



VNIVERSITAT DE VALÈNCIA

**FERNANDO SÁNCHEZ CARMEN, CAP DEL SERVEI D'INVESTIGACIÓ I INNOVACIÓ I SECRETARI DE LA COMISSIÓ D'INVESTIGACIÓ DE LA UNIVERSITAT DE VALÈNCIA,**

**CERTIFIQUE:**

Que la Comissió d'Investigació de la Universitat de València, reunida en sessió de 9 de maig de 2019, va acordar per assentiment:

1. INFORMAR FAVORABLEMENT l'inici de l'expedient de creació de l'Institut Universitari de Biotecnologia i Biomedicina -BIOTECMED- de la Universitat de València.
2. ELEVAR la proposta al Consell de Govern per a la seua consideració i, si escau, aprovació.

La qual cosa faig constar sense que s'haja aprovat l'acta de la reunió en què es va adoptar l'esmentat acord en València, a 13 de maig de 2019

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Fernando', written in a cursive style.

Fernando Sánchez Carmen



VNIVERSITAT DE VALÈNCIA

M<sup>a</sup> ELENA OLMOS ORTEGA, SECRETARIA GENERAL DE LA UNIVERSITAT DE VALÈNCIA  
(Estudi General)

**CERTIFIQUE:**

Que, de conformitat amb l'article 53 dels Estatuts de la Universitat de València, la Memòria presentada per a la creació de l'Institut Universitari de Biotecnologia i Biomedicina -BIOTECMED- de la Universitat de València, ha estat sotmesa a l'avaluació de la Subdivisió de Coordinació i Avaluació de la Agència Estatal d'Investigació, i que la valoració global del corresponent informe de avaluació ha estat «Muy Bueno».

València, 13 de maig de 2019



*Elena Ortega*

Sr. Vice-rector d'Investigació

Universitat de València

Burjassot, a 14 de maig de 2018

Per la present, els sota signants sol·licitem es tinga a bé considerar la creació d'un Institut d'Investigació a partir de l'ERI de Biotecnologia i Biomedicina (BIOTECMED).

(S'annexen els CV de tots els sota signants).

| Nom                         | Firma | Nom                            | Firma |
|-----------------------------|-------|--------------------------------|-------|
| ABAD MAZARIO, CONCEPCION    |       | CARRASCO SORLI, PEDRO MIGUEL   |       |
| AMARO GONZALEZ, CARMEN      |       | COSTELL ROSSELLO, M. MERCEDES  |       |
| ANIENYO COMPANY, FERNANDO   |       | CRESPO RUPEREZ, CARLOS         |       |
| D'OCON NAVAZA, MARIA PILAR  |       | ESCRICHE SOLER, BALTASAR       |       |
| FARIÑA GOMEZ, MARIA ISABEL  |       | GARCIA MARTINEZ, JOSE          |       |
| FERRE MANZANERO, JUAN       |       | HERRERO SENDRA, SALVADOR       |       |
| FERRER SOLER, SERGIO        |       | IGUAL GARCIA, JUAN CARLOS      |       |
| GIL HERRERO, M LUISA        |       | KIRSTEIN, MARTINA              |       |
| GOZALBO FLOR, DANIEL        |       | MARCOTE ZARAGOZA, M. JESUS     |       |
| IVORRA INSA, MARIA DOLORES  |       | NOGUERA ROMERO, MARIA ANTONIA  |       |
| MINGARRO MUÑOZ, ISMAEL      |       | PARICIO ORTIZ, NURIA           |       |
| NACHER ROSELLO, JUAN        |       | PEREZ SANCHEZ, FRANCISCO       |       |
| PARDO CUBILLOS, M ISABEL    |       | VAREA LOPEZ, EMILIO            |       |
| PEREZ ALONSO, MANUEL        |       | FOUZ RODRIGUEZ, BELEN          |       |
| PEREZ ORTIN, JOSE ENRIQUE   |       | GARCIA MURRIA, M JESUS         |       |
| PEÑARRUBIA BLASCO, DOLORES  |       | MORANTE REDOLAT, JOSE MANUEL   |       |
| ROS PALAU, ROQUE LUIS       |       | MOLINA NAVARRO, MARIA MICAELA  |       |
| SEGURA GARCIA DEL RIO, JUAN |       | MARCO PICO, FRANCISCO          |       |
| TORDERA DONDERIS, VICENTE   |       | MARTINEZ GIL, LUIS             |       |
| ALEPUZ MARTINEZ, ELIA PAULA |       | SANCHEZ DEL PINO, MANUEL MATEO |       |
| ARRILLAGA MATEOS, ISABEL    |       | CASINO FERRANDO, PATRICIA      |       |
| ARTERO ALLEPUZ, RUBEN DARIO |       | GIL SANZ, CRISTINA             |       |
| BAÑO ARACIL, M. CARMEN      |       | GONZALEZ CABRERA, JOEL         |       |
| BLASCO IBAÑEZ, JOSE MIGUEL  |       | RODRIGUEZ FERRON, SACRI        |       |

