinctive Oculomotor Behaviors in Alzheimer's Disease and Frontotemporal Dementia. *Frontiers in aging neuroscience*. 2020;12:603790. PMID: 33613262.
- Pascual-Goñi E, Martínez-Domeño A, Rabella N, Tecame M, Gómez-Oliva C, Querol L et al. COVID-19-associated ophthalmoparesis and hypothalamic involvement. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation*. 2020;7(5). PMID: 32587102.
- Kamer AR, Craig RG, Niederman R, de Leon MJ, Fortea J. Periodontal disease as a possible cause for Alzheimer's disease. *Periodontology 2000*. 2020;83(1):242-271. PMID: 32385876.
- Hernandez I, Gelpi E, Molina-Porcel L, Bernal S, Rodríguez-Santiago B, Dols-Icardo O et al. Heterozygous APOE Christchurch in familial Alzheimer's disease without mutations in other Mendelian genes. *Neuropathology and applied neurobiology*. 2020. PMID: 33095930.
- Sampedro F, Stantonyonge N, Martínez-Horta S, Alcolea D, Lleó A, Muñoz L et al. Increased plasma neurofilament light chain levels in patients with type-1 diabetes with impaired awareness of hypoglycemia. *BMJ open diabetes research & care*. 2020;8(1). PMID: 32636221.
- González-Sánchez M, Jiménez J, Narváez A, Antequera D, Llamas-Velasco S, Martín AH et al. Kynurenic Acid Levels are Increased in the CSF of Alzheimer's Disease Patients. *Biomolecules*. 2020;10(4). PMID: 32276479.
- Tijms BM, Gobom J, Reus L, Jansen I, Hong S, Dobricic V et al. Pathophysiological subtypes of Alzheimer's disease based on cerebrospinal fluid proteomics. *Brain : a journal of neurology*. 2020;143(12):3776-3792. PMID: 33439986.
- López-Mora DA, Fernández León A, Lleó A, Blesa R, Camacho V. The Added Value of Tau-PET in the Assessment of Progressive Supranuclear Palsy. *Clinical nuclear medicine*. 2020;45(5):e239-e240. PMID: 32149810.
- Lehmann S, Dumurgier J, Ayrignac X, Marelli C, Alcolea D, Ormaechea JF et al. Cerebrospinal fluid A

beta 1-40 peptides increase in Alzheimer's disease and are highly correlated with phospho-tau in control individuals. *Alzheimer's research & therapy*. 2020;12(1):123. PMID: 33008460.

Hong S, Prokopenko D, Dobricic V, Kilpert F, Bos I, Vos SJB et al. Genome-wide association study of Alzheimer's disease CSF biomarkers in the EMIF-AD Multimodal Biomarker Discovery dataset. *Translational psychiatry*. 2020;10(1):403. PMID: 33223526.

Rosas I, Martínez C, Coto E, Clarimón J, Lleó A, Illán-Gala I et al. Genetic variation in APOE, GRN, and TP53 are phenotype modifiers in frontotemporal dementia. *Neurobiology of aging*. 2020. PMID: 32972771.

De Luna N, Turon-Sans J, Cortes-Vicente E, Carrasco-Rozas A, Gallardo E, Illa I et al. Downregulation of miR-335-5P in Amyotrophic Lateral Sclerosis Can Contribute to Neuronal Mitochondrial Dysfunction and Apoptosis. *Scientific reports*. 2020;10(1):4308. PMID: 32152380.

de Gonzalo-Calvo D, Barroeta I, Nan MN, Rives J, Garzón D, Carmona-Iragui M et al. Evaluation of biochemical and hematological parameters in adults with Down syndrome. *Scientific reports*. 2020;10(1):13755. PMID: 32792619.

Petersen ME, Rafii MS, Zhang F, Hall J, Julovich D, Ances BM et al. Plasma Total-Tau and Neurofilament Light Chain as Diagnostic Biomarkers of Alzheimer's Disease Dementia and Mild Cognitive Impairment in Adults with Down Syndrome. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2020. PMID: 33337378.

Westwood S, Baird AL, Anand SN, Nevado-Holgado AJ, Kormilitzin A, Shi L et al. Validation of Plasma Proteomic Biomarkers Relating to Brain Amyloid Burden in the EMIF-Alzheimer's Disease Multimodal Biomarker Discovery Cohort. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2020;74(1):213-225. PMID: 31985466.

Berthier ML, Dávila G, Torres-Prioris MJ, Moreno-Torres I, Postigo MJ, Fernández V et al. Developmental Dynamic Dysphasia: Are Bilateral Brain Abnormalities a Signature of Inefficient Neural Plasticity?. *Frontiers in human neuroscience*. 2020;14:73. PMID: 32265672.

Calabria M, Hernández M, Cattaneo G, Suades A, Serra M, Juncadella M et al. Active bilingualism delays the onset of mild cognitive impairment. *Neuropsychologia*. 2020;146:107528. PMID: 32540266.



Proyectos de investigación 2020

Código: PI19/00882.

Título: Afasia primaria progresiva: caracterización multimodal de los síntomas, fisiopatología y progresión.

Investigador Principal: Miguel Santos.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 504 - Lleó Bisa, Alberto.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Instituto de Salud Carlos III.

Financiación: 111320 €. · **Duración:** 2020-2022.

Código: PI17/01896 .

Título: Aplicación de Tomografía de Array (AT) para el estudio sistemático a gran escala del daño sináptico en las demencias neurodegenerativas.

Investigador Principal: Alberto Lleó.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 504 - Lleó Bisa, Alberto.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Instituto de Salud Carlos III.
Financiación: 93170 €. · **Duración:** 2018-2020.

Código: 1 R21 AG056974-01.
Título: Biological Correlates of Alzheimer in Down Syndrome.
Investigador Principal: Ann-Charlotte Granholm-Bentley.
Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.
Grupos CIBERNED: 504 - Lleó Bisa, Alberto.
Tipo: Internacional.
Agencia Financiadora: NIH.
Financiación: 20000 €. · **Duración:** 2017-2021.

Código: FI18/00275.
Título: Cambios longitudinales en la estructura y la función cerebral en el contínuum de la enfermedad de Alzheimer y Síndrome de Down.
Investigador Principal: Juan Fortea.
Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.
Grupos CIBERNED: 504 - Lleó Bisa, Alberto.
Tipo: Nacional.
Agencia Financiadora: Instituto de Salud Carlos III.
Financiación: 82400 €. · **Duración:** 2019-2022.

Código: 1R61AG066543 – 01.
Título: Clinical Trials to Prevent Alzheimer’s Disease in Down Syndrome.
Investigador Principal: Michael S. Rafii, Juan Fortea.
Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.
Grupos CIBERNED: 504 - Lleó Bisa, Alberto.
Tipo: Internacional.
Agencia Financiadora: NIH.
Financiación: 36067 €. · **Duración:** 2020-2024.

Código: JR18/00018.
Título: Contratos Juan Rodés 2018.
Investigador Principal: Juan Fortea.
Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.
Grupos CIBERNED: 504 - Lleó Bisa, Alberto.
Tipo: Nacional.
Agencia Financiadora: Instituto de Salud Carlos III.
Financiación: 135000 €. · **Duración:** 2019-2021.

Código: CD17/00055.
Título: Daño sináptico en la Demencia Frontotemporal.
Investigador Principal: Alberto Lleó.
Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.
Grupos CIBERNED: 504 - Lleó Bisa, Alberto.
Tipo: Nacional.
Agencia Financiadora: Instituto de Salud Carlos III.
Financiación: 80598 €. · **Duración:** 2018-2020.

Código: FUNDELA 2019.
Título: Descubrimiento de nuevos marcadores diagnósticos y pronósticos para la ELA. Fundació Espanyola per al Foment de la Investigació de l’Esclerosi Lateral Amiotròfica.
Investigador Principal: Jordi Clarimón.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.
Grupos CIBERNED: 504 - Lleó Bisa, Alberto.
Tipo: Privado.
Agencia Financiadora: FUNDELA.
Financiación: 30000 €. · **Duración:** 2019-2020.

Código: MJ-Fox-Synoligo-20180516-1.
Título: Development of prototype immunoassays on the SimoA Technology for quantification in biological samples of oligomeric forms of β -Synuclein using new antibody combinations (Acronym: SynOligo).
Investigador Principal: Hugo Vandirtelshela.
Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.
Grupos CIBERNED: 504 - Lleó Bisa, Alberto.
Tipo: Internacional.
Agencia Financiadora: Michael J. Fox Foundation.
Financiación: 175072 €. · **Duración:** 2018-2020.

Código: Discovery - NGF.
Título: Discovery of novel biomarkers signalling NGF metabolic dysfunction and early AD-dementia in Down syndrome.
Investigador Principal: María Florencia Iulita.
Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.
Grupos CIBERNED: 504 - Lleó Bisa, Alberto.
Tipo: Europeo.
Agencia Financiadora: Jerome Lejeune Fondation.
Financiación: 130000 €. · **Duración:** 2020-2021.

Código: GBHI_ALZ-18-543740.
Título: Domiciliary Alzheimer Visiting in Down syndrome.
Investigador Principal: Maria Carmona.
Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.
Grupos CIBERNED: 504 - Lleó Bisa, Alberto.
Tipo: Internacional.
Agencia Financiadora: Alzheimer's Association.
Financiación: 20974 €. · **Duración:** 2019-2020.

Código: 4560/6393 La caixa-Down Alzheimer.
Título: Down Alzheimer Barcelona Neuroimaging Initiative (DABNI).
Investigador Principal: Rafael Blesa.
Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.
Grupos CIBERNED: 504 - Lleó Bisa, Alberto.
Tipo: Privado.
Agencia Financiadora: Fundacio La Caixa.
Financiación: 870000 €. · **Duración:** 2017-2020.

Código: 2019 PROD 00088.
Título: Early PROgnostic markers FOr Neurodegenerative Diseases (e-PROFOUND).
Investigador Principal: Olivia Belbin.
Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.
Grupos CIBERNED: 504 - Lleó Bisa, Alberto.
Tipo: Europeo.
Agencia Financiadora: Comision Europea.
Financiación: 95215 €. · **Duración:** 2020-2022.

Código: PI18/00335.

Título: Estudio de biomarcadores bioquímicos y de imagen de angiopatía amiloide cerebral en el continuum de la enfermedad de Alzheimer esporádica y asociada al síndrome de Down.

Investigador Principal: Maria Carmona Iragui.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 504 - Lleó Bisa, Alberto.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Instituto de Salud Carlos III.

Financiación: 68970 €. · **Duración:** 2019-2021.

Código: PI18/00327.

Título: Estudio multimodal de Nuevos biomarcadores sinápticos en cohortes de la enfermedad de Alzheimer y la demencia frontotemporal.

Investigador Principal: Olivia Belbin.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 504 - Lleó Bisa, Alberto.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Instituto de Salud Carlos III.

Financiación: 102000 €. · **Duración:** 2019-2021.

Código: CPII18/00011.

Título: Estudio multimodal de Nuevos biomarcadores sinápticos en cohortes de la enfermedad de Alzheimer y la demencia frontotemporal". Contractes Miquel Servet II-2018.

Investigador Principal: Olivia Belbin.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 504 - Lleó Bisa, Alberto.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Instituto de Salud Carlos III.

Financiación: 91125 €. · **Duración:** 2019-2022.

Código: PI19/01512.

Título: Estudio pseudoexperimental sobre el efecto de la inflamación asociada a la obesidad sobre el sistema nervioso central y la enfermedad de Alzheimer.

Investigador Principal: Rafael Blesa.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 504 - Lleó Bisa, Alberto.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Instituto de Salud Carlos III.

Financiación: 232320 €. · **Duración:** 2020-2022.

Código: PI18/00326.

Título: Estudio transcriptómico de la demencia frontotemporal para la comprensión de sus bases moleculares e identificación de biomarcadores que reflejen su sustrato neuropatológico in vivo.

Investigador Principal: Jordi Clarimón.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 504 - Lleó Bisa, Alberto.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Instituto de Salud Carlos III.

Financiación: 112000 €. · **Duración:** 2019-2021.

Código: PI17/01019.

Título: Estudios longitudinales de RM magnética estructural, de difusión y funcional en la enfermedad de Alzheimer preclínica esporádica y asociada al síndrome de Down.

Investigador Principal: Juan Fortea.
Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.
Grupos CIBERNED: 504 - Lleó Bisa, Alberto.
Tipo: Nacional.
Agencia Financiadora: Instituto de Salud Carlos III.
Financiación: 153670 €. · **Duración:** 2018-2020.

Código: SLT006/17/00095.
Título: Estudios multimodales de resonancia magnética, tomografía de emisión de positrones y líquido cefalorraquídeo en la enfermedad de Alzheimer en el síndrome de Down.
Investigador Principal: Juan Fortea.
Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.
Grupos CIBERNED: 504 - Lleó Bisa, Alberto.
Tipo: Autonómico.
Agencia Financiadora: Generalitat de Catalunya.
Financiación: 98330 €. · **Duración:** 2018-2020.

Código: SLT002/16/00099.
Título: Evaluation and characterization of synaptic proteins as biomarkers for the synaptic damage related to AD.
Investigador Principal: Olivia Belbin.
Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.
Grupos CIBERNED: 504 - Lleó Bisa, Alberto.
Tipo: Autonómico.
Agencia Financiadora: Generalitat de Catalunya.
Financiación: 65109 €. · **Duración:** 2017-2020.

Código: R01AG061566.
Título: Exosomal Tau Pathology in Down Syndrome.
Investigador Principal: AC. Granholm / Juan Fortea: consultant.
Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.
Grupos CIBERNED: 504 - Lleó Bisa, Alberto.
Tipo: Internacional.
Agencia Financiadora: NIH.
Financiación: 10000 €. · **Duración:** 2018-2023.

Código: SGR 2017-9.
Título: Grup de recerca en demències: Sant Pau (Consolidated Group of Research 2017 SGR 547 "Generalitat de Catalunya").
Investigador Principal: Jordi Clarimon.
Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.
Grupos CIBERNED: 504 - Lleó Bisa, Alberto.
Tipo: Autonómico.
Agencia Financiadora: Generalitat de Catalunya.
Financiación: 35200 €. · **Duración:** 2018-2020.

Código: AFTD19-21.
Título: Identification of an RNA-based biomarker in FTD.
Investigador Principal: Oriol Dols Icardo.
Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.
Grupos CIBERNED: 504 - Lleó Bisa, Alberto.
Tipo: Internacional.

Agencia Financiadora: The Association for Frontotemporal Degeneration .
Financiación: 91172 €. · **Duración:** 2020-2021.

Código: 3RF1AG056850-NOT-OD-20-129.

Título: Impact of biological and sociodemographic risk factors related to COVID 19 in adults with DS. INCLUDE Supplement. (Supplement of the grant: The Role of Inflammation and NGF Dysfunction in the Evolution of Alzheimer Disease Pathology in Down Syndrome Revision).

Investigador Principal: J.Busciglio, J. Fortea.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 504 - Lleó Bisa, Alberto.

Tipo: Internacional.

Agencia Financiadora: NIH.

Financiación: 463427 €. · **Duración:** 2020-2021.

Código: PI17/00279.

Título: Inflamación hipotalámica en obesidad. Papel de la dieta y efectos de la cirugía bariátrica.

Investigador Principal: Amanda Gimenez.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 504 - Lleó Bisa, Alberto.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Instituto de Salud Carlos III.

Financiación: €. · **Duración:** 2018-2020.

Código: CA2018010.

Título: International Brain Bank for DS-related AD.

Investigador Principal: Ann-Charlotte Granholm-Bentley / Juan Fortea: colaborador.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 504 - Lleó Bisa, Alberto.

Tipo: Internacional.

Agencia Financiadora: BrightFocus Foundation.

Financiación: €. · **Duración:** 2017-2022.

Código: GBHI ALZ UK-21-720973.

Título: Microstructural changes in primary progressive aphasia.

Investigador Principal: Ignacio Illán.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 504 - Lleó Bisa, Alberto.

Tipo: Internacional.

Agencia Financiadora: GBHI.

Financiación: 20549 €. · **Duración:** 2020-2021.

Código: COEN5025.

Título: NANOSYN: Unravelling synaptic pathology in Alzheimers disease and Dementia with Lewy bodies using super-resolution microscopy (COEN-NANOSYN).

Investigador Principal: Alberto Lleó, Tara Spires-Jones .

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 504 - Lleó Bisa, Alberto.

Tipo: Intramural.

Agencia Financiadora: CIBERNED.

Financiación: 180000 €. · **Duración:** 2020-2022.

Código: IJCI-2017-32609.

Título: Neuroimagen multimodal para estudiar los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad de

Alzheimer y otras demencias neurodegenerativas. Subprograma Juan de la Cierva.

Investigador Principal: Juan Fortea.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 504 - Lleó Bisa, Alberto.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Ministerio de Ciencia e Innovación.

Financiación: 64000 €. · **Duración:** 2019-2021.

Código: 1R21AG064348-01.

Título: Novel Diffusion-Weighted MRI Assessment of Cortical Microstructural Changes and their Relationship to Amyloid, Tau and Cognition in Aging and Alzheimer's Disease.

Investigador Principal: Patrizia Vannini, Juan Fortea.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 504 - Lleó Bisa, Alberto.

Tipo: Internacional.

Agencia Financiadora: NIH.

Financiación: 9902 €. · **Duración:** 2019-2021.

Código: 201614 31.

Título: Pre-clinical Alzheimer's disease and Type 2 diabetes and obesity. Effects of bariatric surgery: a multimodal study .

Investigador Principal: Rafael Blesa, Amanda Jimenez .

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 504 - Lleó Bisa, Alberto.

Tipo: Privado.

Agencia Financiadora: Fundacio La Marato de TV3.

Financiación: 178375 €. · **Duración:** 2017-2020.

Código: 1941.

Título: ProNGF and NfL in neuron-derived extracellular vesicles: the gateway to blood biomarker discovery for Alzheimers disease prevention in Down syndrome.

Investigador Principal: María Florencia Iulita.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 504 - Lleó Bisa, Alberto.

Tipo: Europeo.

Agencia Financiadora: Jerome Lejeune Fondation.

Financiación: 40000 €. · **Duración:** 2020-2022.

Código: AC19/00103.

Título: Proteínas en sangre para la discriminación precoz de las demencias.

Investigador Principal: Alberto Lleó.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 504 - Lleó Bisa, Alberto.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Instituto de Salud Carlos III.

Financiación: 99825 €. · **Duración:** 2020-2022.

Código: 3RF1AG056850-01S1.

Título: The role of Inflammation and NGF Dysfunction in the Evolution of Alzheimer Disease Pathology in Down syndrome: Revision.

Investigador Principal: Juan Fortea; J.Busciglio.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 504 - Lleó Bisa, Alberto.

Tipo: Internacional.

Agencia Financiadora: NIH.

Financiación: 247507 €. · **Duración:** 2018-2022.

Código: 2018-3570, NIH-PA-16-161.

Título: The role of Inflammation and NGF Dysfunction in the Evolution of Alzheimer Disease Pathology in Down syndrome.

Investigador Principal: J.Busciglio / Juan Fortea.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 504 - Lleó Bisa, Alberto.

Tipo: Internacional.

Agencia Financiadora: NIH.

Financiación: 462800 €. · **Duración:** 2018-2022.

Código: PI18/00435.

Título: Utilidad diagnóstica de AB42 y AB42/40 en LCR y plasma para detectar amiloidosis cerebral y correlación con marcadores subrogados de producción de B-amiloide en enf. De Alzheimer.

Investigador Principal: Daniel Alcolea.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 504 - Lleó Bisa, Alberto.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Instituto de Salud Carlos III.

Financiación: 295240 €. · **Duración:** 2019-2021.



Tesis doctorales/Masters 2020

Autor: Natalia Valle.

Título: Role of neuron-derived extracellular vesicles as novel tools for biomarker discovery in Alzheimer's disease.

Tipo: Máster.

Universidad: Universitat Autònoma de Barcelona.

Fecha: 20/07/2020.

Director: Alberto Lleó Bisa.

Autor: Marta Querol.

Título: YKL-40 y neuroinflamación en la enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades Neurodegenerativas.

Tipo: Tesis.

Universidad: Universitat Autònoma de Barcelona.

Fecha: 10/12/2020.

Director: Alberto Lleó Bisa.

Autor: Eva Ferrer Subirana.

Título: Study of SH3TC1, ACBD7, PSRC1 and TLR2 as possible biomarkers for sporadic amyotrophic lateral sclerosis.

Tipo: Máster.

Universidad: Universitat Autònoma de Barcelona.

Fecha: 31/07/2020.

Director: Alberto Lleó Bisa.

Autor: Anna Gasà Roqué.

Título: Relevance of social behavior assessment by examiner in the behavioral variant of frontotemporal dementia: a cognitive and imaging study.

Tipo: Máster.

Universidad: Universitat Autònoma de Barcelona.

Fecha: 10/09/2020.

Director: Alberto Lleó Bisa.

Autor: Estrella Morenas.

Título: Estudio multimodal de biomarcadores en el contínuum demencia por cuerpos de Lewy – Enfermedad de Alzheimer.

Tipo: Tesis.

Universidad: Universitat Autònoma de Barcelona.

Fecha: 27/02/2020.

Director: Alberto Lleó Bisa.

Autor: Paula Ferrer Raventós.

Título: APP and APP-C99 accumulation in Alzheimer Disease.

Tipo: Máster.

Universidad: University of Amsterdam.

Fecha: 25/08/2020.

Director: Alberto Lleó Bisa.



404 CARLOS MATUTE ALMAU

Departamento de Neurociencias.
Facultad de Medicina y Odontología
Universidad of País Vasco
48940-Leioa, España
Tel: 94 6013244 · Fax: 94 6015055
E-mail: carlos.matute@ehu.es



Investigador principal

Matute Almu, Carlos

Equipo de investigación

Alberdi Alfonso, Elena. DOCTOR.

Ardaya Franco, María. GRADUADO.

Balantzategi Fernandez de Arroiabe, Uxue. GRADUADO.

Baraibar Sierra, Andrés Matero. DOCTOR.

Bayón Cordero, Laura. GRADUADO.

Bernal Chico, Ana. DOCTOR.

Capetillo González de Zárate, Estibaliz. DOCTOR.

Cavaliere, Fabio. DOCTOR.

Chara Ventura, Juan Carlos. DOCTOR.

Domercq García, María. DOCTOR.

Gaminde Blasco, Adhara Mikaela. GRADUADO.

Izagirre Urizar, Leire. GRADUADO.

Luchena Moreno, Celia. GRADUADO.

Manterola Juaristi, Andrea. LICENCIADO.

Martínez Páez, Zara. TÉCNICO.

Mato Santos, Susana. DOCTOR.

Montilla López, Alejandro. LICENCIADO.

Moreno García, Álvaro. OTROS.

Ortiz Sanz, Carolina. OTROS.

Palma Leiva, Ana Belén. LICENCIADO.

Pérez Cerdá, Fernando. DOCTOR.

Pérez Samartín, Alberto. DOCTOR.

Ramos González, Paula. OTROS.

Rodríguez Antigüedad Zarrantz, Alfredo. DOCTOR.

Ruiz Nuñez, Asier. DOCTOR.

Sánchez Gómez, María Victoria. DOCTOR.

Serrano Regal, María Paz. LICENCIADO.

Soria Lannes, Federico Nicolás. DOCTOR.

Verkhurstsky, Alexei. DOCTOR.

Zabala Olaizola, Alazne. LICENCIADO.

Zuazo Ibarra, Jone. GRADUADO.



Resumen

En el último año hemos continuado con el estudio de las alteraciones de la oligodendroglía y la vaina de mielina en el ratón transgénico APP/PS1/tau (3xTg-EA) y en autopsias de cerebros con EA y sus controles. En el 3xTg-EA observamos que la densidad de nuevos oligodendrocitos maduros aumenta, así como el grosor de la vaina de mielina lo que reduce la velocidad de conducción de los axones en el cuerpo caloso.

Por otra parte, los cerebros con EA mostraron un mayor grosor de la mielina en los estados iniciales de la enfermedad, mientras se reduce el número de axones mielínicos en estadios más avanzados. Estas alteraciones pueden contribuir a los déficits cognitivos propios de la EA.

También hemos caracterizado astrocitos humanos derivados de iPSCs obtenidas de pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) con la mutación LRRK2(G2019S), y de donantes sanos de edad similar. Los astrocitos con EP tienen menos expresión de S100B y GFAP, y son morfológicamente menos complejas. Además, tienen mitocondrias con morfología aberrante, producen menos ATP, tienen más glicólisis y un aumento en la producción de especies reactivas de oxígeno. Estos datos indican que los astrocitos de EP con la mutación LRRK2 (G2019S) pueden contribuir a la muerte neuronal al tener disminuido su soporte homeostático, mostrar más estrés oxidativo y tener disminuidas sus propiedades neuroprotectoras.

Por otra parte, en un estudio en colaboración hemos encontrado que la “molecular tweezer” CLR01 disminuye la agregación y toxicidad de la α -synucleína en cultivos de neuronas derivadas de iPSCs tratadas con extractos de proteínas de cerebros con EP. Además, hemos observado mediante microfluídica que CLR01 disminuye la agregación de α -synucleína en el soma y terminales axonales tras exposición a oligómeros de α -synucleína. Estos estudios in vitro se validaron in vivo en un modelo humanizado de ratón transgénico que sobreexpresa α -synucleína donde se comprobó que CLR01 mejora el comportamiento motor a la vez que reduce el acúmulo de α -synucleína oligomérica. Además, CLR01 redujo la patología asociada a la inyección de agregados de α -synucleína en el estriado y la sustancia negra. Estos hallazgos ponen de manifiesto el potencial terapéutico de CLR01 en EP.

En otro estudio en colaboración, ensayamos los efectos del plasma rico en plaquetas (PRP) de donantes jóvenes y mayores en cultivos del SNC, estudiando proliferación, neurogénesis, sinaptogénesis e inflamación. Ambos PRPs disminuyeron la apoptosis de los progenitores neuronales, estabilizaron las sinapsis, y redujeron la respuesta inflamatoria de la microglía. Sin embargo, los efectos del PRP joven fueron más pronunciados, en particular su perfil anti-inflamatorio, ya que contiene niveles más bajos de citoquinas pro-inflamatorias como la CCL-11, y del factor de diferenciación GDF11.

Finalmente, investigamos el potencial anti-excitotóxico y protector de Sephin1, un inhibidor de la defosforilación del factor iniciador 2α (eIF2 α), que puede aumentar la respuesta integrada al estrés (ISR), un mecanismo adaptativo contra varios tipos de estrés celular como la acumulación de proteínas mal plegadas. Encontramos que Sephin1 bloquea la muerte neuronal mediada por NMDA pero no la de AMPA, sin proteger del estrés del ER. Esta protección ocurre en ausencia de ATF4 y por tanto independientemente del ISR. Por tanto, Sephin1 tiene propiedades anti-excitotóxicas con potencial terapéutico sin la mediación de la ISR.



Palabras clave

β -amiloide, α -synucleína, neuronas, astrocitos, oligodendrocitos, microglia



Publicaciones 2020

Joya A, Ardaya M, Montilla A, Garbizu M, Plaza-García S, Gómez-Vallejo V et al. receptors in neuroinflammation after experimental stroke. *Theranostics*. 2021;11(1):410-425. ePub 2020. PMID: 33391483.

Escartin C, Galea E, Lakatos A, O'Callaghan JP, Petzold GC, Serrano-Pozo A et al. Reactive astrocyte nomenclature, definitions, and future directions. *Nature neuroscience*. 2021. ePub 2020. PMID: 33589835.

Augusto-Oliveira M, Verkhatsky A. Mens sana in corpore sano: lifestyle changes modify astrocytes to

contain Alzheimer's disease. *Neural regeneration research*. 2021;16(8):1548-1549. ePub 2020. PMID: 33433476.

Díaz-Aparicio I, Paris I, Sierra-Torre V, Plaza-Zabala A, Rodríguez-Iglesias N, Márquez-Ropero M et al. Microglia Actively Remodel Adult Hippocampal Neurogenesis through the Phagocytosis Secretome. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2020;40(7):1453-1482. PMID: 31896673.

Ortiz-Sanz C, Gaminde-Blasco A, Valero J, Bakota L, Brandt R, Zugaza JL et al. Early Effects of A β Oligomers on Dendritic Spine Dynamics and Arborization in Hippocampal Neurons. *Frontiers in synaptic neuroscience*. 2020;12:2. PMID: 32116638.

Ruiz A, Quintela-López T, Sánchez-Gómez MV, Gaminde-Blasco A, Alberdi E, Matute C. Mitochondrial division inhibitor 1 disrupts oligodendrocyte Ca²⁺ homeostasis and mitochondrial function. *Glia*. 2020. PMID: 32060978.

Montilla A, Mata GP, Matute C, Domercq M. Contribution of P2X₄ Receptors to CNS Function and Pathophysiology. *International journal of molecular sciences*. 2020;21(15). PMID: 32756482.

Ruiz A, Zuazo J, Ortiz-Sanz C, Luchena C, Matute C, Alberdi E. Sephin1 Protects Neurons against Excitotoxicity Independently of the Integrated Stress Response. *International journal of molecular sciences*. 2020;21(17). PMID: 32846985.

Moreno-García Á, Bernal-Chico A, Colomer T, Rodríguez-Antigüedad A, Matute C, Mato S. Gene Expression Analysis of Astrocyte and Microglia Endocannabinoid Signaling during Autoimmune Demyelination. *Biomolecules*. 2020;10(9). PMID: 32846891.

Serrano-Regal MP, Bayón-Cordero L, Ordaz RP, Garay E, Limon A, Arellano RO et al. Expression and Function of GABA Receptors in Myelinating Cells. *Frontiers in cellular neuroscience*. 2020;14:256. PMID: 32973453.

Montilla A, Zabala A, Matute C, Domercq M. Functional and Metabolic Characterization of Microglia Culture in a Defined Medium. *Frontiers in cellular neuroscience*. 2020;14:22. PMID: 32116565.

Cisneros-Mejorado AJ, Pérez-Samartín A, Domercq M, Arellano RO, Gottlieb M, Koch-Nolte F et al. P2X₇ Receptors as a Therapeutic Target in Cerebrovascular Diseases. *Frontiers in molecular neuroscience*. 2020;13:92. PMID: 32714144.

Matute C, Palma A, Serrano-Regal MP, Maudes E, Barman S, Sánchez-Gómez MV et al. NMDA receptor antibodies in autoimmune encephalopathy alter oligodendrocyte function. *Annals of neurology*. 2020. PMID: 32052483.

Huerga-Gómez A, Sánchez-de la Torre A, Aguado T, Bernal-Chico A, Matute C, Mato S et al. D₉-Tetrahydrocannabinol promotes oligodendrocyte development and CNS myelination in vivo. *Glia*. 2020. PMID: 32956517.

Soria FN, Paviolo C, Doudnikoff E, Arotcarena ML, Lee A, Danné N et al. Synucleinopathy alters nanoscale organization and diffusion in the brain extracellular space through hyaluronan remodeling. *Nature communications*. 2020;11(1):3440. PMID: 32651387.

Migueluez C, Peñagarikano O, Tønnesen J, Soria FN. Current Techniques for Investigating the Brain Extracellular Space. *Frontiers in neuroscience*. 2020;14:570750. PMID: 33177979.

Ardaya M, Joya A, Padro D, Plaza-García S, Gómez-Vallejo V, Sánchez M et al. PET Imaging of Gliogenesis After Cerebral Ischemia in Rats. *Frontiers in neuroscience*. 2020;14:793. PMID: 32848565.

Verkhatsky A, Augusto-Oliveira M, Pivoriūnas A, Popov A, Brazhe A, Semyanov A. Astroglial asthenia and loss of function, rather than reactivity, contribute to the ageing of the brain. *Pflügers Archiv : European journal of physiology*. 2020. PMID: 32979108.

Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, Comi G, Correale J, Coyle PK et al. Ofatumumab versus Teriflunomide in Multiple Sclerosis. *The New England journal of medicine*. 2020;383(6):546-557. PMID: 32757523.

Bengoa-Vergniory N, Faggiani E, Ramos-Gonzalez P, Kirkiz E, Connor-Robson N, Brown LV et al. CLR01 protects dopaminergic neurons in vitro and in mouse models of Parkinson's disease. *Nature communications*. 2020;11(1):4885. PMID: 32985503.

Barriola S, Pérez-Cerdá F, Matute C, Bribián A, López-Mascaraque L. A Clonal NG2-Glia Cell Response in a Mouse Model of Multiple Sclerosis. *Cells*. 2020;9(5). PMID: 32455842.

Calovi S, Mut-Arbona P, Tod P, Iring A, Nicke A, Mato S et al. P2X7 Receptor-Dependent Layer-Specific Changes in Neuron-Microglia Reactivity in the Prefrontal Cortex of a Phencyclidine Induced Mouse Model of Schizophrenia. *Frontiers in molecular neuroscience*. 2020;13:566251. PMID: 33262687.

Berriozabalgoitia R, Sanz B, Fraile-Bermúdez AB, Otxoa E, Yeregui I, Bidaurrezaga-Letona I et al. An Overground Robotic Gait Training Program for People With Multiple Sclerosis: A Protocol for a Randomized Clinical Trial. *Frontiers in medicine*. 2020;7:238. PMID: 32582732.

Paviolo C, Ferreira JS, Lee A, Groc L, Bezard E, Cognet L et al. Nanoscale exploration of the extracellular space in the live brain by combining single carbon nanotube tracking and super-resolution imaging analysis. *Methods (San Diego, Calif.)*. 2020;174:91-99. PMID: 30862507.



Proyectos de investigación 2020

Código: PID2019-108465RB-I00.

Título: Alterations of oligodendrocytes and myelin in Alzheimer's disease .

Investigador Principal: Elena Alberdi and María Victoria Sánchez.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 404 - Matute Almu, Carlos.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Ministerio de Ciencia e Innovación.

Financiación: 142780 €. · **Duración:** 2020-2022.

Código: ARSEP 2020.

Título: Astrocyte metabolic reprogramming in multiple sclerosis: control by endocannabinoids.

Investigador Principal: Susana Mato.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 404 - Matute Almu, Carlos.

Tipo: Internacional.

Agencia Financiadora: ARSEP Foundation.

Financiación: 48500 €. · **Duración:** 2020-2021.

Código: BIO17/ND/008.

Título: Caracterización molecular de la mutación E46K en la enfermedad de Parkinson: una mutación vasca.

Investigador Principal: Fabio Cavaliere.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 404 - Matute Almu, Carlos.

Tipo: Autonómico.

Agencia Financiadora: Eitb Maratoia.

Financiación: 80000 €. · **Duración:** 2018-2020.

Código: IT1203-19 .

Título: Contribución de la neuroglía a la fisiopatología de las enfermedades neurodegenerativas .

Investigador Principal: Carlos Matute Almu.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.
Grupos CIBERNED: 404 - Matute Almu, Carlos; - .
Tipo: Autonómico.
Agencia Financiadora: Gobierno Vasco.
Financiación: 403200 €. · **Duración:** 2019-2021.

Código: KK-2019/00058.
Título: Efecto de los polifenoles contra el deterioro cognitivo en la enfermedad de Alzheimer.
Investigador Principal: Estibaliz Capetillo González de Zárate.
Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.
Grupos CIBERNED: 404 - Matute Almu, Carlos.
Tipo: Autonómico.
Agencia Financiadora: Gobierno Vasco.
Financiación: 36761 €. · **Duración:** 2019-2020.

Código: 2020333004.
Título: Effect of baclofen on the course of demyelinating processes and its application in the search for biomarkers in serological samples from multiple sclerosis patients under differential treatment with baclofen.
Investigador Principal: María Victoria Sánchez.
Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.
Grupos CIBERNED: 404 - Matute Almu, Carlos.
Tipo: Autonómico.
Agencia Financiadora: Gobierno Vasco.
Financiación: 39910 €. · **Duración:** 2020-2021.

Código: ARSEP 2020.
Título: Impact of increased surface P2X4 receptor in multiple sclerosis pathogenesis.
Investigador Principal: María Domercq.
Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.
Grupos CIBERNED: 404 - Matute Almu, Carlos.
Tipo: Internacional.
Agencia Financiadora: ARSEP Foundation.
Financiación: 25000 €. · **Duración:** 2020-2021.

Código: PID2019-109724RB-100.
Título: Mechanisms of myelination/remyelination and their therapeutic potential in neurological disorders .
Investigador Principal: María Domercq y Carlos Matute.
Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.
Grupos CIBERNED: 404 - Matute Almu, Carlos.
Tipo: Nacional.
Agencia Financiadora: Ministerio de Ciencia e Innovación.
Financiación: 297660 €. · **Duración:** 2020-2022.

Código: PIBA-2020-1-0012.
Título: Oligodendroglial dysfunction as an early marker for Alzheimer's disease.
Investigador Principal: Elena Alberdi.
Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.
Grupos CIBERNED: 404 - Matute Almu, Carlos.
Tipo: Autonómico.
Agencia Financiadora: Gobierno Vasco.
Financiación: 44175 €. · **Duración:** 2020-2023.

Código: PIBA 2019-59.

Título: Papel del sistema endocannabinoide como regulador de la función astrogliar y microglial en la esclerosis múltiple.

Investigador Principal: Susana Mato Santos.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 404 - Matute Almu, Carlos.

Tipo: Autonómico.

Agencia Financiadora: Gobierno Vasco.

Financiación: 50000 €. · **Duración:** 2020-2022.

Código: PI1800513.

Título: Relevancia terapéutica de los receptores CB1 astrogliar en la esclerosis múltiple.

Investigador Principal: Susana Mato Santos.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 404 - Matute Almu, Carlos.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Instituto de Salud Carlos III.

Financiación: 99220 €. · **Duración:** 2018-2021.

Código: KK-2020/00034.

Título: Vehiculización de polifenoles neuroprotectores y estudio preclínico frente a la enfermedad de Alzheimer.

Investigador Principal: Estibaliz Capetillo-Zarate.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 404 - Matute Almu, Carlos.

Tipo: Autonómico.

Agencia Financiadora: Gobierno Vasco.

Financiación: 110135 €. · **Duración:** 2020-2021.



Tesis doctorales/Masters 2020

Autor: Paula Ramos.

Título: Unraveling the role of astrocytes in the onset and spread of Parkinson's Disease: Important contributors to neurodegeneration.

Tipo: Tesis.

Universidad: Universidad del País Vasco.

Fecha: 24/02/2020. · **Director:** Carlos Matute Almu.

Autor: David Gallardo Rivera.

Título: Papel de los astrocitos derivados de la zona subventricular (SVZ) sobre la matriz extracelular en condiciones de OGD (Oxygen-Glucose Deprivation).

Tipo: Máster.

Universidad: Universidad del País Vasco.

Fecha: 19/10/2020. · **Director:** Carlos Matute Almu.

Autor: Joan Cruz Sese.

Título: Astrocitos: papel en la barrera hematoencefálica y en la enfermedad de Alzheimer.

Tipo: Máster.

Universidad: Universidad del País Vasco.

Fecha: 16/07/2020. · **Director:** Carlos Matute Almu.



508 GUADALUPE MENGOD LOS ARCOS

IIBB-CSIC, IDIBAPS, CIBERNED

Teléfono: 93 363 8323

Fax: 93 363 8301

Email: guadalupe.mengod@iibb.csic.es



Investigador principal

Mengod Los Arcos, Guadalupe

Equipo de investigación

Cortés Colomé, Roser. DOCTOR.

Vilaró Comas, María Teresa. DOCTOR.



Resumen

Nuestro trabajo se ha centrado en el estudio de los aspectos celulares y moleculares de las enfermedades neurodegenerativas con componente inflamatorio, siendo el AMPc y la neuroinflamación nuestra línea de investigación. En el contexto de nuestra participación en un proyecto intramural sobre un nuevo mecanismo regulador de la actividad neuroprotectora de los cannabinoides, hemos hecho el mapa de la distribución regional de los mRNAs que codifican el receptor cannabinoide CB1R y la proteína GRP78 (Glucose Regulated Protein-78) en el cerebro de ratones control y del modelo de la enfermedad de Huntington, el transgénico heterocigoto R6/1, por hibridación in situ radiactiva. Mediante hibridación in situ doble en secciones histológicas de cerebro de estos dos tipos de ratones hemos analizado cual es el fenotipo, (gabaérgico, glutamatérgico o GRP78+) de las células que expresan niveles muy altos de mRNA para el receptor CB1. Estas células se encuentran fundamentalmente en capas que no son la capa piramidal del CA ni la capa granular del giro dentado. Hemos observado que más del 92% de las células de la formación hipocampal que expresan niveles muy altos del receptor CB1 coexpresan el GRP78. Alrededor del 80% de células CB1R + son gabaérgicas. También una mayoría ($\approx 80\%$) de células del CA del hipocampo (aparte de las de la capa piramidal) que son GRP78+ colocalizan con marcadores gabaérgicos. En cambio el CB1R apenas se expresa en células glutamatérgicas, aparte de en las células de las capas piramidal y granular. GRP78 se expresa fuertemente en las capas piramidal y granular (que son glutamatérgicas) y en una porción (30%) de las células glutamatérgicas del hilus del giro dentado. También hemos determinado la localización regional de los ARNm que codifican CB1R y GRP78 en varias regiones del cerebro del mono *Macaca fascicularis*, que son muy similares a las descritas en los cerebros de ratones.



Palabras clave

Neurodegeneración, neuroinflamación, neurofarmacología molecular.



Publicaciones 2020

Gatta V, Mengod G, Reale M, Tata AM. Possible Correlation between Cholinergic System Alterations and Neuro/Inflammation in Multiple Sclerosis. *Biomedicines*. 2020;8(6). PMID: 32521719.



Proyectos de investigación 2020

Código: PI2018/01.

Título: Interacción CB1R-GRP78: ¿un nuevo mecanismo regulador de la actividad neuroprotectora de los cannabinoides?.

Investigador Principal: Manuel Guzmán Pastor.

Colaboración CIBERNED: Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 305 - Guzmán Pastor, Manuel;301 - Alberch Vié, Jordi;303 - Fernández Ruiz, Javier;508 - Mengod Los Arcos, Guadalupe.

Tipo: Intramural.

Agencia Financiadora: CIBERNED.

Financiación: 190000 €. · **Duración:** 2019-2020.



508 JOSÉ RODRÍGUEZ ÁLVAREZ

Instituto de Neurociencias
Universidad Autónoma de Barcelona. Edificio M.
Campus de Bellaterra
08193 Cerdanyola del Valles. Barcelona
Teléfono: 935 813 861
E-mail: jose.rodriguez@uab.es



Investigador principal

Rodríguez Álvarez, José

Equipo de investigación

Aguilera Avila, Jose. DOCTOR.

Catala Solsona, Judit. OTROS.

Javier Torrent, Miriam. OTROS.

Miñano Molina, Alfredo Jesús. DOCTOR.

Ortega Hernández, Laura. DOCTOR.

Saura Antolín, Carlos A. DOCTOR.



Resumen

Durante este año hemos incrementado el conocimiento sobre el papel del programa transcripcional dependiente de CRT1 en los déficits en la plasticidad sináptica que se observan en modelos de ratones con Enfermedad de Alzheimer (EA). Hemos utilizado inmunoprecipitación de cromatina y análisis de secuenciación de genes para discernir los objetivos de los genes y los mecanismos moleculares regulados por el factor sinaptonuclear CRT1 durante la plasticidad sináptica y la memoria. Además, utilizamos transcriptómica celular específica para discernir los programas transcripcionales excitadores e inhibitorios involucrados en los síntomas emocionales y la pérdida de memoria en un modelo transgénico de EA novedoso (APP / Tau) generados en nuestro laboratorio. Además, tenemos evidencias indicando que restaurar los niveles de Nr4a2 (que son bajos en modelos animales y en humanos con EA) y la función (Nr4a2 es un gen regulado por el programa CREB-CRT1) podría ser un elemento clave para atacar los déficits cognitivos tempranos en la EA, ya que la activación de Nr4a2 podría revertir los efectos mediados por $\text{oA}\beta$ sobre la plasticidad sináptica del hipocampo y los déficits de aprendizaje en ratones con EA. Este efecto podría explicarse por una regulación de iGluR mediada por Nr4a2 en un mecanismo en donde BDNF esta implicado. Otro factor que participa en la disminución de iGluR sinápticos por $\text{oA}\beta$ es la proteína de andamiaje AKAP79 / 150. Observamos que $\text{oA}\beta$ promueve la internalización de AMPAR y bloquea su aumento provocado por la potenciación sináptica, afectando la fosforilación mediada por PKA de iGluRs. Este efecto está asociado a una degradación de AKAP 79/150 sináptica promovida por $\text{oA}\beta$. Finalmente, en lo referente al estudio de los mecanismos implicados en la alteración de la barrera hematoencefálica en la EA, hemos observado que las células endoteliales que sobreexpresan SSAO / VAP1 (se informó so-

breexpresión de estas proteínas en células endoteliales humanas de pacientes con EA) liberan una menor cantidad de Maduración sináptica excitadora.



Palabras clave

Alzheimer, memoria, regulación génica, receptores de glutamato, CRT1, disfunción sináptica temprana, miRNAs, biomarcadores



Publicaciones 2020

Javier-Torrent M, Saura CA. Conventional and Non-Conventional Roles of Non-Muscle Myosin II-Actin in Neuronal Development and Degeneration. *Cells*. 2020;9(9). PMID: 32825197.

Parra-Damas A, Saura CA. Tissue Clearing and Expansion Methods for Imaging Brain Pathology in Neurodegeneration: From Circuits to Synapses and Beyond. *Frontiers in neuroscience*. 2020;14:914. PMID: 33122983.

Cheng W, Siedlecki-Wullich D, Català-Solsona J, Fábregas C, Fadó R, Casals N et al. Proteasomal-Mediated Degradation of AKAP150 Accompanies AMPAR Endocytosis during cLTD. *eNeuro*. 2020;7(2). PMID: 32205379.

Franco R, Rivas-Santisteban R, Casanovas M, Lillo A, Saura CA, Navarro G. Adenosine A2A Receptor Antagonists Affects NMDA Glutamate Receptor Function. Potential to Address Neurodegeneration in Alzheimer's Disease. *Cells*. 2020;9(5). PMID: 32357548.

Moreno-Martinez L, de la Torre M, Muñoz MJ, Zaragoza P, Aguilera J, Calvo AC et al. Neuroprotective Fragment C of Tetanus Toxin Modulates IL-6 in an ALS Mouse Model. *Toxins*. 2020;12(5). PMID: 32429516.

Herrando-Grabulosa M, Casas C, Talbot K, Aguilera J. Neurotrophic Properties of C-Terminal Domain of the Heavy Chain of Tetanus Toxin on Motor Neuron Disease. *Toxins*. 2020;12(10). PMID: 33096857.

Casas M, Fadó R, Domínguez JL, Roig A, Kaku M, Chohann S et al. Sensing of nutrients by CPT1C controls SAC1 activity to regulate AMPA receptor trafficking. *The Journal of cell biology*. 2020;219(10). PMID: 32931550.



Proyectos de investigación 2020

Código: Llavor 00053.

Título: Evaluation of novel compounds to enhance neuronal activity in Alzheimers disease.

Investigador Principal: Carlos A Saura.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 406 - Rodríguez Álvarez, José.

Tipo: Autónomo.

Agencia Financiadora: Generalitat de Catalunya.

Financiación: 20000 €. · **Duración:** 2019-2020.



Tesis doctorales/Masters 2020

Autor: Sara Alonso Jiménez.

Título: Effect of Nr4a2 knock out in hippocampal neurons neurite development.

Tipo: Máster.

Universidad: Universidad Autónoma de Barcelona.

Fecha: 16/09/2020.

Director: José Rodríguez Álvarez.

Autor: Laura Rubió Ferrarons.

Título: Insights into the CREB-regulated transcription coactivators (CRTCs) in neurons and astrocytes.

Tipo: Tesis.

Universidad: Universidad Autónoma de Barcelona.

Fecha: 16/12/2020.

Director: José Rodríguez Álvarez.

Autor: Judit Catala Solsona.

Título: Role of Nr4a2 transcription factor in hippocampal synaptic plasticity. Possible therapeutic target for Alzheimer's disease.

Tipo: Tesis.

Universidad: Universidad Autónoma de Barcelona.

Fecha: 12/06/2020.

Director: José Rodríguez Álvarez.

Autor: Anna Orduña Dolado.

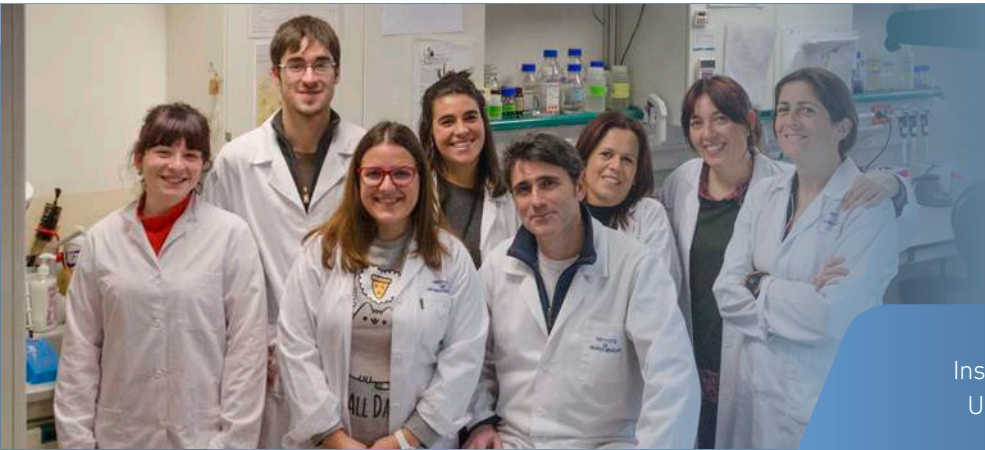
Título: Changes in nuclear factor of activated T-cells isoform 4 subcellular localization are linked to A-kinase anchoring protein 150 down-regulation in hippocampal neurons.

Tipo: Máster.

Universidad: Universidad Autónoma de Barcelona.

Fecha: 16/09/2020.

Director: José Rodríguez Álvarez.



407
JAVIER
SÁEZ VALERO

Instituto de Neurociencias de Alicante
Universidad Miguel Hernandez-CSIC
Av. Ramon y Cajal, s/n
03550 Sant Joan d'Alacant, Spain
Tel +34 965919580 / Fax: +34 965919561
E-mail: j.saez@umh.es



Investigador principal

Sáez Valero, Javier

Equipo de investigación

Alom Poveda, Jordi. DOCTOR.

Boix Rodriguez, Claudia Paula. LICENCIADO.

Cortés Gómez, M^a de los Ángeles. OTROS.

Cuchillo Ibáñez, Inmaculada. DOCTOR.

García Ayllón, María Salud. DOCTOR.

Lenol, Matthew Paul. GRADUADO.

López Font, Inmaculada Belen. DOCTOR.



Resumen

Nuestro objetivo es aclarar los mecanismos patológicos tras la enfermedad de Alzheimer (EA), pero también definir posibles herramientas de diagnóstico o procesos con relevancia terapéutica.

Entre nuestros estudios recientes, demostramos un patrón de glicosilación alterado de la proteína precursora de β -amiloide (APP) en la EA. Nuestro análisis del reconocimiento específico por lectina de sAPP α y sAPP β solubilizadas de cerebro humano, sugiere que la glicosilación dicta la vía proteolítica para el procesamiento de APP. Las diferencias de glicosilación entre los dementes y los controles indican que los cambios en la glicosilación pueden influir en la generación de los diferentes fragmentos de APP y, en consecuencia, en la progresión patológica de la EA (Boix et al., *Alzheimers Res Ther* 2020). Somos inventores de una solicitud de patente que cubre la aplicación como biomarcadores de estos hallazgos. También formamos parte del equipo involucrado en el reporte sobre una nueva mutación "sin sentido" ADAM10 Tyr167* en la EA familiar, que causa la haploinsuficiencia de α -secretasa (Agüero et al., *Alzheimers Res Ther* 2020). Esto da como resultado una deficiencia en sAPP α , que es un antagonista del efector A β patológico, que desencadena la EA. Estamos desarrollando la tecnología del cultivo de células madre pluripotentes inducidas (iPSC) de miembros de esta familia, lo que nos permitirá desarrollar nuevos modelos celulares que mimetizarán el entorno de la enfermedad para estudiar esta nueva forma de EA (Figura). También estudiaremos el papel de ADAM10 en el contexto de ser un potencial contribuyente en el desarrollo de EA, con la participación del ligando apolipoproteína E (apoE), secretada por astrocitos. El alelo APOE4 está asociado con un mayor riesgo genético de EA. Estamos investigando una función

alterada de la apoE en el cerebro de sujetos con EA. Además, seguimos trabajando en la caracterización de los mecanismos moleculares que interconectan el metabolismo anómalo de A β y la hiperfosforilación de tau (P-tau), con especial énfasis en la vía de señalización de apoE/reelina, pero también en la enzima colinérgica acetilcolinesterasa (AChE). Hemos demostrado la modulación de los niveles de tau fosforilada mediante la sobreexpresión de quinasa GSK3 β , influye en los niveles de las especies colinérgicas de AChE (Cortés-Gómez et al., J Neurochem 2020), mientras que estudios previos indicaron que A β modulaba especies no colinérgicas de AChE. Aplicamos las herramientas desarrolladas en nuestra investigación sobre la EA para investigar proteínas clave en otros trastornos neurológicos. El trastorno del espectro autista (TEA) es un grupo de trastornos del neurodesarrollo que implican una desregulación genética, dependiente de la edad, siendo reelina una glicoproteína que varía su expresión a lo largo de la vida y controla el patrón cortical y la sinaptogénesis. Encontramos que el 50% de los niños con autismo mostraban niveles de reelina en plasma similares a los del grupo sin TEA. Sin embargo, el 50% restante expresó más de 30 veces más reelin en comparación con el grupo de niños sin TEA. La presentación clínica de este subgrupo no se pudo distinguir de la del resto de niños con autismo, por lo que nuestros datos podrían indicar incrementos transitorios de reelina en el plasma (Cuchillo-Ibáñez et al., Front Psychiatry 2020); hipótesis que debemos contrastar. Finalmente, se necesitan estudios para identificar biomarcadores útiles para evaluar la gravedad y el pronóstico de COVID-19. Hemos iniciado una nueva línea de investigación con el objetivo de examinar los niveles de las diferentes especies del receptor hospedador del SARS-CoV-2, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), en plasma y líquido cefalorraquídeo de individuos afectados, para obtener información del nivel de infectividad y como posible biomarcador de seguimiento. También intentamos corroborar la hipótesis que COVID-19 tiene un impacto en el SNC midiendo biomarcadores de daño astrocítico y neuronal en el plasma.



Palabras clave

Enfermedad de Alzheimer, ADAM10, β -amiloide, P-tau, apoE, APP, glicosilación.



Publicaciones 2020

Boix CP, Lopez-Font I, Cuchillo-Ibáñez I, Sáez-Valero J. Amyloid precursor protein glycosylation is altered in the brain of patients with Alzheimer's disease. *Alzheimer's research & therapy*. 2020;12(1):96. PMID: 32787955.

Cortés-Gómez MÁ, Llorens-Álvarez E, Alom J, Del Ser T, Avila J, Sáez-Valero J et al. Tau phosphorylation by glycogen synthase kinase 3 β modulates enzyme acetylcholinesterase expression. *Journal of neurochemistry*. 2020. PMID: 32955735.

Cuchillo-Ibáñez I, Andreo-Lillo P, Pastor-Ferrándiz L, Carratalá-Marco F, Sáez-Valero J. Elevated Plasma Reelin Levels in Children With Autism. *Frontiers in psychiatry*. 2020;11:242. PMID: 32292362.

Kelly JR, Martini S, Brownlow N, Joshi D, Federico S, Jamshidi S et al. The Aurora B specificity switch is required to protect from non-disjunction at the metaphase/anaphase transition. *Nature communications*. 2020;11(1):1396. PMID: 32170202.

Agüero P, Sainz MJ, García-Ayllón MS, Sáez-Valero J, Téllez R, Guerrero-López R et al. α -Secretase nonsense mutation (ADAM10 Tyr167*) in familial Alzheimer's disease. *Alzheimer's research & therapy*. 2020;12(1):139. PMID: 33129344.



Proyectos de investigación 2020

Código: 190258.

Título: Caracterización de la alfa-sinucleína en LCR como biomarcador diagnóstico temprano para discriminar demencias degenerativas.

Investigador Principal: Javier Sáez Valero.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 407 - Sáez Valero, Javier.

Tipo: Intramural.

Agencia Financiadora: ISABIAL.

Financiación: 4000 €. · **Duración:** 2019-2020.

Código: PI19-01359.

Título: Descifrando interacciones patológicas asociadas al Alzheimer entre la apolipoproteína E y la proteína precursora del péptido -amiloide APP.

Investigador Principal: Javier Sáez Valero.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 407 - Sáez Valero, Javier.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Instituto de Salud Carlos III.

Financiación: 99220 €. · **Duración:** 2020-2022.

Código: PI17/00261.

Título: Descifrando las alteraciones en la expresión de acetilcolinesterasa en la enfermedad de Alzheimer.

Investigador Principal: Maria Salud Garcia Ayllon.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 407 - Sáez Valero, Javier.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Instituto de Salud Carlos III.

Financiación: 99220 €. · **Duración:** 2018-2020.

Código: TAUPATH.

Título: Tau pathology – common and differing pathways in neurodegenerative tauopathies.

Investigador Principal: Javier Saez Valero y Maria Salud Garcia Ayllon.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 407 - Sáez Valero, Javier.

Tipo: Europeo.

Agencia Financiadora: Comision Europea.

Financiación: 150000 €. · **Duración:** 2018-2020.



Tesis doctorales/Masters 2020

Autor: Sergio Escamilla Ruiz.

Título: NMDA receptor phosphorylation in Alzheimer's disease regarding APOE genotype.

Tipo: Máster.

Universidad: Universidad Miguel Hernández de Elche.

Fecha: 24/07/2020.

Director: Javier Sáez Valero.

Autor: Boix Rodriguez, Claudia Paula.

Título: Estudio de fragmentos solubles de la proteína precursora amiloide como biomarcadores en la enfermedad de Alzheimer.

Tipo: Tesis.

Universidad: Universidad Miguel Hernández de Elche.

Fecha: 16/06/2020.

Director: Javier Sáez Valero.



408

EDUARDO
SORIANO GARCÍA

Universidad de Barcelona.
Facultad de Biología.
Departamento de Biología Celular,
Fisiología e Inmunología.
Av. Diagonal 643, Edificio Prevosti 1r Piso.
Barcelona. 08028
Teléfono: 934021539 · Fax: 934037116
E-mail: esoriano@ub.edu



Investigador principal

Soriano García, Eduardo

Equipo de investigación

Cotrufo, Tiziana. DOCTOR.

Dávila Bouziguet, Eva. OTROS.

Expósito Coca, Manuel Alejandro. TÉCNICO.

Hernaiz Llorens, Marc. LICENCIADO.

Lobón García, Irene. LICENCIADO.

Manso Sanz, Yasmina. DOCTOR.

Muhaisen, Ashraf J.M.. DOCTOR.

Parcerisas Mosqueda, Antoni. DOCTOR.

Pascual Sánchez, Marta . DOCTOR.

Pujadas Puigdomènech, Lluís . DOCTOR.

Roselló Busquets, Cristina. LICENCIADO.

Rossi, Daniela. DOCTOR.

Solis Benites, Marco Antonio. LICENCIADO.

Ulloa Darquea, Fausto Alexander. DOCTOR.

Vilchez Acosta, Alba del Valle. LICENCIADO.



Resumen

Variaciones Somáticas del Cerebro en la Enfermedad de Alzheimer: Hemos caracterizado las posibles variaciones somáticas genéticas en los cerebros de la enfermedad del Alzheimer y Parkinson mediante la implementación de técnicas novedosas y la variación del número de copias (CNVs) (Lobón et al., 2020). Finalmente, hemos participado en un consorcio del NIH (USA) en el que mediante técnicas de secuenciación genómica de células únicas (neuronas, astrocitos, etc) se demuestra la variabilidad genómica somática de los componentes celulares del cerebro (Wang et al., Genome Biology 2020, en prensa).

Reelina y Neurodegeneración: Hemos acabado un trabajo que muestra que la sobreexpresión de la Reelina protege contra la patología Tau en la enfermedad del Alzheimer mediante: a) la reducción de la translocación dendrítica de Tau; b) reduciendo la fosforilación de Tau; y c) rescatando los déficits de comportamiento asociados con Tau (Rossi et al., 2020). Hemos completado estudios que determinan el papel de la Reelina en la transmisión de proteínopatías en la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson. La sobreexpresión de la Reelina en ratones redujo la propagación de las placas amiloides generadas por la inyección de extracto de proteína del ratón J20. De manera similar, Reelina también redujo la transmisibilidad de la alfa-sinucleína en un modelo de enfermedad de Parkinson. Estos hallazgos son im-

portantes porque, según sabemos, esta es la primera herramienta terapéutica que reduce la agregación de proteínas mal plegadas y la propagación de tipo priónica en ratones vivos. De manera similar, hemos generado y caracterizado ratones J20/TauWLV como un modelo de NDAN (Non-Demented with Alzheimer Disease Neuropathology), una entidad clínica muy relevante en la que los pacientes con neuropatología AD no muestran deterioro cognitivo. Hemos tratado de descubrir algunos de los mecanismos que median esta protección (Dávila et al., 2020, enviado). También, hemos mostrado que NCAM2, una proteína regulada por Reelina, es esencial para el desarrollo y maduración de la corteza cerebral (Parcerisas et al. 2020). SNAREs,

Crecimiento Axonal y regeneración: Hemos demostrado un rol fundamental de las proteínas SNARE en el crecimiento axonal mediado por receptores de Netrina 1 UNC5 (Martínez-Marmol et al., en preparación) y un papel esencial de "lipid rafts" en crecimiento axonal y regeneración (Roselló et al., 2020).

El Grupo de Genes Armcx: Hemos descubierto un papel de la proteína Armcx en el control del ciclo celular y en la migración neuronal y hemos identificado otro miembro de la familia, BEX3, como un gen implicado en autismo cognición (Navas et al., 2020). Finalmente, el ratón condicional KO (Nestin-cre) del gen Armcx3 genera un fenotipo disfunción mitocondrial mediante interacción con proteínas G y de degeneración de motoneuronas, que estamos analizando en detalle.



Palabras clave

Reelina, sinapsis, enfermedad de Alzheimer, mutaciones somáticas



Publicaciones 2020

Giralt A, Brito V, Pardo M, Rubio SE, Marion-Poll L, Martín-Ibáñez R et al. Helios modulates the maturation of a CA1 neuronal subpopulation required for spatial memory formation. *Experimental neurology*. 2020;323:113095. PMID: 31712124.

Hernaiz-Llorens M, Roselló-Busquets C, Durisic N, Filip A, Ulloa F, Martínez-Mármol R et al. Growth cone repulsion to Netrin-1 depends on lipid raft microdomains enriched in UNC5 receptors. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*. 2020. PMID: 33095273.

Parcerisas A, Pujadas L, Ortega-Gascó A, Perelló-Amorós B, Viais R, Hino K et al. NCAM2 Regulates Dendritic and Axonal Differentiation through the Cytoskeletal Proteins MAP2 and 14-3-3. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*. 2020. PMID: 32043120.

Busquets O, Parcerisas A, Verdaguer E, Ettcheto M, Camins A, Beas-Zarate C et al. c-Jun N-Terminal Kinases in Alzheimer's Disease: A Possible Target for the Modulation of the Earliest Alterations. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2020. PMID: 33216036.

Roselló-Busquets C, Hernaiz-Llorens M, Soriano E, Martínez-Mármol R. Nystatin Regulates Axonal Extension and Regeneration by Modifying the Levels of Nitric Oxide. *Frontiers in molecular neuroscience*. 2020;13:56. PMID: 32317932.

Coccia E, Planells-Ferrer L, Badillos-Rodríguez R, Pascual M, Segura MF, Fernández-Hernández R et al. SIVA-1 regulates apoptosis and synaptic function by modulating XIAP interaction with the death receptor antagonist FAIM-L. *Cell death & disease*. 2020;11(2):82. PMID: 32015347.

Castro-Torres RD, Busquets O, Parcerisas A, Verdaguer E, Olloquequi J, Ettcheto M et al. Involvement of

JNK1 in Neuronal Polarization During Brain Development. *Cells*. 2020;9(8). PMID: 32823764.

Sans-Dublanc A, Razzauti A, Desikan S, Pascual M, Monyer H, Sindreu C. Septal GABAergic inputs to CA1 govern contextual memory retrieval. *Science advances*. 2020;6(44). PMID: 33127668.

Navas-Pérez E, Vicente-García C, Mirra S, Burguera D, Fernández-Castillo N, Ferrán JL et al. Characterization of an eutherian gene cluster generated after transposon domestication identifies Bex3 as relevant for advanced neurological functions. *Genome biology*. 2020;21(1):267. PMID: 33100228.



Proyectos de investigación 2020

Código: 2019/04.

Título: Regulación de la respuesta microglial y eliminación de AB por Reelina.

Investigador Principal: Eduardo Soriano García.

Colaboración CIBERNED: Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 408 - Soriano García, Eduardo.

Tipo: Intramural.

Agencia Financiadora: CIBERNED.

Financiación: 70000 €. · **Duración:** 2020-2021.

Código: MDM- 2017-0729.

Título: Ayudas para la contratación de personal técnico de la UB.

Investigador Principal: Jose A del Río y Eduardo Soriano.

Colaboración CIBERNED: Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 114 - Del Río Fernández, José Antonio; 408 - Soriano García, Eduardo.

Tipo: Autonómico.

Agencia Financiadora: UB.

Financiación: 80702 €. · **Duración:** 2020-2022.

Código: PID2019-106764RB-C21.

Título: PAPEL DE LA PROTEINA DE MATRIZ EXTRACELULAR REELINA EN PLASTICIDAD NEURAL Y EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.

Investigador Principal: EDUARDO SORIANO.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 408 - Soriano García, Eduardo.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Ministerio de Ciencia e Innovación.

Financiación: 330000 €. · **Duración:** 2020-2023.

Código: (PI17/02285) (Solicitado).

Título: Potencial de los Inhibidores de proteínas SNARE como agentes terapéuticos antitumorales.

Investigador Principal: Fausto Ulloa.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 408 - Soriano García, Eduardo.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Ministerio de Ciencia e Innovación.

Financiación: 151250 €. · **Duración:** 2018-2020.

Código: Fundación Científica AECC (Denegado).

Título: SNARE Proteins as Novel Therapeutic Targets Against Breast Cancer; Proof-of-Concept and

Evaluation of Novel Pharmacological Tools.

Investigador Principal: .

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 408 - Soriano García, Eduardo.

Tipo: Privado.

Agencia Financiadora: Fundación Científica AECC.

Financiación: 1191960 €. · **Duración:** 2018-2022.

Código: La Marató TV3 2016 (Denegado).

Título: Synergistic effect of cholesterol depletion and semaphorin blockade in peripheral and central nervous system regeneration.

Investigador Principal: Ignacio Alfonso Rodriguez / Eduardo Soriano.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 408 - Soriano García, Eduardo.

Tipo: Privado.

Agencia Financiadora: Fundacio La Marato de TV3.

Financiación: 200000 €. · **Duración:** 2018-2020.



409
IGNACIO
TORRES ALEMÁN

Instituto Cajal.
Avda Dr Arce 37, Madrid
E-mail de contacto: torres@cajal.csic.es
Teléfono de contacto: 91 5854723
Fax: 91 5854754



Investigador principal

Torres Alemán, Ignacio

Equipo de investigación

Fernández de Sevilla García-Agenjo, María Estrella. GRADUADO.

Fernández García, Ana. DOCTOR.

García García, Miguel. TÉCNICO.

Herrero Labrador, Raquel. LICENCIADO.

Martínez Rachadell, Laura. LICENCIADO.

Pignatelli Garrigós, Jaime. DOCTOR.

Santi Miño, Andrea. DOCTOR.

Zegarra Valdivia, Jonathan Adrián. LICENCIADO.



Resumen

El laboratorio estudia la neurofisiología y patología de los factores de la familia de la insulina (ILPs) como modelo de la relación humoral entre el cuerpo y el cerebro. En 2020 la actividad se ha visto ralentizada por la pandemia, pero continuamos con las líneas principales iniciadas hace ya unos años. La primera se centra fundamentalmente en el papel de los ILPs en el metabolismo cerebral de la glucosa, analizando especialmente los astrocitos ya que nuestros datos previos indican que son este tipo de célula glial la principal actora en esta faceta de la neurobiología de los ILPs. La segunda se enfoca en el papel de las neuronas orexinérgicas del hipotálamo lateral como mediadoras de la multiplicidad de acciones de los ILPs a nivel cerebral. Estas neuronas inervan amplios territorios y son candidatas ideales como efectoras de estas hormonas ya que expresan receptores para ambas. En las dos líneas usamos una combinación de técnicas in vivo e in vitro para establecer posibles mecanismos implicados en los efectos funcionales de los ILPs. Mediante el uso de un ratón carente de receptor IGF-I en astrocitos y de otro carente del receptor de insulina en el mismo tipo celular, hemos observado que ambos receptores son necesarios para la entrada de estos ILPs de la periferia al cerebro y que, aparte de su papel fundamental en el metabolismo glucídico anteriormente documentado, intervienen en el acoplamiento neurovascular y estado de ánimo (insulina), y en cognición/percepción (IGF-I). Hemos desarrollado también diversos modelos de ratón donde modulamos la acción del IGF-I sobre neuronas orexinérgicas. Combinando distintas técnicas de registro/modulación de actividad neural (electrofisiología en animal entero, registros EEG, quimiogenética, optogenética y más recientemente fibrometría) estamos analizando el papel mediador de estas neuronas del hipotálamo

lateral en el control de la calidad del sueño, la regulación central de la glucosa, la homeostasis afectiva, y los mecanismos de recompensa. Diversas pre-publicaciones en BioRxiv recogen nuestras observaciones más recientes. Asimismo, estamos fortaleciendo nuestras relaciones con los investigadores clínicos y las empresas biotec de nuestro entorno.



Palabras clave

Factores insulínicos en plasticidad neural y enfermedades degenerativas/ Dianas terapéuticas en enfermedades neurodegenerativas/ Neuronas orexinérgicas/ Homeostasis emocional/ Metabolismo de glucosa cerebral/Barrera hemato-encefálica/Envejecimiento cerebral



Publicaciones 2020

Zegarra-Valdivia JA, Pignatelli J, Fernandez de Sevilla ME, Fernandez AM, Munive V, Martinez-Rachadell L et al. Insulin-like growth factor I modulates sleep through hypothalamic orexin neurons. FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology. 2020;34(12):15975-15990. PMID: 33070417.

Herrero-Labrador R, Trueba-Saiz A, Martinez-Rachadell L, Fernandez de Sevilla ME, Zegarra-Valdivia JA, Pignatelli J et al. Circulating Insulin-Like Growth Factor I is Involved in the Effect of High Fat Diet on Peripheral Amyloid β Clearance. International journal of molecular sciences. 2020;21(24). PMID: 33352990.



Proyectos de investigación 2020

Código: B2017/BMD3700.

Título: Bases metabólicas de la neurodegeneración.

Investigador Principal: José González Castaño.

Colaboración CIBERNED: Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 412 - Wandosell Jurado, Francisco;111 - Iglesias Vacas, Teresa;205 - Obeso Inchausti, José Ángel;110 - Pérez Castillo, Ana María;502 - Carro Díaz, Eva María; - ;409 - Torres Alemán, Ignacio.

Tipo: Autonómico.

Agencia Financiadora: Comunidad de Madrid.

Financiación: 850000 €. · **Duración:** 2018-2021.

Código: PID2019-104376RB-I00.

Título: Plasticidad afectiva: Modulación del estado de ánimo positivo por péptidos insulínicos.

Investigador Principal: Ignacio Torres Aleman.

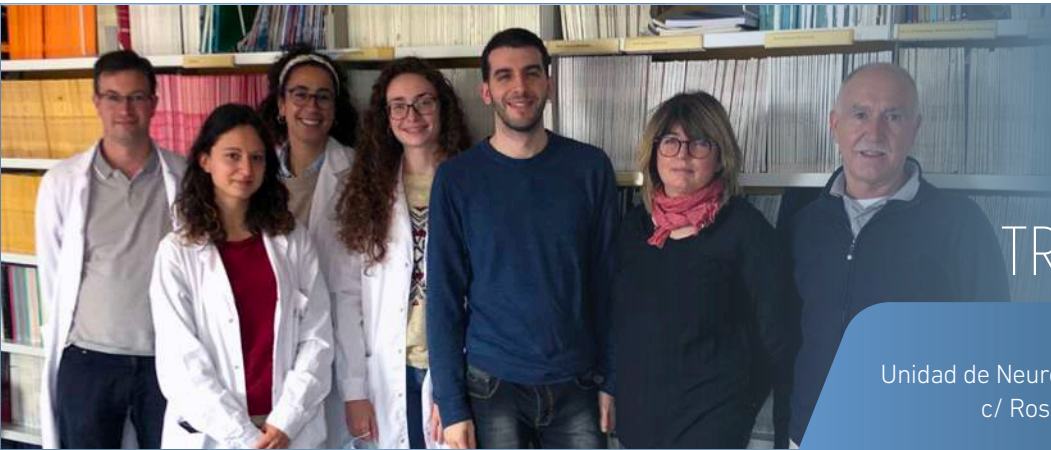
Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 409 - Torres Alemán, Ignacio.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Ministerio de Ciencia e Innovación.

Financiación: 309000 €. · **Duración:** 2020-2024.



410
RAMÓN
TRULLÁS OLIVA

Unidad de Neurobiología. IIBB-CSIC. IDIBAPS
c/ Rosselló 161, 7ª Planta, Lab. 711
08036 Barcelona
Teléfono: +34659696187 · Fax: +34933638301
E-mail : ramon.trullas@iibb.csic.es



Investigador principal

Trullás Oliva, Ramón

Equipo de investigación

Colell Riera, Anna. DOCTOR.

Lladó Plarrumaní, Albert. DOCTOR.

Pablo Fontecha, Verónica. LICENCIADO.

Reparaz Suevos, Andrea. TÉCNICO.

Sánchez del Valle Díaz, Raquel. DOCTOR.



Resumen

La hipótesis general de nuestra investigación es que diferentes causas de las enfermedades neurodegenerativas, ya sean genéticas o ambientales, convergen en bloquear la comunicación bidireccional entre el DNA mitocondrial (mtDNA) y el DNA nuclear; y que la restauración de esta comunicación impedirá la neurodegeneración, independientemente de su causa. Durante 2020, hemos estudiado la relación entre la liberación de mtDNA en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y la tasa de progresión de la enfermedad de Alzheimer (EA) idiopática. Además, hemos investigado la relación entre el mtDNA y otros biomarcadores para determinar si un perfil de biomarcadores en particular permite distinguir las diferentes tasas de progresión de la enfermedad. Los resultados obtenidos durante 2020 confirman que los pacientes con EA idiopática de progresión lenta presentan una disminución del contenido de mtDNA en el LCR. Este efecto no ocurre en pacientes con EA de progresión rápida. También hemos observado que los niveles de mtDNA en el LCR correlacionan positivamente con los niveles de beta-amiloide y negativamente con los niveles de p-tau. Estos resultados indican que el contenido de mtDNA en el LCR correlaciona con los biomarcadores patológicos tempranos de la enfermedad, pero no con el marcador tardío de daño neuronal, t-tau. Además, los resultados confirman que el bajo contenido de mtDNA en LCR es un biomarcador para la detección temprana de EA y apoyan la hipótesis de que un bajo contenido de mtDNA, junto con niveles bajos de beta-amiloide y niveles altos de p-tau, componen un perfil de biomarcadores tempranos que distingue a la EA de otros trastornos neurológicos. En una nueva línea de investigación recientemente incorporada a nuestro equipo, hemos realizado estudios para identificar posibles variantes patogénicas en genes conocidos que causan demencia fronto-temporal, mediante secuenciación masiva paralela. Hemos identificado 2 nuevas variantes, una en el gen MAPT (p.P397S) y la otra en el gen VCP (p.R159H). En otra línea de

investigación de nuestro grupo, hemos continuado estudiando el efecto de la acumulación de colesterol intraneuronal sobre la autofagia y la dinámica mitocondrial. Los resultados obtenidos hasta el momento indican que el exceso de colesterol intraneuronal genera una acumulación de especies reactivas de oxígeno en las mitocondrias que impide la eliminación selectiva de las mitocondrias dañadas. Estos resultados proporcionan más evidencia para apoyar la hipótesis de que los tratamientos que aumenten los niveles de glutatión mitocondrial, y que sean capaces de reducir la acumulación de especies reactivas de oxígeno en las mitocondrias, pueden prevenir la progresión de la neurodegeneración.



Palabras clave

ADN mitocondrial, Neurodegeneración sináptica, Biomarcadores de enfermedades neurodegenerativas, Dinámica mitocondrial, Transporte mitocondrial, Muerte neuronal, Pentraxinas neuronales, Mecanismos moleculares de la neurodegeneración.



Publicaciones 2020

Benussi A, Premi E, Gazzina S, Brattini C, Bonomi E, Alberici A et al. Progression of Behavioral Disturbances and Neuropsychiatric Symptoms in Patients With Genetic Frontotemporal Dementia. *JAMA network open*. 2021;4(1):e2030194. ePub 2020. PMID: 33404617.

Bodro M, Compta Y, Sánchez-Valle R. Presentations and mechanisms of CNS disorders related to COVID-19. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation*. 2021;8(1). ePub 2020. PMID: 33310765.

Borrego-Écija S, Sala-Llonch R, van Swieten J, Borroni B, Masellis M, Tartaglia C et al. Disease-related cortical thinning in presymptomatic granulin mutation carriers. *NeuroImage. Clinical*. 2021;29:102540. ePub 2020. PMID: 33418170.

Montagut N, Borrego-Écija S, Castellví M, Rico I, Reñé R, Balasa M et al. Errorless Learning Therapy in Semantic Variant of Primary Progressive Aphasia. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2021;79(1):415-422. ePub 2020. PMID: 33285632.

Moore KM, Nicholas J, Grossman M, McMillan CT, Irwin DJ, Massimo L et al. Age at symptom onset and death and disease duration in genetic frontotemporal dementia: an international retrospective cohort study. *The Lancet. Neurology*. 2020;19(2):145-156. PMID: 31810826.

Sepúlveda-Falla D, Schmidt C, Hermann P, Zerr I, Podlesniy P, Llorens F et al. Cerebrospinal Fluid Mitochondrial DNA in Rapid and Slow Progressive Forms of Alzheimer's Disease. *International journal of molecular sciences*. 2020;21(17). PMID: 32878083.

Marí M, de Gregorio E, de Dios C, Roca-Agujetas V, Cucarull B, Tutusaus A et al. Mitochondrial Glutathione: Recent Insights and Role in Disease. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*. 2020;9(10). PMID: 32987701.

Falgàs N, Ruiz-Peris M, Pérez-Millan A, Sala-Llonch R, Antonell A, Balasa M et al. Contribution of CSF biomarkers to early-onset Alzheimer's disease and frontotemporal dementia neuroimaging signatures. *Human brain mapping*. 2020;41(8):2004-2013. PMID: 31944489.

Falgàs N, Balasa M, Bargalló N, Borrego-Écija S, Ramos-Campoy O, Fernández-Villullas G et al. Diagnostic Accuracy of MRI Visual Rating Scales in the Diagnosis of Early Onset Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2020;73(4):1575-1583. PMID: 31958089.

Tort-Merino A, Laine M, Valech N, Olives J, León M, Ecay-Torres M et al. Accelerated long-term forgetting

over three months in asymptomatic APOE [4 carriers. PMID: 33369208.

Montal V, Vilaplana E, Pegueroles J, Bejanin A, Alcolea D, Carmona-Iragui M et al. Biphasic cortical macro- and microstructural changes in autosomal dominant Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*. 2020. PMID: 33196147.

Costa B, Manzoni C, Bernal-Quiros M, Kia DA, Aguilar M, Alvarez I et al. C9orf72, age at onset, and ancestry help discriminate behavioral from language variants in FTLD cohorts. *Neurology*. 2020;95(24):e3288-e3302. PMID: 32943482.

Molina-Martínez P, Corpas R, García-Lara E, Cosín-Tomás M, Cristòfol R, Kaliman P et al. Microglial Hyperreactivity Evolved to Immunosuppression in the Hippocampus of a Mouse Model of Accelerated Aging and Alzheimer's Disease Traits. *Frontiers in aging neuroscience*. 2020;12:622360. PMID: 33584248.

Landa J, Plagumà J, Saiz A, Antonell A, Dalmau J, Graus F et al. Effects of IgLON5 Antibodies on Neuronal Cytoskeleton: A Link between Autoimmunity and Neurodegeneration. *Annals of neurology*. 2020;88(5):1023-1027. PMID: 32740999.

Rosas I, Martínez C, Coto E, Clarimón J, Lleó A, Illán-Gala I et al. Genetic variation in APOE, GRN, and TP53 are phenotype modifiers in frontotemporal dementia. *Neurobiology of aging*. 2020. PMID: 32972771.

Parcerisas A, Pujadas L, Ortega-Gascó A, Perelló-Amorós B, Viais R, Hino K et al. NCAM2 Regulates Dendritic and Axonal Differentiation through the Cytoskeletal Proteins MAP2 and 14-3-3. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*. 2020. PMID: 32043120.

van der Ende EL, Xiao M, Xu D, Poos JM, Panman JL, Jiskoot LC et al. Neuronal pentraxin 2: a synapse-derived CSF biomarker in genetic frontotemporal dementia. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2020;91(6):612-621. PMID: 32273328.

Kim A, García-García E, Straccia M, Comella-Bolla A, Miguez A, Masana M et al. Reduced Fractalkine Levels Lead to Striatal Synaptic Plasticity Deficits in Huntington's Disease. *Frontiers in cellular neuroscience*. 2020;14:163. PMID: 32625064.

Antonell A, Tort-Merino A, Ríos J, Balasa M, Borrego-Écija S, Auge JM et al. Synaptic, axonal damage and inflammatory cerebrospinal fluid biomarkers in neurodegenerative dementias. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*. 2020;16(2):262-272. PMID: 31668967.

Malpetti M, Jones PS, Tsvetanov KA, Rittman T, van Swieten JC, Borroni B et al. Apathy in presymptomatic genetic frontotemporal dementia predicts cognitive decline and is driven by structural brain changes. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*. 2020. PMID: 33316852.

Tsvetanov KA, Gazzina S, Jones PS, van Swieten J, Borroni B, Laforce R et al. Brain functional network integrity sustains cognitive function despite atrophy in presymptomatic genetic frontotemporal dementia. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*. 2020. PMID: 33215845.

Brosseron F, Kolbe CC, Santarelli F, Carvalho S, Antonell A, Castro-Gomez S et al. Multicenter Alzheimer's and Parkinson's disease immune biomarker verification study. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*. 2020;16(2):292-304. PMID: 31630996.

Le Blanc G, Jetté Pomerleau V, McCarthy J, Borroni B, van Swieten J, Galimberti D et al. Faster Cortical Thinning and Surface Area Loss in Presymptomatic and Symptomatic C9orf72 Repeat Expansion Adult Carriers. *Annals of neurology*. 2020;88(1):113-122. PMID: 32285980.

Cucarull B, Tutusaus A, Subías M, Stefanovic M, Hernández-Alsina T, Boix L et al. Regorafenib Alteration of the BCL-xL/MCL-1 Ratio Provides a Therapeutic Opportunity for BH3-Mimetics in Hepatocellular Carcinoma Models. *Cancers*. 2020;12(2). PMID: 32024199.

Salmina K, Bojko A, Inashkina I, Staniak K, Dudkowska M, Podlesniy P et al. "Mitotic Slippage" and Extranuclear DNA in Cancer Chemoresistance: A Focus on Telomeres. *International journal of molecular sciences*. 2020;21(8). PMID: 32316332.

de Gregorio E, Colell A, Morales A, Marí M. Relevance of SIRT1-NF- κ B Axis as Therapeutic Target to Ameliorate Inflammation in Liver Disease. *International journal of molecular sciences*. 2020;21(11). PMID: 32485811.



Proyectos de investigación 2020

Código: RTI2018-095572-B-100.

Título: Interacción autofagia-inflamasoma como diana terapéutica en la enfermedad de alzheimer.

Investigador Principal: Anna Colell Riera.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 410 - Trullás Oliva, Ramón.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Ministerio de Ciencia e Innovación.

Financiación: 133000 €. · **Duración:** 2019-2021.

Código: SAF2017-89791-R.

Título: Replication and transcription of mitochondrial DNA as a central mechanism of the pathological sequence leading to neurodegeneration.

Investigador Principal: Ramon Trullas Oliva.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 410 - Trullás Oliva, Ramón.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Ministerio de Ciencia e Innovación.

Financiación: 242000 €. · **Duración:** 2018-2020.

Código: GBHI ALZ UK-21-723831.

Título: Understanding sleep-wake alterations in Alzheimer's Disease.

Investigador Principal: Raquel Sánchez del Valle Díaz.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 410 - Trullás Oliva, Ramón.

Tipo: Internacional.

Agencia Financiadora: GBHI.

Financiación: 20748 €. · **Duración:** 2020-2022.



411

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



Investigador principal

Vitorica Ferrández, Francisco Javier

Equipo de investigación

Jiménez Muñoz, Sebastián. LICENCIADO.

Muñoz Castro, Clara. OTROS.

Romero Molina, Carmen. OTROS.

Vizueté Chacón, María Luisa. LICENCIADO.



Resumen

Durante este último año, 2020, hemos abordado el estudio de la adaptación metabólica de las células microgliales y astrogliales en la enfermedad de Alzheimer. Dentro de los resultados más relevantes cabe destacar que la activación microglial, en respuesta a la acumulación de placas de Abeta en modelos transgénicos, implica una readaptación metabólica hacia un metabolismo oxidativo mitocondrial. Aparentemente, la microglía activa presenta un metabolismo predominantemente basado en ciclo de Krebs, cadena respiratoria y fosforilación oxidativa. La relevancia de este hallazgo radica en el hecho de que las placas de Abeta implican un ambiente hipóxico local. Este ambiente hipóxico se ve reflejado en la estabilización de Hif-1alfa, predominantemente en las células microgliales que rodean las placas de Abeta. Estas dos modificaciones, metabolismo oxidativo en un ambiente hipóxico, comprometen la integridad de la mitocondria y, en consecuencia, la respuesta microglial. En este sentido, también hemos demostrado que la inducción genética de hipoxia (delección de VHL), o la hipoxia crónica del animal, producen la total inhibición de la respuesta microglial. De hecho, en estas condiciones, la respuesta microglial, debida a la acumulación de Abeta, reproduce a la observada en modelos con mutaciones en Trem2 asociadas al Alzheimer. Además, el estudio de la respuesta microglial en regiones hipóxicas de pacientes de Alzheimer (giro hipocampal), también demuestra la inhibición de respuesta de dichas células. Estos datos demuestran la confluencia de los riesgos no modificables (acumulación de Abeta, o mutaciones en Trem2) con los modificables, salud cardiovascular, dentro de la respuesta microglial. Por otra parte, también estamos analizando la adaptación metabólica de los astrocitos tanto en modelos como en pacientes. Resultados aún preliminares indican que los astrocitos, a diferencia de la microglía, presentan una disminución generalizada en su respuesta metabólica, con una clara disminución tanto en su metabolismo oxidativo como en el glucídico. En la actualidad estamos evaluando la repercusión de estos cambios dentro de la patología neuronal de dichos modelos.