ERI BIOTECMED



A l'espera que aquesta petició siga considerada, reba una cordial salutació,

Juan Ferré Manzanero

Coordinador de la ERI BIOTECMED

**ERI BIOTECMED**

Estructura de Recerca Interdisciplinar de la Universitat de València  
Dpto. Genética, Universitat de València. Dr. Moliner 50, 46100 Burjassot. España.  
Tel. +34 96 3544506 e-mail: [isicbtm@uv.es](mailto:isicbtm@uv.es) web: [www.uv.es/biotecmed](http://www.uv.es/biotecmed)



# PROYECTO DE CREACIÓN DEL INSTITUTO UNIVERSITARIO DE BIOTECNOLOGÍA Y BIOMEDICINA BIOTECMED

VNIVERSITAT  
E VALÈNCIA



**BIOTECMED**

Estructura de Recerca Interdisciplinar  
en Biotecnologia i Biomedicina

2018

# Índice

|   |     |
|---|-----|
| <b>1. Antecedentes</b>  |     |
| 1.1. Creación de la ERI BIOTECMED de la Universitat de Valencia | 3   |
| 1.2. Definición y misión de la ERI BIOTECMED                    | 4   |
| 1.3. Logros de la ERI BIOTECMED                                 | 5   |
| <b>2. Propuesta de creación del instituto BIOTECMED</b>         |     |
| 2.1. Justificación de la propuesta                              | 15  |
| 2.2. Recursos humanos   | 18  |
| 2.3. Recursos económicos  | 19  |
| 2.4. Recursos materiales  | 21  |
| <b>3. Proyecto científico</b>                                   |     |
| 3.1. Plan estratégico   | 22  |
| 3.2. Proyecto científico y programas de investigación           | 24  |
| 3.3. Descripción de los programas de investigación              | 29  |
| 3.4. Actuaciones previstas                                      | 44  |
| <b>4. Investigación en BIOTECMED</b>                            |     |
| 4.1. Descripción de las líneas de investigación                 | 48  |
| 4.2. Listado de personal  | 82  |
| 4.3. Listado de publicaciones                                   | 90  |
| 4.4. Listado de patentes  | 122 |
| 4.5. Proyectos y convenios con empresas                         | 123 |
| 4.6. Colaboraciones científicas                                 | 143 |
| 4.7. Actividades de formación                                   | 146 |
| 4.8. Equipamiento científico                                    | 151 |
| <b>ANEXOS</b>   |     |
| Anexo I: <i>Proyectos colaborativos</i>                         | 155 |
| Anexo II: <i>Jornadas científicas</i>                           | 158 |
| Anexo III: <i>Programas formativos</i>                          | 163 |
| Anexo IV: <i>Página web</i>                                     | 166 |
| Información y contacto  | 167 |

# 1. Antecedentes

## 1.1. CREACIÓN DE LA ERI BIOTECMED DE LA UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

Un estudio realizado hace unos años por la Universitat de València sobre la trayectoria y funcionamiento de sus institutos de investigación indicaba que la creación de nuevos centros temáticos podría verse beneficiada por la generación previa de estructuras de colaboración entre grupos que manifestasen una expresión de interés en un ámbito concreto. Las denominadas *Estructuras de Investigación Interdisciplinar* (o ERI, del valenciano *E*structura de *R*ecerca *I*nterdisciplinar) así generadas permitirían evaluar el trabajo conjunto y el grado de coordinación y sinergia de los grupos a incorporar a un futuro instituto.

Así, en un marco normativo y un entorno científico cada vez más complejos, exigentes y competitivos, que demandan de la universidad una investigación más especializada e interdisciplinar en estructuras correctamente dimensionadas y dotadas de flexibilidad, se aprobó en 2006 la normativa reguladora del procedimiento de creación de ERIs de la Universitat de València. El 27 de octubre de 2010 la Junta de Gobierno de la Universitat de València aprobó la creación de la *ERI de Biotecnología y Biomedicina*. La ERI BIOTECMED se propuso como una estructura de investigación interdisciplinar en el ámbito de las aplicaciones de las biociencias moleculares a los sectores biotecnológico (líneas “verde” y “blanca”) y biomédico (línea “roja”). Desde su aprobación, BIOTECMED ha desarrollado actividades y acciones destinadas a cumplir las líneas de actuación acordadas con el Vicerrectorado de Investigación y Política Científica en el Contrato-Programa establecido a tal fin.

Por su propia naturaleza, las ERIs son estructuras transitorias. El éxito de una de estas estructuras debería conducir, de manera lógica, a proponer su consolidación en forma de instituto universitario y, dado que ésa es la filosofía con la que inicialmente se propuso la ERI BIOTECMED, este documento pretende explicar cuál ha sido su recorrido y manifestar nuestro convencimiento de que su consolidación como instituto, y la continuidad que dicha actuación ofrecería para las actividades de interacción de los grupos implicados, sería una excelente estrategia para fomentar la investigación universitaria en el área de las biociencias moleculares y sus aplicaciones.

## 1.2. DEFINICIÓN Y MISIÓN DE LA ERI BIOTECMED

BIOTECMED es una estructura de investigación interdisciplinar en el ámbito de las aplicaciones de las biociencias moleculares, integrada por un amplio colectivo investigador, personal técnico de apoyo a la investigación y personal en formación. BIOTECMED nació con la intención de fomentar la colaboración entre grupos de investigación de diversas áreas de conocimiento cuyo nexo común es el uso de la biología molecular para el desarrollo de aplicaciones en biotecnología y biomedicina, con el fin de complementar su potencial, establecer sinergias y aproximar los resultados de sus trabajos a los sectores empresarial y sanitario. BIOTECMED está formada por profesorado perteneciente a grupos de trayectoria investigadora consolidada de las áreas de Biología Vegetal, Bioquímica y Biología Molecular, Genética, Biología Celular, Microbiología y Farmacología de la Universitat de València, lo que permite la resolución de problemas científicos complejos a partir de planteamientos desde distintos campos de conocimiento.

BIOTECMED ha funcionado todo este tiempo como un consorcio multidisciplinar de I+D+i con destacadas capacidades en la Comunidad Valenciana, desarrollando actividad en diversas áreas de su ámbito de acción. La misión de BIOTECMED ha sido y es la de constituirse en centro de referencia en biotecnología y biomedicina a través de su excelencia científica, constatada por las aportaciones científicas y la participación en proyectos internacionales, nacionales y autonómicos, así como por la capacidad de transferencia tecnológica, reflejada en patentes, proyectos, convenios y actividades de colaboración con y/o creación de empresas.

Los objetivos de BIOTECMED han sido y son:

- Potenciar e impulsar la investigación en biología molecular básica y aplicada en la Universitat de València, promoviendo la interacción entre grupos afines de excelencia, con la finalidad de maximizar las oportunidades y evitar la dispersión de recursos.
- Estimular la formación de consorcios de tamaño adecuado, medios y conocimientos suficientes para participar en convocatorias nacionales e internacionales de alto nivel.
- Impulsar actividades de transferencia tecnológica articulando interacciones con empresas, en especial las del Parque Científico y el vivero de empresas de la Universitat de València, o participando en la creación de empresas.
- Crear un ambiente científico adecuado para la formación de nuevos investigadores.