Palabras clave

Alzheimer, degeneración, inflamación, Abeta, tau, modelos transgénicos, neuropatología



Publicaciones 2020

Pérez-Jiménez MM, Monje-Moreno JM, Brokate-Llanos AM, Venegas-Calderón M, Sánchez-García A, Sansigre P et al. Steroid hormones sulfatase inactivation extends lifespan and ameliorates age-related diseases. *Nature communications*. 2021;12(1):49. ePub 2020. PMID: 33397961.

Escartin C, Galea E, Lakatos A, O'Callaghan JP, Petzold GC, Serrano-Pozo A et al. Reactive astrocyte nomenclature, definitions, and future directions. *Nature neuroscience*. 2021. ePub 2020. PMID: 33589835.

Sanchez-Mico MV, Jimenez S, Gomez-Arboledas A, Muñoz-Castro C, Romero-Molina C, Navarro V et al. Amyloid- β impairs the phagocytosis of dystrophic synapses by astrocytes in Alzheimer's disease. *Glia*. 2020. PMID: 33283891.

Fernandez-Valenzuela JJ, Sanchez-Varo R, Muñoz-Castro C, De Castro V, Sanchez-Mejias E, Navarro V et al. Enhancing microtubule stabilization rescues cognitive deficits and ameliorates pathological phenotype in an amyloidogenic Alzheimer's disease model. *Scientific reports*. 2020;10(1):14776. PMID: 32901091.

García-Leon JA, Caceres-Palomo L, Sanchez-Mejias E, Mejias-Ortega M, Nuñez-Díaz C, Fernandez-Valenzuela JJ et al. Human Pluripotent Stem Cell-Derived Neural Cells as a Relevant Platform for Drug Screening in Alzheimer's Disease. *International journal of molecular sciences*. 2020;21(18). PMID: 32962164.

Larramona-Arcas R, González-Arias C, Perea G, Gutiérrez A, Vitorica J, García-Barrera T et al. Sex-dependent calcium hyperactivity due to lysosomal-related dysfunction in astrocytes from APOE4 versus APOE3 gene targeted replacement mice. *Molecular neurodegeneration*. 2020;15(1):35. PMID: 32517777.

García-Bonilla M, Ojeda-Pérez B, García-Martín ML, Muñoz-Hernández MC, Vitorica J, Jiménez S et al. Neocortical tissue recovery in severe congenital obstructive hydrocephalus after intraventricular administration of bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Stem cell research & therapy*. 2020;11(1):121. PMID: 32183876.



Proyectos de investigación 2020

Código: RED2018-102491-T.

Título: APLICACIONES TERAPEUTICAS DE LA NEUROCIENCIA DE SISTEMAS EN ENFERMEDADES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.

Investigador Principal: Elena Galea Rodríguez de Velesco.

Colaboración CIBERNED: Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 415 - Gutiérrez Pérez, Antonia; 411 - Vitorica Ferrández, Francisco Javier.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Ministerio de Ciencia e Innovación.

Financiación: 20000 €. · **Duración:** 2019-2021.

Código: FIS PI18/01557.

Título: Descifrando la diversidad funcional de la respuesta microglial y astrogial en la enfermedad de Alzheimer: potencial patológico y terapéutico.

Investigador Principal: Antonia Gutiérrez Pérez.

Colaboración CIBERNED: Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 415 - Gutiérrez Pérez, Antonia; 411 - Vitorica Ferrández, Francisco Javier.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Instituto de Salud Carlos III.

Financiación: 124630 €. · **Duración:** 2019-2021.

Código: US-1262734.

Título: Firma Molecular de los Astrocitos Reactivos en la Enfermedad de Alzheimer: Identificación de Nuevas Dianas Terapéuticas.

Investigador Principal: Javier Vitorica.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 411 - Vitorica Ferrández, Francisco Javier.

Tipo: Autonómico.

Agencia Financiadora: Junta de Andalucía.

Financiación: 90000 €. · **Duración:** 2020-2021.



Tesis doctorales/Masters 2020

Autor: Alejandro Flores Acal.

Título: Estrategias terapéuticas para el tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer.

Tipo: Máster.

Universidad: Universidad de Sevilla.

Fecha: 11/12/2020.

Director: Francisco Javier Vitorica Ferrández.



412

FRANCISCO WANDOSELL JURADO

Centro de Biología Molecular "Severo Ochoa",
CSIC-UAM, Unv. Autónoma de Madrid
C/ Nicolas Cabrera nº 1, Cantoblanco
28049, Madrid
Tel: 91 196 4561/4591 · Fax: 91 1964420
e-mail: fwandosell@cbm.csic.es,
fwandosell@cbm.uam.es
<http://www.cbm.uam.es/fwandosell>



Investigador principal

Wandosell Jurado, Francisco.

Equipo de investigación

Antón Gutiérrez, Inés. DOCTOR.

Benítez Moreno, María José. DOCTOR.

Colmena Crespo, Inés. TÉCNICO.

Garrido Jurado, Juan Jose. DOCTOR.

Ordóñez Gutiérrez, Lara. DOCTOR.

Rivas Muñoz, Sergio. GRADUADO.

Villa, Mario. LICENCIADO.



Resumen

Nuestro grupo se denomina -Mecanismos Moleculares de Neurodegeneración -, y se originó en una línea establecida en el CBM desde hace ya más algunos años. En estos momentos este grupo del CIBERNED está compuesto formalmente por tres sublíneas (IPs- FWandosell, I. Anton y JJ.Garrido, CBM, CNB y Inst Cajal, respectivamente). Nuestro grupo está enfocado en el análisis de trastornos neurodegenerativos y ahora está analizando un grupo de trastornos cerebrales asociados al envejecimiento, como el Alzheimer, la enfermedad (EA) y tumores cerebrales del tipo glioma. Estamos interesados en describir los mecanismos moleculares comunes que subyacen a la dependencia de la edad de estos trastornos del sistema nervioso central. Los datos de diferentes modelos animales apoyan firmemente la idea de que la vía PI3K-Akt-mTORC1 está desregulada en estas patologías cerebrales. Estamos analizando algunos de los mecanismos moleculares alterados en la EA. La acumulación de beta amiloide apoya la hipótesis de que la proteostasis está alterada en la EA. Acabamos de describir en detalle el papel de la actividad de mTORC1 en la generación de amiloide en modelos transgénicos de EA. Este complejo de proteínas controla los aspectos generales de la síntesis de proteínas y la autofagia; Nuestros datos indicaron que la inhibición de mTORC1 redujo la acumulación de beta amiloide en cerebros de modelos de ratones con EA, ex vivo e in vivo. Nuestro segundo objetivo es el análisis de una nueva vía oncogénica que describimos recientemente en el glioma: Akt / WIP / YAP / TAZ. Nuestros datos indicaron que Akt y WIP son responsables de la división celular de las células madre cancerosas y del mantenimiento de su fenotipo similar al de las células madre. Nuestro trabajo actual consiste en definir los elementos de este camino que se encuentran entre Akt y WIP y WIP y YAP / TAZ que regulan la conversión de astrocito-astrocitoma-glioma. Resumiendo, nos

estamos centrando en la pista el señalar y los elementos que controlan un cierto proceso fisiológico, de la división de célula a la diferenciación, y cómo de PI3K-Akt algunas de estas proteínas se modifican en patología.



Palabras clave

Neurodegeneración, Señalización celular, Neuroprotección, Estrógenos, Enfermedad de Alzheimer, Neurogénesis, Polaridad Axonal, crecimiento de glía, Conversión astrocito/glioma, Citosqueleto, Actina.



Publicaciones 2020

Ordóñez-Gutiérrez L, Wandosell F. Nanoliposomes as a Therapeutic Tool for Alzheimer's Disease. *Frontiers in synaptic neuroscience*. 2020;12:20. PMID: 32523525.

Benito-Cuesta I, Ordóñez-Gutiérrez L, Wandosell F. AMPK activation does not enhance autophagy in neurons in contrast to MTORC1 inhibition: different impact on β -amyloid clearance. *Autophagy*. 2020;:1-16. PMID: 32075509.

Villa González M, Vallés-Saiz L, Hernández IH, Avila J, Hernández F, Pérez-Alvarez MJ. Focal cerebral ischemia induces changes in oligodendrocytic tau isoforms in the damaged area. *Glia*. 2020;68(12):2471-2485. PMID: 32515854.

Hernández IH, Cabrera JR, Santos-Galindo M, Sánchez-Martín M, Domínguez V, García-Escudero R et al. Pathogenic SREK1 decrease in Huntington's disease lowers TAF1 mimicking X-linked dystonia parkinsonism. *Brain : a journal of neurology*. 2020;143(7):2207-2219. PMID: 32533168.

Escoll M, Lastra D, Robledinos-Antón N, Wandosell F, Antón IM, Cuadrado A. WIP Modulates Oxidative Stress through NRF2/KEAP1 in Glioblastoma Cells. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*. 2020;9(9). PMID: 32825452.

Alcover-Sanchez B, Garcia-Martin G, Cubelos B, Wandosell F. R-Ras GTPases Signaling Role in Myelin Neurodegenerative Diseases. *International journal of molecular sciences*. 2020;21(16). PMID: 32824627.



Proyectos de investigación 2020

Código: B2017/BMD3700.

Título: BASES METABÓLICAS DE LA NEURODEGENERACIÓN.

Investigador Principal: José González Castaño.

Colaboración CIBERNED: Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 412 - Wandosell Jurado, Francisco; 111 - Iglesias Vacas, Teresa; 205 - Obeso Inchausti, José Ángel; 110 - Pérez Castillo, Ana María; 502 - Carro Díaz, Eva María; - ; 409 - Torres Alemán, Ignacio.

Tipo: Autonómico.

Agencia Financiadora: Comunidad de Madrid.

Financiación: 850000 €. · **Duración:** 2018-2021.

Código: OC-2015-1-19840.

Título: European Network of multidisciplinary research and translation of autophagy knowledge.

Investigador Principal: Caty Casas.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 412 - Wandosell Jurado, Francisco.

Tipo: Europeo.

Agencia Financiadora: Comision Europea.

Financiación: €. · **Duración:** 2016-2020.

Código: RTC2017-5994-1.

Título: Fármacos Innovadores para el tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer: Estudios preclínicos de la eficacia y toxicidad bajo condiciones BLP por vía oral.

Investigador Principal: Fármacos Innovadores para el tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer: Estudios preclínicos de la eficacia y toxicidad bajo condiciones BLP por vía oral.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 412 - Wandosell Jurado, Francisco.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Ministerio de Ciencia e Innovación.

Financiación: €. · **Duración:** 2018-2020.

Código: Proyectos de investigación en Ciencias de la Vida y de la Materia, XVIII Concurso Nacional. .

Título: Interactoma diferencial de WIP: Actividad oncogénica versus supresora de tumores .

Investigador Principal: Drs Ines M. Anton / Francisco Wandosell.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 412 - Wandosell Jurado, Francisco.

Tipo: Privado.

Agencia Financiadora: Fundación Ramón Areces.

Financiación: €. · **Duración:** 2018-2020

Programa 2

ENFERMEDAD DE PARKINSON Y OTROS TRASTORNOS MOTORES NEURODEGENERATIVOS

Este programa reúne 26 grupos de investigación básica y clínica con 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) se caracteriza fundamentalmente 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. Se estima que la EP afecta a unas 160.000 personas en España, cifra que se prevé vaya en aumento como consecuencia del envejecimiento progresivo de la población.

Aunque prevenir y corregir el déficit de DA siguen siendo objetivos importantes, no pueden considerarse el máximo reto de la EP en la actualidad. Dentro de esta área se considera de fundamental importancia progresar en la definición de:

- 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 sobretodo neuroprotectores o curativos.

De esta manera, se busca conseguir una verdadera investigación de carácter traslacional, cuyos principales objetivos sean la enfermedad y el paciente.

Los temas de investigación de mayor relevancia 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

En este programa también se trata la investigación de otras enfermedades neurodegenerativas, como son la enfermedad de Huntington (EH) y las ataxias. La EH se caracteriza por la pérdida inicial de interneuronas espinosas 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 entre unos 10 y 20 años dependiendo del número de poliglutaminas, de la edad de inicio, de algunos factores ambientales desconocidos y de la modulación de algunos genes, parte de ellos localizados, aunque desconocidos. La EH tiene una prevalencia mucho menor que la EA o la EP, de 10 casos/100.000 habitantes, y se estima que hay unos 4.000 pacientes en España y unos 50.000 en la Unión Europea. El coste socio-sanitario que supone es grande, tanto por la importancia de los déficits motores y cognitivos, como por la gravedad de problemas de las alteraciones de comportamiento 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.

La investigación de la EH es importante porque es el modelo que mejor se ha 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, como las ataxias. Por otra parte, se realizan estudios de expresión génica que pueden afectar no solo a la EH, sino a otros procesos como el autismo.

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

GRUPOS

Investigador Principal	Institución
Alberch Vie, Jordi	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 Bioingeniería de Cataluña, Barcelona
Fariñas Gómez, Isabel	Universidad de Valencia
Fernández Ruiz, Javier	Universidad Complutense de Madrid
Franco Fernández, Rafael	Universidad de Barcelona
Fuentes Rodríguez, José Manuel	Universidad de Extremadura, Cáceres

Investigador Principal	Institución
García Verdugo, José Manuel	Instituto Cavanilles, Universidad de Valencia
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
Mir Rivera, Pablo	Hospital Universitario Virgen del Rocío, Universidad de Sevilla
Moratalla Villalba, Rosario	Instituto Cajal CSIC, Madrid
Naranjo Orovio, José Ramón	Centro Nacional de Biotecnología CSIC, Madrid
Obeso Inchausti, José Ángel	Fundación Hospital de Madrid
Pérez Castillo, Ana María	Instituto de Investigaciones Biomédicas CSIC-UAM, Madrid
Pérez Tur, Jordi	Institut de Biomedicina de Valencia CSIC
Rodríguez Díaz, Manuel	Universidad de La Laguna, Tenerife
Tolosa Sarró, Eduardo	Hospital Clinic 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. **José J. Lucas** (Centro de Biología Molecular), **Teresa Iglesias**¹ (Instituto de Investigaciones Biomédicas CSIC-UAM), **Isabel Fariñas**¹ (Universidad de Valencia) y **José Ángel Obeso**² (Fundación Hospital de Madrid).

1. Hasta noviembre 2020

2. Desde noviembre 2020



301
JORDI
ALBERCH VIÉ

Departamento de Biomedicina.
Facultat de Medicina, Universitat de Barcelona
Institut d'Investigacions
Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS)
Tel. (93) 40 35258 / 37252
Fax (93) 40 21907
alberch@ub.edu



Investigador principal

Alberch Vié, Jordi

Equipo de investigación

García García, Esther. LICENCIADO.

Ginés Padrós, Silvia. DOCTOR.

Pérez Navarro, Esther. DOCTOR.

Perpiña Martin, Unai. DOCTOR.



Resumen

En 2020, a pesar de la situación pandémica, continuamos investigando activamente para identificar nuevos mecanismos intracelulares y dianas terapéuticas para la enfermedad de Huntington (EH) y otros trastornos neuropsiquiátricos. Hemos explorado cómo la huntingtina mutante está afectando las redes neuronales. Por lo tanto, hemos desarrollado una plataforma interactiva y de acceso abierto para el análisis de la dinámica poblacional y de redes a gran escala a partir de imágenes de calcio (www.itsnetcal.com). Este enfoque integrador in vitro destaca la capacidad de integración defectuosa de la red neuronal del núcleo estriado, pero no cortical, como un elemento importante de la disfunción de los ganglios basales en la EH (BMC Biol., 18, 58, 2020). De hecho, este análisis también se aplicó al daño focal en cultivos neuronales (eNeuro, 7: ENEURO.0254-19.2019, 2020). El análisis in vivo también confirmó la disfunción de la red neuronal estriatal por resonancia magnética con un deterioro de la conectividad funcional cortico-estriatal y talamo-estriatal. Además, la estimulación optogenética repetida de la corteza M2-núcleo estriado dorsolateral normalizó el comportamiento motor en ratones con EH (Elife, 9: e57017, 2020). Se han identificado nuevas dianas terapéuticas. Así, nuestros hallazgos señalan que las alteraciones de los niveles del factor potenciador de miocitos 2 (MEF2) es un mediador importante de la disfunción cognitiva en la EH, sugiriendo que la activación basal de MEF2 podría ser una buena opción terapéutica (Mol Neurobiol., 57, 45-49- 4562, 2020). Por otro lado, RTP801 / REDD1 es una proteína que responde al estrés que regula la toxicidad de la huntingtina mutante en modelos celulares y está regulada positivamente en el putamen de los pacientes con EH. Nuestros resultados abren un nuevo marco terapéutico centrado en el eje RTP801 / Akt / mTOR en la disfunción motora en la EH (Cell Death Dis, 11, 569, 2020). Otro objetivo terapéutico es la modulación de la dopamina D1 a través de los receptores de histamina H3, ya que el heterómero D1R-H3R se expresa en ratones con EH en etapas tempranas, pero no tardías, y los antagonistas de H3R previenen los déficits de cognitivo y de aprendizaje motor en ratones con EH (eLife 9: e51093, 2020). Además, estudios anteriores han propuesto los inhi-

bidores de GSK3b como tratamiento para varias enfermedades neurodegenerativas. Así, hemos identificado nuevas moléculas con actividad GSK3b de familias de moléculas marinas, meridianinas y lignarenonas, que potencian la plasticidad neuronal estructural (Biomolecules, 10, 639, 2020). Hemos descrito un posible mecanismo intracelular que participa en la vulnerabilidad selectiva de los neuronas del núcleo estriado a la huntingtina mutada. Por lo tanto, hemos demostrado que la fragmentación mitocondrial aberrante mediada por Drp1 dentro de neuronas estriadales de los ratones con EH obliga a las mitocondrias a ubicarse lejos del RE. En consecuencia, la inhibición de la actividad de Drp1 por el tratamiento con Mdivi-1 restauró los contactos ER-mitocondria (Neurobiol Dis, 136, 104741, 2020). Otro mecanismo implicado en el deterioro de la plasticidad sináptica en la EH es la disfunción de la actividad microglial no inflamatoria. Nuestros datos revelan un papel para las interacciones neurona-microglia dependientes de fractalkina en la disfunción sináptica estriatal temprana característica de la EH (Front Cell Neurosci, 14, 163, 2020). Estudios previos de nuestro grupo describieron la implicación del sistema BDNF / TrkB / p75 en la fisiopatología de la EH y la enfermedad de Alzheimer. Ahora hemos analizado estos efectos en otros trastornos neuropsiquiátricos. Por lo tanto, hemos demostrado que BDNF y TrkB de astrocitos modulan la disfunción neuronal en modelos de epilepsia del lóbulo temporal (TLE). La delección genética específica de BDNF en astrocitos previene el aumento en el número de neuronas de activación y la tasa de activación global en un modelo in vitro de TLE (Cell Death Dis, 11, 411, 2020). En nuestro enfoque para aplicar la medicina regenerativa a las enfermedades neuropsiquiátricas, hemos vinculado los mecanismos de interacción celular del desarrollo a los procesos neurodegenerativos y a las alternativas terapéuticas. Así, describimos que la expresión de Helios coordina el desarrollo de las neuronas estriadales que son las más afectadas en la EH. Actualmente, hemos abordado la función de Helios en otro trastorno neuropsiquiátrico, demostrando que las alteraciones que involucran el eje molecular Helios-WDFY1 en neuronas durante el desarrollo de regiones cerebrales centrales podrían ser relevantes para la fisiopatología de la esquizofrenia (Front Cell Neurosci, 14, 93, 2020). Por otro lado, Helios también está involucrado en la maduración de la población neuronal CA1 requerida para la memoria espacial (Exp Neurol 323, 113095, 2020). Finalmente, también hemos demostramos la base estructural de las proteínas sinápticas teneurina y latrofilina en la guía repulsiva de la migración neuronal que podrían ser relevantes para enfermedades del neurodesarrollo y neurodegenerativas (Cell, 180, 323-339, 2020). Todos estos estudios aportan nueva información para comprender la fisiopatología y desarrollar nuevos tratamientos neuroprotectores y regenerativos para la EH y otros trastornos neuropsiquiátricos.



Palabras clave

Enfermedad de Huntington, plasticidad neuronal, neurodegeneración, deterioro cognitivo, conectividad neuronal, enfermedades neuropsiquiátricas, medicina regenerativa.



Publicaciones 2020

García-Serra A, Radosevic M, Pupak A, Brito V, Ríos J, Aguilar E et al. Placental transfer of NMDAR antibodies causes reversible alterations in mice. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation*. 2021;8(1). ePub 2020. PMID: 33172961.

Giralt A, Brito V, Pardo M, Rubio SE, Marion-Poll L, Martín-Ibáñez R et al. Helios modulates the maturation of a CA1 neuronal subpopulation required for spatial memory formation. *Experimental neurology*. 2020;323:113095. PMID: 31712124.

Alcalá-Vida R, Garcia-Forn M, Castany-Pladevall C, Creus-Muncunill J, Ito Y, Blanco E et al. Neuron type-specific increase in lamin B1 contributes to nuclear dysfunction in Huntington's disease. *EMBO molecular medicine*. 2020;;e12105. PMID: 33369245.

Cherubini M, Lopez-Molina L, Gines S. Mitochondrial fission in Huntington's disease mouse striatum disrupts ER-mitochondria contacts leading to disturbances in Ca²⁺ efflux and Reactive Oxygen Species (ROS) homeostasis. *Neurobiology of disease*. 2020;:104741. PMID: 31931142.

Comella-Bolla A, Orlandi JG, Miguez A, Straccia M, García-Bravo M, Bombau G et al. Human Pluripotent Stem Cell-Derived Neurons Are Functionally Mature In Vitro and Integrate into the Mouse Striatum Following Transplantation. *Molecular neurobiology*. 2020;57(6):2766-2798. PMID: 32356172.

Fernández-García S, Conde-Berriozabal S, García-García E, Gort-Paniello C, Bernal-Casas D, García-Díaz Barriga G et al. M2 cortex-dorsolateral striatum stimulation reverses motor symptoms and synaptic deficits in Huntington's disease. *eLife*. 2020;9. PMID: 33016873.

Fernández-García S, Sancho-Balsells A, Longueville S, Hervé D, Gruart A, Delgado-García JM et al. Astrocytic BDNF and TrkB regulate severity and neuronal activity in mouse models of temporal lobe epilepsy. *Cell death & disease*. 2020;11(6):411. PMID: 32483154.

Moreno-Delgado D, Puigdellívol M, Moreno E, Rodríguez-Ruiz M, Botta J, Gasperini P et al. Modulation of dopamine D1 receptors via histamine H3 receptors is a novel therapeutic target for Huntington's disease. *eLife*. 2020;9:e51093. PMID: 32513388.

Llorach-Pares L, Rodriguez-Urgelles E, Nonell-Canals A, Alberch J, Avila C, Sanchez-Martinez M et al. Meridianins and Lignarenone B as Potential GSK3 Inhibitors and Inducers of Structural Neuronal Plasticity. *Biomolecules*. 2020;10(4). PMID: 32326204.

Salado-Manzano C, Perpiña U, Straccia M, Molina-Ruiz FJ, Cozzi E, Rosser AE et al. Is the Immunological Response a Bottleneck for Cell Therapy in Neurodegenerative Diseases?. *Frontiers in cellular neuroscience*. 2020;14:250. PMID: 32848630.

Sancho-Balsells A, Fernández B, Arranz B, Brito V, Pardo M, Straccia M et al. Lack of Helios During Neural Development Induces Adult Schizophrenia-Like Behaviors Associated With Aberrant Levels of the TRIF-Recruiter Protein WDFY1. *Frontiers in cellular neuroscience*. 2020;14:93. PMID: 32477064.

Kim A, García-García E, Straccia M, Comella-Bolla A, Miguez A, Masana M et al. Reduced Fractalkine Levels Lead to Striatal Synaptic Plasticity Deficits in Huntington's Disease. *Frontiers in cellular neuroscience*. 2020;14:163. PMID: 32625064.

Martín-Flores N, Pérez-Sisqués L, Creus-Muncunill J, Masana M, Ginés S, Alberch J et al. Synaptic RTP801 contributes to motor-learning dysfunction in Huntington's disease. *Cell death & disease*. 2020;11(7):569. PMID: 32732871.

Vidal-Sancho L, Fernández-García S, Solés-Tarrés I, Alberch J, Xifró X. Decreased Myocyte Enhancer Factor 2 Levels in the Hippocampus of Huntington's Disease Mice Are Related to Cognitive Dysfunction. *Molecular neurobiology*. 2020;57(11):4549-4562. PMID: 32757160.

de Pins B, Montalban E, Vanhoutte P, Giralt A, Girault JA. The non-receptor tyrosine kinase Pyk2 modulates acute locomotor effects of cocaine in D1 receptor-expressing neurons of the nucleus accumbens. *Scientific reports*. 2020;10(1):6619. PMID: 32313025.

Meneses-Salas E, Garcia-Forn M, Castany-Pladevall C, Lu A, Fajardo A, Jose J et al. Lack of Annexin A6 Exacerbates Liver Dysfunction and Reduces Lifespan of Niemann-Pick Type C Protein-Deficient Mice. *The American journal of pathology*. 2020. PMID: 33345999.



Proyectos de investigación 2020

Código: RD16/0011.

Título: Red de Terapia Celular .

Investigador Principal: Isabel Farinas.

Colaboración CIBERNED: Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 607 - Navarro Acebes, Xavier;102 - Fariñas Gómez, Isabel;105 - López Barneo,

José;113 - García Verdugo, José Manuel;208 - Labandeira García, José Luis;301 - Alberch Vié, Jordi.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Instituto de Salud Carlos III.

Financiación: 285000 €. · **Duración:** 2017-2021.

Código: PI2018/01.

Título: Interacción CB1R-GRP78: ¿un nuevo mecanismo regulador de la actividad neuroprotectora de los cannabinoides?.

Investigador Principal: Manuel Guzmán Pastor.

Colaboración CIBERNED: Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 305 - Guzmán Pastor, Manuel;301 - Alberch Vié, Jordi;303 - Fernández Ruiz, Javier;508 - Mengod Los Arcos, Guadalupe.

Tipo: Intramural.

Agencia Financiadora: CIBERNED.

Financiación: 190000 €. · **Duración:** 2019-2020.

Código: 813851.

Título: ASCTN-Training: Training on Advanced Stem Cell Technologies in Neurology.

Investigador Principal: Josep M. Canals (Coordinador general: Josep M. Canals).

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 301 - Alberch Vié, Jordi.

Tipo: Europeo.

Agencia Financiadora: Comision Europea.

Financiación: 3749403 €. · **Duración:** 2018-2022.

Código: PIC18/00001.

Título: Cell therapy for knee osteoarthritis. Comparison of treatments with autologous and allogenic mesenchymal stromal cells in a multicenter controlled randomized clinical trial (ARTROCELL).

Investigador Principal: Jordi Alberch Vié.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 301 - Alberch Vié, Jordi.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Ministerio de Ciencia e Innovación.

Financiación: 767963 €. · **Duración:** 2019-2021.

Código: H2020-MSCA-ITN-2016.

Título: European Training Network for Cell-based Regenerative Medicine.

Investigador Principal: Jordi Alberch.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo. · **Grupos CIBERNED:** 301 - Alberch Vié, Jordi.

Tipo: Europeo.

Agencia Financiadora: Comision Europea.

Financiación: 247873 €. · **Duración:** 2016-2020.

Código: 722779.

Título: European Training Network for Cell-based Regenerative Medicine.

Investigador Principal: .

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 301 - Alberch Vié, Jordi.

Tipo: Europeo.

Agencia Financiadora: Comision Europea.

Financiación: €. · **Duración:** 2016-2020.

Código: 309965.

Título: Identification of chorein function in neurodegeneration of the basal ganglia for developing new therapeutical approaches in Chorea-Acanthocytosis.

Investigador Principal: Jordi Alberch Vié.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 301 - Alberch Vié, Jordi.

Tipo: Privado.

Agencia Financiadora: Fundación ChAc.

Financiación: 55000 €. · **Duración:** 2018-2021.

Código: A14079.

Título: In vitro Study of Neurodevelopment in Huntington's disease.

Investigador Principal: Josep M. Canals.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 301 - Alberch Vié, Jordi.

Tipo: Internacional.

Agencia Financiadora: CHDI foundation.

Financiación: 1731009 €. · **Duración:** 2018-2021.

Código: FBG 308408.

Título: Obtaining, processing an/or preserving non-human tissues, cells and related products.

Investigador Principal: Josep M. Canals.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 301 - Alberch Vié, Jordi.

Tipo: Privado.

Agencia Financiadora: Cytes Biotechnologies .

Financiación: 450000 €. · **Duración:** 2015-2020.

Código: RTI2018-094374-B-I00.

Título: TRANSMITOFAGIA ENTRE ASTROCITOS Y NEURONAS: UNA NUEVA FORMA DE COMUNICACION ENTRE NEURONA Y GLIA EN LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON?.

Investigador Principal: Silvia Gines Padros.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 301 - Alberch Vié, Jordi.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Ministerio de Ciencia e Innovación.

Financiación: 180000 €. · **Duración:** 2019-2021.

Código: 310450.

Título: Validation of two pharmaceutical compounds provided by Esteve Pharmaceuticals, S.A. in models of Huntington's disease (HD).

Investigador Principal: Jordi Alberch Vié.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 301 - Alberch Vié, Jordi.

Tipo: Europeo.

Agencia Financiadora: Comision Europea.

Financiación: 58850 €. · **Duración:** 2019-2020.



106 VALENTÍN CEÑA CALLEJO

Unidad Asociada Neurodeath
Universidad de Castilla-La Mancha
Facultad de Medicina
Avda. Almansa, 14 · 02006 Albacete
Teléfono: 680222322

Correo electrónico: valentin.cena@gmail.com



Investigador principal

Ceña Callejo, Valentín

Equipo de investigación

De la Torre Martínez, Cristina. OTROS.

Domínguez Domínguez, Jose Ignacio. TÉCNICO.

Gallego Yerga, Laura. LICENCIADO.

Játiva Carbajal, Pablo. OTROS.

Posadas Mayo, Inmaculada Concepción. LICENCIADO.

Rodríguez Clemente, Irene. TÉCNICO.



Resumen

La investigación del grupo Neurodeath se ha centrado fundamentalmente en 2 aspectos: a) el uso de nanopartículas, fundamentalmente dendrímeros (aunque se han utilizado también otros polímeros derivados de ciclodextrina), para transfectar material genético, fundamentalmente siRNA, con el objeto de eliminar ciertas proteínas específicas que están implicadas en las vías de señalización que se activan durante la progresión tumoral y los procesos neurodegenerativos y b) estudiar los mecanismos que utilizan las nanopartículas para cruzar la barrera hematoencefálica y los abordajes experimentales necesarios para facilitar dicho cruce. La actividad investigadora del grupo ha conseguido financiación, a través de un proyecto Euronanomed de la Comunidad Europea (NANO4GLIO) que es coordinado por el investigador responsable del grupo y que se solicitó a través de CIBERNED. Por otra parte, el investigador responsable del grupo forma parte del comité ejecutivo de la acción COST CA17140 que engloba a más de 150 grupos de investigación de 35 países.



Palabras clave

Terapia génica, dendrímeros, nanopartículas, neurodegeneración, siRNA, transfección, glioblastoma, esclerosis múltiple, barrera hematoencefálica.



Publicaciones 2020

Gallego-Yerga L, de la Torre C, Sansone F, Casnati A, Mellet CO, García Fernández JM et al. Synthesis, self-assembly and anticancer drug encapsulation and delivery properties of cyclodextrin-based giant amphiphiles. *Carbohydrate polymers*. 2021;252:117135. ePub 2020. PMID: 33183594.

Gallego L, Ceña V. Nanoparticle-mediated therapeutic compounds delivery to glioblastoma. *Expert opinion on drug delivery*. 2020;17(11):1541-1554. PMID: 32791861.

Jiménez Blanco JL, Ortiz Mellet C, García Fernández JM, Manzanares D, Pérez-Carrión MD, Ceña V. Cyclodextrin-Based Nanostructure Efficiently Delivers siRNA to Glioblastoma Cells Preferentially via Macropinocytosis. *International journal of molecular sciences*. 2020;21(23). PMID: 33291321.

Manzanares D, Ceña V. Endocytosis: The Nanoparticle and Submicron Nanocompounds Gateway into the Cell. *Pharmaceutics*. 2020;12(4):371. PMID: 32316537.

Sorolla A, Sorolla MA, Wang E, Ceña V. Peptides, proteins and nanotechnology: a promising synergy for breast cancer targeting and treatment. *Expert opinion on drug delivery*. 2020;11:1-17. PMID: 32835538.

Mignani S, Shi X, Majoral JP, Ceña V. Dendrimer- and polymeric nanoparticle-aptamer bioconjugates as nonviral delivery systems: a new approach in medicine. *Drug discovery today*. 2020. PMID: 32283193.

Mignani S, Shi X, Shcharbin D, Bryszewska M, Majoral JP, Ceña V. In vivo therapeutic applications of phosphorus dendrimers: state of the art. *Drug discovery today*. 2020. PMID: 33285297.

Carbajo-Gordillo AI, Jiménez Blanco JL, Benito JM, Lana H, Marcelo G, Di Giorgio C et al. Click Synthesis of Size- and Shape-Tunable Star Polymers with Functional Macrocyclic Cores for Synergistic DNA Complexation and Delivery. *Biomacromolecules*. 2020;21(12):5173-5188. PMID: 33084317.

Martín-Moreno A, Jiménez Blanco JL, Mosher J, Swanson DR, García Fernández JM, Sharma A et al. Nanoparticle-Delivered HIV Peptides to Dendritic Cells a Promising Approach to Generate a Therapeutic Vaccine. *Pharmaceutics*. 2020;12(7). PMID: 32664555.

Mignani S, Shi X, Rodrigues J, Roy R, Muñoz-Fernández Á, Majoral JP et al. Dendrimers toward Translational Nanotherapeutics: Concise Key Step Analysis. *Bioconjugate chemistry*. 2020;31(9):2060-2071. PMID: 32786368.



Proyectos de investigación 2020

Código: COST CA17140.

Título: Nanomedicine for cancer-From the bench to bedside.

Investigador Principal: Valentín Ceña Callejo.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 106 - Ceña Callejo, Valentín.

Tipo: Europeo.

Agencia Financiadora: Comision Europea.

Financiación: €. · **Duración:** 2018-2022.

Código: EURONANOMED2019-117.

Título: Nanomedicine for glioblastoma.

Investigador Principal: Valentín Ceña Callejo.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.
Grupos CIBERNED: 106 - Ceña Callejo, Valentín.
Tipo: Europeo.
Agencia Financiadora: Comision Europea.
Financiación: 174240 €. · **Duración:** 2020-2022.

Código: SBPLY/19/180501/000067.
Título: Nanopartículas como opción terapéutica en la enfermedad de Alzheimer.
Investigador Principal: Valentín Ceña.
Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.
Grupos CIBERNED: 106 - Ceña Callejo, Valentín.
Tipo: Autonómico.
Agencia Financiadora: Junta de CIM.
Financiación: 121485 €. · **Duración:** 2020-2022.

Código: SAF2017-89288-R.
Título: Terapia génica en glioblastoma: un nuevo abordaje terapéutico.
Investigador Principal: Valentín Ceña.
Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.
Grupos CIBERNED: 106 - Ceña Callejo, Valentín.
Tipo: Nacional.
Agencia Financiadora: Ministerio de Ciencia e Innovación.
Financiación: 120000 €. · **Duración:** 2018-2020.



101
ANTONIO
CUADRADO PASTOR

Departamento de Bioquímica e Instituto
de Investigaciones Biomédicas
Facultad de Medicina,
Universidad Autónoma de Madrid
Arzobispo Morcillo 4, 28029 Madrid
Tel: +34915854383 · Fax: +34915854401
Email: antonio.cuadrado@uam.es



Investigador principal

Cuadrado Pastor, Antonio

Equipo de investigación

Blanco García, Ruth. LICENCIADO.

Fernández Ginés, Raquel. GRADUADO.

Lastra Martínez, Diego. GRADUADO.

Queipo López, Beatriz. LICENCIADO.

Quintana Menéndez, Elena. LICENCIADO.

Rojo Sanchis, Ana Isabel. DOCTOR.



Resumen

Estamos estudiando el papel fisiopatológico y la regulación farmacológica del factor de transcripción NRF2 en el cerebro como posible diana terapéutica para enfermedades neurodegenerativas. NRF2 regula la expresión de más de 250 genes que juegan un papel crucial en la protección contra formas oxidativas, inflamatorias, metabólicas y proteotóxicas de estrés celular. Su actividad disminuye con la edad que es el principal factor de riesgo para estas enfermedades. Además existen asociaciones entre haplotipos funcionales de este gen y riesgo de padecer Parkinson, Alzheimer o esclerosis lateral amiotrófica. Durante el año 2020 hemos concentrado nuestro trabajo en las siguientes actividades:

1. Regulación de la neurogénesis adulta. Hemos descrito una asociación funcional entre NRF2 y la vía de WNT/HIPPO relacionada con el co-activador TAZ, que promueva la formación de glioblastomas a partir de células madre neurales. Por el contrario, hemos descrito como TAZ participa en la regulación de la neurogénesis en los nichos neurogénicos de la zona subventricular del estriado y en la zona subgranular del hipocampo. La disminución de la vía NRF2/TAZ en los nichos neurogénicos, característica del envejecimiento, es indicativa de su agotamiento y pérdida de su funcionalidad.
2. Firma transcripcional de NRF2 y NFκB en inflamación. Estamos realizando un estudio de transcriptómica basado en el análisis de la expresión de genes implicados en metabolismo redox y en inflamación, en sangre de pacientes con deterioro cognitivo leve. El objetivo de este estudio es validar algunas de las dianas más sensibles de NRF2 y de NFκB en sangre como biomarcadores de pronóstico y respuesta a tratamientos. En relación con esta actividad, hemos descrito que durante el envejecimiento, principal

factor de riesgo para enfermedades neurodegenerativas, se produce una pérdida de la expresión de varios genes relacionados con inflamación y regulación redox que se asocian con el riesgo de enfermedad vascular.

3. Desarrollo de nuevos fármacos activadores de NRF2. A lo largo de los últimos años hemos colaborado con varias empresas en el análisis preclínico de activadores de NRF2 en modelos de enfermedad de Parkinson y Alzheimer, y durante el año 2020 en ataxia de Friedrich. Así mismo hemos colaborado en el desarrollo de nuevos fármacos antioxidantes que activan a NRF2 en cerebro como la molécula bifuncional melatonina-sulforafano o un producto natural, el ácido nordihydroguaiaretico. Sin embargo, durante este año, también hemos continuado el desarrollo de nuestros propios compuestos. Mediante técnicas de cribado molecular in silico hemos identificado varios compuestos que rompen la interacción entre NRF2 y su represor beta-TrCP y activan NRF2 en cultivos celulares.
4. Papel de NRF2 como diana terapéutica en esclerosis lateral amiotrófica. Gracias a un proyecto COEN, en colaboración con el grupo de la Dra. Pamela Shaw (Universidad de Sheffield), hemos trabajado en la validación preclínica de dimetil fumarato, un medicamento que ya se usa para el tratamiento de la esclerosis múltiple para activar NRF2 en modelos altamente estandarizados de motoneuronas. El papel de NRF2 se está evaluando en estos modelos en respuesta a los estímulos tóxicos de líquido cefalorraquídeo de pacientes con esclerosis lateral amiotrófica, así como a la sobreexpresión de las expansiones características de C9ORF72.
5. Muchos pacientes que han sufrido de COVID-19 presentan un deterioro cognitivo que persiste durante mucho tiempo después de superar la enfermedad. Dado que un elemento fundamental de COVID-19 es la inflamación, nosotros hemos propuesto la activación farmacológica del factor de transcripción NRF2 como mecanismo antiinflamatorio y neuroprotector (Cuadrado et al, Trends Pharmacol Sci. 2020 Sep;41(9):598-610).



Palabras clave

NRF2, estrés oxidativo, neuroinflamación, WNT, Hippo



Publicaciones 2020

Escoll M, Lastra D, Pajares M, Robledinos-Antón N, Rojo AI, Fernández-Ginés R et al. Transcription factor NRF2 uses the Hippo pathway effector TAZ to induce tumorigenesis in glioblastomas. *Redox biology*. 2020;30:101425. PMID: 31918259.

Manda G, Lastra D, Fernández-Ginés R, Cuadrado A. Perspectives on the Clinical Development of NRF2-Targeting Drugs. *Handbook of experimental pharmacology*. 2020. PMID: 32776282.

Herrera-Arozamena C, Estrada-Valencia M, Pérez C, Lagartera L, Franco-Gonzalez JF, Michalska P et al. Tuning melatonin receptor subtype selectivity in oxadiazolone-based analogues: Discovery of QR2 ligands and NRF2 activators with neurogenic properties. *European journal of medicinal chemistry*. 2020;190:112090. PMID: 32018096.

Escoll M, Lastra D, Robledinos-Antón N, Wandosell F, Antón IM, Cuadrado A. WIP Modulates Oxidative Stress through NRF2/KEAP1 in Glioblastoma Cells. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*. 2020;9(9). PMID: 32825452.

Pajares M, I Rojo A, Manda G, Boscá L, Cuadrado A. Inflammation in Parkinson's Disease: Mechanisms

and Therapeutic Implications. *Cells*. 2020;9(7). PMID: 32674367.

Robledinos-Antón N, Escoll M, Guan KL, Cuadrado A. TAZ Represses the Neuronal Commitment of Neural Stem Cells. *Cells*. 2020;9(10). PMID: 33023162.

Manda G, Rojo AI, Martínez-Klimova E, Pedraza-Chaverri J, Cuadrado A. Nordihydroguaiaretic Acid: From Herbal Medicine to Clinical Development for Cancer and Chronic Diseases. *Frontiers in pharmacology*. 2020;11:151. PMID: 32184727.

Benito C, Jiménez-Villegas J, Garcia Yagüe AJ, Manda G, Dinkova-Kostova AT, Cuadrado A et al. Can Activation of NRF2 Be a Strategy against COVID-19?. *Trends in pharmacological sciences*. 2020;41(9):598-610. PMID: 32711925.

Duarte P, León R, Cuadrado A. Monoamine Oxidase Inhibitors: From Classic to New Clinical Approaches. *Handbook of experimental pharmacology*. 2020. PMID: 32852645.

Casas AI, Nogales C, Mucke HAM, Petrain A, Ghezzi P, Jaquet V et al. On the Clinical Pharmacology of Reactive Oxygen Species. *Pharmacological reviews*. 2020;72(4):801-828. PMID: 32859763.

Shi L, Winchester LM, Liu BY, Killick R, Ribe EM, Westwood S et al. Dickkopf-1 Overexpression in vitro Nominates Candidate Blood Biomarkers Relating to Alzheimer's Disease Pathology. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2020;77(3):1353-1368. PMID: 32831200.



Proyectos de investigación 2020

Código: RED2018-102362-T.

Título: Bench to bedside transition for pharmacological regulation of NRF2 in non-communicable diseases .

Investigador Principal: Antonio Cuadrado Pastor.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 101 - Cuadrado Pastor, Antonio.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Ministerio de Ciencia e Innovación.

Financiación: 20000 €. · **Duración:** 2020-2021.

Código: COEN-2017.

Título: Developing preclinical and clinical biomarkers of NRF2 pathway activation for therapeutic application in neurodegenerative diseases.

Investigador Principal: Antonio Cuadrado.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 101 - Cuadrado Pastor, Antonio.

Tipo: Europeo.

Agencia Financiadora: Comision Europea.

Financiación: 180000 €. · **Duración:** 2018-2020.

Código: BME FOS RED2018-102362-T.

Título: Investigación traslacional sobre la regulación farmacológica de nrf2 en enfermedades no transmisibles.

Investigador Principal: Antonio Cuadrado.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 208 - Labandeira García, José Luis.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Ministerio de Ciencia e Innovación.

Financiación: 20000 €. · **Duración:** 2019-2020.

Código: P_37_732.

Título: Knowledge transfer in redox biology for developing advanced molecular tools in neurodegenerative diseases .

Investigador Principal: Antonio Cuadrado.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 101 - Cuadrado Pastor, Antonio.

Tipo: Europeo.

Agencia Financiadora: Comision Europea.

Financiación: 1915000 €. · **Duración:** 2016-2020.

Código: Tatiana 2018.

Título: NRF2: biomarcador y evaluación como diana terapéutica para la Esclerosis Lateral Amiotrófica.

Investigador Principal: Ana Isabel Rojo Sanchís.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 101 - Cuadrado Pastor, Antonio.

Tipo: Privado.

Agencia Financiadora: Fundación Tatiana Pérez de Guzmán el Bueno.

Financiación: 80000 €. · **Duración:** 2019-2020.



102 ISABEL FARIÑAS GÓMEZ

Departamento de Biología Celular
Universidad de Valencia
Doctor Moliner 50
46100 Burjassot
Isabel.farinas@uv.es
Telf.: 963543784 (despacho/office) 3246 (lab)
FAX: 963543404



Investigador principal

Fariñas Gómez, Isabel

Equipo de investigación

Andrés Carbonell, Cristina. TÉCNICO.

Barberá Ferragud, Elba. GRADUADO.

Blasco Chamarro, Laura. OTROS.

Domingo Muelas, Ana. LICENCIADO.

Gil Sanz, Cristina. DOCTOR.

Kirstein, Martina. DOCTOR.

Lozano Ureña, Anna. OTROS.

Morante Redolat, José Manuel. DOCTOR.

Palop Benlloch, María José. TÉCNICO.

Pérez Sánchez, Francisco. DOCTOR.

Rodríguez Ferrón, Sacramento. DOCTOR.

Sirerol Piquer, María Salomé. DOCTOR.



Resumen

Nuestro laboratorio desarrolla en CIBERNED dos líneas de investigación, sobre neurodegeneración y terapia celular: 1) el estudio de alteraciones celulares y moleculares subyacentes a la neurodegeneración dopaminérgica asociada a la enfermedad de Parkinson (EP) a través del análisis de los efectos de la alfa-sinucleína y 2) el estudio de la regulación de células madre neurales (NSCs). Utilizamos modelos experimentales en ratón en los que poder identificar y evaluar mecanismos celulares y moleculares que puedan subyacer a la neurodegeneración dopaminérgica o que puedan ser utilizados para la comprensión de las NSCs adultas y su manipulación con fines terapéuticos. En el contexto del programa del CIBERNED, aparte de los estudios específicos dentro de cada una de estas líneas, trabajamos en aspectos que combinan a ambas y que tienen que ver con la regulación de la neurogénesis adulta en parkinsonismo y durante el envejecimiento. Durante el año 2020 hemos colaborado con el grupo de José Luis Labandeira (Universidad de Santiago de Compostela-CIMUS) y con el grupo de José López Barneo (IBiS, Sevilla), concretamente con el investigador Juan José Toledo Aral, para avanzar en el papel de la alfa-sinucleína en las NSCs. Aunque los resultados experimentales están en elaboración, formamos parte de una revisión sobre células madre y terapia celular en España (Sánchez-Guijo et al., 2020). Además, nuestro equipo sigue investigando activamente el papel que juega la microglía en la regulación de los nichos neurogénicos en colaboración con el grupo liderado por Javier Vitorica (IBiS, Sevilla) y hemos descubierto que estas célu-

las del sistema inmune innato son necesarias para el mantenimiento de la quiescencia, como muestran nuestros experimentos de ablación celular. Estamos investigando ahora los mecanismos moleculares implicados. En la anualidad 2020 hemos participado en un trabajo de caracterización transcripcional de poblaciones de NSCs, en colaboración con el equipo de Luis Parada en el Memorial Sloan Kettering Cancer Center de Nueva York, trabajo que se alinea con nuestra caracterización de la heterogeneidad de NSCs que apareció en Cell Stem Cell en su versión digital de diciembre del 2020 (Belenguer et al., 2021). Nuestro grupo participa, además, en el proyecto colaborativo del 2018 liderado por Pura Muñoz en el DECXS-UPF sobre regulación molecular de células madre adultas y en el que participan también los equipos liderados por José Javier Lucas Lozano (CBMSO), Rafael Fernández Chacón (IBiS) y Teresa Iglesias (IIB).



Palabras clave

Células madre neurales, neurogénesis adulta, enfermedad de Parkinson, terapia celular.



Publicaciones 2020

Belenguer G, Duart-Abadia P, Jordán-Pla A, Domingo-Muelas A, Blasco-Chamarro L, Rodríguez Ferrón S et al. Adult Neural Stem Cells Are Alerted by Systemic Inflammation through TNF- Receptor Signaling. Cell stem cell. 2020. PMID: 33207218.

Xie XP, Laks DR, Sun D, Poran A, Laughney AM, Wang Z et al. High-resolution mouse subventricular zone stem-cell niche transcriptome reveals features of lineage, anatomy, and aging. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2020;117(49):31448-31458. PMID: 33229571.

Remesal L, Roger-Baynat I, Chirivella L, Maicas M, Brocal-Ruiz R, Pérez-Villalba A et al. PBX1 acts as terminal selector for olfactory bulb dopaminergic neurons. Development (Cambridge, England). 2020;147(8). PMID: 32156753



Proyectos de investigación 2020

Código: RD16/0011.

Título: Red de Terapia Celular .

Investigador Principal: Isabel Farinas.

Colaboración CIBERNED: Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 607 - Navarro Acebes, Xavier;102 - Fariñas Gómez, Isabel;105 - López Barneo, José;113 - García Verdugo, José Manuel;208 - Labandeira García, José Luis;301 - Alberch Vié, Jordi.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Instituto de Salud Carlos III.

Financiación: 285000 €. · **Duración:** 2017-2021.

Código: RD16/0011/0016.

Título: Combined protective/restorative cell-mediated strategies for neurodegenerative diseases.

Investigador Principal: Jose Luis Labandeira Garcia.

Colaboración CIBERNED: Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 208 - Labandeira García, José Luis;102 - Fariñas Gómez, Isabel;105 - López Barneo, José;113 - García Verdugo, José Manuel;607 - Navarro Acebes, Xavier.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Instituto de Salud Carlos III.

Financiación: 240245 €. · **Duración:** 2017-2021.

Código: 2018/06.

Título: Targeting CPEB-dependent impaired mitochondrial metabolism and synaptic and stem cell function in Huntington's disease.

Investigador Principal: José Javier Lucas Lozano.

Colaboración CIBERNED: Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 102 - Fariñas Gómez, Isabel;111 - Iglesias Vacas, Teresa;306 - Lucas Lozano, José Javier;606 - Fernández Chacón, Rafael;604 - Muñoz Cánoves, Pura.

Tipo: Intramural.

Agencia Financiadora: CIBERNED.

Financiación: 244000 €. · **Duración:** 2019-2020.

Código: PROMETEO/2017/030.

Título: Efectos directos y remotos de la respuesta inflamatoria sobre las células madre.

Investigador Principal: Isabel Farinas.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 102 - Fariñas Gómez, Isabel.

Tipo: Autonómico.

Agencia Financiadora: Generalitat Valenciana.

Financiación: 384957 €. · **Duración:** 2017-2021.

Código: SAF2017-86690-R.

Título: Regulación del comportamiento de células madre neurales por el medio sistémico: el nicho extendido.

Investigador Principal: Isabel Farinas.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 102 - Fariñas Gómez, Isabel.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Ministerio de Ciencia e Innovación.

Financiación: 423016 €. · **Duración:** 2018-2020.



303 JAVIER FERNÁNDEZ RUIZ

Departamento de Bioquímica
y Biología Molecular
Facultad de Medicina, Universidad Complutense
Avda. Complutense s/n, Pabellón IV – 4ª Planta,
Laboratorios 9-12, 28040-Madrid, Spain
Tel. 34-913941450 · Fax 34-913941691
e-mails: jjfr@med.ucm.es;
J.Fernandez-Ruiz@ciberned.es



Investigador principal

Fernández Ruiz, Javier

Equipo de investigación

Alonso Gómez, Cristina. OTROS.

Burgaz García de Oteyza, Sonia. GRADUADO.

García García, María Concepción. DOCTOR.

García Movellán, Yolanda. AUXILIAR ADMINISTRATIVO.

García Toscano, Laura. LICENCIADO.

Gómez Almería, Marta. GRADUADO.

Gómez Cañas, María . DOCTOR.

Gómez Ruiz, María Sagrario. DOCTOR.

Gonzalo Consuegra, Claudia. GRADUADO.

Hernández Gálvez, María Luz. DOCTOR.

Lago Femia, Eva de. DOCTOR.

Lastres Becker, Isabel. DOCTOR.

Luna Piñel, Eva. OTROS.

Mena Gómez, María Angeles. DOCTOR.

Ramos Atance, José Antonio. DOCTOR.

Rodríguez Carreiro, Santiago. GRADUADO.

Rodriguez Cueto, Carmen Aurora. DOCTOR.

Sagredo Ezkioga, Onintza. DOCTOR.

Santos-Garcia Sanz, Irene. OTROS.



Resumen

La actividad del grupo se ha seguido centrando en el desarrollo de fármacos cannabinoides con potencial neuroprotector en diferentes enfermedades neurodegenerativas, así como en la identificación de los mecanismos celulares y moleculares que subyacen a este potencial. De nuevo, durante esta anualidad, el trabajo se ha concentrado en la enfermedad de Parkinson (EP), la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), la demencia frontotemporal (DFT) y la ataxia espinocerebelosa tipo-3 (SCA-3).

Hemos intensificado nuestra colaboración con grupos de Química Médica con los que seguimos trabajando en varias líneas: desarrollo de agonistas selectivos del receptor CB2, moduladores alostéricos de este receptor, compuestos híbridos CB2/PPAR- γ , agonistas GPR55, que hemos investigado en estudios in vitro de unión y actividad a receptores, y en modelos celulares. También hemos intensificado nuestra colaboración con empresas en este tipo de actividad, sumando este año a ANKAR Pharma a las colaboraciones que ya manteníamos con GW Pharmaceuticals, Roche, Emerald Health Pharmaceuticals (y su filial española Emerald Health Biotechnology-Spain), y Symrise. Con ellos estamos trabajando principalmente en el

desarrollo y evaluación de cannabinoides con actividad CB2 y/o PPAR- γ , como nuevos neuroprotectores, como el EHP-101 (Emerald Health Pharmaceuticals), o con enantiómeros (+) del CBD y de alguno de sus derivados (Symrise), que tienen un perfil de unión a los receptores cannabinoides, especialmente al CB2, significativamente diferente a los enantiómeros naturales que son siempre (-). También con agonistas CB2 que no atraviesan la barrera hematoencefálica frente a otros que sí lo hacen (Roche).

En el caso de la EP, el trabajo se ha centrado en investigar las ventajas de la combinación de CBD y Δ^9 -TH-CV (GW Pharmaceuticals) para el tratamiento sintomático y neuroprotector de esta enfermedad, incluyendo también sus efectos antidisquinéticos que hemos estudiado en colaboración con el grupo CIBERNED de Rosario Moratalla, y cuyos resultados finales hemos publicado en 2020. Otra de las líneas de investigación ha consistido en determinar el potencial de nuevos derivados semisintéticos del CBG (que son agonistas PPAR- γ) y del CBD (agonistas CB2 y PPAR- γ) en modelos experimentales de esta enfermedad, en los que hemos encontrado dos derivados especialmente activos (Emerald Health Pharmaceuticals y Emerald Health Biotechnology-Spain). Hemos extendido nuestra investigación también a un nuevo receptor asociado con el sistema endocannabinoide denominado GPR55, para el que estamos investigando nuevos ligandos selectivos desarrollados por el grupo de Química Médica del CSIC con el que colaboramos y por la empresa Emerald Health Pharmaceuticals.

En el caso de la ELA y la DFT, el trabajo sigue centrado en la evaluación del efecto neuroprotector del CBDA y de otros fitocannabinoides (GW Pharmaceuticals), de derivados semisintéticos del CBD y del CBG (Emerald Health Pharmaceuticals y Emerald Health Biotechnology-Spain), y de agonistas centrales y periféricos del receptor CB2 (Roche), utilizando ratones mutantes para SOD-1 y para TDP-43. Las dianas que estamos investigando son principalmente receptores CB2, pero también los PPAR- γ y los GPR55. También hemos generado ratones con la mutación en TDP-43 y deficientes en el receptor CB2, en los que hemos observado un agravamiento importante de la progresión del fenotipo patológico. Todo ello ha sido realizado como parte de nuestro proyecto financiado por el Plan Nacional de Biomedicina del MICIU, centrado en modelos de ELA y DFT basados en TDP-43 y orientado al desarrollo de nuevas terapias basadas en ligandos GPR55, CB1, CB2 y compuestos híbridos CB2/PPAR- γ , así como en el marco de un proyecto intramural CIBERNED con los grupos de Manuel Guzmán (coordinador), Guadalupe Mengod y Silvia Ginés, concentrado en el estudio de nuevos interactores de los receptores cannabinoides en relación a patologías neurodegenerativas, en nuestro caso ELA, que acabamos de finalizar.

Por último, en el caso de la SCA-3, ya se acabaron los estudios bioquímicos e histopatológicos dirigidos a demostrar que existe una desregulación del sistema endocannabinoide en diferentes áreas del SNC durante el curso de la enfermedad, y ahora estamos utilizando ratones transgénicos SCA-3 para investigar tratamientos farmacológicos dirigidos a corregir esa desregulación y generar efectos neuroprotectores, incluyendo como potenciales dianas farmacológicas principalmente la enzima FAAH y también los receptores CB2 y GPR55.



Palabras clave

Cannabinoides, receptor CB1, receptor CB2, GPR55, PPAR- γ , FAAH, neuroprotección, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica/demencia frontotemporal, ataxias espinocerebelosas



Publicaciones 2020

Satta V, Alonso C, Díez P, Martín-Suárez S, Rubio M, Encinas JM et al. Neuropathological Characterization of a Dravet Syndrome Knock-In Mouse Model Useful for Investigating Cannabinoid Treatments.

Frontiers in molecular neuroscience. 2021;13:602801. ePub 2020. PMID: 33584198.

Rojas-Prats E, Martínez-Gonzalez L, Gonzalo-Consuegra C, Liachko NF, Perez C, Ramírez D et al. Targeting nuclear protein TDP-43 by cell division cycle kinase 7 inhibitors: A new therapeutic approach for amyotrophic lateral sclerosis. *European journal of medicinal chemistry*. 2021;210:112968. ePub 2020. PMID: 33139113.

Gómez-Cañas M, Navarrete C, García-Martín A, Rolland A, Del Río C, Casarejos MJ et al. Neuroprotection with the cannabigerol quinone derivative VCE-003.2 and its analogs CBGA-Q and CBGA-Q-Salt in Parkinson's disease using 6-hydroxydopamine-lesioned mice. *Molecular and cellular neurosciences*. 2021;110:103583. ePub 2020. PMID: 33338634.

Fernández-Ruiz J, Galve-Roperh I, Sagredo O, Guzmán M. Possible therapeutic applications of cannabis in the neuropsychopharmacology field. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. 2020. PMID: 32057592.

Espadas I, Keifman E, Palomo-Garo C, Burgaz S, García C, Fernández-Ruiz J et al. Beneficial effects of the phytocannabinoid Δ^9 -THCV in L-DOPA-induced dyskinesia in Parkinson's disease. *Neurobiology of disease*. 2020;:104892. PMID: 32387338.

Castro-Sánchez S, Zaldivar-Diez J, Luengo E, López MG, Gil C, Martínez A et al. Cognitive enhancement, TAU phosphorylation reduction, and neuronal protection by the treatment of an LRRK2 inhibitor in a tauopathy mouse model. *Neurobiology of aging*. 2020;96:148-154. PMID: 33007689.

Morales P, Gómez-Autet M, Redondo L, Perez-Benito L, Cordomi A, Pardo L et al. Discovery of Homobivalent Bitopic Ligands of the Cannabinoid CB2 Receptor. *Chemistry (Weinheim an der Bergstrasse, Germany)*. 2020. PMID: 32794211.

Fernández-Trapero M, Pérez-Díaz C, Espejo-Porras F, de Lago E, Fernández-Ruiz J. Pharmacokinetics of Sativex® in Dogs: Towards a Potential Cannabinoid-Based Therapy for Canine Disorders. *Biomolecules*. 2020;10(2). PMID: 32054131.

Martínez-González L, Rodríguez-Cueto C, Cabezudo D, Bartolomé F, Andrés-Benito P, Ferrer I et al. Motor neuron preservation and decrease of in vivo TDP-43 phosphorylation by protein CK-1 δ kinase inhibitor treatment. *Scientific reports*. 2020;10(1):4449. PMID: 32157143.

Palomares B, Garrido-Rodríguez M, Gonzalo-Consuegra C, Gómez-Cañas M, Saen-Oon S, Soliva R et al. Δ^9 -Tetrahydrocannabinolic acid alleviates collagen-induced arthritis: role of PPAR γ and CB1 receptors. *British journal of pharmacology*. 2020. PMID: 32510591.

Martin-Hurtado A, Lastres-Becker I, Cuadrado A, Garcia-Gonzalo FR. NRF2 and Primary Cilia: An Emerging Partnership. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*. 2020;9(6). PMID: 32498260.



Proyectos de investigación 2020

Código: PI2018/01.

Título: Interacción CB1R-GRP78: ¿un nuevo mecanismo regulador de la actividad neuroprotectora de los cannabinoides?.

Investigador Principal: Manuel Guzmán Pastor.

Colaboración CIBERNED: Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 305 - Guzmán Pastor, Manuel;301 - Alberch Vié, Jordi;303 - Fernández Ruiz, Javier;508 - Mengod Los Arcos, Guadalupe.

Tipo: Intramural.

Agencia Financiadora: CIBERNED.

Financiación: 190000 €. · **Duración:** 2019-2020.

Código: GR29/20.

Título: Programa Financiación Grupos de Investigación. 950344 Cannabinoides.

Investigador Principal: JAVIER FERNÁNDEZ RUIZ Y MANUEL GUZMÁN PASTOR.

Colaboración CIBERNED: Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 303 - Fernández Ruiz, Javier;305 - Guzmán Pastor, Manuel.

Tipo: Autonómico.

Agencia Financiadora: UCM.

Financiación: 2600 €. · **Duración:** 2020-2021.

Código: Fundación Tatiana Pérez de Guzmán el Bueno.

Título: Alteraciones de la mitofagia en la enfermedad de Parkinson.

Investigador Principal: Patricia Boya.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 303 - Fernández Ruiz, Javier.

Tipo: Privado.

Agencia Financiadora: Fundación Tatiana Pérez de Guzmán el Bueno.

Financiación: 85000 €. · **Duración:** 2019-2021.

Código: FUNDELA.

Título: Análisis del transporte de gránulos de RNA y traducción de proteínas in situ en ELA: ¿implicación de STAUFEN y TDP-43?.

Investigador Principal: Isabel Lastres Becker.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 303 - Fernández Ruiz, Javier.

Tipo: Privado.

Agencia Financiadora: FUNDELA.

Financiación: 30000 €. · **Duración:** 2019-2020.

Código: EMERALD.

Título: Determination of the cannabinoid receptors binding profile and characterization of the activity of selected cannabinoids derivatives.

Investigador Principal: Javier Fernández Ruiz.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 303 - Fernández Ruiz, Javier.

Tipo: Privado.

Agencia Financiadora: Emerald.

Financiación: 8000 €. · **Duración:** 2019-2020.

Código: S2017/BMD-3813.

Título: Diseño y desarrollo de fármacos innovadores para el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica.

Investigador Principal: Ana Martínez Gil (IP Coordinador); Eva de Lago Femia (IP grupo ELA-UCM); Isabel Lastres Becker (IP grupo NRF2).

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 303 - Fernández Ruiz, Javier.

Tipo: Autonómico.

Agencia Financiadora: Comunidad de Madrid.

Financiación: 112758 €. · **Duración:** 2018-2021.

Código: PR65/19-22453.

Título: Efectos de la ataxia espinocerebelosa tipo 3 en la morfogénesis temprana del cerebelo. Potencial terapéutico de los receptores purinérgicos.

Investigador Principal: Felipe Ortega de la O.
Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.
Grupos CIBERNED: 303 - Fernández Ruiz, Javier.
Tipo: Autonómico.
Agencia Financiadora: UCM.
Financiación: 59998 €. · **Duración:** 2020-2022.

Código: PID2019-109166RB-I00.
Título: El sistema purinérgico como diana terapéutica para el tratamiento de la ataxia espinocerebelosa Tipo 3/Enfermedad de Machado-Joseph.
Investigador Principal: Felipe Ortega de la O.
Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.
Grupos CIBERNED: 303 - Fernández Ruiz, Javier.
Tipo: Nacional.
Agencia Financiadora: Ministerio de Ciencia e Innovación.
Financiación: 108900 €. · **Duración:** 2020-2023.

Código: RTI2018-098885-B-I00.
Título: Investigación en el sistema endocannabinoide en patologías relacionadas con desregulación de TDP-43 (esclerosis lateral amiotrófica y demencia frontotemporal).
Investigador Principal: Javier Fernández Ruiz y Eva de Lago Femia.
Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.
Grupos CIBERNED: 303 - Fernández Ruiz, Javier.
Tipo: Nacional.
Agencia Financiadora: Ministerio de Ciencia e Innovación.
Financiación: 266200 €. · **Duración:** 2019-2021.

Código: 2017/VIVACELL/JFR.
Título: Investigation in the anti-inflammatory and neuroprotective properties of the phytocannabinoid derivative VCE003.2 in Parkinson's disease using LPS-lesioned alpha-synuclein transgenic mice.
Investigador Principal: Javier Fernández Ruiz y M^a Concepción García García.
Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.
Grupos CIBERNED: 303 - Fernández Ruiz, Javier.
Tipo: Privado.
Agencia Financiadora: VivaCell.
Financiación: 80000 €. · **Duración:** 2017-2020.

Código: Nº Contrato: 787829.
Título: Supporting the Promotion of Equality in Research and Academia.
Investigador Principal: Onintza Sagredo Ezkioga (Participante).
Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.
Grupos CIBERNED: 303 - Fernández Ruiz, Javier.
Tipo: Autonómico.
Agencia Financiadora: UCM.
Financiación: 43108750 €. · **Duración:** 2018-2022.



Tesis doctorales/Masters 2020

Autor: Juan Alcalde Gómez.

Título: Modulación del receptor GPR55 como posible estrategia terapéutica en modelos preclínicos de ELA.

Tipo: Máster.

Universidad: Universidad Complutense de Madrid.

Fecha: 29/07/2020.

Director: Javier Fernández Ruiz.

Autor: Iñaki Gárate.

Título: Analysis of RIPK1 mRNA levels in models and patient samples of ALS.

Tipo: Máster.

Universidad: Universidad Complutense de Madrid.

Fecha: 06/11/2020.

Director: Javier Fernández Ruiz.



201

RAFAEL FRANCO FERNÁNDEZ

Departamento de Bioquímica
y Biología Molecular
Facultad de Biología. U
niversidad de Barcelona
Diagonal 643, planta -2

08028 Barcelona. Catalunya. Spain.

E-mail de contacto: ecanela@ub.edu

Teléfono: 934021211 · Fax: 934021559



Investigador principal

Franco Fernández, Rafael

Equipo de investigación

Casanovas Ferrero, Mireia. GRUADO.

Cortés Tejedor, Antonio. DOCTOR.

Etayo Labiano, Iñigo Javier. OTROS.

Lillo Jové, Jaume. GRUADO.

Lluis Biset, Carmen. DOCTOR.

Navarro Brugal, Gemma. DOCTOR.

Raich i Panisello, Iu. LICENCIADO.

Reyes Resina, Irene. LICENCIADO.

Rivas Santisteban, Rafael. GRUADO.



Resumen

La pandemia del SARS-CoV-2 ha afectado de todas las maneras posibles a los miembros de este grupo de investigación y a sus familias. El COVID-19 ha modificado asimismo la manera en que ahora se afrontan los retos científicos en este laboratorio. Sin embargo, visto en perspectiva, el año 2020 ha sido provechoso por la producción científica tanto a nivel cuantitativo como cualitativo. Los receptores de adenosina, que se acoplan a proteínas G y son la diana de la sustancia psicoactiva más consumida en el mundo, la cafeína, nos siguen proporcionando información relevante en cuanto a los mecanismos de envejecimiento, tanto fisiológico como patológico. En un año en que falleció uno de los farmacólogos más dotados de todos los tiempos, Geoffrey Burnstock, descubridor de los nervios purinérgicos y de la transmisión purinérgica, hemos identificado nuevos heterómeros formados por combinación de los cuatro subtipos de receptores de adenosina (A1, A2A, A2B y A3). El complejo formado por los receptores A2A y A2B ha sido caracterizado a nivel bioquímico y farmacológico y, puesto en contexto fisiológico, se demuestra que controla varias facetas del metabolismo en diversos sistemas, incluido el sistema nervioso. El complejo formado por los receptores A2A y A3 es relevante para la funcionalidad de las neuronas corticales y hay una expresión diferencial tanto en la enfermedad de Parkinson como en la de Alzheimer. Se ha colaborado con grupos CyberNed tanto del Programa de la enfermedad de Parkinson como de otros programas y los beneficios de la colaboración son objetivables. Se ha de destacar la identificación de complejos entre receptores acoplados a proteínas G y receptores NMDA que son ionotrópicos y median tanto la neurotransmisión

excitadora como excitotoxicidad del glutamato. Se ha caracterizado el receptor NMDA y algunos de los complejos que lo contienen en un contexto más fisiológico y tanto en neurona como en microglía. Resulta evidente que, en escenarios de neurodegeneración, las neuronas de las zonas afectadas no pueden sobrepasar a su senescencia y ha de ser una microglia neuroprotectora y la astrogliosis las que impidan la muerte neuronal o la retrasen. Durante este año se han recogido datos que permiten proponer mecanismos que pueden dar lugar a la muerte de las neuronas dopaminérgicas en la enfermedad de Parkinson. Como se muestra en la figura, una alfa-sinucleína mutada puede formar fibrillas que afecten los mecanismos de tráfico de proteínas en las neuronas y, viceversa, alteraciones en los mecanismos de tráfico de proteínas puede fomentar la formación de fibrillas de alfa-sinucleína no mutada. El factor clave es la mitocondria que es la que provee de la energía necesaria para lidiar con las alteraciones hasta que llega un punto de no retorno y en las que hemos descubierto receptores que se suponía que sólo estaban en la superficie de las neuronas. En conjunto hemos propuesto dianas terapéuticas que son prometedoras para conferir neuroprotección. Uno de los principales receptores para el SARS-CoV-2 es el enzima procesador de angiotensina 2 (ACE2). Dicho enzima produce un neuromodulador, angiotensina, que tiene dos receptores AT1 y AT2. En paralelo y dentro de una colaboración inter-grupos CiberNed ya existente, el laboratorio dirigido por el Prof. Labandeira-García y el nuestro hemos producido resultados, algunos de los cuales ya han sido publicados en 2020, que indican que el virus afecta el sistema renina-angiotensina. Cabe también la posibilidad de que la manipulación con fármacos del sistema renina-angiotensina afecte la infectividad y/o el ciclo vital del virus. Uno de los efectos secundarios que se presentan tras la infección son las afectaciones neurológicas para las que hipotetizamos que el sistema renina-angiotensina cerebral está afectado de manera crónica.



Palabras clave

Neurodegeneración, Neuroprotección, Receptores acoplados a proteínas G (GPCR), Neurofarmacología, Cannabinoides, Fenotipos microgliales, Heterómeros de receptores GPCR.



Publicaciones 2020

Pérez-Olives C, Rivas-Santisteban R, Lillo J, Navarro G, Franco R. Recent Advances in the Potential of Cannabinoids for Neuroprotection in Alzheimer's, Parkinson's, and Huntington's Diseases. *Advances in experimental medicine and biology*. 2021;1264:81-92. ePub 2020. PMID: 33332005.

Rivas-Santisteban R, Lillo J, Muñoz A, Rodríguez-Pérez AI, Labandeira-García JL, Navarro G et al. Novel Interactions Involving the Mas Receptor Show Potential of the Renin-Angiotensin system in the Regulation of Microglia Activation: Altered Expression in Parkinsonism and Dyskinesia. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*. 2021. ePub 2020. PMID: 33474655.

Ferré S, Ciruela F, Casadó V, Pardo L. Oligomerization of G protein-coupled receptors: Still doubted?. *Progress in molecular biology and translational science*. 2020;169:297-321. PMID: 31952690.

Moreno-Delgado D, Puigdemívol M, Moreno E, Rodríguez-Ruiz M, Botta J, Gasperini P et al. Modulation of dopamine D1 receptors via histamine H3 receptors is a novel therapeutic target for Huntington's disease. *eLife*. 2020;9:e51093. PMID: 32513388.

Moreno E, Cavic M, Krivokuca A, Canela EI. The Interplay between Cancer Biology and the Endocannabinoid System—Significance for Cancer Risk, Prognosis and Response to Treatment. *Cancers*. 2020;12(11). PMID: 33167409.

Navarro G, Gonzalez A, Campanacci S, Rivas-Santisteban R, Reyes-Resina I, Casajuana-Martin N et al. Experimental and computational analysis of biased agonism on full-length and a C-terminally truncated adenosine A2A receptor. *Computational and structural biotechnology journal*. 2020;18:2723-2732. PMID: 33101610.

Varani K, Lillo A, Vincenzi F, Ferreiro-Vera C, Borea PA, de Medina VS et al. Pharmacological Data of Cannabidiol- And Cannabigerol-Type Phytocannabinoids Acting on Cannabinoid CB1, CB2 and CB1/CB2 Heteromer Receptors. *Pharmacological research*. 2020;:104940. PMID: 32470563.

Rivas-Santisteban R, Rodriguez-Perez AI, Muñoz A, Reyes-Resina I, Labandeira-García JL, Navarro G et al. Angiotensin AT1 and AT2 receptor heteromer expression in the hemilesioned rat model of Parkinson's disease that increases with levodopa-induced dyskinesia. *Journal of neuroinflammation*. 2020;17(1):243. PMID: 32807174.

Franco R, Rivas-Santisteban R, Serrano-Marín J, Rodríguez-Pérez AI, Labandeira-García JL, Navarro G. SARS-CoV-2 as a Factor to Disbalance the Renin-Angiotensin System: A Suspect in the Case of Exacerbated IL-6 Production. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*. 2020. PMID: 32680957.

Lillo A, Martínez-Pinilla E, Reyes-Resina I, Navarro G, Franco R. Adenosine A2A and A3 Receptors Are Able to Interact with Each Other. A Further Piece in the Puzzle of Adenosine Receptor-Mediated Signaling. *International journal of molecular sciences*. 2020;21(14). PMID: 32709103.

Franco R, Castelló J, Canela EI. The Kinetic Component in Drug Discovery: Using the Most Basic Pharmacological Concepts to Advance in Selecting Drugs to Combat CNS Diseases. *Current neuropharmacology*. 2020;18(3):250-257. PMID: 31573886.

Martínez-Pinilla E, Rico AJ, Rivas-Santisteban R, Lillo J, Roda E, Navarro G et al. Expression of Cannabinoid CB1 R-GPR55 Heteromers in Neuronal Subtypes of the Macaca Fascicularis Striatum. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2020. PMID: 32594556.

Martínez-Pinilla E, Rico AJ, Rivas-Santisteban R, Lillo J, Roda E, Navarro G et al. Expression of GPR55 and either cannabinoid CB1 or CB2 heteroreceptor complexes in the caudate, putamen, and accumbens nuclei of control, parkinsonian, and dyskinetic non-human primates. *Brain structure & function*. 2020. PMID: 32691218.

Franco R, Lillo A, Rivas-Santisteban R, Rodríguez-Pérez AI, Reyes-Resina I, Labandeira-García JL et al. Functional Complexes of Angiotensin-Converting Enzyme 2 and Renin-Angiotensin System Receptors: Expression in Adult but Not Fetal Lung Tissue. *International journal of molecular sciences*. 2020;21(24). PMID: 33339432.

Franco R, Rivas-Santisteban R, Casanovas M, Lillo A, Saura CA, Navarro G. Adenosine A2A Receptor Antagonists Affects NMDA Glutamate Receptor Function. Potential to Address Neurodegeneration in Alzheimer's Disease. *Cells*. 2020;9(5). PMID: 32357548.

Reyes-Resina I, Awad Alkozi H, Del Ser-Badia A, Sánchez-Naves J, Lillo J, Jiménez J et al. Receptor Heteromers in Eye Ciliary Body Epithelial Cells and Negative Correlation with Ocular Hypertension. *Cells*. 2020;9(1). PMID: 31936298.

Franco R, Rivas-Santisteban R, Reyes-Resina I, Navarro G, Martínez-Pinilla E. Microbiota and Other Preventive Strategies and Non-genetic Risk Factors in Parkinson's Disease. *Frontiers in aging neuroscience*. 2020;12:12. PMID: 32226375.

Franco R, Rivas-Santisteban R, Reyes-Resina I, Navarro G. The Old and New Visions of Biased Agonism Through the Prism of Adenosine Receptor Signaling and Receptor/Receptor and Receptor/Protein Interactions. *Frontiers in pharmacology*. 2020;11:628601. PMID: 33584311.

Serrano-Marín J, Reyes-Resina I, Martínez-Pinilla E, Navarro G, Franco R. Natural Compounds as Guides for the Discovery of Drugs Targeting G-Protein-Coupled Receptors. *Molecules (Basel, Switzerland)*. 2020;25(21). PMID: 33143389.

Franco R, Rivas-Santisteban R, Reyes-Resina I, Casanovas M, Pérez-Olives C, Ferreiro-Vera C et al. Pharmacological Potential of Varinic-, Minor-, and Acidic Phytocannabinoids . Pharmacological research. 2020;158:104801. PMID: 32416215.

Morales P, Gómez-Autet M, Redondo L, Perez-Benito L, Cordomi A, Pardo L et al. Discovery of Homobivalent Bitopic Ligands of the Cannabinoid CB2 Receptor. Chemistry (Weinheim an der Bergstrasse, Germany). 2020. PMID: 32794211.

Gnad T, Navarro G, Lahesmaa M, Reverte-Salisa L, Copperi F, Cordomi A et al. Adenosine/A2B Receptor Signaling Ameliorates the Effects of Aging and Counteracts Obesity. Cell metabolism. 2020;32:56-70;e1-e7. PMID: 32589947.

Guinart D, Moreno E, Galindo L, Cuenca-Royo A, Barrera-Conde M, Pérez EJ et al. Altered Signaling in CB1R-5-HT2AR Heteromers in Olfactory Neuroepithelium Cells of Schizophrenia Patients is Modulated by Cannabis Use. Schizophrenia bulletin. 2020. PMID: 32249318.

Alkozi HA, Navarro G, Aguinaga D, Reyes-Resina I, Sanchez-Naves J, Pérez de Lara MJ et al. Adrenergic-melatonin receptor complexes control ion homeostasis and intraocular pressure and their disruption contributes to hypertensive glaucoma. British journal of pharmacology. 2020. PMID: 31901203.

García-Recio A, Navarro G, Franco R, Olivella M, Guixà-González R, Cordomí A. DIMERBOW: exploring possible GPCR dimer interfaces. Bioinformatics (Oxford, England). 2020;36(10):3271-3272. PMID: 32096817.

Aísa-Marín I, López-Iñiesta MJ, Milla S, Lillo J, Navarro G, de la Villa P et al. Nr2e3 functional domain ablation by CRISPR-Cas9D10A identifies a new isoform and generates retinitis pigmentosa and enhanced S-cone syndrome models. Neurobiology of disease. 2020;146:105122. PMID: 33007388.



Proyectos de investigación 2020

Código: SAF2017-87629-R.

Título: Validación de los heterómeros entre receptores de dopamina D1 y de adenosina A1 como una nueva diana terapéutica para el tratamiento de disfunciones motoras medulares y cerebrales.

Investigador Principal: ENRIC I. CANELA CAMPOS.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 201 - Franco Fernández, Rafael.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Ministerio de Ciencia e Innovación.

Financiación: 229900 €. · **Duración:** 2018-2020.



Tesis doctorales/Masters 2020

Autor: Patricia Homar.

Título: Oligomerización de receptores α_1 adrenérgicos y receptores dopaminérgicos en el SNC: implicación en la modulación de la atención.

Tipo: Tesis.

Universidad: Universidad de Barcelona.

Fecha: 24/01/2020.

Director: Rafael Franco Fernández.



103

JOSÉ MANUEL FUENTES RODRÍGUEZ

Depto. Bioquímica y Biología
Molecular y Genética
F. Enfermería y T.O.
Universidad de Extremadura
Avda de la Universidad s/n · 10003 Cáceres
Tel. +34 927 2551286 · Fax +34 927 257 451
E-mail: jfuentes@unex.es



Investigador principal

Fuentes Rodríguez, José Manuel

Equipo de investigación

Bravo San Pedro, José Manuel. DOCTOR.

Casado Naranjo, Ignacio. LICENCIADO.

Delgado Luceño, María Pura. TÉCNICO.

Diop, Sokhna M. S. Yakhine. DOCTOR.

González Polo, Rosa Ana. DOCTOR.

Martínez Chacón, Guadalupe. DOCTOR.

Niso Santano, Mireia. DOCTOR.

Uribe Carretero, Elisabet. OTROS.



Resumen

Nuestras líneas de trabajo durante 2020 han proseguido centradas en el estudio de mecanismos moleculares básicos relacionados con la etiopatogenia de la enfermedad de Parkinson, regulación de autofagia y papel de proteínas derivadas de genes PARK en ambos procesos. Por otra parte, también hemos proseguido nuestra colaboración y prestación de servicios al Servicio Extremeño de Salud en materia de diagnóstico molecular de la enfermedad de Parkinson y continuamos la línea abierta de colaboración con la Fundación Isabel Gemio en materia de distrofias musculares.

En 2020 hemos analizado el metaboloma completo de enfermos de Parkinson idiopáticos y de otros cuyo origen es genético (con mutaciones G2019S y R1441G en la proteína LRRK2) y modelos de ratón en lo que se induce parkinsonismo mediante la inoculación de una sustancia llamada 6-OHDA. La relevancia de estos resultados viene dada al haber sido descritos tanto en casos familiares como idiopáticos de la enfermedad en humanos y en modelos animales de la misma. En los dos casos, tanto en las personas enfermas como en el modelo animal experimental, hemos hallado variaciones significativas similares de metabolitos en el plasma sanguíneo. Así, se aprecia un aumento de los niveles plasmáticos de ácidos biliares no conjugados, de metabolitos relacionados con el metabolismo de los compuestos nitrogenados (como xantina o hipoxantina) y una reducción de colesterol y ácido úrico. Este trabajo abre las puertas al uso de estos metabolitos como biomarcadores de la enfermedad, desde el punto de vista de diagnóstico precoz o de pronóstico, además la alteración en los niveles de estos metabolitos puede indicar la presencia de algunas dianas moleculares de la enfermedad aun no exploradas. Este trabajo se ha realizado en

colaboración con los Grupos CIBERNED liderados por Adolfo López de Munain, Jordi Pérez Tur y Ana Pérez Castillo y con el Dr. Guido Kroemer del Institut Gustave Roussy en Villejuif, Francia.

En relación con el Proyecto financiado por la Fundación Isabel Gemio hemos iniciado el estudio de rol de la disfunción del sistema autofagico/lisosomal en Distrofia Miotónica tipo I (DM1) y en distrofia facioescapulohumeral. Para ello utilizamos modelos de fibroblastos obtenidos de pacientes de ambas patologías en colaboración con el Dr. Adolfo López de Munain de CIBERNED. Nos estamos centrando en conocer la estructura lisosomal y sus posibles disfunciones en ambos modelos, ensayando moléculas susceptibles de revertir fenotipos.

Asimismo, en 2020 hemos descrito el papel de la necroptosis en modelos celulares de enfermedad de Parkinson provenientes de enfermos portadores de la mutación G2019S de LRRK2. Hemos observado que la necrosis programada no se activó en las células de los pacientes con EP, pero se activó en las células expuestas a rotenona. La necrostatina-1 (Nec-1), un inhibidor de la vía de la necroptosis, previno la necroptosis inducida por rotenona en modelos de EP. Sin embargo, Nec-1 afectó la morfología mitocondrial y no pudo proteger las mitocondrias contra la toxicidad de la rotenona. Por lo tanto, a pesar de la inhibición de la necroptosis mediada por rotenona, los modelos de EP fueron susceptibles a los efectos tanto de Nec-1 como de rotenona.

Hemos iniciado una línea de trabajo relacionada con el uso de productos naturales en la promoción de la salud, especialmente en el caso de las enfermedades neurodegenerativas, y longevidad. De esta manera estamos trabajando con ciertas sustancias procedentes del sector apícola en la modulación de autofagia como agente reductor de agregados intracelulares, especialmente en relación con la enfermedad de Parkinson y el aumento de la longevidad.

Con respecto a nuestra colaboración con el Servicio Extremeño de Salud destacar que mantenemos el convenio de prestación de servicios en relación con el diagnóstico molecular de la enfermedad de Parkinson y Alzheimer. Hemos sido asimismo grupo impulsor de la creación del Instituto de Investigación Biosanitaria de Extremadura (INUBE), y que cuenta con el soporte de la Consejería de Sanidad y Políticas Sociales de la Junta de Extremadura y del propio Servicio Extremeño de Salud. Durante 2020 se han establecido las primeras líneas de investigación conjunta orientadas a proyectos de investigación en COVID 19. Nuestro Grupo participa en dos proyectos, coordinando uno de ellos actuando el Dr. José Manuel Fuentes Como IP, concretamente en la búsqueda de marcadores genéticos e inmunológicos de susceptibilidad



Palabras clave

Plaguicidas y Enfermedad de Parkinson. Papel de apoptosis y autofagia en la Enfermedad de Parkinson. Detección de mutaciones en genes PARK. Funciones de los productos proteicos de los genes PARK (Sinucleína, parkina, DJ-1, PINK1 y LRRK2). Eje Nrf2/keap1. Metabolismo. Distrofias musculares



Publicaciones 2020

Alegre-Cortes E, Martínez-Chacón G, Fuentes JM, Yakhine-Diop SMS. The dual role of necrostatin-1 in Parkinson's disease models. *Neural regeneration research*. 2021;16(10):2019-2020. ePub 2020. PMID: 33642386.

Durand S, Maiuri MC, Kroemer G, Yakhine-Diop SMS, Morales-García JA, Niso-Santano M et al. Metabolic alterations in plasma from patients with familial and idiopathic Parkinson's disease. *Aging*. 2020;12(17):16690—16708. PMID: 32903216.

Alegre-Cortés E, Muriel-González A, Canales-Cortés S, Uribe-Carretero E, Martínez-Chacón G, Aias-tui A et al. Toxicity of Necrostatin-1 in Parkinson's Disease Models. *Antioxidants* (Basel, Switzerland). 2020;9(6):524. PMID: 32549347.