### 1.3. LOGROS DE LA ERI BIOTECMED

¿Qué hemos aprendido durante nuestra etapa de funcionamiento como ERI? Nuestra actividad como ERI ha sido tan satisfactoria que consideramos que: 1) la estrategia de la Universitat de València de generar este tipo de estructuras es, efectivamente, la forma más adecuada de preparar la constitución de un instituto y 2) nuestra ERI se encuentra en disposición de consolidarse como instituto de investigación.

Las **directrices** propuestas en el documento fundacional de la ERI BIOTECMED contemplaban: 1) la incorporación de grupos interesados en formar parte de la misma mediante evaluación externa e independiente; 2) la configuración de programas estratégicos que permitieran y potenciases líneas de trabajo interdisciplinares; 3) la organización de actividades de promoción de la interacción científica a fin de paliar la dispersión física de los grupos; 4) la incentivación de un trabajo de investigación de excelencia en biociencias moleculares y sus aplicaciones y la petición de creación, por parte de la Universitat, de una oficina de transferencia asociada a la ERI; 5) una administración y gestión diferenciadas; 6) una actividad de formación responsable y de excelencia en biociencias moleculares en consonancia con la vocación universitaria.

A continuación se describe la evolución la actividad de la ERI BIOTECMED en los apartados que constituían nuestras directrices estratégicas iniciales: investigación, transferencia, gestión y formación.

#### 1.3.1. INVESTIGACIÓN

##### 1.3.1.1. La incorporación de grupos interesados en formar parte mediante evaluación externa e independiente.

BIOTECMED cuenta en la actualidad con 18 grupos de investigación, cada uno coordinado por un/a investigador/a principal. Todos los grupos han accedido a la estructura mediante solicitud de incorporación en tres convocatorias evaluadas de manera independiente por investigadores externos a la Universitat de València. Los parámetros a evaluar tenían en cuenta, fundamentalmente, la calidad de la investigación y la adecuación al ámbito. Aunque en el diseño original se contemplaba la posible incorporación de investigadores de otras instituciones, y así sigue siendo, las tres convocatorias fueron restringidas a personal de la propia universidad, a fin de visualizar el potencial de nuestra institución en el área de la biotecnología y la biomedicina. En este sentido, todos los grupos que forman parte actualmente de la ERI pertenecen a distintas áreas de conocimiento, pero todos realizan investigación activa en biociencias moleculares lo que ha permitido encontrar campos

de acción conjunta y establecer colaboraciones científicas multidisciplinares que hubieran sido muy difíciles sin las actividades de fomento de interacción científica implementadas por la ERI.

Además de los grupos consolidados, incorporados por evaluación externa, la ERI ha considerado fundamental la incorporación de investigadores emergentes de valía. En este contexto, hay que resaltar que en este tiempo BIOTECMED ha incorporado a cuatro investigadores del programa Ramón y Cajal que desarrollan su investigación en el contexto de la estructura y reciben el apoyo del resto de grupos.

Aunque la evaluación externa ha sido la herramienta esencial para la incorporación de los distintos grupos a la ERI, la relativamente corta vida de esta estructura no ha permitido configurar un comité científico externo que evaluase la trayectoria. Sin embargo, el funcionamiento activo de BIOTECMED, con múltiples actividades de interacción, ha actuado como nivelador interno y algún grupo inicialmente incorporado ha desistido de continuar en la estructura por voluntad propia.

Las capacidades de BIOTECMED en investigación quedan reflejadas en apartados posteriores en los que se detalla el potencial científico de los grupos integrantes, en cuanto a capacidad de financiación, productividad científica y actividades de transferencia durante los últimos 5 años (2013-2017; ver *Sección 4* de esta memoria). Los grupos que forman parte de BIOTECMED demuestran una buena capacidad para la captación de fondos y recursos humanos. En el periodo de los últimos 5 años de la estructura, se han obtenido 15 millones de euros en proyectos de investigación y convenios con empresas e incorporado alrededor de 100 investigadores pre- y postdoctorales contratados con cargo a fondos de investigación o convocatorias competitivas. Además, podemos destacar la elevada productividad científica de este consorcio, con un total de 395 publicaciones en revistas internacionales incluidas en *Journal Citation Reports* (JRC) y un promedio de casi 80 anuales (ver *4.3 Listado de publicaciones*), y 30 tesis doctorales defendidas en dicho periodo. Como comparativa, el Instituto de Biomedicina de Valencia (CSIC) tiene un número menor de investigadores principales (16) y una producción científica de 300 artículos en el mismo periodo<sup>1</sup>. De manera similar, comparándonos con datos del reciente instituto I<sup>2</sup>SysBio, las publicaciones recogidas en su memoria de constitución (periodo 2009-2013) son 220 publicaciones en revistas SCI, 15,7 M€ en proyectos y

---

<sup>1</sup> <http://www.ibv.csic.es/procientifica/produccion.aspx?isi=SI>

convenios y 23 tesis doctorales. Consideramos aún más destacable el dato de que, 33 de las publicaciones de BIOTECMED han sido publicadas en revistas con índice de impacto superior a 8,5<sup>2</sup>.

### 1.3.1.2. La configuración de programas estratégicos que permitieran y potenciasesen líneas de trabajo interdisciplinares.

Éste es uno de los aspectos que mejor refleja el acierto de la estrategia de creación de ERIs por parte de la Universitat de València. El fomento de la interacción científica entre los grupos incorporados a la estructura, mediante acciones específicas (ver punto 3 de este apartado), nos ha permitido identificar puntos de encuentro entre diversos grupos y temáticas para las que la posible sinergia entre equipos de investigación de la ERI podría aportar soluciones creativas y de valor.

De esta forma, y con el funcionamiento de la ERI durante estos años, se han establecido cinco programas específicos de investigación: Biotecnología y metabolismo vegetal, Proteínas en biotecnología, Biomedicina con levaduras modelo, Biotecnología de microorganismos en agroalimentación y Biología celular y molecular en biomedicina. Cada una de estos programas es multidisciplinar, incluye equipos de distintos ámbitos, y aborda problemas específicos de interés biotecnológico-biomédico.



<sup>2</sup> **Publicaciones con índice de impacto superior a 8,5:** Andreu-Fernández et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 114(2):310-5 (2017). Pelechano V, Alepuz P (2017). *Nucleic Acids Res.* 45(12):7326-38. Benito-Jardón et al. *eLife* 6: e22264 (2017). Carda-Dieguez et al. *Microbiome* 5(1):162 (2017). Casino et al. *Nucleic Acids Res.* 46:456-472 (2017). Lissek et al. *Neuron* 96(4):730-735 (2017). Gomar-Alba et al. *Nature Comm.* 8:329 (2017). Mena et al. *Nucleic Acids Res.* 45: 12401-12412 (2017). Pastor-Cantizano et al., *Mol. Plant* 10:1095-1106 (2017). Piazzon et al. *Microbiome* 5:164 (2017). Qian et al. *Mol Cell* 68:715-730 (2017). Chakroun et al. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 80:329-350 (2016). García-Martínez et al. *Nucleic Acids Res.* 44:3643-3658 (2016). Morante-Redoat y Fariñas *EMBO J.* 35(9):901-3 (2016). Rialdi et al. *Science* 352 (2689):aad7993. Ferrón et al. *Nature Comm.* 6:8265 (2015). Gil-Sanz y Müller *Neuron* 87(5):909-11 (2015). Charalambous et al. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 111:16088-16093 (2014). Delgado et al. *Neuron*, 83:572-585 (2014). Recasens et al. *Ann. Neurol.* 75:351-362 (2014). Jordán-Pla A, et al. (2015). *Nucleic Acids Res.* 43(2):787-802. Gao et al. *Trends Plant Sci.* 19:508-15 (2014). Klingberg et al. *J. Cell Biol.* 207:283-297 (2014). Porlan et al. *Nature Cell Biology*, 16:629-638 (2014). Ros et al. *Trends Plant Science*, 9: 564-569 (2014). Soriano-Carot et al. *Nucleic Acids Res.*, 42, 7084-7095 (2014). Cascales-Miñana et al. *Plant Cell* 25: 2084-2101 (2013). Driskell et al. *Nature* 504:277-281 (2013). Eguren et al. *Nature Comm.* 4:2880 (2013). Haimovich et al. *Cell* 153, 1000-1011 (2013). Marqués-Torrejón et al. *Cell Stem Cell*, 12:88-100 (2013). Porlan et al. *Nature Neuroscience*, 16:1567-1575 (2013). Strohmeyer et al. *Nature Materials*, 16:1262-1270 (2017). Toujani et al. *Plant Physiology* 163:1164-1178 (2013).