Romero Cantero V, Moreno Pulido S, Duque Holguera M, Casado Naranjo I. [COVID-19 and concomitant neurological infections]. *Neurologia* (Barcelona, Spain). 2020;35(5):332-333. PMID: 32513511.

Vela FJ, Campos JL, Abellán E, Ballestín A, Martínez-Chacón G, Yakhine-Diop SMS. Autophagy modulation in animal models of corneal diseases: a systematic review. *Molecular and cellular biochemistry*. 2020. PMID: 32710189.

López-Espuela F, Roncero-Martín R, Canal-Macías ML, Moran JM, Vera V, Gomez-Luque A et al. Depressed Mood after Stroke: Predictive Factors at Six Months Follow-Up. *International journal of environmental research and public health*. 2020;17(24). PMID: 33419273.

Matías-Guiu J, Matias-Guiu JA, Alvarez-Sabin J, Ramon Ara J, Arenillas J, Casado-Naranjo I et al. Will neurological care change over the next 5 years due to the COVID-19 pandemic? Key informant consensus survey. *Neurologia* (Barcelona, Spain). 2020;35(4):252-257. PMID: 32364126.



Proyectos de investigación 2020

Código: GR18063.

Título: Ayudas para la realización de actividades de investigación y desarrollo tecnológico, de divulgación y de transferencia de conocimiento por los grupos de investigación de Extremadura.

Investigador Principal: José Manuel Fuentes Rodríguez.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 103 - Fuentes Rodríguez, José Manuel.

Tipo: Autonómico.

Agencia Financiadora: Junta de Extremadura.

Financiación: 49481 €. · **Duración:** 2018-2020.

Código: CV20005.

Título: Biomarcadores pronósticos genéticos e inmunológicos en la infección por COVID19.

Investigador Principal: Jose M Fuentes Rodriguez.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 103 - Fuentes Rodríguez, José Manuel.

Tipo: Autonómico.

Agencia Financiadora: Junta de Extremadura.

Financiación: 116875 €. · **Duración:** 2020-2021.

Código: CV20001.

Título: Estudio observacional sobre las características y evolución de los pacientes diagnosticados de enfermedad por SARS-COV-2 en Extremadura.

Investigador Principal: Francisco Javier Gómez de Terrero Caro.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 103 - Fuentes Rodríguez, José Manuel.

Tipo: Autonómico.

Agencia Financiadora: Junta de Extremadura.

Financiación: 180000 €. · **Duración:** 2020-2022.

Código: TE-0031-19.

Título: Identificación de agentes neuroprotectores en jalea real.

Investigador Principal: Jose M. Fuentes Rodriguez.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 103 - Fuentes Rodríguez, José Manuel.

Tipo: Autonómico.

Agencia Financiadora: Junta de Extremadura.

Financiación: 27361 €. · **Duración:** 2020-2022.

Código: BME FOS RED2018-102362-T.

Título: Investigacion traslacional sobre la regulacion farmacologica de nrf2 en enfermedades no transmisibles.

Investigador Principal: Antonio Cuadrado.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 208 - Labandeira García, José Luis.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Ministerio de Ciencia e Innovación.

Financiación: 20000 €. · **Duración:** 2019-2020.

Código: RTI2018-099259-A-I00.

Título: Productos naturales con potencial anti-envejecimiento: identificacion de dianas y mecanismos.

Investigador Principal: Mireia Niso Santano.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 103 - Fuentes Rodríguez, José Manuel.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Ministerio de Ciencia e Innovación.

Financiación: 145200 €. · **Duración:** 2019-2021.

Código: IB18048.

Título: Rol del sistema autofágico-lisosomal en la neuroprotección mediada por la fracción lipídica de la jalea real en modelos de la enfermedad de Parkinson .

Investigador Principal: José Manuel Fuentes Rodríguez.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 103 - Fuentes Rodríguez, José Manuel.

Tipo: Autonómico.

Agencia Financiadora: Junta de Extremadura.

Financiación: 149975 €. · **Duración:** 2019-2022.

Código: ND

Título: Rol patogénico de la disfunción autofágica/lisosomal en enfermedades neuromusculares.

Investigador Principal: Jose Manuel Fuentes Rodriguez.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 103 - Fuentes Rodríguez, José Manuel.

Tipo: Privado.

Agencia Financiadora: Fundación Isabel Gemio.

Financiación: 150000 €. · **Duración:** 2018-2021.



Tesis doctorales/Masters 2020

Autor: Ana Isabel Calderón Fernández.

Título: Determinación de los efectos del oleocantal, derivado fenólico del aceite de oliva, en el modelo celular de neuroblastoma humano SH-SY5Y.

Tipo: Máster.

Universidad: Universidad de Extremadura.

Fecha: 23/07/2020.

Director: José Manuel Fuentes Rodríguez.



113

JOSÉ MANUEL GARCÍA VERDUGO

Laboratorio de Neurobiología
Comparada (SS7)

Instituto Cavanilles de Biodiversidad
y Biología Evolutiva. Universidad de Valencia
c/ Catedrático José Beltrán, nº 2
46980 – Paterna (Valencia)
e-mail: j.manuel.garcia@uv.es
Teléfono: 963543587 · Fax: 963543670



Investigador principal

García Verdugo, José Manuel

Equipo de investigación

Cebrian Silla, Arantxa. DOCTOR.

González Granero, Susana María. LICENCIADO.

Herranz Pérez, Vicente. DOCTOR.

Ulloa Navas, María José. LICENCIADO.



Resumen

El interés principal de nuestro grupo continúa siendo el estudio de la neurogénesis adulta en el cerebro de mamíferos, incluida la especie humana, tanto en situaciones normales como bajo la influencia de algunas patologías. Durante esta anualidad analizamos la neurogénesis postnatal temprana en el tití común (*Callithrix jacchus*) un primate que comparte muchas características de organización de la zona ventricular-subventricular (V-SVZ) con los humanos. Nuestro estudio reveló que la neurogénesis postnatal en esta especie tiene lugar principalmente en los primeros cuatro meses de vida. Además, el periodo de maduración de los neuroblastos generados varía en función del destino final en la que se ubiquen las nuevas neuronas, siendo más corto en bulbo olfatorio e hipocampo que en neocórtex, donde aún se encuentran neuronas indiferenciadas a los seis meses de vida. Otra línea relacionada en la que llevamos años trabajando consiste en la búsqueda de regiones neurogénicas o con presencia de neuronas inmaduras de maduración tardía en el cerebro de ratón adulto. En este sentido, hemos participado en la identificación de una interesante población de neuronas inmaduras en el núcleo accumbens. Hemos observado que en esta región hay un aporte de nuevas neuronas espinosas medianas que continúa hasta la edad adulta. Estas células son generadas en la porción ventral anterior de los ventrículos laterales desde donde migran en asociación a las largas fibras similares a las de glía radial. Este aporte, además, se ve reforzado en modelos murinos de dolor crónico. Por otra parte, aunque nuestros datos no parecen sugerir que haya neurogénesis adulta en cerebro humano adulto, no solo la destinada a los bulbos olfatorios sino también al giro dentado, sí que encontramos cierta actividad proliferativa en la V-SVZ humana. Algunos autores sugieren que esta proliferación estaría relacionada con la oligodendrogénesis. Es por ello que hemos abierto una nueva línea hacia la detección de marcadores tempranos de oligodendrocitos y sus cambios moleculares, así como la relación de estos con los oligodendrogliomas. Inicialmente nos centramos

en el análisis de BCAS1, un marcador novedoso que define una subpoblación muy específica de células progenitoras de oligodendrocitos (OPC), expresándose en oligodendrocitos pre-mielinizantes en etapas de maduración intermedias. Las células que expresan BCAS1 se suelen localizar en la sustancia blanca del ratón y del cerebro humano. Sin embargo, existen también células BCAS1+ en áreas no mielinizadas del cerebro, como la V-SVZ o las capas corticales superiores en mamíferos (incluidos los humanos), cuya función es desconocida. Nos planteamos entonces estudiar BCAS1 como marcador de precursores de oligodendrocitos en la V-SVZ que pudieran participar en procesos de remodelación de la mielina. Por otra parte, dicha molécula es también relevante desde el punto de vista oncológico, ya que logramos describir la importancia del linaje oligodendroglial, especialmente de las células BCAS1+, en el origen y progresión de los oligodendrogliomas, un tipo de tumor cerebral cuyo origen no se comprende completamente. En concreto, describimos un caso notable de oligodendroglioma que presentaba nódulos positivos para BCAS1 agrupados y discretos. La presencia de esta subpoblación de células podría ser relevante para explorar los mecanismos que podrían promover la desdiferenciación en los gliomas derivados de OPC. De forma paralela, también ligado al análisis de la población oligodendroglial, hemos colaborado en un estudio en el que se describe la estrecha interacción entre las OPC y el endotelio vascular de la sustancia blanca en el cerebro murino neonatal. En dicho trabajo observamos que cambios en la densidad de OPC en la sustancia blanca afecta a la vascularización por medio de la vía Wnt, sugiriendo la existencia de un mecanismo de señalización paracrina entre OPC y endotelio.



Palabras clave

Neurogénesis adulta, núcleo accumbens, oligodendrocitos, OPC, BCAS1, oligodendroglioma.



Publicaciones 2020

Alvarez-Buylla A, Merkle FT, Fuentealba L, Cebrián-Silla A. Neurogenesis in the postnatal V-SVZ and the origin of interneuron diversity. In: *Patterning and Cell Type Specification in the Developing CNS and PNS. Comprehensive Developmental Neuroscience*. 2020; 505-522. ISBN: 978-0-12-397265-1. PMID: .

Rubio L, Teruel-Sanchis A, Peña-Peña J, Ferrer-Lozano J, Ulloa-Navas MJ, García-Verdugo JM et al. Heterogeneous Pattern of Differentiation With BCAS1/NABC1 Expression in a Case of Oligodendroglioma. *Journal of neuropathology and experimental neurology*. 2020. PMID: 33544856.

Chavali M, Ulloa-Navas MJ, Pérez-Borredá P, Garcia-Verdugo JM, McQuillen PS, Huang EJ et al. Wnt-Dependent Oligodendroglial-Endothelial Interactions Regulate White Matter Vascularization and Attenuate Injury. *Neuron*. 2020;108(6):1130-1145.e5. PMID: 33086038.

García-González D, Dumitru I, Zuccotti A, Yen TY, Herranz-Pérez V, Tan LL et al. Neurogenesis of medium spiny neurons in the nucleus accumbens continues into adulthood and is enhanced by pathological pain. *Molecular psychiatry*. 2020. PMID: 32612250.

Bentsen MA, Rausch DM, Mirzadeh Z, Muta K, Scarlett JM, Brown JM et al. Transcriptomic analysis links diverse hypothalamic cell types to fibroblast growth factor 1-induced sustained diabetes remission. *Nature communications*. 2020;11(1):4458. PMID: 32895383.

Akter M, Kaneko N, Herranz-Pérez V, Nakamura S, Oishi H, García-Verdugo JM et al. Dynamic Changes in the Neurogenic Potential in the Ventricular-Subventricular Zone of Common Marmoset during Postnatal Brain Development. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*. 2020;30(7):4092-4109. PMID: 32108222.

Salas-Lucia F, Pacheco-Torres J, González-Granero S, García-Verdugo JM, Berbel P. Transient Hypothyroidism During Lactation Alters the Development of the Corpus Callosum in Rats. An in vivo Magnetic Resonance Image and Electron Microscopy Study. *Frontiers in neuroanatomy*. 2020;14:33. PMID: 32676012.

Gómez-Pinedo U, Sirerol-Piquer S, Durán-Moreno M, Matias-Guiu JA, Barcia JA, García-Verdugo JM et al. NG2 and GFAP co-expression after differentiation in cells transfected with mutant GFAP and in undifferentiated glioma cells. *Neurologia (Barcelona, Spain)*. 2020;35(7):479-485. PMID: 29249301.



Proyectos de investigación 2020

Código: RD16/0011.

Título: Red de Terapia Celular .

Investigador Principal: Isabel Farinas.

Colaboración CIBERNED: Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 607 - Navarro Acebes, Xavier;102 - Fariñas Gómez, Isabel;105 - López Barneo, José;113 - García Verdugo, José Manuel;208 - Labandeira García, José Luis;301 - Alberch Vié, Jordi.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Instituto de Salud Carlos III.

Financiación: 285000 €. · **Duración:** 2017-2021.

Código: RD16/0011/0016.

Título: Combined protective/restorative cell-mediated strategies for neurodegenerative diseases.

Investigador Principal: Jose Luis Labandeira Garcia.

Colaboración CIBERNED: Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 208 - Labandeira García, José Luis;102 - Fariñas Gómez, Isabel;105 - López Barneo, José;113 - García Verdugo, José Manuel;607 - Navarro Acebes, Xavier.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Instituto de Salud Carlos III.

Financiación: 240245 €. · **Duración:** 2017-2021.

Código: 2019/04.

Título: Regulación de la respuesta microglial y eliminación de AB por Reelina.

Investigador Principal: Eduardo Soriano García.

Colaboración CIBERNED: Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 408 - Soriano García, Eduardo.

Tipo: Intramural.

Agencia Financiadora: CIBERNED.

Financiación: 70000 €. · **Duración:** 2020-2021.

Código: PCI2018-093062.

Título: NANO-ANDAMIAJE PARA LA MIGRACION Y REGENERACION NEURONAL.

Investigador Principal: Vicente Herranz Pérez.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 113 - García Verdugo, José Manuel.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Ministerio de Ciencia e Innovación.

Financiación: 95000 €. · **Duración:** 2018-2021.

Código: PROMETEO/2019/075.

Título: Neurogénesis, patologías neurales y aplicaciones en terapia regenerativa.

Investigador Principal: García Verdugo, José Manuel.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 113 - García Verdugo, José Manuel.

Tipo: Autonómico.

Agencia Financiadora: Generalitat Valenciana.

Financiación: 173377 €. · **Duración:** 2019-2022.



Tesis doctorales/Masters 2020

Autor: Lucía Torrijos Saiz.

Título: Identificación y caracterización del núcleo paralaminar en el cerebro de ratón.

Tipo: Máster.

Universidad: Universidad de Valencia.

Fecha: 21/07/2020.

Director: José Manuel García Verdugo.



305 MANUEL GUZMÁN PASTOR

Departamento de Bioquímica
y Biología Molecular
Facultad de Ciencias Químicas,
Universidad Complutense,
28040 Madrid
Tel 913944668 · Fax 913944672
E-mail mguzman@quim.ucm.es



Investigador principal

Guzmán Pastor, Manuel

Equipo de investigación

Aguareles Gorines, José. LICENCIADO.

Blázquez Ortiz, Cristina. LICENCIADO.

Costas Insua, Carlos. OTROS.

de Salas Quiroga, Adan. LICENCIADO.

Galve Roperh, Ismael. DOCTOR.

García de Yébenes Prous, Justo. DOCTOR.

García Rincón, Daniel. LICENCIADO.

Maroto Martínez, Irene Berenice. OTROS.

Palazuelos Diego, Javier . DOCTOR.

Paraíso Luna, Juan. LICENCIADO.

Resel Mariné, Eva. LICENCIADO.

Rodríguez Crespo, José Ignacio. DOCTOR.

Ruiz Calvo, Andrea. LICENCIADO.

Velasco Díez, Guillermo. LICENCIADO.



Resumen

Nuestra investigación se centra globalmente en el estudio de los mecanismos moleculares y celulares implicados en el control de la fisiopatología de las células neurales por el sistema endocannabinoide. Así, durante 2020 hemos continuado estudiando cómo este sistema modula la proliferación, diferenciación y supervivencia de células neurales. Específicamente, en el contexto de nuestro programa del CIBERNED, evaluamos el papel neuroprotector del sistema endocannabinoide en la enfermedad de Huntington. De hecho, la enfermedad de Huntington constituye, en nuestra opinión, el mejor modelo para estudiar la implicación fisiológica y el potencial terapéutico del sistema endocannabinoide en las enfermedades neurodegenerativas. Ello se debe a varias razones: (1) CB1 es uno de los receptores metabotrópicos más abundante del cerebro; se expresa sobre todo en los ganglios basales, en sinapsis establecidas por neuronas que emplean como neurotransmisor GABA [especialmente neuronas espinosas medianas (medium spiny neurons, MSNs, las células que degeneran primariamente en la enfermedad de Huntington)] o glutamato (especialmente las neuronas de proyección corticoestriatal, que controlan de forma crítica la función de las MSNs), y desempeña una función clave en el control del comportamiento motor (uno de los procesos más dramáticamente afectados en la enfermedad de Huntington). (2) En los pacientes y modelos animales de la enfermedad de Huntington se observa una disminución notable y selectiva del estriado

dorsolateral de la expresión del receptor CB1, que a su vez parece reflejar el patrón de pérdida neuronal característico de la enfermedad. (3) Esta pérdida de receptores CB1 tiene lugar en estadios tempranos de la enfermedad de Huntington, antes de que aparezcan los síntomas clínicos, la neurodegeneración y otros parámetros neuroquímicos. Durante 2020, nuestros estudios sobre el sistema endocannabinoide en la enfermedad de Huntington se han focalizado concretamente en estudiar (1) si la estimulación del sistema endocannabinoide en modelos animales de la enfermedad de Huntington es neuroprotectora y por tanto retrasa el inicio y/o atenúa la progresión de la patología, (2) si las alteraciones de receptores CB1 cannabinoides que tiene lugar en MSNs y/o terminales corticoestriatales en las etapas tempranas de la enfermedad están implicadas en la patogénesis de la enfermedad de Huntington, y (3) si la inducción de receptores CB2 cannabinoides en células de microglía reactiva modula los procesos de excitotoxicidad asociados a la enfermedad de Huntington. Nuestra intención es desvelar las bases moleculares y celulares así como la posible relevancia clínica de estos procesos.



Palabras clave

Sistema endocannabinoide; enfermedad de Huntington; neuroprotección; neurogénesis; señalización celular; terapia experimental



Publicaciones 2020

Baufreton JM, Varilh M, Pagano Zottola AC, Mariani Y, Cannich A, Rodríguez-Navarro JA et al. Cannabinoid-induced motor dysfunction via autophagy inhibition. *Autophagy*. 2020;16(12):2289-2291. PMID: 32981464.

García-Rincón D, Gómez-Domínguez D, Valero M, Simón-Sánchez S, Paraíso-Luna J, Aguarales J et al. Long-term hippocampal interneuronopathy drives sex-dimorphic spatial memory impairment induced by prenatal THC exposure. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2020;45(5):877-886. PMID: 31982904.

Martín R, Ayo-Martín AC, Simón-Sánchez S, García-Rincón D, Costas-Insua C, Díaz-Alonso J et al. Endocannabinoid signalling in stem cells and cerebral organoids drives differentiation to deep layer projection neurons via CB1 receptors. *Development (Cambridge, England)*. 2020;147(24). PMID: 33168583.

Abrams DI, Guzmán M. Can Cannabis Cure Cancer?. *JAMA oncology*. 2020. PMID: 31944222.

López-Valero I, Dávila D, González-Martínez J, Salvador-Tormo N, Lorente M, Saiz-Ladera C et al. Midkine signaling maintains the self-renewal and tumorigenic capacity of glioma initiating cells. *Theranostics*. 2020;10(11):5120-5136. PMID: 32308772.

Blázquez C, Ruiz-Calvo A, Bajo-Grañeras R, Baufreton JM, Resel E, Varilh M et al. Inhibition of striatonigral autophagy as a link between cannabinoid intoxication and impairment of motor coordination. *eLife*. 2020;9:e56811. PMID: 32773031.

Hurga-Gómez A, Sánchez-de la Torre A, Aguado T, Bernal-Chico A, Matute C, Mato S et al. D9-Tetrahydrocannabinol promotes oligodendrocyte development and CNS myelination in vivo. *Glia*. 2020. PMID: 32956517.

Moreno-Delgado D, Puigdemívol M, Moreno E, Rodríguez-Ruiz M, Botta J, Gasperini P et al. Modulation of dopamine D1 receptors via histamine H3 receptors is a novel therapeutic target for Huntington's disease. *eLife*. 2020;9:e51093. PMID: 32513388.

Fernández-Ruiz J, Galve-Roperh I, Sagredo O, Guzmán M. Possible therapeutic applications of cannabis in the neuropsychopharmacology field. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. 2020. PMID: 32057592.

Jimenez-Blasco D, Busquets-Garcia A, Hebert-Chatelain E, Serrat R, Vicente-Gutierrez C, Ioannidou C et al. Glucose metabolism links astroglial mitochondria to cannabinoid effects. *Nature*. 2020;583(7817):603-608. PMID: 32641832.

Bartoll A, Toledano-Zaragoza A, Casas J, Schuchman EH, Ledesma MD, Guzmán M. Inhibition of fatty acid amide hydrolase prevents pathology in neurovisceral acid sphingomyelinase deficiency by rescuing defective endocannabinoid signaling. *EMBO molecular medicine*. 2020;12(11):e11776. PMID: 33016621.



Proyectos de investigación 2020

Código: PI2018/01.

Título: Interacción CB1R-GRP78: ¿un nuevo mecanismo regulador de la actividad neuroprotectora de los cannabinoides?.

Investigador Principal: Manuel Guzmán Pastor.

Colaboración CIBERNED: Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 305 - Guzmán Pastor, Manuel;301 - Alberch Vié, Jordi;303 - Fernández Ruiz, Javier;508 - Mengod Los Arcos, Guadalupe.

Tipo: Intramural.

Agencia Financiadora: CIBERNED.

Financiación: 190000 €. · **Duración:** 2019-2020.

Código: GR29/20.

Título: Programa Financiación Grupos de Investigación. 950344 Cannabinoides.

Investigador Principal: JAVIER FERNÁNDEZ RUIZ Y MANUEL GUZMÁN PASTOR.

Colaboración CIBERNED: Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 303 - Fernández Ruiz, Javier;305 - Guzmán Pastor, Manuel.

Tipo: Autonómico.

Agencia Financiadora: UCM.

Financiación: 2600 €. · **Duración:** 2020-2021.

Código: PI18/00941.

Título: Contribución de la señalización cannabinoide a malformaciones del desarrollo cortical y epilepsia refractaria.

Investigador Principal: Ismael Galve Roperh.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 305 - Guzmán Pastor, Manuel.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Instituto de Salud Carlos III.

Financiación: 172000 €. · **Duración:** 2019-2021.

Código: P219RT0008.

Título: Desarrollo de cannabinoides para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas.

Investigador Principal: Ismael Galve Roperh.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 305 - Guzmán Pastor, Manuel.

Tipo: Internacional.

Agencia Financiadora: CYTED.

Financiación: 20000 €. · **Duración:** 2020-2020.

Código: SAF2017-83516.

Título: Diseccionando el papel de los receptores CB1 en el desarrollo y la regeneración de células oligodendrogliales.

Investigador Principal: Javier Palazuelos Diego.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 305 - Guzmán Pastor, Manuel.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Ministerio de Ciencia e Innovación.

Financiación: 112500 €. · **Duración:** 2018-2020.

Código: RTI2018-095311-B-I00.

Título: En busca de nuevos interactores del receptor CB1 cannabinoide.

Investigador Principal: Manuel Guzmán Pastor.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 305 - Guzmán Pastor, Manuel.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Ministerio de Ciencia e Innovación.

Financiación: 330000 €. · **Duración:** 2019-2021.

Código: PI18/00442.

Título: Mecanismos de muerte mediada por autofagia en respuesta a fármacos antitumorales y participación de genes reguladores de la autofagia en el control de la tumorigénesis.

Investigador Principal: Guillermo Velasco Díez.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 305 - Guzmán Pastor, Manuel.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Instituto de Salud Carlos III.

Financiación: 127000 €. · **Duración:** 2019-2021.

Código: 2016-T1-BMD-1060.

Título: The role of the endocannabinoid system in oligodendrocyte development and regeneration during CNS myelination and myelin repair.

Investigador Principal: Javier Palazuelos Diego.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 305 - Guzmán Pastor, Manuel.

Tipo: Autonómico.

Agencia Financiadora: Comunidad de Madrid.

Financiación: 421000 €. · **Duración:** 2018-2021.

Código: EUR.TRAIN16.

Título: Tribbles Research and Innovation Network.

Investigador Principal: Guillermo Velasco Díez.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 305 - Guzmán Pastor, Manuel.

Tipo: Europeo.

Agencia Financiadora: Comisión Europea.

Financiación: 452546 €. · **Duración:** 2016-2020.



111

TERESA IGLESIAS VACAS

Instituto de Investigaciones
Biomédicas "Alberto Sols"
(CSIC-UAM) y CIBERNED (ISCIII)
Departamento de Fisiopatología Endocrina
y del Sistema Nervioso
C/ArturoDuperier, nº 4 · 28029 Madrid
E-Mail: tiglesias@iib.uam.es
Tél.: 915 854 487 · Fax: 915 854 401



Investigador principal

Iglesias Vacas, Teresa

Equipo de investigación

González Martín, Ainhoa. TÉCNICO.

López Menéndez, Celia. DOCTOR.

Pose Utrilla, Julia. LICENCIADO.

Prudencio Sánchez-Carralero, Marina. TÉCNICO.

Sánchez-Miranda Pajuelo, Luis. GRADUADO.

Simón García, Ana. GRADUADA.



Resumen

Desde hace años en nuestro grupo de investigación estamos interesados en identificar disfunciones en los mecanismos moleculares que participan en salvaguardar la supervivencia neuronal y la homeostasis celular cerebral. La homeostasis del cerebro y de todas las células que lo constituyen es esencial para la viabilidad neuronal, produciéndose grandes cambios en condiciones patológicas que contribuyen al desarrollo del deterioro cognitivo que acompaña a numerosas enfermedades neurodegenerativas. En muchas neuropatologías la alteración de la homeostasis del tejido nervioso produce un tipo de muerte neuronal conocido como excitotoxicidad, que se pone en marcha por un exceso del neurotransmisor excitatorio glutamato. La muerte excitotóxica tiene lugar en enfermedades neurodegenerativas crónicas como las enfermedades de Huntington, Alzheimer, Parkinson o la esclerosis lateral amiotrófica, y en enfermedades en las que se produce un daño cerebral como consecuencia de un episodio agudo como el que ocurre tras un ictus, un traumatismo craneoencefálico o una crisis epiléptica. Por tanto, nos interesa conocer las moléculas y procesos que participan en la homeostasis del tejido nervioso y la supervivencia neuronal y que se alteran en condiciones excitotóxicas ya que este conocimiento nos puede ayudar a desarrollar terapias neuroprotectoras útiles para un amplio espectro de enfermedades neurológicas. Como fruto de nuestra investigación hemos identificado rutas de neuroprotección que se apagan como consecuencia de la excitotoxicidad, y en las que participan dos moléculas clave: la proteína quinasa D1 (PKD1) y su sustrato Kidins220. En el marco de nuestros proyectos colaborativos CIBERNED, hemos estudiado ambas rutas en la enfermedad de Huntington. Utilizando modelos animales y muestras de pacientes de enfermedad de Huntington hemos descubierto que se produce una regulación diferencial de las isoformas de Kidins220

desde estadios tempranos presintomáticos, identificando los mecanismos moleculares implicados (Sebastián-Serrano et al, Brain Pathol, 2020). Del mismo modo, hemos encontrado alteraciones en PKD1 y empleado estrategias en modelos celulares de la enfermedad que resultan neuroprotectoras. Hemos generado ratones deficientes en Prkd1 y en Kidins220 de manera condicional en distintos linajes celulares y estamos analizando su fenotipo en varios contextos neuropatológicos que cursan con muerte neuronal. El cerebro de los ratones deficientes en PKD1 en neuronas son mucho más sensibles al daño excitotóxico debido a las propiedades antioxidantes y neuroprotectoras que hemos demostrado posee esta quinasa (Pose-Utrilla J et al, Nat. Comm, 2017). Hemos continuado el estudio de estos animales, descubriendo que su corteza cerebral presenta importantes déficits sinápticos y caracterizando a nivel celular y molecular los mecanismos mediante los que PKD1 ejerce la modulación de proteínas cruciales para funciones sinápticas neuronales. Hemos analizado los efectos de la deficiencia de PKD1 sobre la electrofisiología neuronal a través del proyecto colaborativo CIBERNED y encontrado un claro declive del metabolismo cerebral y de la memoria.



Palabras clave

Estrés Oxidativo, Excitotoxicidad, Huntington, Kidins220, Neuroprotección, Proteína Kinasa D1 (PKD1)



Publicaciones 2020

Sebastián-Serrano Á, Simón-García A, Belmonte-Alfaro A, Pose-Utrilla J, Santos-Galindo M, Del Puerto A et al. Differential regulation of Kidins220 isoforms in Huntington's disease. Brain pathology (Zurich, Switzerland). 2020;30(1):120-136. PMID: 31264746.



Proyectos de investigación 2020

Código: B2017/BMD3700.

Título: BASES METABÓLICAS DE LA NEURODEGENERACIÓN.

Investigador Principal: José González Castaño.

Colaboración CIBERNED: Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 412 - Wandosell Jurado, Francisco;111 - Iglesias Vacas, Teresa;205 - Obeso Inchausti, José Ángel;110 - Pérez Castillo, Ana María;502 - Carro Díaz, Eva María; - ;409 - Torres Alemán, Ignacio.

Tipo: Autonómico.

Agencia Financiadora: Comunidad de Madrid.

Financiación: 850000 €. · **Duración:** 2018-2021.

Código: 2018/06.

Título: Targeting CPEB-dependent impaired mitochondrial metabolism and synaptic and stem cell function in Huntington's disease.

Investigador Principal: José Javier Lucas Lozano.

Colaboración CIBERNED: Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 102 - Fariñas Gómez, Isabel;111 - Iglesias Vacas, Teresa;306 - Lucas Lozano, José

Javier;606 - Fernández Chacón, Rafael;604 - Muñoz Cánoves, Pura.

Tipo: Intramural.

Agencia Financiadora: CIBERNED.

Financiación: 244000 €. · **Duración:** 2019-2020.

Código: SAF2017-88885-R.

Título: Mecanismos moleculares implicados en daño cerebral y neurodegeneración causados por deficiencias en Kidins220 o por eliminación selectiva de PKD1 en neuronas y astrocitos.

Investigador Principal: Teresa Iglesias Vacas.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 111 - Iglesias Vacas, Teresa.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Ministerio de Ciencia e Innovación.

Financiación: 242000 €. · **Duración:** 2018-2021.



202

JAIME KULISEVSKY BOJARSKY

Unidad de Trastornos de Movimiento,
Servicio de Neurología, Hospital de la
Santa Creu i Sant Pau.
Calle Mas Casanovas 90, 08041 Barcelona
Teléfono +34 93 5565986
Fax +34 93 5565602
Email: jkulisevsky@santpau.cat



Investigador principal

Kulisevsky Bojarski, Jaime

Equipo de investigación

Aracil Bolaños, Ignacio. LICENCIADO.

Bejr-Kasem Marco, Helena. LICENCIADO.

Campolongo Perillo, Antonia. DIPLOMADO.

Garcia Sanchez, Carmen. DOCTOR.

Gironell Carrero, Alexandre. LICENCIADO.

Horta Barba, Andrea. LICENCIADO.

Izquierdo Barrionuevo, Cristina. OTROS.

Marín Lahoz, Juan. LICENCIADO.

Martinez Horta, Saul Indra. LICENCIADO.

Pagonabarraga Mora, Javier. DOCTOR.

Pascual Sedano, Berta. DOCTOR.

Pérez González, Rocío. DOCTOR.

Pérez Pérez, Jesús. LICENCIADO.

Rivas Asensio, Elisa. TÉCNICO.

Sampedro Santaló, Frederic. DOCTOR.



Resumen

Dirigida por Jaime Kulisevsky, y con sede en la Unidad de Trastornos de Movimiento del Hospital de Sant Pau y el Instituto de Investigación Biomédica Sant Pau, el grupo centra su interés en la investigación clínica y traslacional de la enfermedad de Parkinson y otros trastornos del movimiento. Durante 2020 se lograron diferentes objetivos y se han continuado e iniciado diferentes proyectos propios y colaborativos:

1. Enfermedad de Parkinson (EP)

A. General

- COPPADIS: COhort of Patients with PARKinson's Disease in Spain (estudio colaborativo nacional).

B. Trastornos neuropsiquiátricos y cognición

- Estudio prospectivo: nuevo método de musicoterapia en apatía y depresión.
- Canto coral en pacientes con EP. Estudio sobre efectos en apatía y depresión.
- Validación de pruebas de screening cognitivo. Determinación puntos de corte para deterioro cognitivo

leve y moderado.

- Efectos de la atención plena sobre los trastornos del control de impulsos (TCI) en EP.
- Predicción de TCI mediante marcadores neurofisiológicos. Solicitud de patente europea.
- Correlatos clínicos, cerebrales (neuroimagen y EEG) y biológicos de síntomas psicóticos en la EP (PI18/01717).

C. Parkinson avanzado

- Análisis nutricional en pacientes con levodopa intraduodenal.
- Estudio prospectivo cognitivo, conductual, sueño y calidad de vida en pacientes intervenidos de estimulación cerebral profunda (ECP) y con levodopa intraduodenal.
- Estudio prospectivo de satisfacción del paciente tras cirugía funcional.
- Estudio ECP subtalámica: reorganización funcional de redes cerebrales y repercusión sobre complicaciones postquirúrgicas.
- Monitorización de movilidad mediante sensor en la EP fluctuante con fines terapéuticos. Ensayo Clínico multicéntrico Momopa (INV-PROC-A118).

2. Enfermedad de Huntington (EH)

- Coordinación española de Enroll-HD: A Prospective Registry Study in a Global Huntington's Disease Cohort (PI en España: J. Kulisevsky)
- Desarrollo y validación de nuevas herramientas de valoración cognitiva y funcional
- Estudio de neurodegeneración cortical mediante técnicas multimodales de neuroimagen y biomarcadores.
- Identificación de biomarcadores clínicos en neuroimagen, plasma, tejido muscular y LCR y su relación con alteraciones cognitivas, neuropsiquiátricas, motoras y funcionalidad.
- Estudio de mecanismos neuropatológicos secundarios en la heterogeneidad clínica de la EH (Proyecto HDSA-"Human Biology Project").
- Estudio de haplotipos genéticos contribuyentes al deterioro cognitivo.
- Evaluación de la intervención basada en estimulación cognitiva y RV en la EH.
- Diseño de entornos de realidad virtual para rehabilitación cognitiva en EH y EP.

3. Temblor

- Desarrollo de sistema diagnóstico de temblor mediante App móvil y software. Proyecto colaborativo con empresa Mediktor.
- Perampanel en el temblor esencial. Estudio "real life".

4. Otras enfermedades neurodegenerativas

- Correlatos neuronales de hipofrontalidad en parálisis supranuclear progresiva (PSP).
- Síntomas neuropsiquiátricos y conductuales en subtipos de PSP.
- FXTAS: investigación colaborativa con Genética Hospital Clínic (Barcelona) y Associació Catalana X Fràgil (ACXF).
- Consulta multidisciplinar DEPANEM de taupatías con trastornos cognitivo-conductuales y/o del movimiento. Colaboración con Unidad de Memoria Hospital de Sant Pau.
- Colaboración con GEMT-CAT (Grupo de Trastornos del Movimiento Sociedad Catalana Neurología) en el Documento Consenso sobre Genética en Trastornos del Movimiento.

5. Neuroimagen e ingeniería de datos

- Modelos de conectividad dinámica en deterioro cognitivo en EP. Colaboración con Center for Brain and Cognition (Universidad Pompeu Fabra, Barcelona).
- “Unravelling dysfunctional brain networks in patients with PD suffering from hallucinations”: Proyecto colaborativo con Prof. Blanke, Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne (EPFL), Suiza: Validar y probar un robot inductor de alucinaciones de presencia y desarrollo de escala de psicosis: “PDPSS-Parkinson’s Disease Psychotic Symptoms Scale”.
- Efectos del tratamiento dopaminérgico de la EP sobre redes neurocognitivas. Estudio colaborativo con Hospital del Mar, Barcelona.
- Análisis de bases de datos públicas (“big-data”): ENROLL (EH), PPMI (EP), COPPADIS (EP).
- Análisis de bases de datos locales: PSP, EH, EP, AMS.

6. Laboratorio de Parkinson y trastornos del movimiento

- Identificación de firmas moleculares y análisis de biomarcadores en EH y EP.
- Puesta a punto de aislamiento de vesículas extracelulares en líquidos biológicos humanos. Estudio fisiopatológico de la ruta endosomal/exosomal en modelos celulares de la EH.
- Perfil de expresión génica en las fluctuaciones de pacientes con EP.
- Identificación de biomarcadores de progresión de la EH en vesículas extracelulares de origen cerebral (Proyecto “Seed funds” de la EHDN).



Palabras clave

Parkinson - Cognición- Deterioro Cognitivo Leve –Alucinaciones- Huntington- PSP- Temblor Esencial – Neuroimagen- Biomarcadores- Exosomas- expresión génica



Publicaciones 2020

Santos-García D, de Deus Fonticoba T, Cores Bartolomé C, Suárez Castro E, Jesús S, Mir P et al. Depression is Associated with Impulse-compulsive Behaviors in Parkinson’s disease. *Journal of affective disorders*. 2021;280(Pt B):77-89. ePub 2020. PMID: 33242731.

Sampedro F, Marín-Lahoz J, Martínez-Horta S, Camacho V, Lopez-Mora DA, Pagonabarraga J et al. Extrastriatal SPECT-DAT uptake correlates with clinical and biological features of de novo Parkinson’s disease. *Neurobiology of aging*. 2021;97:120-128. ePub 2020. PMID: 33212336.

Velasco R, Besora S, Argyriou AA, Santos C, Sala R, Izquierdo C et al. Duloxetine against symptomatic chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity in cancer survivors: a real world, open-label experience. *Anti-cancer drugs*. 2021;32(1):88-94. ePub 2020. PMID: 33332891.

Sampedro F, Marín-Lahoz J, Martínez-Horta S, Pérez-González R, Pagonabarraga J, Kulisevsky J. CLUs11136000 promotes early cognitive decline in Parkinson’s disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2020. PMID: 31930747.

Marín-Lahoz J, Sampedro F, Horta-Barba A, Martínez-Horta S, Aracil-Bolaños I, Camacho V et al. Preservation of brain metabolism in recently diagnosed Parkinson’s impulse control disorders. *European*

journal of nuclear medicine and molecular imaging. 2020. PMID: 31897582.

Iwaki H, Blauwendraat C, Makarious MB, Bandrés-Ciga S, Leonard HL, Gibbs JR et al. Penetrance of Parkinson's Disease in LRRK2 p.G2019S Carriers Is Modified by a Polygenic Risk Score. *Movement disorders* : official journal of the Movement Disorder Society. 2020. PMID: 31958187.

Guelfi S, D'Sa K, Botía JA, Vandrovцова J, Reynolds RH, Zhang D et al. Regulatory sites for splicing in human basal ganglia are enriched for disease-relevant information. *Nature communications*. 2020;11(1):1041. PMID: 32098967.

Marín-Lahoz J, Martínez-Horta S, Sampedro F, Pagonabarraga J, Horta-Barba A, Bejr-Kasem H et al. Measuring impulsivity in Parkinson's disease: a correlational and structural neuroimaging study using different tests. *European journal of neurology*. 2020;27(8):1478-1486. PMID: 32250513.

Bejr-Kasem H, Sampedro F, Marín-Lahoz J, Martínez-Horta S, Pagonabarraga J, Kulisevsky J. Minor hallucinations reflect early gray matter loss and predict subjective cognitive decline in Parkinson's disease. *European journal of neurology*. 2020. PMID: 33032389.

Delaby C, Carmona-Iragui M, Santos-Santos M, Turon-Sans J, Muñoz L, Benejam B et al. Differential levels of Neurofilament Light protein in cerebrospinal fluid in patients with a wide range of neurodegenerative disorders. *Scientific reports*. 2020;10(1):9161. PMID: 32514050.

López-García S, Calvo-Córdoba A, García-Martínez M, Fernández-Rodríguez A, Bravo-González M, Jiménez-Bonilla J et al. Distinctive Oculomotor Behaviors in Alzheimer's Disease and Frontotemporal Dementia. *Frontiers in aging neuroscience*. 2020;12:603790. PMID: 33613262.

Cubo E, Martínez-Martín P, González-Bernal J, Casas E, Arnaiz S, Miranda J et al. Effects of Motor Symptom Laterality on Clinical Manifestations and Quality of Life in Parkinson's Disease. *Journal of Parkinson's disease*. 2020;10(4):1611-1620. PMID: 32741839.

García-Ramos R, Santos-García D, Alonso-Cánovas A, Álvarez-Sauco M, Ares B, Ávila A et al. Management of Parkinson's disease and other movement disorders in woman of childbearing age: Part 1. *Neurologia (Barcelona, Spain)*. 2020. PMID: 32718872.

García-Ramos R, Santos-García D, Alonso-Cánovas A, Álvarez-Sauco M, Ares B, Ávila A et al. Management of Parkinson's disease and other movement disorders in women of childbearing age: Part 2. *Neurologia (Barcelona, Spain)*. 2020. PMID: 32980194.

Santos-García D, De Deus FT, Cores BC, Valdés AL, Suárez CE, Aneiros Á et al. Mood in Parkinson's disease: From early- to late-stage disease. *International journal of geriatric psychiatry*. 2020. PMID: 33169885.

Adarmes AD, Méndel-Del Barrio C, Martínez-Castrillo JC, Alonso-Cánovas A, Sánchez Alonso P, Novo-Ponte S et al. Non-motor symptom burden in patients with Parkinson's disease with impulse control disorders and compulsive behaviours: results from the COPPADIS cohort. *Scientific reports*. 2020;10(1):16893. PMID: 33037247.

Santos-García D, de Deus Fonticoba T, Suárez Castro E, Aneiros Díaz A, McAfee D, Catalán MJ et al. Non-motor symptom burden is strongly correlated to motor complications in patients with Parkinson's disease. *European journal of neurology*. 2020;27(7):1210-1223. PMID: 32181979.

Linazasoro-Cristóbal G, López Del Val LJ, García Ruiz-Espiga P, López-Manzanares L, Luquin-Piudo MR, Martínez-Castrillo JC et al. Optimized clinical management of Parkinson's disease with opicapone. Recommendations from Spanish experts. *Revista de neurologia*. 2020;70(s01):S1-S11. PMID: 32515486.

Martínez-Horta S, Sampedro F, Horta-Barba A, Perez-Perez J, Pagonabarraga J, Gomez-Anson B et al. Structural brain correlates of dementia in Huntington's disease. *NeuroImage. Clinical*. 2020;28:102415. PMID: 32979842.

Abdelnour C, Ferreira D, Oppedal K, Cavallin L, Bousiges O, Wahlund LO et al. The combined effect of amyloid- β and tau biomarkers on brain atrophy in dementia with Lewy bodies. *NeuroImage. Clinical*.

2020;27:102333. PMID: 32674011.

Santos-García D, de Deus-Fonticoba T, Suárez Castro E, M Aneiros Díaz Á, Feal-Painceiras MJ, Paz-González JM et al. The impact of freezing of gait on functional dependency in Parkinson's disease with regard to motor phenotype. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2020;41(10):2883-2892. PMID: 32333181.

Martínez-Horta S, Perez-Perez J, Pagonabarraga J, Sampedro F, Horta-Barba A, Blanke O et al. Autos-copic phenomena as an atypical psychiatric presentation of Huntington's disease: A case report including longitudinal clinical and neuroimaging data. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior*. 2020;125:299-306. PMID: 32113044.

Kulisevsky J, Bejr-Kasem H, Martínez-Horta S, Horta-Barba A, Pascual-Sedano B, Campolongo A et al. Subclinical affective and cognitive fluctuations in Parkinson's disease: a randomized double-blind double-dummy study of Oral vs. Intrajejunal Levodopa. *Journal of neurology*. 2020;267(11):3400-3410. PMID: 32607644.

Perez-Perez J, de Lucia N, De Michele G, Kehrer S, Priller J, Migliore S et al. Utility of the Parkinson's disease-Cognitive Rating Scale for the screening of global cognitive status in Huntington's disease. *Journal of neurology*. 2020. PMID: 32030521.

Sampedro F, Kulisevsky J. Author response to Wang et al. Blood neurofilament light chain in Parkinson's disease: A biological marker for prediction of cognitive impairment?. *Parkinsonism & related disorders*. 2020;77:159. PMID: 32586750.

Sampedro F, Pérez-González R, Martínez-Horta S, Marín-Lahoz J, Pagonabarraga J, Kulisevsky J. Serum neurofilament light chain levels reflect cortical neurodegeneration in de novo Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*. 2020;74:43-49. PMID: 32334380.

Martínez-Horta S, Sampedro F, Horta-Barba A, Perez-Perez J, Pagonabarraga J, Gomez-Anson B et al. Structural brain correlates of irritability and aggression in early manifest Huntington's disease. *Brain imaging and behavior*. 2020. PMID: 31898092.

Pagonabarraga J, Arbelo JM, Grandas F, Luquin MR, Martínez Martín P, Rodríguez-Oroz MC et al. A Spanish Consensus on the Use of Safinamide for Parkinson's Disease in Clinical Practice. *Brain sciences*. 2020;10(3). PMID: 32197462.

Arbelo JM, Grandas F, Luquin MR, Pagonabarraga J, Martínez Martín P, Rodríguez-Oroz MC et al. Erratum: Pagonabarraga, J.; et al. A Spanish Consensus on the Use of Safinamide for Parkinson's Disease in Clinical Practice. *Brain Sci*. 2020, 10, 176. *Brain sciences*. 2020;10(5). PMID: 32455904.

Horta-Barba A, Pagonabarraga J, Martínez-Horta S, Marín-Lahoz J, Sampedro F, Fernández-Bobadilla R et al. The Free and Cued Selective Reminding Test in Parkinson's Disease Mild Cognitive Impairment: Discriminative Accuracy and Neural Correlates. *Frontiers in neurology*. 2020;11:240. PMID: 32373043.

Santos-García D, de Deus Fonticoba T, Suárez Castro E, Aneiros Díaz A, Cores Bartolomé C, Feal Panceiras MJ et al. Quality of life and non-motor symptoms in Parkinson's disease patients with subthreshold depression. *Journal of the neurological sciences*. 2020;418:117109. PMID: 32927370.

Santos-García D, Castro ES, de Deus Fonticoba T, Panceiras MJF, Enriquez JGM, González JMP et al. Sleep Problems Are Related to a Worse Quality of Life and a Greater Non-Motor Symptoms Burden in Parkinson's Disease. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*. 2020;:891988720964250. PMID: 33043810.

Sampedro F, Stantonyonge N, Martínez-Horta S, Alcolea D, Lleó A, Muñoz L et al. Increased plasma neurofilament light chain levels in patients with type-1 diabetes with impaired awareness of hypoglycemia. *BMJ open diabetes research & care*. 2020;8(1). PMID: 32636221.

Stantonyonge N, Nan N, Camacho V, Chico A, Sampedro F, Martínez-Horta S. Increased cerebral FDG-PET uptake in type 1 diabetes patients with impaired awareness of hypoglycaemia. *Journal of neuroendocrinology*. 2020;:e12910. PMID: 33176042.

Mårtensson G, Ferreira D, Granberg T, Cavallin L, Oppedal K, Padovani A et al. The reliability of a deep learning model in clinical out-of-distribution MRI data: A multicohort study. *Medical image analysis*. 2020;66:101714. PMID: 33007638.

Stantonyonge N, Méndez J, Chico A, Gómez-Anson B, Sampedro F, Martínez-Horta S. Structural Grey and White Matter Differences in Patients with Type 1 Diabetes and Impaired Awareness of Hypoglycaemia. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2020. PMID: 33180907.

Abbruzzese G, Kulisevsky J, Bergmans B, Gomez-Esteban JC, Kägi G, Raw J et al. A European Observational Study to Evaluate the Safety and the Effectiveness of Safinamide in Routine Clinical Practice: The SYNAPSES Trial. *Journal of Parkinson's disease*. 2020. PMID: 33104040.

Mahmoudi Asl A, Mehdizadeh M, Kulisevsky J, Sabet A, Taghavi Azar Sharabiani P, Mehdizadeh H et al. Reliability, validity, and diagnostic accuracy of Parkinson's Disease-Cognitive Rating Scale in Iranian patients with idiopathic Parkinson's disease. *Disability and rehabilitation*. 2020;:1-8. PMID: 32924645.



Proyectos de investigación 2020

Código: SLT008/18/00088.

Título: Disfunció de xarxes neuronals en el desenvolupament de trastorns cognitius, conductuals i psiquiàtrics en la malaltia de Parkinson i altres Trastorns del Moviment.

Investigador Principal: Javier Pagonabarraga.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 202 - Kulisevsky Bojarski, Jaime.

Tipo: Autonómico.

Agencia Financiadora: Generalitat de Catalunya.

Financiación: €. · **Duración:** 2019-2021.

Código: PI18/01717.

Título: Historia natural y correlatos neuronales de los síntomas psicóticos en pacientes con enfermedad de Parkinson.

Investigador Principal: Jaime Kulisevsky Bojarski.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 202 - Kulisevsky Bojarski, Jaime.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Instituto de Salud Carlos III.

Financiación: 385000 €. · **Duración:** 2019-2021.

Código: EPY-202-2020.

Título: Huntingtons disease brain pathology signatures in exosomes: potential markers of disease progression.

Investigador Principal: Rocío Pérez González.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 202 - Kulisevsky Bojarski, Jaime.

Tipo: Europeo.

Agencia Financiadora: Comision Europea.

Financiación: 32783 €. · **Duración:** 2020-2021.

Código: HDSA 2019-3.

Título: Neurobiological mechanisms subserving the differential expression and rate of progression of

cognitive impairment in Huntington's disease.

Investigador Principal: Saul Martinez-Horta.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 202 - Kulisevsky Bojarski, Jaime.

Tipo: Internacional.

Agencia Financiadora: Huntington's Disease Society of America.

Financiación: 124930 €. · **Duración:** 2019-2021.

Código: CM19/00156.

Título: Río Hortega 2019.

Investigador Principal: Ignacio Aracil Bolaños.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 202 - Kulisevsky Bojarski, Jaime.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Instituto de Salud Carlos III.

Financiación: 53700 €. · **Duración:** 2020-2021



208

JOSÉ LUIS
LABANDEIRA GARCÍA

Departamento de ciencias morfológicas.
Centro de Investigación en Medicina Molecular
y Enfermedades Crónicas (CIMUS)
Av. Barcelona 22
Universidad de Santiago de Compostela.
Santiago de Compostela, Spain
Tfno.: 881812223, 881815471
Fax: 881812378



Investigador principal

Labandeira García, José Luis

Equipo de investigación

Costa Besada, María Alicia. LICENCIADO.

Díaz Ruiz, Carmen. LICENCIADO.

Dominguez Meijide, Antonio. DOCTOR.

García Garrote, María. OTROS.

Garrido Gil, Pablo. DOCTOR.

Guerra Seijas, María José. DOCTOR.

López López, Andrea. LICENCIADO.

Méndez Álvarez, Estefanía. DOCTOR.

Muñoz Patiño, Ana María. DOCTOR.

Parga Martín, Juan Andrés. DOCTOR.

Pedrosa Sánchez, M^a Ángeles. OTROS.

Rodríguez Pallarés, Jannette. DOCTOR.

Rodríguez Pérez, Ana Isabel. LICENCIADO.

Soto Otero, Ramón. DOCTOR.

Villar Cheda, María Begoña. DOCTOR.



Resumen

La actividad en 2020 ha estado marcada sin duda por la pandemia COVID-19. Teniendo en cuenta nuestra experiencia con el sistema renina-angiotensina (SRA) tisular y cerebral, en particular, hemos dedicado la actividad de buena parte del grupo a tratar de contribuir a la lucha y mejor conocimiento de COVID-19. El SRA desempeña un papel fundamental en la infección y agravamiento de COVID-19 y uno de sus componentes centrales (ECA2, enzima convertidor de angiotensina tipo 2) es el receptor de entrada del virus. En colaboración con otros grupos de Cibermed, como los de R. Franco y J. Lopez-Barneo, hemos realizado varios estudios sobre mecanismos implicados en COVID-19 relacionados con SRA (PMID: 32680957; PMID: 33339432; doi:10.1093/function/zqaa032). También hemos investigado sobre conocidas polémicas en relación a la conveniencia de utilización de antihipertensivos moduladores del SRA o antiinflamatorios no esteroideos como ibuprofeno en COVID-19. No observamos efectos perjudiciales, sino más bien beneficiosos, estudiando experimentalmente los mecanismos implicados de cara a su clarificación, que publicamos recientemente (PMID: 33931961; PMID: 33479758). Los estudios habituales del grupo en el ámbito de neurodegeneración/Parkinson (EP) se centraron en 2020 en 3 apartados. En primer lugar se publicaron estudios sobre discinesias inducidas por L-dopa en modelos de EP (PMID: 32986850; PMID:

32581728; PMID: 32807174), algunos de ellos en colaboración con el grupo de R. Franco de Cibernet. Cabe destacar que de uno de ellos (PMID: 32986850) se ha derivado una patente para tratamiento de discinesias, actualmente en fase muy avanzada para su licencia a una compañía farmacéutica radicada en USA). Un segundo bloque de publicaciones en 2020 se centró en mecanismos implicados en procesos de envejecimiento/neurodegeneración, particularmente en relación con la sustancia nigra y la enfermedad de Parkinson (PMID: 31863823; PMID: 30412227; PMID: 32991714), alguno de estos estudios también en colaboración con el grupo de R. Franco. En un tercer grupo de estudios publicados en 2020 hemos llevado a cabo colaboraciones internacionales, especialmente con el grupo de T. Outeiro, para estudiar mecanismos implicados en sinucleopatías y agregación proteica de Tau y alfa-sinucleína (PMID: 33203009; PMID: 32732936; PMID: 31957016). Finalmente, hemos participado en otros estudios sobre temáticas de interés en el campo, como el papel durante los últimos años de redes de investigación colaborativa del isciiii (PMID: 31866320).



Palabras clave

Neurodegeneración, neuroprotección, neuroinflamación, Parkinson, envejecimiento, angiotensina.



Publicaciones 2020

Rivas-Santisteban R, Lillo J, Muñoz A, Rodríguez-Pérez AI, Labandeira-García JL, Navarro G et al. Novel Interactions Involving the Mas Receptor Show Potential of the Renin-Angiotensin system in the Regulation of Microglia Activation: Altered Expression in Parkinsonism and Dyskinesia. *Neurotherapeutics: the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*. 2021. ePub 2020. PMID: 33474655.

Labandeira-Garcia JL, Valenzuela R, Costa-Besada MA, Villar-Cheda B, Rodriguez-Perez AI. The intracellular renin-angiotensin system: Friend or foe. Some light from the dopaminergic neurons. *Progress in neurobiology*. 2020;:101919. PMID: 33039415.

Lopez-Lopez A, Labandeira CM, Labandeira-Garcia JL, Muñoz A. Rho kinase inhibitor fasudil reduces L-DOPA-induced dyskinesia in a rat model of Parkinson's disease. *British journal of pharmacology*. 2020;177(24):5622-5641. PMID: 32986850.

Garrido-Gil P, Rodriguez-Perez AI, Lage L, Labandeira-Garcia JL. Estrogen deficiency and colonic function: surgical menopause and sex differences in angiotensin and dopamine receptor interaction. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2020. PMID: 32991714.

Muñoz A, Lopez-Lopez A, Labandeira CM, Labandeira-Garcia JL. Interactions Between the Serotonergic and Other Neurotransmitter Systems in the Basal Ganglia: Role in Parkinson's Disease and Adverse Effects of L-DOPA. *Frontiers in neuroanatomy*. 2020;14:26. PMID: 32581728.

Rivas-Santisteban R, Rodriguez-Perez AI, Muñoz A, Reyes-Resina I, Labandeira-García JL, Navarro G et al. Angiotensin AT 1 and AT 2 receptor heteromer expression in the hemilesioned rat model of Parkinson's disease that increases with levodopa-induced dyskinesia. *Journal of neuroinflammation*. 2020;17(1):243. PMID: 32807174.

Franco R, Lillo A, Rivas-Santisteban R, Rodríguez-Pérez AI, Reyes-Resina I, Labandeira-García JL et al. Functional Complexes of Angiotensin-Converting Enzyme 2 and Renin-Angiotensin System Receptors: Expression in Adult but Not Fetal Lung Tissue. *International journal of molecular sciences*. 2020;21(24).

PMID: 33339432.

Franco R, Rivas-Santisteban R, Serrano-Marín J, Rodríguez-Pérez AI, Labandeira-García JL, Navarro G. SARS-CoV-2 as a Factor to Disbalance the Renin-Angiotensin System: A Suspect in the Case of Exacerbated IL-6 Production. *Journal of immunology* (Baltimore, Md. : 1950). 2020. PMID: 32680957.

Dominguez-Meijide A, Vasili E, König A, Cima-Omori MS, Ibáñez de Opakua A, Leonov A et al. Effects of pharmacological modulators of α -synuclein and tau aggregation and internalization. *Scientific reports*. 2020;10(1):12827. PMID: 32732936.

Dominguez-Meijide A, Vasili E, Outeiro TF. Pharmacological Modulators of Tau Aggregation and Spreading. *Brain sciences*. 2020;10(11). PMID: 33203009.

Brás IC, Gerhardt E, Koss D, Lázaro DF, Santos PI, Vasili E et al. Synucleinopathies: Where we are and where we need to go. *Journal of neurochemistry*. 2020;;e14965. PMID: 31957016.



Proyectos de investigación 2020

Código: RD16/0011.

Título: Red de Terapia Celular .

Investigador Principal: Isabel Farinas.

Colaboración CIBERNED: Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 607 - Navarro Acebes, Xavier;102 - Fariñas Gómez, Isabel;105 - López Barneo, José;113 - García Verdugo, José Manuel;208 - Labandeira García, José Luis;301 - Alberch Vié, Jordi.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Instituto de Salud Carlos III.

Financiación: 285000 €. · **Duración:** 2017-2021.

Código: RD16/0011/0016.

Título: Combined protective/restorative cell-mediated strategies for neurodegenerative diseases.

Investigador Principal: Jose Luis Labandeira Garcia.

Colaboración CIBERNED: Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 208 - Labandeira García, José Luis;102 - Fariñas Gómez, Isabel;105 - López Barneo, José;113 - García Verdugo, José Manuel;607 - Navarro Acebes, Xavier.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Instituto de Salud Carlos III.

Financiación: 240245 €. · **Duración:** 2017-2021.

Código: ED431C 2018/10.

Título: Consolidación e estruturación de Grupos de referencia Competitiva del Sistema universitario Gallego.

Investigador Principal: Jose Luis Labandeira Garcia.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 208 - Labandeira García, José Luis.

Tipo: Autonómico.

Agencia Financiadora: Xunta de Galicia.

Financiación: 280000 €. · **Duración:** 2019-2021.

Código: RTI2018-098830-B-I00.

Título: Effect of peripheral processes on neuroinflammation and neurodegeneration. Role of the renin-angiotensin system (RAS).

Investigador Principal: Jose Luis Labandeira Garcia.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.
Grupos CIBERNED: 208 - Labandeira García, José Luis.
Tipo: Nacional.
Agencia Financiadora: Ministerio de Educación.
Financiación: 326700 €. 3 **Duración:** 2019-2021.

Código: PI17/00828.
Título: Estudio experimental y clínico para identificación de marcadores de mecanismos de progresión de la Enfermedad de Parkinson y posibles dianas terapéuticas para neuroprotección.
Investigador Principal: Ana Isabel Rodríguez Perez.
Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.
Grupos CIBERNED: 208 - Labandeira García, José Luis.
Tipo: Nacional.
Agencia Financiadora: Instituto de Salud Carlos III.
Financiación: 210540 €. · **Duración:** 2018-2020.

Código: BME FOS RED2018-102362-T.
Título: Investigación traslacional sobre la regulación farmacológica de nrf2 en enfermedades no transmisibles.
Investigador Principal: Antonio Cuadrado.
Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.
Grupos CIBERNED: 208 - Labandeira García, José Luis.
Tipo: Nacional.
Agencia Financiadora: Ministerio de Ciencia e Innovación.
Financiación: 20000 €. · **Duración:** 2019-2020.



203 JOSÉ LUIS LANCIEGO PÉREZ

Fundación para la Investigación
Médica Aplicada (FIMA)
Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA).
Departamento de Neurociencias
Laboratorio de Anatomía Funcional
de los Ganglios Basales
Avenida Pio XII 55, Edificio CIMA
Teléfono: 948 194 700 x 2002 · Fax: 948 194 715
E-Mail: jlanciego@unav.es



Investigador principal

Lanciego Pérez, José Luis

Equipo de investigación

Chocarro Garcia, Julia. LICENCIADO.

Gonzalez Aseguinolaza, Gloria. DOCTOR.

Gonzalez-Dopeso Reyes, Iria Maria. DOCTOR.

Pignataro Lopez, Jose Diego. LICENCIADO.

Roda Recalde, Elvira. TÉCNICO.



Resumen

1. Desarrollo de nuevos modelos animales de enfermedad de Parkinson en macacos.

Estamos empleando vectores virales adenoasociados (AAVs) con el fin de obtener modelos animales en primates no humanos (NHPs) que mimeticen certeramente agregación patológica de alfa-sinucleína en la enfermedad de Parkinson (PD) y en la demencia con cuerpos de Lewy (DLB). Recientemente hemos obtenido diferentes cápsides de AAVs diseñadas para potenciar su diseminación retrógrada en el sistema nervioso central. Estas nuevas cápsides virales están siendo empleadas para la preparación de un modelo animal de PD en NHPs caracterizado por la presencia de una sinucleinopatía diseminada, de manera que reproduzcan estadios más avanzados de la enfermedad. Otro proyecto en marcha se basa en el empleo de AAVs que codifican para el precursor de la neuromelanina denominado tirosinasa con el fin de sobre-expresar neuromelanina en las células dopaminérgicas del primate no humano, hecho éste que provoca una progresiva muerte celular en la sustancia negra y que reproduce muy fielmente los hallazgos neuropatológicos típicos de la enfermedad de Parkinson.

2. Terapia génica en enfermedad de Parkinson.

Estamos empleando AAVs que codifican para el gen GBA1 con el objetivo de incrementar la actividad de glucocerebrosidasa (GCCase) para aclarar los agregados de alfa-sinucleína y detener la muerte celular progresiva que caracteriza a PD. En este ámbito, se han licenciado dos patentes a Handl Therapeutics B.V. (Lovaina, Bélgica), con quienes además se ha firmado un convenio de colaboración.



Palabras clave

Dopamina, ganglios basales, terapia génica, vectores adenosociados, alfa-sinucleína, neuromelanina, glucocerebrosidasa, enfermedad de Parkinson.



Publicaciones 2020

Martínez-Pinilla E, Rico AJ, Rivas-Santisteban R, Lillo J, Roda E, Navarro G et al. Expression of Cannabinoid CB1 R-GPR55 Heteromers in Neuronal Subtypes of the Macaca Fascicularis Striatum . Annals of the New York Academy of Sciences. 2020. PMID: 32594556.

Franco R, Rivas-Santisteban R, Reyes-Resina I, Navarro G, Martínez-Pinilla E. Microbiota and Other Preventive Strategies and Non-genetic Risk Factors in Parkinson's Disease. Frontiers in aging neuroscience. 2020;12:12. PMID: 32226375.

Serrano-Marín J, Reyes-Resina I, Martínez-Pinilla E, Navarro G, Franco R. Natural Compounds as Guides for the Discovery of Drugs Targeting G-Protein-Coupled Receptors. Molecules (Basel, Switzerland). 2020;25(21). PMID: 33143389.

Martínez-Pinilla E, Rico AJ, Rivas-Santisteban R, Lillo J, Roda E, Navarro G et al. Expression of GPR55 and either cannabinoid CB1 or CB2 heteroreceptor complexes in the caudate, putamen, and accumbens nuclei of control, parkinsonian, and dyskinetic non-human primates. Brain structure & function. 2020. PMID: 32691218.

Lillo A, Martínez-Pinilla E, Reyes-Resina I, Navarro G, Franco R. Adenosine A2A and A3 Receptors Are Able to Interact with Each Other. A Further Piece in the Puzzle of Adenosine Receptor-Mediated Signaling. International journal of molecular sciences. 2020;21(14). PMID: 32709103.

Lanciego JL, Wouterlood FG. Neuroanatomical tract-tracing techniques that did go viral. Brain structure & function. 2020;225(4):1193-1224. PMID: 32062721.

Jericó D, Luis EO, Cussó L, Fernández-Seara MA, Morales X, Córdoba KM et al. Brain ventricular enlargement in human and murine acute intermittent porphyria. Human molecular genetics. 2020;29(19):3211-3223. PMID: 32916704.



105 JOSÉ LÓPEZ BARNEO

Instituto de Biomedicina de Sevilla.
Hospital Universitario
Virgen del Rocío / CSIC/
Universidad de Sevilla
e-mail: lbarneo@us.es
Tel.: 955 923032
Fax: 955 923101



Investigador principal

López Barneo, José

Equipo de investigación

Bonilla Henao, Victoria Eugenia. DOCTOR.

Cabello Rivera, Daniel. OTROS.

Colinas Miranda, Olalla. DOCTOR.

D'anglemont de Tassiony, Xavier. DOCTOR.

Gao Chen, Lin. DOCTOR.

García Flores, Gloria Paula. LICENCIADO.

Jiménez Gómez, Blanca. GRADUADO.

Muñoz Cabello, Ana María. DOCTOR.

Ortega Sáenz, Patricia. DOCTOR.

Sarmiento Soto, Helia. LICENCIADO.

Toledo Aral, Juan José. DOCTOR.

Villadiego Luque, Francisco Javier. DOCTOR.



Resumen

Durante el año 2020 y lo que va del 2021 nuestro grupo ha continuado con el trabajo en sus dos líneas fundamentales: a) Describir la naturaleza molecular de los sensores encargados de detectar de forma aguda la falta de oxígeno (hipoxia) en las células, especialmente en las células glómicas (quimiorreceptoras) del cuerpo carotídeo (CC); y b) Estudiar la neuroprotección y patogenia de la enfermedad de Parkinson (EP), especialmente el efecto del GDNF en las neuronas catecolaminérgicas y los mecanismos que regulan la expresión de este factor por las interneuronas parvalbúmina positivas del estriado.

a) Mecanismos de la sensibilidad celular al oxígeno

Durante el periodo 2020/2021 hemos completado el modelo de "interacción mitocondria-membrana celular" que explica la sensibilidad a hipoxia de las células quimiorreceptoras (o glómicas) del CC. La sensibilidad a la hipoxia de las células glómicas depende de la expresión de subunidades mitocondriales específicas (Cox4i2, Cox8b y otras) que dan lugar a que el complejo IV mitocondrial (CMIV) tenga poca afinidad aparente por el oxígeno. En respuesta a la hipoxia la inhibición de la actividad citocromo C oxidasa da lugar a que quede reducida toda la cadena respiratoria, lo que conlleva la acumulación de NADH y la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) en el complejo I mitocondrial (CMI). Ambos, el NADH y ROS, son las señales que inhiben canales de potasio de la membrana celular e inician la activación celular.

Por lo tanto, el CMIV actúa como sensor y el CMI como señalizador. Además del estudio del modelo de ratón "knockout" para la subunidad Cox4i2, estamos actualmente iniciando el estudio ratón con ablación del gen que codifica la subunidad Cox8b. Los datos obtenidos por nuestro grupo han dado lugar a un modelo robusto que explica la sensibilidad a la hipoxia aguda; mecanismo, buscado durante décadas, que había sido muy elusivo hasta la fecha.

b) Neuroprotección y patogénesis de la enfermedad de Parkinson

b.1. Hemos confirmado el papel fisiológico del GDNF endógeno sobre las neuronas catecolaminérgicas centrales utilizando un nuevo modelo de ratón con abolición condicional del gen que codifica el GDNF.

b.2. Se ha completado un extenso estudio sobre el perfil de expresión genética característico de las interneuronas GABAérgicas del estriado que producen selectivamente GDNF. Hemos definido varias dianas moleculares que modulan (incrementan y disminuyen) la expresión de GDNF. Actualmente estamos investigando si la estimulación farmacológica de estas dianas incrementa la producción endógena de GDNF y si ello aporta neuroprotección en modelos de EP. Colaboramos con el grupo del Dr. José Obeso (CIBERNED) en la traslación al mono de estos estudios.

b.3. Se encuentra en etapas avanzadas la colaboración con el grupo del Dr. James Surmeier de "Northwestern University" (Chicago, EE.UU.) para determinar con detalle el papel de la disfunción mitocondrial en la patogenia de la EP. Los datos obtenidos (actualmente en fase de revisión por una revista de alto perfil) indican que el MCI tiene un papel patogénico muy importante en la EP.

b.4. Se mantiene la colaboración con el grupo del Dr. Juan José Toledo-Aral sobre los efectos tróficos de trasplantes de CC en modelos de degeneración nigroestriatal.



Palabras clave

Hipoxia, mitocondria, cuerpo carotídeo (CC), canales iónicos, factor neurotrófico derivado de la glía (GDNF), enfermedad de Parkinson (EP), vía nigroestriatal, neurodegeneración, interneuronas parvalbúmina positivas (PV+).



Publicaciones 2020

Al Khazal F, Kang S, Nelson Holte M, Choi DS, Singh R, Ortega-Sáenz P et al. Unexpected obesity, rather than tumorigenesis, in a conditional mouse model of mitochondrial complex II deficiency. *FASEB journal* : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology. 2021;35(2):e21227. ePub 2020. PMID: 33247500.

Ortega-Sáenz P, López-Barneo J. Physiology of the Carotid Body: From Molecules to Disease. *Annual review of physiology*. 2020;82:127-149. PMID: 31618601.

Enterría-Morales D, López-López I, López-Barneo J, d'Anglemont de Tassigny X. Role of glial cell line-derived neurotrophic factor in the maintenance of adult mesencephalic catecholaminergic neurons. *Movement disorders* : official journal of the Movement Disorder Society. 2020. PMID: 31930748.

Enterría-Morales D, Del Rey NL, Blesa J, López-López I, Gallet S, Prévot V et al. Molecular targets for endogenous glial cell line-derived neurotrophic factor modulation in striatal parvalbumin interneurons. *Brain communications*. 2020;2(2):fcaa105. PMID: 32954345.

Colmenero-Repiso A, Gómez-Muñoz MA, Rodríguez-Prieto I, Amador-Álvarez A, Henrich KO, Pas-

cual-Vaca D et al. Identification of VRK1 as a New Neuroblastoma Tumor Progression Marker Regulating Cell Proliferation. *Cancers*. 2020;12(11). PMID: 33233777.

Ortega-Sáenz P, Moreno-Domínguez A, Gao L, López-Barneo J. Molecular Mechanisms of Acute Oxygen Sensing by Arterial Chemoreceptor Cells. Role of Hif2 α . *Frontiers in physiology*. 2020;11:614893. PMID: 33329066.

Sobrino V, Platero-Luengo A, Annese V, Navarro-Guerrero E, González-Rodríguez P, López-Barneo J et al. Neurotransmitter Modulation of Carotid Body Germinal Niche. *International journal of molecular sciences*. 2020;21(21). PMID: 33153142.

López-Barneo J, Simon MC. Cellular adaptation to oxygen deficiency beyond the Nobel award. *Nature communications*. 2020;11(1):607. PMID: 32001698.

Sánchez-López V, Gao L, Ferrer-Galván M, Arellano-Orden E, Elías-Hernández T, Jara-Palomares L et al. Differential biomarker profiles between unprovoked venous thromboembolism and cancer. *Annals of medicine*. 2020;52(6):310-320. PMID: 32634035.



Proyectos de investigación 2020

Código: RD16/0011.

Título: Red de Terapia Celular .

Investigador Principal: Isabel Farinas.

Colaboración CIBERNED: Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 607 - Navarro Acebes, Xavier;102 - Fariñas Gómez, Isabel;105 - López Barneo, José;113 - García Verdugo, José Manuel;208 - Labandeira García, José Luis;301 - Alberch Vié, Jordi.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Instituto de Salud Carlos III.

Financiación: 285000 €. · **Duración:** 2017-2021.

Código: RD16/0011/0016.

Título: Combined protective/restorative cell-mediated strategies for neurodegenerative diseases.

Investigador Principal: Jose Luis Labandeira Garcia.

Colaboración CIBERNED: Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 208 - Labandeira García, José Luis;102 - Fariñas Gómez, Isabel;105 - López Barneo, José;113 - García Verdugo, José Manuel;607 - Navarro Acebes, Xavier.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Instituto de Salud Carlos III.

Financiación: 240245 €. · **Duración:** 2017-2021.

Código: PI16/01575.

Título: Estudio integral de los biomarcadores implicados en el desarrollo y evolución de la enfermedad de Parkinson .

Investigador Principal: Pablo Mir Rivera.

Colaboración CIBERNED: Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 105 - López Barneo, José; 115 - Mir Rivera, Pablo.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Instituto de Salud Carlos III.

Financiación: 160325 €. · **Duración:** 2017-2020.

Código: PID2019-105995RB-I00.

Título: Aging related regulation of carotid body GDNF expression: neuroprotective relevance.

Investigador Principal: Juan Jose Toledo Aral.
Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.
Grupos CIBERNED: 105 - López Barneo, José.
Tipo: Nacional.
Agencia Financiadora: Ministerio de Ciencia e Innovación.
Financiación: 167706 €. · **Duración:** 2020-2022.

Código: VIPPIT-2019-IV.7.
Título: Ayuda Suplementaria a Grupos de Investigación por captación de fondos en las convocatorias de proyectos de Investigación del Plan Estatal (IV.7).
Investigador Principal: Jose Lopez Barneo.
Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.
Grupos CIBERNED: 105 - López Barneo, José.
Tipo: Autonómico.
Agencia Financiadora: Universidad de Sevilla.
Financiación: 13939 €. · **Duración:** 2020-2022.

Código: US-1255654.
Título: Eje Cuerpo Carotídeo-Médula Adrenal y Complicaciones cardiovasculares y Metabólicas Asociadas al Síndrome de Apnea Hipopnea del Sueño.
Investigador Principal: Patricia Ortega Saenz.
Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.
Grupos CIBERNED: 105 - López Barneo, José.
Tipo: Autonómico.
Agencia Financiadora: Junta de Andalucía.
Financiación: 89700 €. · **Duración:** 2020-2022.

Código: P18-RT-3100.
Título: Estimulación del GDNF cerebral como terapia neuroprotectora en la enfermedad de Parkinson.
Investigador Principal: Jose Lopez Barneo.
Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.
Grupos CIBERNED: 105 - López Barneo, José.
Tipo: Autonómico.
Agencia Financiadora: Junta de Andalucía.
Financiación: 140350 €. · **Duración:** 2020-2023.

Código: US-1261055.
Título: Intolerancia a la Hipoxia; Efecto Sobre la Neurogénesis en El Cerebro Adulto.
Investigador Principal: Ana MAría Muñoz Cabello.
Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.
Grupos CIBERNED: 105 - López Barneo, José.
Tipo: Autonómico.
Agencia Financiadora: Junta de Andalucía.
Financiación: 90000 €. · **Duración:** 2020-2022.

Código: ERC 2014.
Título: Molecular Mechanism of Acute oxygen sensing .
Investigador Principal: Jose Lopez Barneo.
Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.
Grupos CIBERNED: 105 - López Barneo, José.
Tipo: Europeo.
Agencia Financiadora: Comision Europea.
Financiación: 2843750 €. · **Duración:** 2016-2020.

Código: AA.

Título: Producción de GDNF endógeno por las interneuronas parvalbuminas estriatales: posible terapia neuroprotectora para la enfermedad de Parkinson.

Investigador Principal: Xavier D'Anglemon de Tassigny.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 105 - López Barneo, José.

Tipo: Privado.

Agencia Financiadora: Fundación Tatiana Pérez de Guzmán el Bueno.

Financiación: 82500 €. · **Duración:** 2020-2023.

Código: PID2019-106410RB-I00.

Título: SENSIBILIDAD A OXIGENO Y NEURODEGENERACION.

Investigador Principal: Jose Lopez Barneo.

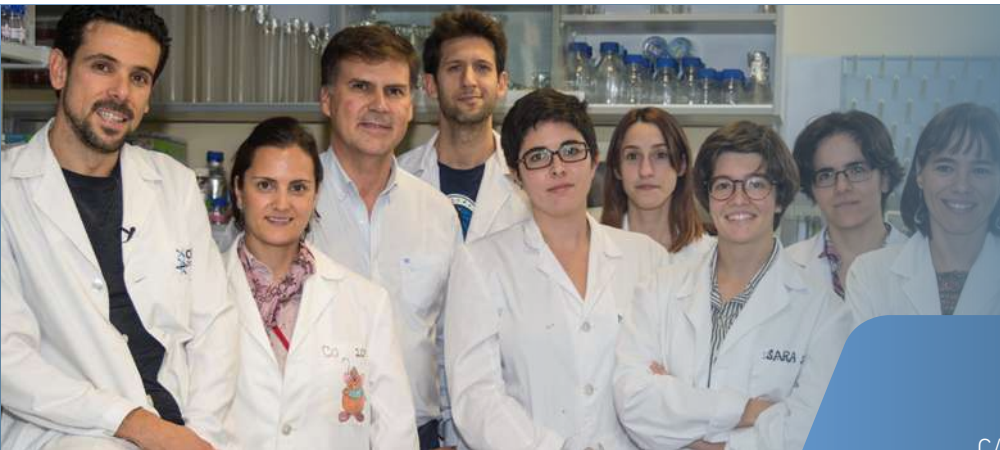
Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 105 - López Barneo, José.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Ministerio de Ciencia e Innovación.

Financiación: 464640 €. · **Duración:** 2020-2023.



306

JOSÉ JAVIER LUCAS LOZANO

Centro de Biología Molecular
"Severo Ochoa" CSIC/UAM
C/ Nicolás Cabrera, 1. 28049 Madrid
Tel 91 196 4552 / 91 196 4582 (Lab)
Fax 91 196 4420

<http://www.cbm.uam.es/lineas/joselucas.htm>
<http://www.ciberned.es/grupo-lucas-lozano.html>



Investigador principal

Lucas Lozano, José Javier

Equipo de investigación

Elorza Peregrina, Ainara. DOCTOR.

Hernandez Hernandez, Ivo. DOCTOR.

Lucas Santamaría, Miriam. TÉCNICO.

Olla, Ivana. LICENCIADO.

Parras Rodriguez, Alberto. DOCTOR.

Picó del Pino, Sara. GRADUADO.

Santos Galindo, Maria. DOCTOR.



Resumen

En nuestro laboratorio estudiamos las bases moleculares de las enfermedades neurológicas empleando como principal modelo de estudio la enfermedad de Huntington (EH). La EH es la enfermedad neurodegenerativa estrictamente genética con mayor prevalencia y está causada por una expansión del trinucleótido CAG en el exón 1 del gen de la huntingtina. Por ser monogénica dominante, existen buenos modelos tanto celulares como animales (como, por ejemplo, nuestro modelo HD94 –Cell 101(1):57-66 2000–) para su estudio.

Los hallazgos más importantes de nuestro laboratorio incluyen el descubrimiento de un desbalance en las isoformas de tau que lleva asociada una nueva marca histopatológica (los Tau Nuclear Rods o TNRs) en EH. Dicho desbalance se asocia con la alteración del factor de splicing SRSF6, que a su vez puede unirse a las repeticiones de CAG y se encuentra secuestrado en los cuerpos de inclusión de la huntingtina mutada (Nat Med. 20(8):881-5 2014). La nueva implicación del splicing en la patología de la EH nos empujó a estudiar otros eventos similares, descubriendo la alteración de otra proteína asociada a microtúbulos relacionada con tau: MAP2. Esta proteína se encuentra reducida, sus isoformas desbalanceadas y su localización subcelular alterada en EH. Además, SRSF6 es capaz de llevar a cabo este splicing tal y como ocurría con Tau (Brain Pathol. 27:181-189, 2017). Más recientemente hemos visto que en la EH también está alterado el splicing de Kidins220 (Brain Pathol. 30:120-136, 2020) y el de TAF1 (Brain. 143(7):2207-2219, 2020). En este último caso hemos podido verificar que el responsable de su alteración es, nuevamente, SRSF6, en este caso a través de su interactor SREK1.

Ante la evidencia de la existencia de varios genes (MAPT, MAP2, TAF1, Kidins220...) con splicing aberrante en la EH, más recientemente hemos abordado el estudio global del splicing alternativo en el estriado en esta enfermedad. Para ello hemos realizado una secuenciación masiva del RNA de pacientes y ratones EH que nos ha llevado a descubrir alteraciones adicionales en el splicing de 6 genes patogénicos asociados con enfermedades monogénicas neurodegenerativas, así como 5 familias de factores de splicing desregulados que podrían convertirse en candidatos a nuevas dianas terapéuticas de la enfermedad (Brain, awab087, <https://doi.org/10.1093/brain/awab087>).

Además del splicing, en nuestro laboratorio también nos interesa la situación del sistema ubiquitina proteasoma (UPS) y el estrés de retículo en la EH, lo que nos ha llevado a publicar a este respecto durante muchos años (J. Neurosci. 23:11653-61 2003, 24:9361-71 2004 and 30:3675-88 2010; Trends Neurosci. 27:66-69 2004; J. Neurochem. 98:1585-159 2006, PNAS 106:3986-91 2009, Neurobiol Dis. 41(1):23-32 2011). Hemos sido pioneros en la detección de ATF5 en neuronas adultas y descubierto que su inducción presenta efectos neuroprotectores en un modelo de epilepsia (Brain 136(Pt4):1161-76 2013). Recientemente hemos sido capaces de demostrar que ATF5 también se expresa en neuronas adultas en humano y, en el contexto de la EH, hemos descubierto una reducción en sus niveles acompañada por su secuestro en los cuerpos de inclusión presentes en la enfermedad. Esta reducción de ATF5 hace que las neuronas sean más vulnerables a la apoptosis inducida por la huntingtina mutada (Acta Neuropathol 134(6):839-850 2017).

El estudio de los mecanismos moleculares subyacentes a la EH también sirven como aproximación al estudio de otras enfermedades neurológicas. Nuestro último hallazgo ha relacionado EH con el Trastorno del Espectro Autista (TEA) idiopático, una enfermedad mucho más difícil de modelizar por su compleja etiología. Hemos descubierto cómo la proteína relacionada con poliadenilación citoplásmica CPEB4 se une a transcritos de genes de riesgo del TEA gracias a un estudio de poliadenilación en EH. En casos de TEA, el splicing de CPEB4 se encuentra desbalanceado y, si mimetizamos dicha alteración en un modelo murino, podemos observar alteraciones equivalentes a las de humano a nivel de poliadenilación, expresión proteica y fenotipo (con rasgos autistas tanto electrofisiológica, neuroanatómica como comportamentalmente). Este hallazgo ha identificado CPEB4 como regulador de los genes de riesgo del TEA (Nature 560(7719):441-446 2018).



Palabras clave

Enfermedad de Huntington, autismo, TEA, splicing, ATF5, CPEBs.



Publicaciones 2020

Otero A, Betancor M, Eraña H, Fernández Borges N, Lucas JJ, Badiola JJ et al. Prion-Associated Neurodegeneration Causes Both Endoplasmic Reticulum Stress and Proteasome Impairment in a Murine Model of Spontaneous Disease. International journal of molecular sciences. 2021;22(1). ePub 2020. PMID: 33466523.

Sebastián-Serrano Á, Simón-García A, Belmonte-Alfaro A, Pose-Utrilla J, Santos-Galindo M, Del Puerto A et al. Differential regulation of Kidins220 isoforms in Huntington's disease. Brain pathology (Zurich, Switzerland). 2020;30(1):120-136. PMID: 31264746.

Hernández IH, Cabrera JR, Santos-Galindo M, Sánchez-Martín M, Domínguez V, García-Escudero R et al. Pathogenic SREK1 decrease in Huntington's disease lowers TAF1 mimicking X-linked dystonia par-

kinsonism. *Brain : a journal of neurology*. 2020;143(7):2207-2219. PMID: 32533168.

Ollà I, Santos-Galindo M, Elorza A, Lucas JJ. P2X7 Receptor Upregulation in Huntington's Disease Brains. *Frontiers in molecular neuroscience*. 2020;13:567430. PMID: 33122998.

Villa González M, Vallés-Saiz L, Hernández IH, Avila J, Hernández F, Pérez-Alvarez MJ. Focal cerebral ischemia induces changes in oligodendrocytic tau isoforms in the damaged area. *Glia*. 2020;68(12):2471-2485. PMID: 32515854.

Parras A, de Diego-García L, Alves M, Beamer E, Conte G, Jimenez-Mateos EM et al. Polyadenylation of mRNA as a novel regulatory mechanism of gene expression in temporal lobe epilepsy. *Brain : a journal of neurology*. 2020;143(7):2139-2153. PMID: 32594159.

Conte G, Parras A, Alves M, Ollà I, De Diego-García L, Beamer E et al. High concordance between hippocampal transcriptome of the mouse intra-amygdala kainic acid model and human temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2020;61(12):2795-2810. PMID: 33070315.



Proyectos de investigación 2020

Código: 2018/06.

Título: Targeting CPEB-dependent impaired mitochondrial metabolism and synaptic and stem cell function in Huntington's disease.

Investigador Principal: José Javier Lucas Lozano.

Colaboración CIBERNED: Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 102 - Fariñas Gómez, Isabel; 111 - Iglesias Vacas, Teresa; 306 - Lucas Lozano, José Javier; 606 - Fernández Chacón, Rafael; 604 - Muñoz Cánoves, Pura.

Tipo: Intramural.

Agencia Financiadora: CIBERNED.

Financiación: 244000 €. · **Duración:** 2019-2020.

Código: RTI2018-096322-B-I00.

Título: Proteínas de unión al ARN en la etiología de la enfermedad de Huntington y otras patologías neurales.

Investigador Principal: José Javier Lucas Lozano.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 306 - Lucas Lozano, José Javier.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Ministerio de Ciencia e Innovación.

Financiación: 411400 €. · **Duración:** 2019-2021.

Código: PurinesDX.

Título: Interdisciplinary training network on the purinergic P2X7 receptor to control neuroinflammation and hyperexcitability in brain diseases - PurinesDX.

Investigador Principal: José Javier Lucas Lozano.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 306 - Lucas Lozano, José Javier.

Tipo: Europeo.

Agencia Financiadora: Comisión Europea.

Financiación: 3529224 €. · **Duración:** 2017-2021



Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS)
Hospital Universitario Virgen del Rocío /
CSIC/ Universidad de Sevilla.
Instituto de Biomedicina de Sevilla. Lab. 104
"Trastornos del Movimiento"
Campus Hospital Universitario Virgen del Rocío
Avda. Manuel Siurot, s/n • 41013 Sevilla
Tel.: 955 923000 / Fax: 955 923101
e-mail: pmir@us.es



Investigador principal

Mir Rivera, Pablo

Equipo de investigación

Adarmes Gómez, Astrid Daniela. LICENCIADO.

Álvarez de Toledo Blandón, María de la Paloma.
GRADUADO.

Buiza Rueda, Dolores. TÉCNICO.

Carrillo García, Fatima. LICENCIADO.

Franco Rosado, Pablo. GRADUADO.

Garrote Espina, Lorena. LICENCIADO.

Gómez Garre, María Pilar. LICENCIADO.

Gómez-Feria Ferreiro, Jose. LICENCIADO.

Grothe, Jan Michel. DOCTOR.

Jesus Maestre, Silvia. LICENCIADO.

Labrador Espinosa, Miguel Ángel. GRADUADO.

Macías García, Daniel. LICENCIADO.

Madruga Garrido, Marcos. LICENCIADO.

Martín Rodríguez, Juan Francisco. DOCTOR.

Muñoz Delgado, Laura. GRADUADO.

Palomar Simon, Francisco Jose. LICENCIADO.

Periñán Tocino, María Teresa. GRADUADO.

Pineda Sánchez, Rocío. TÉCNICO.

Porcacchia, Paolo. LICENCIADO.



Resumen

Los trastornos del movimiento (TM) son un grupo de enfermedades neurológicas que cursan con exceso o defecto de movimiento. La enfermedad más prevalente de esta rama de la neurología es la enfermedad de Parkinson (EP), enfermedad neurodegenerativa más frecuente en nuestra población después de la enfermedad de Alzheimer. Nuestro grupo asiste a pacientes con EP e investiga aspectos clínicos y etiopatogénicos de esta enfermedad con el objetivo de expandir el conocimiento sobre la etiología de la misma y de los factores pronósticos de sus posibles complicaciones como afectación cognitiva o fluctuaciones en la respuesta al tratamiento. Dentro de la línea de investigación clínica, los estudios del grupo se han basado en la búsqueda de biomarcadores bioquímicos, moleculares, fenotípicos y de neuroimagen que promuevan la caracterización de los trastornos del movimiento, en especial de la EP. Así se han evaluado marcadores fenotípicos, bioquímicos y moleculares en la EP prodrómica y que pueden determinar la conversión a EP definida. Por otro lado, se ha estudiado el metabolismo lipídico en pacientes con EP

esporádica y familiar y los biomarcadores moleculares en la EP avanzada. La actividad investigadora del área de genética se ha centrado en la caracterización de biomarcadores genéticos que permitan estudiar mecanismos fisiopatológicos que subyacen en la EP. A destacar, en 2020 hemos continuado un estudio cuyo objetivo principal es la identificación de variaciones genéticas implicadas en la EP mediante técnicas de secuenciación dirigida y secuenciación del exoma, y esclarecer sus efectos moleculares en la fisiopatología de la enfermedad. Destacamos también, el estudio de nuevos biomarcadores relacionados con la EP prodrómica, como los microRNAs circulantes entre otros. Además, hemos avanzado en el estudio de marcadores genéticos (factores de riesgo genéticos) en el desarrollo de cuatro de las complicaciones con más impacto en la EP: las discinesias inducidas por levodopa (DIL), el trastorno de control de impulsos (TCI), el deterioro cognitivo y las alucinaciones visuales; así como el estudio de los mismos en el desarrollo de respuesta a fármacos (factores farmacogenéticos). La actividad investigadora del área de neurofisiología se ha centrado en el estudio de los mecanismos neurobiológicos subyacentes al deterioro cognitivo y trastornos del control de impulsos asociados a la EP. Además, hemos completado un estudio sobre el efecto de la aplicación de estimulación transcraneal repetitiva (en su forma de theta burst stimulation) como aproximación al tratamiento de los síntomas asociados a la fatiga en la EP. Por último, seguimos desarrollando aproximaciones metodológicas que permitan el aumento de la focalidad de la estimulación cerebral no-invasiva, sirviéndose de modelos neuroanatómicos reales basados en la RM que luego pasaremos a validar de manera empírica en sujetos sanos y pacientes. El área de Neuroimagen complementa la línea de investigación en la EP y otros trastornos del movimiento al agregar una perspectiva neuroanatómica de los hallazgos neurofisiológicos y genéticos encontrados en la fisiopatología subyacente y las características clínicas (motoras y no motoras) asociadas. Esta área de investigación utiliza evaluaciones de imágenes detalladas a nivel regional de los cambios moleculares, estructurales y/o funcionales de circuitos cerebrales involucrados en dichas enfermedades a través de RM multimodal y técnicas de imagen molecular. A destacar son los estudios sobre la influencia genética y de biomarcadores moleculares de la degeneración nigroestriatal en la EP, marcadores moleculares involucrados en complicaciones motoras específicas, marcadores volumétricos involucrados en el deterioro cognitivo y demencia en EP, así como análisis avanzados de neuroimagen computacional para determinar características moleculares estriatales útiles en el diagnóstico diferencial de los síndromes parkinsonianos.



Palabras clave

Trastornos del movimiento, Enfermedad de Parkinson, Discinesias inducidas por levodopa, Trastorno del control de impulsos, Estimulación magnética transcraneal, Síndrome de Tourette.



Publicaciones 2020

Periñán MT, Gómez-Garre P, Blauwendraat C, Mir P, Bandres-Ciga S. The role of RHOT1 and RHOT2 genetic variation on Parkinson disease risk and onset. *Neurobiology of aging*. 2021;97:144.e1-144.e3. ePub 2020. PMID: 32948353.

Jesús S, Periñán MT, Cortés C, Buiza-Rueda D, Macías-García D, Adarmes A et al. Integrating genetic and clinical data to predict impulse control disorders in Parkinson's disease. *European journal of neurology*. 2021;28(2):459-468. ePub 2020. PMID: 33051953.

Periñán MT, Macías-García D, Labrador-Espinosa MÁ, Jesús S, Buiza-Rueda D, Adarmes-Gómez AD et al. Association of PICALM with Cognitive Impairment in Parkinson's Disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2021;36(1):118-123. ePub 2020. PMID: 32914893.

Iwaki H, Blauwendraat C, Makarios MB, Bandrés-Ciga S, Leonard HL, Gibbs JR et al. Penetrance of Parkinson's Disease in LRRK2 p.G2019S Carriers Is Modified by a Polygenic Risk Score. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2020. PMID: 31958187.

Guelfi S, D'Sa K, Botía JA, Vandrovцова J, Reynolds RH, Zhang D et al. Regulatory sites for splicing in human basal ganglia are enriched for disease-relevant information. *Nature communications*. 2020;11(1):1041. PMID: 32098967.

Santos-García D, Castro ES, de Deus Fonticoba T, Panceiras MJF, Enriquez JGM, González JMP et al. Sleep Problems Are Related to a Worse Quality of Life and a Greater Non-Motor Symptoms Burden in Parkinson's Disease. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*. 2020;:891988720964250. PMID: 33043810.

Gonzalez-Quereda L, Rodriguez MJ, Diaz-Manera J, Alonso-Perez J, Gallardo E, Nascimento A et al. Targeted Next-Generation Sequencing in a Large Cohort of Genetically Undiagnosed Patients with Neuromuscular Disorders in Spain. *Genes*. 2020;11(5). PMID: 32403337.

Gómez-Garre P, Jesús S, Periñán MT, Adarmes A, Alonso-Cánovas A, Blanco-Ollero A et al. Mutational spectrum of GNAL, THAP1 and TOR1A genes in isolated dystonia: study in a population from Spain and systematic literature review. *European journal of neurology*. 2020. PMID: 33175450.

Periñán MT, Macías-García D, Buiza-Rueda D, Guijarro-Albaladejo B, Jesús S, Adarmes-Gómez AD et al. Analysis of p.Tyr307Asn variant in the LRP10 gene in Parkinson's disease in southern Spain. *Neurobiology of aging*. 2020;93:142.e1-142.e3. PMID: 32409252.

Martin-Rodriguez JF, Ruiz-Veguilla M, Alvarez de Toledo P, Aizpurua-Olaizola O, Zarandona I, Canal-Rivero M et al. Impaired motor cortical plasticity associated with cannabis use disorder in young adults. *Addiction biology*. 2020;:e12912. PMID: 32323450.

Adarmes AD, Méndel-Del Barrio C, Martínez-Castrillo JC, Alonso-Cánovas A, Sánchez Alonso P, Novo-Ponte S et al. Non-motor symptom burden in patients with Parkinson's disease with impulse control disorders and compulsive behaviours: results from the COPPADIS cohort. *Scientific reports*. 2020;10(1):16893. PMID: 33037247.

Gomez-Feria J, Narros JL, Ciriza GG, Roldan-Lora F, Schrader IM, Martin-Rodríguez JF et al. 3D printing of diffuse low-grade gliomas involving eloquent cortical areas and subcortical functional pathways: a technical note. *World neurosurgery*. 2020. PMID: 33359517.

Muñoz-Delgado L, Macías-García D, Jesús S, Adarmes-Gómez A, Palomar FJ, Carrillo F et al. Orthostatic Myoclonus Secondary to Central Pontine Myelinolysis. *Movement disorders clinical practice*. 2020;7(3):335-337. PMID: 32258236.

Cristina TP, Pablo M, Teresa PM, Lydia VD, Irene AR, Araceli AC et al. A genetic analysis of a Spanish population with early onset Parkinson's disease. *PloS one*. 2020;15(9):e0238098. PMID: 32870915.

Linazasoro-Cristóbal G, López Del Val LJ, García Ruiz-Espiga P, López-Manzanares L, Luquin-Piudo MR, Martínez-Castrillo JC et al. Optimized clinical management of Parkinson's disease with opicapone. Recommendations from Spanish experts. *Revista de neurologia*. 2020;70(s01):S1-S11. PMID: 32515486.

Santos-García D, De Deus FT, Cores BC, Valdés AL, Suárez CE, Aneiros Á et al. Mood in Parkinson's disease: From early- to late-stage disease. *International journal of geriatric psychiatry*. 2020. PMID: 33169885.

Santos-García D, de Deus-Fonticoba T, Suárez Castro E, M Aneiros Díaz Á, Feal-Panceiras MJ, Paz-González JM et al. The impact of freezing of gait on functional dependency in Parkinson's disease with regard to motor phenotype. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2020;41(10):2883-2892. PMID: 32333181.

García-Ramos R, Santos-García D, Alonso-Cánovas A, Álvarez-Sauco M, Ares B, Ávila A et al. Management of Parkinson's disease and other movement disorders in women of childbearing age: Part 2. *Neurologia (Barcelona, Spain)*. 2020. PMID: 32980194.

Santos-García D, de Deus Fonticoba T, Suárez Castro E, Aneiros Díaz A, McAfee D, Catalán MJ et al. Non-motor symptom burden is strongly correlated to motor complications in patients with Parkinson's disease. *European journal of neurology*. 2020;27(7):1210-1223. PMID: 32181979.

Addabbo F, Baglioni V, Schrag A, Schwarz MJ, Dietrich A, Hoekstra PJ et al. Anti-dopamine D2 receptor antibodies in chronic tic disorders. *Developmental medicine and child neurology*. 2020;62(10):1205-1212. PMID: 32644201.

Pirazzini C, Azevedo T, Baldelli L, Bartoletti-Stella A, Calandra-Buonaura G, Molin AD et al. A Geroscience approach for Parkinson's Disease: conceptual framework and design of PROPAG-AGEING project. *Mechanisms of ageing and development*. 2020;:111426. PMID: 33385396.

Dominguez-Gonzalez C, Badosa C, Madruga-Garrido M, Martí I, Paradas C, Ortez C et al. Growth Differentiation Factor 15 is a potential biomarker of therapeutic response for TK2 deficient myopathy. *Scientific reports*. 2020;10(1):10111. PMID: 32572108.

García-Ramos R, Santos-García D, Alonso-Cánovas A, Álvarez-Sauco M, Ares B, Ávila A et al. Management of Parkinson's disease and other movement disorders in woman of childbearing age: Part 1. *Neurologia (Barcelona, Spain)*. 2020. PMID: 32718872



Proyectos de investigación 2020

Código: PI16/01575.

Título: Estudio integral de los biomarcadores implicados en el desarrollo y evolución de la enfermedad de Parkinson.

Investigador Principal: Pablo Mir Rivera.

Colaboración CIBERNED: Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 105 - López Barneo, José; 115 - Mir Rivera, Pablo.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Instituto de Salud Carlos III.

Financiación: 160325 €. · **Duración:** 2017-2020.

Código: PI-0459-2018.

Título: Estudio de nuevos biomarcadores de diagnóstico en la enfermedad de Parkinson prodrómica.

Investigador Principal: Silvia Jesús Maestre.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 115 - Mir Rivera, Pablo.

Tipo: Autonómico.

Agencia Financiadora: Junta de Andalucía.

Financiación: 60450 €. · **Duración:** 2019-2021.

Código: PI19/01576.

Título: Molecular and neurophysiological characterization of impulse control disorder-related intermediate phenotypes in Parkinson's disease.

Investigador Principal: Pablo Mir Rivera.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 115 - Mir Rivera, Pablo.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Instituto de Salud Carlos III.

Financiación: - €. · **Duración:** 2019-2021.

Código: RTC2019-00150-1.

Título: Solución sanitaria móvil basada en el perfil genético, análisis de imagen y monitorización continua de síntomas para el manejo personalizado de pacientes con enfermedad de Parkinson (GiMO-PD).

Investigador Principal: Pablo Mir Rivera.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 115 - Mir Rivera, Pablo.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Ministerio de Ciencia e Innovación.

Financiación: 1009174 €. · **Duración:** 2020-2023.

Código: PE-0210-2018.

Título: Utilidad clínica de la evaluación in vivo de los circuitos colinérgicos relacionados con la cognición y demencia en la enfermedad de Parkinson.

Investigador Principal: Pablo Mir Rivera.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 115 - Mir Rivera, Pablo.

Tipo: Autonómico.

Agencia Financiadora: Junta de Andalucía.

Financiación: 179210 €. · **Duración:** 2019-2022.



Tesis doctorales/Masters 2020

Autor: Laura Muñoz Delgado.

Título: Perfil inmune en sangre periférica en la enfermedad de Parkinson.

Tipo: Máster.

Universidad: Universidad de Sevilla.

Fecha: 09/12/2020.

Director: Pablo Mir Rivera.

Autor: Carlos Salas Prieto.

Título: Análisis del gen GRM8 en el desarrollo de trastornos del control de impulsos en la enfermedad de Parkinson.

Tipo: Máster.

Universidad: Universidad de Sevilla.

Fecha: 01/06/2020.

Director: Pablo Mir Rivera.

Autor: Alejandro Ruiz Calero-Prada.

Título: Microbiota y enfermedad de Parkinson: revisión bibliográfica.

Tipo: Máster.

Universidad: Universidad de Sevilla.

Fecha: 01/06/2020.

Director: Pablo Mir Rivera



204 ROSARIO MORATALLA VILLALBA

Instituto Cajal (CSIC)
Avenida Doctor Arce, 37
28002 Madrid
Tel. +34 915 854 705
Fax +34 915 854 754
E-mail: moratalla@cajal.csic.es



Investigador principal

Moratalla Villalba, Rosario

Equipo de investigación

Alberquilla Martínez, Samuel. GRADUADO.
Granado Martínez, Noelia. DOCTOR.

Vegas Suárez, Sergio. LICENCIADO.



Resumen

Durante este año 2020, hemos continuado profundizando en los mecanismos involucrados en la pérdida de la plasticidad sináptica y la remodelación de las espinas dendríticas de las neuronas estriatales producidas por la enfermedad de Parkinson y en la señalización intracelular involucrada, para entender las reglas que gobiernan la función motora estriatal y su alteración en los estadios parkinsonianos. Trabajos anteriores de nuestro laboratorio demostraron que la falta severa de dopamina provoca la pérdida del 50% de las espinas dendríticas y por tanto una pérdida importante de la información motora que le llega al estriado desde la substancia negra. Durante el 2020, hemos demostrado que la pérdida de espinas dendríticas se produce de manera dopamina dependiente, de manera que hay una correlación directa entre los niveles de dopamina estriatal y el número de espinas dendríticas en las neuronas estriatales de proyección (Alberquilla et al, 2020, Neurobiol Dis). Además, mediante ratones nulos del receptor dopaminérgico D1 (RD1), demostramos que el RD1 es crítico para el mantenimiento de las espinas y del árbol dendrítico de las neuronas de la vía directa, debido a la señalización intracelular dependiente del AMPc, activada por el RD1 en estas neuronas, aunque también es importante para el mantenimiento de las espinas en las neuronas de la vía indirecta (RD2) a través del circuito motor de los ganglios basales (Suarez et al, 2020, Mov Disord). Así, la activación del RD1 activaría el circuito, activando la corteza y la transmisión glutamatérgica corticoestriatal, importante también en la densidad de espinas de ambos tipos de neuronas estriatales de proyección.

Por otra parte, en cuanto a las discinesias inducidas por L-DOPA, hemos demostrado que el Δ^9 -THCV retrasa la aparición de los signos discinéticos y reduce su intensidad, así como la de los marcadores moleculares de las discinesias. Aunque son necesarios más estudios para confirmar estos datos en pacientes parkinsonianos (Espadas et al, 2020, Neurol Dis).

En cuanto a mecanismos de degeneración dopaminérgica, hemos determinado el patrón de propagación de la patología α -Syn en ratones SNCA-OVX inyectados con protofibrillas α -Syn humanas (hPFF). Nuestros resultados demuestran que estos ratones desarrollan una patología similar a LB, exhiben síntomas motores y no motores que reflejan la progresión clínica de la EP y, por lo tanto, constituyen un modelo valioso para vincular la carga patológica de α -Syn con la progresión clínica de la enfermedad. También hemos caracterizado el modelo basado en la inyección de partículas virales que contienen E46K- α Syn humana (AAV2/9-E46K- α Syn). Demostramos que la sobreexpresión de E46K- α Syn en ratones conduce a una acumulación de α Syn fosforilada que se mantiene exclusivamente en las neuronas transducidas por AAV, pero no observamos una transmisión trans-sináptica (Gómez-Benito et al, 2020, Front Pharmacol).

Estudios epidemiológicos indican que la diabetes aumenta el riesgo de padecer Parkinson, aunque se desconocen los mecanismos implicados. Utilizando dos modelos experimentales de diabetes, hemos demostrado que la diabetes disminuye los niveles de proteínas que regulan la liberación y receptación de dopamina en el estriado y aumenta la vulnerabilidad de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra (Perez-Taboada et al, 2020, Mov Disord). Además, hemos visto que el pramipezole tiene efectos protectores frente al daño degenerativo ya que induce la autofagia mediante la inhibición de mTOR vía RD3 (Barroso-Chinea et al, 2020, Autophagy).

Todos estos estudios desentrañan nuevos conocimientos sobre los mecanismos moleculares/celulares implicados en la patología de la EP y la vulnerabilidad de las neuronas dopaminérgicas, proporcionan nuevas dianas terapéuticas para detener la progresión de la enfermedad y ofrecen características clave de modelos animales basados en α Syn esenciales para comprender los mecanismos patológicos de la enfermedad.



Palabras clave

Enfermedad de Parkinson, disquinesias, neurotoxicidad, modelos progresivos de la enf de Parkinson (EP), síntomas no-motores comorbidos con la EP, mecanismos de degeneración dopaminérgica, circuitos neuronales responsables de autofagia.



Publicaciones 2020

Gonzalez-Granillo A, Martín ED, Alberquilla S, Moratalla R. Dopamine regulates spine density in striatal projection neurons in a concentration-dependent manner. *Neurobiology of disease*. 2020;134:104666. PMID: 31682992.

García-Sanz P, M F G Aerts J, Moratalla R. The Role of Cholesterol in α -Synuclein and Lewy Body Pathology in GBA1 Parkinson's Disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2020. PMID: 33219714.

Espadas I, Keifman E, Palomo-Garo C, Burgaz S, García C, Fernández-Ruiz J et al. Beneficial effects of the phytocannabinoid Δ^9 -THCV in L-DOPA-induced dyskinesia in Parkinson's disease. *Neurobiology of disease*. 2020;:104892. PMID: 32387338.

Espadas I, Ortiz O, García-Sanz P, Sanz-Magro A, Alberquilla S, Solis O et al. Dopamine D2R is Required for Hippocampal-dependent Memory and Plasticity at the CA3-CA1 Synapse. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*. 2020. PMID: 33264389.

Suarez LM, Solis O, Sanz-Magro A, Alberquilla S, Moratalla R. Dopamine D1 Receptors Regulate Spines

in Striatal Direct-Pathway and Indirect-Pathway Neurons. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2020;35(10):1810-1821. PMID: 32643147.

Gómez-Benito M, Granado N, García-Sanz P, Michel A, Dumoulin M, Moratalla R. Modeling Parkinson's Disease With the Alpha-Synuclein Protein. *Frontiers in pharmacology*. 2020;11:356. PMID: 32390826.

Pérez-Taboada I, Alberquilla S, Martín ED, Anand R, Vietti-Michelina S, Tebeka NN et al. Diabetes Causes Dysfunctional Dopamine Neurotransmission Favoring Nigrostriatal Degeneration in Mice. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2020;35(9):1636-1648. PMID: 32666590.



Proyectos de investigación 2020

Código: 2019/04.

Título: Regulación de la respuesta microglial y eliminación de AB por Reelina.

Investigador Principal: Eduardo Soriano García.

Colaboración CIBERNED: Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 408 - Soriano García, Eduardo.

Tipo: Intramural.

Agencia Financiadora: CIBERNED.

Financiación: 84000 €. · **Duración:** 2020-2021.

Código: CIVP18A394.

Título: Efecto de las mutaciones del gen glucocerebrosidasa-1 en neuronas derivadas de células iPS de enfermos de Parkinson. Rescate del fenotipo y trasplante celular.

Investigador Principal: Carlos Vicario Abejón.

Colaboración CIBERNED: Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 204 - Moratalla Villalba, Rosario;108 - Vicario Abejón, Carlos.

Tipo: Privado.

Agencia Financiadora: Fundación Ramón Areces.

Financiación: 120000 €. · **Duración:** 2017-2020.

Código: 848002.

Título: Comorbidity mechanisms of anxiety and Parkinsons disease (AND-PD), .

Investigador Principal: Rosario Moratalla.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 204 - Moratalla Villalba, Rosario.

Tipo: Europeo.

Agencia Financiadora: Comision Europea.

Financiación: 805000 €. · **Duración:** 2020-2023.



Tesis doctorales/Masters 2020

Autor: Viktoriya Kaloyanova Karaivanova .

Título: Cambios en la longitud y arborización dendrítica del estriado en el tratamiento con L-Dopa en un modelo murino de la enfermedad de Parkinson.

Tipo: Máster.

Universidad: Universidad Autónoma de Madrid.

Fecha: 21/09/2020.

Director: Rosario Moratalla Villalba.

Autor: Elena Torres Campos.

Título: Impacto celular y funcional de la acumulación de α -sinucleína en el locus coeruleus y su correlación con la ansiedad en el modelo Glog de la enfermedad de Parkinson. .

Tipo: Máster.

Universidad: Universidad Autonoma de Madrid.

Fecha: 20/09/2020.

Director: Rosario Moratalla Villalba.

Autor: Guiomar Rodríguez Periñan .

Título: Alteraciones moleculares y funcionales inducidas por la agregación de α -sinucleína en el núcleo dorsal del rafe y su impacto en la actividad β -glucocerebrosidasa.

Tipo: Máster.

Universidad: Universidad Autonoma de Madrid.

Fecha: 21/09/2020.

Director: Rosario Moratalla Villalba.



307 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



Investigador principal

Naranjo Orovio, José Ramón

Equipo de investigación

González Pérez, Paz. LICENCIADO.

Gonzalo Gobernado, Rafael. DOCTOR.

Naranjo Sánchez, María del Rocío. OTROS.

Rábano Gutierrez del Arroyo, Alberto. DOCTOR.



Resumen

Nuestra línea de investigación estudia alteraciones en la homeostasis neuronal del calcio y del plegamiento de las proteínas asociadas a patologías neurodegenerativas incluyendo enfermedad de Alzheimer (AD), demencia fronto-temporal (DFT) y esclerosis lateral amiotrófica (ELA). Estas alteraciones son el desencadenante de cambios compensatorios tempranos en programas de regulación de la expresión génica y en la función sináptica que preceden y, con el tiempo, son responsables de la aparición de los síntomas propios de estas patologías. En concreto, nuestro trabajo se centra en la proteína DREAM (Downstream Responsive Element Antagonist Modulator), un represor transcripcional dependiente de Ca^{2+} , también llamado calsenilina por su capacidad de interactuar con las presenilinas. DREAM puede tener un papel importante en las enfermedades neurodegenerativas ya que regula la actividad de efectores clave en la homeostasis del calcio y en la proteostasis. Al igual que ocurre en la enfermedad de Huntington (EH), hemos encontrado una reducción temprana en la expresión de DREAM en estas tres patologías neurodegenerativas (AD, DFT y ELA) y, como en el caso de EH, hemos podido definir que estos cambios tienen una función neuroprotectora. El mecanismo implica la interacción de DREAM con ATF6, una proteína esencial en la homeostasis de proteínas (concretamente en el proceso inducido por proteínas mal plegadas, UPR en inglés), y la regulación a nivel transcripcional de proteínas de citoesqueleto, claves para la regulación del transporte axonal y la funcionalidad sináptica. Estos estudios señalan la interacción DREAM-ATF6 como una nueva diana farmacológica para un posible tratamiento en estas patologías. En el último año, nos hemos centrado en los cambios en UPR mitocondrial y en fosforilación oxidativa en esta organela que están asociados a procesos neurodegenerativos en EA y ELA y que se modifican con el tratamiento crónico con inhibidores de DREAM. Ello nos ha llevado a analizar el interactoma de DREAM con proteínas mitocondriales para intentar profundizar en el papel funcional de DREAM en el metabolismo mitocondrial.



Palabras clave

DREAM, Alzheimer, DFT, ELA, ATF6, UPR, inhibidores DREAM, mitocondria, fosforilación oxidativa.



Publicaciones 2020

Flor-García M, Terreros-Roncal J, Moreno-Jiménez EP, Ávila J, Rábano A, Llorens-Martín M. Unraveling human adult hippocampal neurogenesis. *Nature protocols*. 2020. PMID: 31915385.

Candelise N, Schmitz M, Thüne K, Cramm M, Zafar S, Stoops E et al. Effect of the micro-environment on α -synuclein conversion and implication in seeded conversion assays. *Translational neurodegeneration*. 2020;9:5. PMID: 31988747.

Krzyzanowska A, de la Cueva M, Pascual C, Spuch C, Hardy J, Abramov AY et al. Annexin A5 prevents amyloid- β -induced toxicity in choroid plexus: implication for Alzheimer's disease. *Scientific reports*. 2020;10(1):9391. PMID: 32523019.

Esteban de Antonio E, López-Álvarez J, Rábano A, Agüera-Ortiz L, Sánchez-Soblechero A, Amaya L et al. Pathological Correlations of Neuropsychiatric Symptoms in Institutionalized People with Dementia. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2020;78(4):1731-1741. PMID: 33185596.



Proyectos de investigación 2020

Código: PI2019/08.

Título: Parálisis supranuclear progresiva: identificación de loci de susceptibilidad, celularidad implicada y rutas moleculares para el desarrollo de fármacos.

Investigador Principal: Agustín Ruiz.

Colaboración CIBERNED: Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 601 - Infante Ceberio, Jon; 307 - Naranjo Orovio, José Ramón; 510 - Bullido Gómez-Heras, María Jesús; 416 - Boada Rovira, Mercè.

Tipo: Intramural.

Agencia Financiadora: CIBERNED.

Financiación: 70000 €.

Duración: 2020-2021.



205 JOSE ÁNGEL OBESO INCHAUSTI

Centro Integral de Neurociencias AC (CINAC).
Hospital Puerta del Sur
y Universidad San Pablo CEU.
Avda. Carlos V, nº 70. 28938. Móstoles (Madrid)
Teléfono: 912673210.
E-mail: jobseso.hmcinac@hmhospitales.com



Investigador principal

Obeso Inchausti, José Ángel

Equipo de investigación

Alonso Frech, Fernando. LICENCIADO.
Blesa De Los Mozos, Francisco Javier. DOCTOR.
Calvo Gonzalez, Cristina. OFICIAL ADMINISTRATIVO.
Castela Muñoz, Iván. OTROS.
Del Alamo de Pedro, Marta. LICENCIADO.
Etienne , Stephanie. LICENCIADO.
Fernández Hernández, María Ledia. DOCTOR.
Foffani, Guglielmo. DOCTOR.
Gasca Salas, Carmen. LICENCIADO.
Hernández Fernández, Frida. DIPLOMADO.
López González del Rey, Natalia. OTROS.

Márquez López, Raquel. TÉCNICO.
Martínez Fernández, Raul. LICENCIADO.
Mata Marin, David. OTROS.
Obeso Martín, Ignacio. DOCTOR.
Pineda Pardo, José Angel. DOCTOR.
Reinares Sebastian, Alejandro. OTROS.
Rodríguez Rojas, Rafael. LICENCIADO.
Sánchez Ferro, Alvaro. LICENCIADO.
Trigo Damas, Inés. DOCTOR.
Vela Desojo, Lydia. LICENCIADO.



Resumen

El laboratorio de trastornos del movimiento está especializado en el abordaje de la enfermedad de Parkinson (EP) y otros procesos neurodegenerativos desde un enfoque multidisciplinar. El objetivo fundacional de HM-CINAC es definir las alteraciones fisiopatológicas de los circuitos cerebrales relacionados con los trastornos del movimiento, conducta y emociones para intervenir funcionalmente, recuperando su normalidad.

HM-CINAC (2015-2020) continua centrado en dos aspectos científicos principales:

1. Definir el inicio de la enfermedad de Parkinson, particularmente los factores que condicionan la vulnerabilidad de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra pars compacta (SNpc).
2. Actuar terapéuticamente deteniendo la progresión del proceso neurodegenerativo y consecuente em-

peoramiento clínico progresivo.

Durante este año, condicionado altamente por la pandemia causada por el Covid-19, donde la productividad del grupo se ha visto notablemente afectada, hemos sido capaces de avanzar en múltiples aspectos de la actividad del grupo a pesar de las limitaciones de movilidad y laborales ocurridas durante gran parte del año 2020.

A continuación se detallan los avances realizados en cada línea de investigación:

-Experimentos realizados en roedores y dirigidos a identificar las neuronas de la SNpc preferentemente afectadas en modelos de EP. El objetivo es definir la activación selectiva y continuada de las neuronas de la SNpc en la adquisición y ejecución de tareas rutinarias (hábitos). La hipótesis principal de este proyecto es que la activación de las neuronas ventro-laterales de la SNpc supone una carga adicional para esta población que ya presenta unas características moleculares que les proporciona una vulnerabilidad específica para degenerar y causar la EP. Para ello se está manipulando optogenéticamente esta población durante el desarrollo de una tarea automática (habitual). A continuación se realizarán experimentos de registro electrofisiológico para identificar y caracterizar el comportamiento de estas neuronas y completar la información obtenida en los experimentos de optogenética.

-En macacos, también dentro del proyecto de identificar factores de vulnerabilidad de la SNpc, se está procediendo a la definición morfológica, inmunohistoquímica y génica de las neuronas particularmente vulnerables (nigrosomas) en la SNpc. (Fig.1)

-En pacientes con EP y con trastorno de control de impulsos (TCI) inducido por fármacos dopaminérgicos se ha definido funcionalmente (neuroimagen y TMS = transcraneal magnetic stimulation) la red neuronal activada/inhibida en relación con la impulsividad patológica y se han llevado a cabo intervenciones terapéuticas conductuales, neurofisiológica (TMS) y magnetocútica (campo magnético focal cortical) con el objetivo de bloquear la actividad neuronal anormal relacionada con el problema clínico. Esta experiencia podría permitir ampliar el ámbito de acción de estos tratamientos a pacientes neuropsiquiátricos con trastornos de conducta o adicción fuera de la afectación causada por la EP.

-En pacientes con deterioro cognitivo asociado a la EP, se encuentra en desarrollo un estudio longitudinal en pacientes con EP sin deterioro cognitivo y pacientes con Deterioro Cognitivo Ligero (DCL) que están siendo estudiados en detalle desde el punto de vista clínico, neuropsicológico y mediante PET-RM (Vizamil-amiloide- y 2-FDG- consumo glucosa-) para valorar el estado cerebral al inicio del proceso y su evolución. La pandemia causada por el virus Covid-19 ha afectado significativamente el desarrollo de este estudio, que ha estado detenido desde Marzo hasta Noviembre de 2020, pero que ha vuelto a ser retomado y está aportando datos muy interesantes, no solo acerca del deterioro cognitivo en la EP, sino en los efectos de esta pandemia en el deterioro cognitivo de pacientes y sujetos sanos. Esta línea de investigación pretende definir el patrón evolutivo del deterioro cognitivo en la EP para contar con una herramienta sólida para valorar posible impacto de intervenciones terapéuticas.

-Dentro de los proyectos orientados a abordajes terapéuticos de la EP, tenemos desarrollado e implementado ya en pacientes con Temblor Esencial y EP, el uso rutinario del ultrasonidos focal de alta intensidad (HIFU). Uno de los objetivos para este año era el inicio de otro ensayo en EP de corta evolución, a pesar de las restricciones ocurridas durante este año, se han reclutado ya pacientes y está en desarrollo. Hasta la fecha, el HIFU se ha aplicado en más de 300 pacientes con EP, Temblor Esencial y otros trastornos del movimiento. El impacto de la subtalamotomía sobre las conexiones del núcleo subtalámico y la red neuronal asociada al estado parkinsoniano se ha definido en detalle, y se han publicado dos artículos con elevado factor de impacto y con alta repercusión mediática y en el campo de la Neurología Clínica.

-También se ha avanzado modestamente en el proyecto enfocado a analizar por primera vez, la seguridad y viabilidad de la terapia de ultrasonidos focal de baja frecuencia para abrir la barrera hematoencefálica en pacientes con demencia asociada a EP. Uno de los objetivos de este proyecto es definir los posibles cambios metabólicos y sobre los depósitos de amiloide de esta novedosa técnica. El reclutamiento de pacientes se ha visto afectado también de Marzo a Noviembre de 2020, pero se ha retomado y continúa en desarrollo, esperando obtener resultados preliminares en breve. También, de manera paralela, se ha

podido avanzar en el proyecto experimental en primates usando el modelo de MPTP, para optimizar los parámetros de apertura de la barrera hematoencefálica y el suministro de moléculas neuroprotectoras antes de su realización en pacientes.

-Por último, en pacientes con EP de reciente diagnóstico, se ha definido clínicamente el inicio motor (extremidad superior) y el correlato topográfico de la denervación dopaminérgica estriatal mediante 18F-PET, definiendo la diana anatómica de actuaciones terapéuticas futuras.



Palabras clave

Enfermedad de Parkinson, Substancia nigra pars compacta, Ganglios basales, Dopamina, Vulnerabilidad, Ultrasonidos focales, Mecanismos compensatorios.



Publicaciones 2020

Ammann C, Dileone M, Pagge C, Catanzaro V, Mata-Marín D, Hernández-Fernández F et al. Cortical disinhibition in Parkinson's disease. *Brain : a journal of neurology*. 2020;143(11):3408-3421. PMID: 33141146.

Pineda-Pardo JA, Máñez-Miró JU, López-Aguirre M, Rodríguez-Rojas R, Caballero-Insaurriaga J, M DÁ et al. Letter: The Role of Skull Thickness Beyond the Skull Density Ratio on MRgFUS Thalamotomy Feasibility: Which Patients Should We Exclude?. *Neurosurgery*. 2020;86(5):E477-E479. PMID: 31943090.

Ammann C, Guida P, Caballero-Insaurriaga J, Pineda-Pardo JA, Oliviero A, Foffani G. A framework to assess the impact of number of trials on the amplitude of motor evoked potentials. *Scientific reports*. 2020;10(1):21422. PMID: 33293541.

Enterría-Morales D, Del Rey NL, Blesa J, López-López I, Gallet S, Prévot V et al. Molecular targets for endogenous glial cell line-derived neurotrophic factor modulation in striatal parvalbumin interneurons. *Brain communications*. 2020;2(2):fcaa105. PMID: 32954345.

Nuñez-Borque E, González-Naranjo P, Bartolomé F, Alquézar C, Reinares-Sebastián A, Pérez C et al. Targeting Cannabinoid Receptor Activation and BACE-1 Activity Counteracts TgAPP Mice Memory Impairment and Alzheimer's Disease Lymphoblast Alterations. *Molecular neurobiology*. 2020. PMID: 31898159.

Castela I, Hernandez LF. Shedding light on dyskinesias. *The European journal of neuroscience*. 2020. PMID: 32394612.

Bloem BR, Monje MHG, Obeso JA. Understanding motor control in health and disease: classic single (n = 1) observations. *Experimental brain research*. 2020;238(7-8):1593-1600. PMID: 32172352.

Gasca-Salas C, Urso D. Parkinson's Disease Patients. *The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques*. 2020;47(6):855-857. PMID: 32406363.

Olanow CW, Calabresi P, Obeso JA. Continuous Dopaminergic Stimulation as a Treatment for Parkinson's Disease: Current Status and Future Opportunities. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2020;35(10):1731-1744. PMID: 32816321.

Arotcarena ML, Dovero S, Prigent A, Bourdenx M, Camus S, Porras G et al. Bidirectional gut-to-brain and brain-to-gut propagation of synucleinopathy in non-human primates. *Brain : a journal of neurology*. 2020;143(5):1462-1475. PMID: 32380543.

Arif WM, Elsinga PH, Gasca-Salas C, Versluis M, Martínez-Fernández R, Dierckx RAJO et al. Focused ultrasound for opening blood-brain barrier and drug delivery monitored with positron emission tomography. *Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society*. 2020;324:303-316. PMID: 32428519.



Proyectos de investigación 2020

Código: B2017/BMD3700.

Título: BASES METABÓLICAS DE LA NEURODEGENERACIÓN.

Investigador Principal: José González Castaño.

Colaboración CIBERNED: Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 412 - Wandosell Jurado, Francisco; 111 - Iglesias Vacas, Teresa; 205 - Obeso Inchausti, José Ángel; 110 - Pérez Castillo, Ana María; 502 - Carro Díaz, Eva María; - ; 409 - Torres Alemán, Ignacio.

Tipo: Autonómico.

Agencia Financiadora: Comunidad de Madrid.

Financiación: 850000 €. · **Duración:** 2018-2021.

Código: PEJD-2019-PRE/SAL-14182.

Título: Contratación de investigadores predoctorales y postdoctorales .

Investigador Principal: Carmen Gasca Salas.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 205 - Obeso Inchausti, José Ángel.

Tipo: Autonómico.

Agencia Financiadora: Comunidad de Madrid.

Financiación: 22500 €. · **Duración:** 2020-2021.

Código: CP19/00200.

Título: Contrato Miguel Servet.

Investigador Principal: Francisco Javier Blesa de los Mozos.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 205 - Obeso Inchausti, José Ángel.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Instituto de Salud Carlos III.

Financiación: 242500 €. · **Duración:** 2020-2024.

Código: AC18/00042.

Título: iCARE-PD.

Investigador Principal: José Ángel Obeso Inchausti.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 205 - Obeso Inchausti, José Ángel.

Tipo: Europeo.

Agencia Financiadora: Comision Europea.

Financiación: 1512325 €. · **Duración:** 2019-2021.



110 ANA PÉREZ-CASTILLO

Instituto de Investigaciones
Biomédicas (CSIC-UAM).
Dpto. Modelos Experimentales
de Enfermedades Humanas
C/ Arturo Duperier 4 · 28029 – Madrid
Tel. +34 91 585 44 36 · Fax. +34 91 585 44 01
E-mail: aperez@iib.uam.es



Investigador principal

Pérez Castillo, Ana María

Equipo de investigación

Alonso Gil, Sandra. TÉCNICO.

Morales García, José Ángel. DOCTOR.

Santos Montes, Ángel. LICENCIADO.

Sanz San Cristóbal, Marina. TÉCNICO.

Sierra Magro, Ana. OTROS.



Resumen

El interés científico de nuestro laboratorio es identificar y analizar nuevas dianas celulares implicadas en neuroprotección y neuroinflamación con el fin de desarrollar nuevas terapias para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas en las que se produce muerte neuronal junto con un exacerbado proceso inflamatorio. Durante el último año hemos continuado nuestra trayectoria investigadora basada en el estudio de varios genes implicados en diferentes trastornos cerebrales, como es el caso de C/EBP β . En este sentido hemos conseguido determinar cómo C/EBP β puede conducir a la pérdida de células dopaminérgicas y a la alteración de procesos inflamatorios en la enfermedad de Parkinson, además de identificar algunos de los genes regulados por C/EBP β implicados en estos procesos celulares. La validación de estos genes nos ha permitido determinar las posibles vías por las que C/EBP β afecta a neurodegeneración dopaminérgica, la neuroinflamación y los procesos de estrés oxidativo subyacentes al párkinson. Otra de nuestras líneas de investigación se centra en los procesos de neurogénesis y envejecimiento, por lo que hemos continuado trabajando en el estudio del papel de los componentes de la ayahuasca implicados en la estimulación de la neurogénesis endógena. Esta línea de investigación pretende ampliar nuestro conocimiento sobre los mecanismos celulares que puedan conducir a una mejora de la formación de nuevas neuronas en el individuo adulto. Los resultados que hemos obtenido pretenden ser la base para nuevos tratamientos de los trastornos relacionados con el envejecimiento. Por último, hemos seguido desarrollado nuestra línea de investigación en la identificación y validación de biomarcadores sanguíneos con valor diagnóstico en modelos preclínicos de alzhéimer, dentro de la red internacional "Innovative Training Networks" de la UE (proyecto de investigación ITN-BBDiag).



Palabras clave

Alzhéimer, ayahuasca, biomarcadores, C/EBP β , dimetiltryptamina, estrés oxidativo, neurodegeneración, neuroinflamación, neurogénesis, Parkinson..



Publicaciones 2020

Durand S, Maiuri MC, Kroemer G, Yakhine-Diop SMS, Morales-García JA, Niso-Santano M et al. Metabolic alterations in plasma from patients with familial and idiopathic Parkinson's disease. *Aging*. 2020;12(17):16690—16708. PMID: 32903216.

Morales-García JA, Calleja-Conde J, Lopez-Moreno JA, Alonso-Gil S, Sanz-SanCristobal M, Riba J et al. N,N-dimethyltryptamine compound found in the hallucinogenic tea ayahuasca, regulates adult neurogenesis in vitro and in vivo. *Translational psychiatry*. 2020;10(1):331. PMID: 32989216.

Sethi J, Van Bulck M, Suhail A, Safarzadeh M, Perez-Castillo A, Pan G. A label-free biosensor based on graphene and reduced graphene oxide dual-layer for electrochemical determination of beta-amyloid biomarkers. *Mikrochimica acta*. 2020;187(5):288. PMID: 32333119.

Herrera-Arozamena C, Estrada-Valencia M, Pérez C, Lagartera L, Franco-Gonzalez JF, Michalska P et al. Tuning melatonin receptor subtype selectivity in oxadiazolone-based analogues: Discovery of QR2 ligands and NRF2 activators with neurogenic properties. *European journal of medicinal chemistry*. 2020;190:112090. PMID: 32018096



Proyectos de investigación 2020

Código: B2017/BMD3700.

Título: BASES METABÓLICAS DE LA NEURODEGENERACIÓN.

Investigador Principal: José González Castaño.

Colaboración CIBERNED: Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 412 - Wandosell Jurado, Francisco;111 - Iglesias Vacas, Teresa;205 - Obeso Inchausti, José Ángel;110 - Pérez Castillo, Ana María;502 - Carro Díaz, Eva María; - ;409 - Torres Alemán, Ignacio.

Tipo: Autonómico.

Agencia Financiadora: Comunidad de Madrid.

Financiación: 850000 €. · **Duración:** 2018-2021.

Código: MARIE SKŁODOWSKA-CURIE ACTIONS. H2020-MSCA-ITN-201-ÅCCAA.

Título: Blood Biomarker-based Diagnostic Tools for Early-stage Alzheimer's Disease.

Investigador Principal: Ana Perez Castillo.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 110 - Pérez Castillo, Ana María.

Tipo: Europeo.

Agencia Financiadora: Comision Europea.

Financiación: 3465750 €. · **Duración:** 2016-2020.

Código: SAF2017-85199-P .

Título: CCAAT/Enhancer binding protein β (C/EBP β) como modulador de la neuroinflamación. Una nueva diana terapéutica en la enfermedad de Parkinson.

Investigador Principal: Ana Maria Perez Castillo.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 110 - Pérez Castillo, Ana María.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Ministerio de Ciencia e Innovación.

Financiación: 217558 €. · **Duración:** 2018-2020.

Código: PID-2019-185.

Título: Desarrollo de competencias en comunicación: divulgación en neurociencia.

Investigador Principal: Jose Angel Morales Garcia.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 110 - Pérez Castillo, Ana María.

Tipo: Autonómico.

Agencia Financiadora: UCM.

Financiación: 508 €. · **Duración:** 2019-2020



Tesis doctorales/Masters 2020

Autor: Gracia Orihuel Bañuls .

Título: Identification of potential C/EBP β gene targets in the context of Parkinson's disease.

Tipo: Máster.

Universidad: Universidad Autonoma de Madrid.

Fecha: 13/09/2020.

Director: Ana María Pérez Castillo.

Autor: Elena Carceller Lopez.

Título: Adult neurogenesis in humans: a review of history, new insights and clinical implications.

Tipo: Máster.

Universidad: Universidad Autonoma de Madrid.

Fecha: 25/09/2020.

Director: Ana María Pérez Castillo.

Autor: Alvaro Moreno Rupérez.

Título: Identification and analysis of new cellular targets with therapeutic value in the treatment of Alzheimer's disease.

Tipo: Máster.

Universidad: Universidad Complutense de Madrid.

Fecha: 23/09/2020.

Director: Ana María Pérez Castillo.

Autor: Victor Lombardo Cristina.

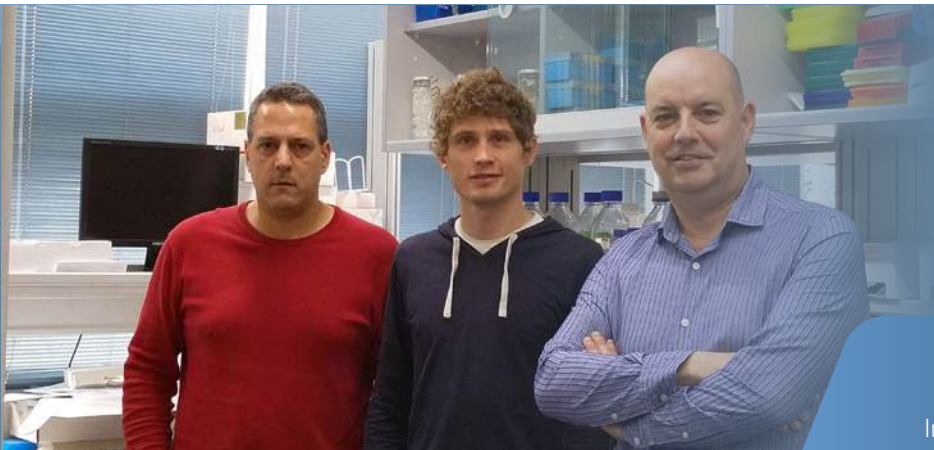
Título: Identificación y análisis de nuevas dianas terapéuticas en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas.

Tipo: Máster.

Universidad: Universidad de Alcalá de Henares.

Fecha: 08/09/2020.

Director: Ana María Pérez Castillo.



209
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



Investigador principal

Pérez Tur, Jordi

Equipo de investigación

Cardona Serrate, Fernando. DOCTOR.

Szymanski, Jacek Pawel. LICENCIADO.



Resumen

A lo largo de 2020, nuestro grupo ha continuado con la caracterización de formas mendelianas de enfermedades neurológicas. Hemos seguido analizando el efecto de la mutación causante de la esclerosis lateral primaria en una pequeña familia valenciana. En este caso, tras reevaluar los datos genéticos complementados con un análisis de la literatura reciente, hemos identificado un cambio en PSEN1, p.L166P, como causa genética primaria de la enfermedad. Este gen es bien conocido por formar parte del complejo g-secretasa y por ser una de las principales causas de enfermedad de Alzheimer familiar (EA) de inicio precoz. Sin embargo, en la familia estudiada, y a falta de estudios de anatomía patológica, no se aprecia un fenotipo claramente compatible con la EA lo que implica que otros factores, genéticos o ambientales, pueden estar relacionados con la modificación del efecto de esta mutación y la aparición de un fenotipo clínico claramente diferenciado. Nosotros pensamos que los cambios observados en ADPRH y/o en ADPRH-L1 podrían ser parte del conjunto de factores modificadores y nuestros estudios se dirigen ahora en ese sentido. También seguimos trabajando en el estudio de los procesos relacionados con la pérdida de expresión de genes implicados en EA familiar de inicio tardío y en una forma de disquinesia quinesinogénica paroxística. Igualmente, hemos estudiado el efecto que una nueva mutación en el gen de la PGRN tiene en su expresión. Esta mutación, identificada en una paciente de demencia frontotemporal, reduce la expresión de PGRN en sangre y también in vitro. Sin embargo, cuando se fuerza la sobreexpresión de la proteína mutante al inhibir el sistema de eliminación de mRNAs con codones de parada prematuros, no se consigue recuperar la expresión de la proteína, lo que apunta a que la haploinsuficiencia no se da sólo a nivel de mRNA sino también a nivel de control de la traducción o la síntesis de la proteína aberrante. Por último, hemos seguido con la colaboración con grupos de otras entidades en la que se persigue determi-

nar si resulta posible avanzar en un diagnóstico muy precoz de la aparición de déficit cognitivos mediante la combinación de datos neuropsicológicos, genéticos y de hábitos de vida con la particularidad de que la población sobre la que se pretende estudiar este proceso se recoge en oficinas de farmacia. Se trata de una aproximación novedosa que toma como referencia la confianza que se establece entre una persona y su farmacéutico cuando existe un trato continuado entre ambos.



Palabras clave

Alzheimer, Parkinson, Demencia frontotemporal, Enfermedades mendelianas, Neurodegeneración, Neurogenética, ELA.



Publicaciones 2020

Durand S, Maiuri MC, Kroemer G, Yakhine-Diop SMS, Morales-García JA, Niso-Santano M et al. Metabolic alterations in plasma from patients with familial and idiopathic Parkinson's disease. *Aging*. 2020;12(17):16690—16708. PMID: 32903216.

Martí Massó JF, López de Munain A, Pérez Tur J. The Discovery of the Dardarin Gene 15Years Later: A Globalized Local History. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2020;35(4):708. PMID: 32302032.



114

JOSÉ ANTONIO DEL RÍO FERNÁNDEZ

Laboratorio de neurobiotecnología molecular y celular.
Instituto de Bioingeniería de Cataluña (IBEC).
Baldíri Reixac 10-15
08028 Barcelona, España.
Tfno.: +34 93 4035923 / 20296
Email: jadelrio@ub.edu
Email: jadelrio@ibecbarcelona.eu



Investigador principal

Del Río Fernández, José Antonio

Equipo de investigación

Gavín Marín, Rosalina. DOCTOR.

Gil Fernández, Vanesa. DOCTOR.

Hervera Abad, Arnau. DOCTOR.

Lidón Gil, Laia. GRADUADO.

López Mengual, Ana. GRADUADO.

Mesquida Veny, Francina. GRADUADO.

Sala Jarque, Júlia. GRADUADO.

Segura Feliu, Miriam. TÉCNICO.

Wells Cembrano, Karen Isabel. GRADUADO.



Resumen

PrPC como receptor de proteínas amiloides. La proteína priónica celular, codificada por el gen Prnp, es un receptor de β -amiloide y Tau. Nosotros demostramos que la expresión de Prnp no es obligatoria para la propagación de α -sinucleína ni de Tau. Sin embargo, aunque la propagación patológica amiloide puede tener lugar en ausencia de Prnp in vivo, la patología se expandió más rápidamente en ratones de tipo salvaje y que sobreexpresan PrPC (Tga20). De hecho, la interacción amiloide/PrPC tiene lugar en el dominio cargado de PrPC. Tomados en conjunto, consideramos que PrPC juega un papel como un factor clave para la propagación de amiloide. Actualmente se analiza sus funciones en diferentes tauopatías. Además, describimos que Tau per se modula el promotor de PrPC.

Reelina como biomarcador de neurodegeneración. Reelina es una glicoproteína extracelular que modula la función neuronal y la plasticidad sináptica en el cerebro adulto. Se ha postulado que la disminución de la actividad de Reelina es un factor clave durante la neurodegeneración en la enfermedad de Alzheimer (EA) y en el envejecimiento. Este año, hemos analizamos los niveles cerebrales de ARNm RELN y proteína Reelina en muestras de corteza frontal post-mortem de diferentes etapas esporádicas de EA, enfermedad de Parkinson con demencia (PDD) y enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (sCJD), obtenidas de cinco biobancos diferentes. Además, medimos los niveles de proteína Reelina en muestras de LCR de pacientes con deterioro cognitivo leve (DCL), demencia o diagnóstico de sCJD y un grupo de casos neurológicamente sanos. En conclusión, los niveles de Reelina en LCR no se pueden considerar como un biomarcador de

diagnóstico para EA o PDD. Sin embargo, creemos que los cambios de Reelina LCR observados entre DCL, pacientes con demencia y sCJD podrían ser útiles para generar una firma de biomarcadores en estudios prodrómicos de demencia no identificada y sCJD.



Palabras clave

Protéina prionica celular, α -sinucleína, tauopatía, Reelina



Publicaciones 2020

Moya-Andérico L, Vukomanovic M, Cendra MDM, Segura-Feliu M, Gil V, Del Río JA et al. Utility of *Galleria mellonella* larvae for evaluating nanoparticle toxicology. *Chemosphere*. 2021;266:129235. ePub 2020. PMID: 33316472.

Ferrer I, Andrés-Benito P, Zelaya MV, Aguirre MEE, Carmona M, Ausín K et al. Familial globular glial tauopathy linked to MAPT mutations: molecular neuropathology and seeding capacity of a prototypical mixed neuronal and glial tauopathy. *Acta neuropathologica*. 2020. PMID: 31907603.

Mesquida-Veny F, Del Río JA, Hervera A. Macrophagic and microglial complexity after neuronal injury. *Progress in neurobiology*. 2020;:101970. PMID: 33358752.

Escaramis G, Hermann P, Schmitz M, Vargas D, Santana I, Martí E et al. A new tetra-plex fluorimetric assay for the quantification of cerebrospinal fluid β -amyloid42, total-tau, phospho-tau and α -synuclein in the differential diagnosis of neurodegenerative dementia. *Journal of neurology*. 2020;267(9):2567-2581. PMID: 32372181.

Ferrer I, Andrés-Benito P, Sala-Jarque J, Gil V, Del Río JA. Capacity for Seeding and Spreading of Argyrophilic Grain Disease in a Wild-Type Murine Model; Comparisons With Primary Age-Related Tauopathy. *Frontiers in molecular neuroscience*. 2020;13:101. PMID: 32670019.

Vergara C, Lidón L, Ferrer I, Hernández F, Ávila J, Del Río JA et al. Tau Protein as a New Regulator of Cellular Prion Protein Transcription. *Molecular neurobiology*. 2020;57(10):4170-4186. PMID: 32683652.

Lidón L, Urrea L, Llorens F, Gil V, Alvarez I, Diez-Fairen M et al. Disease-Specific Changes in Reelin Protein and mRNA in Neurodegenerative Diseases. *Cells*. 2020;9(5). PMID: 32438605.

Gavín R, Lidón L, Ferrer I, Del Río JA. The Quest for Cellular Prion Protein Functions in the Aged and Neurodegenerating Brain. *Cells*. 2020;9(3). PMID: 32131451.

Del Río JA, Ferrer I. Potential of microfluids and lab-on-chip platforms to improve understanding of "prion-like" protein assembly and behavior. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*. 2020;8:570692. PMID: 33015021.

Sala-Jarque J, Mesquida-Veny F, Badiola-Mateos M, Samitier J, Hervera A, Del Río JA. Neuromuscular Activity Induces Paracrine Signaling and Triggers Axonal Regrowth after Injury in Microfluidic Lab-On-Chip Devices. *Cells*. 2020;9(2). PMID: 32012727.

La Montanara P, Hervera A, Baltussen LL, Hutson TH, Palmisano I, De Virgiliis F et al. Cyclin-dependent-like kinase 5 is required for pain signaling in human sensory neurons and mouse models. *Science translational medicine*. 2020;12(551). PMID: 32641489.

Eixarch H, Calvo-Barreiro L, Costa C, Reverter-Vives G, Castillo M, Gil V et al. Inhibition of the BMP Signa-

ling Pathway Ameliorated Established Clinical Symptoms of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. *Neurotherapeutics* : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics. 2020;17(17):1988–2003. PMID: 32681355.

Duran J, Brewer MK, Hervera A, Gruart A, Del Río JA, Delgado-García JM et al. Lack of Astrocytic Glycogen Alters Synaptic Plasticity but Not Seizure Susceptibility. *Molecular neurobiology*. 2020;57(11):4657–4666. PMID: 32770452.



Proyectos de investigación 2020

Código: PI2018/02.

Título: Análisis celular y molecular de la siembra y progresión de tau en modelos animales y celulares de distintas taupatías humanas.

Investigador Principal: Isidro Ferrer.

Colaboración CIBERNED: Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 503 - Ferrer Abizanda, Isidro;114 - Del Río Fernández, José Antonio;401 - Ávila de Grado, Jesús.

Tipo: Intramural.

Agencia Financiadora: CIBERNED.

Financiación: 146000 €. · **Duración:** 2019-2020.

Código: MDM- 2017-0729.

Título: Ayudas para la contratación de personal técnico de la UB.

Investigador Principal: Jose A del Rio y Eduardo Soriano.

Colaboración CIBERNED: Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 114 - Del Río Fernández, José Antonio;408 - Soriano García, Eduardo.

Tipo: Autonómico.

Agencia Financiadora: UB.

Financiación: 80702 €. · **Duración:** 2020-2022.

Código: LCF/PR/HR19/52160007.

Título: Modulation of Tau seeding and pathology in tauopathies by BBB-nanocarriers, epitope selective vaccination and ectoPrP Tau receptor bodies.

Investigador Principal: Jose A del Rio.

Colaboración CIBERNED: Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 503 - Ferrer Abizanda, Isidro;114 - Del Río Fernández, José Antonio.

Tipo: Privado.

Agencia Financiadora: Fundacio La Caixa.

Financiación: 294000 €. · **Duración:** 2019-2022.

Código: CIVP20S10653.

Título: Prion protein modulation and transcriptomic changes involved in the seeding and spreading of -synuclein from Multiple System Atrophy in murine models.

Investigador Principal: José Antonio del Río & Isidre ferrer.

Colaboración CIBERNED: Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 114 - Del Río Fernández, José Antonio;503 - Ferrer Abizanda, Isidro.

Tipo: Privado.

Agencia Financiadora: Fundación Ramón Areces.

Financiación: 154000 €. · **Duración:** 2020-2023.

Código: CPR UNIV. BARCELONA.

Título: Contracte programa de recerca (Ajut extraordinari COVID 19).

Investigador Principal: Jose A del Rio.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 114 - Del Río Fernández, José Antonio.

Tipo: Autonómico.

Agencia Financiadora: UB.

Financiación: 2200 €. · **Duración:** 2020-2020.

Código: AR0RI003.

Título: Convocatoria del 2020 dajuts per a publicacions darticles en revistes daccés obert. .

Investigador Principal: Rosalina Gavin Marin.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 114 - Del Río Fernández, José Antonio.

Tipo: Autonómico.

Agencia Financiadora: UB.

Financiación: 1413 €. · **Duración:** 2020-2020.

Código: AR0RI003.

Título: Convocatoria del 2020 dajuts per a publicacions darticles en revistes daccés obert. Plan S-UB.

Investigador Principal: Jose A del Rio.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 114 - Del Río Fernández, José Antonio.

Tipo: Autonómico.

Agencia Financiadora: UB.

Financiación: 1367 €. · **Duración:** 2020-2020.

Código: DT-NMBP-23-2020.

Título: DEVELOPMENT OF A PERIPHERAL NERVOUS SYSTEM ON-CHIP TO MODEL THE IMPACT OF AXONAL INJURY AND CHEMOTHERAPY AND TO FACILITATE DISCOVERY OF THERAPEUTIC AGENTS.

Investigador Principal: Xavier Navarro Acebes.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 114 - Del Río Fernández, José Antonio.

Tipo: Europeo.

Agencia Financiadora: Comision Europea.

Financiación: €. · **Duración:** 2020-2023.

Código: BFU2015-6777-R.

Título: Funciones de genes implicados en angiogenesis y remodelación vascular durante el desarrollo cortical y en neurodegeneración.

Investigador Principal: Jose A del Rio.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 114 - Del Río Fernández, José Antonio.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Ministerio de Ciencia e Innovación.

Financiación: 279259 €. · **Duración:** 2016-2020.

Código: RTI2018-099773-B-I00.

Título: Nuevas aproximaciones para entender las funciones de la PrPC y miembros secretables de semaforinas durante el desarrollo del hipocampo y en neurotransmisión.

Investigador Principal: Jose A del Rio.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 114 - Del Río Fernández, José Antonio.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Ministerio de Ciencia e Innovación.

Financiación: 270999 €. · **Duración:** 2019-2022.

Código: SEV-2014-0425.

Título: Programa Severo Ochoa - MCOC.

Investigador Principal: Josep Samitier Marti.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 114 - Del Río Fernández, José Antonio.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Ministerio de Ciencia e Innovación.

Financiación: 4000000 €. · **Duración:** 2019-2023.



Tesis doctorales/Masters 2020

Autor: Laia Lidón Gil.

Título: Regulación de la expresión de PrPC como elemento clave en las modificaciones de tau en la enfermedad de Alzheimer.

Tipo: Tesis.

Universidad: Universidad de Barcelona.

Fecha: 21/12/2020.

Director: José Antonio Del Río Fernández.

Autor: Berta Piqué Smith.

Título: Caloric restriction effect, mimicked by the glycolytic inhibitor 2-deoxyglucose, on axon regeneration through the modulation of the neuron-macrophage communication.

Tipo: Máster.

Universidad: Universidad de Barcelona.

Fecha: 23/07/2020.

Director: José Antonio Del Río Fernández.

Autor: Laura Llaó Hierro.

Título: Study of the cellular prion protein and related epigenetic marks as preclinical biomarkers of Alzheimer's disease.

Tipo: Máster.

Universidad: Universidad de Barcelona.

Fecha: 15/07/2020.

Director: José Antonio Del Río Fernández.



206 MANUEL RODRÍGUEZ DÍAZ

Departamento de Fisiología,
Facultad de Medicina
Universidad de La Laguna
La Laguna
Tél.: 922 319 361
Fax: 922 319 397
Email: mrdiaz@ull.es



Investigador principal

Rodríguez Díaz, Manuel

Equipo de investigación

González Hernández, Tomás. DOCTOR.

Montón Álvarez, Fernando. DOCTOR.

Morales Pérez, Ingrid. DOCTOR.

Rodríguez Sabaté, Clara. LICENCIADO.

Sabaté Bel, Magdalena. DOCTOR.

Sánchez Fernández, Alberto. LICENCIADO.



Resumen

Durante el año 2020 hemos ampliado nuestros estudios sobre la conectividad funcional de los ganglios basales del cerebro humano normal, procediéndose a evaluar los cambios de conectividad generados por la enfermedad de Parkinson. Previamente habíamos estudiado los ganglios basales mediante distintas técnicas de correlación de la señal BOLD de la fMRI. Las técnicas de correlación presentan limitaciones significativas, ya que asumen "normalidad" en las interacciones y una "relación lineal" entre ganglios basales que no son realistas (en estudios previos habíamos demostrado actividad no-lineal en centros como la sustancia negra). Además, la correlación solo permite evaluar la relación entre dos centros a la vez, y los ganglios basales presentan múltiples interacciones simultáneas que no pueden ser evaluadas adecuadamente con estas técnicas. Por ello desarrollamos nuevos procedimientos de estudio basados en el Análisis de Correspondencia Múltiple, procedimientos que pueden ser utilizados para el estudio de múltiples interacciones no-lineales. Con estas técnicas identificamos hasta siete agrupamientos funcionales en el circuito motor cortico-subcortical de los ganglios basales, agrupamientos que presentaron importantes modificaciones en los cerebros parkinsonianos. No obstante, el Análisis de Correspondencia Múltiple también presenta limitaciones, ya que no ofrecen la posibilidad de realizar contrastes estadísticos de los resultados (circunstancia que comparte con otras técnicas como el Análisis de Componentes Independientes), y solo puede identificar un número limitado de agrupamientos funcionales (7 agrupamientos en nuestro estudio). Por ello hemos desarrollado una nueva técnica (Método de Covarianza Múltiple) que nos ha permitido identificar más de 25 asociaciones funcionales entre los ganglios basales y determinar el efecto de la enfermedad de Parkinson en dichas asociaciones. Este método puede trabajar con inte-

racciones múltiples no lineales y no estacionarias y hacer contrastes estadísticos entre los grupos de sujetos en estudio, permitiendo además evaluar la dinámica temporal de los ganglios basales con una resolución no aportada por ningún otro procedimiento. En los últimos estudios hemos introducido nuevas técnicas para el estudio de la "causalidad" en la actividad de los ganglios basales a partir de registros de neuroimagen en humanos. Son técnicas que han sido desarrolladas recientemente para el estudio de los sistemas complejos que influyen en la evolución climática. Con estos métodos hemos evaluado las relaciones causales entre los principales centros del circuito motor cortico-subcortical de los ganglios basales durante la realización de distintas tareas, así como la conectividad de distintos núcleos talámicos con los principales núcleos de este circuito motor.



Palabras clave

Ganglios basales, astrocitos, vulnerabilidad dopaminérgica, neuroinflamación, neuroimagen funcional.



Publicaciones 2020

Rodriguez-Sabate C, Morales I, Puertas-Avedaño R, Rodriguez M. The dynamic of basal ganglia activity with a multiple covariance method: influences of Parkinson's disease. *Brain communications*. 2020;2(1):fcz044. PMID: 32954313.

Morales I, Sanchez A, Puertas-Avedaño R, Rodriguez-Sabate C, Perez-Barreto A, Rodriguez M. Neuroglial transmitophagy and Parkinson's disease. *Glia*. 2020;68(11):2277-2299. PMID: 32415886.



207 EDUARD TOLOSA SARRÓ

Institut de Neurociències.
Unitat de Parkinson i Trastorns Anormals
del Moviment.
c/ Villarroel 171, esc 8 – 4 planta
08036 – Barcelona. España.
Tel: +34 932 275 785 · Fax: +34 932 275 783
E-mail: etolosa@clinic.ub.es



Investigador principal

Tolosa Sarró, Eduardo

Equipo de investigación

Compta Hirnyj, Yaroslau. DOCTOR.

Ezquerria Trabalón, Mario. DOCTOR.

Fernández Santiago, Rubén. DOCTOR.

Gaig Ventura, Carlos. DOCTOR.

Garrido Pla, Alicia. DOCTOR.

Iranzo de Riquer, Alejandro. DOCTOR.

Junqué Plaja, Carmen. DOCTOR.

Maragall Moreno, Laura. AUXILIAR ADMINISTRATIVO.

Martí Doménech, María José. DOCTOR.

Navarro Otano, Judith. LICENCIADO.

Simonet Hernández, Cristina. LICENCIADO.

Valldeoriola Serra, Francesc. DOCTOR.

Vilas Rolán, Dolores. LICENCIADO.



Resumen

En 2020 hemos continuado varias líneas de investigación entre las que destacamos los aspectos clínicos, biológicos y de neuroimagen de la enfermedad de Parkinson idiopática y genética, los parkinsonismos atípicos y el trastorno de conducta de sueño REM idiopático como marcador temprano de sinucleinopatías. Utilizando tejidos humanos, modelos celulares y animales, hemos encontrado que el factor de transcripción C/EBP δ es un importante represor de la expresión de α -sinucleína y sugiere que niveles reducidos de C/EBP δ podrían ser un factor de riesgo en la enfermedad de Parkinson (EP) (Valente et al. Cell Death Differ 2020). También hemos encontrado alteraciones en el metabolismo de la glucosa en la enfermedad de Parkinson, sugiriendo una posible relación entre la diabetes y la EP (Sánchez-Gómez et al. Parkinsonism Relat Disord 2020). En el parkinson genético (LRRK2) hemos estudiado la frecuencia y relevancia funcional de la hiposmia (Vilas et al, J Parkinson Dis 2020) y en colaboración con el grupo del Dr. Pavese hemos observado la presencia de alteración nigroestriatal y neuroinflamación (activación microglial) en sujetos asintomáticos con mutación LRRK2 (Stokholm et al. J Neurol 2020). Hemos profundizado en estudios que sugieren que el trastorno de conducta del sueño REM idiopático constituye la fase prodrómica de las sinucleinopatías, mostrando que estos pacientes presentan 1) una denervación colinérgica de la corteza (Stokholm et al. Eur J Neurol 2020, Staer et al. Parkinsonism Related Disorders 2020), 2) una alteración

de la sustancia gris cortical (Campabadal et al. Neuroimag Clin 2020), 3) una alteración de la conectividad posterior funcional (Campabadal et al, Neuroimag Clin 2020), 4) un predominio de deficit dopaminérgico nigrostriatal en el hemisferio izquierdo en pacientes diestros (Iranzo et al, Neurology 2020), no observada en controles sanos que también son diestros (Garrido et al, Movement Disorders 2020), y 5) el valor de la hiposmia que permite identificar los pacientes con más riesgo a corto plazo de fenocconvertir en una sinucleinopatía (Marrero-González et al, J Neurol 2020), pero no a que tipo de ellas (Stefani et al. Sleep 2020). En parkinsonismos atípicos, y en el ámbito de la parálisis supranuclear progresiva (PSP) se ha seguido la línea propia de investigación con la descripción de los síntomas prediagnósticos de la PSP (Painous et al. Parkinsonism Relat Disord). En paralelo se ha mantenido la colaboración con el consorcio internacional de PSP (MDS endorsed PSP study group) con sendas publicaciones de un videotutorial para la aplicación de los nuevos criterios diagnósticos de PSP (Iankova et al. Parkinsonism Relat Disord. 2020), copatología en PSP (Jecmenica et al. Mov Disord. 2020), distribución de la patología tau en PSP (Kovacs et al. Acta Neuropathol. 2020). y validación de criterios en las 4R-taupatías (Respondek et al. Mov Disord. 2020). Se ha proseguido el trabajo de implantación de la técnica de RT-QulC de alfa-sinucleína y la colaboración con el equipo del Dr B Caughey para la RT-QulC de 4r-tau como parte del proyecto FIS PI17/00096 (PI: Y Compta), Se nos ha concedido un proyecto Marató de TV3 para la creación de un registro y biorrepositorio en PSP además de un programa de educación terapéutica en esta enfermedad (REG. 66 / 148 202009; PI: Y Compta). En el área de la atrofia multisistémica (AMS), hemos estudiado y encontrado alteraciones de expresión génica en suero y células sanguíneas (Pérez-Soriano et al. Mov Disord 2020; Pérez-Soriano et al. Sci Rep 2020) y se ha continuado el proyecto sobre el programa de educación terapéutica para pacientes y cuidadores (Proyecto PERIS SLT008/18/00191; PI: A Cámara). Así mismo hemos colaborado en diversos trabajos nacionales e internacionales en el ámbito de las enfermedades raras que cursan con trastornos del movimiento (Painous et al. Eur J Neurol 2020; Vanegas et al Parkinsonism Relat Disord. 2020; Klops-tock et al Mov Disord. 2020).



Palabras clave

Parkinson prodrómico; RBD, LRRK2; biomarcadores, neuroimagen, atrofia multisistémica, parálisis supranuclear progresiva.



Publicaciones 2020

Diez-Fairen M, Houle G, Ortega-Cubero S, Bandres-Ciga S, Alvarez I, Carcel M et al. Exome-wide rare variant analysis in familial essential tremor. *Parkinsonism & related disorders*. 2021;82:109-116. ePub 2020. PMID: 33279834.

Pérez-Soriano A, Martí MJ. Mini-Review: The MSA transcriptome. *Neuroscience letters*. 2021;743:135586. ePub 2020. PMID: 33352281.

Inguanzo A, Sala-Llonch R, Segura B, Erostarbe H, Abos A, Campabadal A et al. Hierarchical cluster analysis of multimodal imaging data identifies brain atrophy and cognitive patterns in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*. 2021;82:16-23. ePub 2020. PMID: 33227683.

Muñoz-Lopetegi A, Berenguer J, Iranzo A, Serradell M, Pujol T, Gaig C et al. Magnetic resonance imaging abnormalities as a marker of multiple system atrophy in isolated rapid eye movement sleep behavior disorder. *Sleep*. 2021;44(1). ePub 2020. PMID: 32978947.

Bodro M, Compta Y, Sánchez-Valle R. Presentations and mechanisms of CNS disorders related to COVID-19.

- Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation. 2021;8(1). ePub 2020. PMID: 33310765.
- Brown EE, Blauwendraat C, Trinh J, Rizig M, Nalls MA, Leveille E et al. Analysis of DNM3 and VAMP4 as genetic modifiers of LRRK2 Parkinson's disease. *Neurobiology of aging*. 2021;97:148.e17-148.e24. ePub 2020. PMID: 32873436.
- Iranzo A. Sleep and neurological autoimmune diseases. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2020;45(1):129-140. PMID: 31302665.
- Simonet C, Tolosa E, Camara A, Valldeoriola F. Emergencies and critical issues in Parkinson's disease. *Practical neurology*. 2020;20(1):15-25. PMID: 31427383.
- Iwaki H, Blauwendraat C, Makarious MB, Bandrés-Ciga S, Leonard HL, Gibbs JR et al. Penetrance of Parkinson's Disease in LRRK2 p.G2019S Carriers Is Modified by a Polygenic Risk Score. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2020. PMID: 31958187.
- Guelfi S, D'Sa K, Botía JA, Vandrovцова J, Reynolds RH, Zhang D et al. Regulatory sites for splicing in human basal ganglia are enriched for disease-relevant information. *Nature communications*. 2020;11(1):1041. PMID: 32098967.
- Tolosa E, Vila M, Klein C, Rascol O. LRRK2 in Parkinson disease: challenges of clinical trials. *Nature reviews. Neurology*. 2020;16(2):97-107. PMID: 31980808.
- Grau-Rivera O, Operto G, Falcón C, Sánchez-Benavides G, Cacciaglia R, Brugulat-Serrat A et al. Association between insomnia and cognitive performance, gray matter volume, and white matter microstructure in cognitively unimpaired adults. *Alzheimer's research & therapy*. 2020;12(1):4. PMID: 31907066.
- Pagonabarraga J, Arbelo JM, Grandas F, Luquin MR, Martínez Martín P, Rodríguez-Oroz MC et al. A Spanish Consensus on the Use of Safinamide for Parkinson's Disease in Clinical Practice. *Brain sciences*. 2020;10(3). PMID: 32197462.
- Iranzo A, Santamaría J. Did inspector Kurt Wallander develop dementia with Lewy bodies?. *Sleep medicine*. 2020;78:36-37. PMID: 33373931.
- Pérez-Soriano A, Bravo P, Soto M, Infante J, Fernández M, Valldeoriola F et al. MicroRNA Deregulation in Blood Serum Identifies Multiple System Atrophy Altered Pathways. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2020;35(10):1873-1879. PMID: 32687224.
- Santos-García D, de Deus Fonticoba T, Suárez Castro E, Aneiros Díaz A, McAfee D, Catalán MJ et al. Non-motor symptom burden is strongly correlated to motor complications in patients with Parkinson's disease. *European journal of neurology*. 2020;27(7):1210-1223. PMID: 32181979.
- Mayà-Casalprim G, Ortiz J, Tercero A, Reyes D, Iranzo Á, Santamaria J et al. Cervical spinal cord injury by a low-impact trauma as an unnoticed cause of cardiorespiratory arrest. *European heart journal. Case reports*. 2020;4(2):1-6. PMID: 32352051.
- Campabadal A, Inguanzo A, Segura B, Abos A, Uribe C, Bargallo N et al. Cortical gray matter progression in idiopathic REM sleep behavior disorder and its relation to cognitive decline. *NeuroImage. Clinical*. 2020;28:102421. PMID: 32957013.
- Pérez-Soriano A, Arnal Segura M, Botta-Orfila T, Giraldo D, Fernández M, Compta Y et al. Transcriptomic differences in MSA clinical variants. *Scientific reports*. 2020;10(1):10310. PMID: 32587362.
- Sánchez-Gómez A, Alcarraz-Vizán G, Fernández M, Fernández-Santiago R, Ezquerra M, Cámara A et al. Peripheral insulin and amylin levels in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*. 2020;79:91-96. PMID: 32911247.
- Painous C, Martí MJ, Simonet C, Garrido A, Valldeoriola F, Muñoz E et al. Prediagnostic motor and non-motor symptoms in progressive supranuclear palsy: The step-back PSP study. *Parkinsonism & related disorders*. 2020;74:67-73. PMID: 32536421.
- Respondek G, Compta Y. Primary progressive apraxia of speech: A further piece in the progressive supra-

nuclear/corticobasal degeneration spectrum jigsaw.Parkinsonism & related disorders. 2020;81:219-220. PMID: 33229208.

Rodríguez-Vázquez A, Vicente-Pascual M, Mayà-Casalprim G, Valldeoriola F. Neuroimaging in hypoglycaemic encephalopathy diagnosis and prognosis: A case report.Neurologia (Barcelona, Spain). 2020;35(2):131-132. PMID: 29338937.

Mayà-Casalprim G, Matos N, Reyes D, Amaro S, Gaig C, Iranzo-De Riquer A et al. [Focal epileptic seizures mimicking a stroke: neuroimaging and electroencephalographic correlations].Revista de neurologia. 2020;70(1):33. PMID: 31845754.

Iranzo A, Stefani A, Niñerola-Baizan A, Stokner H, Serradell M, Vilas D et al. Left-hemispheric predominance of nigrostriatal deficit in isolated REM sleep behavior disorder.Neurology. 2020;94(15):e1605-e1613. PMID: 32161031.

Garrido A, Iranzo A, Stefani A, Serradell M, Muñoz-Lopetegi A, Marrero P et al. Lack of Asymmetry of Nigrostriatal Dopaminergic Function in Healthy Subjects.Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society. 2020;35(6):1072-1076. PMID: 32141653.

Compta Y, Revesz T. Neuropathological and Biomarker Findings in Parkinson's Disease and Alzheimer's Disease: From Protein Aggregates to Synaptic Dysfunction.Journal of Parkinson's disease. 2020. PMID: 33325398.

Vilas D, Tolosa E, Quintana M, Pont-Sunyer C, Santos M, Casellas A et al. Olfaction in LRRK2 Linked Parkinson's Disease: Is It Different from Idiopathic Parkinson's Disease?. Journal of Parkinson's disease. 2020;10(3):951-958. PMID: 32310189.

Iranzo A, Marrero-González P, Serradell M, Gaig C, Santamaria J, Vilaseca I. Significance of hyposmia in isolated REM sleep behavior disorder.Journal of neurology. 2020. PMID: 32968939.

Bodro M, Llansó L, Esteller D, Doncel-Moriano A, Mesa A, Rodríguez A et al. Increased CSF levels of IL-1 , IL-6, and ACE in SARS-CoV-2-associated encephalitis.Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation. 2020;7(5). PMID: 32611761.

Silva C, Iranzo A, Maya G, Serradell M, Muñoz-Lopetegi A, Marrero-González P et al. Stridor during sleep: description of 81 consecutive cases diagnosed in a tertiary sleep disorders center.Sleep. 2020. PMID: 32954431.

Marrero-González P, Iranzo A, Bedoya D, Serradell M, Niñerola-Baizán A, Perissinotti A et al. Prodromal Parkinson disease in patients with idiopathic hyposmia.Journal of neurology. 2020;267(12):3673-3682. PMID: 32676768.

Carbayo Á, Sarto J, Santana D, Compta Y, Urra X. Hemichorea as Presentation of Acute Cortical Ischemic Stroke. Case Series and Review of the Literature.Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association. 2020;29(10):105150. PMID: 32912504.

Chahine LM, Brumm MC, Caspell-Garcia C, Oertel W, Mollenhauer B, Amara A et al. Dopamine transporter imaging predicts clinically-defined α -synucleinopathy in REM sleep behavior disorder.Annals of clinical and translational neurology. 2020. PMID: 33321002.

Penadés R, Segura B, Inguanzo A, García-Rizo C, Catalán R, Masana G et al. Cognitive remediation and brain connectivity: A resting-state fMRI study in patients with schizophrenia.Psychiatry research. Neuroimaging. 2020;303:111140. PMID: 32693320.

Pellecchia MT, Stankovic I, Fanciulli A, Krismer F, Meissner WG, Palma JA et al. Can Autonomic Testing and Imaging Contribute to the Early Diagnosis of Multiple System Atrophy? A Systematic Review and Recommendations by the Movement Disorder Society Multiple System Atrophy Study Group.Movement disorders clinical practice. 2020;7(7):750-762. PMID: 33043073.

Uribe C, Junque C, Gómez-Gil E, Abos A, Mueller SC, Guillamon A. Data for functional MRI connectivity in transgender people with gender incongruence and cisgender individuals.Data in brief.

2020;31:105691. PMID: 32490070.

Grasby KL, Jahanshad N, Painter JN, Colodro-Conde L, Bralten J, Hibar DP et al. The genetic architecture of the human cerebral cortex. *Science (New York, N.Y.)*. 2020;367(6484). PMID: 32193296.

Simuni T, Uribe L, Cho HR, Caspell-Garcia C, Coffey CS, Siderowf A et al. Clinical and dopamine transporter imaging characteristics of non-manifest LRRK2 and GBA mutation carriers in the Parkinson's Progression Markers Initiative (PPMI): a cross-sectional study. *The Lancet. Neurology*. 2020;19(1):71-80. PMID: 31678032.

Kovacs GG, Lukic MJ, Irwin DJ, Arzberger T, Respondek G, Lee EB et al. Distribution patterns of tau pathology in progressive supranuclear palsy. *Acta neuropathologica*. 2020;140(2):99-119. PMID: 32383020.

Lammers GJ, Bassetti CLA, Dolenc-Groselj L, Jennum PJ, Kallweit U, Khatami R et al. Diagnosis of central disorders of hypersomnolence: A reappraisal by European experts. *Sleep medicine reviews*. 2020;52:101306. PMID: 32311642.

Núñez C, Callén A, Lombardini F, Compta Y, Stephan-Otto C. Different Cortical Gyrification Patterns in Alzheimer's Disease and Impact on Memory Performance. *Annals of neurology*. 2020;88(1):67-80. PMID: 32277502.

Landa J, Plagumà J, Saiz A, Antonell A, Dalmau J, Graus F et al. Effects of IgLON5 Antibodies on Neuronal Cytoskeleton: A Link between Autoimmunity and Neurodegeneration. *Annals of neurology*. 2020;88(5):1023-1027. PMID: 32740999.

Simuni T, Brumm MC, Uribe L, Caspell-Garcia C, Coffey CS, Siderowf A et al. Clinical and Dopamine Transporter Imaging Characteristics of Leucine Rich Repeat Kinase 2 (LRRK2) and Glucosylceramidase Beta (GBA) Parkinson's Disease Participants in the Parkinson's Progression Markers Initiative: A Cross-Sectional Study. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2020;35(5):833-844. PMID: 32073681.

Grimm MJ, Respondek G, Stamelou M, Arzberger T, Ferguson L, Gelpi E et al. Clinical Conditions "Suggestive of Progressive Supranuclear Palsy"-Diagnostic Performance. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2020;35(12):2301-2313. PMID: 32914550.

Jecmenica Lukic M, Kurz C, Respondek G, Grau-Rivera O, Compta Y, Gelpi E et al. Copathology in Progressive Supranuclear Palsy: Does It Matter?. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2020;35(6):984-993. PMID: 32125724.

Klopstock T, Videnovic A, Bischoff AT, Bonnet C, Cif L, Comella C et al. Fosmetpantotenate Randomized Controlled Trial in Pantothenate Kinase-Associated Neurodegeneration. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2020. PMID: 33200489.

San Luciano M, Tanner CM, Meng C, Marras C, Goldman SM, Lang AE et al. Nonsteroidal Anti-inflammatory Use and LRRK2 Parkinson's Disease Penetrance. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2020;35(10):1755-1764. PMID: 32662532.

Piot I, Schweyer K, Respondek G, Stamelou M, Sckopke P, Schenk T et al. The Progressive Supranuclear Palsy Clinical Deficits Scale. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2020;35(4):650-661. PMID: 31951049.

Orme T, Hernandez D, Ross OA, Kun-Rodrigues C, Darwent L, Shepherd CE et al. Analysis of neurodegenerative disease-causing genes in dementia with Lewy bodies. *Acta neuropathologica communications*. 2020;8(1):5. PMID: 31996268.

Uribe C, Junque C, Gómez-Gil E, Abos A, Mueller SC, Guillamon A. Brain network interactions in transgender individuals with gender incongruence. *NeuroImage*. 2020;211:116613. PMID: 32057995.

Juárez-Flores DL, Ezquerro M, González-Casacuberta I, Ormazabal A, Morén C, Tolosa E et al. Disrupted Mitochondrial and Metabolic Plasticity Underlie Comorbidity between Age-Related and Degenerative Disorders as Parkinson Disease and Type 2 Diabetes Mellitus. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*. 2020;9(11). PMID: 33143119.

- Zhang Z, Gool J, Fronczek R, Dauvilliers Y, Bassetti CLA, Mayer G et al. New 2013 incidence peak in childhood narcolepsy: more than vaccination?. *Sleep*. 2020. PMID: 32909046.
- Stefani A, Ferini-Strambi L, Postuma RB, Videnovic A, Högl B, Wenning GK et al. Olfaction in patients with isolated REM sleep behavior disorder who eventually develop multiple system atrophy. *Sleep*. 2020;43(4). PMID: 31919509.
- Painous C, van Os NJH, Delamarre A, Michailoviene I, Marti MJ, van de Warrenburg BP et al. Management of rare movement disorders in Europe: outcome of surveys of the European Reference Network for Rare Neurological Diseases. *European journal of neurology*. 2020;27(8):1493-1500. PMID: 32386078.
- Gersel Stokholm M, Garrido A, Tolosa E, Serradell M, Iranzo A, Østergaard K et al. Imaging dopamine function and microglia in asymptomatic LRRK2 mutation carriers. *Journal of neurology*. 2020;267(8):2296-2300. PMID: 32318850.
- Stær K, Iranzo A, Stokholm MG, Østergaard K, Serradell M, Otto M et al. Cortical cholinergic dysfunction correlates with microglial activation in the substantia innominata in REM sleep behavior disorder. *Parkinsonism & related disorders*. 2020;81:89-93. PMID: 33099132.
- Vanegas MI, Marcé-Grau A, Martí-Sánchez L, Mellid S, Baide-Mairena H, Correa-Vela M et al. Delineating the motor phenotype of SGCE-myoclonus dystonia syndrome. *Parkinsonism & related disorders*. 2020;80:165-174. PMID: 33022436.
- Iankova V, Respondek G, Saranza G, Painous C, Cámara A, Compta Y et al. Video-tutorial for the Movement Disorder Society criteria for progressive supranuclear palsy. *Parkinsonism & related disorders*. 2020;78:200-203. PMID: 32988736.
- Alcalay RN, Wolf P, Chiang MSR, Helesicova K, Zhang XK, Merchant K et al. Longitudinal Measurements of Glucocerebrosidase activity in Parkinson's patients. *Annals of clinical and translational neurology*. 2020;7(10):1816-1830. PMID: 32888397.
- Montori-Palacín E, Ramon J, Insa M, Prieto-González S, Carrasco-Miserachs I, Vidal-Serra RX et al. Quick diagnosis units: predictors of time to diagnosis and costs. *Medicine*. 2020;99(30):e21241. PMID: 32791698.
- Aldecoa I, Archilla I, Herrero L, Garcia F, Torres B, Gaig C et al. Measles inclusion body encephalitis. *Clinical neuropathology*. 2020;39(4):148-151. PMID: 32507126.