### 1.3.1.3. La organización de actividades de promoción de la interacción científica a fin de paliar la dispersión física de los grupos.

En el tiempo de vigencia de la ERI se han llevado a cabo actividades para el fomento de las interacciones entre los diferentes grupos integrantes de la ERI. Este tipo de actividades nos parecía especialmente interesante ya que los grupos se encuentran dispersos, ubicados en distintas dependencias del campus de Burjassot. Por ello, una de las primeras iniciativas fue conseguir una subvención (ISIC/2013/004) de la Generalitat Valenciana en la convocatoria del 2012 de “Ayudas a grupos de investigación para la constitución y acreditación de las redes de excelencia ISIC en la Comunidad Valenciana (*Institutos Superiores de Investigación Cooperativa*)”. Dicha financiación ha tenido una vigencia de cuatro años y con la financiación se han llevado a cabo distintas actividades que describimos a continuación, encaminadas a fomentar la interacción entre los grupos:

- BIOTECMED ha contado con tres convocatorias intramurales de **proyectos colaborativos** para favorecer el establecimiento de investigaciones conjuntas entre distintos grupos de la estructura. Con esta iniciativa se han desarrollado 24 proyectos colaborativos intergrupales dentro del seno de BIOTECMED que han mostrado fructíferos resultados, dando lugar incluso a publicaciones conjuntas y al planteamiento de proyectos coordinados (ver anexo I “*Proyectos colaborativos*”). Consideramos que esta experiencia ha sido altamente exitosa a nivel de investigación cooperativa y consolida la capacidad de esta estructura para desarrollar investigación interdisciplinar tal y como se espera de los institutos universitarios de investigación.
- BIOTECMED lleva a cabo anualmente una **jornada científica** en la que generalmente se ponen en común los resultados de las investigaciones colaborativas llevadas a cabo durante ese año. En las cuatro jornadas científicas realizadas hasta la fecha también se ha actualizado y analizado la situación de esta estructura de investigación y/o se han presentado los grupos que se han ido incorporando a la ERI (ver anexo II “*Jornadas científicas*”).
- Para favorecer el conocimiento de las líneas de investigación, metodologías empleadas y capacidad de transferencia de BIOTECMED por parte de todos los grupos, esta estructura cuenta con un **ciclo de seminarios** de periodicidad quincenal que combina cinco formatos de charlas:
  - **M&M**: seminarios de carácter metodológico para favorecer el intercambio de técnicas entre grupos y el uso compartido de equipamiento científico singular.
  - **Charlas breves**: charlas de 5 minutos de duración en los que se exponen temáticas relacionadas con cada línea de investigación.

- **Charlas de transferencia tecnológica:** en las que se dan a conocer actividades que los grupos de BIOTECMED transfieren a empresas o instituciones, o bien actividades de empresas e instituciones que puedan ser interesantes para esta red de investigación.
- **Seminarios a cargo de conferenciantes invitados:** en los que se abordan temáticas relacionadas con la investigación llevada a cabo por alguna de las líneas de BIOTECMED.
- **Charlas de investigadores predoctorales:** a fin de contribuir a la formación integral de los investigadores más jóvenes de BIOTECMED.

Todas estas actividades han dinamizado las interacciones científicas entre los grupos, a pesar de su dispersión en el campus de Burjassot y han dado lugar ya a algunos resultados en colaboración, plasmados en publicaciones<sup>3</sup>, comunicaciones a congresos, tesis<sup>4</sup> o actividades de

---

### <sup>3</sup> Publicaciones conjuntas

Delgado AC, Ferrón SR, Vicente D, Porlan E, Pérez-Villalba A, Trujillo CM, D'Ocón P, Fariñas I. Endothelial NT-3 delivered by vasculature and CSF promotes quiescence of subependymal neural stem cells through nitric oxide induction. **Neuron** (2014) 83:572-585. Seleccionado para "Faculty of One Thousand". Preview en el mismo número de la revista: Silva-Vargas y Doetsch (2014) A New Twist for Neurotrophins: Endothelial-Derived NT-3 Mediates Adult Neural Stem Cell Quiescence. **Neuron**, 83: 507-509. Factor de impacto (IF): 14,024.