Proyectos de investigación 2020

Código: PI17/00936.

Título: Estudio de biomarcadores motores, genéticos y de imagen en la enfermedad de Parkinson prodrómica asociada a la mutación G2019S de LRRK2.

Investigador Principal: Jon Infante Ceberio.

Colaboración CIBERNED: Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 601 - Infante Ceberio, Jon; 207 - Tolosa Sarró, Eduardo; 109 - Vila Bover, Miquel.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Instituto de Salud Carlos III.

Financiación: 53240 €. · **Duración:** 2018-2020.

Código: 2017 SGR 1502 (AGAUR).

Título: 2017 SGR 1502 (AGAUR).

Investigador Principal: Maria José Martí Domènech.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 207 - Tolosa Sarró, Eduardo.

Tipo: Autonómico.

Agencia Financiadora: Generalitat de Catalunya.

Financiación: 35200 €. · **Duración:** 2018-2020.

Código: PI17/00096.

Título: Amplificación de autoagregación de alfa-sinucleína y 4R-tau en tejido cerebral y líquido cerebrospinal mediante RTQuIC como.

Investigador Principal: Yaroslau Compta Hirnyj / Maria José Marti Domenech.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 207 - Tolosa Sarró, Eduardo.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Instituto de Salud Carlos III.

Financiación: 90900 €. · **Duración:** 2018-2021.

Código: EudraCT 2015 003679-31.

Título: FAIR-PARK-II A multicentre, parallel group, randomized, placebo-controlled trial of deferiprone (DFP) 15 mg/kg BID.

Investigador Principal: Yaroslau Compta Hirnyj.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 207 - Tolosa Sarró, Eduardo.

Tipo: Europeo.

Agencia Financiadora: Comision Europea.

Financiación: 282452 €. · **Duración:** 2016-2021.

Código: CP041639 (interno).

Título: The Parkinson's Progression Markers Initiative (PPMI).

Investigador Principal: Eduardo Tolosa.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 207 - Tolosa Sarró, Eduardo.

Tipo: Internacional.

Agencia Financiadora: Michael J. Fox Foundation.

Financiación: 2500000 €. · **Duración:** 2013-2023.



108

CARLOS
VICARIO ABEJÓN

CSIC
Avenida Doctor Arce 37
28002 Madrid
Tél.: 915 854 721
Fax: 915 854 754
email: cvicario@cajal.csic.es



Investigador principal

Vicario Abejón, Carlos

Equipo de investigación

Crespo Galán, Inmaculada. DOCTOR.

Defterali, Cagla. LICENCIADO.

Díaz Guerra, Eva. DOCTOR.

Fernández Rodríguez, Pablo. OTROS.

Nieto Estévez, Vanesa. DOCTOR.

Oueslati Morales, Carlos Omar. LICENCIADO.

Román Alonso, María José. LICENCIADO.

Vecino Pérez, Rebeca. DOCTOR.



Resumen

1. Con la publicación del siguiente artículo en el año 2020 (junto con los publicados en 2019), nuestro Grupo ha alcanzado un hito al haber producido por reprogramación celular, 14 líneas de iPSCs y, a continuación, difundido a la comunidad científica. De hecho, somos de los grupos que más líneas de iPSCs han depositado en el BNLC-ISCI. Rodríguez-Traver* E, Díaz-Guerra E*,..., Vicario C. (2020). Stem Cell Research 42: 101663 (pp. 1-6). doi.org/10.1016/j.scr.2019.101663. PMID: 31794941.

2. Durante el 2020 escribimos y enviamos a publicar 2 artículos liderados por mi grupo, más un tercero en colaboración con el consorcio europeo ADAPTED, que han sido aceptados y publicados en los primeros meses de 2021: 1) Nieto-Estévez V,..., Vicario C. Cell Mol Neurobiol. 2021 Jan 4. doi: 10.1007/s10571-020-01030-x. PMID: 33392918. 2) De: Stem Cells A: cvicario@cajal.csic.es. Cc: annmurphy@alphamedpress.com. Asunto: Manuscript Accepted SC-20-0201.R2. Fecha: miércoles, 21 de abril de 2021 2:26:06. Manuscript ID: SC-20-0201.R2: "Neural stem cells in the adult olfactory bulb core generate mature neurons in vivo". Dear Dr. Vicario-Abejón, We are pleased to inform you that your manuscript has been accepted for publication in STEM CELLS. Sincerely, Jan A. Nolte, Editor-in-Chief. 3) Schmid B, Holst B, Clausen C, Bah-nassawy L, Reinhardt P, Bakker MHM, Díaz-Guerra E, Vicario C,..., Cabrera-Socorro A. Generation of a set of isogenic iPSC lines carrying all APOE genetic variants (E2/E3/E4) and knock-out for the study of APOE biology in health and disease. Stem Cell Res. 2021 Apr; 52:102180. doi:10.1016/j.scr.2021.102180. Epub 2021 Feb 2. PMID: 33556820.

3. Hemos avanzado, todo lo que ha sido posible, en nuestro trabajo colaborativo con el grupo del Dr. Eduardo Soriano dentro del proyecto "Regulación de la respuesta microglial y eliminación de A β por reelina en la enfermedad de Alzheimer" (Referencia: PI2019/09-4). Hemos probado la actividad de la Reelina en neuronas hipocampales humanas obtenidas en mi laboratorio por diferenciación de iPSCs. Tras la incorporación de una investigadora postdoctoral a nuestro grupo a finales de julio (no pudo incorporarse antes debido a la situación de confinamiento), retomamos el plan de trabajo. Así, hemos finalizado la adaptación de cuatro de nuestras líneas de iPSCs, previamente cultivadas sobre fibroblastos embrionarios de ratón (MEFs), a un protocolo por el que dichas células se crecen sobre vitronectina, lo que facilita el trabajo y minimiza la exposición de las iPSCs humanas a componentes animales.

4. Asimismo, hemos avanzado estudiando los efectos del Alzheimer esporádico y, específicamente, de los alelos del gen APOE en astrocitos y neuronas generados por diferenciación de nuestras iPSCs y de las iPSCs isogénicas del consorcio europeo ADAPTED en el que participamos. El avance ha sido destacable en el análisis de la respuesta inflamatoria y la captación de glutamato por astrocitos, y de la liberación de glutamato, de péptidos Abeta y Tau/P-Tau por neuronas.

5. Respecto al proyecto de los efectos de las mutaciones N370S y L444P en el gen GBA1 sobre neuronas dopaminérgicas derivadas de células iPS de enfermos de Parkinson, nos hemos centrado en a) el análisis de la ultra-estructura celular, b) el análisis de la morfología neuronal y c) el estudio de la distribución de alfa-sinucleína en el cuerpo y denritas neuronales. Para ello, hemos colaborado con el Dr. Carlos Crespo (experto en microscopía electrónica de la Universidad de Valencia). Estamos preparando el artículo correspondiente.



Palabras clave

iPSCs, neuronas, astrocitos, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, neurogénesis adulta.



Publicaciones 2020

Nieto-Estévez V, Defterali Ç, Vicario C. Distinct Effects of BDNF and NT-3 on the Dendrites and Presynaptic Boutons of Developing Olfactory Bulb GABAergic Interneurons In Vitro. Cellular and molecular neurobiology. 2021; 1-19. ePub 2020. PMID: 33392918.



Proyectos de investigación 2020

Código: 2019/04.

Título: Regulación de la respuesta microglial y eliminación de AB por Reelina.

Investigador Principal: Eduardo Soriano García.

Colaboración CIBERNED: Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 408 - Soriano García, Eduardo.

Tipo: Intramural.

Agencia Financiadora: CIBERNED.

Financiación: 56000 €. · **Duración:** 2020-2021.

Código: CIVP18A394.

Título: Efecto de las mutaciones del gen glucocerebrosidasa-1 en neuronas derivadas de células iPS de enfermos de Parkinson. Rescate del fenotipo y trasplante celular.

Investigador Principal: Carlos Vicario Abejon.

Colaboración CIBERNED: Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 204 - Moratalla Villalba, Rosario;108 - Vicario Abejón, Carlos.

Tipo: Privado.

Agencia Financiadora: Fundación Ramón Areces.

Financiación: 120000 €. · **Duración:** 2017-2020.

Código: 115975-2.

Título: Alzheimer´s Disease Apolipoprotein Pathology for Treatment Elucidation and Development.

Investigador Principal: Carlos Vicario Abejon.

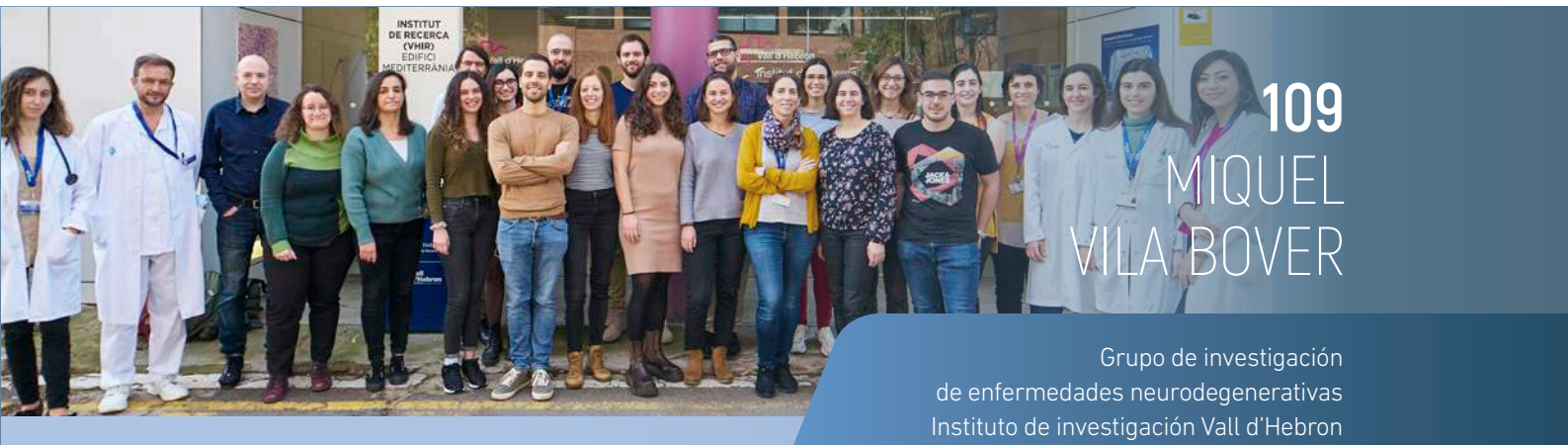
Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 108 - Vicario Abejón, Carlos.

Tipo: Europeo.

Agencia Financiadora: Comision Europea.

Financiación: 307010 €. · **Duración:** 2016-2020.



109
MIQUEL
VILA BOVER

Grupo de investigación
de enfermedades neurodegenerativas
Instituto de investigación Vall d'Hebron
Edificio Mediterráneo, Primera planta, Lab. 102
Pg. Vall d'Hebron, 119-129 · 08035 Barcelona
Tel. 34-93-489-4543 · Fax 34-93-489-4015
E-mail: miquel.vila@vhir.org
www.vilalab.org



Investigador principal

Vila Bover, Miquel

Equipo de investigación

Bove Badell, Jordi. DOCTOR.

Cuadros Arasa, Thais. DOCTOR.

De Fabregues-Boixar Nebot, Oriol. DOCTOR.

Franco Iborra, Sandra. LICENCIADO.

Galiano Landeira, Jordi. OTROS.

Guillard Sirieix, Camille Alice. GRADUADO.

Laguna Tuset, Ariadna. DOCTOR.

Martinez Vicente, Marta. DOCTOR.

Nicolau Vera, Alba. GRADUADO.

Parent, Annabelle Suzanne Chantal. TÉCNICO.

Peñuelas Peñarroya, Nuria. OTROS.

Perier, Celine. DOCTOR.

Romero Giménez, Jordi. LICENCIADO.

Torra i Talavera, Albert. LICENCIADO.



Resumen

Durante el año 2020 hemos descrito que existe una infiltración precoz de linfocitos T citotóxicos en el cerebro de pacientes con enfermedad de Parkinson que empieza en fases pre-sintomáticas de la enfermedad, precediendo incluso la formación de agregados de alfa-sinucleína, y que podría contribuir a la muerte neuronal y a la propagación de la sinucleinopatía en esta enfermedad (Galiano et al, Brain). También hemos desarrollado y validado una metodología de UPLC-MS/MS para medir metabolitos de la dopamina y sus especies intermedias oxidativas en cerebro que nos permitirá estudiar en detalle el proceso de producción de neuromelanina que ocurre con el envejecimiento y que aumenta la susceptibilidad de las neuronas a desarrollar Parkinson con la edad (Gonzalez-Sepulveda et al, ACS Chemical Neuroscience). También hemos participado en el desarrollo de herramientas terapéuticas no invasivas, mediante la administración intranasal de oligonucleótidos modificados, para reducir los niveles de alfa-sinucleína en cerebro selectivamente en el tipo de neuronas afectadas en la enfermedad de Parkinson (Alarcón-Arís et al, EBiomedicine). Asimismo, hemos contribuido a identificar mecanismos de propagación de la alfa-sinucleína entre el cerebro y la periferia (Arotcarena et al. Brain) y describir distintas propiedades patológicas de la alfa-sinucleína presente en los cuerpos de Lewy de pacientes (Bourdenx et al., Science Advances).



Palabras clave

Enfermedad de Parkinson, linfocitos T, neuroinflamación, alfa-sinucleína.



Publicaciones 2020

Tolosa E, Vila M, Klein C, Rascol O. LRRK2 in Parkinson disease: challenges of clinical trials. *Nature reviews. Neurology.* 2020;16(2):97-107. PMID: 31980808.

Galiano-Landeira J, Torra A, Vila M, Bové J. CD8 T cell nigral infiltration precedes synucleinopathy in early stages of Parkinson's disease. *Brain : a journal of neurology.* 2020;143(12):3717-3733. PMID: 33118032.

Plaza-Zabala A, Montpeyo M, Sebastian D, Franco-Iborra S, Vila M, Martinez-Vicente M. Mutant HTT (huntingtin) impairs mitophagy in a cellular model of Huntington disease. *Autophagy.* 2020;:1-18. PMID: 32093570.

Arotcarena ML, Dovero S, Prigent A, Bourdenx M, Camus S, Porras G et al. Bidirectional gut-to-brain and brain-to-gut propagation of synucleinopathy in non-human primates. *Brain : a journal of neurology.* 2020;143(5):1462-1475. PMID: 32380543.

Bengoia-Vergniory N, Faggiani E, Ramos-Gonzalez P, Kirkiz E, Connor-Robson N, Brown LV et al. CLR01 protects dopaminergic neurons in vitro and in mouse models of Parkinson's disease. *Nature communications.* 2020;11(1):4885. PMID: 32985503.

Vanegas MI, Marcé-Grau A, Martí-Sánchez L, Mellid S, Baide-Mairena H, Correa-Vela M et al. Delineating the motor phenotype of SGCE-myoclonus dystonia syndrome. *Parkinsonism & related disorders.* 2020;80:165-174. PMID: 33022436.

Santos-García D, De Deus FT, Cores BC, Valdés AL, Suárez CE, Aneiros Á et al. Mood in Parkinson's disease: From early- to late-stage disease. *International journal of geriatric psychiatry.* 2020. PMID: 33169885.

Larramona-Arcas R, González-Arias C, Perea G, Gutiérrez A, Vitorica J, García-Barrera T et al. Sex-dependent calcium hyperactivity due to lysosomal-related dysfunction in astrocytes from APOE4 versus APOE3 gene targeted replacement mice. *Molecular neurodegeneration.* 2020;15(1):35. PMID: 32517777.

Kulisevsky J, Bejr-Kasem H, Martinez-Horta S, Horta-Barba A, Pascual-Sedano B, Campolongo A et al. Subclinical affective and cognitive fluctuations in Parkinson's disease: a randomized double-blind double-dummy study of Oral vs. Intrajejunal Levodopa. *Journal of neurology.* 2020;267(11):3400-3410. PMID: 32607644.

Pérez-Soriano A, Arnal Segura M, Botta-Orfila T, Giraldo D, Fernández M, Compta Y et al. Transcriptomic differences in MSA clinical variants. *Scientific reports.* 2020;10(1):10310. PMID: 32587362.

Gonzalez-Sepulveda M, Laguna A, Carballo-Carbajal I, Galiano-Landeira J, Romero-Gimenez J, Cuadros T et al. Validation of a Reversed Phase UPLC-MS/MS Method to Determine Dopamine Metabolites and Oxidation Intermediates in Neuronal Differentiated SH-SY5Y Cells and Brain Tissue. *ACS chemical neuroscience.* 2020;11(17):2679-2687. PMID: 32786306.

Martinez-Vicente M. Novel Therapeutic Approach to Induce Autophagy in a Drosophila Model for Huntington's Disease. *Cells.* 2020;9(2). PMID: 32098205.

Navarro-Romero A, Montpeyó M, Martinez-Vicente M. The Emerging Role of the Lysosome in Parkin-

son's Disease.Cells. 2020;9(11). PMID: 33147750.

Bourdenx M, Nioche A, Dovero S, Arotcarena ML, Camus S, Porras G et al. Identification of distinct pathological signatures induced by patient-derived α -synuclein structures in nonhuman primates.Science advances. 2020;6(20):eaaz9165. PMID: 32426502.

Soria FN, Paviolo C, Doudnikoff E, Arotcarena ML, Lee A, Danné N et al. Synucleinopathy alters nanoscale organization and diffusion in the brain extracellular space through hyaluronan remodeling.Nature communications. 2020;11(1):3440. PMID: 32651387.

Antonelli R, Jiménez C, Riley M, Servidei T, Riccardi R, Soriano A et al. CN133, a Novel Brain-Penetrating Histone Deacetylase Inhibitor, Hampers Tumor Growth in Patient-Derived Pediatric Posterior Fossa Ependymoma Models.Cancers. 2020;12(7). PMID: 32708733.

Alarcón-Arís D, Pavia-Collado R, Miquel-Rio L, Coppola-Segovia V, Ferrés-Coy A, Ruiz-Bronchal E et al. Anti- α -synuclein ASO delivered to monoamine neurons prevents α -synuclein accumulation in a Parkinson's disease-like mouse model and in monkeys.EBioMedicine. 2020;59:102944. PMID: 32810825.

Matute-Blanch C, Calvo-Barreiro L, Carballo-Carbajal I, Gonzalo R, Sanchez A, Vila M et al. Chitinase 3-like 1 is neurotoxic in primary cultured neurons.Scientific reports. 2020;10(1):7118. PMID: 32346016.

Correa-Vela M, Lupo V, Montpeyó M, Sancho P, Marcé-Grau A, Hernández-Vara J et al. Impaired proteasome activity and neurodegeneration with brain iron accumulation in FBX07 defect.Annals of clinical and translational neurology. 2020;7(8):1436-1442. PMID: 32767480.



Proyectos de investigación 2020

Código: PI17/00936.

Título: Estudio de biomarcadores motores, genéticos y de imagen en la enfermedad de Parkinson prodrómica asociada a la mutación G2019S de LRRK2.

Investigador Principal: Jon Infante Ceberio.

Colaboración CIBERNED: Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 601 - Infante Ceberio, Jon;207 - Tolosa Sarró, Eduardo;109 - Vila Bover, Miquel.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Instituto de Salud Carlos III.

Financiación: 53240 €. · **Duración:** 2018-2020.

Código: MJFF18345.

Título: Characterization of a novel neuromelanin-producing transgenic mouse model: relevance to Parkinson's disease and brain aging.

Investigador Principal: Miquel Vila Bover.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 109 - Vila Bover, Miquel.

Tipo: Internacional.

Agencia Financiadora: Michael J. Fox Foundation.

Financiación: 200000 €. · **Duración:** 2019-2021.

Código: PI17/00496.

Título: La disfunción autofágica/lisosomal en la enfermedad de Parkinson: caracterización y desarrollo de nuevas estrategias traslacionales con el lisosoma como diana terapéutica.

Investigador Principal: Marta Martínez Vicente.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 109 - Vila Bover, Miquel.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Instituto de Salud Carlos III.

Financiación: 99220 €. · **Duración:** 2018-2020.

Código: 2018_INCOMING_CAIXA/LAGUNA.

Título: The gut-brain axis in Parkinson's disease: novel pathogenic mechanisms and new possibilities for biomarkers and therapeutic approaches.

Investigador Principal: Ariadna Laguna Tuset.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 109 - Vila Bover, Miquel.

Tipo: Privado.

Agencia Financiadora: Fundació La Caixa.

Financiación: 305100 €. · **Duración:** 2019-2022.

Código: GCASE_MJFF-SILVERSTEIN2018.

Título: Therapeutic target of GCase enzyme in Parkinson's disease with novel pharmacological chaperones.

Investigador Principal: Marta Martínez Vicente.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 109 - Vila Bover, Miquel.

Tipo: Internacional.

Agencia Financiadora: Michael J. Fox Foundation.

Financiación: 498698 €. · **Duración:** 2018-2020.



Tesis doctorales/Masters 2020

Autor: Laia Lidón Gil.

Título: Regulación de la expresión de PrPC como elemento clave en las modificaciones de tau en la enfermedad de Alzheimer.

Tipo: Tesis.

Universidad: Universidad de Barcelona.

Fecha: 21/12/2020.

Director: José Antonio Del Río Fernández.

Programa 3

ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA Y OTROS TRASTORNOS NEUROMUSCULARES

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 y en muchos casos los estudios genéticos.

Constituyen un amplio grupo de trastornos relacionados que representan una causa importante de mortalidad y discapacidad de por vida en niños y adultos. Las ENM son causadas por defectos genéticos o adquiridos de las motoneuronas, los nervios periféricos, las uniones neuromusculares o el músculo esquelético, lo que resulta en debilidad muscular y desgaste, dificultad para tragar y para respirar, e insuficiencia cardíaca. Las ENM son difíciles de reconocer, y los pacientes experimentan largos retrasos en el diagnóstico. 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 y en muchos casos los estudios genéticos. Aún no existen tratamientos curativos para las ENM y su rareza y diversidad plantean desafíos específicos para la atención médica y la investigación, así como para el desarrollo de terapias efectivas.

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) representa aproximadamente el 70% de los casos de las enfermedades de la neurona motora (MND). La ELA es una enfermedad neurodegenerativa rara y progresiva que implica la pérdida de neuronas corticales y motoras inferiores en la médula espinal y el tronco cerebral. Las características clínicas de la ELA incluyen signos y síntomas de atrofia muscular progresiva, fatiga y problemas para tragar, que generalmente conducen a insuficiencia respiratoria y muerte. La incidencia de esta enfermedad es de 2-3 casos /100,000 y la prevalencia de 4-7/100,000. El inicio de los síntomas es predominantemente entre los 55 y 65 años y la supervivencia media de los pacientes con ELA, después del diagnóstico, es de 3 a 5 años, aunque aproximadamente el 10% de los pacientes sobreviven durante 10 años o más.

De los escasos estudios epidemiológicos que existen en nuestro país se estima una prevalencia de patología crónica neurodegenerativa y /o hereditaria del orden de 60.000 pacientes en todo el Estado español.

Las líneas de investigación más destacadas en este Programa se centran en los siguientes aspectos:

- 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 los mecanismos moleculares implicados en el mantenimiento de los terminales nerviosos.
- Estudio de la fisiopatología de las enfermedades neuromusculares, con especial relevancia a la ELA.
- Desarrollo nuevas estrategias terapéuticas.

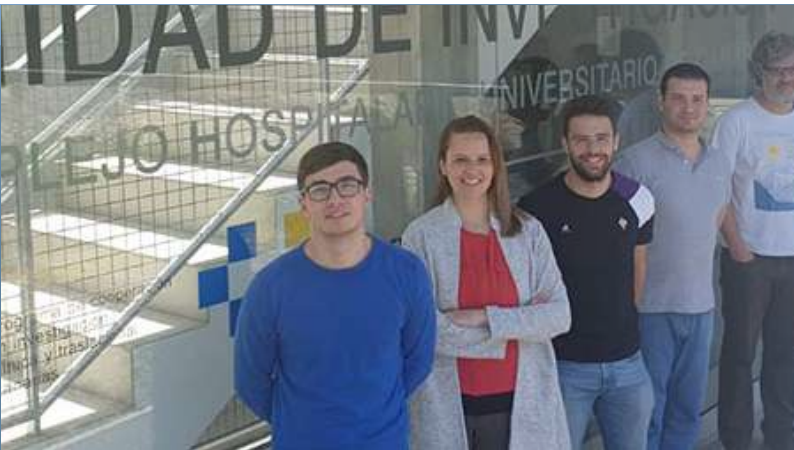
Grupos

Investigador Principal	Institución
Acevedo Arozena, Abraham	Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife
Fernández Chacón, Rafael	Universidad de Sevilla
Infante Ceberio, Jon	Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla, Santander
López de Munain Arregui, Adolfo	Instituto de Investigación Biodonostia, San Sebastian
Martínez Gil, Ana	Centro de Investigaciones Biológicas, CSIC, Madrid
Muñoz Cánoves, Pura	Universidad Pompeu Fabra ICREA, Barcelona
Navarro Acebes, Xavier	Universidad Autónoma de Barcelona
Osta Pinzolas, Rosario	Fundacion Instituto de Investigación Sanitaria Aragón, Zaragoza
Paradas López, Carmen	Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS), Sevilla

El Programa 3 está coordinado por los Dres. **Rafael Fernández Chacón** (Universidad de Sevilla), **Adolfo López de Munain**¹ (Instituto de Investigación Biodonostia) y **Carmen Paradas**² (Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS) de Sevilla).

1. Hasta noviembre 2020

2. Desde noviembre 2020



610 ABRAHAM ACEVEDO AROZENA

Fundacion Canaria Instituto
de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC)
Hospital Universitario de Canarias
Hospital Univ. de Canarias, Pl.-1
Crta. La Cuesta-Taco
38320 La Laguna (Tenerife)
Tel: +34 922678108
acevedo@ull.edu.es



Investigador principal

Acevedo Arozena, Abraham

Equipo de investigación

Brito Armas, Jose Miguel. DOCTOR.

Fisher, Elizabetch Marie Claire. DOCTOR.

Fratta, Pietro. LICENCIADO.

Greensmith, Linda. DOCTOR.



Resumen

El laboratorio se centra en la identificación de nuevos mecanismos moleculares en enfermedades neurodegenerativas, principalmente la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y la demencia frontotemporal (DFT). Actualmente trabajamos en particular con TDP-43, la proteína clave en la patofisiología de la ELA, DFT y otras demencias. La ELA es una enfermedad mortal que afecta principalmente a las neuronas motoras que controlan el movimiento, produciendo una parálisis progresiva. Desafortunadamente, en la actualidad los únicos tratamientos disponibles no son muy eficaces, por lo que los pacientes tienen habitualmente de 3 a 5 años de vida después del diagnóstico. Por todo ello, con el fin último de desarrollar nuevos tratamientos, nuestro laboratorio se centra en profundizar en los mecanismos moleculares de enfermedad. Para ello usamos diferentes modelos de enfermedad, desde modelos celulares, incluyendo muestras provenientes de pacientes, a nuevas cepas de ratón. Creamos nuevos modelos en el ratón mediante edición génica (CRISPR/Cas9) e ingeniería genómica con el objetivo de reproducir de la manera más cercana posible la enfermedad humana en el ratón y entender mejor los mecanismos patofisiológicos que controlan el inicio de la enfermedad. En los últimos años, en colaboración con grupos del Reino Unido, nuestro laboratorio ha producido y caracterizado nuevos modelos Knock In (KI) de diversos genes causantes de ELA en el ratón, generando a nivel bioquímico los modelos más cercanos hasta ahora a la enfermedad humana. En la actualidad, estamos trabajando en producir nuevos modelos todavía más cercanos a la enfermedad humana mediante la humanización de genes del ratón para lo que hemos desarrollado el primer ratón humanizado para TDP-43. Mediante el estudio de los diversos modelos murinos producidos en el laboratorio junto con los modelos celulares de los que disponemos y muestras provenientes de pacientes, nuestro trabajo se centra en estudiar cómo mutaciones en TDP-43 producen ELA y/o DFT, además del papel de TDP-43 en la respuesta a estrés. Para ello, utilizamos técnicas diversas de biología molecular, genética, bioquímica y biología celular en los diferentes modelos que nos permitan identificar nuevas dianas terapéuticas contra estas devastadoras enfermedades.



Palabras clave

ELA, TDP-43, modelos animales, ratón, demencia



Proyectos de investigación 2020

Código: PIFUN13/18.

Título: Estudio del papel de TDP-43, la proteína clave en la patología de la ELA y demencia frontotemporal, en la respuesta a estrés.

Investigador Principal: Abraham Acevedo Arozena.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 610 - Acevedo Arozena, Abraham.

Tipo: Autonómico.

Agencia Financiadora: FIISC.

Financiación: 21900 €. · **Duración:** 2019-2020.

Código: ProID2017010167.

Título: Identification of natural and synthetic products from the Canary Islands with pharmacological potential against neurodegeneration.

Investigador Principal: Félix Machcín Concepción.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 610 - Acevedo Arozena, Abraham.

Tipo: Autonómico.

Agencia Financiadora: Gobierno de Canarias.

Financiación: 70000 €. · **Duración:** 2017-2021.

Código: PI17/00144.

Título: Investigando la función neuronal de TDP-43 y el posible papel de USP10 en su regulación.

Investigador Principal: Abraham Acevedo Arozena.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 610 - Acevedo Arozena, Abraham.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Instituto de Salud Carlos III.

Financiación: 146712 €. · **Duración:** 2018-2020.



Tesis doctorales/Masters 2020

Autor: Laura Santana Cordón.

Título: Transactive response DNA-binding Protein-43 (TDP-43) involvement in the Phosphatidylinositol-3-Kinase pathway.

Tipo: Máster.

Universidad: Universidad de La Laguna.

Fecha: 17/07/2020.

Director: Abraham Acevedo Arozena.



606

RAFAEL FERNÁNDEZ-CHACÓN

Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS)
Hosp.Univ. 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
Tel.:+34-955923007 (office)/955923045 (laboratory)
Fax:+34-955923101
Mail: rfchacon@us.es · web: <http://www.ibis-sevilla.es>



Investigador principal

Fernández Chacón, Rafael

Equipo de investigación

Arroyo Saborido, Alejandro. TÉCNICO.

García-Junco Clemente, Pablo Luis. DOCTOR.

Nieto González, José Luis. DOCTOR.

Rivero Mena, María del Carmen. TÉCNICO.

Rubio Pastor, Fátima. OTROS.



Resumen

Nuestro grupo está interesado en los mecanismos que conectan la disfunción sináptica y la neurodegeneración con un enfoque especial en las vías bioquímicas implicadas en el mantenimiento de los terminales nerviosos a lo largo de la vida, desde el nacimiento hasta el envejecimiento. Actualmente estamos investigando el papel diferencial de la co-chaperona molecular Cysteine String Proteína (CSPa/DNAJC5) en la función de neuronas GABAérgicas y glutamatérgicas a través de la generación y análisis de ratones knock-out condicionales. Recientemente hemos llevado a cabo el análisis bioinformático de los transcritomas unicelulares en interneuronas GABAérgicas positivas para parvalbúmina (PV+) para describir la reprogramación de la expresión génica en neuronas en respuesta a la disfunción sináptica provocada por la eliminación genética específica de CSPa/DNAJC5 en este tipo de neuronas. Hemos validado los cambios en varios genes mediante una evaluación cuantitativa de los transcritos (mRNA) in situ utilizando RNA-scope. El análisis de esos cambios podría revelar estrategias de expresión génica que utilizan las neuronas para sobrevivir tras un mal funcionamiento sináptico. Por otro lado, hemos generado ratones que carecen específicamente de CSPa/DNAJC5 en neuronas glutamatérgicas, para encontrar que el fenotipo neurológico de estos ratones es más leve que el de los ratones en los que se modificaron las interneuronas PV+. Nuestros resultados preliminares indican que los diferentes tipos de sinapsis glutamatérgicas muestran una dependencia diferente de CSPa/DNAJC5 y actualmente estamos investigando los mecanismos moleculares subyacentes a esas diferencias. Además, estamos utilizando microscopía de dos fotones e indicadores de Ca²⁺ + codificados genéticamente expresados mediante vectores virales para evaluar la actividad de las neuronas corticales in vivo en ratones mientras realizan una tarea motora para investi-

gar el impacto de la degeneración sináptica en el funcionamiento de circuitos neuronales específicos. Por otro lado, hemos avanzado en nuestra colaboración con los grupos de la Dra. Teresa Iglesias y el Dr. José J. Lucas para investigar la contribución de determinadas proteínas en la fisiopatología y progresión de la enfermedad de Huntington (EH). Este estudio se basa en observaciones pioneras de la existencia de transcritos con poliadenilación aberrante en pacientes y modelos de ratón de EH y en la caracterización de las consecuencias bioquímicas y funcionales en las sinapsis glutamatérgicas. Estamos utilizando la técnica patch-clamp para estudiar la transmisión sináptica excitadora en sinapsis corticales centrales utilizando abordajes farmacológicos y ratones knock-out condicionales. Además, hemos iniciado una colaboración internacional con grupos de la Universidad Georg-August de Göttingen (Alemania) y la Universidad de Columbia (EE. UU.) para investigar con proteómica el recambio de proteínas en algunos de nuestros modelos de ratón con degeneración presináptica. Estos estudios podrían conducir al descubrimiento de proteínas clave involucradas en el mantenimiento de las sinapsis.



Palabras clave

Sinapsis, co-chaperón molecular, hipocampo, lipofuscinosis neuronal ceroida, secuenciación de célula única, transcriptómica, proteómica, patch-clamp



Proyectos de investigación 2020

Código: 2018/06.

Título: Targeting CPEB-dependent impaired mitochondrial metabolism and synaptic and stem cell function in Huntington's disease.

Investigador Principal: José Javier Lucas Lozano.

Colaboración CIBERNED: Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 102 - Fariñas Gómez, Isabel;111 - Iglesias Vacas, Teresa;306 - Lucas Lozano, José Javier;606 - Fernández Chacón, Rafael;604 - Muñoz Cánoves, Pura.

Tipo: Intramural.

Agencia Financiadora: CIBERNED.

Financiación: 244000 €. · **Duración:** 2019-2020.

Código: PGC2018-095656-B-I00.

Título: Análisis Funcional in Vivo de la Neuromodulación Colinérgica de Células Chandelier desde Célula única hasta Nivel de Circuito.

Investigador Principal: Pablo García-Junco Clemente / José Luis Nieto González.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 606 - Fernández Chacón, Rafael.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Ministerio de Ciencia e Innovación.

Financiación: 169400 €. · **Duración:** 2019-2021.

Código: PID2019-105530G.

Título: DISFUNCION SINAPTICA Y RECAMBIO DE PROTEINAS EN NEURONAS CORTICALES Y CEREBELARES.

Investigador Principal: Rafael Fernández Chacón.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 606 - Fernández Chacón, Rafael.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Ministerio de Ciencia e Innovación.

Financiación: 366630 €. · **Duración:** 2020-2023.

Código: FTPGB2018.

Título: Disfunciones sinápticas neuronales y de circuitos susceptibles de reversibilidad de la neurodegeneración in vivo.

Investigador Principal: Rafael Fernández Chacón.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 606 - Fernández Chacón, Rafael.

Tipo: Privado.

Agencia Financiadora: Fundación Tatiana Pérez de Guzmán el Bueno.

Financiación: 70000 €. · **Duración:** 2019-2021.

Código: P18-FR-2144.

Título: El papel molecular de un co-chaperón sináptico en la función lisosomal y en la neurodegeneración dependiente de los lisosomas.

Investigador Principal: Rafael Fernández Chacón.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 606 - Fernández Chacón, Rafael.

Tipo: Autonómico.

Agencia Financiadora: Junta de Andalucía.

Financiación: 155625 €. · **Duración:** 2020-2022.



Tesis doctorales/Masters 2020

Autor: Laura Sanchez Molinero.

Título: Estudio de la autofagia en fibroblastos gfp-lc3 de ratones deficientes de CSP /DNAJC5.

Tipo: Máster.

Universidad: Universidad de Sevilla.

Fecha: 25/06/2020.

Director: Rafael Fernández Chacón.

Autor: Beatriz Rodríguez González.

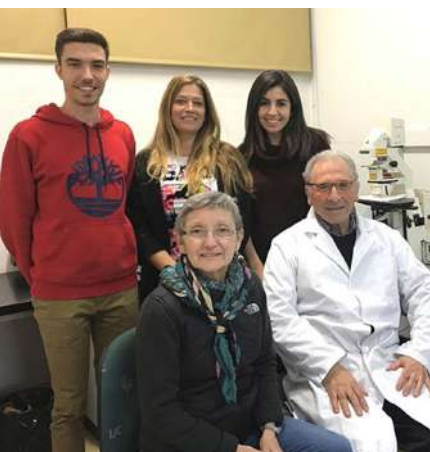
Título: Distribución, función y trastornos neurológicos asociados a neuronas chandelier.

Tipo: Máster.

Universidad: Universidad de Sevilla.

Fecha: 25/06/2020.

Director: Rafael Fernández Chacón.



601

JON INFANTE
CEBERIO

Servicio de Neurología
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
Universidad de Cantabria
39008 Santander
Correo electrónico: jon.infante@scsalud.es



Investigador principal

Infante Ceberio, Jon

Equipo de investigación

Berciano Blanco, José Ángel. DOCTOR.
Berciano Blanco, María Teresa. DOCTOR.
Bravo González, María. DIPLOMADO.
Castilla Castrillon, Joaquin. LICENCIADO.
De La Fuente García, Marta Gema.
AUXILIAR ADMINISTRATIVO.
Gallardo Agromayor, Elena. DOCTOR.
García García, Antonio. DOCTOR.
González Aramburu, Isabel. LICENCIADO.
González Mandly, Andrés. LICENCIADO.
González suarez, Andrea. LICENCIADO.
Kazimierczak, Martha. DIPLOMADO.

Lafarga Coscojuela, Miguel Ángel. LICENCIADO.
Lage Martínez, Carmen. LICENCIADO.
Pelayo Negro, Ana Lara. DOCTOR.
Pozueta Cantudo, Ana. DOCTOR.
Riancho Zarrabeitia, Javier. LICENCIADO.
Rodríguez Rodríguez, Eloy. DOCTOR.
Sánchez Juan, Pascual. DOCTOR.
Sánchez Quintana, María del Coro. TÉCNICO.
Sedano Tous, M^a José. DOCTOR.
Sierra Peña, María. DOCTOR.
Vázquez Higuera, José Luis. DOCTOR.



Resumen

La actividad investigadora de nuestro Grupo tiene un componente clínico (liderado por el Prof. Jon Infante), y otro básico (liderado por los Prof. Miguel Lafarga y M^a Teresa Berciano). Este último está emplazado en el Departamento de Anatomía y Biología Celular, Facultad de Medicina de la Universidad de Cantabria.

En la vertiente clínica, nuestra actividad investigadora se ha centrado en los siguientes aspectos:

- La línea de demencia se centra en investigación clínica ligada a la actividad de la Unidad de Deterioro Cognitivo y al proyecto "Valdecilla Study for Memory and Brain Aging". Presenta tres áreas fundamentales:

- Neuropsicología: descripción de los perfiles de alteración cognitiva y conductual con utilidad clínica en las principales demencias.
- Genética: como grupo fundador del grupo DEGESCO somos coordinadores de proyectos nacionales de genética de demencias y colaboramos en los principales consorcios internacionales de genética de Alzheimer.
- Biomarcadores: en la línea dedicada a biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer destacan nuestros estudios con marcadores de LCR y PET PIB en colaboración con el grupo de Medicina Nuclear del HUMV.
- Biomarcadores clínico-moleculares en la enfermedad de Parkinson asociada a la mutación G2019S de LRRK2.
- Epidemiología genética de la enfermedad de Parkinson.
- Correlaciones clínico-moleculares y biomarcadores multimodales en ataxias hereditarias.
- Epidemiología y nuevas terapias en la ELA.
- Correlaciones clínico-moleculares en neuropatías hereditarias.
- Fisiopatología del síndrome de Guilláin-Barré.

En la vertiente básica, se ha centrado en los siguientes puntos:

- Disfunción del metabolismo de RNAs en motoneuronas en el modelo murino SMN Δ 7 de atrofia muscular espinal (SMA) tipo I
- Efecto de la acetilación del factor de supervivencia de las neuronas motoras (SMN) sobre la biogénesis de snRNP esliceosomales y el ensamblaje de cuerpos nucleares de Cajal ("Cajal bodies", CBs).

Neuropatías Periféricas

Hemos continuado nuestra actividad investigadora en el síndrome de Guillain-Barré (SGB) donde hemos aportado nuevas propuestas sobre los mecanismos de la degeneración axonal secundaria; a este respecto, los nervios espinales constituyen un "hotspot" para dicha patología axonal. Nuestras propuestas del papel fisiopatológico del edema inflamatorio endoneural en los primeros días de curso clínico del SGB abren nuevas perspectivas terapéuticas con fármacos anti-edema, y particularmente con pulsos de metilprednisolona intravenosa. Precisamente el edema endoneural en troncos nerviosos dotados de epi-perineuro, y en particular nervios espinales y segmentos nerviosos pre-terminales, es en gran medida el responsable de las alteraciones neurofisiológicas en la fase muy temprana del síndrome.

Nuestro Grupo ha participado en los siguientes artículos colaborativos: i/ tratamiento de la polineuropatía amiloide causada por mutaciones de transtiretina; ii/ ausencia de anticuerpos frente a proteínas nodales/paranodales en las neuropatías hereditarias; y iii/ perfil clínico de la miastenia gravis en el adulto; iv/ valor pronóstico de los niveles séricos de la cadena ligera de los neurofilamentos en el SGB; y v/ hemos proseguido nuestros estudios en la esclerosis lateral primaria hereditaria y SCA38.

Demencias

Durante el año 2020, en nuestra línea de epidemiología genética de las demencias, se han publicado publicaciones de alto impacto (Neuron y Lancet Neurology) fruto de participaciones en consorcios de Demencia por cuerpos de Lewy (coordinado por el NIH-USA) y Enfermedades priónicas (UCL-UK). En la línea de neuropsicología de las demencias se han publicado un artículo en la revista Cortex describiendo una valiosa serie de pacientes con demencia semántica. La línea de biomarcadores de demencia gravita en buena medida en torno a la Cohorte Valdecilla para el estudio de la memoria y el envejecimiento cerebral que durante este año 2020 ha crecido de forma considerable a pesar de la pandemia, alcanzando la cifra de más de 200 voluntarios completamente fenotipados.

Enfermedad de Parkinson

En el marco de un estudio financiado por el ISCIII hemos continuado el seguimiento de nuestra cohorte de

pacientes y portadores asintomáticos de la mutación G2019S de LRRK2 para identificar biomarcadores motores, genéticos y de imagen de las etapas prodrómicas de la enfermedad de Parkinson.

En colaboración con el International Parkinson's Disease Genomic Consortium se han publicado dos trabajos en los que se identifican genes modificadores de la penetrancia de la mutación G2019S de LRRK2 entre ellos, DNMT3 y VAMP4.

Dentro del proyecto colaborativo de ámbito nacional COPPADIS hemos participado en varios trabajos en el que se analizan la correlación entre síntomas no motores y los motores con la dependencia funcional así como el impacto del freezing.

Ataxias hereditarias

En sendos estudios internacionales multicéntricos, dentro de la cohorte longitudinal RISCA que incluye 302 portadores de mutaciones de las formas más frecuentes de ataxia dominante (SCA1, 2, 3 y 6), se han comunicado los resultados del seguimiento longitudinal a 6 años de la cohorte con la tasa de conversión a ataxia entre los portadores asintomáticos. Del mismo modo, se ha identificado a la cadena ligera de neurofilamentos (Nfl) como un buen biomarcador sérico de progresión incluso en etapas preclínicas de SCA3.

Hemos publicado una serie de diez nuevos casos de ataxia espástica de inicio en la juventud asociado a mutaciones recesivas en el gen POLR3A. En este trabajo se describen cuatro nuevas mutaciones. En colaboración con la Universidad de Deusto hemos publicado dos estudios que analizan la cognición social y las habilidades visuoespaciales en pacientes con malformación de Chiari tipo 1.

ELA

En relación con las líneas propias, hemos descrito que los fibroblastos de los pacientes con ELA presentan acúmulos citoplásmáticos de TDP 43 así como una mayor susceptibilidad a acumular daño en el DNA. Hemos caracterizado las alteraciones sensitivas en un modelo murino de ELA señalando por primera vez a las células de la glía satélite del ganglio raquídeo posterior como una posible diana patogénica en la enfermedad. En lo referente al papel de los factores ambientales hemos contribuido como autores invitados en un special issue de la revista British Journal of Pharmacology, liderado una publicación sobre la relación entre campos electromagnéticos y neurodegeneración y publicado un artículo sobre las diferencias epidemiológicas en distintos territorios geográficos.

Respecto a los proyectos colaborativos, continuamos trabajando con la Universidad de Santiago de Compostela-Biopharma centrada en el desarrollo de una nueva molécula agonista de retinoides como tratamiento para la enfermedad. En colaboración con el Centro de Investigación Biodonostia, hemos continuado trabajando en un proyecto que versa sobre las alteraciones metabólicas en la enfermedad. Hemos descrito alteraciones lipídicas en el suero de pacientes con ELA así como nuevos índices metabólicos que predicen la evolución de la enfermedad.

Hemos comenzado una línea de colaboración con la Universidad Autónoma de Madrid (Prof Lastres-Becquer) en la profundizaremos en la patología TDP43 a través de fibroblastos dérmicos de pacientes con la enfermedad.

Neurobiología celular

Los estudios se han centrado en 3 líneas: i) disfunción del metabolismo de RNAs y del citoesqueleto de actina en motoneuronas (MNs) y miofibras esqueléticas en el modelo murino SMN Δ 7 de SMA, ii) diseño de una nueva terapia génica para la miopatía en la SMA y iii) metástasis cerebrales perivasculares en un modelo ratón.

Línea 1. Se ha demostrado que el tratamiento con el ASO-Nusinersen (Biogen), un modulador del "splicing" del gen SMN2, revierte la disfunción del metabolismo nuclear del RNA en las MNs (Berciano et al., Sci Rep 2020). También se han caracterizado las alteraciones primarias (en miofibras no atroficas) de la sarcómera en la SMA tipo I humana (Berciano et al. Cell Tissue Res, 2020).

Línea 2. Se está desarrollando una nueva terapia génica de la SMA con nanocomplejos compuestos de nanopartículas conjugadas con Nusinersen y un aptámero específico de miofibras esqueléticas.

Línea 3. El análisis ultraestructural de las metástasis cerebrales en un modelo de ratón indica que las células tumorales se integran eficientemente en el nicho perivascular (“vascular co-option”), un proceso mediado por interacciones específicas con el endotelio, pericitos, células linfoides y el tejido nervioso adyacente.



Palabras clave

CMT, Síndrome de Guillain Barré, LRRK2, Ataxia, Atrofia muscular espinal, Alzheimer, Parkinson, ELA, Proteínas SMN, TDP-43.



Publicaciones 2020

Brown EE, Blauwendraat C, Trinh J, Rizig M, Nalls MA, Leveille E et al. Analysis of DNM3 and VAMP4 as genetic modifiers of LRRK2 Parkinson’s disease. *Neurobiology of aging*. 2021;97:148.e17-148.e24. ePub 2020. PMID: 32873436.

Santos-García D, de Deus Fonticoba T, Cores Bartolomé C, Suárez Castro E, Jesús S, Mir P et al. Depression is Associated with Impulse-compulsive Behaviors in Parkinson’s disease. *Journal of affective disorders*. 2021;280(Pt B):77-89. ePub 2020. PMID: 33242731.

Riancho J, Sanchez de la Torre JR, Paz-Fajardo L, Limia C, Santurtun A, Cifra M et al. The role of magnetic fields in neurodegenerative diseases. *International journal of biometeorology*. 2021;65(1):107-117. ePub 2020. PMID: 32198562.

Berciano J, Orizaola P, Gallardo E, Pelayo-Negro AL, Sánchez-Juan P, Infante J et al. Very early Guillain-Barré syndrome: A clinical-electrophysiological and ultrasonographic study. *Clinical neurophysiology practice*. 2020;5:1-9. PMID: 31886449.

Cantero JL, Atienza M, Lage C, Zaborszky L, Vilaplana E, Lopez-Garcia S et al. Atrophy of basal forebrain initiates with tau pathology in individuals at risk for Alzheimer’s disease. *Cerebral Cortex (New York, N.Y. : 1991)*. 2020. PMID: 31799623.

Gazulla J, Ferrer I, Berciano J. Reader response: The underacknowledged PPA-ALS: A unique clinicopathologic subtype with strong heritability. *Neurology*. 2020;94(6):282-283. PMID: 32041843.

Guelfi S, D’Sa K, Botía JA, Vandrovцова J, Reynolds RH, Zhang D et al. Regulatory sites for splicing in human basal ganglia are enriched for disease-relevant information. *Nature communications*. 2020;11(1):1041. PMID: 32098967.

López-García S, Calvo-Córdoba A, García-Martínez M, Fernández-Rodríguez A, Bravo-González M, Jiménez-Bonilla J et al. Distinctive Oculomotor Behaviors in Alzheimer’s Disease and Frontotemporal Dementia. *Frontiers in aging neuroscience*. 2020;12:603790. PMID: 33613262.

Castillo-Iglesias MS, Val-Bernal JF, Lafarga V, Rodríguez-Rey JC, Berciano MT, Lafarga M et al. Mislocalization of SMN from the I-band and M-band in human skeletal myofibers in spinal muscular atrophy associates with primary structural alterations of the sarcomere. *Cell and tissue research*. 2020;381(3):461-478. PMID: 32676861.

García-Martínez M, Kazimierczak M, Bravo M, López-García S, Fernández-Rodríguez A, González-Suárez A et al. A snake that bites its own tail. Acquisition and loss of concepts in children and semantic dementia patients through the analysis of drawings. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous*

system and behavior. 2020;128:162-173. PMID: 32361266.

Puente-Bedia A, Medina-Samamé A, Rodríguez-Rey JC, Calderó J, Berciano MT, Lafarga M et al. Nusinersen ameliorates motor function and prevents motoneuron Cajal body disassembly and abnormal poly(A) RNA distribution in a SMA mouse model. *Scientific reports*. 2020;10(1):10738. PMID: 32612161.

Riancho J, Castanedo-Vázquez D, Gil-Bea F, Tapia O, Arozamena J, Durán-Vián C et al. ALS-derived fibroblasts exhibit reduced proliferation rate, cytoplasmic TDP-43 aggregation and a higher susceptibility to DNA damage. *Journal of neurology*. 2020. PMID: 31938860.

Berciano J. Axonal degeneration in Guillain-Barré syndrome: a reappraisal. *Journal of neurology*. 2020. PMID: 32607643.

Berciano J. Hans Joachim Scherer (1906-1945). *Journal of neurology*. 2020. PMID: 33175255.

González-Suárez A, Puerto Alcalde-Hierro M, Isabel Sampedro-González M, Ángeles Villanueva-Eguaras M, Rubén Sánchez-Crespo M, Widmann C et al. Major Surgery Affects Memory in Individuals with Cerebral Amyloid- β Pathology. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2020. PMID: 33361588.

Arozamena S, Riancho J, López de Munaín A. Dermic-derived fibroblasts for the study of amyotrophic lateral sclerosis. *Neural regeneration research*. 2020;15(11):2043-2044. PMID: 32394958.

Riancho J. Differences between South African and Portuguese ALS cohorts from an environmental perspective. *Journal of the neurological sciences*. 2020;414:116933. PMID: 32461029.

Berciano J, Gallardo E. Spinal nerve pathology in Guillain-Barré syndrome associated with COVID-19 infection. *Muscle & nerve*. 2020;62(5):E74-E75. PMID: 32696462.

Berciano J. Inflammatory oedema of nerve trunks may be pathogenic in very early Guillain-Barré syndrome. *Acta neurologica Belgica*. 2020;120(5):1061-1065. PMID: 32557265.

Pérez-Soriano A, Bravo P, Soto M, Infante J, Fernández M, Valldeoriola F et al. MicroRNA Deregulation in Blood Serum Identifies Multiple System Atrophy Altered Pathways. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2020;35(10):1873-1879. PMID: 32687224.

Ruiz-Soto M, Riancho J, Tapia O, Lafarga M, Berciano MT. Satellite Glial Cells of the Dorsal Root Ganglion: A New "Guest/Physiopathological Target" in ALS. *Frontiers in aging neuroscience*. 2020;12:595751. PMID: 33240079.

Bringas S, Salomón S, Duque R, Montaña JL, Lage C. Alzheimer's Disease stage identification using deep learning models. *Journal of biomedical informatics*. 2020;109:103514. PMID: 32711124.

Gazulla J, Orduna-Hospital E, Benavente I, Rodríguez-Valle A, Osorio-Caicedo P, Alvarez-de Andrés S et al. Contributions to the study of spinocerebellar ataxia type 38 (SCA38). *Journal of neurology*. 2020;267(8):2288-2295. PMID: 32314013.

García M, Amayra I, López-Paz JF, Martínez O, Lázaro E, Pérez M et al. Social Cognition in Chiari Malformation Type I: a Preliminary Characterization. *Cerebellum (London, England)*. 2020;19(3):392-400. PMID: 32048182.

Salas-Gomez D, Fernandez-Gorgojo M, Diaz-Ceballos I, Lamarain M, Perez C, Pozueta A et al. Physical Activity Is Associated With Better Executive Function in University Students. *Frontiers in human neuroscience*. 2020;14:11. PMID: 32132908.

Drake-Pérez M, Sánchez-de la Torre JR, Pelayo-Negro AL, Berciano J, Gallardo E. Ultrasonography of cervical nerve roots: cross-sectional reference values according to age. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2020. PMID: 32617742.

Martínez Dubarbie F, López-García S, Andrés-Gómez M, García-Martínez M, Kazimierczak M, Bravo M et al. Fatal consequences of decreased sensitivity to pain and temperature in a frontotemporal dementia patient. *Neurocase*. 2020;26(6):364-367. PMID: 33125299.

- Yu H, Lu S, Gasior K, Singh D, Vazquez-Sanchez S, Toprani D et al. HSP70 chaperones RNA-free TDP-43 into anisotropic intranuclear liquid spherical shells. *Science (New York, N.Y.)*. 2020. PMID: 33335017.
- Jacobi H, du Montcel ST, Romanzetti S, Harmuth F, Mariotti C, Nanetti L et al. Conversion of individuals at risk for spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, and 6 to manifest ataxia (RISCA): a longitudinal cohort study. *The Lancet. Neurology*. 2020;19(9):738-747. PMID: 32822634.
- Wilke C, Haas E, Reetz K, Faber J, Garcia-Moreno H, Santana MM et al. Neurofilaments in spinocerebellar ataxia type 3: blood biomarkers at the preataxic and ataxic stage in humans and mice. *EMBO molecular medicine*. 2020;12(7):e11803. PMID: 32510847.
- Martín-Aguilar L, Pascual-Goñi E, Lleixà C, Frasquet M, Argente H, Cano-Abascal A et al. Antibodies against nodo-paranodal proteins are not present in genetic neuropathies. *Neurology*. 2020;95(4):e427-e433. PMID: 32102977.
- Argyropoulos GPD, Moore L, Loane C, Roca-Fernandez A, Gurau O, Irani SR et al. Pathologic tearfulness after limbic encephalitis: A novel disorder and its neural basis. *Neurology*. 2020;94(12):e1320-e1335. PMID: 31980582.
- Reglero C, Lafarga V, Rivas V, Albitre Á, Ramos P, Berciano SR et al. GRK2-Dependent HuR Phosphorylation Regulates HIF1 α Activation under Hypoxia or Adrenergic Stress. *Cancers*. 2020;12(5). PMID: 32413989.
- Matilla-Dueñas A, Altadill-Bermejo A, Setién S, Misiego-Peral M, Sánchez-de la Torre JR, Corral-Juan M et al. A novel SGCE variant is associated with myoclonus-dystonia with phenotypic variability. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2020;41(12):3779-3781. PMID: 32955639.
- Cortés-Vicente E, Álvarez-Velasco R, Segovia S, Casasnovas C, Guerrero-Sola A, Pardo J et al. Clinical and therapeutic features of myasthenia gravis in adults based on age at onset. *Neurology*. 2020;94(11):e1171-e1180. PMID: 32071167.
- Clarimon J, Moreno-Grau S, Cervera-Carles L, Dols-Icardo O, Sánchez-Juan P, Ruiz A. Genetic architecture of neurodegenerative dementias. *Neuropharmacology*. 2020;168:108014. PMID: 32097768.
- Jones E, Hummerich H, Viré E, Uphill J, Dimitriadis A, Speedy H et al. Identification of novel risk loci and causal insights for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a genome-wide association study. *The Lancet. Neurology*. 2020;19(10):840-848. PMID: 32949544.
- Martín-Aguilar L, Camps-Renom P, Lleixà C, Pascual-Goñi E, Díaz-Manera J, Rojas-García R et al. Serum neurofilament light chain predicts long-term prognosis in Guillain-Barré syndrome patients. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2020. PMID: 33154183.
- Mantecón-Oria M, Diban N, Rivero MJ, David O, Urtiaga A, Berciano MT et al. Hollow Fiber Membranes of PCL and PCL/Graphene as Scaffolds with Potential to Develop In Vitro Blood-Brain Barrier Models. *Membranes*. 2020;10(8). PMID: 32708027.
- López-de-Eguileta A, López-García S, García-Martínez M, Kazimierczak M, Bravo M, de Arcocha-Torres M et al. Evaluation of choroidal thickness in prodromal Alzheimer's disease defined by amyloid PET. *PloS one*. 2020;15(9):e0239484. PMID: 32956392.
- Salas-Gómez D, Fernández-Gorgojo M, Sanchez-Juan P, Bercero EL, Isabel Perez-Núñez M, Barbado D. Quantifying balance deficit in people with ankle fracture six months after surgical intervention through the Y-Balance test. *Gait & posture*. 2020. PMID: 33243522.
- Alejos M, Vázquez-Bourgon J, Santurtún M, Riancho J, Santurtún A. Do patients diagnosed with a neurological disease present increased risk of suicide?. *Neurologia (Barcelona, Spain)*. 2020. PMID: 32586697.
- López-de-Eguileta A, Cerveró A, Ruiz de Sabando A, Sánchez-Juan P, Casado A. Ganglion Cell Layer Thinning in Alzheimer's Disease. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*. 2020;56(10). PMID: 33096909.

Cristóbal Gutiérrez H, Gómez Gómez D, Martín Vega MÁ, Valero Domínguez M, Pelayo-Negro AL. Overview of treatments used in transthyretin-related hereditary amyloidosis: a systematic review. *European journal of hospital pharmacy : science and practice*. 2020;27(4):194-201. PMID: 32587078



Proyectos de investigación 2020

Código: PI2019/08.

Título: Parálisis supranuclear progresiva: identificación de loci de susceptibilidad, celularidad implicada y rutas moleculares para el desarrollo de fármacos.

Investigador Principal: Agustín Ruiz.

Colaboración CIBERNED: Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 601 - Infante Ceberio, Jon; 307 - Naranjo Orovio, José Ramón; 510 - Bullido Gómez-Heras, María Jesús; 416 - Boada Rovira, Mercè

Tipo: Intramural.

Agencia Financiadora: CIBERNED.

Financiación: 70000 €. · **Duración:** 2020-2021.

Código: PI17/00936.

Título: Estudio de biomarcadores motores, genéticos y de imagen en la enfermedad de Parkinson prodrómica asociada a la mutación G2019S de LRRK2.

Investigador Principal: Jon Infante Ceberio.

Colaboración CIBERNED: Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 601 - Infante Ceberio, Jon; 207 - Tolosa Sarró, Eduardo; 109 - Vila Bover, Miquel.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Instituto de Salud Carlos III.

Financiación: 53240 €. · **Duración:** 2018-2020.

Código: NVAL19/15.

Título: Caracterización Clínica e identificación de nuevas causas genéticas mediante estudio de exoma en pacientes con neuropatías hereditarias no filiadas.

Investigador Principal: Pelayo Negro, Ana Lara.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 601 - Infante Ceberio, Jon.

Tipo: Intramural.

Agencia Financiadora: IDIVAL.

Financiación: 6000 €. · **Duración:** 2020-2021.

Código: FIS PI19/00142.

Título: Caracterización de nuevos genes y biomarcadores proteicos para avanzar en el diagnóstico, pronóstico y terapia de la neuropatía axonal hereditaria (MT2).

Investigador Principal: Vincenzo Lupo.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 601 - Infante Ceberio, Jon.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Instituto de Salud Carlos III.

Financiación: 93170 €. · **Duración:** 2020-2022.

Código: CSI17/02.

Título: Contrato de servicios de investigación para el estudio descriptivo de los movimientos oculares mediante OSCANNtm y su valor en la asistencia diagnóstica en enfermedades neurodegenerativas.

Investigador Principal: Carmen Lage Martínez.
Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.
Grupos CIBERNED: 601 - Infante Ceberio, Jon.
Tipo: Internacional.
Agencia Financiadora: Aura Innovative Robotics.
Financiación: 9000 €. · **Duración:** 2017-2020.

Código: PREVAL17/03.
Título: Contrato predoctoral Carmen Lage Martínez.
Investigador Principal: Pascual Sánchez Juan.
Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.
Grupos CIBERNED: 601 - Infante Ceberio, Jon.
Tipo: Intramural.
Agencia Financiadora: IDIVAL.
Financiación: 82400 €. · **Duración:** 2017-2021.

Código: RTC2019-006995-1.
Título: Desarrollo de un fármaco innovador de terapia génica para el tratamiento de la Ataxia de Friedreich.
Investigador Principal: Antoni Matilla Dueñas/Jon Infante Ceberio.
Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.
Grupos CIBERNED: 601 - Infante Ceberio, Jon.
Tipo: Nacional.
Agencia Financiadora: Ministerio de Ciencia e Innovación.
Financiación: 137890 €. · **Duración:** 2020-2022.

Código: INNVAL17/20.
Título: Diseño de estructuras biopoliméricas funcionalizadas con grafeno para el desarrollo de cultivos neuronales en modelos celulares de patología de la motoneurona.
Investigador Principal: Olga Tapia Martínez.
Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.
Grupos CIBERNED: 601 - Infante Ceberio, Jon.
Tipo: Intramural.
Agencia Financiadora: IDIVAL.
Financiación: 12000 €. · **Duración:** 2017-2020.

Código: PI16/01652 .
Título: Estudio de variantes raras en genes asociados a Enfermedad de Alzheimer en población española .
Investigador Principal: Pascual Sánchez-Juan.
Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.
Grupos CIBERNED: 601 - Infante Ceberio, Jon.
Tipo: Nacional.
Agencia Financiadora: Instituto de Salud Carlos III.
Financiación: 139150 €. · **Duración:** 2017-2020.

Código: BN29553.
Título: Estudio en Fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos para evaluar la eficacia y seguridad de crenezumab en pacientes con enfermedad de Alzheimer de prodrómica a leve (OPEN LABEL EXTENSION).
Investigador Principal: Pascual Sánchez Juan.
Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 601 - Infante Ceberio, Jon.

Tipo: Privado.

Agencia Financiadora: Roche Farma.

Financiación: 53881 €. · **Duración:** 2017-2020.

Código: CSI19/45 ROPAD.

Título: Estudio Internacional de la enfermedad de Parkinson Rostock.

Investigador Principal: Dr. Peter Bauer y Dr. Amdt Rolfs (Rostock, Germany) y CENTOGENE (Local Jon Infante).

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 601 - Infante Ceberio, Jon.

Tipo: Internacional.

Agencia Financiadora: Centogene AG Rostock.

Financiación: 15000 €. · **Duración:** 2019-2021.

Código: 1346.23.

Título: Estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado de grupos paralelos para investigar la eficacia y seguridad de BI425809, administrado oralmente durante un periodo de tratamiento de 12 semanas, comparado con placebo en pacientes con deterioro cognitivo debido a enfermedad de Alzheimer.

Investigador Principal: Pascual Sánchez Juan.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 601 - Infante Ceberio, Jon.

Tipo: Internacional.

Agencia Financiadora: Boehringer Ingelheim.

Financiación: 31660 €. · **Duración:** 2018-2020.

Código: BFU2017-84046P.

Título: Papel del daño en el DNA y de la reorganización epigenética del DNA y de las histonas como determinantes del destino de las células progenitoras del esqueleto de las extremidades.

Investigador Principal: Juan Antonio Monteroy Juan Hurlé (Local Miguel Lafarga) .

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 601 - Infante Ceberio, Jon.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Ministerio de Ciencia e Innovación.

Financiación: 199650 €. · **Duración:** 2018-2020.

Código: Ref:: 202005.

Título: Preclinical analysis of new combinational treatments for spinal muscular atrophy (SMA): effects on motoneuron survival, synaptic integrity, and skeletal muscle preservation".

Investigador Principal: Jordi Calderó Pardo.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 601 - Infante Ceberio, Jon.

Tipo: Privado.

Agencia Financiadora: Fundacio La Marato de TV3.

Financiación: 398373 €. · **Duración:** 2020-2023.

Código: PREVAL 18/04.

Título: Programa de personal investigador en formación predoctoral en el área de la Biomedicina, Biotecnología y Ciencias de la Salud (UC-IDIVAL).

Investigador Principal: José Luis Vázquez Higuera.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 601 - Infante Ceberio, Jon.

Tipo: Intramural.

Agencia Financiadora: IDIVAL.

Financiación: 82400 €. · **Duración:** 2018-2022.

Código: COPPADIS.

Título: Proyecto COPPADIS (Cohort of patients with Parkinson's disease in Spain, 2015).

Investigador Principal: Diego Santos (Local Jon Infante).

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 601 - Infante Ceberio, Jon.

Tipo: Privado.

Agencia Financiadora: ABBVIE, ACEBRE, ALTER, Asociación Parkinson Aragon, Asociación Parkinson Palencia, Asociación Parkinson Valencia, Ayuntamiento De A Coruña, Climamosa, Construdeco Norte, Federacion Gallega Atletismo, Esteve, Lundbeck, Qualigen, Ucb Pharma, Valencia Concierge, Viajes Galitur, Zambon And Many Individual Donors.

Financiación: 13000 €. · **Duración:** 2016-2021.

Código: EU17/26.

Título: Red de excelencia para el desarrollo y la implementación de modelos innovadores de atención integrada del ictus.

Investigador Principal: Jon Infante Ceberio.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 601 - Infante Ceberio, Jon.

Tipo: Europeo.

Agencia Financiadora: Comision Europea.

Financiación: €. · **Duración:** 2018-2021.



Tesis doctorales/Masters 2020

Autor: Ana Pozueta Cantudo.

Título: ¿Qué es una tortuga? Neurología de la demencia semántica.

Tipo: Tesis.

Universidad: Universidad de Cantabria.

Fecha: 10/02/2020.

Director: Jon Infante Ceberio.



609

ADOLFO LÓPEZ DE MUNAIN ARREGUI

Biodonostia - Instituto De Investigación Sanitaria. Área de Neurociencias.
Pº Dr Begiristain s/n - Planta 1ª
20014 San Sebastián
Guipúzcoa - España
Tel. +34 943 006 295
Fax: +34 943 006 250
E-mail: NORA.GOMEZ@biodonostia.org



Investigador principal

López de Munain Arregui, Adolfo

Equipo de investigación

Aiastui Pujana, Ana. DOCTOR.
Alonso Martín, Sonia. DOCTOR.
Barandiaran Amillano, Myriam. LICENCIADO.
Bergareche Yarza, Jesus Alberto. LICENCIADO.
Blázquez García, Lorea. DOCTOR.
Camaño González, María del Pilar. LICENCIADO.
Dehesa Etxebeste, Martxel Pedro. OTROS.
Fernandez Torron, Roberto. LICENCIADO.
Gil Bea, Francisco Javier. DOCTOR.
Gómez Lasarte, Nora. GRADUADO.
Gorostidi Pagola, Ana. DOCTOR.
Holt, Ian James. DOCTOR.
Lasa Elgarresta, Jaione. LICENCIADO.
Martinez - Lage Álvarez, Pablo. LICENCIADO.

Moragón Rodríguez, Saioa. TÉCNICO.
Moreno Izco, Fermín. LICENCIADO.
Naldaiz Gastesi, Neia. LICENCIADO.
Ondaro Ezkurra, Jon. GRADUADO.
Poza Aldea, Juan Jose. LICENCIADO.
Rico Castro, Anabel. OTROS.
Rodríguez Oroz, María Cruz. LICENCIADO.
Ruiz Martínez, Javier. LICENCIADO.
Sáenz Peña, Amets. LICENCIADO.
Sistiaga Berrondo, Andone. LICENCIADO.
Vallejo Illarramendi, Ainara. LICENCIADO.
Valls Rodríguez, Andrea. GRADUADO.
Zulaica Ijurco, Miren. LICENCIADO.



Resumen

ENFERMEDAD DE PARKINSON Y OTRAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

Principales líneas de investigación:

1. Genética y marcadores pre-motores de la EP. Los estudios están centrados en la tipificación de los pacientes con la mutación LRRK2 R1441G (frecuente en el País Vasco) y de portadores asintomáticos, lo que permite conocer biomarcadores pre-motores de la EP: clínicos, moleculares y de imagen (DATSCAN y RM) así como su comportamiento evolutivo.

2. Diseño de compuestos con actividad inhibidora kinasa y modelos de testado de fármacos
3. Ensayos clínicos
4. Demencia frontotemporal. El grupo sigue trabajando en la cohorte de pacientes con DT secundaria a mutaciones en progranulina así como en los portadores centrandose su estudio en la búsqueda de biomarcadores de progresión así como en el estudio de la función lisosomal cuya alteración parece ser la causa de las manifestaciones clínicas. El grupo estudia diversas dianas encontradas y en el diseño de moduladores de las mismas utilizando como modelos células inmortalizadas de los pacientes y modelos en *Drosophila*.

ENFERMEDADES NEUROMUSCULARES

El grupo está compuesto por neurólogos, neuropsicólogos y biólogos que desarrollan un abordaje integral de la patología neuromuscular (ELA y enfermedades del músculo de base hereditaria) desde una vertiente clínica asistencial y básica, así como sobre el papel del músculo en el control metabólico y su influencia sobre el desarrollo de fenómenos centrales asociados con el envejecimiento (proteíopatías cerebrales y aging).

Principales líneas de investigación:

1. Distrofia miotónica: Se continúa trabajando en la línea de estudio de los mecanismos de envejecimiento ligados a la enfermedad y sus consecuencias clínicas. Se han establecido colaboración para desarrollar compuestos químicos con acción sobre la enfermedad y diseñar ensayos clínicos fase I para testarlos en colaboración con otros grupos. La tesis del Dr. Garcia Puga se defenderá en enero de 2021 y varios de los artículos que lo componen están ya publicados en 2020.
2. Distrofia de Duchenne: estudio de las alteraciones en la homeostasis del calcio y su recuperación con compuestos del tipo rycals. El estudio ha desembocado en una patente de una serie de compuestos denominados genéricamente AHULKEN. Se ha creado una compañía para su desarrollo preclínico. MIRAMOON PHARMA (www.miramoonpharma.com). Este estudio se ha extendido al estudio del potencial terapéutico sobre las manifestaciones cardíacas de la enfermedad.
3. Distrofia facioescapulohumeral: El grupo sigue colaborando con otros grupos en la caracterización clínica de casos con síndrome escapuloperoneal y los patrones de metilación. Se ha incorporado la Dra. Lorea Blazquez para impulsar esta línea utilizando técnicas de edición CRISPR/Cas13 en esta enfermedad. Asimismo, se ha incluido el estudio de los genes implicados en la DFEH tipo 2 (Dra. Camaño). La tesis de la Dra. Camaño se defenderá en junio de 2021.
4. Distrofia de cinturas tipo 2 A: Estudio de la influencia de la calpaína 3 en los mecanismos de proliferación, diferenciación y reemplazo de las células satélite musculares, así como las relaciones con las proteínas de la matriz extracelular. Se sigue trabajando en el estudio de la homeostasis del calcio y el RER así como en las potencialidades de la edición genética mediante CRISPR tanto para usar células corregidas como terapia como para crear un modelo animal en cerdo en colaboración con la Universidad de Murcia. El grupo esta desarrollando asimismo estrategias de búsqueda de dianas relacionadas con el funcionamiento de la miogénesis en la entidad, así como en la regulación de la vía de Wnt. En enero de 2021 se defenderá la tesis de la Dra. Jaione Lasa sobre esta enfermedad.
5. Esclerosis lateral amiotrófica: Se ha iniciado el proyecto colaborativo INTRACIBER solicitado y concedido en 2020. Los resultados de esta línea se publicarán a lo largo de 2021-2022. Se han establecido líneas de colaboración con otros grupos dedicados a la ELA en CIBERER así como la Universidad de California (Dra. López-Erauskin). Se están profundizando en el diseño de estrategias terapéuticas en colaboración con la start up MIRAMOON Pharma y con MIAKER DEVELOPMENTS. El grupo esta afiliado a ENCALS y participa activamente en otros consorcios internacionales de ELA.



Palabras clave

Enfermedad de Parkinson, demencia frontotemporal, deterioro cognitivo, LRRK2, neuroinflamación, distrofias musculares, calpaína, biomarcadores, neurogenética, ELA, diseño de fármacos.



Publicaciones 2020

Yakhine-Diop SMS, Morales-García JA, Niso-Santano M, González-Polo RA, Uribe-Carretero E, Martínez-Chacon G, Durand S, Maiuri MC, Aiastui A, Zulaica M, Ruíz-Martínez J, López de Munain A, Pérez-Tur J, Pérez-Castillo A, Kroemer G, Bravo-San Pedro JM, Fuentes JM. Metabolic alterations in plasma from patients with familial and idiopathic Parkinson's disease. *Aging (Albany NY)*. 2020 Sep 9;12 (17):16690-16708.

Gerovska D, Irizar H, Otaegi D, Ferrer I, López de Munain A, Araúzo-Bravo MJ. Genealogy of the neurodegenerative diseases based on a meta-analysis of age-stratified incidence data. *Sci Rep*. 2020 Nov 3;10(1):18923.

Labayru G, Jimenez-Marin A, Fernández E, Villanua J, Zulaica M, Cortes JM, Díez I, Sepulcre J, López de Munain A, Sistiaga A. Neurodegeneration trajectory in pediatric and adult/late DM1: A follow-up MRI study across a decade. *Ann Clin Transl Neurol*. 2020 Oct;7(10):1802-1815.

Savarese M, Vihola A, Oates EC, Barresi R, Fiorillo C, Tasca G, Jokela M, Sarkozy A, Luo S, Díaz-Manera J, Ehrstedt C, Rojas-García R, Sáenz A, Muelas N, Lonardo F, Fodstad H, Qureshi T, Johari M, Välipakka S, Luque H, Petiot P, López de Munain A, Pane M, Mercuri E, Torella A, Nigro V, Astrea G, Santorelli FM, Bruno C, Kuntzer T, Illa I, Vílchez JJ, Julien C, Ferreira A, Malandrini A, Zhao CB, Casar-Borota O, Davis M, Muntoni F, Hackman P, Udd B. Genotype-phenotype correlations in recessive titinopathies. *Genet Med*. 2020; 12: 2029-2040.

Riancho J, Paz-Fajardo L, López de Munain A. Clinical and preclinical evidence of somatosensory involvement in amyotrophic lateral sclerosis. *Br J Pharmacol* 2020; 1–12. <https://doi.org/10.1111/bph.15202>.

van der Lee SJ, Conway OJ, Jansen I, Carrasquillo MM, Kleineidam L, van den Akker E, Hernández I, van Eijk KR, Stringa N, Chen JA, Zettergren A, Andlauer TFM, Diez-Fairen M, Simon-Sanchez J, Lleó A, Zetterberg H, Nygaard M, Blauwendraat C, Savage JE, Mengel-From J, Moreno-Grau S, Wagner M, Fortea J, Keogh MJ, Blennow K, Skoog I, Friesse MA, Pletnikova O, Zulaica M, Lage C, de Rojas I, Riedel-Heller S, Illán-Gala I, Wei W, Jeune B, Orellana A, Then Bergh F, Wang X, Hulsman M, Beker N, Tesi N, Morris CM, Indakoetxea B, Collij LE, Scherer M, Morenas-Rodríguez E, Ironside JW, van Berckel BNM, Alcolea D, Wiendl H, Strickland SL, Pastor P, Rodríguez Rodríguez E; DESGESCO (Dementia Genetics Spanish Consortium); EADB (Alzheimer Disease European DNA biobank); IFGC (International FTD-Genomics Consortium); IPDGC (The International Parkinson Disease Genomics Consortium); RiMod-FTD (Risk and Modifying factors in Fronto-Temporal Dementia); Netherlands Brain Bank (NBB), Boeve BF, Petersen RC, Ferman TJ, van Gerpen JA, Reinders MJT, Uitti RJ, Tárraga L, Maier W, Dols-Icardo O, Kawalia A, Dalmaso MC, Boada M, Zettl UK, van Schoor NM, Beekman M, Allen M, Masliah E, López de Munain A, Pantelyat A, Wszolek ZK, Ross OA, Dickson DW, Graff-Radford NR, Knopman D, Rademakers R, Lemstra AW, Pijnenburg YAL, Scheltens P, Gasser T, Chinnery PF, Hemmer B, Huisman MA, Troncoso J, Moreno F, Nohr EA, Sørensen TIA, Heutink P, Sánchez-Juan P, Posthuma D; GIFT (Genetic Investigation in Frontotemporal Dementia and Alzheimer's Disease) Study Group, Clarimón J, Christensen K, Ertekin-Taner N, Scholz SW, Ramirez A, Ruiz A, Slagboom E, van der Flier WM, Holstege H. Correction to: A nonsynonymous

mutation in *PLCG2* reduces the risk of Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and frontotemporal dementia, and increases the likelihood of longevity. *Acta Neuropathol.* 2020 May;139(5):959-962. doi: 10.1007/s00401-019-02107-8.

Riancho J, Paz-Fajardo L, López de Munaín A. Clinical and preclinical evidences of somatosensory involvement in amyotrophic lateral sclerosis. *Br J Pharmacol.* 2020 Jul 16. doi: 10.1111/bph.15202. Epub ahead of print. PMID: 32673410.

Alegre-Cortés E, Muriel-González A, Canales-Cortés S, Uribe-Carretero E, Martínez-Chacón G, Aiastui A, López de Munain A, Niso-Santano M, Gonzalez-Polo RA, Fuentes JM, Yakhine-Diop SMS. Toxicity of Necrostatin-1 in Parkinson's Disease Models. *Antioxidants (Basel).* 2020 Jun 15;9(6):E524. doi: 10.3390/antiox9060524.

Töpf A, Johnson K, Bates A, Phillips L, Chao KR, England EM, Laricchia KM, Mullen T, Valkanas E, Xu L, Bertoli M, Blain A, Casasús AB, Duff J, Mroczek M, Specht S, Lek M, Ensini M, MacArthur DG; MYO-SEQ consortium, Straub V. Sequential targeted exome sequencing of 1001 patients affected by unexplained limb-girdle weakness. *Genet Med.* 2020 Jun 11. doi: 10.1038/s41436-020-0840-3.

Riancho J, Delgado-Alvarado M, Andreu MD, Paz-Fajardo L, Arozamena S, Gil-Bea FJ, López de Munaín A. Amyotrophic lateral sclerosis (ALS), cancer, autoimmunity and metabolic disorders: An unsolved tantalizing challenge. *Br J Pharmacol.* 2020 Jun 4. doi: 10.1111/bph.15151.

Casas-Fraile L, Cornelis FM, Costamagna D, Rico A, Duellen R, Sampaolesi MM, López de Munain A, Lories RJ, Sáenz A. Frizzled related protein deficiency impairs muscle strength, gait and calpain 3 levels. *Orphanet J Rare Dis.* 2020 May 24;15(1):119. doi: 10.1186/s13023-020-01372-1.

Riancho J, Arozamena S, López de Munaín A. Dermic-derived fibroblasts for the study of amyotrophic lateral sclerosis. *Neural Regen Res.* 2020 Nov;15(11):2043-2044. doi: 10.4103/1673-5374.282257.

Campo-Caballero D, Rodriguez-Antigüedad J, Ekiza-Bazan J, Iruzubieta-Agudo P, Fernández-Eulate G, Muñoz-Lopetegui A, Martínez-Zabaleta M, de la Riva P, Urtasun-Ocariz M, López de Munain A, de Arce A. COL4A1 Mutation as a Cause of Familial Recurrent Intracerebral Hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020 Apr;29(4):104652. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104652.

Alonso-Pérez J, González-Querada L, Bello L, Guglieri M, Straub V, Gallano P, Semplicini C, Pegoraro E, Zangaro V, Nascimento A, Ortez C, Comi GP, Dam LT, De Visser M, van der Kooij AJ, Garrido C, Santos M, Schara U, Gangfuß A, Løkken N, Storgaard JH, Vissing J, Schoser B, Dekomien G, Udd B, Palmio J, D'Amico A, Politano L, Nigro V, Bruno C, Panicucci C, Sarkozy A, Abdel-Mannan O, Alonso-Jimenez A, Claeys KG, Gomez-Andrés D, Munell F, Costa-Comellas L, Haberlová J, Rohlenová M, Elke V, De Bleecker JL, Dominguez-González C, Tasca G, Weiss C, Deconinck N, Fernández-Torrón R, López de Munain A, Camacho-Salas A, Melegh B, Hadzsiev K, Leonardis L, Koritnik B, Garibaldi M, de Leon-Hernández JC, Malfatti E, Fraga-Bau A, Richard I, Illa I, Díaz-Manera J. New genotype-phenotype correlations in a large European cohort of patients with sarcoglycanopathy. *Brain.* 2020 Sep 1;143(9):2696-2708. doi: 10.1093/brain/awaa228. PMID: 32875335.

Fernández-Eulate G, Fernández-Torrón R, Guisasaola A, Iglesias Gaspar MT, Diaz-Manera J, Maneiro M, Zulaica M, Olasagasti V, Formica AF, Espinal JB, Ruiz M, Schlüter A, Pujol A, Poza JJ, López de Munain A. Phenotypic correlations in a single center cohort of patients with *BSCL2* nerve disorders: a clinical, neurophysiological and muscle MRI study. *Eur J Neurol.* 2020 Apr 22. doi: 10.1111/ene.14272. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 32320108.

López de Munain A, Martí Massó JF, Pérez Tur J. The Discovery of the Dardarin Gene 15 Years Later: A Globalized Local History. *Mov Disord.* 2020 Apr;35(4):708.

Fernández-Eulate G, Ruiz-Sanz JI, Riancho J, Zufiria M, Gereñu G, Fernández-Torrón R, Poza-Aldea JJ, Ondaro J, Espinal JB, González-Chinchón G, Zulaica M, Ruiz-Larrea MB, López de Munain A, Gil-Bea FJ. A comprehensive serum lipidome profiling of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2020 Feb 28:1-11. doi: 10.1080/21678421.2020.1730904. Epub 2020 Feb 28. PMID: 32106710.

Cortés-Vicente E, Álvarez-Velasco R, Segovia S, Paradas C, Casasnovas C, Guerrero-Sola A, Pardo J, Ramos-Fransi A, Sevilla T, López de Munain A, Gómez MT, Jericó I, Gutiérrez-Gutiérrez G, Pelayo-Negro AL, Martín MA, Mendoza MD, Morís G, Rojas-García R, Díaz-Manera J, Querol L, Gallardo E, Vélez B, Albertí MA, Galán L, García-Sobrino T, Martínez-Piñero A, Lozano-Veintimilla A, Fernández-Torrón R, Cano-Abascal Á, Illa I. Clinical and therapeutic features of myasthenia gravis in adults based on age at onset. *Neurology*. 2020 Mar 17;94(11):e1171-e1180.

Riancho J, Castanedo-Vázquez D, Gil-Bea F, Tapia O, Arozamena J, Durán-Vián C, Sedano MJ, Berciano MT, Lopez de Munain A, Lafarga M. ALS-derived fibroblasts exhibit reduced proliferation rate, cytoplasmic TDP-43 aggregation and a higher susceptibility to DNA damage. *J Neurol*. 2020 May;267(5):1291-1299.

Verdura E, Schlüter A, Fernández-Eulate G, Ramos-Martín R, Zulaica M, Planas-Serra L, Ruiz M, Fourcade S, Casasnovas C, López de Munain A, Pujol A. A deep intronic splice variant advises reexamination of presumably dominant SPG7 Cases. *Ann Clin Transl Neurol*. 2020 Jan;7(1):105-111.

Wang Y, Best A, Fernández-Torrón R, Alsaggaf R, Garcia-Puga M, Dagnall CL, Hicks B, Thompson M, Matheu Fernandez A, Zulaica Ijurco M, Greene MH, López de Munain A, Gadalla SM. Leukocyte telomere length in patients with myotonic dystrophy type I: a pilot study. *Ann Clin Transl Neurol*. 2020 Jan;7(1):126-131.

Paula Granado-Martínez; Sara Garcia-Ortega; Elena González-Sánchez; Kimberley McGrail; Rafael Selgas; Judit Grueso; Rosa Gil; Neia Naldaiz-Gastesi; Ana C Rhodes; Javier Hernandez-Losa; Berta Ferrer; Francesc Canals Josep Villanueva; Olga Méndez; Sergio Espinosa Gil; José M. Lizcano; Eva Muñoz Couso; Vicenç García Patos; Juan A. Recio. STK11 (LKB1) missense somatic mutant isoforms promote tumor growth, motility and inflammation. *Communications Biology* 2020; 3 (1): 1-14.

Gulfo J, Pérez de San Román J, Ledda A, Junyent F, Ramírez MJ, Gil-Bea FJ, Esteve M, Grasa M. Corticosteroid-binding-globulin (CBG)-deficient mice show high pY216-GSK3 β and phosphorylated-Tau levels in the hippocampus. *PLoS One*. 2021 Feb 16;16(2):e0246930. doi: 10.1371/journal.pone.0246930.

Kristian Juul-Madsen, Per Qvist, Kirstine L Bendtsen, Annette E Langkilde, Bente Vestergaard, Kenneth A Howard, Martxel Dehesa-Etxebeste, Søren R Paludan, Gregers Rom Andersen, Poul Henning Jensen, Daniel E Otzen, Marina Romero-Ramos, Thomas Vorup-Jensen. Size-Selective Phagocytic Clearance of Fibrillar α -Synuclein through Conformational Activation of Complement Receptor 4. *Journal of Immunology*. 2020 Mar 1;204(5):1345-1361.

Moore U, Jacobs M, Fernandez-Torrón R, LLauger Rossello J, Smith FE, James M, Mayhew A, Rufibach L, Cartier PG, Blamire AM, Day JW, Jones KJ, Bharucha-Goebel DX, Salort-Campana E, Pestronk A, Walter MC, Paradas C, Stojkovic T, Mori-Yoshimura M, Bravver E, Pegoraro E, Mendell JR, Bushby K, Straub V, Diaz-Manera J. Intensive Teenage Activity Is Associated With Greater Muscle Hyperintensity on T1W Magnetic Resonance Imaging in Adults With Dysferlinopathy. *Front Neurol*. 2020 Dec 16;11:613446. doi: 10.3389/fneur.2020.613446. PMID: 33391171; PMCID: 33391171

Giacomucci G, Monforte M, Diaz-Manera J, Mul K, Fernandez Torrón R, Maggi L, Marini Bettolo C, Dahlqvist JR, Haberlova J, Camaño P, Gros M, Tartaglione T, Cristiano L, Gerevini S, Calandra P, Deidda G, Giardina E, Sacconi S, Straub V, Vissing J, Van Engelen B, Ricci E, Tasca G. Deep phenotyping of facioscapulohumeral muscular dystrophy type 2 by magnetic resonance imaging. *Eur J Neurol*. 2020 Dec;27(12):2604-2615. doi: 10.1111/ene.14446. Epub 2020 Aug 14. PMID: 32697863.

Verdú-Díaz J, Alonso-Pérez J, Nuñez-Peralta C, Tasca G, Vissing J, Straub V, Fernández-Torrón R, LLauger J, Illa I, Díaz-Manera J. Accuracy of a machine learning muscle MRI-based tool for the diagnosis of muscular dystrophies. *Neurology*. 2020 Mar 10;94(10):e1094-e1102.

Molenaar JP, Verhoeven JI, Rodenburg RJ, Kamsteeg EJ, Erasmus CE, Vicart S, Behin A, Bassez G, Magot A, Péréon Y, Broman BW, Guglielmi V, Vattemi G, Chevessier F, Mathieu J, Franques J, Suetterlin K, Hanna MG, Guyant-Marechal L, Snoeck MM, Roberts ME, Kuntzer T, Fernández-Torrón R, Martínez-Arroyo A, Seeger J, Kusters B, Treves S, van Engelen BG, Eymard B, Voermans NC, Sternberg D. Clinical, morpho-

logical and genetic characterization of Brody disease: an international study of 40 patients. *Brain*. 2020 Feb 1;143(2):452-466.

Sonia Alonso Martín; Laura García Prat; Eusebio Perdiguero; Stefania Dell'Orso; Srikanth Ravichandran; Stephen R. Brooks; Aster H. Juan; Silvia Campanario; Kan Jiang; Xiaotong Hong; Laura Ortet; Vanessa Ruiz Bonilla; Marta Flandez Canet; Victoria Moiseeva; Elena Rebollo; Mercè Jardí; Hong-Wei Sun; Antonio Musarò; Marco Sandri; Antonio del Sol; Vittorio Sartorelli; Pura Muñoz Cánoves. FoxO maintains a genuine muscle stem-cell quiescent state until geriatric age - IF: 20.042. *Nature Cell Biology*. 22 - 11, pp. 1307 - 1318. Springer Nature, 2020. ISSN 1465-7392. DOI: 10.1038/s41556-020-00593-7

Apathy in presymptomatic genetic frontotemporal dementia predicts cognitive decline and is driven by structural brain changes. Malpetti M, Jones PS, Tsvetanov KA, Rittman T, van Swieten JC, Borroni B, Sanchez-Valle R, Moreno F, Laforce R, Graff C, Synofzik M, Galimberti D, Masellis M, Tartaglia MC, Finger E, Vandenberghe R, de Mendonça A, Tagliavini F, Santana I, Ducharme S, Butler CR, Gerhard A, Levin J, Danek A, Otto M, Frisoni GB, Ghidoni R, Sorbi S, Heller C, Todd EG, Bocchetta M, Cash DM, Convery RS, Peakman G, Moore KM, Rohrer JD, Kievit RA, Rowe JB, Genfi OBOTGFI. *Alzheimers Dement*. 2020 Dec 14. doi: 10.1002/alz.12252. Online ahead of print. PMID: 33316852

Brain functional network integrity sustains cognitive function despite atrophy in presymptomatic genetic frontotemporal dementia. Tsvetanov KA, Gazzina S, Jones PS, van Swieten J, Borroni B, Sanchez-Valle R, Moreno F, Laforce R Jr, Graff C, Synofzik M, Galimberti D, Masellis M, Tartaglia MC, Finger E, Vandenberghe R, de Mendonça A, Tagliavini F, Santana I, Ducharme S, Butler C, Gerhard A, Danek A, Levin J, Otto M, Frisoni G, Ghidoni R, Sorbi S, Rohrer JD, Rowe JB; Genetic FTD Initiative, GENFI. *Alzheimers Dement*. 2021 Mar;17(3):500-514. doi: 10.1002/alz.12209. Epub 2020 Nov 20. PMID: 33215845

Jesús S, Labrador-Espinosa MA, Adarmes AD, Méndel-Del Barrio C, Martínez- Castrillo JC, Alonso-Cánovas A, Sánchez Alonso P, Novo-Ponte S, Alonso-Losada MG, López Ariztegui N, Segundo Rodríguez JC, Morales MI, Gastón I, Lacruz Bescos F, Clavero Ibarra P, Kulisevsky J, Pagonabarraga J, Pascual-Sedano B, Martínez-Martín P, Santos-García D, Mir P; COPPADIS Study Group. Non-motor symptom burden in patients with Parkinson's disease with impulse control disorders and compulsive behaviours: results from the COPPADIS cohort. *Sci Rep*. 2020 Oct 9;10(1):16893. doi: 10.1038/s41598-020-73756-z. PMID: 33037247; PMCID: PMC7547680.

Santos-García D, de Deus Fonticoba T, Suárez Castro E, Aneiros Díaz A, McAfee D, Catalán MJ, Alonso-Frech F, Villanueva C, Jesús S, Mir P, Aguilar M, Pastor P, García Caldentey J, Estelrich Peyret E, Planellas LL, Martí MJ, Caballol N, Hernández Vara J, Martí Andrés G, Cabo I, Ávila Rivera MA, López Manzanares L, Redondo N, Martínez-Martin P; COPPADIS Study Group, McAfee D. Non-motor symptom burden is strongly correlated to motor complications in patients with Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2020 Jul;27(7):1210-1223. doi:10.1111/ene.14221. Epub 2020 Apr 24. PMID: 32181979.

Santos-García D, Castro ES, de Deus Fonticoba T, Panceiras MJF, Enriquez JGM, González JMP, Bartolomé CC, Planellas LL, Caldentey JG, Caballol N, Legarda I, López IC, Manzanares LL, Rivera MAÁ, Catalán MJ, Nogueira V, Borrué C, Sauco MÁ, Vela L, Cubo E, Castrillo JCM, Alonso PS, Losada MGA, Ariztegui NL, Gastón MI, Kulisevsky J, Pagonabarraga J, Seijo M, Martínez JR, Valero C, Kurtis M, Ardura JG, Prieto C, Mir P, Martínez-Martin P. Sleep Problems Are Related to a Worse Quality of Life and a Greater Non-Motor Symptoms Burden in Parkinson's Disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2020 Oct 12;891988720964250. doi: 10.1177/0891988720964250. Epub ahead of print. PMID: 33043810

Santos-García D, de Deus Fonticoba T, Suárez Castro E, Aneiros Díaz A, Cores Bartolomé C, Feal Panceiras MJ, Paz González JM, Valdés Aymerich L, García Moreno JM, Blázquez Estrada M, Jesús S, Mir P, Aguilar M, Planellas LL, García Caldentey J, Caballol N, Legarda I, Cabo López I, López Manzanares L, Ávila Rivera MA, Catalán MJ, López Díaz LM, Borrué C, Álvarez Sauco M, Vela L, Cubo E, Martínez Castrillo JC, Sánchez Alonso P, Alonso Losada MG, López Ariztegui N, Gastón I, Pascual-Sedano B, Seijo M, Ruíz Martínez J, Valero C, Kurtis M, González Ardura J, Prieto Jurczynska C, Martínez-Martin P; COPPADIS Study Group. Quality of life and non-motor symptoms in Parkinson's disease patients with subthreshold depression. *J Neurol Sci*. 2020 Nov 15;418:117109. doi: 10.1016/j.jns.2020.117109. Epub

2020 Aug 28. PMID: 32927370.

Santos-García D, de Deus-Fonticoba T, Suárez Castro E, M Aneiros Díaz Á, Feal-Painceiras MJ, Paz-González JM, García-Sancho C, Jesús S, Mir P, Planellas L, García-Caldentey J, Caballol N, Legarda I, Hernández-Vara J, González- Aramburu I, Ávila-Rivera MA, Catalán MJ, Nogueira V, Álvarez-Sauco M, Vela L, Escalante S, Cubo E, Sánchez-Alonso P, Alonso-Losada MG, López-Ariztegui N, Martínez-Martin P; COPPADIS Study Group. The impact of freezing of gait on functional dependency in Parkinson's disease with regard to motor phenotype. *Neurol Sci.* 2020 Oct;41(10):2883-2892. doi: 10.1007/s10072-020-04404-7. Epub 2020 Apr 24. PMID: 32333181

Cubo E, Martínez-Martín P, González-Bernal J, Casas E, Arnaiz S, Miranda J, Gámez P, Santos-García D; Coppadis Study Group. Effects of Motor Symptom Laterality on Clinical Manifestations and Quality of Life in Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis.* 2020;10(4):1611-1620. doi: 10.3233/JPD-202067. PMID: 32741839

Toledano Delgado R, García-Morales I, Parejo-Carbonell B, Jiménez-Huete A, Herrera-Ramirez D, González-Hernández A, Ayuga Loro F, Santamarina E, Toledo M, Ojeda J, Poza JJ, Molins A, Giner P, Estévez María JC, Castro-Vilanova MD, Zurita J, Saiz-Diaz RA, Gómez-Ibañez A, Rodríguez-Uranga J, Gil-Nagel A, Campos D, Sánchez-Larsen Á, Aguilar-Amat Prior MJ, Mauri Llerda JA, Huertas González N, García-Barragán N. Effectiveness and safety of perampanel monotherapy for focal and generalized tonic-clonic seizures: Experience from a national multicenter registry. *Epilepsia.* 2020 Jun;61(6):1109-1119. doi: 10.1111/epi.16548. Epub 2020 Jun 8. PMID: 32511754.

Gonzalez-Quereda L, Rodriguez MJ, Diaz-Manera J, Alonso-Perez J, Gallardo E, Nascimento A, Ortez C, Natera-de Benito D, Olive M, Gonzalez-Mera L, López de Munain A, Zulaica M, Poza JJ, Jerico I, Torne L, Riera P, Milisenda J, Sanchez A, Garrabou G, Llano I, Madruga-Garrido M, Gallano P. Targeted Next-Generation Sequencing in a Large Cohort of Genetically Undiagnosed Patients with Neuromuscular Disorders in Spain. *Genes (Basel).* 2020 May 11;11(5):539. doi: 10.3390/genes11050539. PMID: 32403337; PMCID: PMC7288461.

Calvo-Henriquez C, Maldonado-Alvarado B, Chiesa-Estomba C, Rivero-Fernández I, Sanz-Rodríguez M, Villarreal IM, Rodríguez-Iglesias M, Mariño-Sánchez F, Rivero-de-Aguilar A, Lechien JR, Martínez-Capoccioni G, Saussez S, Capasso R, Karkos PD, Schriever V, Martin-Martin C, Alobid I, Santamaría-Gadea A, Fragola C, Mayo-Yáñez M, Pérez-Freixo H, Ninchritz-Becerra E, Soriano-Reixach M, Mondragon-Rezola E, Ruiz-Coello MDMM, Navarro RA, García-Fernández A, Marchan- López Á. Ethyl alcohol threshold test: a fast, reliable and affordable olfactory Assessment tool for COVID-19 patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020. Oct;277(10):2783-2792. doi: 10.1007/s00405-020-06131-3. Epub 2020 Jun 24. PMID: 32583183; PMCID: PMC7312102.

San Luciano M, Tanner CM, Meng C, Marras C, Goldman SM, Lang AE, Tolosa E, Schüle B, Langston JW, Brice A, Corvol JC, Goldwurm S, Klein C, Brockman S, Berg D, Brockmann K, Ferreira JJ, Tazir M, Mellick GD, Sue CM, Hasegawa K, Tan EK, Bressman S, Saunders-Pullman R; Michael J. Fox Foundation LRRK2 Cohort Consortium. Nonsteroidal Anti-inflammatory Use and LRRK2 Parkinson's Disease Penetrance. *Mov Disord.* 2020 Oct;35(10):1755-1764. doi: 10.1002/mds.28189. Epub 2020 Jul 14. PMID: 32662532; PMCID: PMC7572560.

Clinical utility of a personalized and long-term monitoring device for Parkinson's disease in a real clinical practice setting: An expert opinion survey on STAT-ON. D Santos García , N López Ariztegui , E Cubo , A Vinagre Aragón, R García-Ramos, C Borrué, et al. *Neurologia* 2020 Dec 24;S0213-4853(20)30339-X. doi: 10.1016/j.nrl.2020.10.013.

Uniparental isodisomy of chromosome 2 causing MRPL44-related multisystem mitochondrial disease. Horga A, Manole A, Mitchell AL, Bugiardini E, Hargreaves IP, Mowafi W, Bettencourt C, Blakely EL, He L, Polke JM, Woodward CE, Dalla Rosa I, Shah S, Pittman AM, Quintivan R, Reilly MM, Taylor RW, Holt IJ, Hanna MG, Pitceathly RDS, Spinazzola A, Houlden H. *Mol Biol Rep.* 2021 Mar;48(3):2093-2104. doi: 10.1007/s11033-021-06188-1.

Recurrent De Novo NAHR Reciprocal Duplications in the ATAD3 Gene Cluster Cause a Neurogenetic Trait

with Perturbed Cholesterol and Mitochondrial Metabolism. Gunning AC, Strucinska K, Muñoz Oreja M, Parrish A, Caswell R, Stals KL, Durigon R, Durlacher-Betzer K, Cunningham MH, Grochowski CM, Baptista J, Tysoe C, Baple E, Lahiri N, Homfray T, Scurr I, Armstrong C, Dean J, Fernandez Pelayo U, Jones AWE, Taylor RW, Misra VK, Yoon WH, Wright CF, Lupski JR, Spinazzola A, Harel T, Holt IJ, Ellard S. *Am J Hum Genet.* 2020 Feb 6;106(2):272-279. doi: 10.1016/j.ajhg.2020.01.007.

Mechanisms of onset and accumulation of mtDNA mutations. Holt IJ, Spinazzola A. Chapter: *The Human Mitochondrial Genome—From Basic Biology to Disease.* Academic Press 2020, Pages 195-219.

Simuni T,Urbe L,Cho HR,Caspell C,Coffey CS,Siderowf A,Trojanowski JQ,Shaw LM,Seibyl J,Singleton A,Toga AW,Galasko D,Foroud T,Tosun D,Poston K,Weintraub D,Mollenhauer B,Tanner CM,Kiebertz K,Chahine LM,Reimer A,Hutten SJ,Bressman S,Marek K,PPMI I,Croituru I,Ruiz J. Clinical and dopamine transporter imaging characteristics of non-manifest LRRK2 and GBA mutation carriers in the Parkinson's Progression Markers Initiative (PPMI): a cross-sectional study.. *Lancet Neurol.* 2020. 19.(1):71-80. IF: 30,039. (1).

Le G,Jetté V,McCarthy J,Borroni B,van J,Galimberti D,Sanchez R,LaForce R,Moreno F,Synofzik M,Graff C,Masellis M,Tartaglia MC,Rowe JB,Vandenberghe R,Finger E,Tagliavini F,de Mendonça A,Santana I,Butler C,Gerhard A,Danek A,Levin J,Otto M,Frisoni G,Sorbi S,Rohrer JD,Ducharme S,GENetic Frontotemporal dementia Initiative (GENFI). Faster Cortical Thinning and Surface Area Loss in Presymptomatic and Symptomatic C9orf72 Repeat Expansion Adult Carriers. *Ann. Neurol.* 2020. 88.(1):113-122. IF: 9,037. (1).

Convery RS,Bocchetta M,Greaves CV,Moore KM,Cash DM,Van J,Moreno F,Sanchez R,Borroni B,Laforce R,Masellis M,Tartaglia MC,Graff C,Galimberti D,Rowe JB,Finger E,Synofzik M,Vandenberghe R,de Mendonca A,Tagliavini F,Santana I,Ducharme S,Butler C,Gerhard A,Levin J,Danek A,Otto M,Warren JD,Rohrer JD,Genetic Initiative GENFI FTD.). Abnormal pain perception is associated with thalamo-cortico-striatal atrophy in C9orf72 expansion carriers in the GENFI cohort.. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2020. 91.(12):1325-1328. IF: 8,263. (1).

Tavares TP,Mitchell DGV,Coleman KK,Coleman BL,Shoesmith CL,Butler CR,Santana I,Danek A,Gerhard A,de Mendonca A,Borroni B,Tartaglia MC,Graff C,Galimberti D,Tagliavini F,Moreno F,Frisoni G,Rowe JB,Levin J,Van JC,Otto M,Synofzik M,Sanchez R,Vandenberghe R,Laforce RJ,Ghidoni R,Sorbi S,Ducharme S,Masellis M,Rohrer J,Finger E. Early symptoms in symptomatic and preclinical genetic frontotemporal lobar degeneration. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2020. 91.(9):975-984. IF: 8,263. (1).

van der Ende EL,Xiao M,Xu D,Poos JM,Panman JL,Jiskoot LC,Meeter LH,Dopper EG,Papma JM,Heller C,Convery R,Moore K,Bocchetta M,Neason M,Peakman G,Cash DM,Teunissen CE,Graff C,Synofzik M,Moreno F,Finger E,Sánchez R,Vandenberghe R,Laforce R,Masellis M,Tartaglia MC,Rowe JB,Butler CR,Ducharme S,Gerhard A,Danek A,Levin J,Pijnenburg YA,Otto M,Borroni B,Tagliavini F,de Mendonca A,Santana I,Galimberti D,Seelaar H,Rohrer JD,Worley PF,van JC,Genetic Frontotemporal Dementia Initiative (GENFI). Neuronal pentraxin 2: a synapse-derived CSF biomarker in genetic frontotemporal dementia.. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2020. 91.(6):612-621. IF: 8,263. (1).

Heller C,Foiani MS,Moore K,Convery R,Bocchetta M,Neason M,Cash DM,Thomas D,Greaves CV,Woolacott IO,Shafei R,Van JC,Moreno F,Sanchez R,Borroni B,Laforce R,Masellis M,Tartaglia MC,Graff C,Galimberti D,Rowe JB,Finger E,Synofzik M,Vandenberghe R,de Mendonca A,Tagliavini F,Santana I,Ducharme S,Butler CR,Gerhard A,Levin J,Danek A,Frisoni G,Sorbi S,Otto M,Heslegrave AJ,Zetterberg H,Rohrer JD,G. Plasma glial fibrillary acidic protein is raised in progranulin-associated frontotemporal dementia.. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2020. 91.(3):263-270. IF: 8,263. (1).

Leonard H,Blauwendraat C,Krohn L,Faghri F,Iwaki H,Ferguson G,Day AG,Stone DJ,Singleton AB,Nalls MA,Gan Z,International Parkinson's Disease Genomic Consortium (GENFI). Genetic variability and potential effects on clinical trial outcomes: perspectives in Parkinson's disease.. *J. Med. Genet.* 2020. 57.(5):331-338. IF: 4,943. (1).

Torres M,Ursitti F,Alpuente A,Brunello F,Chiappino D,de Vries T,Di S,Ferlisi S,Guerritore L,Gonzalez N,Gonzalez A,Khutorov D,Kritsilis M,Kyrou A,Makeeva T,Minguez A,Pilati L,Serrien A,Tsurkalenko O, Van den Abbeele D,van WS,Lampl C,Adv Studies European Headache SCH. From transformation to chronification of migraine: pathophysiological and clinical aspects. *J. Headache Pain.* 2020. 21.(1):42-42. IF: 4,797. (1).

Minguez A,Martínez I,Romero S,Frühbeck G,Luquin MR,Martínez E,Irimia P. Excess abdominal fat is associated with cutaneous allodynia in individuals with migraine: a prospective cohort study.. *J. Headache Pain.* 2020. 21.(1):9-9. IF: 4,797. (1).

Borrego S,Sala R,van J,Borroni B,Moreno F,Masellis M,Tartaglia C,Graff C,Galimberti D,Laforce R,Rowe JB,Finger E,Vandenberghe R,Tagliavini F,de Mendonça A,Santana I,Synofzik M,Ducharme S,Levin J,Danek A,Gerhard A,Otto M,Butler C,Frisoni G,Sorbi S,Heller C,Bocchetta M,Cash DM,-Convery RS,Moore KM,Rohrer JD,Sanchez R,Genetic Initiative GENFI FTD. Disease-related cortical thinning in presymptomatic granulin mutation carriers.. *Neuroimage Clin.* 2020. 29:102540-102540. IF: 4,350. (2).

Russell LL,Greaves CV,Bocchetta M,Nicholas J,Convery RS,Moore K,Cash DM,van J,Jiskoot L,Moreno F,Sanchez R,Borroni B,Laforce R,Masellis M,Tartaglia MC,Graff C,Rotondo E,Galimberti D,Rowe JB,Finger E,Synofzik M,Vandenberghe R,de Mendonça A,Tagliavini F,Santana I,Ducharme S,Butler C,Gerhard A,Levin J,Danek A,Otto M,Warren JD,Rohrer JD,Genetic FTD Initiative G. Social cognition impairment in genetic frontotemporal dementia within the GENFI cohort.. *Cortex.* 2020. 133:384-398. IF: 4,009. (1).

Iriondo A,García M,Arrospide A,Arriba M,Aurtenetxe S,Barandiaran M,Clerigue M,Ecay M,Estanga A,Gabilondo A,Izagirre A,Saldias J,Tainta M,Villanua J,Blennow K,Zetterberg H,Mar J,Abad B,Dias I,Goñi FM,Martínez P. Cerebrospinal Fluid 7-Ketocholesterol Level is Associated with Amyloid- β 42 and White Matter Microstructure in Cognitively Healthy Adults.. *J. Alzheimers Dis.* 2020. 76.(2):643-656. IF: 3,909. (2).

Moore K,Convery R,Bocchetta M,Neason M,Cash DM,Greaves C,Russell LL,Clarke MTM,Peakman G,van J,Jiskoot L,Moreno F,Barandiaran M,Sanchez R,Borroni B,Laforce R,Doré MC,Masellis M,-Tartaglia MC,Graff C,Galimberti D,Rowe JB,Finger E,Synofzik M,Karnath HO,Vandenberghe R,de Mendonça A,Maruta C,Tagliavini F,Santana I,Ducharme S,Butler C,Gerhard A,Levin J,Danek A,Otto M,Warren JD,Rohrer JD,Genetic FTD Initiative G. A modified Camel and Cactus Test detects presymptomatic semantic impairment in genetic frontotemporal dementia within the GENFI cohort.. *Appl. Neuropsychol.-Adult.* 2020:1-8. IF: 1,488. (3).

Altmann A,Cash DM,Bocchetta M,Heller C,Reynolds R,Moore K,Convery RS,Thomas DL,van JC,Moreno F,Sanchez R,Borroni B,Laforce R,Masellis M,Tartaglia MC,Graff C,Galimberti D,Rowe JB,Finger E,Synofzik M,Vandenberghe R,de Mendonça A,Tagliavini F,Santana I,Ducharme S,Butler CR,Gerhard A,Levin J,Danek A,Frisoni G,Ghidoni R,Sorbi S,Otto M,Ryten M,Rohrer JD,Genetic FTD Initiative G. Analysis of brain atrophy and local gene expression in genetic frontotemporal dementia.. *Brain Commun.* 2020. 2.(2).

Santos-García D, De Deus FT, Cores BC, Valdés AL, Suárez CE, Aneiros Á, JesúsS, Aguilar M, Pastor P,Plannellas L, Cosgaya M, García CJ, Caballol N, Legardal, Hernández VJ, Cabo I, López ML, González AI,Ávila RMA, José CM, Nogueira V,Puente V, García MJM, Borrué C, Solano VB, Álvarez SM, Vela L,Escalante S, CuboE, Carrillo PF, Martínez CJC, Sánchez AP, Alonso LMG, López AN, Gastón I,KulisevskyJ, Blázquez EM, Seijo M, Rúa MJ, Valero C, Kurtis M, de Fábregues-Boixar O, González AJ,Prieto JC, López DL, McAfee D, Mir P; COPPADIS StudyGroup. Mood in Parkinson's disease: From early-to late-stage disease. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2020 Nov 10. doi: 10.1002/gps.5461. Epub ahead of print.PMID: 33169885.

Iwaki H, Blauwendraat C, Makarious MB, Bandrés-Ciga S, Leonard HL, Gibbs JR, Hernandez DG, Scholz SW, Fagher F; International Parkinson's Disease Genomics Consortium (IPDGC), Nalls MA, Singleton AB. Penetrance of Parkinson's Disease in LRRK2 p.G2019S Carriers Is Modified by a Polygenic Risk Score. *Mov Disord.* 2020. May;35(5):774-780. doi: 10.1002/mds.27974. Epub 2020 Jan 20. PMID: 31958187.



Guelfi S, D'Sa K, Botía JA, Vandrovцова J, Reynolds RH, Zhang D, Trabzuni D, Collado-Torres L, Thomson A, Quijada Leyton P, Gagliano Taliun SA, Nalls MA; International Parkinson's Disease Genomics Consortium (IPDGC); UK Brain Expression Consortium (UKBEC), Small KS, Smith C, Ramasamy A, Hardy J, Weale ME, Ryten M. Regulatory sites for splicing in human basal ganglia are enriched for disease-relevant information. *Nat Commun.* 2020 Feb 25;11(1):1041. doi:10.1038/s41467-020-14483-x. PMID: 32098967; PMCID: PMC7042265.

Ana Vinagre-Aragón, David Campo-Caballero, Elisabet Mondragón-Rezola, Lara Pardina-Vilella, Haizea Hernandez Eguiazu, Ana Gorostidi, Ioana Croitoru, Alberto Bergareche, Javier Ruiz-Martinez. A More Homogeneous Phenotype in Parkinson's Disease Related to R1441G Mutation in the LRRK2 Gene *Front Neurol.* 2021; 12: 635396. Published online 2021 Mar 2. doi: 10.3389/fneur.2021.635396 PMCID: PMC7982912.

D. Santos-García, T. de Deus Fonticoba, E. Suárez Castro, A. Aneiros Díaz, D. McAfee. 5-2-1 Criteria: A Simple Screening Tool for Identifying Advanced PD Patients Who Need an Optimization of Parkinson's Treatment *Parkinsons Dis.* 2020; 2020: 7537924. Published online 2020 Mar 24. doi: 10.1155/2020/7537924; PMCID: PMC7128051

Moore KM, Nicholas J, Grossman M, McMillan CT, Irwin DJ, Massimo L, Van Deerlin VM, Warren JD, Fox NC, Rossor MN, Mead S, Bocchetta M, Boeve BF, Knopman DS, Graff-Radford NR, Forsberg LK, Rademakers R, Wszolek ZK, van Swieten JC, Jiskoot LC, Meeter LH, Dopper EG, Papma JM, Snowden JS, Saxon J, Jones M, Pickering-Brown S, Le Ber I, Camuzat A, Brice A, Caroppo P, Ghidoni R, Pievani M, Benussi L, Binetti G, Dickerson BC, Lucente D, Krivensky S, Graff C, Öijerstedt L, Fallström M, Thonberg H, Ghoshal N, Morris JC, Borroni B, Benussi A, Padovani A, Galimberti D, Scarpini E, Fumagalli GG, Mackenzie IR, Hsiung GR, Sengdy P, Boxer AL, Rosen H, Taylor JB, Synofzik M, Wilke C, Sulzer P, Hodges JR, Halliday G, Kwok J, Sanchez-Valle R, Lladó A, Borrego-Ecija S, Santana I, Almeida MR, Tábuas-Pereira M, Moreno F, Barandiaran M, Indakoetxea B, Levin J, Danek A, Rowe JB, Cope TE, Otto M, Anderl-Straub S, de Mendonça A, Maruta C, Masellis M, Black SE, Couratier P, Lautrette G, Huey ED, Sorbi S, Nacmias B, Laforce R Jr, Tremblay ML, Vandenberghe R, Damme PV, Rogalski EJ, Weintraub S, Gerhard A, Onyike CU, Ducharme S, Papageorgiou SG, Ng ASL, Brodtmann A, Finger E, Guerreiro R, Bras J, Rohrer JD; FTD Prevention Initiative. Age at symptom onset and death and disease duration in genetic frontotemporal dementia: an international retrospective cohort study. *Lancet Neurol.* 2020 Feb;19(2):145-156. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30394-1. Epub 2019 Dec 3. Erratum in: *Lancet Neurol.* 2020 Feb;19(2):e2. PMID: 31810826; PMCID: PMC7007771.

Labayru G, Aliri J, Zulaica M, López de Munain A, Sistiaga A. Age-related cognitive decline in myotonic dystrophy type 1: An 11-year longitudinal follow-up study. *J Neuropsychol.* 2020 Mar;14(1):121-134. doi: 10.1111/jnp.12192. Epub 2019 Aug 13. PMID: 31407859; PMCID: PMC7078919.

Fernández-Eulate G, Fernández-Torrón R, Guisasaola A, Gaspar MTI, Diaz-Manera J, Maneiro M, Zulaica M, Olasagasti V, Formica AF, Espinal JB, Ruiz M, Schlüter A, Pujol A, Poza JJ, López de Munain A. Phenotypic correlations in a large single-center cohort of patients with BSCL2 nerve disorders: a clinical, neurophysiological and muscle magnetic resonance imaging study. *Eur J Neurol.* 2020 Aug;27(8):1364-1373. doi: 10.1111/ene.14272. Epub 2020 May 24. PMID: 32320108.

Samuelson KW, Newman J, Abu Amara D, Qian M, Li M, Schultebrucks K, Purchia E, Genfi A, Laska E, Siegel C, Hammamieh R, Gautam A, Jett M, Marmar CR. Predeployment neurocognitive functioning predicts postdeployment posttraumatic stress in Army personnel. *Neuropsychology.* 2020 Mar;34(3):276-287. doi: 10.1037/neu0000603. Epub 2019 Dec 2. PMID: 31789568.

A genotyping method combining primer competition PCR with HRM analysis to identify point mutations in Duchenne animal models. *Sci Rep.* 2020 Oct 14;10(1):17224. doi: 10.1038/s41598-020-74173-y. PMID: 33057138; PMCID: PMC7560699.



Proyectos de investigación 2020

Código: ICI19/00061.

Título: A phase II, multicentric, randomized double blind, placebo controlled study to evaluate the safety, tolerability and efficacy of riluzole versus eh-301 plus n-acetyl-cysteine in ambulant adults with amyotrophic lateral sclerosis.

Investigador Principal: Adolfo López de Munain Arregui.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 609 - López de Munain Arregui, Adolfo.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Instituto de Salud Carlos III.

Financiación: 492825 €. · **Duración:** 2020-2020.

Código: PI19/01653.

Título: B12 en Enfermedad de Parkinson idiopática y asociada a LRRK2: correlación clínica y evaluación de eficacia preclínica de análogos de B12 en una plataforma basada en el modelo de cohesión centrosomal.

Investigador Principal: Javier Ruíz Martínez.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 609 - López de Munain Arregui, Adolfo.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Instituto de Salud Carlos III.

Financiación: 111320 €. · **Duración:** 2020-2022.

Código: DTS19/00061.

Título: Desarrollo de modelos porcinos de enfermedades musculares mediante CRISPR/Cas9: Optimización de la edición y fertilización in vitro para la obtención de un modelo de distrofia LGMD2A.

Investigador Principal: Adolfo López de Munain Arregui.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 609 - López de Munain Arregui, Adolfo.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Instituto de Salud Carlos III.

Financiación: 112200 €. · **Duración:** 2020-2021.

Código: PI19/01637.

Título: Diseño de biomarcadores para Demencia Fronto-temporal asociada a mutaciones en GRN.

Investigador Principal: Fermín Moreno Izco.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 609 - López de Munain Arregui, Adolfo.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Instituto de Salud Carlos III.

Financiación: 107690 €. · **Duración:** 2020-2022.

Código: PI17/00380.

Título: El papel del ADN mitocondrial y el colesterol en la patogenia de las enfermedades neurológicas.

Investigador Principal: Ian Holt.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 609 - López de Munain Arregui, Adolfo.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Instituto de Salud Carlos III.
Financiación: 123420 €. · **Duración:** 2018-2020.

Código: PI17/01231.

Título: Envejecimiento en la distrofia miotónica tipo 1: Análisis multifactorial desde una perspectiva biológica, neuropsicológica y neurorradiológica.

Investigador Principal: Andone Sistiaga Berrondo .

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 609 - López de Munain Arregui, Adolfo.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Instituto de Salud Carlos III.

Financiación: 105270 €. · **Duración:** 2018-2020.

Código: PI19/00175.

Título: Estudio de la capacidad regenerativa de las células madre del músculo en la esclerosis lateral amiotrófica: implicaciones para una etiopatogenia periférica.

Investigador Principal: Sonia Alonso Martin.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 609 - López de Munain Arregui, Adolfo.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Instituto de Salud Carlos III.

Financiación: 210540 €. · **Duración:** 2020-2022.

Código: PI19/00468.

Título: Evaluación del sistema CRISPR-dCas13 como estrategia de medicina personalizada en enfermedades neurodegenerativas: estudios in vitro y en un modelo animal de atrofia muscular espinal (AME).

Investigador Principal: Lorea Blázquez Garcia .

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 609 - López de Munain Arregui, Adolfo.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Instituto de Salud Carlos III.

Financiación: 183920 €. · **Duración:** 2020-2022.

Código: PI17/001841.

Título: Función de la calpaína 3 en las células satélite durante la regeneración muscular y su modulación farmacológica como posible tratamiento de la LGMD2A.

Investigador Principal: Adolfo Lopez de Munain.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 609 - López de Munain Arregui, Adolfo.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Instituto de Salud Carlos III.

Financiación: 129470 €. · **Duración:** 2018-2020.

Código: SAF2017-92696-EXPLORA.

Título: Generation of "Lab-on-chip" systems to investigate neuromuscular disorders.

Investigador Principal: Francisco Javier Gil Bea.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 609 - López de Munain Arregui, Adolfo.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Ministerio de Ciencia e Innovación.

Financiación: 72600 €. · **Duración:** 2018-2020.

Código: KK-2019/00015.

Título: Investigación colaborativa en biomarcadores para el diagnóstico precoz y seguimiento de tratamiento en hipertensión pulmonar. .

Investigador Principal: Ian Holt.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 609 - López de Munain Arregui, Adolfo.

Tipo: Autonómico.

Agencia Financiadora: Gobierno Vasco.

Financiación: 80349 €. · **Duración:** 2019-2020.

Código: BI017/ND/023-BD.

Título: METABOLIC DISTURBANCES AND ORGANELLE DYSFUNCTIONS IN THE PAT.

Investigador Principal: Francisco Javier Gil Bea.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 609 - López de Munain Arregui, Adolfo.

Tipo: Autonómico.

Agencia Financiadora: Eitb Maratoia.

Financiación: 81115 €. · **Duración:** 2018-2020.

Código: Stop fuga de cerebros ROCHE.

Título: Modulación del metabolismo energético celular para la identificación de mecanismos patogénicos tempranos de esclerosis lateral amiotrófica y dianas para su tratamiento.

Investigador Principal: Francisco Javier Gil Bea.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 609 - López de Munain Arregui, Adolfo.

Tipo: Privado.

Agencia Financiadora: Roche Farma.

Financiación: 60000 €. · **Duración:** 2020-2021.

Código: 2018111043.

Título: Nutrición, distribución de energía y envejecimiento.

Investigador Principal: Ian Holt.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 609 - López de Munain Arregui, Adolfo.

Tipo: Autonómico.

Agencia Financiadora: Gobierno Vasco.

Financiación: 88445 €. · **Duración:** 2019-2021.

Código: PI17/00676.

Título: Pharmacological modulation of ryanodine receptor in Duchenne and Becker muscular dystrophies.

Investigador Principal: Ainara Vallejo.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 609 - López de Munain Arregui, Adolfo.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Instituto de Salud Carlos III.

Financiación: 99220 €. · **Duración:** 2018-2021.

Código: PI18/01066.

Título: Preclinical testing of glycolytic modulators in cellular and animal models of ALS.

Investigador Principal: Adolfo López de Munain Arregui.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 609 - López de Munain Arregui, Adolfo.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Instituto de Salud Carlos III.

Financiación: 130680 €. · **Duración:** 2019-2021.

Código: BIO18/IC/009.

Título: Sistema implantable de neuromodulación para la rehabilitación motora de pacientes de ictus.

Investigador Principal: Adolfo López de Munain Arregui.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 609 - López de Munain Arregui, Adolfo.

Tipo: Autonómico.

Agencia Financiadora: Eitb Maratoia.

Financiación: 49775 €. · **Duración:** 2019-2021.

Código: KK-2019/00018.

Título: Sistema implantable de neuromodulación para la rehabilitación motora de pacientes de ictus (MODULA).

Investigador Principal: Adolfo López de Munain Arregui.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 609 - López de Munain Arregui, Adolfo.

Tipo: Autonómico.

Agencia Financiadora: Gobierno Vasco.

Financiación: 42025 €. · **Duración:** 2019-2020.

Código: KK-2019/00093.

Título: Sistemas microfisiológicos para cribado de fármacos frente a enfermedades neuromusculares.

Investigador Principal: David Otaegui Bichot.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 609 - López de Munain Arregui, Adolfo.

Tipo: Autonómico.

Agencia Financiadora: Gobierno Vasco.

Financiación: 173175 €. · **Duración:** 2019-2020.

Código: HR17-00268.

Título: Therapeutic targeting of MBNL microRNAs as innovative treatments for myotonic dystrophy.

Investigador Principal: Ruben Artero.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 609 - López de Munain Arregui, Adolfo.

Tipo: Privado.

Agencia Financiadora: Fundacio La Caixa.

Financiación: 53000 €. · **Duración:** 2018-2021.

Código: 2020111032

Título: Caracterización y estudio de los progenitores musculares y su contribución secretora al defecto metabólico muscular en la enfermedad de la esclerosis lateral amiotrófica.

Investigador Principal: Sonia Alonso Martín.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 609 - López de Munain Arregui, Adolfo.

Tipo: Autonómico.

Agencia Financiadora: Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco.

Financiación: 121428,49 €. · **Duración:** 2020-2023.

Código: 2020-CIEN-000057-01 **Título:** Contribución secretora de los progenitores musculares al defecto metabólico muscular en la enfermedad de la esclerosis lateral amiotrófica

Investigador Principal: Sonia Alonso Martín.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 609 - López de Munain Arregui, Adolfo.

Tipo: Autonómico.

Agencia Financiadora: Diputación Foral de Gipuzkoa.

Financiación: 46018 €. · **Duración:** 2020-2021.

Código: ND

Título: Desarrollo preclínico de una terapia combinada con compuestos moduladores de calcio, precursores del NAD⁺, antiinflamatorios, inhibidores de foxo y elovl6 para la esclerosis lateral amiotrófica.

Investigador Principal: Adolfo Lopez de Munain.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 609 - López de Munain Arregui, Adolfo.

Tipo: Autonómico.

Agencia Financiadora: Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco.

Financiación: 93000 €. · **Duración:** 2020.



Tesis doctorales/Masters 2020

Autor: Monica Zufiría García.

Título: Estudio del metabolismo energético muscular en la Esclerosis Lateral Amiotrófica

Tipo: Tesis.

Universidad: Universidad del País Vasco.

Fecha: 2020.

Director: Adolfo López de Munain.

Autor: Garazi Labayru Isuskiza.

Título: Aging in myotonic dystrophy type 1: Analysis from a neuropsychological and neuroradiological approach.

Tipo: Tesis.

Universidad: Universidad del País Vasco.

Fecha: 2020.

Director: Adolfo López de Munain.

Autor: Andrés Jiménez Zúñiga

Título: La esclerosis lateral amiotrófica como enfermedad metabólica: Estudio de mecanismos patogénicos y nuevas estrategias terapéuticas.

Tipo: Máster.

Universidad: Universidad del País Vasco.

Fecha: 09/2020.

Director: Francisco Javier Gil Bea.

611 ANA MARTÍNEZ GIL



Centro de Investigaciones Biológicas – CSIC
Departamento de Biología Estructural
y Química
Ramiro de Maeztu 9, 28040 Madrid (Spain)
Tel: +34918373112 · Fax: +34915360432
Email: ana.martinez@csic.es



Investigador principal

Martínez Gil, Ana

Equipo de investigación

García Rubia, Alfonso. DOCTOR.

Gil Ayuso-Gontan, Carmen. LICENCIADO.

Martín Requero, Ángeles. LICENCIADO.

Palomo Ruiz, Valle. LICENCIADO.



Resumen

Durante el año 2020 hemos tenido el cierre total de los laboratorios (de Marzo a Junio) al no haber sido considerada en nuestro centro trabajo esencial la investigación en ELA, aún así hemos continuado nuestro trabajo en esta patología, siguiendo los siguientes puntos:

1. Caracterización de modelos celulares nuevos basados en muestras de pacientes para el estudio de la patología de ELA.

Durante 2020, hemos caracterizado los linfoblastos de ELA familiar con mutación en SOD1, donde hemos estudio el estrés oxidativo, la disfunción mitocondrial, la firma transcripcional de Nfr2 y de la vía inflamatoria, así como el nivel de autofagia y mitofagia. Los resultados obtenidos en esta línea familiar en comparación con los linfoblastos de pacientes de ELA esporádicos, nos han permitido postular tratamientos personalizados para ambos tipos de pacientes (Int J Mol Sci 2021).

La caracterización de la firma transcripcional de Nfr2 se ha llevado a cabo en colaboración con la Dra. Isabel Lastres (CB06/05/0089) demostrando la existencia de diferencias entre pacientes esporádicos y genéticos con mutación SOD1.

En la generación de nuevos modelos celulares para el estudio de la ELA, se ha seguido avanzando en la colaboración con la Dra. Carmen Paradas (CB18/05/00028) para el desarrollo de un modelo de ELA basado en mioblastos de pacientes. El proyecto conjunto PIER-0006-2019 (Junta de Andalucía) se ha iniciado con la obtención de las primeras biopsias de musculo en pacientes y el desarrollo de los primeros cultivos de mioblastos.

2. Diseño y desarrollo de agentes terapéuticos moduladores de la homeostasis de TDP43. Validación de su eficacia terapéutica.

Durante 2020 se ha revisado en profundidad los inhibidores de proteína quinasas que pueden tener efecto terapéutico en la patología de ELA (British J Pharmacol 2020). Experimentalmente, se han hecho grandes avances en la validación terapéutica de algunos de ellos. En colaboración con Dra Eva de Lago (CB06/05/0089) hemos demostrado la disminución de la fosfo-TDP-43 en medula espinal de ratones transgénicos Prp-hTDP-43(A315T), tras el tratamiento crónico via i.p. (21 días) con un inhibidor de CDC7 (Eur J Med Chem, 2021). Asimismo, hemos encontrado este mismo resultado tras el tratamiento con un inhibidor de TTBK1, donde además hemos visto una protección de la motoneurona y disminución de actividad inflamatoria con este compuesto. Hemos colaborado también con el Dr. Isidro Ferrer (CIBERNED) para evaluar la posible implicación del inhibidor de TTBK1 en la propagación de tau en un modelo animal. Los resultados están siendo analizados. Finalmente, también se está llevando a cabo la optimización de la selectividad frente a TTBK1 de los inhibidores de esta quinasa descubiertos en nuestro grupo.

Por último, y dado que la ELA es una enfermedad multifactorial, se han preparado compuestos multidiana capaces de inhibir dos quinasas a la vez, es decir, inhibidores duales de CK1 y GSK3; de CK1 y TTBK1; de CDC7 y CK1 y de CDC7 y TTBK1. La evaluación biológica está en curso.

Finalmente, se han identificado dos activadores y un inhibidor de mitofagia, estando actualmente la evaluación de los mismos en modelos de ELA en curso.

3. Estudio de nanopartículas luminiscentes Quantum Dots para la selección avanzada de fármacos para la ELA.

El equipo de la Dra Valle Palomo han podido demostrar que los conjugados de Quantum Dots son capaces de penetrar al interior nuclear de las células, obteniendo los primeros resultados de marcaje de TDP-43 en células de neuroblastoma SH-SY5Y.



Palabras clave

ELA, TDP-43, Descubrimiento de fármacos, inhibidores de quinasas, modelos celulares.



Publicaciones 2020

Rojas-Prats E, Martínez-González L, Gonzalo-Consuegra C, Liachko NF, Pérez C, Ramírez D et al. Targeting nuclear protein TDP-43 by cell division cycle kinase 7 inhibitors: A new therapeutic approach for amyotrophic lateral sclerosis. *European journal of medicinal chemistry*. 2021;210:112968. ePub 2020. PMID: 33139113.

Sebastian-Perez V, García-Rubia A, Seif El-Din SH, Sabra AA, El-Lakkany NM, William S et al. Deciphering the enzymatic target of a new family of antischistosomal agents bearing a quinazoline scaffold using complementary computational tools. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*. 2020;35(1):511-523. PMID: 31939312.

Martínez de Iturrate P, Sebastián-Pérez V, Náchter-Vázquez M, Tremper CS, Smirlis D, Martín J et al. Towards discovery of new leishmanicidal scaffolds able to inhibit *Leishmania* GSK-3. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*. 2020;35(1):199-210. PMID: 31752556.

Palomo V, Nozal V, Rojas-Prats E, Gil C, Martínez A. Protein kinase inhibitors for amyotrophic lateral sclerosis therapy. *British journal of pharmacology*. 2020. PMID: 32737989.

Gil C, Ginex T, Maestro I, Nozal V, Barrado-Gil L, Cuesta-Gejjo MÁ et al. COVID-19: Drug Targets and Potential Treatments. *Journal of medicinal chemistry*. 2020;63(21):12359-12386. PMID: 32511912.

Maestro I, Boya P, Martínez A. Serum- and glucocorticoid-induced kinase 1, a new therapeutic target for autophagy modulation in chronic diseases. *Expert opinion on therapeutic targets*. 2020;24(3):231-243. PMID: 32067528.

Tosat-Bitrián C, Palomo V. CdSe quantum dots evaluation in primary cellular models or tissues derived from patients. *Nanomedicine : nanotechnology, biology, and medicine*. 2020;30:102299. PMID: 32931928.

Castro-Sánchez S, Zaldivar-Diez J, Luengo E, López MG, Gil C, Martínez A et al. Cognitive enhancement, TAU phosphorylation reduction, and neuronal protection by the treatment of an LRRK2 inhibitor in a tauopathy mouse model. *Neurobiology of aging*. 2020;96:148-154. PMID: 33007689.

Vaca G, Martínez-Gonzalez L, Fernandez A, Rojas-Prats E, Porras G, Cuevas EP et al. Therapeutic potential of novel Cell Division Cycle Kinase 7 inhibitors on TDP-43-related pathogenesis such as Frontotemporal Lobar Degeneration (FTLD) and amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Journal of neurochemistry*. 2020. PMID: 32628315.

Peřinová R, Maafi N, Korábečný J, Kohelová E, De Simone A, Al Mamun A et al. Functionalized aromatic esters of the Amaryllidaceae alkaloid haemanthamine and their in vitro and in silico biological activity connected to Alzheimer's disease. *Bioorganic chemistry*. 2020;100:103928. PMID: 32450384.

Di Martino RMC, Pruccoli L, Bisi A, Gobbi S, Rampa A, Martínez A et al. Novel Curcumin-Diethyl Fumarate Hybrid as a Dualistic GSK-3 Inhibitor/Nrf2 Inducer for the Treatment of Parkinson's Disease. *ACS chemical neuroscience*. 2020;11(17):2728-2740. PMID: 32663009.

Martínez-González L, Rodríguez-Cueto C, Cabezudo D, Bartolomé F, Andrés-Benito P, Ferrer I et al. Motor neuron preservation and decrease of in vivo TDP-43 phosphorylation by protein CK-1 kinase inhibitor treatment. *Scientific reports*. 2020;10(1):4449. PMID: 32157143.

Nuñez-Borque E, González-Naranjo P, Bartolomé F, Alquézar C, Reinares-Sebastián A, Pérez C et al. Targeting Cannabinoid Receptor Activation and BACE-1 Activity Counteracts TgAPP Mice Memory Impairment and Alzheimer's Disease Lymphoblast Alterations. *Molecular neurobiology*. 2020. PMID: 31898159.



Proyectos de investigación 2020

Código: PIER-0006-2019 .

Título: Alteraciones miogénicas en la Esclerosis Lateral Amiotrófica: Implicaciones etiológicas y terapéuticas.

Investigador Principal: Valentina Annese.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 611 - Martínez Gil, Ana.

Tipo: Autonómico.

Agencia Financiadora: Fundación Pública Andaluza Progreso y Salud.

Financiación: 56989 €. · **Duración:** 2020-2023.

Código: RTI2018-096100-B-I00.

Título: COMBINACION DE STRATEGIAS COMPUTACIONALES, BIOLÓGICAS Y SINTÉTICAS CON APLICACION AL DESARROLLO DE FARMACOS.

Investigador Principal: Nuria E Campillo.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 611 - Martínez Gil, Ana.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Ministerio de Ciencia e Innovación.

Financiación: 85426 €. · **Duración:** 2019-2021.

Código: RED2018-102785-E .

Título: Consolidación y posicionamiento estratégico del nodo español en la red ERIC EU-OPENSREEN (ES-OPENSREEN).

Investigador Principal: M Isabel Loza.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 611 - Martínez Gil, Ana.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Ministerio de Ciencia e Innovación.

Financiación: 20000 €. · **Duración:** 2019-2020.

Código: MSCA-ITN-ETN GA: 765912.

Título: DRIVE: Driving next generation autophagy researchers towards translation.

Investigador Principal: Fulvio Reggiori.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 611 - Martínez Gil, Ana.

Tipo: Europeo.

Agencia Financiadora: Comision Europea.

Financiación: 247873 €. · **Duración:** 2017-2021.

Código: B2017/BMD-3813.

Título: ELA-Madrid: Diseño y desarrollo de fármacos innovadores para el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica.

Investigador Principal: Ana Martinez.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 611 - Martínez Gil, Ana.

Tipo: Autonómico.

Agencia Financiadora: Comunidad de Madrid.

Financiación: 251945 €. · **Duración:** 2018-2021.

Código: H2020-INFRADEV-2018-1 (GA 823893).

Título: EU-OPENSREEN-DRIVE: Ensuring long-term sustainability of excellence in chemical biology within Europe and beyond.

Investigador Principal: Dr Philip Gribbon.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 611 - Martínez Gil, Ana.

Tipo: Europeo.

Agencia Financiadora: Comision Europea.

Financiación: 136044 €. · **Duración:** 2019-2023.

Código: RA-2019.

Título: Investigation on hybrid molecules as powerful novel therapeutic approaches for Multiple Sclerosis and myelin-related diseases.

Investigador Principal: Fernando de Castro, Valle Palomo.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 611 - Martínez Gil, Ana.

Tipo: Privado.

Agencia Financiadora: Fundación Ramón Areces.

Financiación: 15000 €. · **Duración:** 2019-2021.

Código: HR18-00469.

Título: Locking cells against Ebola virus .

Investigador Principal: Carmen Gil.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 611 - Martínez Gil, Ana.

Tipo: Privado.

Agencia Financiadora: Fundacio La Caixa.

Financiación: 270000 €. · **Duración:** 2019-2022.

Código: SAF2016-76693-R .

Título: Modulación de proteínas quinasas y BACE/1 con moléculas pequeñas de diseño multidiana: una nueva aproximación para la prevención y tratamiento de las enfermedades cognitivas.

Investigador Principal: Ana Martinez.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 611 - Martínez Gil, Ana.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Ministerio de Ciencia e Innovación.

Financiación: 151250 €. · **Duración:** 2017-2020.

Código: REDES190074 .

Título: Multi-target drug design against neurodegenerative diseases.

Investigador Principal: Dr. David Mauricio Ramirez.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 611 - Martínez Gil, Ana.

Tipo: Internacional.

Agencia Financiadora: CONICYT.

Financiación: 4000 €. · **Duración:** 2020-2021.

Código: EIN2019-103140.

Título: MULTICOLOUR MOLECULAR PROFILING OF NEURODEGENERATIVE DISEASES WITH QUANTUM DOTS.

Investigador Principal: Valle Palomo.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 611 - Martínez Gil, Ana.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Ministerio de Ciencia e Innovación.

Financiación: 9000 €. · **Duración:** 2019-2021.

Código: LCF/BQ/PR18/11640007.

Título: Multiplexed Quantum Dot Immunoassay for the Improved Selection of Therapeutic Candidates for Motoneuron Diseases .

Investigador Principal: Valle Palomo.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 611 - Martínez Gil, Ana.

Tipo: Privado.

Agencia Financiadora: Fundacio La Caixa.

Financiación: 305000 €. · **Duración:** 2018-2021.

Código: CI19-0071.

Título: Recovering TDP43 homeostasis with small molecules: a ray of hope for ALS therapy.

Investigador Principal: Valle Palomo.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 611 - Martínez Gil, Ana.

Tipo: Privado.

Agencia Financiadora: Fundacio La Caixa.

Financiación: 70000 €. · **Duración:** 2019-2021.

Código: CI18-00026.

Título: Synapse Modulators: small molecules with big impact in nervous system disorders.

Investigador Principal: Alicia Mansilla.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 611 - Martínez Gil, Ana.

Tipo: Privado.

Agencia Financiadora: Fundacio La Caixa.

Financiación: 5000 €. · **Duración:** 2018-2020.



Tesis doctorales/Masters 2020

Autor: Elisa Rojas Prats.

Título: Inhibidores de CDC7 moduladores de TPD-43 útiles en terapias neurológicas.

Tipo: Tesis.

Universidad: Universidad Autonoma de Madrid.

Fecha: 20/11/2020.

Director: Ana Martínez Gil.

Autor: Pablo Azón Espinar.

Título: Caracterización molecular y funcional de linfoblastos derivados de pacientes de Esclerosis Lateral Amiotrófica.

Tipo: Máster.

Universidad: Universidad Complutense de Madrid.

Fecha: 25/09/2020.

Director: Ana Martínez Gil.

Autor: Paula Fernandez.

Título: Estudio de la relevancia de las proteínas quinasas en la patología de la ELA.

Tipo: Máster.

Universidad: Universidad Complutense de Madrid.

Fecha: 06/11/2020.

Director: Ana Martínez Gil.

Autor: Oscar gutierrez Jimenez.

Título: Estudio de la penetrabilidad de la barrera hematoencefálica de péptidos bioactivos.

Tipo: Máster.

Universidad: Universidad Complutense de Madrid.

Fecha: 24/06/2020.

Director: Ana Martínez Gil.

Autor: Iñaki Gárate.

Título: Analysis of RIPK1 mRNA levels in models and patient samples of ALS.

Tipo: Máster.

Universidad: Universidad Complutense de Madrid.

Fecha: 06/11/2020.

Director: Ana Martínez Gil.

Autor: Enrique Madruga.

Título: Esclerosis lateral amiotrófica y mitofagia: SGK1 como prometedora diana terapéutica .

Tipo: Máster.

Universidad: Universidad Complutense de Madrid.

Fecha: 31/07/2020.

Director: Ana Martínez Gil.

Autor: Alberto Rodriguez Fernandez.

Título: Papel de la proteína TDP-43 en la enfermedad de Alzheimer.

Tipo: Máster.

Universidad: Universidad Complutense de Madrid.

Fecha: 29/07/2020.

Director: Ana Martínez Gil.

Autor: Rebeca París Ogayar.

Título: Diseño de herramientas para el estudio de la neurotoxicidad asociada al paclitaxel.

Tipo: Máster.

Universidad: Universidad Complutense de Madrid-Universidad de Alcalá-Universidad San Pablo.

Fecha: 09/07/2020.

Director: Ana Martínez Gil.

Autor: Alicia Avis Bodas.

Título: CB2R pharmacology in the last 10 years: overview of the most interesting agonist and antagonist compounds from a computational point of view.

Tipo: Máster.

Universidad: Universidad Politécnica de Madrid.

Fecha: 16/09/2020.

Director: Ana Martínez Gil.



604
PURA
MUÑOZ-CÁNOVES

Grupo de biología celular
ICREA y Universidad Pompeu Fabra (UPF)
Departamento de ciencias experimentales
y de la salud (DCEXS)
Tél: 933 160 891 · Fax: 933 160 901
pura.munoz@upf.edu



Investigador principal

Muñoz Cánoves, Pura

Equipo de investigación

Gerez Cruz, Rosa Johanna. TÉCNICO.

Jardí Ripoll, Mercé. TÉCNICO.

Lukesova, Vera. TÉCNICO.

Martínez García, Antonio. LICENCIADO.

Maseres Javaloy, Pedro. LICENCIADO.

Moiseeva, Victoria. LICENCIADO.

Perdiguerro Santamaría, Eusebio. DOCTOR.

Serrano Sánchez, Antonio L. DOCTOR.



Resumen

Declive de la capacidad regenerativa en células madre musculares con el envejecimiento.

1. Estudio de la heterogeneidad de células madre musculares en quiescencia.

Hemos identificado un mecanismo fisiológico que mantiene la capacidad regenerativa de las células madre musculares y que resiste el paso del tiempo hasta edad geriátrica. Además, identificamos un subgrupo de células madre quiescentes con una capacidad regenerativa superior con el envejecimiento, a través de la activación de la vía de señalización de FoxO, que mantiene la expresión del programa génico joven durante la vida; sin embargo, a edad geriátrica, este subgrupo de células pierde la activación de FoxO, causando la pérdida de su funcionalidad.

- Trabajo publicado: García-Prat et al., FoxO maintains a genuine muscle stem-cell quiescent state until geriatric age. *Nature Cell Biology*, 202 DOI 10.1038/s41556-020-00593-7. <https://www.nature.com/articles/s41556-020-00593-7>

2. Identificación de nuevos reguladores de la progresión de la distrofia muscular.

Hemos demostrado el papel de la proteína de membrana Cripto en la plasticidad de los macrófagos en músculo esquelético durante la regeneración y en Distrofia Muscular de Duchenne (DMD).

- Trabajo publicado: Iavarone F et al., Cripto Shapes Macrophage Plasticity and Restricts EndMT in Injured and Diseased Skeletal Muscle. *EMBO Rep* 2020. doi: 10.15252/embr.201949075

3. Estudio de la reprogramación circadiana de las células madre musculares durante el envejecimiento.

Demostremos por primera vez que las células madre musculares, a pesar de estar quiescentes, están sujetas a un estricto control circadiano durante las el ciclo luz/noche, y esta regulación circadiana se ve alterada con el envejecimiento, reprogramándose el programa transcripcional circadiano de las células madre jóvenes en el envejecimiento. Nuestra investigación este año se ha dirigido a responder una pregunta fundamental: ¿Cuál es la contribución relativa de los relojes central y periférico a la función de las células madre musculares? ¿Afecta la alteración del reloj central o del reloj de las células madre musculares a la quiescencia de las células satélite y la capacidad regenerativa? Hemos caracterizado cómo ambos relojes se coordinan y cómo la de-regulación de cada reloj afecta a las células madre musculares durante el envejecimiento.

Trabajo en preparación (Kumar A, Vaca M and Muñoz-Cánoves P).

4. Identificación de nuevos reguladores de la atrofia muscular.

Hemos demostrado que la sobre-expresión de las Sestrinas protege al músculo de la pérdida de masa y fuerza asociadas al desuso mediante: 1) la inhibición de mTORC1, que a su vez sobre-activa la autofagia, y 2) la activación de AKT que inhibe la proteólisis muscular vía FoxO. Estos resultados tienen una potencial implicación en el tratamiento de la sarcopenia.

- Trabajo publicado: Segalés J et al., Nat Commun. 2020 Jan 13;11(1):189. doi: 10.1038/s41467-019-13832-9.

5. Estudios adicionales y revisiones del campo:

- Sreenivasan K, Ianni A, Künne C, ..., Muñoz-Cánoves P, Kim J, Braun T. Attenuated Epigenetic Suppression of Muscle Stem Cell Necroptosis Is Required for Efficient Regeneration of Dystrophic Muscles. Cell Rep. 31:107652, 2020
- Nicolás-Ávila JA, Lechuga-Vieco AV, ..., Muñoz-Cánoves P, Ibáñez B, Torres M, Ng LG, Priori SG, Bueno H, Vázquez J, Cordero MD, Bernal JA, Enríquez JA, Hidalgo A. A Network of Macrophages Supports Mitochondrial Homeostasis in the Heart. Cell 183:94, 2020
- González-Hernández S, Gómez MJ, Sanchez-Cabo F, Méndez-Ferrer S, Muñoz-Cánoves P, Isern J. Sox17 Controls Emergence and Remodeling of Nestin-Expressing Coronary Vessels. Circulation Res. 2020
- Sousa-Victor P, Neves J, Muñoz-Cánoves P. Muscle stem cell aging: identifying ways to induce tissue rejuvenation. Mech Ageing Dev. 188:111246, 2020
- Muñoz-Cánoves P, Neves J, Sousa-Victor P. Understanding muscle regenerative decline with aging: new approaches to bring back youthfulness to aged stem cells. FEBS J. 287: 406, 2020



Palabras clave

Músculo esquelético, regeneración, células madre musculares, sarcopenia, envejecimiento, inflamación, fibrosis.



Publicaciones 2020

Segalés J, Perdiguero E, Serrano AL, Sousa-Victor P, Ortet L, Jardí M et al. Sestrin prevents atrophy of disused and aging muscles by integrating anabolic and catabolic signals. *Nature communications*. 2020;11(1):189. PMID: 31929511.

Alonso-Martín S, Dell'Orso S, Ravichandran S, Brooks SR, Juan AH, Campanario S et al. FoxO maintains a genuine muscle stem-cell quiescent state until geriatric age. *Nature cell biology*. 2020;22(11):1307-1318. PMID: 33106654.

Sousa-Victor P, Neves J, Muñoz-Cánoves P. Muscle stem cell aging: identifying ways to induce tissue rejuvenation. *Mechanisms of ageing and development*. 2020;188:111246. PMID: 32311419.

Nicolás-Ávila JA, Lechuga-Vieco AV, Esteban-Martínez L, Sánchez-Díaz M, Díaz-García E, Santiago DJ et al. A Network of Macrophages Supports Mitochondrial Homeostasis in the Heart. *Cell*. 2020;183(1):94-109.e23. PMID: 32937105.

González-Hernández S, Gómez MJ, Sánchez-Cabo F, Méndez-Ferrer S, Isern J, Muñoz-Cánoves P. Sox17 Controls Emergence and Remodeling of Nestin-Expressing Coronary Vessels. *Circulation research*. 2020;127(11):e252-e270. PMID: 32921258.

Sreenivasan K, Ianni A, Künne C, Strilic B, Günther S, Perdiguero E et al. Attenuated Epigenetic Suppression of Muscle Stem Cell Necroptosis Is Required for Efficient Regeneration of Dystrophic Muscles. *Cell reports*. 2020;31(7):107652. PMID: 32433961.

Iavarone F, Guardiola O, Scagliola A, Andolfi G, Esposito F, Serrano A et al. Cripto shapes macrophage plasticity and restricts EndMT in injured and diseased skeletal muscle. *EMBO reports*. 2020;21(4):e49075. PMID: 32107853.



Proyectos de investigación 2020

Código: 2018/06.

Título: Targeting CPEB-dependent impaired mitochondrial metabolism and synaptic and stem cell function in Huntington's disease.

Investigador Principal: José Javier Lucas Lozano.

Colaboración CIBERNED: Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 102 - Fariñas Gómez, Isabel; 111 - Iglesias Vacas, Teresa; 306 - Lucas Lozano, José Javier; 606 - Fernández Chacón, Rafael; 604 - Muñoz Cánoves, Pura.

Tipo: Intramural.

Agencia Financiadora: CIBERNED.

Financiación: 244000 €. · **Duración:** 2019-2020.

Código: MDA 2018.

Título: Cellular senescence, a target for combating Duchenne Muscular Dystrophy. .

Investigador Principal: Pura Muñoz Cánoves.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 604 - Muñoz Cánoves, Pura.

Tipo: Internacional.

Agencia Financiadora: MDA.

Financiación: 290 €. · **Duración:** 2018-2021.

Código: RTI2018-096068-B-I00.

Título: Función y regulación de las células madre musculares .

Investigador Principal: Pura Muñoz Cánoves.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 604 - Muñoz Cánoves, Pura.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Ministerio de Ciencia e Innovación.

Financiación: 339300 €. · **Duración:** 2019-2021.

Código: UPGRADE.

Título: Innovation platforms for advanced therapies of the future.

Investigador Principal: Pura Muñoz-Cánoves.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 604 - Muñoz Cánoves, Pura.

Tipo: Europeo.

Agencia Financiadora: Comision Europea.

Financiación: 1136000 €. · **Duración:** 2019-2023.

Código: 860034 .

Título: REcreating the ideal Niche: environmental control Of cell Identity in Regenerating and diseased muscles .

Investigador Principal: Pura Muñoz Cánoves.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 604 - Muñoz Cánoves, Pura.

Tipo: Europeo.

Agencia Financiadora: Comision Europea.

Financiación: 207000 €. · **Duración:** 2020-2024.

Código: ERC.

Título: Tissue regeneration and aging: the decisive quiescent stem-cell state.

Investigador Principal: Pura Muñoz Cánoves.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 604 - Muñoz Cánoves, Pura.

Tipo: Europeo.

Agencia Financiadora: Comision Europea.

Financiación: €. · **Duración:** 2017-2022.

Código: La Caixa.

Título: Understanding muscle regenerative decline with aging.

Investigador Principal: Pura Munoz Canoves.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 604 - Muñoz Cánoves, Pura.

Tipo: Privado.

Agencia Financiadora: Fundacio La Caixa.

Financiación: 400000 €. · **Duración:** 2018-2021



604

XAVIER
NAVARRO ACEBES

Departamento de biología celular,
fisiología e inmunología
Instituto de Neurociencias
Universitat Autònoma de Barcelona.
Av. Can Domènech, Edif. M, Campus UAB
08193 Bellaterra
Tel. +34 935811966 · Fax. +34 935812986
E-mail: xavier.navarro@uab.cat



Investigador principal

Navarro Acebes, Xavier

Equipo de investigación

Amo Aparicio, Jesús. LICENCIADO.

Badía Casahuja, Jordi. LICENCIADO.

Baylo Marín, Olaia. LICENCIADO.

Bolívar Martín, Sara. GRADUADO.

Bosch Merino, Assumpció. DOCTOR.

Bruna Escuer, Jordi. LICENCIADO.

Calls Cobos, Aina. LICENCIADO.

Casas Louzao, Caty. DOCTOR.

del Valle Maciá, Jaume. DOCTOR.

Flores de los Heros, África. DOCTOR.

Gaja Capdevilla, Nuria. LICENCIADO.

García Alias, Guillermo. DOCTOR.

Hernández Martín, Joaquin. DOCTOR.

Hernández Solanes, Neus. TÉCNICO.

Herrando Grabulosa, Mireia. DOCTOR.

Jaramillo Rodríguez, Jesica. TÉCNICO.

López Vales, Rubén. DOCTOR.

Módol Caballero, Guillem. LICENCIADO.

Penas Pérez, Clara. DOCTOR.

Puigdoménech Poch, María. LICENCIADO.

Rubio Pérez, Miguel Angel. LICENCIADO.

Sánchez Fernández, Alba. LICENCIADO.

Sánchez Ventura, Judith. GRADUADO.

Udina Bonet, Esther. DOCTOR.

Velasco Fargas, Roser. LICENCIADO.



Resumen

El Grupo de Neuroplasticidad y Regeneración de la UAB es un grupo de investigación multidisciplinario que trabaja en la reparación, 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 el estudio de mecanismos fisiopatológicos de lesiones nerviosas, dolor neuropático y neurodegeneración, así como en la aplicación de nuevas estrategias terapéuticas para promover la neuroprotección y la regeneración de lesiones traumáticas y degenerativas del sistema nervioso. Las líneas de trabajo mantenidas son:

- Estudio de los mecanismos moleculares y celulares implicados en enfermedades degenerativas de motoneuronas en modelos experimentales. Investigación de biomarcadores. Estrategias neuroprotectoras basadas en terapia génica y farmacológica.
- Terapia celular mediante trasplante de células mesenquimales y células progenitoras para la reparación de lesiones de la médula espinal y de enfermedades degenerativas de motoneuronas.
- Reparación de lesiones de raíces espinales y neuroprotección farmacológica de las motoneuronas.
- Papel etiopatogénico de mediadores lipídicos y de reguladores de la respuesta inflamatoria en la neurodegeneración por lesiones del sistema nervioso central.
- Terapias dependientes de actividad para promover la regeneración axonal y la recuperación funcional tras lesiones de nervios periféricos y para prevenir el dolor neuropático.
- Mecanismos fisiopatológicos del dolor neuropático inducido por lesiones de nervio periférico y de médula espinal.
- Terapias epigenéticas para promover la reparación de lesiones traumáticas del sistema nervioso.
- Estudio de mecanismos etiopatogénicos y potenciales tratamientos neuroprotectores en modelos de neuropatía periférica inducida por diabetes mellitus y por agentes antitumorales.
- Terapia génica mediante vectores virales para enfermedades que afectan al sistema nervioso central (mucopolisacaridosis, leucodistrofia megalencefálica, esclerosis lateral amiotrófica) y al periférico (neuropatía diabética, regeneración nerviosa).
- Neuromodulación de la plasticidad neural para promover la restitución funcional en lesiones que afectan a la médula espinal.
- 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 neural.
- Estudio de los mecanismos celulares y moleculares implicados en enfermedades desmielinizantes.



Palabras clave

Neurodegeneración, regeneración nerviosa, lesión de médula espinal, dolor neuropático, enfermedades de motoneuronas, neuropatías periféricas, neuroplasticidad, interfases neurales, terapia génica, enfermedades desmielinizantes.



Publicaciones 2020

Albu S, Kumru H, Coll R, Vives J, Vallés M, Benito-Penalva J et al. Clinical effects of intrathecal administration of expanded Wharton jelly mesenchymal stromal cells in patients with chronic complete spinal cord injury: a randomized controlled study. *Cytotherapy*. 2021;23(2):146-156. ePub 2020. PMID: 32981857.

Soler D, Moriña D, Kumru H, Vidal J, Navarro X. Transcranial Direct Current Stimulation and Visual Illusion Effect According to Sensory Phenotypes in Patients With Spinal Cord Injury and Neuropathic Pain. *The journal of pain*. 2021;22(1):86-96. ePub 2020. PMID: 32629032.

Velasco R, Besora S, Argyriou AA, Santos C, Sala R, Izquierdo C et al. Duloxetine against symptomatic

chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity in cancer survivors: a real world, open-label experience. *Anti-cancer drugs*. 2021;32(1):88-94. ePub 2020. PMID: 33332891.

Sánchez-Ventura J, Giménez-Llort L, Penas C, Udina E. Voluntary wheel running preserves lumbar perineuronal nets, enhances motor functions and prevents hyperreflexia after spinal cord injury. *Experimental neurology*. 2021;336:113533. ePub 2020. PMID: 33264633.

Amo-Aparicio J, Sanchez-Fernandez A, Li S, Eisenmesser EZ, Garlanda C, Dinarello CA et al. Extracellular and nuclear roles of IL-37 after spinal cord injury. *Brain, behavior, and immunity*. 2021;91:194-201. ePub 2020. PMID: 33002630.

Sánchez-Fernández A, Zandee S, Amo-Aparicio J, Charabati M, Prat A, Garlanda C et al. IL-37 exerts therapeutic effects in experimental autoimmune encephalomyelitis through the receptor complex IL-1R5/IL-1R8. *Theranostics*. 2021;11(1):1-13. ePub 2020. PMID: 33391457.

González-Gil I, Zian D, Vázquez-Villa H, Hernández-Torres G, Martínez RF, Khair-Fernández N et al. A novel agonist of the type 1 lysophosphatidic acid receptor (LPA1), UCM-05194, shows efficacy in neuropathic pain amelioration. *Journal of medicinal chemistry*. 2020. PMID: 31790581.

Calls A, Torres-Espin A, Navarro X, Yuste VJ, Udina E, Bruna J. Cisplatin-induced peripheral neuropathy is associated to neuronal senescence-like response. *Neuro-oncology*. 2020. PMID: 32597980.

Romeo-Guitart D, Marmolejo-Martínez-Artesero S, Casas C. Is it the time of autophagy fine-tuners for neuroprotection?. *Autophagy*. 2020;16(11):2108-2109. PMID: 32677502.

Romeo-Guitart D, Marcos-DeJuana C, Marmolejo-Martínez-Artesero S, Navarro X, Casas C. Novel neuroprotective therapy with NeuroHeal by autophagy induction for damaged neonatal motoneurons. *Theranostics*. 2020;10(11):5154-5168. PMID: 32308774.

Herrando-Grabulosa M, Gaja-Capdevila N, Vela JM, Navarro X. Sigma 1 receptor as a therapeutic target for amyotrophic lateral sclerosis. *British journal of pharmacology*. 2020. PMID: 32761823.

Romeo-Guitart D, Leiva-Rodríguez T, Casas C. SIRT2 Inhibition Improves Functional Motor Recovery After Peripheral Nerve Injury. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*. 2020;17(3):1197-1211. PMID: 32323205.

Mòdol-Caballero G, García-Lareu B, Verdés S, Ariza L, Sánchez-Brualla I, Brocard F et al. Therapeutic Role of Neuregulin 1 Type III in SOD1-Linked Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*. 2020;17(3):1048-1060. PMID: 31965551.

Mòdol-Caballero G, Herrando-Grabulosa M, García-Lareu B, Solanes N, Verdés S, Osta R et al. Gene therapy for overexpressing Neuregulin 1 type I in skeletal muscles promotes functional improvement in the SOD1(G93A) ALS mice. *Neurobiology of disease*. 2020;137:104793. PMID: 32032731.

Romeo-Guitart D, Casas C. NeuroHeal Treatment Alleviates Neuropathic Pain and Enhances Sensory Axon Regeneration. *Cells*. 2020;9(4):808. PMID: 32230770.

Bolívar S, Navarro X, Udina E. Schwann Cell Role in Selectivity of Nerve Regeneration. *Cells*. 2020;9(9). PMID: 32962230.

Herrando-Grabulosa M, Casas C, Talbot K, Aguilera J. Neurotrophic Properties of C-Terminal Domain of the Heavy Chain of Tetanus Toxin on Motor Neuron Disease. *Toxins*. 2020;12(10). PMID: 33096857.

Sánchez A, García-Lareu B, Puig M, Prat E, Ruberte J, Chillón M et al. Cerebellar Astrocyte Transduction as Gene Therapy for Megalencephalic Leukoencephalopathy. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*. 2020. PMID: 32372403.

Marmolejo-Martínez-Artesero S, Romeo-Guitart D, Venegas V, Marotta M, Casas C. NeuroHeal Improves Muscle Regeneration after Injury. *Cells*. 2020;10(1):E22. PMID: 33374379.

Marmolejo-Martínez-Artesero S, Romeo-Guitart D, Mañas-García L, Barreiro E, Casas C. NeuroHeal Re-

- duces Muscle Atrophy and Modulates Associated Autophagy. *Cells*. 2020;9(7):E1575. PMID: 32605216.
- Sergi PN, Oliva N, Micera S, del Valle J, Navarro X. A data-driven polynomial approach to reproduce the scar tissue outgrowth around neural implants. *Journal of materials science. Materials in medicine*. 2020;31(7):59. PMID: 32632521.
- Raspopovic S, Cimolato A, Panarese A, Vallone F, Del Valle J, Micera S et al. Neural signal recording and processing in somatic neuroprosthetic applications. A review. *Journal of neuroscience methods*. 2020;337:108653. PMID: 32114143.
- Velasco R, Mercadal S, Vidal N, Alañá M, Barceló MI, Ibáñez-Juliá MJ et al. Diagnostic delay and outcome in immunocompetent patients with primary central nervous system lymphoma in Spain: a multicentric study. *Journal of neuro-oncology*. 2020;148(3):545-554. PMID: 32524392.
- Bruna J, Argyriou AA, Anastopoulou GG, Alemany M, Nadal E, Kalofonou F et al. Incidence and characteristics of neurotoxicity in immune checkpoint inhibitors with focus on neuromuscular events: Experience beyond the clinical trials. *Journal of the peripheral nervous system : JPNS*. 2020;25(2):171-177. PMID: 32166812.
- Bruna J, Alemany M. [Historical perspective of the studies with the greatest impact on the treatment of gliomas]. *Revista de neurologia*. 2020;70(6):220-230. PMID: 32149382.
- Rønholt K, Nielsen AL, Johansen C, Vestergaard C, Fauerbye A, López-Vales R et al. IL-37 Expression Is Downregulated in Lesional Psoriasis Skin. *ImmunoHorizons*. 2020;4(11):754-761. PMID: 33239358.
- Blasco A, Gras S, Mòdol-Caballero G, Tarabal O, Casanovas A, Piedrafita L et al. Motoneuron deafferentation and gliosis occur in association with neuromuscular regressive changes during ageing in mice. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. 2020;11(6):1628-1660. PMID: 32691534.
- Lago N, Kaufmann FN, Negro-Demontel ML, Alí-Ruiz D, Ghisleni G, Rego N et al. CD300f immunoreceptor is associated with major depressive disorder and decreased microglial metabolic fitness. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2020;117(12):6651-6662. PMID: 32152116.
- Vilariño N, Bruna J, Bosch-Barrera J, Valiente M, Nadal E. Immunotherapy in NSCLC patients with brain metastases. Understanding brain tumor microenvironment and dissecting outcomes from immune checkpoint blockade in the clinic. *Cancer treatment reviews*. 2020;89:102067. PMID: 32682248.
- Eladly A, Del Valle J, Minguillon J, Mercadal B, Becerra-Fajardo L, Navarro X et al. Interleaved intramuscular stimulation with minimally overlapping electrodes evokes smooth and fatigue resistant forces. *Journal of neural engineering*. 2020;17(4):046037. PMID: 32717730.
- Čvančara P, Boretius T, López-Álvarez VM, Maciejasz P, Andreu D, Raspopovic S et al. Stability of flexible thin-film metallization stimulation electrodes: analysis of explants after first-in-human study and improvement of in vivo performance. *Journal of neural engineering*. 2020;17(4):046006. PMID: 32512544.
- Martínez-Muriana A, Pastor D, Mancuso R, Rando A, Osta R, Martínez S et al. Combined intramuscular and intraspinal transplant of bone marrow cells improves neuromuscular function in the SOD1G93A mice. *Stem cell research & therapy*. 2020;11(1):53. PMID: 32033585.
- Argyriou AA, Bruna J, Park SB, Cavaletti G. Emerging pharmacological strategies for the management of chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity (CIPN), based on novel CIPN mechanisms. *Expert review of neurotherapeutics*. 2020;20(10):1005-1016. PMID: 32667212.
- Sebastián-Romagosa M, Udina E, Ortner R, Dinarès-Ferran J, Cho W, Murovec N et al. EEG Biomarkers Related With the Functional State of Stroke Patients. *Frontiers in neuroscience*. 2020;14:582. PMID: 32733182.
- Kumru H, Flores A, Rodríguez-Cañón M, Soriano I, García L, Vidal-Samsó J. [Non-invasive brain and spinal cord stimulation for motor and functional recovery after a spinal cord injury]. *Revista de neurologia*. 2020;70(12):461-477. PMID: 32500525.



Proyectos de investigación 2020

Código: RD16/0011.

Título: Red de Terapia Celular.

Investigador Principal: Isabel Farinas.

Colaboración CIBERNED: Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 607 - Navarro Acebes, Xavier;102 - Fariñas Gómez, Isabel;105 - López Barneo, José;113 - García Verdugo, José Manuel;208 - Labandeira García, José Luis;301 - Alberch Vié, Jordi.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Instituto de Salud Carlos III.

Financiación: 285000 €. · **Duración:** 2017-2021.

Código: RD16/0011/0016.

Título: Combined protective/restorative cell-mediated strategies for neurodegenerative diseases.

Investigador Principal: Jose Luis Labandeira Garcia.

Colaboración CIBERNED: Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 208 - Labandeira García, José Luis;102 - Fariñas Gómez, Isabel;105 - López Barneo, José;113 - García Verdugo, José Manuel;607 - Navarro Acebes, Xavier.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Instituto de Salud Carlos III.

Financiación: 240245 €. · **Duración:** 2017-2021.

Código: HR17-778.

Título: Activation of the resolution programs of inflammation as a novel therapeutic approach for the treatment of Amyotrophic Lateral Sclerosis.

Investigador Principal: Rubèn López Vales.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 607 - Navarro Acebes, Xavier.

Tipo: Privado.

Agencia Financiadora: Fundacio La Caixa.

Financiación: 500000 €. · **Duración:** 2018-2021.

Código: RTC2019006879-1.

Título: Desarrollo de nuevas terapias genéticas basadas en inteinas.

Investigador Principal: Miguel Chillon.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 607 - Navarro Acebes, Xavier.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Ministerio de Ciencia e Innovación.

Financiación: 215713 €. · **Duración:** 2020-2022.

Código: SAF2016-79774-R.

Título: Estudio de los mecanismos de acción de la interleucina-37 en el sistema nervioso central lesionado.

Investigador Principal: Ruben López Vales .

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 607 - Navarro Acebes, Xavier.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Ministerio de Ciencia e Innovación.

Financiación: 160000 €. · **Duración:** 2017-2020.

Código: ELA2018-0512.

Título: Gene therapy for Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts in two animal models of the disease.

Investigador Principal: Assumpció Bosch Merino.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 607 - Navarro Acebes, Xavier.

Tipo: Privado.

Agencia Financiadora: ELA Foundation.

Financiación: 103200 €. · **Duración:** 2019-2021.

Código: PCI2018-093029.

Título: GRAPhene-based Flexible neural Interfaces for the control of Neuroprosthetic devices.

Investigador Principal: Xavier Navarro Acebes.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 607 - Navarro Acebes, Xavier.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Ministerio de Ciencia e Innovación.

Financiación: 158000 €. · **Duración:** 2018-2021.

Código: WFL-ES-14-17.

Título: Interleukin-37: a novel therapeutic approach for the treatment of spinal cord injury.

Investigador Principal: Rubèn López Vales.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 607 - Navarro Acebes, Xavier.

Tipo: Internacional.

Agencia Financiadora: Wings for Life Foundation.

Financiación: 264500 €. · **Duración:** 2017-2020.

Código: SAF2017-84464R.

Título: Modulation of axonal translational to promote selective regeneration after peripheral nerve injuries.

Investigador Principal: Esther Udina Bonet.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 607 - Navarro Acebes, Xavier.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Ministerio de Ciencia e Innovación.

Financiación: 133584 €. · **Duración:** 2018-2021.

Código: NeuroGraph.

Título: Monitorización de la despolarización cortical en cuidados neurointensivos utilizando micro-transistores de grafeno- ensayo clínico.

Investigador Principal: Xavier Navarro.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 607 - Navarro Acebes, Xavier.

Tipo: Autonómico.

Agencia Financiadora: Generalitat de Catalunya.

Financiación: 125503 €. · **Duración:** 2020-2022.

Código: SAF2016-79279-R.

Título: Neuromodulación eléctrica del conectoma cortico-medular para facilitar la recuperación de la destreza manual tras una lesión medular.

Investigador Principal: Guillermo Garcia-Alias.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 607 - Navarro Acebes, Xavier.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Ministerio de Ciencia e Innovación.

Financiación: 193600 €. · **Duración:** 2016-2020.

Código: AC16/00050.

Título: Non-invasive electrical stimulation of the cervical spinal cord to facilitate arm and hand functional recovery in incomplete traumatic cervical spinal cord injured patients (CERMOD).

Investigador Principal: Guillermo Garcia-Álias.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 607 - Navarro Acebes, Xavier.

Tipo: Europeo.

Agencia Financiadora: Comision Europea.

Financiación: 750000 €. · **Duración:** 2017-2020.

Código: TV32016-GG.

Título: Recuperación de los movimientos del brazo y de la mano en pacientes con lesión de la médula espinal cervical mediante la neuromodulación eléctrica espinal asistida con un exoesqueleto de brazo.

Investigador Principal: Guillermo García Alías.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 607 - Navarro Acebes, Xavier.

Tipo: Privado.

Agencia Financiadora: Fundacio La Marato de TV3.

Financiación: 399945 €. · **Duración:** 2018-2021.

Código: RTI2018-096386-B-I00.

Título: Role of sigma 1 receptor on modulation of mitochondria-associated endoplasmic reticulum membrane (MAM) dysfunctions in motoneuron degeneration.

Investigador Principal: Xavier Navarro Acebes.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 607 - Navarro Acebes, Xavier.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Ministerio de Ciencia e Innovación.

Financiación: 150000 €. · **Duración:** 2019-2021.

Código: FMND2019.

Título: Simultaneous activation of two complementary targets, Kv7.2/3 and TSPO: a promising and novel treatment of Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS).

Investigador Principal: Xavier Navarro.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 607 - Navarro Acebes, Xavier.

Tipo: Internacional.

Agencia Financiadora: MND Foundation.

Financiación: 165000 €. · **Duración:** 2019-2022.

Código: 20-DDC-497.

Título: Synergistic dual target approach to ALS Therapy: simultaneous activation of two complementary targets, neuronal Kv7.2/3 channels and glial TSPO.

Investigador Principal: Xavier Navarro.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 607 - Navarro Acebes, Xavier.

Tipo: Internacional.

Agencia Financiadora: ALS Association.

Financiación: 164000 €. · **Duración:** 2019-2021.

Código: PID2019-108496RA-I00.

Título: Terapia epigenética para promover la recuperación funcional después de una lesión de médula espinal.

Investigador Principal: Clara Penas.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 607 - Navarro Acebes, Xavier.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Ministerio de Ciencia e Innovación.

Financiación: 142780 €. · **Duración:** 2020-2023.

Código: GA 899822.

Título: Ultrasound peripheral interface and in-vitro model of human somatosensory system and muscles for motor decoding and restoration of somatic sensations in amputees.

Investigador Principal: Xavier Navarro.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 607 - Navarro Acebes, Xavier.

Tipo: Europeo.

Agencia Financiadora: Comisión Europea.

Financiación: 317000 €. · **Duración:** 2020-2024.



Tesis doctorales/Masters 2020

Código: Jules P Hamers.