Martínez-Garay CA, Juanes MA, Igual JC, Mingarro I, Bañó MC. Transmembrane Serine of Rot1 protein is essential for yeast cell viability. **Biochem. J.** (2014) 458(2):239-49. IF: 4,045.

Llamusí B, Muñoz-Soriano V, Paricio N, Artero R. The use of whole-mount in situ hybridization to illustrate gene expression regulation. **Biochem Mol Biol Educ.** (2014) 42:339-347. IF: 0,627 (Publicación docente).

Rubio A, Belles M, Belenguer G, Vidueira S, Fariñas I, Nacher J. Characterization and isolation of immature neurons of the adult mouse piriform cortex. **Developmental Neurobiol.** (2015) 76:748-763. IF: 2,972.

Pastor-Cantizano N, García-Murria MJ, Bernat-Silvestre C, Marcote MJ, Mingarro I, Aniento F. N-Linked Glycosylation of the p24 Family Protein p24-5 Modulates Retrograde Golgi-to-ER Transport of K/HDEL Ligands in *Arabidopsis*. **Molecular Plant** (2017) 10(8):1095-1106. IF: 8,827.

Muñoz-Soriano V, Li T, Domingo-Muelas A, Gamero E, Bizy A, Fariñas I, Alepuz P, Paricio N Evolutionary conserved role of eukaryotic translation factor eIF5A in the regulation of actin-nucleating formins. **Scientific Reports** (2017) 7:9580. IF: 4,259.

Gómez-Navarro, N, Jordán-Pla A, Estruch, F, Pérez-Ortín J.E. (2016). Defects in the NC2 repressor affect both canonical and non-coding RNA polymerase II transcription initiation in yeast. **BMC Genomics** 17(1):183.

### <sup>4</sup>Tesis conjuntas

Carlos A. Martínez Garay. Estudio de la proteína de membrana de *Saccharomyces cerevisiae* Rot1: Importancia de su dominio transmembrana. Directores: M<sup>a</sup> Carmen Bañó & Ismael Mingarro. Calificación: Sobresaliente *cum laude*. 2016.

transferencia<sup>5</sup>. Otras actividades de colaboración se encuentran en marcha y se han reflejado en el plan estratégico.

### 1.3.2. TRANSFERENCIA

La incentivación de un trabajo de investigación de excelencia en biociencias moleculares y sus aplicaciones y la petición de creación, por parte de la Universitat, de una oficina de transferencia asociada a la ERI.

El plan de transferencia de tecnología de BIOTECMED se fundamenta en dos pilares básicos: por una parte, en la capacidad que tiene la estructura de transferir tecnología y conocimiento al tejido empresarial y, por otra, en el fomento del desarrollo empresarial de nuevas tecnologías a partir del conocimiento científico generado en esta estructura. La transferencia de tecnología hacia la industria y, en particular, hacia los sectores de biotecnología y biomedicina, es una actividad estratégica de BIOTECMED.

La transferencia de tecnología se articula en dos direcciones:

- A través de la atracción de actividades industriales y la colaboración con empresas. En este sentido hay que destacar los continuos contactos con empresas del sector biotecnológico, a través de convenios de colaboración y de licencia de propiedad industrial, de grupos como los de *Control biotecnológico de plagas*, *Patógenos en acuicultura* o *Microbiología y biotecnología enólicas (EnoLab)*. En el ámbito biomédico, cabe mencionar las interacciones y proyectos de colaboración intramurales de la Universitat de València con los institutos de investigación sanitaria La Fe e INCLIVA, de los grupos de *Neurobiología*, *Genómica traslacional*, *Inmunología de las infecciones fúngicas* o *Farmacología cardiovascular*.
- Mediante el fomento de la creación de empresas *spin-off* que exploten los resultados generados en BIOTECMED. Se pretende así contribuir a generar un tejido industrial en

---

#### <sup>5</sup>Transferencia

*Búsqueda de un medio de cultivo apropiado para el escalado industrial de Bacillus thuringiensis*. Sergi Ferrer, Juan Ferré y Baltasar Escriche. 2016-2017. Nuevo medio de cultivo de *B. thuringiensis* para su producción industrial, a partir de ingredientes de fácil adquisición y económicos. Resultados ya transferidos a la empresa AFRASA.