Título: Negative x Negative Makes Positive: Inhibiting the inhibitor to promote axonal regeneration.

Tipo: Máster.

Universidad: Maastricht University.

Fecha: 10/06/2020.

Director: Xavier Navarro Acebes.

Autor: María Puigdomenech Poch.

Título: Development of therapeutic strategies for amyotrophic lateral sclerosis.

Tipo: Tesis.

Universidad: Universitat Autònoma de Barcelona.

Fecha: 24/07/2020.

Director: Xavier Navarro Acebes.

Autor: Marc Sebastián Romagosa.

Título: Brain computer interfaces for brain acquired damage.

Tipo: Tesis.

Universidad: Universitat Autònoma de Barcelona.

Fecha: 09/07/2020.

Director: Xavier Navarro Acebes.

Autor: Laura Ferreiro Vázquez.

Título: Knock-out of β -glucuronidase in SH-SY5Y cells using CRISPR-Cas9 in order to create a MPS VII

cellular model.

Tipo: Máster.

Universidad: Universitat Autònoma de Barcelona.

Fecha: 20/06/2020.

Director: Xavier Navarro Acebes.

Autor: Joana Garcia Garcia.

Título: Characterization of human induced pluripotent stem cell-derived microglia from a familial amyotrophic lateral sclerosis patient.

Tipo: Máster.

Universidad: Universitat Autònoma de Barcelona.

Fecha: 10/09/2020.

Director: Xavier Navarro Acebes.

Autor: Inés Castañeda Contreras.

Título: Caracterización del modelo de ratón Npy2rtdTomato para estudiar la capacidad regenerativa de las neuronas de tacto fino tras una lesión nervios.

Tipo: Máster.

Universidad: Universitat Autònoma de Barcelona.

Fecha: 10/09/2020.

Director: Xavier Navarro Acebes.

Autor: Emma Lorente Ruiz.

Título: Improving AAV vectors for Megalencephalic Leukodystrophy with subcortical cysts: Detargeting neurons using microRNAs to enhance glial transduction.

Tipo: Máster.

Universidad: Universitat Autònoma de Barcelona.

Fecha: 22/06/2020.

Director: Xavier Navarro Acebes.



612
ROSARIO
OSTA PINZOLAS

Fundación Instituto de Investigación
Sanitaria Aragón de Zaragoza
Universidad de Zaragoza,
Facultad de Veterinaria
Calle Miguel Servet 177, 50013 Zaragoza
Tel.: 976761662
e-mail: osta@unizar.es



Investigador principal

Osta Pinzolas, Rosario

Equipo de investigación

Calvo Royo, Ana Cristina. DOCTOR.
Larrode Pellicer, Pilar. LICENCIADO.
Manzano Martínez, Raquel. DOCTOR.
Martín Buriel, Inmaculada. DOCTOR.
Miana Mena, Francisco Javier. DOCTOR.

Moreno García, Leticia. GRADUADO.
Moreno Martínez, Laura. LICENCIADO.
Muñoz Gonzalvo, María Jesús. DOCTOR.
Toivonen, Janne Markus. DOCTOR.
Zaragoza Fernández, Pilar. DOCTOR.



Resumen

1. Detección de biomarcadores diagnósticos y pronósticos en Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA)

- El metabolismo de los ARNs

Hemos conseguido identificar, en médula espinal de los animales modelo en el estadio asintomático, 21 RNA circulares (circRNA) cuyos perfiles de expresión también están significativamente desregulados a lo largo de la enfermedad. Uno de ellos correlacionó negativamente con la longevidad de los animales transgénicos en biopsias musculares seriadas y podría identificarse como biomarcador pronóstico en músculo esquelético. Actualmente, estamos investigando nuevos circRNA que pueden estar biomarcadores en modelos animales y en muestras de pacientes de ELA.

Por otro lado, estamos investigando también el potencial de los lncRNAs (long non-coding RNAs) como biomarcadores. En este momento, se han recogido muestras de suero y tejido de modelos animales SO-D1G93A y sus controles sanos para cuantificar su modificación en su expresión y correlación con la longevidad de los animales.

- La neuroinflamación y el inflamosoma NLRP3

Tras los resultados obtenidos en los modelos animales, los resultados preliminares en sangre de pacientes de ELA indican que mayores niveles de expresión génica de NLRP3 correlacionan con una puntuación



más baja en la escala ALSFRS-r, lo que sugiere que NLRP3 podría desempeñar un papel como biomarcador pronóstico. Actualmente, estamos analizando su papel como biomarcador pronóstico y de ayuda al diagnóstico en muestras seriadas de sangre en colaboración con distintos hospitales y centros clínicos europeos.

2. Nuevas terapias para la ELA y otros trastornos neurodegenerativos

- Reposicionamiento de fármacos

La droga antineoplásica 5-fluorouracilo (5-FU) presenta una disminución del inflamosoma NLRP3 en los animales modelos. Sin embargo, hemos observado que el efecto beneficioso de dicho fármaco depende en gran medida del medio ambiente donde los animales modelo están alojados.

Hemos estudiado además el efecto de MTBVAC, vacuna en estudio para la tuberculosis, sobre la tasa de supervivencia a través de la modulación de linfocitos T reguladores en el modelo SOD1G93A. La esperanza de vida de los ratones inoculados con MTBVAC fue mayor durante los ochenta días posteriores a la vacunación, por lo que actualmente continuamos con el estudio.

- Nanoestructuras sintéticas para transportar compuestos terapéuticos al SNC

El proyecto NanoALS (H2020-Marie Curie Action) finalizó y actualmente se están publicando los resultados. Hemos comparado cuatro métodos diferentes para encapsular plásmidos de alto peso molecular en polímeros PLGA con el objetivo de utilizar estos sistemas como vía de entrega para la tecnología de edición genética Crispr/Cas9.

3. Detección de biomarcadores en el envejecimiento de la población

- Biomarcadores en Deterioro Cognitivo leve (DCL) que predigan la enfermedad de Alzheimer

Investigamos los perfiles de expresión de microRNAs y circRNAs en pacientes con DCL como predictores del desarrollo de la enfermedad de Alzheimer. Continuamos con la recogida de muestras de sangre en pacientes con DCL en colaboración con varios Hospitales.

- Biomarcadores sanguíneos para pacientes frágiles

Se ha iniciado un proyecto para utilizar la carga contenida en los exosomas como biomarcadores de sarcopenia. Actualmente, se han recogido muestras de pacientes aislando sus exosomas. El análisis proteómico de las muestras se realiza en colaboración con las instalaciones de NavarraBiomed.

4. Detección de biomarcadores diagnósticos y pronósticos en enfermedades priónicas.

Hemos finalizado los estudios de la autofagia en el SNC de distintos modelos animales de enfermedades priónicas, detectándose su desregulación. Además, se han continuado los estudios en busca de biomarcadores en el SNC de animales modelo basados en: 1) análisis de los niveles de miRNAs, fluidos periféricos y exosomas 2) análisis de variaciones de metilación en el DNA 3) estudio de genes y proteínas candidatas. Validamos los cambios de expresión de BAMB1 observados en animales en LCR de pacientes con Creutzfeldt-Jakob.



Palabras clave

Esclerosis Lateral amiotrófica, Biomarcadores, reposicionamiento de fármacos, nanotecnología, Enfermedades priónicas.



Publicaciones 2020

Moreno L, Molina N, García-Redondo A, Calvo AC, Moreno L, Toivonen JM et al. Type XIX collagen: a promising biomarker from the basement membranes. *Neural regeneration research*. 2020;15(6):988-995. PMID: 31823868.

López-Pérez Ó, Toivonen JM, Otero A, Solanas L, Zaragoza P, Badiola JJ et al. Impairment of autophagy in scrapie-infected transgenic mice at the clinical stage. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*. 2020;100(1):52-63. PMID: 31477795.

Manzano R, Toivonen JM, Moreno-Martínez L, de la Torre M, Moreno-García L, López-Royo T et al. What skeletal muscle has to say in amyotrophic lateral sclerosis: Implications for therapy. *British journal of pharmacology*. 2020. PMID: 32986860.

Moreno-García L, López-Royo T, Calvo AC, Toivonen JM, de la Torre M, Moreno-Martínez L et al. Competing Endogenous RNA Networks as Biomarkers in Neurodegenerative Diseases. *International journal of molecular sciences*. 2020;21(24). PMID: 33339180.

Toivonen JM, Sanz-Rubio D, López-Pérez Ó, Marín-Moreno A, Bolea R, Osta R et al. MicroRNA Alterations in a Tg501 Mouse Model of Prion Disease. *Biomolecules*. 2020;10(6). PMID: 32549330.

Moreno-Martínez L, de la Torre M, Muñoz MJ, Zaragoza P, Aguilera J, Calvo AC et al. Neuroprotective Fragment C of Tetanus Toxin Modulates IL-6 in an ALS Mouse Model. *Toxins*. 2020;12(5). PMID: 32429516.

Martínez-Muriana A, Pastor D, Mancuso R, Rando A, Osta R, Martínez S et al. Combined intramuscular and intraspinal transplant of bone marrow cells improves neuromuscular function in the SOD1G93A mice. *Stem cell research & therapy*. 2020;11(1):53. PMID: 32033585.

Sathyaprakash C, Varela MA, Hashimoto Y, Wood MJA, Talbot K, Aoki Y et al. Development of LNA Gapper Oligonucleotide-Based Therapy for ALS/FTD Caused by the C9orf72 Repeat Expansion. *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)*. 2020;2176:185-208. PMID: 32865792.

Bjedov I, Cochemé HM, Foley A, Wieser D, Woodling NS, Castillo-Quan JI et al. Fine-tuning autophagy maximises lifespan and is associated with changes in mitochondrial gene expression in *Drosophila*. *PLoS genetics*. 2020;16(11):e1009083. PMID: 33253201.

Barrachina L, Cequier A, Romero A, Vitoria A, Zaragoza P, Vázquez FJ et al. Allo-antibody production after intraarticular administration of mesenchymal stem cells (MSCs) in an equine osteoarthritis model: effect of repeated administration, MSC inflammatory stimulation, and equine leukocyte antigen (ELA) compatibility. *Stem cell research & therapy*. 2020;11(1):52. PMID: 32028995.

Sanz-Rubio D, Sanz A, Varona L, Bolea R, Forner M, Gil AV et al. Forkhead Box P3 Methylation and Expression in Men with Obstructive Sleep Apnea. *International journal of molecular sciences*. 2020;21(6). PMID: 32210181.

López-Pérez Ó, Badiola JJ, Bolea R, Ferrer I, Llorens F, Martín-Burriel I. An Update on Autophagy in Prion Diseases. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*. 2020;8:975. PMID: 32984276.

López-Pérez Ó, Bernal-Martín M, Hernaiz A, Llorens F, Betancor M, Otero A et al. BAMBI and CHGA in Prion Diseases: Neuropathological Assessment and Potential Role as Disease Biomarkers. *Biomolecules*. 2020;10(5). PMID: 32370154.

Mòdol-Caballero G, Herrando-Grabulosa M, García-Lareu B, Solanes N, Verdés S, Osta R et al. Gene therapy for overexpressing Neuregulin 1 type I in skeletal muscles promotes functional improvement in the SOD1(G93A) ALS mice. *Neurobiology of disease*. 2020;137:104793. PMID: 32032731.

Sevilla E, Mainar-Jaime RC, Moreno B, Morales M, Andrés-Lasheras S, Chirino-Trejo M et al. Antimicrobial resistance among canine enteric *Escherichia coli* isolates and prevalence of attaching-effacing and extraintestinal pathogenic virulence factors in Spain. *Acta veterinaria Hungarica*. 2020;68(1):1-7. PMID: 32384068.



Proyectos de investigación 2020

Código: 752349.

Título: Nanoparticle-based immunization, a novel therapeutic strategy for amyotrophic lateral sclerosis.

Investigador Principal: Rosario Osta Pinzolas.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 612 - Osta Pinzolas, Rosario.

Tipo: Europeo.

Agencia Financiadora: Comision Europea.

Financiación: 158121 €. · **Duración:** 2018-2020.

Código: PI17/00949.

Título: Nuevos biomarcadores en ELA:mutaciones somáticas, neuroinflamación y metabolismo del ARN (II).

Investigador Principal: Rosario Osta Pinzolas.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 612 - Osta Pinzolas, Rosario.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Instituto de Salud Carlos III.

Financiación: 110000 €. · **Duración:** 2018-2020.

Código: FEDER.

Título: RNA circulares: Nuevos reguladores de la expresion genica en la Esclerosis Lateral Amiotrofica.

Investigador Principal: Ana Cristina Calvo Royo.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 612 - Osta Pinzolas, Rosario.

Tipo: Privado.

Agencia Financiadora: Federación Española de Enfermedades Raras.

Financiación: 20000 €. · **Duración:** 2019-2020.



Tesis doctorales/Masters 2020

Código: Maria Borraz.

Título: Estudio de Biomarcadores en Sarcopenia.

Tipo: Máster.

Universidad: Universidad de Zaragoza.

Fecha: 15/09/2020.

Director: Rosario Osta Pinzolas.

Autor: Laura Moreno Martinez.

Título: Implicación de la inflamación en la Esclerosis Lateral Amiotrófica:identificación de biomarcadores y dianas terapéuticas.

Tipo: Tesis.

Universidad: Universidad de Zaragoza.

Fecha: 09/01/2020.

Director: Rosario Osta Pinzolas.



613 CARMEN PARADAS LÓPEZ

Fundación Instituto de Investigación
Sanitaria Aragón de Zaragoza
Universidad de Zaragoza,
Facultad de Veterinaria
Calle Miguel Servet 177, 50013 Zaragoza
Tel.: 976761662
e-mail: osta@unizar.es



Investigador principal

Paradas López, Carmen

Equipo de investigación

Cabrera Serrano, Macarena. OTROS.

Escudero Cuadrado, Luis María. DOCTOR.

Márquez Infante, Celedonio. OTROS.

Mavillard Saborido, Fabiola. DOCTOR.

Morgado Linares, Rosalia Yolanda. LICENCIADO.

Rivas Infante, Eloy. LICENCIADO.

Servián Morilla, Emilia. LICENCIADO.



Resumen

De nuevo este año, nuestro grupo de Enfermedades Neuromusculares en el Hospital U. Virgen del Rocío/ Instituto de Biomedicina de Sevilla, ha superado las auditorías anuales y mantiene la designación como centro de referencia nacional (CSUR) y europeo (EURO-NMD).

Modelos animales de LGMD-R21

Tras la publicación por parte de nuestro grupo describiendo la primera cohorte pacientes con LGMD-R21 (Servián-Morilla et al, Acta Neuropathologica 2020) y la obtención de financiación competitiva nacional (FIS PI1901497) e internacional (NIH R01AR076770), hemos generado dos modelos murinos de esta distrofia muscular con mutaciones en el gen POGlut1: un modelo knock-in (KI) Poglut1D233E/D233E y un modelo con un alelo KI y un alelo knock-out Poglut1D233E/-. Estos modelos presentan un fenotipo muy temprano con reducción de células satélite musculares y debilidad congénita que permitirá profundizar en los mecanismos patogénicos de esta nueva enfermedad y ensayar estrategias terapéuticas.

Alteraciones miogénicas y modelos de co-cultivo en Esclerosis Lateral Amiotrófica

Hemos establecido cultivos de mioblastos de pacientes con Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) y Demencia Frontotemporal (DFT) y estudiar las alteraciones primariamente miogénicas en la ELA y aplicar tratamientos, en el marco del proyecto iniciado en 2019 (PIER-0006-2019) en colaboración con el grupo de Ana Martínez, IP del programa 3. Además en 2020, hemos obtenido un contrato post-doctoral competitivo (RH-0046-2020) para profundizar en el papel etiopatogénico del músculo y la glía en la degeneración de la neurona motora en la ELA.

Genética de poblaciones

Hemos culminado con éxito el análisis de las variantes genéticas observadas en la población gitana sana que ha revelado importantes diferencias con la población europea y con la población española no gitana. Se han detectado más de 40.000 variantes puntuales y 69.000 indels que son privadas de la población gitana. Analizamos la frecuencia de portadores de variantes patógenas conocidas incluyendo tanto las propias de la población gitana como las de la población general, datos que usaremos para el diseño de un programa de cribado de portadores para la prevención de enfermedades neurogenéticas. Hemos generado una base de datos con información de frecuencias que es accesible online (<http://irpvs.clinbioinfosspa.es/>) para uso diagnóstico y en investigación.

Análisis computacional de imágenes

Intentamos capturar la seña de identidad patológica de la ELA, a través del análisis de imagen en biopsias de modelos de ratón de ELA, SOD1-G93A, y ratones WT aplicando NDICIA, nuestro protocolo computerizado de análisis de imagen. Con NDICIA tratamos detectar las propiedades de las biopsias que más diferencian SOD1-G93A de WT en distintas etapas del desarrollo de la enfermedad (presintomático y sintomático). Mediante el protocolo de NDICIA: 1. Procesamos las imágenes, discriminando fibras musculares rápidas y lentas, a la vez que construimos una red de conexiones por vecindad de las fibras musculares, 2. Extraemos un conjunto de características de estas imágenes, incluyendo propiedades geométricas y organizacionales, 3. Llevamos a cabo una reducción de dimensionalidad de estas características de una manera secuencial, después de usar Principal Component Analysis (PCA). Para esto, filtramos las características que más separan la localización de proyecciones del mutante con respecto del WT. Actualmente, estamos actualizando nuestro método de reducción de dimensionalidad, reemplazando PCA con Uniform Manifold Approximation and Projection (UMAP) que utiliza transformaciones no lineales para reducir la dimensionalidad. Específicamente, estamos testando la precisión de UMAP para mejorar las separaciones y obtener las características más relevantes, con el fin de encontrar los rasgos que mejor diferencien dos grupos de imágenes.

Terapia con deoxinucleósidos en la miopatía por déficit de Timidin kinasa 2 (TK2)

Nuestro grupo investiga el tratamiento con deoxinucleósidos en pacientes con miopatía asociada a mutaciones en TK2 a través de un ensayo abierto que demuestra un perfil favorable de efectos secundarios y eficacia clínica en esta miopatía (Domínguez-González et al, *Annals Neurology* 2019). España es líder en el diagnóstico de esta miopatía a nivel mundial, y hemos identificado un biomarcador útil en la identificación de estos pacientes así como para el seguimiento de respuesta terapéutica (Domínguez-González et al, *Sci Rep* 2020).



Palabras clave

Enfermedades neuromusculares, ELA, distrofia muscular, neurogenética, biología computacional, células satélites, miogénesis, biología del desarrollo.



Publicaciones 2020

Servián-Morilla E, Cabrera-Serrano M, Johnson K, Pandey A, Ito A, Rivas E et al. POGlut1 biallelic mutations cause myopathy with reduced satellite cells, α -dystroglycan hypoglycosylation and a distinctive radiological pattern. *Acta neuropathologica*. 2020. PMID: 31897643.

Gil-Gálvez A, Carbonell-Corvillo P, Paradas C, Miranda-Vizueté A. Cautionary note on the use of Caenor-

habditis elegans to study muscle phenotypes caused by mutations in the human MYH7 gene. *BioTechniques*. 2020;68(6):296-299. PMID: 32301330.

Cabrera-Serrano M, Coote DJ, Azmanov D, Goullee H, Andersen E, McLean C et al. pathogenic variant causes a fatal congenital neuropathy. *Journal of medical genetics*. 2020;57(12):835-842. PMID: 32179706.

Cortés-Vicente E, Álvarez-Velasco R, Segovia S, Casasnovas C, Guerrero-Sola A, Pardo J et al. Clinical and therapeutic features of myasthenia gravis in adults based on age at onset. *Neurology*. 2020;94(11):e1171-e1180. PMID: 32071167.

González-Mera L, Ravenscroft G, Cabrera-Serrano M, Ermolova N, Domínguez-González C, Artech-López A et al. Heterozygous CAPN3 missense variants causing autosomal-dominant calpainopathy in seven unrelated families. *Neuropathology and applied neurobiology*. 2020. PMID: 32896923.

Colmenero-Repiso A, Gómez-Muñoz MA, Rodríguez-Prieto I, Amador-Álvarez A, Henrich KO, Pascual-Vaca D et al. Identification of VRK1 as a New Neuroblastoma Tumor Progression Marker Regulating Cell Proliferation. *Cancers*. 2020;12(11). PMID: 33233777.

López-Escobar B, Fernández-Torres R, Vargas-López V, Villar-Navarro M, Rybkina T, Rivas-Infante E et al. Lacosamide intake during pregnancy increases the incidence of foetal malformations and symptoms associated with schizophrenia in the offspring of mice. *Scientific reports*. 2020;10(1):7615. PMID: 32376856.

Beecroft SJ, Yau KS, Allcock RJN, Mina K, Gooding R, Faiz F et al. Targeted gene panel use in 2249 neuromuscular patients: the Australasian referral center experience. *Annals of clinical and translational neurology*. 2020;7(3):353-362. PMID: 32153140.

Moore U, Jacobs M, Fernandez-Torron R, LLauger Rossello J, Smith FE, James M et al. Intensive Teenage Activity Is Associated With Greater Muscle Hyperintensity on T1W Magnetic Resonance Imaging in Adults With Dysferlinopathy. *Frontiers in neurology*. 2020;11:613446. PMID: 33391171.

Marcos AT, Amorós D, Muñoz-Cabello B, Galán F, Rivas Infante E, Alcaraz-Mas L et al. A novel dominant mutation in CRYAB gene leading to a severe phenotype with childhood onset. *Molecular genetics & genomic medicine*. 2020;8(8):e1290. PMID: 32420686.

Dominguez-Gonzalez C, Badosa C, Madruga-Garrido M, Martí I, Paradas C, Ortez C et al. Growth Differentiation Factor 15 is a potential biomarker of therapeutic response for TK2 deficient myopathy. *Scientific reports*. 2020;10(1):10111. PMID: 32572108.



Proyectos de investigación 2020

Código: PIER-0006- 2019.

Título: Alteraciones miogénicas en la Esclerosis Lateral Amiotrófica: Implicaciones etiológicas y terapéuticas.

Investigador Principal: Valentina Annese.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 613 - Paradas López, Carmen.

Tipo: Autónomo.

Agencia Financiadora: Junta de Andalucía.

Financiación: 56989 €. · **Duración:** 2019-2022.

Código: PIER-0100- 2019.

Título: Caracterización De La Distribución Espacio-Temporal De Las Células Satélite Durante El Desa-

rollo Y Patrón De Alteración En La Distrofia Muscular Por Mutaciones En El Gen Poglut1.

Investigador Principal: Emilia Servian Morilla.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 613 - Paradas López, Carmen.

Tipo: Autonómico.

Agencia Financiadora: Junta de Andalucía.

Financiación: 52384 €. · **Duración:** 2019-2022.

Código: BFU2016-74975.

Título: Estructura topológica epitelial durante el desarrollo y al comienzo de la formación de un tumor.

Investigador Principal: Luis María Escudero Cuadrado.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 613 - Paradas López, Carmen.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Ministerio de Ciencia e Innovación.

Financiación: 205700 €. · **Duración:** 2016-2020.

Código: PI19/01497.

Título: La implicación de las células madre musculares en la patología de la distrofia muscular por mutaciones en POGlut1.

Investigador Principal: Carmen Paradas López.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 613 - Paradas López, Carmen.

Tipo: Nacional.

Agencia Financiadora: Instituto de Salud Carlos III.

Financiación: 165921 €. · **Duración:** 2020-2022.

Código: PE-0208-2018.

Título: Papel de las células satélite y la vía Notch en el desarrollo de las distrofia musculares: Estudio fisiopatogénico y terapéutico en líneas mioblásticas de pacientes y en el modelo murino knock-in POGlut1-D233E.

Investigador Principal: Fabiola Mavillard Saborido.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 613 - Paradas López, Carmen.

Tipo: Autonómico.

Agencia Financiadora: Junta de Andalucía.

Financiación: 197506 €. · **Duración:** 2018-2022.

Código: PIER-0468-2019.

Título: Prevención de enfermedades neuromusculares raras en la población gitana mediante cribado de portadores. .

Investigador Principal: Macarena Cabrera Serrano.

Colaboración CIBERNED: No Colaborativo.

Grupos CIBERNED: 613 - Paradas López, Carmen.

Tipo: Autonómico.

Agencia Financiadora: Junta de Andalucía.

Financiación: 58419 €. · **Duración:** 2019-2022.



Tesis doctorales/Masters 2020

Código: Pablo Vicente Munuera.

Título: Análisis de imágenes biológicas desde una perspectiva topológica.

Tipo: Tesis.

Universidad: Universidad de Sevilla.

Fecha: 01/04/2020.

Director: Carmen Paradas López.

Autor: Pedro Javier Gómez Gálvez.

Título: Análisis computerizado de la organización tisular en el desarrollo y en condiciones patológicas.

Tipo: Tesis.

Universidad: Universidad de Sevilla.

Fecha: 03/02/2020.

Director: Carmen Paradas López.



INVESTIGACIÓN COOPERATIVA

INVESTIGACIÓN COOPERATIVA

El programa de investigación cooperativa sigue contemplándose como una herramienta científica fundamental en la planificación de las actuaciones futuras de CIBERNED. Este programa constituye uno de los pilares básicos de la actividad del Centro, y tiene como objetivo estimular la investigación cooperativa entre los distintos grupos de investigación, sumando esfuerzos y explotando sinergias y capacidades complementarias. Se pretende identificar proyectos de investigación en colaboración de marcado carácter innovador y traslacional y en los que el esfuerzo cooperativo incremente significativamente el valor añadido de la actividad investigadora. Las propuestas, aunque sujetas a la aprobación del Comité de Dirección, son revisadas externamente por la Agencia Estatal de Investigación (AEI), de forma que la asignación de los fondos se realice de manera independiente y transparente.

El programa de investigación cooperativa ha puesto en marcha hasta ahora un total de diez convocatorias de proyectos. Las ocho primeras (periodo comprendido entre 2010 y 2017), integraron un total de treinta proyectos, ya finalizados, con una asignación económica global acumulada de 8.478.174 €.

En el año 2018 se aprobó la novena convocatoria con la concesión de 3 nuevos proyectos con una asignación total de 600.000 €.

Para el año 2019 se aprobó la décima convocatoria con la concesión de 2 proyectos con una asignación total de 600.000 €.

Finalmente, durante el último semestre de 2020, se lanzó la undécima convocatoria con la concesión de 2 proyectos con una asignación de 600.000 €.

A continuación se relacionan los proyectos de estas convocatorias:

Convocatoria 2010

Código	Título	Coordinador
PI2010/05	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 LRKK2	Tolosa Sarró, Eduardo
PI2010/06	Neuroprotección en la enfermedad de Huntington	García de Yébenes Prous, Justo
PI2010/07	Reelina y GSK3 como dianas terapéuticas en la enfermedad de Alzheimer	Ávila de Grado, Jesús
PI2010/08	Activación glial en el proceso neuroinflamatorio: una potencial diana terapéutica para la enfermedad de Alzheimer	Vitorica Fernández, Francisco Javier
PI2010/09	BESAD-P: Biomarkers of early stages of Alzheimer disease - prevention	Ferrer Abizanda, Isidro
PI2010/11	Consortio para generar una base de datos común cuya finalidad es implementar la investigación clínica y básica en enfermedades neuromusculares	Illa Sendra, Isabel

Convocatoria 2011

Código	Título	Coordinador
PI2011/01	El factor de transcripción Nrf2 como nueva diana terapéutica para la enfermedad de Parkinson	Cuadrado Pastor, Antonio
PI2011/02	Inicio y progresión de la Enfermedad de Parkinson. Vulnerabilidad de la vía nigroestriada, eventos en origen y destino	Obeso Inchausti, José Ángel
PI2011/03	Generación de neuronas dopaminérgicas a partir de células somáticas de pacientes parkinsonianos con fallo cognitivo	Moratalla Villalba, Rosario
PI2011/04	Estudio multicéntrico de biomarcadores en LCRy de neuroimagen en el continuum Enfermedad de Alzheimer preclínica - prodrómica (Estudio SIGNAL)	Lleó Bisa, Alberto

Convocatoria 2013

Código	Título	Coordinador
PI2013/01	Propiedades emergentes de la relación neurona-glia que subyacen a neurodegeneración y demencia en la enfermedad de Alzheimer	Torres Alemán, Ignacio
PI2013/05	Identificación y caracterización molecular de subpoblaciones de receptores cannabinoides en poliglutaminopatías	Guzmán Pastor, Manuel
PI2013/07	Papel de GSK 3 en las alteraciones de los circuitos corticales que ocurren en la enfermedad de Alzheimer	Iglesias Vacas, Teresa
PI2013/08	La dinámica mitocondrial y mitofagia como dianas terapéuticas en las Enfermedades de Parkinson y Huntington	Soriano García, Eduardo
PI2013/09	Degeneración sináptica y desregulación de la neurogénesis del adulto en modelos murinos de neurodegeneración	Fernández Chacón, Rafael

Convocatoria 2014

Código	Título	Coordinador
PI2014/02	Mecanismos epigenéticos implicados en la etiología y progresión de las Demencias Neurodegenerativas rápidamente progresivas	Calero Lara, Miguel
PI2014/06	Inicio y progresión de la enfermedad de Parkinson: papel de la activación glial	Rodríguez Oroz, M ^a Cruz

Convocatoria 2015-I

Código	Título	Coordinador
PI2015/01	Terapia génica dirigida a neuregulinas para el tratamiento de la degeneración de las neuronas motoras en la ELA	Navarro Acebes, Xavier
PI2015/02	Validación de nuevas dianas terapéuticas y nuevos biomarcadores en enfermedad de Parkinson	Labandeira García, José Luis
PI2015/03	Perfiles metabólicos diferenciales en enfermedad de Parkinson	Fuentes Rodríguez, José Manuel

Convocatoria 2015-II

Código	Título	Coordinador
PI2015-2/02	Potencial patológico de los astrocitos: una nueva perspectiva en la enfermedad de Alzheimer	Comella Carnicé, Joan Xavier
PI2015-2/06	Molecular mechanisms of brain and muscle stem cell function in aging and neurodegeneration	Muñoz Cánoves, Pura

Convocatoria 2016

Código	Título	Coordinador
PI2016/01	Alteraciones del metabolismo gluco-lipídico y desarrollo de la demencia de Alzheimer	Torres Alemán, Ignacio
PI2016/02	Monitoring the Onset and Evolution of Neuronal Dysfunctions in Propagative Neural Disorders using Microfluidic Devices and Translational approaches	Del Río Fernández, José Antonio
PI2016/04	The ALS CIBERNED Challenge: Accelerating New Drug Discovery	López de Munain Arregui, Adolfo
PI2016/05	Dream inhibitors and Alzheimer's Disease	Naranjo Orovio, José Ramón
PI2016/06	Identificación de vías fisiopatológicas y biomarcadores candidatos en la fase pre-diagnóstica de la enfermedad de Parkinson	Vila Bover, Miquel

Convocatoria 2017

Código	Título	Coordinador
PI2017/01	Estudio del microRNA en el compartimento exosomal del líquido cefalorraquídeo como biomarcador de la demencia frontotemporal y herramienta para el conocimiento de las bases biológicas de la enfermedad.	Clarimón Echavarría, Jordi
PI2017/02	Glucocerebrosidasa y Proteinopatías Neurodegenerativas	Lanciego Pérez, José Luis
PI2017/04	Disfunción glial en la enfermedad de Alzheimer: implicaciones patogénicas y potencial clínico	Vitorica Ferrández, Francisco Javier

Estos treinta proyectos, ya finalizados, implicaron activamente a un total de 58 grupos de investigación CIBERNED, además de otros externos, lo que supone un 92,06 % de los grupos existentes.

Respecto a la novena convocatoria de proyectos cooperativos CIBERNED, y motivado por la incidencia de las medidas urgentes complementarias en el ámbito social y económico adoptadas para hacer frente al COVID-19, se decidió conceder durante el año 2020 una ampliación sin financiación adicional del plazo de ejecución de dichos proyectos en 3 meses, pasando del 31 de diciembre de 2020 al 31 de marzo de 2021.

Convocatoria 2018

Código	Título	Coordinador
PI2018/01	Interacción CB1R-GRP78: ¿un nuevo mecanismo regulador de la actividad neuroprotectora de los cannabinoides?	Guzman Pastor, Manuel
PI2018/02	Análisis celular y molecular de la siembra y progresión de tau en modelos animales y celulares de distintas taupatías humanas	Ferrer Abizanda, Isidro
PI2018/06	Targeting CPEB-dependent impaired mitochondrial metabolism and synaptic and stem cell function in Huntingtons disease	Lucas Lozano, José Javier

A continuación se presenta una breve descripción de los objetivos y resultados planteados por cada uno de estos 3 proyectos durante esta convocatoria:

Proyecto PI2018/01: Interacción CB1R-GRP78: ¿un nuevo mecanismo regulador de la actividad neuroprotectora de los cannabinoides?.

Investigador Principal	Institución
Guzman Pastor, Manuel	CIBERNED, Universidad Complutense de Madrid
Ginés Padrós, Silvia	CIBERNED, Universidad de Barcelona
Fernández Ruiz, Javier	CIBERNED, Universidad Complutense de Madrid
Mengod Los Arcos, Guadalupe	CIBERNED, Instituto de Investigaciones Biomédicas IDIBAPS-CSIC, Barcelona

La comprensión de los procesos de supervivencia/muerte neuronal es esencial para la caracterización de la etiología y progresión de las enfermedades neurodegenerativas y, por tanto, para el diseño de terapias racionales para su tratamiento. En este contexto, desde los inicios del CIBERNED, grupos de nuestro consorcio han estudiado colaborativamente cómo el receptor cannabinoide de tipo 1 (CB1R), la principal diana de acción de los endocannabinoides y los principios activos del cannabis, produce efectos neuroprotectores en modelos preclínicos de neurodegeneración. Hoy en día existen ya dos medicamentos cannabinoides aprobados por la EMA para paliar síntomas de enfermedades neurodegenerativas como espasticidad en esclerosis múltiple (Sativex®) y convulsiones en epilepsias refractarias (Epidiolex®). Sin embargo, la definición precisa de la relevancia patofisiológica y el potencial terapéutico de la neuroprotección mediada por CB1R está todavía limitada, al menos en parte, por la falta de conocimiento mecanístico acerca de la acción selectiva del receptor en distintas subpoblaciones neuronales. La acción de CB1R podría conceptualmente modularse de distintas maneras, siendo una de ellas su asociación con proteínas intracelulares a través de su gran dominio citoplasmático C-terminal. Recientemente hemos purificado dicho dominio C-terminal de CB1R y hemos realizado análisis a gran escala de proteómica y doble híbrido de levadura encaminados a detectar interactores del receptor. La combinación de estas dos aproximaciones ha generado una lista de posibles proteínas interactoras, entre las cuales destaca claramente una de ellas: glucose-regulated protein 78 (GRP78/BiP/Hspa5). Por tanto, el objetivo general de este proyecto es caracterizar en detalle la relevancia neurobiológica y neuropatológica de GRP78 como un posible interactor de CB1R. Nuestra hipótesis inicial es que CB1R, a través de su dominio C-terminal, es capaz de unirse a GRP78 de manera espaciotemporalmente selectiva; esto modula la señalización mediada por CB1R en subpoblaciones neuronales específicas; y esto, a su vez, regula la acción neuroprotectora de CB1R. Para comprobar dicha hipótesis planteamos los siguientes objetivos específicos:

1. Caracterizar la interacción CB1R-GRP78 en células en cultivo.

2. Caracterizar la interacción CB1R-GRP78 en cerebro de ratón.
3. Definir la relevancia funcional de la interacción CB1R-GRP78 en modelos animales de neurodegeneración.
4. Mapear la interacción CB1R-GRP78 en muestras cerebrales post-mortem de pacientes de enfermedades neurodegenerativas.

Estos estudios, que aunarán la experiencia y capacidad complementarias de los 4 grupos del consorcio, ayudarán a clarificar las características contextuales de la señalización neuronal de CB1R, lo que puede contribuir a (i) desarrollar estrategias neuroprotectoras más selectivas sobre el sistema endocannabinoide, y (ii) conocer más en profundidad los efectos no deseados de los medicamentos cannabinoides empleados en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas.

Proyecto PI2018/02: Análisis celular y molecular de la siembra y progresión de tau en modelos animales y celulares de distintas taupatías humanas.

Investigador Principal	Institución
Ferrer Abizanda, Isidro	CIBERNED, Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge, Barcelona
Del Río Fernández, José Antonio	CIBERNED, Instituto de Bioingeniería de Cataluña, Barcelona
Ávila de Grado, Jesús	CIBERNED, Centro de Biología Molecular "Severo Ochoa" CSIC-UAM, Madrid

Objetivo: Estudio de la capacidad de siembra, mecanismos, y propagación de las taupatías humanas (AD, PART, ARTAG, PSP, PiD, AGD, fFTLD-tau) utilizando cultivos celulares, cámaras micro-fluidas y ratones frente al tratamiento o inoculación de homogenados cerebrales enriquecidos en tau fosforilado de muestras procedentes de banco de tejidos nerviosos. Estudio de modelos de comorbilidad. Métodos: Estudio de tau humano y murino, lugares de unión necesarios para la extrusión de tau. Estudios funcionales de activación de receptores o de intermediarios de tau. Fracciones enriquecidas en tau fosforilado se administran a cultivos neuronales, células en cámaras de micro-fluidos y a ratones silvestres. Estos últimos en el hipocampo y o en el cuerpo calloso y sacrificados a distintos tiempos post-inoculación. En cultivos celulares, análisis de cambios moleculares y de actividad de las redes neuronales. En cámaras de micro-fluidos, capacidad de transmisión entre diferentes tipos celulares. Resultados: Identificación de lugares diferenciales de estructura de tau humano y murino; capacidad de captación y transporte de tau en astrocitos en cultivo; capacidad de siembra y de propagación de tau procedente de distintas taupatías a ratones silvestres por un mecanismo activo; identificación de neuronas y de células oligodendrogiales como dianas de tau; transmisión a través de conexiones sinápticas y progresión a través de tractos nerviosos (cuerpo calloso). Conclusiones: Optimización de modelos que permiten analizar la siembra y progresión de taupatías en modelos celulares y animales, alteraciones moleculares y funcionales asociadas; y análisis de cepas de tau en los donantes y en el huésped que condicionan las características de la progresión.

Proyecto PI2018/06: Targeting CPEB-dependent impaired mitochondrial metabolism and synaptic and stem cell function in Huntingtons disease.

Investigador	Institución
Lucas Lozano, José Javier	CIBERNED, Centro de Biología Molecular "Severo Ochoa" CSIC-UAM, Madrid
Iglesias Vacas, Teresa	CIBERNED, Instituto de Investigaciones Biomédicas CSIC-UAM, Madrid
Muñoz Cánoves, Pura	CIBERNED, Universidad Pompeu Fabra ICREA, Barcelona



Investigador	Institución
Fernández Chacón, Rafael	CIBERNED, Universidad de Sevilla
Fariñas Gómez, Isabel	CIBERNED, Universidad de Valencia
Mir Rivera, Pablo	CIBERNED, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Universidad de Sevilla

La enfermedad de Huntington (EH) y varias ataxias espinocerebelosas hereditarias son causadas por repeticiones en los genes causantes de tripletes CAG que se traducen a poliQ. Las CPEBs (Cytoplasmic Polyadenylation Element Binding proteins) regulan la traducción de numerosos mRNAs modulando la longitud de su poli(A). Se vio que Orb2 (ortólogo de CPEB en *Drosophila*) es uno de los pocos genes que modulan la toxicidad inducida tanto por CAG- mRNA como por poliQ. Sin embargo, el papel de las CPEBs en enfermedades neurodegenerativas no había sido explorado hasta que recientemente nosotros vimos CPEB1 aumentada y CPEB4 disminuida en cerebro de pacientes y modelos de EH (Parras et al, en preparación). Dado que la función mitocondrial neuronal depende de una correcta traducción mediada por CPEB1 y que la ratio CPEB1/CPEB4 participa en la progresión del ciclo celular, hipotetizamos que el desbalance de las CPEBs en EH conduce a función mitocondrial alterada y defectos en la homeostasis tisular por fallos en la función de las células madre. Además, vimos que 9% de los transcritos del cerebro de ratones de EH se encuentran anormalmente deadenilados (Parras et al. Nature en prensa), incluyendo genes esenciales para la función mitocondrial como SLC19A3, varios NDUFBs y PRKD1, así como la propia CPEB4 –que controla la traducción de FoxO3/4– lo cual afectará a la correcta renovación de las células madre tanto musculares (MuSCs) como neurales (NSCs). Esta propuesta colaborativa se beneficia de la especialización de los participantes para abordar objetivos específicos que requieren abordajes multidisciplinares. En el primer objetivo, investigaremos el déficit mitocondrial dependiente de tiamina: a) caracterizando el papel del transportador SLC19A3 (hTHTR2) en la patogénesis de la EH y b) promoviendo un ensayo clínico de suplementación vitamínica con el Dr. Pablo Mir del Hosp. Virgen del Rocío. En el segundo objetivo caracterizaremos la disminución de PRKD1, una kinasa que mantiene la función mitocondrial y que hemos visto que promueve la supervivencia neuronal en entornos excitotóxicos eliminando especies reactivas del oxígeno (Pose-Utrilla et al. Nat. Commun. 2017). También realizaremos ensayos de rescate comportamental y electrofisiológico con AAVs para expresión neuroespecífica en modelos de EH de una forma neuroprotectora de PRKD1. Finalmente, en el tercer objetivo exploraremos si la modulación de CPEB4 puede emplearse para potenciar la función de las NSCs y de las MuSCs, pues nuestros resultados apuntan a que el papel de las CPEBs en la división de las NSCs de la zona subventricular/subependimal son clave para su mantenimiento y potenciación en cerebros normales y de EH. Respecto a las MuSCs, la poliadenilación de FoxO3/4 cambia en ratones con CPEB4 modificada (Parras et al. Nature en prensa) y tenemos evidencias de que los factores de transcripción FoxO regulan tanto de la actividad basal autofágica necesaria para la renovación de las MuSCs como de la definición de la heterogeneidad de las células satélite. Por ello, analizaremos si modificar CPEB4 atenúa la sarcopenia de ratones de EH y las anomalías funcionales.

Por otro lado, durante el último semestre de 2019, se lanzó la décima convocatoria que fue de nuevo evaluada por la AEI y resuelta a finales de ese mismo año con la concesión de 2 nuevos proyectos:

Convocatoria 2019

Código	Título	Coordinador
PI2019/08	Parálisis Supranuclear progresiva: identificación de loci de susceptibilidad, celularidad implicada y rutas moleculares para el desarrollo de fármacos. Programa PSP/DEGESCO.	Ruiz Laza, Agustín
PI2019/09	Regulación de la respuesta microglial y eliminación de A β por reelina en la enfermedad de Alzheimer	Soriano García, Eduardo

La financiación aprobada para esta décima convocatoria fue de 300.000 € anuales durante 2 años, lo que supuso una asignación total de 600.000 € a los 8 grupos de investigación CIBERNED integrantes. A continuación se presenta una breve descripción de la actividad científica realizada por cada uno de los proyectos durante su primer año de ejecución:

Proyecto PI2019/08: Parálisis Supranuclear progresiva: identificación de loci de susceptibilidad, celularidad implicada y rutas moleculares para el desarrollo de fármacos. Programa PSP/DEGESCO.

Investigador Principal	Institución
Ruiz Laza, Agustín	CIBERNED, Fundacio ACE
Sánchez Juan, Pascual	CIBERNED, Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla, Santander
Rábano Gutiérrez del Arroyo, Alberto	CIBERNED, Centro Nacional de Biotecnología CSIC, Madrid
Bullido Gómez-Heras, M ^a Jesús	CIBERNED, Universidad Autónoma de Madrid

Las enfermedades neurodegenerativas serán ya el principal problema sociosanitario a mediados del siglo XXI. Si bien, el grueso de los pacientes recibe el diagnóstico de Enfermedad de Alzheimer, hay un conjunto de enfermedades de menor incidencia que nos pueden ayudar a resolver las bases moleculares de los procesos neurodegenerativos. Las enfermedades raras suelen tener un componente genético más acusado y una heterogeneidad alélica y no alélica más reducida. Esto permite la identificación de factores genéticos de mayor penetrancia sobre los que se pueden investigar sus mecanismos moleculares íntimos. La parálisis supranuclear progresiva (PSP) o síndrome Steele-Richardson-Olszewsky es una enfermedad neurodegenerativa rara e intratable actualmente. La PSP es una degeneración que involucra el deterioro y la muerte gradual de áreas concretas del sistema nervioso central incluyendo los ganglios basales, el tronco del encéfalo, el núcleo dentado del cerebelo y la corteza frontal. La PSP afecta a ambos sexos por igual, no distingue origen étnico, geográfico, posición social u ocupación. La incidencia estimada es de seis casos por cada 100.000 personas y una prevalencia de 1/16.600 personas de acuerdo con los datos de Orphanet. En España tan solo se han generado datos genómicos de apenas un centenar de casos de PSP hasta la fecha y los resultados de dichas investigaciones no están disponibles para la comunidad científica. El Consorcio Nacional de Genética de Demencia (DEGESCO) lanza este proyecto para revertir esta situación. Se pretende genotipar, usando técnicas de GWAS y rastreo del exoma, toda la colección de casos de PSP con confirmación histopatológica disponible en la Red Nacional de Biobancos. Del mismo modo se va a generar un genotipado completo del genoma, mediante técnicas de GWAS, de todos los casos clínicos de PSP disponibles en las colecciones de los 24 grupos de investigación adscritos a DEGESCO.

Para profundizar en las bases etiopatológicas de la PSP, se realizará un estudio novedoso de secuenciación de RNA de un único núcleo (snRNA-seq) usando tejidos cerebrales congelados de veinte pacientes PSP con y sin el haplotipo H1c del gen MAPT. Haciendo una deconvolución de los datos generados, se pretenden identificar las células diana concretas de la PSP y las rutas asociadas a la etiopatogenia en los

grupos celulares implicados. La información generada para el haplotipo MAPT-H1c será útil, no sólo para investigar la PSP, sino que será extensible a otras taupatías más prevalentes incluyendo la Enfermedad de Alzheimer.

Finalmente, los resultados del análisis de exomas, GWAS y snRNA-seq serán organizados mediante técnicas bioinformáticas integrativas para identificar puntos de entrada terapéuticos y posibles estrategias de reposicionamiento de fármacos. Todos los resultados del proyecto estarán a disposición de la comunidad científica a través del portal EGA del Instituto Europeo de Bioinformática dependiente del Laboratorio Europeo de Biología Molecular (EMBL, <https://www.ebi.ac.uk/ega/home>).

Proyecto PI2019/09: Regulación de la respuesta microglial y eliminación de A β por reelina en la enfermedad de Alzheimer.

Investigador	Institución
Soriano García, Eduardo	CIBERNED, Universidad de Barcelona
García Verdugo, José Manuel	CIBERNED, Instituto Cavanilles, Universidad de Valencia
Moratalla Villalba, Rosario	CIBERNED, Instituto Cajal CSIC, Madrid
Vicario Abejón, Carlos	CIBERNED, Instituto Cajal CSIC, Madrid

Datos recientes en muestras de pacientes con Enfermedad de Alzheimer (EA) y en modelos animales sugieren un papel protector de la proteína extracelular Reelina. Sin embargo, los mecanismos implicados en el efecto beneficioso de Reelina en la EA permanecen en gran medida desconocidos. El objetivo de este proyecto es identificar un nuevo mecanismo por el que la Reelina activa las células de microglía contribuyendo a la eliminación de especies de A β y a la disminución de placas de amiloide. Primero, caracterizaremos el impacto de la Reelina en la diversidad fenotípica de la microglía en EA. Para ello, utilizaremos novedosas tecnologías de transcriptómica de célula única (scRNA-seq) en poblaciones de microglía aislada en agudo de cerebros de animales modelo de EA (J20) con expresión específica y regulada de Reelina. Posteriormente, evaluaremos la influencia de la Reelina en la distribución de las distintas subpoblaciones de microglía, estudiando su fenotipo celular y molecular, actividad fagocítica, tasa proliferativa, y sus características ultraestructurales en EA, así como su asociación con las placas de amiloide y la capacidad de eliminación de A β . Finalmente, empleando neuronas hipocámpales y microglía derivadas de iPSCs obtenidas de sujetos control y pacientes afectados con EA, investigaremos cómo Reelina regula la activación de microglía humana y las características patológicas de la EA en neuronas humanas. Estos experimentos constituyen la validación traslacional de la hipótesis del proyecto en células humanas derivadas de pacientes. En resumen, los experimentos diseñados permitirán establecer desde una perspectiva molecular y celular cómo Reelina modifica los fenotipos de la microglía tanto en condiciones basales como en el contexto de la EA y su relevancia para la eliminación de amiloide. El proyecto es innovador ya que investiga una hipótesis completamente novedosa y con un potencial traslacional y terapéutico relevante: además de la validación de la hipótesis en neuronas originadas de pacientes, la activación de microglía por Reelina puede representar una nueva estrategia terapéutica para EA y otras enfermedades neurodegenerativas en las que Reelina actúa como neuroprotector (e.g., Parkinson, ES, datos no publicados). Para alcanzar estos objetivos el consorcio reúne diversos grupos con la experiencia científico/tecnológica necesaria y apropiada para abordar los objetivos: un grupo líder en el campo de Reelina/EA (ES), un laboratorio experto en análisis genómico de la microglía (JLA, externo a CIBERNED), un grupo experto en el análisis ultraestructural de la microglía y su relación con placas (JMGV), un laboratorio líder en autofagia/fagocitosis (RM), y un laboratorio con gran experiencia en reprogramación celular y generación de neuronas y glía a partir de iPSCs (CV).

Finalmente, durante el último semestre de 2020, se lanzó la undécima convocatoria que fue de nuevo evaluada por la AEI y resuelta a finales de ese mismo año con la concesión de 2 nuevos proyectos:

Convocatoria 2020

Código	Título	Coordinador
PI2020/08	CIBER-CALS: a CIBERned drug discovery network to test Calcium modulators as treatment for ALS.	López de Munain Arregui, Adolfo
PI2020/09	Neurodegeneración ligada a la neuromelanina en la enfermedad de Parkinson: implicaciones mecánicas, diagnósticas y terapéuticas.	Vila Bover, Miquel

La financiación aprobada para esta undécima convocatoria fue de 300.000 € anuales durante 2 años, lo que supuso una asignación total de 600.000 € a los 10 grupos de investigación CIBERNED integrantes. A continuación se presenta un resumen de los objetivos planteados para los proyectos aprobados en esta undécima convocatoria, iniciados a principios de 2021:

Proyecto PI2020/08: CIBER-CALS: a CIBERned drug discovery network to test Calcium modulators as treatment for ALS.

Investigador Principal	Institución
López de Munain Arregui, Adolfo	CIBERNED, Instituto de Investigación Biodonostia, San Sebastian
Navarro Acebes, Xavier	CIBERNED, Universidad Autónoma de Barcelona
Osta Pinzolas, Rosario	CIBERNED, Fundación Instituto de Investigación Sanitaria Aragón, Zaragoza
Acevedo Arozena, Abraham	CIBERNED, Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife
Fuentes Rodríguez, José Manuel	CIBERNED, Universidad de Extremadura, Cáceres

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es un trastorno neurológico fatal caracterizado por la degeneración de las neuronas motoras superiores e inferiores (MN). No se conocen con exactitud las causas de esta enfermedad, en donde participan una variedad de mecanismos patogénicos, entre los que se incluyen déficits en proteostasis, metabolismo del ARN y autofagia, estrés del retículo endoplásmico (RE), estrés oxidativo o excitotoxicidad. La desregulación de la homeostasis del calcio es un posible mecanismo unificador de la ELA, ya que juega un papel fundamental en los fenómenos de susceptibilidad y excitabilidad de la MN, y es un proceso subyacente a los mecanismos de la ELA citados anteriormente. Las MN vulnerables se definen por sus propiedades electrofisiológicas y por su relativamente pobre capacidad de amortiguar el calcio intracelular. Por ello, estas neuronas podrían beneficiarse específicamente de tratamientos que mejoran la homeostasis intracelular del calcio. Con este objetivo hemos diseñado y sintetizado una nueva familia de moléculas (triazoles llamados Ahulkens [AHKs]) que estabilizan la interacción de FKBP12 con el receptor de rianodina del RE (RyR), conduciendo a una regulación estricta de la liberación de calcio desde el RE. Hemos probado algunos AHKs en células excitables, mostrando propiedades prometedoras en cuanto a la modulación de calcio intracelular en condiciones de estrés nitroxidativo.

En el presente proyecto estudiaremos la participación de la homeostasis del calcio en la patología de la ELA, y para ello utilizaremos los compuestos AHK como herramientas farmacológicas para modular las dinámicas de calcio intracelular a través del complejo FKBP12-RyR. Hemos iniciado pruebas preclínicas para estudiar la farmacodinámica y potencial terapéutico de los AHK en modelos de ratón de ELA. Nuestros datos preliminares sugieren que el compuesto AHK A6, aún sin conseguir atravesar la barrera hematoencefálica (BHE), mejora los biomarcadores de daño muscular de ELA y produce un cierto alargamiento de la vida media en el ratón SOD1-G93A. Estos resultados prometedores proporcionan ímpetu

para proponer este proyecto cooperativo. Inicialmente evaluaremos en ratones SOD1 y TDP43 el potencial terapéutico del compuesto AHK A7, el cual atraviesa la BHE y tiene un mecanismo de acción validado experimentalmente. Además, examinaremos todos los compuestos AHKs para determinar su capacidad de modular procesos celulares relevantes de ELA que se sabe están afectados por la desregulación del calcio, tales como función mitocondrial, estrés del RE, equilibrio redox, autofagia, así como su efecto en la funcionalidad de la MN. Utilizaremos MN primarias y cultivos organotípicos de médula espinal de dos modelos animales diferentes, así como MN reprogramadas de pacientes con ELA. Este trabajo nos permitirá priorizar los compuestos AHK para las pruebas preclínicas en ratones, así como para comprender mejor la participación de la desregulación intracelular del calcio en la ELA. La disponibilidad de una clase novedosa de moléculas pequeñas con resultados prometedores en ELA, el uso de diversos modelos animales y celulares de ELA, y la amplia experiencia en biología molecular, celular y fisiología del presente consorcio, hacen de éste un proyecto único y viable.

Proyecto PI2020/09: Neurodegeneración ligada a la neuromelanina en la enfermedad de Parkinson: implicaciones mecanísticas, diagnósticas y terapéuticas.

Investigador	Institución
Vila Bover, Miquel	CIBERNED, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona
Lanciego Pérez, José Luis	CIBERNED, Centro de Investigación Médica Aplicada, Univ. Navarra, Pamplona
Labandeira García, José Luis	CIBERNED, Universidad de Santiago de Compostela
Calero Lara, Miguel	CIBERNED, Instituto de Salud Carlos III, Madrid
Trullas Oliva, Ramón	CIBERNED, Instituto de Investigaciones Biomédicas IDIBAPS-CSIC, Barcelona

La neuromelanina, un pigmento citoplasmático de color marrón oscuro formado por la polimerización oxidativa de la tirosina o sus derivados, se encuentra en regiones catecolaminérgicas del cerebro de primates y aparece exclusivamente en neuronas, donde se acumula de forma progresiva con la edad. En la enfermedad de Parkinson (EP), las neuronas con niveles más elevados de neuromelanina son particularmente susceptibles a la neurodegeneración, especialmente las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra pars compacta (SNpc), cuya pérdida conduce a los síntomas motores típicos de la enfermedad y constituye el criterio diagnóstico neuropatológico para la EP. A pesar de la asociación bien establecida desde hace tiempo entre neuromelanina y EP, la contribución de la neuromelanina a la patogénesis de la EP ha permanecido en gran parte desconocida porque, a diferencia de los humanos, las especies animales utilizadas comúnmente en la investigación experimental, como los roedores, carecen de neuromelanina. Recientemente, el grupo del Dr. Vila ha desarrollado mediante ingeniería genética el primer modelo experimental en roedores que exhibe una producción y acumulación con la edad de neuromelanina, equivalente a la neuromelanina humana, en neuronas vulnerables a la EP, hasta alcanzar niveles similares a cerebros humanos de edad avanzada. Este modelo ha revelado que la acumulación progresiva de neuromelanina con la edad por encima de un cierto umbral patológico acaba desencadenado neurodegeneración y algunas de las principales características de la EP en estos animales.

En el presente proyecto, mediante la combinación de la experiencia multidisciplinaria de los diferentes grupos involucrados, proponemos: (1) Extender estos hallazgos en roedores a primates no humanos (PNH), con una relevancia clínica mayor, mediante el desarrollo y caracterización de un nuevo modelo de EP en PNH basado en una mayor producción de neuromelanina en estos animales; (2) Explorar los mecanismos moleculares subyacentes a la neurodegeneración ligada a la neuromelanina, en particular (i) el papel de la respuesta microglial desencadenada por la neuromelanina extracelular liberada de las neuronas en degeneración y (ii) el efecto de la acumulación progresiva de neuromelanina intracelular en la

replicación y transcripción del ADN mitocondrial; (3) Desarrollar nuevos biomarcadores para la detección temprana y progresión de la EP basados en la detección de neuromelanina y sus productos catabólicos y/o autoanticuerpos anti-neuromelanina en fluidos biológicos de los modelos en roedores/PNH productores de neuromelanina y de pacientes con EP y controles sanos; (4) Dilucidar la contribución de la tirosinasa cerebral endógena a la síntesis de neuromelanina humana mediante la evaluación de los niveles de neuromelanina con resonancia magnética en sujetos deficientes en tirosinasa con albinismo genéticamente caracterizado como oculocutáneo 1A (OCA1A). Los resultados de este proyecto deberían contribuir a solventar algunas de las principales necesidades de investigación básica y traslacional en el campo de la EP, incluyendo: (a) el desarrollo y la validación de modelos de EP con potencial de traslación clínica; (b) el descubrimiento de biomarcadores no invasivos para la detección temprana y progresión de la EP; (c) la identificación de nuevas dianas terapéuticas con potencial neuroprotector para la EP.

El programa de actividad cooperativa de CIBERNED ha implicado hasta el momento un presupuesto global de aproximadamente 10.278.174 € distribuidos en los 37 proyectos cooperativos mencionados anteriormente. Un total de 61 grupos de investigación de CIBERNED han participado activamente en algún proyecto cooperativo, lo que supone un 96,8% de todos los grupos pertenecientes a CIBERNED durante este período, además de una decena de grupos asociados externos. Además, 49 grupos (77,7%) han participado en más de un proyecto cooperativo y actualmente siguen activos los proyectos de las convocatorias 2018, 2019 y 2020, con la implicación de 30 grupos de investigación de CIBERNED (53,6%).

El análisis de las convocatorias anteriores, y teniendo en cuenta que algunas están completamente cerradas y otras recién comenzadas, se puede hacer una estimación de la evolución en la inversión realizada por grupo participante y proyecto. Así:

Convocatoria	Asignación económica	Duración en años	Nº de grupos	Nº de proyectos	Importe medio por proyecto y año	Importe medio por proyecto y grupo
2010	2.322.100 €	3	40	6	129.005,56 €	19.350,83 €
2011	1.192.000 €	2	26	4	149.000,00 €	22.923,08 €
2013	1.376.000 €	2	23	5	137.600,00 €	29.913,04 €
2014	532.074 €	2	8	2	133.018,50 €	33.254,63 €
2015-I	690.000 €	2	11	3	115.000,00 €	31.363,64 €
2015-II	700.000 €	2	10	2	175.000,00 €	35.000,00 €
2016	1.016.000 €	2	19	5	101.600,00 €	26.736,84 €
2017	650.000 €	2	11	3	108.333,33 €	29.545,45 €
2018	600.000 €	2	12	3	100.000,00 €	25.000,00 €
2019	600.000 €	2	8	2	150.000,00 €	37.500,00 €
2020	600.000 €	2	10	2	150.000,00 €	30.000,00 €



RELACIONES INTERNACIONALES

RELACIONES INTERNACIONALES

La colaboración científica internacional es cada vez más importante, no sólo debido a la disponibilidad de financiación internacional y el empuje de las modernas tecnologías de la comunicación, sino también porque la ciencia en sí misma se ha convertido en una verdadera actividad colaborativa a nivel internacional. En particular, el alcance y la escala del problema de las enfermedades neurodegenerativas en la sociedad actual requieren de una respuesta global para enfrentarnos este gran desafío y así lo han reconocido diferentes instituciones internacionales como la Unión Europea (UE), la Organización para la Cooperación y Desarrollo Económicos (OCDE), la Organización Mundial de la Salud (OMS), etc.), y los países más industrializados que forman el G8. Este interés global ha dado origen a la creación del Consejo Mundial de la Demencia (WDC, por sus siglas en inglés) con el objetivo de impulsar colectivamente la acción contra la demencia a nivel mundial en los ámbitos de la investigación, la atención clínica y la sensibilización.

Los líderes de los gobiernos, las empresas y el mundo académico reconocen también la necesidad de una estrategia global coordinada para hacer frente a este gran desafío global para los sistemas sanitarios. Existe un consenso entre todas las partes interesadas en la necesidad de reforzar las capacidades, infraestructuras y recursos de I+D en el área de las enfermedades neurodegenerativas. En consecuencia, la OMS ha decidido establecer un observatorio mundial sobre la demencia para vigilar la prevalencia de la afección y los recursos destinados a atender a los pacientes en los Estados Miembros así como para hacer un seguimiento del establecimiento de planes y políticas nacionales contra la demencia.

Existe además una necesidad apremiante de una participación global y un compromiso con un aumento significativo de la inversión en capacidades y recursos destinados a reducir la duración de estas patologías cerebrales crónicas y/o el número de personas en riesgo. Este esfuerzo presupuestario debería ir acompañado de iniciativas políticas y legislativas sólidas para fomentar las asociaciones público-privadas. La historia ha demostrado que la colaboración entre investigadores académicos, organismos públicos y empresas farmacéuticas y de biotecnología es un ingrediente esencial en la promoción de este tipo de iniciativas ambiciosas, sobre todo cuando los recursos son limitados.

En este contexto, en los últimos años CIBERNED, ha dado un gran impulso a sus relaciones con organismos internacionales en el área de la investigación en enfermedades neurodegenerativas, como el Programa Conjunto de la UE para la Investigación en Enfermedades Neurodegenerativas (JPND, por sus siglas en inglés) y la Red de Centros de Excelencia en Neurodegeneración (COEN), entre otras iniciativas.

PROGRAMA CONJUNTO DE LA UNIÓN EUROPEA PARA LA INVESTIGACIÓN EN ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS (JPND)

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. 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. El Comité Científico Asesor del JPND cuenta con la participación significativa de un investigador de CIBERNED, el Dr. Jesús de Pedro.

La Estrategia de Investigación diseñada por el JPND 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.

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: Orígenes de las enfermedades neurodegenerativas (ND); Mecanismos y modelos de enfermedad; Definición y Diagnóstico de la enfermedad; Tratamiento y prevención; Salud y asistencia social.

Esta estrategia proporciona también un marco de oportunidades para los países involucrados en el JPND y dispuestos a participar en acciones conjuntas. Se lleva a cabo mediante actividades de cooperación que alinean 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 es el apoyo a una investigación de excelencia y máxima calidad.

En este sentido, 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 2012-2015. Posteriormente, a finales de 2012 se lanzó una nueva convocatoria bajo el tema “Identificación de factores protectores y de riesgo genéticos y epigenéticos en enfermedades neurodegenerativas”, resuelta con la aprobación de cinco proyectos para el período 2014-2018. Durante 2020 no ha habido grupos de investigación de CIBERNED involucrados en proyectos activos dentro del programa conjunto de la Unión Europea para la investigación en enfermedades neurodegenerativas (JPND).

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 estudios basados en la población. Un enfoque 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 enfoques terapéuticos.

Con este fin, el 10 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, por sus siglas en inglés)". A estos miembros fundadores se les unieron posteriormente otras instituciones europeas. En diciembre de 2011 se aprobó la solicitud de ingreso en la iniciativa COEN de CIBERNED-Fundación CIEN, en reconocimiento de la excelencia científica tanto a nivel básico como clínico de ambas instituciones, que pasan a formar parte del Comité de Supervisión (Oversight Group) de COEN. En el año 2012, CIBERNED y la Fundación CIEN se incorporan a este Comité para participar activamente en el diseño de la futura estrategia científica de COEN. Ambas instituciones están representadas por el Dr. Miguel Medina, Director Científico Adjunto de CIBERNED y miembro del Comité Científico Asesor de la Fundación CIEN. Durante el año 2015 se ha producido además el ingreso en COEN de la Agence Nationale de la Recherche (ANR) francesa.

En estos momentos, los miembros de CoEN son los siguientes:

- Canadian Institutes of Health Research (CIHR)
- Deutsche Zentrum für Neurodegenerative 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 (MESRS), Slovakia
- CIBERNED-Fundación CIEN, Spain
- Agence Nationale de la Recherche (ANR), France

La superposición de los miembros del grupo de CoEN con el de la JPND asegura que sus objetivos complementarios se desarrollen en estrecha cooperación con el resto. Esto se ha llevado a cabo a través de un proceso en dos fases: realizando primero talleres de expertos para determinar el alcance de las nece-

sidades, seguido 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 comenzó a finales de 2010 y tuvo como objetivo el establecimiento de recursos comunes y enfoques metodológicos que sustenten futuros estudios. Algunos de los temas clave que se han abordado han sido 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.

Posteriormente, en el año 2013 se puso en marcha la fase II de la Iniciativa, con el objetivo de catalizar la investigación en colaboración entre centros con una masa crítica de recursos y conocimientos para así impulsar un cambio radical en la investigación sobre neurodegeneración. Así, se lanzó una convocatoria de proyectos con el objeto de alentar a la comunidad a pensar fuera de los marcos pre-establecidos y estimular nuevos enfoques y soluciones creativas a los retos de la investigación en neurodegeneración.

Desde entonces se han lanzado cuatro convocatorias de proyectos Pathfinder con los que se pretendió combinar las fortalezas de los grupos de investigación a través de Centros de Excelencia en al menos dos países socios para proporcionar un verdadero esfuerzo de colaboración y valor añadido que hará avanzar nuestra aproximación a la investigación en neurodegeneración. Los proyectos abordan cuestiones que no se financiarían fácilmente a través de los mecanismos de subvención estándar de los socios de CoEN, y se espera que, además de la colaboración entre Centros de Excelencia, los proyectos también sirvan para proporcionar una plataforma para una futura colaboración con la industria.

En las primeras tres convocatorias Pathfinder (2013-2018) se financiaron 5 proyectos Pathfinder con participación de grupos de investigación de CIBERNED, dos de los cuales se encontraban aún activos durante el año 2020. Además, la cuarta convocatoria se resolvió a finales de 2019 y resultó en la financiación de un proyecto adicional con participación de CIBERNED; cuya actividad comenzó a lo largo de 2020.

A continuación se describen los dos proyectos concedidos que tienen participación de grupos de CIBERNED y han estado activos durante 2020:

COEN4016: Focused ultrasound modulation of neuromelanin accumulation in a humanized rat model of Parkinson's disease.

Grupos participantes: Miquel Vila (Spain), Stéphane Lehericy (France).

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurodegenerativo frecuente cuya incidencia está aumentando debido al envejecimiento progresivo de la población. A pesar de la disponibilidad de tratamientos sintomáticos, la EP sigue siendo incurable, ya que los tratamientos actuales no detienen ni ralentizan la pérdida progresiva de neuronas en estos pacientes. En la EP existe una degeneración selectiva de las neuronas que contienen el pigmento neuromelanina (NM), especialmente las neuronas productoras de dopamina de la sustancia negra, la muerte de las cuales conduce a los síntomas motores clásicos de la enfermedad. En humanos, la NM aparece en la primera infancia y se acumula progresivamente con la edad, ya que las neuronas no pueden degradar ni eliminar este pigmento. Recientemente, hemos demostrado, utilizando un nuevo modelo de rata diseñado genéticamente para producir NM hasta los niveles alcanzados en humanos envejecidos, que la acumulación progresiva de NM intracelular con la edad acaba comprometiendo la función neuronal y finalmente desencadena patología de tipo parkinsoniano en estas neuronas cuando se alcanza un cierto umbral de acumulación. En este proyecto, hemos evaluado si el tratamiento con ultrasonidos focalizados transcraneales (tFUS), una tecnología no invasiva emergente, es

capaz de reducir los niveles de NM por debajo de su umbral patológico en ratas parkinsonianas productoras de NM y prevenir, detener o retrasar la disfunción y la degeneración neuronal. Después de una configuración y desarrollo inicial de un instrumento de tFUS que pueda ser utilizado en roedores, tratamos ratas productoras de NM con tFUS dirigido a la sustancia negra. Este tratamiento disminuyó los niveles de NM intracelulares y extracelulares y atenuó la pérdida de fibras dopaminérgicas nigro-estriatales, lo que resultó en una marcada atenuación de la disfunción motora en estos animales. Nuestros resultados indican que el tratamiento con tFUS es capaz de modular terapéuticamente los niveles de NM en un modelo animal con EP, sentando así las bases para el desarrollo de una nueva terapia modificadora de la enfermedad para la EP basada en la modulación de los niveles de NM con tFUS en humanos.

COEN4017: Developing preclinical and clinical biomarkers of NRF2 pathway activation for therapeutic application in neurodegenerative diseases.

Grupos participantes: Pamela Shaw (UK), Antonio Cuadrado (Spain)

Existe una necesidad urgente de terapias neuroprotectoras eficaces para los trastornos neurodegenerativos, incluida la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y la enfermedad de Alzheimer (EA). La heterogeneidad y complejidad de estos trastornos han demostrado ser importantes desafíos para el desarrollo de terapias. Sin embargo, en ambos trastornos, la lesión neuronal implica una combinación de atenuación de las respuestas protectoras relacionada con la edad; estrés oxidativo; disfunción mitocondrial; desregulación de la proteostasis y neuroinflamación. En presencia de tales factores de estrés celular, una regulación positiva de la vía de señalización del factor de transcripción NRF2 aumenta la expresión de una serie de genes citoprotectores. Esta respuesta se atenúa durante el envejecimiento y también en la ELA y la EA, así como en los modelos celulares y animales de estas enfermedades. Han surgido pruebas contundentes en sistemas modelo robustos, con importantes contribuciones de los dos equipos que sustentan esta aplicación, de que la activación de NRF2 tiene efectos beneficios en la protección de las neuronas frente lesiones características de ELA y EA. Los objetivos generales han sido desarrollar múltiples biomarcadores bioquímicos, transcriptómicos y de imagen en modelos animales robustos de ELA y AD y vinculados con la evaluación en biomuestras humanas, para determinar la respuesta a fármacos y los índices de eficacia terapéutica de dos compuestos activadores de NRF2 (S- apomorfina y dimetilfumarato) de cara a su futura utilización en estudios de medicina experimental humana. Estos "biomarcadores traslacionales" se consideran parámetros críticos para el desarrollo exitoso de fármacos.

COEN5025: NANOSYN: Unravelling synaptic pathology in Alzheimer's disease and Dementia with Lewy bodies using super-resolution microscopy

Grupos participantes: Alberto Lleo (Spain), Tara Spires-Jones (UK)

La enfermedad de Alzheimer (EA) y la demencia con cuerpos de Lewy (DCL) son las dos causas más comunes de demencia, y para encontrar tratamientos eficaces, es fundamental comprender las causas exactas de estas patologías. La acumulación de las proteínas A y tau en el cerebro se produce tempranamente en las personas con EA. En la DCL, una proteína llamada alfa-sinucleína se acumula tempranamente en el interior de las neuronas. Sabemos que las sinapsis, las estructuras más críticas para la comunicación entre neuronas, se pierden muy pronto en estas enfermedades. Sin embargo, el mecanismo preciso por el que estas proteínas dañan las sinapsis no se conoce bien debido a la falta de técnicas adecuadas. En este proyecto de aplicarán las herramientas más avanzadas disponibles para investigar la presencia de proteínas anormales en las sinapsis en un conjunto único de muestras de cerebro humano. También se

investigarán los efectos de las proteínas tóxicas en la composición de las sinapsis. Esta información será muy valiosa para el desarrollo de tratamientos más específicos para las dos causas más comunes de la demencia. El proyecto empezó oficialmente el 21/07/2020 con la reunión de inicio. En esta reunión de inicio asistieron los investigadores principales y los miembros de los 3 equipos (Olivia Belbin, Sònia Sirisi, Marta Querol, Paula Ferrer, Sílvia Pujals, Tara Spires-Jones, Martí Colom, Mathew Horrocks) y se revisaron los objetivos propuestos en el proyecto y se planeó el diseño experimental. En los últimos años se han completado las siguientes actividades e hitos:

- Selección de casos para el estudio. Revisión de casos de AT de ambas colecciones (Barcelona y Edinburgh).
- Armonización del protocolo AT: Comparación los protocolos en ambos centros para asegurar que son equivalentes.
- Prueba de anticuerpos: Selección de T22 (oTau) como el principal anticuerpo del estudio. No obtuvimos señal específica con los anticuerpos de a-sinucleína.
- Estudio piloto: Prueba piloto con T22 en muestras de AT.
- Validación entre centros: Se están probando los anticuerpos en ambos centros para asegurar que los protocolos y análisis de imagen dan un rendimiento similar.
- Técnicas de microscopía de Superresolución: Se han iniciado los primeros experimentos con STORM (Barcelona) y DNA-Paint (Edinburgh) con anticuerpos pre- y post-sinápticos.

Siguientes objetivos:

- Analizar la presencia de tau oligomérica en sinapsis comparado con la carga de tau total en un subgrupo de casos.
- Analizar la presencia de tau oligomérica en sinapsis en múltiples regiones por AT y western blot.
- Confirmación de la presencia de tau oligomérica en sinapsis mediante Técnicas de microscopía de Superresolución.

OTRAS ACTIVIDADES INTERNACIONALES

H2020: Marie Skłodowska-Curie actions: Innovative Training Networks – ITN

Las Innovative Training Networks (ITN) son acciones creadas por la Unión Europea (dentro del marco de programa Horizonte 2020) para apoyar la investigación en el Espacio Europeo de Investigación y tienen como objetivo formar, por medio de una red internacional de centros públicos y privados, una nueva generación de investigadores creativos e innovadores, capaces de transformar los conocimientos y las ideas en productos y servicios para beneficio económico y social de la Unión Europea. Durante 2020, los grupos de CIBERNED han continuado formando parte de 2 de estas acciones:

1. Blood Biomarker-based Diagnostic Tools for Early-stage Alzheimer’s Disease – BBDiag

El objetivo principal de este proyecto desarrollado dentro de la red internacional “Innovative Training Networks” de la UE (proyecto de investigación ITN-BBDiag) es el desarrollo de una nueva metodología no invasiva destinada a la identificación y validación de biomarcadores sanguíneos con valor diagnóstico, en modelos preclínicos de enfermedad de Alzheimer (EA). Para ello, analizamos los niveles de biomarcadores de EA en sangre, relacionados con los principales cambios que aparecen en el cerebro en animales con EA y en diferentes etapas de desarrollo de la enfermedad (comenzando a partir del estado prodrómico). Para ello se han establecido 7 grupos experimentales (animales de 2, 3, 4, 6, 9, 12 y 15 meses de edad) en función de la caracterización presintomática y postsintomática de la EA en estos animales. De manera adicional, se ha estandarizado un método no invasivo de toma de muestras de plasma procedente de los diferentes grupos de edad de ratones transgénicos con EA. Este protocolo no invasivo de recolección de sangre se ha optimizado y validado de forma cruzada con otros investigadores en el campo.

También se han realizado varios análisis por inmuncito e inmunohisto-química para examinar la carga específica de placas beta amiloides (A β) en correlación con la neuroinflamación y neurogénesis durante la progresión de la patología en áreas tanto del córtex como del hipocampo.

Como valor añadido hemos analizado la neurogénesis in vitro e in vivo en cultivos 2D, y estamos realizando un análisis de factores implicados en dicha neuroprotección. La elaboración de un nuevo modelo 2-3D in vitro para estudiar patología neurodegenerativa, especialmente en la EA, es obligatorio en la comprensión de las vías fisiopatológicas implicadas en la enfermedad y podría conducir a un avance en el desarrollo de fármacos y posterior tratamiento de este trastorno. Este proyecto finalizó el pasado 31 de diciembre de 2020.

2. Interdisciplinary training network on the purinergic P2X7 receptor to control neuroinflammation and hyperexcitability in brain diseases - PurinesDX

A lo largo de este tercer año del Proyecto PurinesDX, nos hemos centrado en el estudio del estado de las distintas isoformas del receptor P2X7 en estriado y corteza de pacientes de Enfermedad de Huntington, tanto a nivel de ARN mensajero como a nivel de proteína. Nuestros resultados han sido incluidos en un artículo de publicación con título "P2X7R upregulation in Huntington's Disease brains" en la revista *Frontiers in Molecular Neuroscience* y presentados en un poster en ocasión del XIV foro CIBERNED los días 19-20 septiembre 2020. Por otro lado, y en relación a la estancia planeada al Royal Collage of Surgeons in Ireland (Dublin) en el contexto del proyecto ITN que estructura su tesis, establecimos una colaboración con el grupo del Dr. Tobias Engel e Ivana analizó datos de expresión y poliadenilación global obtenidos a partir del cerebro de un modelo de ratón de epilepsia (inyección intra-amígdala de kainato,) otra patología en la que el receptor p2X7 se encuentra alterado. Estos resultados se reflejan en dos artículos: uno titulado "mRNA polyadenylation as a novel regulatory mechanism of gene expression in temporal lobe epilepsy" que ha sido publicado recientemente en la prestigiosa revista *Brain* y del que Ivana es co-autora (Parras et al. 2020 143:2139-2153) y el otro titulado "High concordance between hippocampal transcriptome of mouse intra-amygdala kainic acid model and human temporal lobe epilepsy" (Conte et al. *Epilepsia*.61:2795-2810) del que también es co-autora. En cuanto a las actividades relacionadas con la formación interdisciplinar, nuestra Investigadora en Etapa Temprana (IET) ha participado en varios cursos virtuales, como el dedicado al "Stem cells in Research and Commercialisation and Industry Engagement" organizado por BioTalentum Ltd. en Junio 2020 y el relacionado con los "Biosensores" organizado por Sarissa Ltd en Octubre 2020. La medición del nivel de adenosina en la sangre de pacientes de Huntington con sus relativos controles, se inició gracias a la colaboración del Doctor José López Sendón con los sensores específicos e innovadores, conocidos como SMARTChip, proporcionados por la compañía Sarissa Biomedical Limited copartícipes en el consorcio, pero se ha visto interrumpida por la pandemia debida a la Covid-19.

Alzheimer's association

La Alzheimer 's Association es una entidad sin ánimo de lucro que se centra en el cuidado y apoyo a pacientes con la enfermedad de Alzheimer, y que asimismo financia a través de convocatorias competitivas proyectos de investigación sobre esta enfermedad. Durante el año 2020, investigadores de CIBERNED han recibido financiación por parte de la Alzheimer 's Association a través de este proyecto:

- AARG-17-528125: Novel Methods to Interrogate the Subcellular Machinery of AD Models in Vivo

El proceso de neurogénesis adulta consiste en la incorporación continua de nuevas neuronas a algunas regiones concretas del cerebro. Concretamente, nuestro grupo estudia las alteraciones en el proceso de neurogénesis adulta que tiene lugar en la región cerebral denominada hipocampo. El hipocampo desempeña un importante papel en el aprendizaje y la memoria, y el hecho de que continúen incorporándose nuevas neuronas al circuito neuronal hipocampal, confiere una serie de ventajas que favorecen la participación de esta estructura en los procesos de memorización espacial. No sólo el hipocampo sino también la neurogénesis adulta se encuentra gravemente dañada en pacientes con enfermedad de Alzheimer (1). Con el fin de estudiar los mecanismos moleculares y celulares responsables del fallo en el proceso de neurogénesis adulta en estos pacientes, este proyecto se basa en el estudio de un modelo de ratón que expresa cantidades anormalmente elevadas de la proteína glucógeno sintasa quinasa 3 (GSK-3). Este ratón presenta una reducción en la maduración de las nuevas neuronas en el hipocampo, lo cual podría estar relacionado con la pérdida de memoria hipocampo dependiente que se observa en estos animales. A lo largo de los años anteriores del proyecto, hemos identificado cuáles son los componentes celulares que se dañan primero en las nuevas neuronas que se incorporan al hipocampo de los ratones. Ello nos ha permitido elaborar un modelo teórico que explicaría el fallo de la neurogénesis hipocampal adulta en la enfermedad de Alzheimer (2). Además, este proyecto nos ha permitido desarrollar una nueva metodo-

logía más precisa para estudiar el proceso de neurogénesis en seres humanos (3). A lo largo del tiempo restante del proyecto, analizaremos las consecuencias que tienen las alteraciones descritas para que las nuevas neuronas puedan establecer conexiones sinápticas con otras neuronas del circuito, y testaremos el potencial terapéutico de varias intervenciones farmacológicas y no farmacológicas (4).

Referencias:

1. Adult hippocampal neurogenesis is abundant in neurologically healthy subjects and drops sharply in patients with Alzheimer's disease. Moreno-Jiménez EP, Flor-García M, Terreros-Roncal J, Rábano A, Cafini F, Pallas-Bazarra N, Ávila J, Llorens-Martín M. *Nat Med*. 2019 Apr;25(4):554-560.
2. GSK-3 S9A overexpression leads murine hippocampal neural precursors to acquire an astroglial phenotype in vivo. Flor-García M; Ávila J; Llorens-Martín M. *Developmental Neurobiology*. 2021, In press. DOI:10.1002/dneu.22823.
3. Unraveling human adult hippocampal neurogenesis. Flor-García M, Terreros-Roncal J, Moreno-Jiménez EP, Ávila J, Rábano A, Llorens-Martín M. *Nature Protocols*. 2020 Feb;15(2):668-693. doi: 10.1038/s41596-019-0267-y.
4. Activity-Dependent Reconnection of Adult-Born Dentate Granule Cells in a Mouse Model of Frontotemporal Dementia. Terreros-Roncal J, Flor-García M, Moreno-Jiménez EP, Pallas-Bazarra N, Rábano A, Sah N, van Praag H, Giacomini D, Schinder AF, Ávila J, Llorens-Martín M. *J Neurosci*. 2019 Jul 17;39(29):5794-5815.

Alzheimer's Drug Discovery Foundation (ADDF)

La Alzheimer's Drug Discovery Foundation (ADDF) es una organización benéfica centrada en el desarrollo de medicamentos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. La misión de la Alzheimer's Drug Discovery Foundation es acelerar el descubrimiento de tratamientos para prevenir, tratar y curar la enfermedad de Alzheimer, y a lo largo del tiempo ha financiado más de 626 programas de desarrollo de medicamentos y ha desarrollado ensayos clínicos en más de 19 países.

– ADDF 201810-2017419: Cerebrospinal fluid Lipocalin 2 as a specific marker of vascular dementia

El objetivo de este proyecto es investigar el potencial de la proteína Lipocalina2 (LCN2) como nuevo biomarcador para demencia vascular (DV). Nuevos biomarcadores en fluidos tales como sangre o líquido cefalorraquídeo (LCR) pueden ser útiles para determinar la casusa de la enfermedad (marcadores diagnósticos), para predecir el curso de la enfermedad (marcador diagnóstico) o para predecir la respuesta del paciente a intervenciones terapéuticas (marcador predictivo), requiriéndose una diferenciación completa entre los posibles diagnósticos para lograr resultados válidos en cualquier ensayo clínico. Durante el primer período del proyecto, evaluamos los niveles de LCR LCN2 en pacientes con DV y enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer (EA) o la demencia relacionada con la enfermedad de Parkinson. Hemos demostrado que los altos niveles de LCR LCN2 en pacientes con DV permiten discriminar pacientes con otras causas de demencia (en particular aquellos con EA) con una precisión muy alta. Esto posiciona LCN2 como un valioso biomarcador de diagnóstico para DV. La evaluación de las imágenes de resonancia magnética (RM) y los resultados de las pruebas cognitivas permitieron demostrar que los niveles más altos del marcador se asociaron con un mayor deterioro cognitivo y más lesiones cerebrales isquémicas en la RM en pacientes con DV. Finalmente, demostramos que LCN2 se expresa altamente en ciertas células de áreas cerebrales con lesión cerebral isquémica. En resumen, realizamos una evaluación retrospectiva utilizando cohortes de diferentes países europeos y pudimos demostrar que la LCN2 de LCR tiene un gran potencial como un nuevo biomarcador de diagnóstico para la DV. Además, demostramos que LCN2 está estrechamente relacionado con la fisiopatología de la DV, pudiendo ser muy útil para la discriminación entre DV y EA, así como de formas mixtas de estas enfermedades.

Victor Babes National Institute for Research and Development in the Field of Pathology and Biomedical Sciences

Fundado en 1887, el Instituto Nacional de Patología "Victor Babes" (INCDVB) de Bucarest es el primer instituto de investigación biomédica en Rumanía. Se trata de un centro de referencia en diagnóstico y monitorización de enfermedades que utiliza todos recursos puestos a su alcance para abordar las principales necesidades sociales en el área de la salud y proporcionar instrumentos y soluciones científicamente sólidas en beneficio de los pacientes y los profesionales de la salud, actuando de conexión entidades sanitarias y de investigación en toda Europa. Asimismo, este instituto brinda apoyo a la planificación estratégica y la toma de decisiones a nivel nacional en el campo de la investigación biomédica y la asistencia sanitaria. Durante el año 2020, investigadores de CIBERNED han recibido financiación por parte de este organismos a través de el este proyecto:

-P_37_732: Knowledge transfer in redox biology for developing advanced molecular tools in neurodegenerative diseases – focus on the signature of NRF2 transcription factor in diagnosis and therapy.

Los últimos hallazgos sobre los mecanismos patológicos que subyacen a la enfermedad de Alzheimer demuestran evidencia de inflamación en la sangre periférica, que podría representar una valiosa fuente de biomarcadores para el diagnóstico precoz, el pronóstico y el seguimiento de la respuesta al tratamiento. El Instituto Nacional de Patología "Victor Babes", ubicado en Bucarest, Rumanía, se puso en contacto con CIBERNED para obtener varios servicios que refuerzan un proyecto de la UE denominado REDBRAIN del Fondo Europeo de Desarrollo Regional, Programa Operativo de Competitividad 2014-2020. CIBERNED ha proporcionado muestras de sangre de pacientes con deterioro cognitivo leve y controles y un análisis fino de los niveles plasmáticos de TAU, A β (1-40) y A β (1-42) utilizando el inmunoensayo ultrasensible Quanterix-Simoa. En un enfoque de traducción inversa, del hombre al animal, CIBERNED también ha proporcionado ratones genéticamente modificados que expresan amiloidopatía [APP (V717I)] y tauopatía [TAU (P301L)] combinadas en un fondo de tipo salvaje o nulo para Nrf2. A través de esta licitación, CIBERNED ha colaborado a identificar un grupo de genes seleccionados de inflamación y redox con expresión alterada en la sangre de pacientes con deterioro cognitivo leve que podrían representar una herramienta valiosa para reforzar nuevos enfoques terapéuticos complementarios dirigidos a la inflamación y las alteraciones redox en las primeras fases de la enfermedad de Alzheimer.

European Huntington's Disease Network (EHDN) I

La Red Europea de la Enfermedad de Huntington (HDN), fundada en 2003 y que cuenta con el apoyo financiero de la Fundación CHDI, es una red europea de profesionales y personas afectadas por la enfermedad de Huntington que colaboran para organizar y llevar a cabo investigaciones sobre la enfermedad, así como para mejorar la atención a las personas afectadas por esta patología.

Durante el año 2020, investigadores de CIBERNED han recibido financiación por parte de este organismo a través de el este proyecto:

- EPY-202-2020: Huntington's disease brain pathology signatures in exosomes: potential markers of disease progression

En la enfermedad de Huntington (EH), donde actualmente se están llevando a cabo terapias de reducción de la proteína Huntingtina mutada en el cerebro, es necesario contar con material de fácil acceso que refleje el estado fisiopatológico de las células cerebrales para seguir el curso de la enfermedad. Los exosomas, vesículas extracelulares con origen endosomal, son excelentes candidatos puesto que contienen

firmas moleculares específicas de sus células de origen y tienen la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica y alcanzar el torrente sanguíneo. Por ello, estas vesículas se han convertido en portadores prometedores de biomarcadores para el uso clínico en EH. Sin embargo, son necesarias investigaciones previas que tengan como objetivo la caracterización de exosomas en el cerebro de pacientes con EH. El aislamiento de exosomas de tejido cerebral para su posterior estudio ha sido posible gracias a un método pionero que desarrollé durante mi etapa postdoctoral en el laboratorio de la Dra. Efrat Levy en la Universidad de Nueva York. Utilizando este método hemos descrito alteraciones exosomales en el cerebro de pacientes con enfermedades caracterizadas por anomalías endosomales en neuronas, como es el caso de pacientes con síndrome de Down y en portadores del alelo ApoE4. A pesar de la identificación de alteraciones en el tráfico endosomal en EH, los exosomas están poco explorados. Con este proyecto proponemos caracterizar exosomas en el cerebro de pacientes con EH mediante un estudio proteómico. Estas investigaciones proporcionarán indicios fundamentales de la fisiopatología de la enfermedad y tienen el potencial de identificar firmas moleculares de patología cerebral en EH. La continuación de estos estudios permitirá la identificación de estas firmas en exosomas de origen cerebral que han migrado a sangre, que podrán usarse como biomarcadores periféricos para valorar efectos de intervenciones dirigidas al cerebro en EH.



PRODUCCIÓN
CIENTÍFICA Y OTRAS
ACTIVIDADES

ANÁLISIS DE LA PRODUCCIÓN CIENTÍFICA DE CIBERNED EN 2020

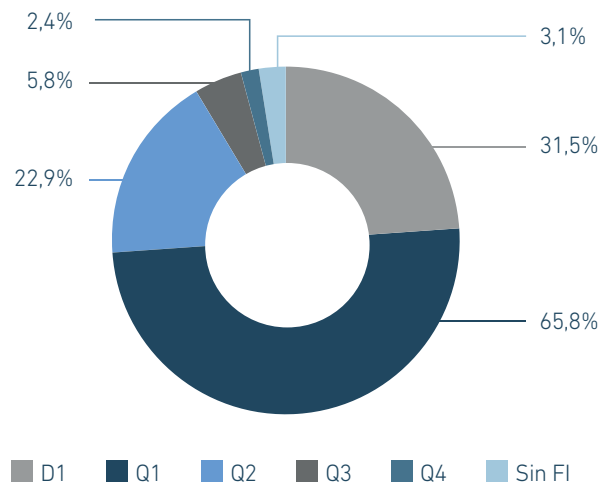
Para cumplimentar este apartado aportamos una tabla con los indicadores bibliométricos de 2019 y 2020. Un análisis rápido permite comprobar una consolidación de la mejora de la producción científica en 2019 (en línea con la continua mejora histórica observada en los últimos años desde la creación del Centro), no sólo en cantidad sino también en calidad y liderazgo (Número de publicaciones en el primer cuartil, número de publicaciones lideradas por grupos CIBERNED en cuartiles 1 y 2, número de publicaciones en Q1 y Q2 con grupos internacionales y lideradas por grupos CIBERNED y número de publicaciones (Q1 y Q2) lideradas por grupos CIBERNED (1º autor o autor correspondiente).

INDICADOR	2019	2020	CAMBIO
(A) Número total de publicaciones ¹	709,00	702,00	-0,99
(B) Número de publicaciones en cuartiles (Q) 1 y 2	610,00	623,00	2,13
(C) Número de publicaciones en Q1 y Q2 como porcentaje del total (A)	86,04	88,75	3,15
(E) Número de publicaciones en 1º decil	225,00	221,00	-1,78
(F) Número de publicaciones (1º decil) como porcentaje del total (A)	31,73	31,48	-0,80
(G) Número de publicaciones en Q1 (incluye 1º decil)	480,00	462,00	-3,75
(H) Número de publicaciones en Q1 como porcentaje del total (A)	67,70	65,81	-2,79
(I) Número de publicaciones en Q1 como porcentaje del total Q1 y Q2 (B)	78,69	74,16	-5,76
(J) Número de publicaciones en Q2	130,00	161,00	23,85
(K) Número de publicaciones en Q2 como porcentaje del total (A)	18,34	22,93	25,08
(L) Número de publicaciones (Q1 y Q2) lideradas por grupos CIBERNED (1º autor o autor correspondiente)	328,00	360,00	9,76
(M) Número de publicaciones en Q1 y Q2 lideradas por grupos CIBERNED como porcentaje del total (B)	53,77	57,78	7,47
(N) Número de publicaciones (Q1 y Q2) no lideradas por grupos CIBERNED (1º autor o autor correspondiente)	282,00	263,00	-6,74
(O) Número de publicaciones en Q1 y Q2 no lideradas por grupos CIBERNED como porcentaje del total (B)	46,23	42,22	-8,68
(P) Número de publicaciones en Q1 y Q2 en las que "CIBERNED" aparece en la afiliación (como porcentaje del total (B))	83,93	83,63	-0,37

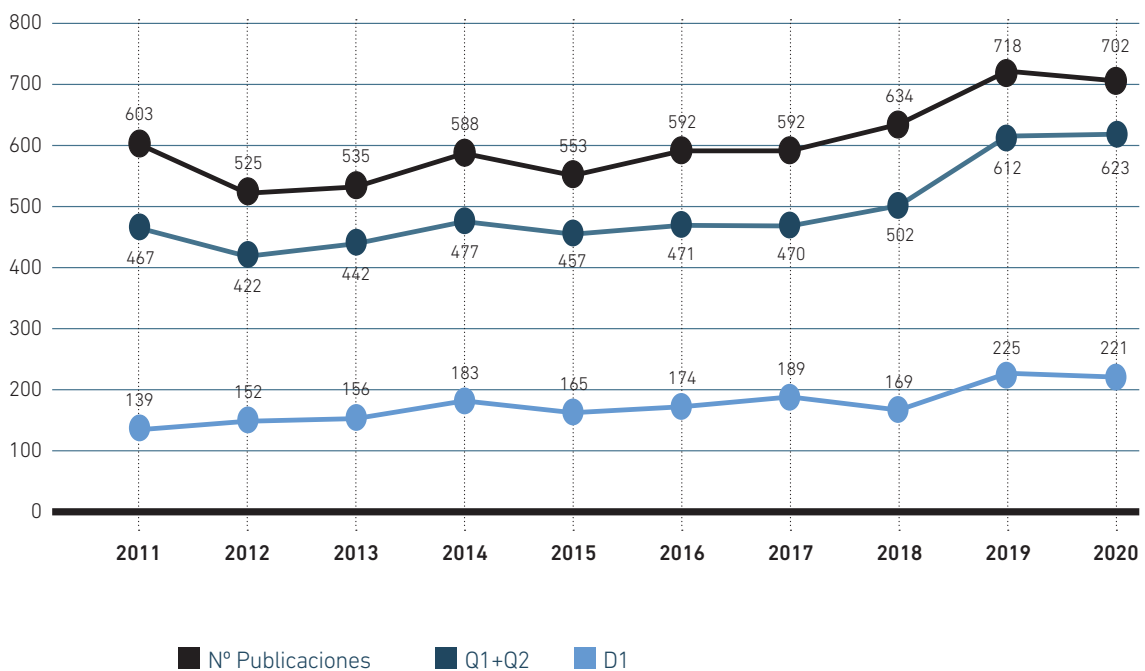
1. Publicaciones indexadas en bases de datos bibliográficas (PubMed)

INDICADOR	2019	2020	CAMBIO
(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))	93,90	91,11	-2,97
(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))	72,70	73,38	0,95
(S) Número de publicaciones en Q1 y Q2 con grupos internacionales	356,00	334,00	-6,18
(T) Número de publicaciones en Q1 y Q2 con grupos internacionales (S) como porcentaje del número total de publicaciones (B)	58,36	53,61	-8,14
(U) Número de publicaciones en Q1 y Q2 con grupos internacionales, y lideradas por grupos CIBERNED	143,00	140,00	-2,10
(V) Número de publicaciones en Q1 y Q2 con grupos internacionales y lideradas por grupos CIBERNED como porcentaje de todas las publicaciones internacionales (S)	40,17	41,92	4,35
(W) Número de publicaciones en Q1 y Q2 con otros CIBERS	52,00	69,00	32,69
(X) Porcentaje de publicaciones en Q1 y Q2 con otros CIBERS liderado por grupos CIBERNED	50,00	47,83	-4,35
(Y) Número de guías clínicas publicadas en Q1 y Q2	0,00	0,00	-0,00
(Z) Porcentaje de guías clínicas liderado por grupos CIBERNED	50,00	50,00	0,00
(A2) Suma de los factores de impacto de las revistas de Q1 y Q2 donde se han publicado los artículos	4135,15	4128,84	-0,15
(B2) Media de los factores de impacto de las revistas donde se han publicado los artículos	6,77	6,63	-2,11
(C2) Número de publicaciones en revistas con factor de impacto >15	79,00	73,00	-7,59
Número de publicaciones en Q1 y Q2 con 2 grupos CIBERNED	73,00	93,00	27,40
Número de publicaciones en Q1 y Q2 con 3 grupos CIBERNED	19,00	20,00	5,26
Número de publicaciones en Q1 y Q2 con 4 grupos CIBERNED	13,00	6,00	-53,85
Número de publicaciones en Q1 y Q2 con 5 grupos CIBERNED	1,00	1,00	0,00
Número de publicaciones en Q1 y Q2 con 6 grupos CIBERNED	2,00		-
Número de publicaciones en Q1 y Q2 con 7 grupos CIBERNED	1,00		-
Número de publicaciones en Q1 y Q2 con 8 grupos CIBERNED	1,00		-
Proyectos de colaboración del Programa 1	144,00	114,00	-20,83
Proyectos de colaboración del Programa 2	108,00	100,00	-7,41
Proyectos de colaboración del Programa 3	99,00	89,00	-10,10
Proyectos con otros CIBERS/RETICs/CIEN	44,00	16,00	-63,64
Proyectos de tipo básico	105,00	64,00	-39,05
Proyectos de tipo traslacional	201,00	238,00	18,41
Proyectos con otros grupos nacionales	197,00	189,00	-4,06
Proyectos con grupos internacionales	58,00	71,00	22,41
Proyectos con la industria	194,00	169,00	-12,89

A continuación se incluyen algunas figuras que resumen algunos de los principales indicadores bibliométricos en relación a la producción científica de CIBERNED, incluyendo el total de la producción (indexada y no indexada en PubMed), durante el año 2020 y su evolución desde 2011:

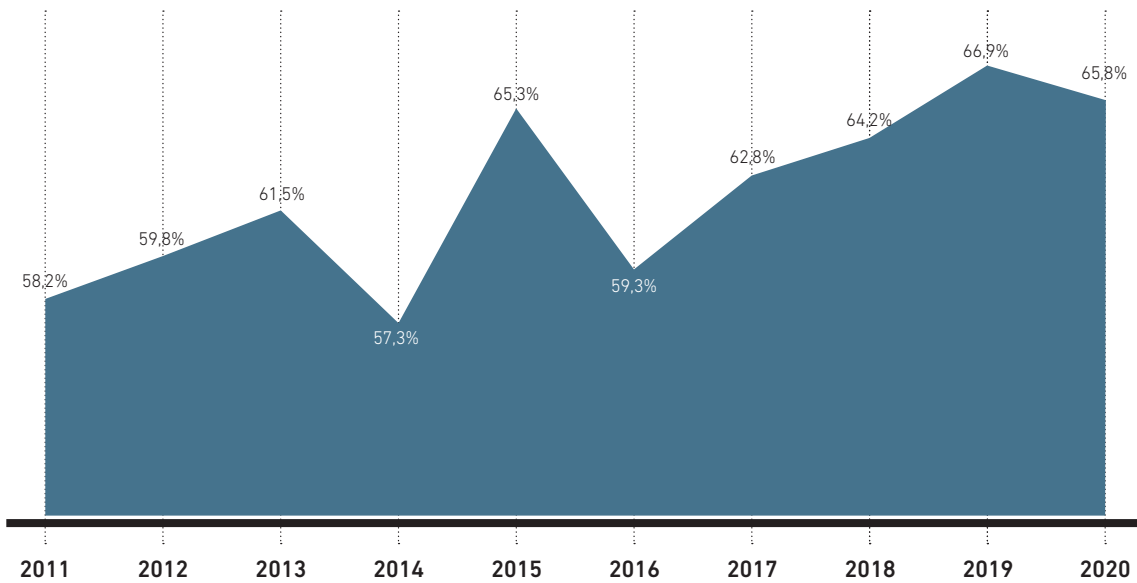


Gráfica 1. Porcentaje de publicaciones indexadas CIBERNED 2020 según cuartil. Por Q1 se entiende publicaciones en el 1° cuartil; Por Q2 se entiende publicaciones en el 2° cuartil; Por Q3 se entiende publicaciones en el 3° cuartil; Por Q4 se entiende publicaciones en el último cuartil. Por Sin FI se entiende publicaciones sin factor de impacto.

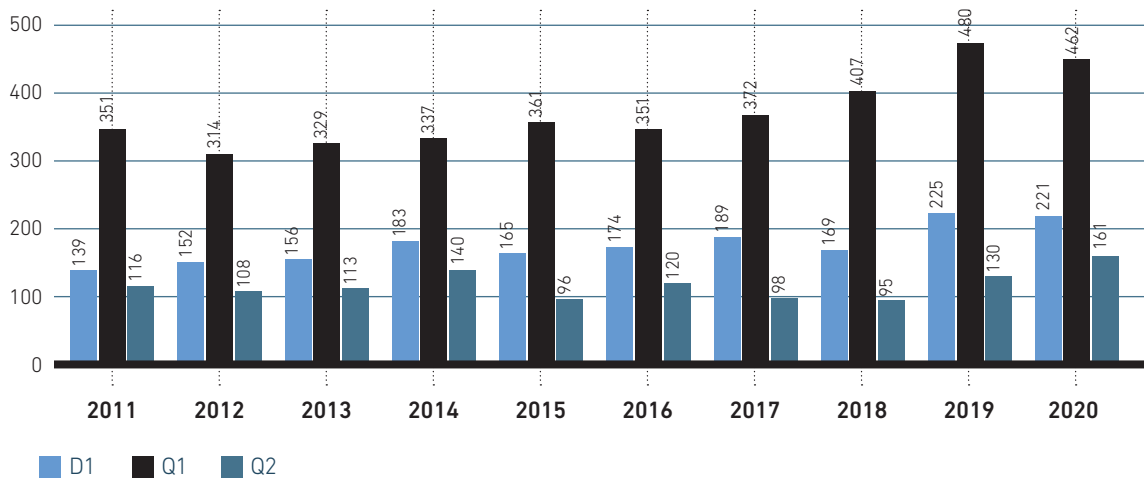


Gráfica 2. Producción por cuartil/decil CIBERNED 2011-2020. Por Q1+Q2 se entiende suma de publicaciones en 1° y 2° cuartil; por D1 se entiende publicaciones en el 1° decil.

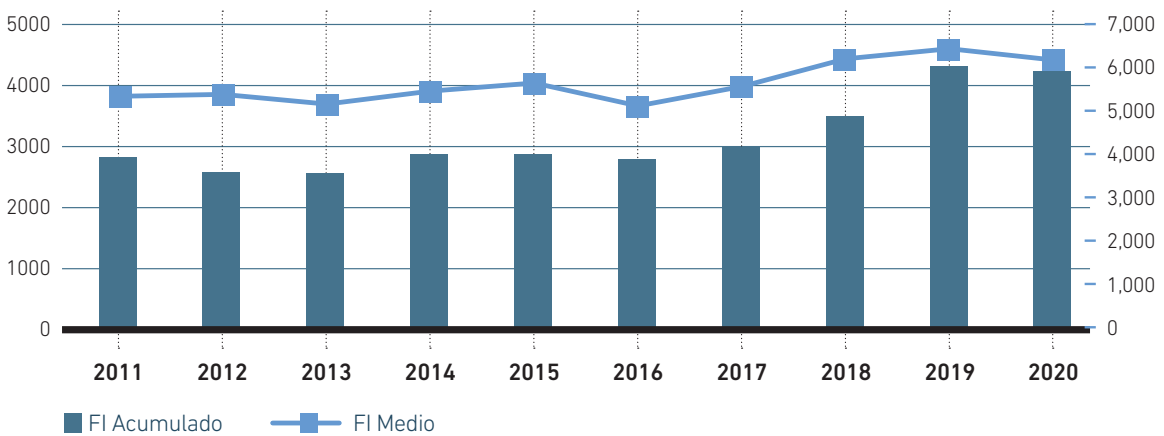




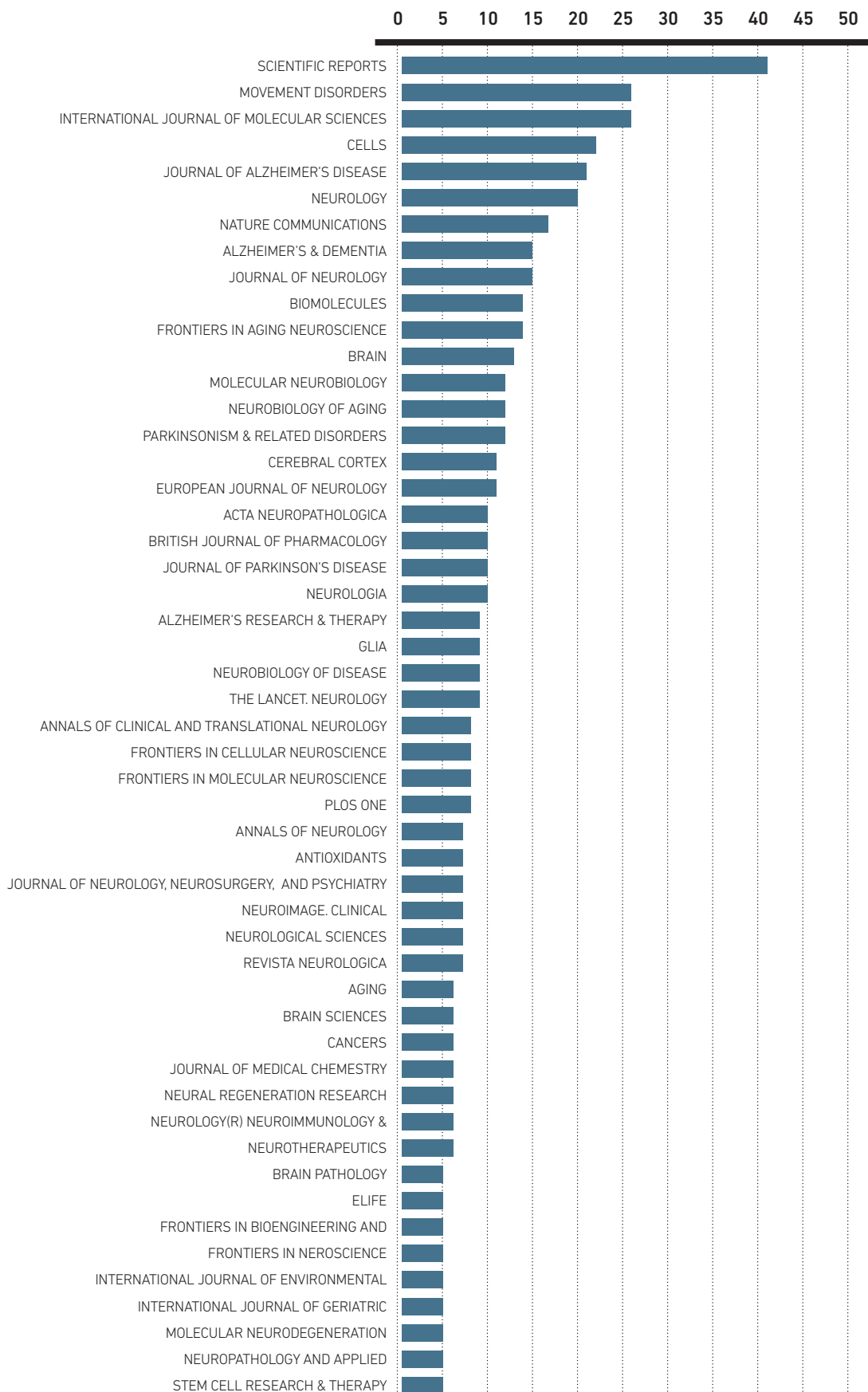
Gráfica 3. Porcentaje de publicaciones en 1º cuartil CIBERNED 2011-2020.



Gráfica 4. Número de publicaciones en 1º y 2º cuartil, y en 1º decil CIBERNED 2011-2020.

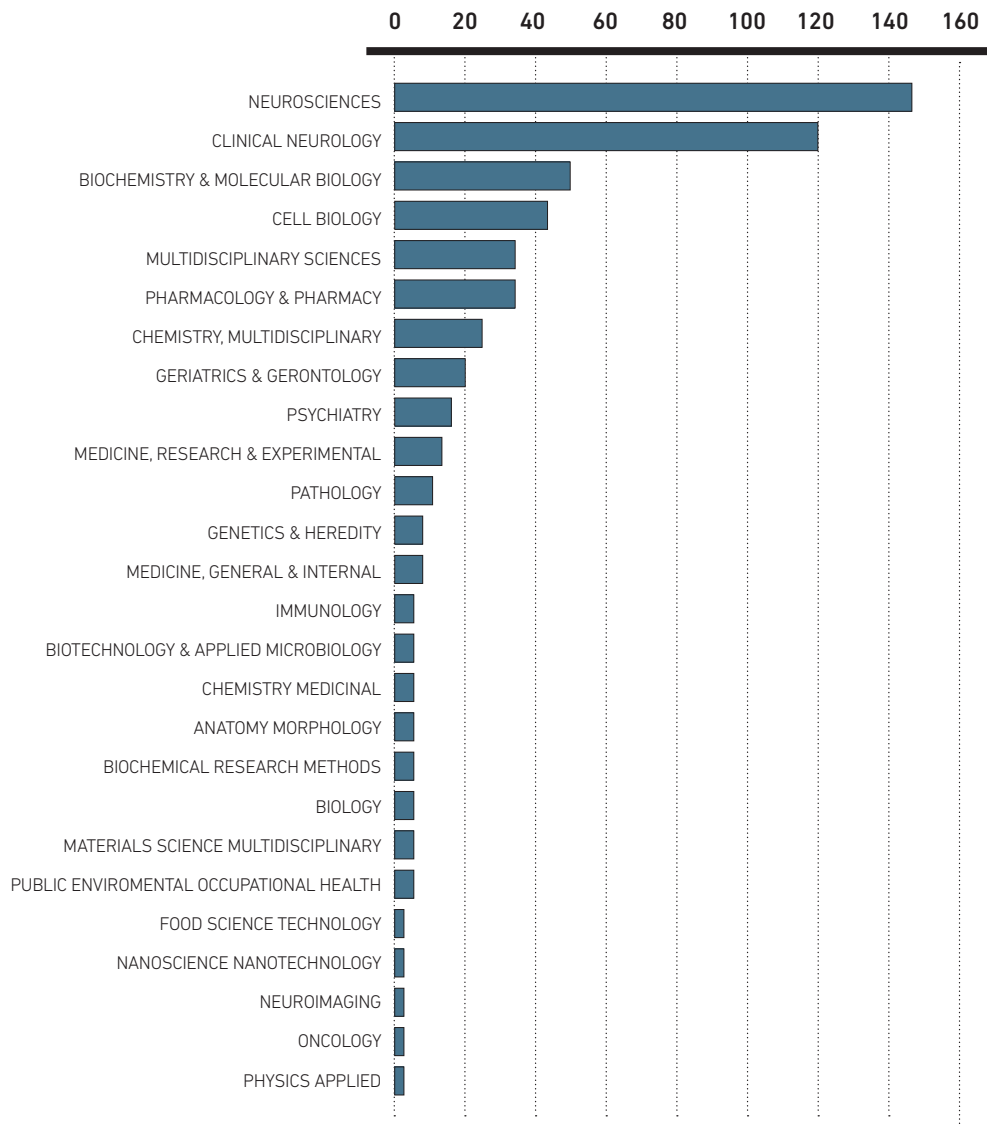


Gráfica 5. Evolución del factor de impacto 2011-2020. Por FI se entiende Factor de impacto.



Gráfica 7. Revistas con 5 o más publicaciones CIBERNED 2020.





Gráfica 8. Categorías temáticas (según WoS) más frecuentes en publicaciones CIBERNED 2020.

PROGRAMAS HORIZONTALES

Bancos de tejidos neurológicos

1. Banco de tejidos Neurológicos y Muestras Biológicas del Instituto de Neuropatología de IDIBELL- Hospital de Bellvitge (Director: Dr. Isidro Ferrer).
2. Banco de tejidos para Investigaciones Neurológicas (BTIN) y Fundación CIEN (Director: Dr. Alberto Rábano).
3. Banco de Tejidos Neurológicos (BTN) de la Universidad de Barcelona (Director: Dr. Eduardo Tolosa).

Otras plataformas

- 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).
- Consorcio Español de Genética de Demencias (DEGESCO) (Coordinador: Dr. Agustín Ruíz).

1. Desde el 1 de noviembre de 2020

EVENTOS Y OTRAS ACTIVIDADES

Durante el año 2020, y debido a la emergencia sanitaria mundial provocada por la pandemia del COVID-19, CIBERNED se ha visto obligado a suspender o posponer la mayoría de los eventos y reuniones científicas que esta entidad suelen organizar anualmente. No obstante, aquí incluimos las que finalmente se llevaron a cabo durante este año, entre las que cabe destacar el XIV Foro Científico de CIBERNED, celebrado vía online durante los días 19 y 20 de octubre.

XIV Foro Científico de CIBERNED

Durante los días 18 y 19 de octubre tuvo lugar en formato virtual el XIV Foro Científico de CIBERNED, un encuentro entre investigadores donde se pudo intercambiar inquietudes y puntos de vista en relación con la investigación en enfermedades neurodegenerativas. Los participantes del encuentro online llevado a cabo por el Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED) y el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) han coincidido en señalar el diagnóstico precoz como clave principal para lograr una solución a la enfermedad de Alzheimer. La directora del Instituto de Salud Carlos III, Raquel Yotti, fue la encargada de inaugurar el foro, que estuvo moderado por el Dr. Miguel Medina, director científico adjunto de CIBERNED.

Los participantes coincidieron en señalar el diagnóstico precoz como clave principal para lograr una solución a la enfermedad de Alzheimer, anticipándose a la aparición de los primeros síntomas de esta patología neurodegenerativa. En este sentido, la Dra. Eva Carro, investigadora principal de CIBERNED y jefa del Grupo de Investigación en Enfermedades Neurodegenerativas del Instituto de Investigación del Hospital Universitario 12 de octubre, expuso las conclusiones de uno de sus últimos estudios, cuyos resultados respaldan la utilidad de la lactoferrina salival como biomarcador de la enfermedad de Alzheimer.

Y aunque la búsqueda de biomarcadores es fundamental, tampoco se pierde de vista el hallazgo de nuevos tratamientos. El Dr. Jesús Ávila, investigador de CIBERNED y del del Centro de Biología Molecular Severo Ochoa - CSIC, presentó las principales conclusiones de su estudio sobre los beneficios de la reprogramación neuronal in vivo, cuyos resultados apuntan, en modelos animales, a un aumento de la neurogénesis adulta (proceso mediante el cual se generan nuevas neuronas) y a una mejora de la memoria.

Los últimos avances en la investigación de la enfermedad de Parkinson apuntan a que hay dos tipos de neuronas implicadas en los movimientos anormales e involuntarios de la musculatura orofacial (discinesia) provocados por esta enfermedad. La Dra. Rosario Moratalla, IP de CIBERNED y del Instituto Cajal del CSIC, ha presentado las conclusiones de su estudio sobre la plasticidad estriatal implicada en esta enfermedad motora, cuyos resultados en modelos animales reflejan que la L-DOPA produce cambios plásticos en los dos tipos de neuronas implicadas. Por su parte, el investigador Jordi Alberch, IP de CI-

BERNED y de la Universidad de Barcelona, ha incidido en nuevas hipótesis sobre la degeneración en la enfermedad de Huntington, a partir de resultados que permitirían identificar nuevas dianas terapéuticas para el tratamiento de la patología.

Además, durante el encuentro también se destacaron los principales efectos que pudo tener el SARS-CoV-2 en el cerebro.

En definitiva, este evento se consolida como un punto de encuentro para los mayores expertos en enfermedades neurodegenerativas, permitiendo compartir el conocimiento, métodos de trabajo, nuevos avances y descubrimientos, en un campo en el que la cooperación internacional y entre instituciones es decisiva para la obtención de resultados óptimos en investigación.

Premio Joven Investigador del Año

Para promover la excelencia en la investigación, CIBERNED concede un premio anual a un científico emergente involucrado en la investigación clínica o básica.

Los candidatos al **Premio al Joven Investigador del Año 2020** debían ser menores de 35 años, miembros de un grupo de investigación CIBERNED y autores principales de un artículo publicado en una revista científica indexada durante el año 2019.

Las bases de la convocatoria se anunciaron mediante correo electrónico dirigido a todos los Investigadores Principales pertenecientes al CIBERNED y a través de la página web del Centro.

Una vez transcurrido el plazo de presentación de candidaturas se recibieron un total de 9 candidaturas que cumplían las especificaciones de ambas convocatorias en tiempo y forma.

Para ambas convocatorias el jurado estuvo formado por miembros del Comité de Dirección y por Investigadores Principales ajenos al Comité, que valoraron la calidad científica y el impacto de las publicaciones, así como la contribución del candidato/a.

Una vez finalizado el proceso de evaluación de las candidaturas recibidas, la Dirección Científica del CIBERNED acordó adjudicar el Premio Joven Investigador a **Miguel de la Flor Garcia** por su trabajo "Adult hippocampal neurogenesis is abundant in neurologically healthy subjects and drops sharply in patients with Alzheimer's disease", publicado en Nature Medicine. 2019 Apr;25(4):554-560.

Otros eventos destacados

ALZHEIMER DISEASE AND PARKINSON DISEASE: NEW FINDINGS AND CHALLENGES IN NEURODEGENERATION

El 15 de enero de 2020 tuvo lugar en el Instituto Cajal de Madrid, el evento titulado **Alzheimer disease and Parkinson disease: New findings and challenges in neurodegeneration**, dirigido por la Dra. Rosario Moratalla, investigadora principal en CIBERNED y responsable del grupo de Neurobiología de los ganglios basales del departamento de Neurobiología Funcional y de Sistemas del Instituto Cajal-CSIC.

La reunión abordó el proceso de neurodegeneración desde diferentes puntos de vista, tanto en la enfermedad de Alzheimer como en la enfermedad de Parkinson, así como tras el consumo de derivados anfetamínicos, como la metanfetamina, ya que estos pueden desencadenar un proceso degenerativo resultante en formas preclínicas de la enfermedad.

El evento contó, entre otras organizaciones, con el soporte del Centro de Investigación Biomedica en Red de Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED).

CONGRESO SEFAGIA 2020

Del 4 al 6 de marzo de 2020 tuvo lugar en Cáceres el **Congreso de la Sociedad Española de Autofagia (SEFAGIA) 2020**, que contó con el Dr. José Manuel Fuentes, investigador principal en CIBERNED, como miembro del comité científico y presidente del comité organizador de este evento.

El objetivo de este Congreso SEFAGIA 2020 fue integrar diversas perspectivas sobre la función de la autofagia desde los campos de las plantas, la genética, la biología celular, la oncología, la infección y la inmunidad, el metabolismo, la neurodegeneración y el descubrimiento de fármacos, entre otros. Este evento permitió a investigadores y estudiantes entrar en contacto con algunos de los más prometedores investigadores en Autofagia y conocer los recientes y apasionantes desarrollos en este campo, además de una excelente oportunidad para hablar de redes y consorcios científicos para ampliar la visibilidad y el impacto de su investigación.



MEMÓRIA ECONÓMICA

MEMORIA ECONÓMICA

El Consorcio Centro de Investigación Biomédica en Red del Área de Enfermedades Neurodegenerativas, CIBERNED, es un organismo de investigación, dotado de personalidad jurídica propia y diferenciada, de acuerdo con el artículo 118 de la Ley 40/2015, de 1 de octubre, de Régimen Jurídico del Sector Público.

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 pasó a formar parte del sector público administrativo estatal el 14 de mayo de 2010. Desde el 1 de enero de 2011 está sujeto al Plan General de Contabilidad Pública, aprobado mediante la Orden EHA/1037/2010, como norma contable, teniendo en cuenta la Adaptación del PGCP para los Entes Públicos cuyo presupuesto de gastos tiene carácter estimativo.

Su sistema de contratación pública se rige por Ley 9/2017, de 8 de noviembre, de Contratos del Sector Público, por la que se transponen al ordenamiento jurídico español las Directivas del Parlamento Europeo y del Consejo 2014/23/UE y 2014/24/UE, de 26 de febrero de 2014.

CIBERNED es un centro de investigación virtual, integrado por grupos de investigación pertenecientes a las diferentes Administraciones e Instituciones consorciadas: los investigadores miembros trabajan en las instituciones a las que pertenecen participando activa y simultáneamente en la agenda de investigación cooperativa propia de CIBERNED. Es pues resultado de la colaboración, de una asociación de entidades y la suma de los grupos de investigación.

El personal promedio durante el ejercicio 2020 y el número de empleados a 31 de diciembre de 2020, diferenciados por sexo y categoría, quedan reflejados a continuación:

Promedio de plantilla del ejercicio 2020:

Categoría	Mujer	Hombre	Total
Doctor	20,70	13,09	33,79
Licenciado/Graduado	24,92	12,76	37,68
Diplomado	2,00		2,00
Técnico	16,23	2,37	18,60
Aux Admin	5,06		5,06
Total	68,91	28,22	97,13

Trabajadores en plantilla al cierre del ejercicio:

Categoría	Mujer	Hombre	Total
Doctor	24	14	38
Licenciado/Graduado	31	13	44
Diplomado	2		2
Técnico	18	3	21
Aux Admin	5		5
Total general	80	30	110

La sede científica ha estado radicada en el Centro de Biología Molecular "Severo Ochoa" de Madrid, hasta el 5 de noviembre de 2020, fecha en la que se produjo el nombramiento como Director Científico del Dr. Adolfo López de Munain, situándose desde ese momento la sede científica en el Instituto de Investigación Sanitaria Bionostia en San Sebastián. La sede social, donde se encuentra la gerencia, está situada en la calle Valderrebollo, 5, de Madrid, en el Centro Alzheimer de la Fundación Reina Sofía.

Financiación

La Resolución de 30 de marzo de 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 en el marco de la iniciativa Ingenio 2010, programa Consolider, acciones CIBER establece en el punto 13 las condiciones de las ayudas.

En este punto se indica que la ayuda del ISCIII, podrá llegar hasta un máximo del 80% del presupuesto de actividades de los Consorcios. Dicho presupuesto se destinará a cubrir los gastos directamente relacionados con el desarrollo y ejecución de las actividades del CIBERNED. En la determinación del presupuesto total se considera incluido, pero no subvencionable y por tanto consignable en el 20% no financiado por la ayuda, el gasto correspondiente a financiar retribuciones de personal de los grupos de investigación que formen parte del CIBERNED y que no tengan vinculación laboral con el Consorcio, sino con la institución consorciada.

En este ejercicio la aportación de las Entidades Consorciadas contabilizada asciende a 2.740.620,81€.

Para la ejecución de las actividades y objetivos generales, anteriormente explicados, el consorcio cuenta con la financiación del Instituto de Salud Carlos III, como organismo promotor ha destinado las siguientes aportaciones nominativas, previstas en el Estado de Gastos del Presupuesto del ISCIII para el ejercicio 2020:

- La cantidad de 3.788.240 euros, con cargo a la aplicación presupuestaria 28.107.465A.446.05, destinada a la financiación de gastos corrientes.
- La cantidad de 163.380 euros, con cargo a la aplicación presupuestaria 28.107.465A.746.05, destinada a la financiación de los gastos de capital necesarios para el desarrollo de sus fines.

Otras fuentes de ingresos para el desarrollo de la actividad y objetivos generales del Consorcio son:

- Aportaciones que puedan obtenerse como consecuencia de trabajos de investigación, asistencia técnica o asesoramiento que realice.
- Ingresos de derecho privado y cualquier otro ingreso o contraprestación que autorice la legislación vigente.

Bases de presentación de las cuentas

IMAGEN FIEL

Las cuentas anuales se han elaborado a partir de los registros contables de la Entidad siguiendo los principios y normas contables establecidas en el Plan General de Contabilidad Pública, mostrando la imagen fiel y verdadera del patrimonio neto, estado de cambios en el mismo, situación financiera, ejecución presupuestaria, estado de flujos de efectivos y de los resultados

Se aplican los principios contables y criterios de valoración de acuerdo con las normas de registro y valoración del PGCP, Orden EHA/1037/2010 de 13 de abril y a la adaptación del PGCP para organismos públicos cuyo presupuesto de gasto tiene carácter estimativo, aprobado por Resolución de 28 de julio de 2011 de la Intervención General de la Administración del Estado y resto de disposiciones legales vigentes en materia contable.

Las presentes cuentas anuales han sido formuladas por la gerente y el director científico de la entidad y se someterán a la aprobación del Consejo Rector, de acuerdo con el artículo 24 de los Estatutos.

BALANCE DE SITUACION EJERCICIO 2020

ACTIVO	2020
A) Activo no corriente	1.224.729,83
I. Inmovilizado intangible	27.225,21
1. Inversión en investigación y desarrollo	0
2. Propiedad industrial e intelectual	6.057,43
3. Aplicaciones informáticas	21.167,78
4. Inversiones sobre activos utilizados en régimen de arrendamiento o cedidos	0
5. Otro inmovilizado intangible	0
II. Inmovilizado material	1.196.901,92
1. Terrenos	0
2. Construcciones	0
3. Infraestructuras	0
4. Bienes del patrimonio histórico	0
5. Otro inmovilizado material	1.196.901,92
6. Inmovilizado en curso y anticipos	0
III. Inversiones Inmobiliarias	0
IV. Inversiones financieras a largo plazo en entidades del grupo, multigrupo y asociadas	0
V. Inversiones financieras a largo plazo	602,7
1. Inversiones financieras en patrimonio	0
2. Crédito y valores representativos de deuda	0
3. Derivados financieros	0
4. Otras inversiones financieras	602,7
VI. Deudores y otras cuentas a cobrar a largo plazo	0

B) Activo corriente	2.900.968,79
I. Activos en estado de venta	0
II. Existencias	0
1. Activos construidos o adquiridos para otras entidades	0
2. Mercaderías y productos terminados	0
3. Aprovisionamientos y otros	0
III. Deudores y otras cuentas a cobrar	653.677,30
1. Deudores por operaciones de gestión	287.510,24
2. Otras cuentas a cobrar	0
3. Administraciones públicas	366.167,06
IV. Inversiones financieras a corto plazo en entidades del grupo, multigrupo y asociadas	0
VI. Ajustes por periodificación	32.250,89
VII. Efectivo y otros activos líquidos equivalentes	2.215.040,60
1. Otros activos líquidos equivalentes	0
2. Tesorería	2.215.040,60
TOTAL ACTIVO (A+B)	4.125.698,62

PATRIMONIO NETO y PASIVO	2020
A) Patrimonio neto	2.598.958,57
I. Patrimonio aportado	0
II. Patrimonio generado	2.582.884,22
1. Resultados de ejercicios anteriores	2.147.151,73
2. Resultados de ejercicio	435.732,49
3. Reservas	0
III. Ajustes por cambio de valor	0
IV. Otros incrementos patrimoniales pendientes de imputación a resultados	16.074,35
B) Pasivo no corriente	292.892,82
I. Provisiones a largo plazo	101.468,75
II. Deudas a largo plazo	191.424,07
1. Obligaciones y otros valores negociables	0
2. Deudas con entidades de crédito	0
3. Derivados financieros	0
4. Otras deudas	191.424,07
5. Acreedores por arrendamiento financiero a largo plazo	0
III. Deudas con entidades del grupo, multigrupo y asociadas a largo plazo	0
IV. Acreedores y otras cuentas a pagar a largo plazo	0
V. Ajustes por periodificación a largo plazo	0

C) Pasivo Corriente	1.233.847,23
I. Provisiones a corto plazo	64.831,59
II. Deudas a corto plazo	748.935,42
1. Obligaciones y otros valores negociables	0
2. Deuda con entidades de crédito	0
3. Derivados financieros	0
4. Otras deudas	748.935,42
5. Acreedores por arrendamiento financiero a corto plazo	0
III. Deudas con entidades del grupo, multigrupo y asociadas a corto plazo	0
IV. Acreedores y otras cuentas a pagar	391.066,31
1. Acreedores por operaciones de gestión	189.601,06
2. Otras cuentas a pagar	24.007,69
3. Administraciones públicas	177.457,56
V. Ajustes por periodificación	29.013,91
TOTAL PATRIMONIO NETO y PASIVO (A+B+C)	4.125.698,62

CUENTA DEL RESULTADO ECONÓMICO PATRIMONIAL

CUENTA DE RESULTADOS ECONOMICO PATRIMONIAL	2020
1. Ingresos tributarios y cotizaciones sociales	0
2. Transferencias y subvenciones recibidas	7.466.529,50
a) Del ejercicio	6.718.654,96
a.1) subvenciones recibidas para financiar gastos del ejercicio	0
a.2) transferencias	6.718.654,96
a.3) subvenciones recibidas para la cancelación de pasivos que no supongan financiación específica de un elemento patrimonial	0
b) Imputación de subvenciones para el inmovilizado no financiero	66.671,12
c) Imputación de subvenciones para activos corrientes y otras	681.203,42
3. Ventas netas y prestaciones de servicios	153.726,28
a) Ventas netas	0
b) Prestación de servicios	153.726,28
c) Imputación de ingresos por activos construidos o adquiridos para otras entidades	0
4. Variación de existencias de productos terminados y en curso de fabricación y deterioro de valor	0
5. Trabajos realizados por la entidad para su inmovilizado	0
6. Otros ingresos de gestión ordinaria	0
7. Excesos de provisiones	7.983,50

A) TOTAL INGRESOS DE GESTIÓN ORDINARIA (1+2+3+4+5+6+7)	7.628.239,28
8. Gastos de personal	-3.225.488,66
a) Sueldos, salarios y asimilados	-2.436.482,92
b) Cargas sociales	-789.005,74
9. Transferencias y subvenciones concedidas	-2.826.215,17
10. Aprovisionamientos	-658.935,52
a) Consumo de mercaderías y otros aprovisionamientos	-658.935,52
b) Deterioro de valor de mercaderías, materias primas y otros aprovisionamientos	0
11. Otros gastos de gestión ordinaria	-306.581,58
a) Suministros y otros servicios exteriores	-306.581,58
b) Tributos	-169,95
c) Otros	0
12. Amortización del inmovilizado	-176.792,48
B) TOTAL DE GASTOS DE GESTIÓN ORDINARIA (8+9+10+11+12)	-7.194.030,36
I Resultado (Ahorro o desahorro) de la gestión ordinaria (A+B)	434.208,92
13. Deterioro de valor y resultados por enajenación del inmovilizado no financiero y activos en estado de venta	0
a) Deterioro de valor	0
b) Bajas y enajenaciones	0
c) Imputación de subvenciones para el inmovilizado no financiero	0
14. Otras partidas no ordinarias	2.706,38
a) Ingresos	2.707,95
b) Gastos	-1,57
II Resultado de las operaciones no financieras (I +13+14)	436.915,30
15. Ingresos financieros	15,22
16. Gastos financieros	0
17. Gastos financieros imputados al activo	0
18. Variación del valor razonable en activos y pasivos financieros	0
19. Diferencias de cambio	-1.198,03
20. Deterioro de valor, bajas y enajenaciones de activos y pasivos financieros	0
21. Subvenciones para la financiación de operaciones financieras	0
III Resultado de las operaciones financieras (15+16+17+18+19+20+21)	-1.182,81
IV Resultado (Ahorro o desahorro) neto del ejercicio (II + III)	435.732,49
(+-) Ajustes en la cuenta del resultado del ejercicio anterior	
Resultado del ejercicio anterior ajustado	

Identificación de los programas

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:

	Personal	Gastos de ejecución	Amortización	Total
Administración, gestión y coordinación	134.157,72	191.085,40	12.427,75	337.670,87
Programa 1 "Enfermedad de Alzheimer y otras demencias degenerativas"	763.024,79	154.238,89	60.911,57	978.175,25
Programa 2 "Enfermedad de Parkinson y otros trastornos motores neurodegenerativos"	963.770,42	116.271,45	60.790,26	1.140.832,13
Programa 3 "ELA y otros trastornos neuromusculares"	330.825,59	43.161,91	16.069,55	390.057,05
Dirección científica adjunta/ Plataformas apoyo Investigación	238.186,28	8.908,32	278,53	247.373,13
Formación/ Premio joven investigador/ estancias	2384,25	28.779,41	118,61	31.282,27
Servicio de comunicación, internacionalización, y transferencia	14.752,43	39.523,83	156,41	54.432,67
INVESTIGACION COLABORATIVA				
Convocatorias anteriores		12.799,36	1.118,61	13.917,97
Proyecto colaborativo 9ª convocatoria (PI2018)	189.834,20	88.528,12	609,33	278.971,65
Proyecto colaborativo 10ª convocatoria (PI2019)	66.803,26	17.822,00	94,96	84.720,22
Proyecto colaborativo 11ª convocatoria (PI2020)	842,72			842,72
Coordinación y gestión convocatorias	16.385,23	5.437,14		21.822,37
PROYECTOS COMPETITIVOS				
Proyectos COEN- 2017-2019 IV Conv. Pathfinder	124.842,33	52.567,30		177.409,63
InDiWIP/ Fundac Ramon Areces	25.579,09	10.432,70	3.043,20	39.054,99
COHORTE BBN-CIBERNED		28.124,79		28.124,79
BBDiag. MSCA-ITN 2016	28.146,51			28.146,51
AC16-00050	19.617,82	11.780,25	568,62	31.966,69
SAF2016-78603-R	31.835,04	34.210,29		66.045,33
MS16/00041. Contrato Miguel Servet	40.500,00			40.500,00
CP16/00041. Proyecto asociado	6.098,04	1.146,00	345,59	7.589,63
PURINES DX- MSCA-ITN 2017	62.286,59			62.286,59
AARG 2017	941,95	28.122,30	2.285,09	31.349,34
PI18/00513	0	22.947,80		22.947,80
PI19/00144	5.125,77	21.819,08	3.934,21	30.879,06
AC19/00075	10.438,53	5.340,84		15.779,37
PEJ 2018 PEJ2018-000264-C	57.100,00			57.100,00
PCI2018-093062	8.724,57	5.367,59		14.092,16

OTROS PROYECTOS				
VIVACELL-Investigation in the anti-inflammatory and neuroprotective properties of the phytocannabinoid derivative VCE003.2 in Parkinson's disease using LPS-lesioned α -synuclein transgenic mice	4.766,87			4.766,87
Redbrain	6.731,15			6.731,15
EPY-202-2020. Project 1119		4.274,67		4.274,67
EHP-EMERALD		1.253,53		1.253,53
MINORYX. Evaluación de los efectos neuroprotectores de MIN-102		623,00		623,00
ANKAR	6.306,53			6.306,53
FragDetCog		8023,33		8.023,33
FUNDACIO LA MARATÓ. 201821 30	32.197,67	12800,07		44.997,74
ADDF 201810-2017419	34.741,62	11.776,37		46.517,99
OTROS PROYECTOS (servicios investigación)				0,00
CONVENIOS ENTIDADES CONSORCIADAS		56.180,21		56.180,21
CONVENIO FUND. SEVERO OCHOA PROY. INVESTIGACION				0,00
AMORTIZACION			13.950,19	13.950,19
APORTACIONES ENTIDADES CONSORCIADAS		2.767.034,96		2.767.034,96
	3.225.488,66	3.791.839,22	176.702,48	7.194.030,36

Los datos contenidos en la tabla superior ponen de manifiesto que el CIBERNED destinó a la ejecución de los programas de investigación un total de 2.509.064,43€, representando el 56,7% de los gastos de gestión ordinaria (sin tener en cuenta la aportación de las entidades consorciadas). Teniendo en cuenta la aportación en especie realizada por las entidades consorciadas que integran CIBERNED el porcentaje es del 34,9%.

	2017	2018	2019	2020
Gasto programas investigación	2.534.372,53	2.627.655,26	2.946.310,62	2.509.064,43

El importe destinado en 2020 a financiar los gastos derivados de las convocatorias internas de proyectos colaborativos asciende a 400.274,93€, representando el 5,6%-9% (en función de si tenemos en cuenta o no la aportación de las entidades consorciadas).

	2017	2018	2019	2020
Gasto investigación colaborativa	1.073.770,34	994.868,20	493.585,59	400.274,93

El gasto total destinado a financiar actuaciones de investigación internas, bien a través de los grupos CIBERNED o bien a través de las convocatorias internas de proyectos colaborativos, asciende a un total de 2.909.339,36€, representando el 40,4%-65,7% (en función de si tenemos en cuenta o no la aportación de las entidades consorciadas).

	2017	2018	2019	2020
Gasto investigación programas/ investig. Colaborativa	3.608.142,87	3.622.533,46	3.439.896,21	2.909.339,36

El gasto en personal dedicado a las estructuras estables de investigación (grupos y proyectos colaborativos) representa el 32%-52% del gasto total en gestión ordinaria (en función de si tenemos en cuenta o no la aportación de las entidades consorciadas).

	2017	2018	2019	2020
Costes personal grupos/ colaborativos	2.791.727,22	2.811.902,52	2.682.044,56	2.330.027,90

Adquisiciones de inmovilizado

Las adquisiciones de inmovilizado realizadas en el ejercicio, son las siguientes:

Fecha	Nº factura	Descripción equipo	Importe
09/01/2020	A/2107	1 Ordenador de Sobremesa +3 Teclados ina	593,14
06/02/2020	FV2001231	PHMETRO DIGITAL	339,69
06/02/2020	FV2001231	PHMETRO DIGITAL	154,77
12/02/2020	FV0001525	BALANZA ANALITICA	615,25
14/02/2020	FV20012643	CENTRIFUGA DE MASA+ROTOR	1.241,99
21/02/2020	FV20014949	BALANZA COMPAS	33,09
25/02/2020	9824002821	BIO-DOT SF APPARATUS	1.190,64
27/02/2020	596	BCUBETA MAXI 15*18	435,60
28/02/2020	FV2002220	CARRITO PLEGABLE DE LABORATORIO	155,54
24/03/2020	-000996/20	MET.DIAGN.,PRONOST. MON.ENF.ALZ.TEC.META	1.016,94
25/03/2020	9100063803	SOTFWARE IMARIS NEUROSCIENTIST	31.460,00
08/05/2020	AC-2001564	HP PRODESK 400	821,17
20/05/2020	20093	SILLA DE TRABAJO GIRATORIA	226,27
15/06/2020	20/A/45321	FLUOSTAR OMEGA	14.649,00
15/06/2020	20/A/45321	OPTIMIZADOR DE CINETICA	1.550,00
15/06/2020	20/A/45321	CONTROL DE TEMPERATURA	1.800,00
15/06/2020	-001987/20	DREAM NEURONAL CALCIUM SENSOR-ESPAÑA	299,64
08/07/2020	158121	F1SHERBRAND-SIST. DE ELECTROFORESIS	1.016,40
08/07/2020	9543607098	MINI-PROTEAN TETRA CELL	610,84

08/07/2020	9543607098	MINI-PROTEAN TETRA CELL	453,05
10/07/2020	1334	ORDENADOR IMAC 21,52" CORE I% 2.3GHZ/8GB	1.227,65
16/07/2020	MIA20-0488	P.GLICOSILAC.SAPPA BIO DIAG.ALZHE.ESPAÑA	1.107,68
17/07/2020	-002427/20	DREAM NEURONAL CALCIUM SENSOR-FRANCIA	228,69
17/07/2020	-002426/20	DREAM NEURONAL CALCIUM SENSOR-ALEMANIA	228,69
17/07/2020	-002425/20	DREAM NEURONAL CALCIUM SENSOR-SUIZA	301,29
17/07/2020	-002430/20	DREAM NEURONAL CALCIUM SENSOR-EUROPA	228,69
17/07/2020	-002429/20	DREAM NEURONAL CALCIUM SENSOR-P.BAJOS	439,59
17/07/2020	-002428/20	DREAM NEURONAL CALCIUM SENSOR-ITALIA	1.332,21
14/08/2020	159345	CONTENEDOR DE NOTROGENO LIQUIDO	992,20
28/08/2020	4234	ORDENADOR PORTÁTIL LENOVO THINKPAD L13	895,94
23/09/2020	1052003469	GentleMACS Octo Dissociator with Heaters	20.146,50
24/09/2020	9643615532	WHITE SAMPLE TRAY WDT	821,00
24/09/2020	-003125/20	USO COMB.BIOT.Y TIAM.HUNTINGTON.-MUNDIAL	280,23
29/09/2020	9543615977	CHEMIDOC IMAGING SUTEM	17.000,00
15/10/2020	161489	Shaker, Rocking, 1 ner, SHRK07AU, EU	2.359,50
15/10/2020	4090802346	AGITADORE MAGNÉTICO DIGITAL AGIMAT-REV-T	635,73
20/10/2020	43	PLATF.PARA INSCRIP.,AUT. y GEST. POSTERS	3.569,50
26/10/2020	-003593/20	DREAM NEURONAL CALCIUM SENSOR-EUROPA	521,44
06/11/2020	20495	ORD.SOBREMESA ASUS ROG STRIX INTEL	1.100,00
10/11/2020	9543621031	POWERPAC UNIVERSAL UNIVERSAL POWER SUPPL	2.125,80
18/11/2020	9643622360	TERMOCICLADOR DE BIORAD CON CUBETA y MOL	2.950,00
20/11/2020	3996519	HP PRODESK 600 G5 SFF PC	543,27
23/11/2020	20/5950	ORDENADOR PORTATIL HP 250 G7	659,90
23/11/2020	20/5950	ORDENADOR PORTATIL HP 250 G7	659,90
24/11/2020	1524773	CYTOFLEX PLATE LOADER	3.751,00
25/11/2020	4090819064	AGITADOR ORBITAL DE COLOR AZUL	1.026,62
01/12/2020	7061900420	AGITADOR ORBITAL	2.524,23
01/12/2020	2570573	SOFTWARE FLOWJO ACADEMIC	2.937,80
10/12/2020	20053	ULTRACONGELADOR VERTICAL Stirling SU780X	14.528,27
11/12/2020	1529092	CYTOFLEX UPGRADE FROM B4-R0-VO TO B5-R0-	3.751,00
23/12/2020	1094144678	MONITOR PHILIPS 243S5LJMB	109,00
23/12/2020	1094144678	MONITOR PHILIPS 243S5LJMB	109,00
23/12/2020	1094144677	MONITOR PHILLIPS 24" A 243S5LJMB	131,89
23/12/2020	1094144676	MONITOR PHILLIPS 21"	117,31

RECURSOS HUMANOS

Este año 2020 ha sido por el impacto sufrido, tanto en el ámbito profesional como en el personal, derivado de la pandemia COVID-19. Esto nos ha hecho modificar nuestros hábitos de trabajo y todos hemos tenido que adaptarnos a una nueva normalidad, para la cual nadie estaba preparado. Desde CIBERNED, siguiendo siempre las directrices y recomendaciones de los Ministerios de Sanidad, el Ministerio de Política Territorial y Función Pública y del Instituto de Salud Carlos III, se han llevado a cabo una serie de acciones para intentar paliar el impacto de la pandemia en el desarrollo de nuestra actividad.

Tras el inicio del estado de alarma el 14 de marzo de 2020, tuvimos que adaptar nuestra organización al nuevo escenario y para ellos llevamos a cabo las siguientes medidas:

REDACCIÓN DE UN PLAN DE ACTUACIÓN Y REINCORPORACIÓN FRENTE AL COVID-19.

Se elaboró un plan para que todos los trabajadores del consorcio conociesen las medidas de higiene y prevención que debíamos cumplir, así como los procedimientos a seguir en caso de mostrar alguna sintomatología.

ADQUISICIÓN DE MATERIAL DE PREVENCIÓN.

Dada la gran dificultad que existía en el inicio de la pandemia para localizar proveedores con stock de material certificado para una correcta protección frente al virus, se coordinaron y gestionaron las peticiones de material de prevención para los grupos de investigación.

FOMENTO DEL TELETRABAJO.

Siguiendo las recomendaciones de las autoridades competentes, se han modificado los hábitos para que el personal, que pueda desempeñar su labor en la modalidad de teletrabajo, pueda llevarse a cabo, pudiéndose combinar con la actividad presencial. de esta manera, se ha mantenido la actividad del consorcio, evitando posibles contagios en los centros de trabajo y/o desplazamientos, y a su vez nos preparamos para irnos adaptando a las distintas restricciones que se han aplicado en cada comunidad autónoma.

Durante este periodo de teletrabajo, se ha realizado un seguimiento de la actividad desarrollada mediante la presentación de informes de actividad.

En adición, se inscribió a los trabajadores en un curso prevención de riesgos laborales con pantalla de visualización de datos, en situación de teletrabajo.

ORGANIZACIÓN POR TURNOS.

En los puestos en los que no es posible desarrollar el teletrabajo, o en los que se deba acudir parte de la jornada presencialmente a los centros, se han reorganizado los turnos de trabajo para evitar la acumulación de personas. Esta medida facilita el distanciamiento interpersonal evitando posibles riesgos de contagio.

CONCILIACIÓN.

Se ha trabajado para facilitar la conciliación de nuestros trabajadores, ya sea mediante el teletrabajo o mediante la flexibilidad en los horarios.

NUEVO SISTEMA DE FICHAJES.

En cumplimiento con la normativa Real Decreto-ley 8/2019, de 8 de marzo, hemos actualizado nuestro sistema de fichajes. En junio implantamos una herramienta a través de la intranet, para que todos los trabajadores registren su jornada de una manera cómoda y eficaz, pudiendo realizarse tanto en la modalidad de teletrabajo como en la presencial.

FORMACIÓN EN COVID-19

Dado el gran desconocimiento sobre el virus al inicio de la pandemia, se inscribió a los trabajadores en formación online sobre los siguientes temarios:

- COVID19 aspectos generales
- COVID19 servicio de prevención
- COVID19 indicaciones preventivas y sanitarias

Grupos de Investigación

Durante el año 2020, el número total de personas que han formado parte de los grupos de investigación del consorcio ha sido de 509, de las cuales 373 han sido personal adscrito a los grupos de investigación y 136 han sido personal contratado por CIBERNED. A continuación detallamos el personal segmentado por cada grupo de investigación.

Grupo	Investigador Principal	Institución	Adscrito	Contratado
101	Cuadrado Pastor, Antonio	Universidad Autónoma de Madrid	4	4
102	Fariñas Gómez, Isabel	Universidad de Valencia	6	4
103	Fuentes Rodríguez, José Manuel	Fundación para la Formación y la Investigación de los Profesionales Sanitarios en Extremadura	5	2
105	López Barneo, José	Fundación Pública Andaluza para la Gestión de la Investigación en Salud en Sevilla	9	2
106	Ceña Callejo, Valentín	Universidad de Castilla la Mancha	2	2
108	Vicario Abejón, Carlos	Consejo Superior de Investigaciones Científicas	1	3
109	Vila Bover, Miquel	Fundació Hospital Universitari Vall d'Hebron – Institut de Recerca	9	4
110	Pérez Castillo, Ana María	Consejo Superior de Investigaciones Científicas	3	3
111	Iglesias Vacas, Teresa	Consejo Superior de Investigaciones Científicas	4	2
113	García Verdugo, José Manuel	Universidad de Valencia	1	3
114	Del Río Fernández, José Antonio	Instituto de Bioingeniería de Cataluña (IBEC)	7	1

Grupo	Investigador Principal	Institución	Adscrito	Contratado
115	Mir Rivera, Pablo	Fundación Pública Andaluza para la Gestión de la Investigación en Salud en Sevilla	15	2
201	Franco Fernández, Rafael	Universidad de Barcelona	7	3
202	Kulisevsky Bojarski, Jaime	Fundación Instituto de Investigación del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau	12	2
203	Lanciego Pérez, José Luis	Fundación para la Investigación Médica Aplicada (FIMA)	4	2
204	Moratalla Villalba, Rosario	Consejo Superior de Investigaciones Científicas	2	2
205	Obeso Inchausti, José Ángel	Fundación de Investigación HM Hospitales	3	2
206	Rodríguez Díaz, Manuel	Universidad de la Laguna	4	1
207	Tolosa Sarró, Eduardo	Hospital Clínico y Provincial de Barcelona	8	1
208	Labandeira García, José Luis	Universidad de Santiago de Compostela	14	3
209	Pérez Tur, Jordi	Consejo Superior de Investigaciones Científicas	1	1
301	Alberch Vié, Jordi	Universidad de Barcelona	2	2
303	Fernández Ruiz, Javier	Universidad Complutense de Madrid	14	3
305	Guzmán Pastor, Manuel	Universidad Complutense de Madrid	10	2
306	Lucas Lozano, José Javier	Consejo Superior de Investigaciones Científicas	3	4
307	Naranjo Orovio, José Ramón	Consejo Superior de Investigaciones Científicas	1	2
401	Ávila de Grado, Jesús	Consejo Superior de Investigaciones Científicas	5	5
402	Camins Espuny, Antonio	Universidad de Barcelona	6	1
403	De Felipe Oroquieta, Javier	Consejo Superior de Investigaciones Científicas	9	2
404	Matute Almau, Carlos	Universidad del País Vasco	24	3
406	Rodríguez Álvarez, José	Universidad Autónoma de Barcelona	4	1
407	Sáez Valero, Javier	Universidad Miguel Hernández de Elche	2	2
408	Soriano García, Eduardo	Universidad de Barcelona	3	3
409	Torres Alemán, Ignacio	Consejo Superior de Investigaciones Científicas	4	2
410	Trullás Oliva, Ramón	Consejo Superior de Investigaciones Científicas	1	3
411	Vitorica Ferrández, Francisco Javier	Universidad de Sevilla	2	2
412	Wandosell Jurado, Francisco	Consejo Superior de Investigaciones Científicas	2	4
413	Comella Carnice, Joan Xavier	Fundació Hospital Universitari Vall d'Hebron – Institut de Recerca		4
415	Gutiérrez Pérez, Antonia	Universidad de Málaga	10	1



Grupo	Investigador Principal	Institución	Adscrito	Contratado
416	Boada Rovira, Mercè	Fundació ACE, Institut Català de Neurociències Aplicades	13	1
502	Carro Díaz, Eva María	Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Universitario 12 de Octubre	8	2
503	Ferrer Abizanda, Isidro	Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL)	3	6
504	Lleó Bisa, Alberto	Fundación Instituto de Investigación del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau	24	6
508	Mengod Los Arcos, Guadalupe	Consejo Superior de Investigaciones Científicas	2	1
509	Calero Lara, Miguel	Instituto de Salud Carlos III	8	2
510	Bullido Gómez-Heras, María Jesús	Universidad Autónoma de Madrid	2	3
511	Cantero Lorente, José Luis	Universidad Pablo de Olavide	2	
601	Infante Ceberio, Jon	Fundación Instituto de Investigación Marqués Valdecilla	12	3
604	Muñoz Cánoves, Pura	Universidad Pompeu Fabra	6	2
606	Fernández Chacón, Rafael	Universidad de Sevilla	3	3
607	Navarro Acebes, Xavier	Universidad Autónoma de Barcelona	22	3
609	López de Munain Arregui, Adolfo	Asociación Instituto Biodonostia	24	3
610	Acevedo Arozena, Abraham	Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC)	3	1
611	Martínez Gil, Ana	Consejo Superior de Investigaciones Científicas	3	1
612	Osta Pinzolas, Rosario	Fundación Instituto de Investigación Sanitaria Aragón	9	3
613	Paradas López, Carmen	Fundación Pública Andaluza para la Gestión de la Investigación en Salud en Sevilla	6	1
		Total general	373	136

Convocatorias de empleo

Todas nuestras incorporaciones se realizan a través de un sistema de convocatoria en libre concurrencia, regido por los criterios de igualdad, mérito, capacidad y publicidad, y siendo acorde este procedimiento con el punto 6.2 de la norma ISO 9001:2015. 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.

La incorporación de personal durante 2020, se vio muy afectada durante el primer semestre del año por el COVID-19, y hasta el mes de julio no pudimos activar las incorporaciones a los grupos de investigación que afectan al cupo de contratación.

Durante el primer trimestre del año, activamos 2 contrataciones de perfiles con fondos externos. A partir

de marzo hubo una paralización en los procesos de selección y no se pudo realizar ningún tipo de incorporación, ya fueran dotados con fondos externos o propios. Una vez finalizado el estado de alarma, y cumpliendo siempre con las medidas de higiene y prevención indicadas por el Ministerio de Sanidad, se reactivaron las incorporaciones en los grupos de investigación.

Han sido muchas las necesidades de personal de los grupos de investigación, ya que la mayor parte de los proyectos se han visto muy afectados por la situación, por ello trabajamos para que durante los meses de julio, agosto y septiembre se produjesen las incorporaciones más urgentes.

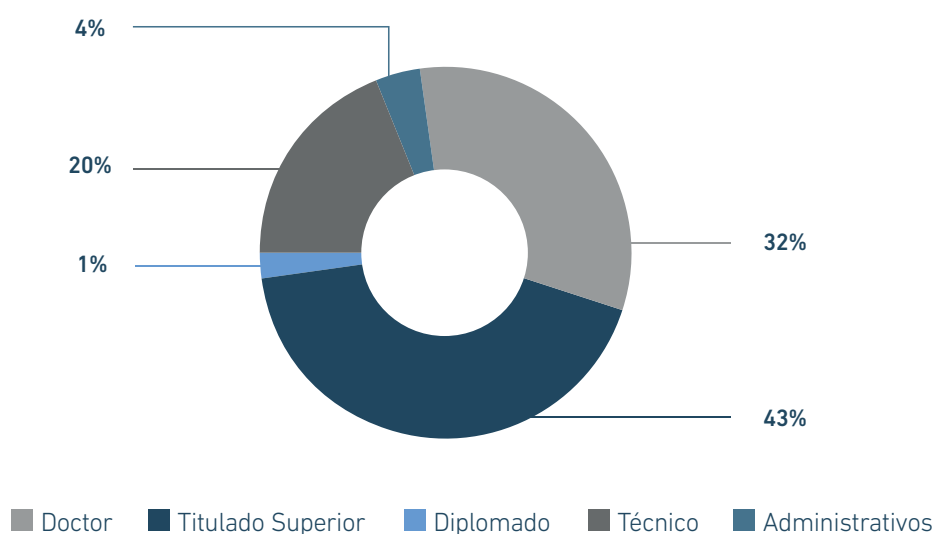
Del total de 45 plazas ofertadas en 2020: 9 plazas han sido de Doctor, 26 plazas de Titulado Superior, 9 han sido plazas de Técnico Superior y 1 plaza de auxiliar administrativo.

Categoría	2019	2020
Doctor	15	9
Titulado Superior	33	26
Titulado Medio	1	0
Técnico Superior	10	9
Auxiliar administrativo	0	1
	59	45

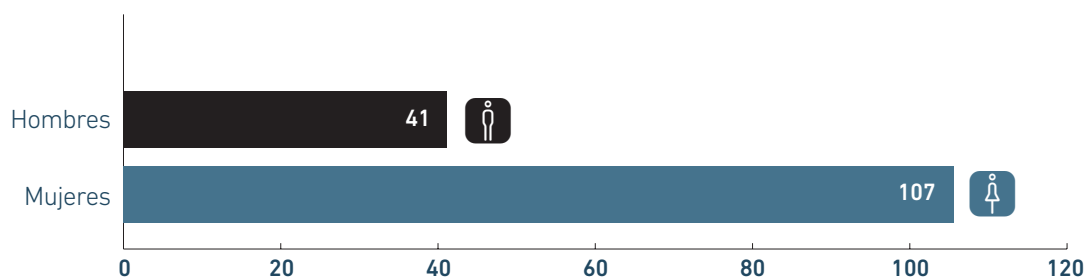
Cabe destacar que en virtud de la tasa de reposición asignada a la entidad y al proceso de estabilización de puestos de trabajo, ambos recogidos en la Ley de Presupuestos Generales del Estado para 2018, se han podido formalizar 5 puestos de trabajo indefinidos en el consorcio. Esto ha permitido generar estabilidad en puestos estructurales de CIBERNED.

La plantilla

La distribución del personal según su titulación fue de 48 Doctores, 63 Titulados Superiores, 2 Titulados Medios, 29 Técnicos de formación profesional y 6 Administrativos.



La plantilla de CIBERNED durante 2020 estuvo compuesta por 107 mujeres y 41 hombres.



Plan de Igualdad de oportunidades

En CIBERNED queremos que la gestión esté en consonancia con las necesidades y demandas de la sociedad, y por ello hemos asumido el compromiso para la elaboración del I Plan de igualdad de oportunidades entre mujeres y hombres, siguiendo las directrices que marca la legislación en la materia, tal y como se recoge en la Ley Orgánica 3/2007, para la igualdad efectiva de mujeres y hombres, así como a la normativa vigente indicada en las medidas urgentes para garantizar la igualdad de género del Real Decreto-Ley 6/2019, de 1 de marzo. Con la implantación de este plan de igualdad pretendemos seguir avanzando en el desarrollo de un marco favorable de relaciones laborales basado en la igualdad de oportunidades, la no discriminación y el respeto a la diversidad, promoviendo un entorno seguro y saludable; así como una mejora de nuestro sistema de gestión contribuyendo al avance hacia una sociedad en la que la igualdad sea real y efectiva.

PLAN DE FORMACIÓN

Como consecuencia de la emergencia sanitaria provocada por la pandemia del COVID-19, CIBERNED se vio obligado a suspender o posponer, de acuerdo a las recomendaciones vigentes, todas las actividades incluidas en el Plan de formación del centro y que se convocan semestralmente para la realización de estancias cortas en otros centros de investigación y para la asistencia a cursos o a acciones formativas de nuestros investigadores en el campo de las enfermedades neurodegenerativas.

No obstante, en el mes de enero de 2020 se convocó la 1ª de las 2 convocatorias semestrales, que incluyó las siguientes acciones:

- Ayudas para la realización de estancias cortas en otros centros de investigación.
- Ayudas para la realización de actividades formativas

A continuación se muestran el número de solicitudes recibidas en 2020, dentro de esta 5ª convocatoria semestral, y que fueron suspendidas o pospuestas:

Programa	Solicitudes	Presupuesto solicitado
Movilidad	7	9.080,00 €
Formación	2	1.060,00 €

PREVENCIÓN DE RIESGOS LABORALES

Durante el periodo de gestión analizado se han realizado las siguientes actividades preventivas:

- Coordinación, con el Servicio de Prevención Ajeno y las diferentes Instituciones Consorciadas, de las visitas a los centros de realización para la toma de datos de las revisiones de las evaluaciones de riesgos del personal. En concreto se han realizado visitas a los grupos de investigación que se hallan en:
 - CNB Unidad de Análisis Comportamental (CSIC).
 - CENTRO DE BIOLOGÍA MOLECULAR SEVERO OCHOA (CSIC), diferentes grupos de investigación.
 - HM PUERTA DEL SUR, Centro Integral en Neurociencias A.C (CINAC).
 - Universidad de Castilla la Mancha Unidad Asociada Neurodeath (Albacete).
 - Fundación Pública Andaluza para la Gestión de la Investigación en Salud en Sevilla Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS).
- Gestión de la formación en Prevención de Riesgos Laborales de los trabajadores, solicitando al Servicio de Prevención el calendario de formación específica para los puestos de trabajo existentes. Realización de formación específica por cada puesto de trabajo para las nuevas incorporaciones en plantilla, según el artículo 19 de la Ley 31/95, Ley de prevención de riesgos laborales.
- Entrega de los manuales de laboratorio, y oficinas para informar a los trabajadores de los riesgos de sus puestos de trabajo y de las medidas preventivas a observar para un trabajo seguro.

A raíz del estado de alarma debido a la pandemia de SARS-CoV-2, se han implantado diferentes actuaciones:

- Formación online a todo el personal sobre los siguientes temarios:
 - o COVID19 aspectos generales
 - o COVID19 servicio de prevención
 - o COVID19 indicaciones preventivas y sanitarias
 - o Prevención de riesgos en el trabajo con PVD en situación de teletrabajo.
- Se informa a toda la plantilla sobre el riesgo de exposición a COVID19, y sus medias preventivas.
- Se envía el cuestionario para el desarrollo del teletrabajo en el domicilio en situaciones temporales y extraordinarias.
- Se elabora el plan de reincorporación y se informa a todo el personal.
- Se realiza la coordinación de actividades empresariales sobre las medias preventivas implantadas con algunos centros de investigación.

- Estudio y búsqueda de equipos de protección individuales.
- Estudio por parte de Vigilancia de la Salud de los trabajadores especialmente sensibles según el protocolo de prevención publicado por el Ministerio del Trabajo.

Además, se ha llevado a cabo la vigilancia de la salud individual ofreciéndolo a toda la plantilla. Las revisiones médicas efectuadas han sido sometidas a protocolos específicos en función de los riesgos a los que están expuestos los trabajadores. Se ha llevado a cabo la vigilancia de la salud individual para el 45,60 % de la plantilla. Las revisiones médicas efectuadas fueron 57, sometidas a protocolos específicos en función de los riesgos a los que están expuestos los trabajadores.

Finalmente, se resumen los datos de siniestralidad emitidos por la Mutua de Accidentes de Trabajo y Enfermedad Profesional en el año 2020:

- Números de expedientes de accidentes de trabajo sin baja: 0
- Números de expedientes de accidentes de trabajo con baja: 1
- Número de expedientes de enfermedades profesionales sin baja: 1
- Número de expedientes de enfermedades profesionales con baja: 0
- Número de expedientes de recaídas de accidentes de trabajo: 0
- Tramitación de bajas por riesgos del embarazo para dos investigadoras.

SISTEMA DE GESTIÓN DE LA CALIDAD

En 2020 se ha realizado la correcta implantación y seguimiento del Sistema de Gestión de la Calidad, adaptando los procedimientos y las herramientas de trabajo requeridas por la nueva versión de la norma **ISO 9001:2015**. Se han cumplido los requisitos requeridos por esta Norma y se ha obtenido la renovación del Certificado del Sistema de Gestión implantado por parte de la Entidad de Certificación Bureau Veritas, haciendo énfasis en la mejora continua del Sistema de Gestión y concretamente en aspectos como la mejora de los equipos de trabajo, mejoras en archivos y documentación.

Además, seguimos utilizando las auditorías tanto internas como externas como herramientas para la detección de posibles aspectos de mejora.

LEY DE PROTECCIÓN DE DATOS Y GARANTÍA DE DERECHOS DIGITALES (LOPDGDD)

La finalidad de la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales (LOPDGDD), es proteger la intimidad, privacidad e integridad del individuo, en cumplimiento con el artículo 18.4 de la Constitución Española. Del mismo modo, regula las obligaciones del individuo en todo proceso de transferencia de datos para garantizar la seguridad del intercambio.

De conformidad con lo establecido en el art. 6.1 a), 7 y 8 del Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y Del Consejo de 27 de abril de 2016 (RGPD), relativo a la protección de las personas físicas, en lo que respecta al tratamiento de datos personales, CIBERNED, dispone de ficheros que contienen datos de carácter personal de los cuales es responsable, siguiendo al efecto para su protección lo establecido en ambas normas.

Esta información está contenida en el Documento de Seguridad, así como las personas que intervienen en el tratamiento de los mismos y los locales en los que ubican, sitos en la C\ Valderrebollo nº 5. 28031 de Madrid.

Todo usuario e interesado podrá dirigir sus comunicaciones y ejercitar sus derechos mediante una petición en el siguiente correo electrónico: lopd@ciberned.es. Estos derechos, en virtud de lo que establece el RGPD comprenderán; el derecho de acceso, derecho de rectificación, derecho de supresión y al olvido, derecho de limitación al tratamiento, derecho de oposición, derecho a la portabilidad y derecho a no ser objeto de decisiones individualizadas.

Como único responsable del tratamiento, CIBERNED se compromete al cumplimiento de su obligación de secreto de datos de carácter personal.

CONVENIOS DE COLABORACIÓN

En el año 2020 la entidad mantiene en vigor los siguientes convenios:

Instituciones	Objeto
Fundación Centro de Investigación de Enfermedades Neurológicas, F.S.P. y la Universidad Complutense de Madrid	Convenio de cooperación educativa prácticas
Fundación Centro de Investigación de Enfermedades Neurológicas, F.S.P., la Universidad de Salamanca y la Fundación Reina Sofía	Acuerdo que establece la de colaboración para el desarrollo de la cumbre global summit neuro 2020 que se celebrará incluido en el programa de actividades del acontecimiento de excepcional interés público "enfermedades neurodegenerativas 2020. Año internacional de la investigación e innovación", en2020
Administración General del Estado (Mº de Justicia, Abogacía General del Estado-Dirección Del Sº Jurídico del Estado)	Asistencia jurídica
Fundación Centro de Investigación de Enfermedades Neurológicas, F.S.P., Age (Ministerios de Hacienda, de Ciencia, Innovación y Universidades, de Sanidad, Consumo y Bienestar Social), Instituto de Salud Carlos III, O.a., M.p. y Fundación Reina Sofía	Ampliación convenio para la designación la comisión de gobierno del acontecimiento de excepcional interés público "Enfermedades neurodegenerativas 2020. Año internacional de la investigación e innovación", a fin de dar cumplimiento a lo establecido en la disposición adicional nonagésima séptima de la ley 6/2018, de 3 de julio, de presupuestos generales del estado para el año 2018
Fundación Centro de Investigación de Enfermedades Neurológicas, F.S.P. y la Universidad Complutense de Madrid	Convenio de cooperación educativa Prácticas
Fundación Centro de Investigación de Enfermedades Neurológicas, F.S.P., la Universidad de Salamanca y la Fundación Reina Sofía	Acuerdo que establece la de colaboración para el desarrollo de la cumbre Global Summit Neuro 2020 que se celebrará incluido en el programa de actividades del acontecimiento de excepcional interés público "Enfermedades neurodegenerativas 2020. Año internacional de la investigación e innovación", en2020
Universidad Carlos III, Instituto de Salud Carlos III, O.A., M.P. y las Fundaciones Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas Carlos III, F.S.P., Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III, F.S.P. y Centro de Investigación de Enfermedades Neurológicas, F.S.P.	Convenio para establecer un marco para desarrollar relaciones para realización de actividades científicas y formativas

Fundación Centro de Investigación de Enfermedades Neurológicas, F.S.P. y Fundación Reina Sofía	Regular la relación en el desarrollo del acontecimiento de excepcional interés "enfermedades neurodegenerativas 2020. Año internacional de la investigación e innovación"
Fundación Luzón-Fundación Centro de Investigación de Enfermedades Neurológicas, F.S.P.	Convenio para regular la colaboración entre ambas fundaciones en actividades de visualización, formación y difusión en i+d+i en ELA
Fundación Reina Sofía-Fundación Centro de Investigación de Enfermedades Neurológicas, F.S.P.	Acuerdo para la realización del "Proyecto Vallecas 2: detección precoz de la enf. de Alzheimer" y puesta en marcha de una unidad de orient. diagnóstica complementaria al proyecto
Ceafa - Fundación Centro de Investigación de Enfermedades Neurológicas, F.S.P.	Establecimiento de marco general de colaboración para desarrollo de investigaciones científicas-tecnológicas en materia de proyectos sobre la enfermedad de Alzheimer y enfermedades relacionadas
Universidad Politécnica de Madrid - Fundación Centro de Investigación de Enfermedades Neurológicas, F.S.P.	Convenio marco de cooperación educativa. Prácticas académicas externas
Instituto de Investigación HU12 Octubre-Fundación Centro de Investigación de Enfermedades Neurológicas, F.S.P.	Puesta en marcha un programa de investigación mixto PIC CIEN- i+12
Fundación Barcelonaβeta Brain Research Center - Fundación Centro de Investigación de Enfermedades Neurológicas, F.S.P.	Convenio de colaboración en materia de consultoría científica
Hospital Infanta Leonor - Fundación Centro de Investigación de Enfermedades Neurológicas, F.S.P.	Convenio de colaboración para promover cualquier tipo de actividad asistencial, de investigación y de formación
Universidad Alcalá de Henares - Fundación Centro de Investigación de Enfermedades Neurológicas, F.S.P.	Prácticas master universitario
Universidad Francisco de Vitoria - Fundación Centro de Investigación de Enfermedades Neurológicas, F.S.P.	Realización de prácticas académicas
Universidad Carlos III de Madrid - Fundación Centro de Investigación de Enfermedades Neurológicas, F.S.P.	Realización de prácticas académicas
Fundación Investigación Biomédica del Hospital 12 de Octubre - Fundación Centro de Investigación de Enfermedades Neurológicas, F.S.P.	Convenio marco para actividades asistenciales, de investigación y de formación continuada
Red Internacional de Centros de Excelencia En Investigación Sobre Neurodegeneración (Coen) - Fundación Centro de Investigación de Enfermedades Neurológicas, F.S.P.	Red internacional de centros de excelencia en investigación sobre neurodegeneración (COEN)
Fundación Reina Sofía - Fundación Centro de Investigación de Enfermedades Neurológicas, F.S.P.	Creación unidad de investigación del proyecto Alzheimer (UIPA)
Consejería de Familia y Asuntos Sociales de la Comunidad de Madrid - Fundación Centro de Investigación de Enfermedades Neurológicas, F.S.P.	Establecer condiciones para llevar a cabo proyectos con personas afectadas en el complejo Alzheimer de Vallecas
Fundación Reina Sofía - Fundación Centro de Investigación de Enfermedades Neurológicas, F.S.P.	Cesión gratuita de uso de la unidad de investigación del proyecto Alzheimer



ÍNDICE DE INVESTIGADORES

Índice alfabético

Acevedo Arozena, Abraham	Grupo 610	Programa 3	227
Alberch Vie, Jordi	Grupo 301	Programa 2	122
Ávila de Grado, Jesús	Grupo 401	Programa 1	21
Boada Rovira, Merce	Grupo 416	Programa 1	25
Bullido Gómez-Heras, M^a Jesús	Grupo 510	Programa 1	34
Calero Lara, Miguel	Grupo 509	Programa 1	37
Camins Espuny, Antonio	Grupo 402	Programa 1	43
Cantero Lorente, José Luis	Grupo 511	Programa 1	49
Carro Diaz, Eva	Grupo 502	Programa 1	52
Ceña Callejo, Valentín	Grupo 106	Programa 2	127
Comella Carnice, Joan Xavier	Grupo 413	Programa 1	56
Cuadrado Pastor, Antonio	Grupo 101	Programa 2	130
De Felipe Oroquieta, Javier	Grupo 403	Programa 1	59
Del Río Fernández, José Antonio	Grupo 114	Programa 2	204
Fariñas Gómez, Isabel	Grupo 102	Programa 2	134
Fernández Chacón, Rafael	Grupo 606	Programa 3	229
Fernández Ruiz, Javier	Grupo 303	Programa 2	137
Ferrer Abizanda, Isidro	Grupo 503	Programa 1	62
Franco Fernández, Rafael	Grupo 201	Programa 2	143
Fuentes Rodríguez, José Manuel	Grupo 103	Programa 2	147
García Verdugo, José Manuel	Grupo 113	Programa 2	152
Gutiérrez Pérez, Antonia	Grupo 415	Programa 1	68
Guzmán Pastor, Manuel	Grupo 305	Programa 2	156
Iglesias Vacas, Teresa	Grupo 111	Programa 2	160
Infante Ceberio, Jon	Grupo 601	Programa 3	232
Kulisevsky Bojarski, Jaime	Grupo 202	Programa 2	163
Labandeira García, José Luis	Grupo 208	Programa 2	170
Lanciego Pérez, José Luis	Grupo 203	Programa 2	174

Lleó Bisa, Alberto	Grupo 504	Programa 1	.74
López Barneo, José	Grupo 105	Programa 2	.176
López de Munain Arregui, Adolfo	Grupo 609	Programa 3	.242
Lucas Lozano, José Javier	Grupo 306	Programa 2	.181
Martínez Gil, Ana	Grupo 611	Programa 3	.257
Matute Almagu, Carlos	Grupo 404	Programa 1	.87
Mengod Los Arcos, Guadalupe	Grupo 508	Programa 1	.93
Mir Rivera, Pablo	Grupo 115	Programa 2	.184
Moratalla Villalba, Rosario	Grupo 204	Programa 2	.189
Muñoz Cánoves, Pura	Grupo 604	Programa 3	.264
Naranjo Orovio, José Ramón	Grupo 307	Programa 2	.193
Navarro Acebes, Xavier	Grupo 607	Programa 3	.268
Obeso Inchausti, José Ángel	Grupo 205	Programa 2	.195
Osta Pinzolas, Rosario	Grupo 612	Programa 3	.277
Paradas López, Carmen	Grupo 613	Programa 3	.281
Pérez Castillo, Ana María	Grupo 110	Programa 2	.199
Pérez Tur, Jordi	Grupo 209	Programa 2	.202
Rodríguez Álvarez, José	Grupo 406	Programa 1	.95
Rodríguez Díaz, Manuel	Grupo 206	Programa 2	.209
Sáez Valero, Javier	Grupo 407	Programa 1	.98
Soriano García, Eduardo	Grupo 408	Programa 1	.102
Tolosa Sarró, Eduardo	Grupo 207	Programa 2	.211
Torres Alemán, Ignacio	Grupo 409	Programa 1	.106
Trullas Oliva, Ramón	Grupo 410	Programa 1	.108
Vicario Abejón, Carlos	Grupo 108	Programa 2	.218
Vila Bover, Miquel	Grupo 109	Programa 2	.221
Vitorica Ferrández, Francisco Javier	Grupo 411	Programa 1	.112
Wandosell Jurado, Francisco	Grupo 412	Programa 1	.115



C/ Valderrebollo, 5
28031 Madrid
Tel.: + 34 913 852 200
Fax: +34 913 852 118
www.ciberned.es