Desarrollo del complemento alimenticio MyoDM para pacientes de distrofia miotónica tipo I. Rubén Artero con la empresa Myogem Health.

biotecnología y biomedicina en la Comunidad Valenciana y facilitar el acceso de la Investigación hacia el mercado. En este sentido, hay que destacar la actividad emprendedora de algunos grupos en la creación de empresas, como los de *Neurobiología* o de *Genómica traslacional*.

Estas actividades quedan reflejadas, por ejemplo, en las patentes generadas, y muchas licenciadas, por miembros de la ERI (ver apartado 4.4 *Listado de patentes*) así como en el notable número de convenios con empresas, tanto nacionales como internacionales (ver apartado 4.5 *Proyectos y convenios con empresas*).

### 1.3.3. GESTIÓN

Una administración y gestión diferenciadas.

Los consorcios de investigación, y más concretamente BIOTECMED, requieren de una estructura organizativa y administrativa propia orientadas a la preparación, realización y gestión de proyectos de investigación. Esta organización es muy diferente en su composición y en sus fines a las existentes actualmente en los departamentos de las universidades, más especializados en la gestión docente y de alumnado. Para aumentar su eficiencia, BIOTECMED necesita de personal de apoyo a la investigación especializado en diversos aspectos de la I+D+i tales como la gestión económica y administración, gestión de la propiedad intelectual, gestión de proyectos, internacionalización, etc. BIOTECMED gestiona en la actualidad subvenciones por un valor superior a dos millones de euros anuales y participa en numerosos proyectos del Plan Nacional, dos consorcios CIBER y otro RETIC, y diversos proyectos para grupos de excelencia de la Generalitat Valenciana (16 proyectos *Prometeo* en total). A estos hay que añadir los contratos-convenio con empresas y un amplio número de proyectos de menor cuantía financiados por los organismos autonómicos y la propia universidad o fundaciones privadas, así como numerosas ayudas para recursos humanos. Todo ello requiere una gestión claramente enfocada a la investigación.

Durante estos años, y gracias a la financiación autonómica del programa ISIC, BIOTECMED ha disfrutado de una gestora especializada en investigación, que ha sido fundamental a la hora de dinamizar las actividades de la ERI. Actualmente, la ERI cuenta con un administrativo de apoyo de la propia universidad, compartido con el *Instituto Universitario de Reconocimiento Molecular*, centro virtual mixto entre la Universitat de València y la Universidad Politécnica de Valencia. Ésta es una clara deficiencia de la estructura ERI actual que se ha solventado mediante la gestión de los proyectos por parte de los administrativos de los distintos departamentos a los que pertenecen los

grupos. Esta situación debería cambiar a fin de asegurar una gestión eficaz y centralizada de los proyectos de toda la ERI.

Los órganos de debate y toma de decisiones en BIOTECMED son:

- **Junta Permanente:** compuesta por Juan Ferré (director de BIOTECMED), José E. Pérez, Isabel Fariñas, Fernando Aniento y C. Sara Hernández.
- **Consejo BIOTECMED:** presidido por el director de BIOTECMED y constituido por todos los investigadores de plantilla del mismo.

Todas las decisiones hasta la fecha se han tomado por consenso tras debate interno a nivel de las dos estructuras de decisión mencionadas. Consideramos que este tipo de funcionamiento ha sido eficaz pero también que la evolución de este consorcio va a requerir el desarrollo de unos estatutos de funcionamiento y niveles externos de control en forma de un comité asesor independiente.

#### 1.3.4. FORMACIÓN

Una actividad de formación responsable y de excelencia en biociencias moleculares en consonancia con la vocación universitaria.

BIOTECMED siempre ha sido consciente de la necesidad de crear un plan docente específico que venga a solucionar las carencias formativas existentes en este campo de I+D. Hasta ahora, el modelo departamental existente en nuestras universidades provee de la formación necesaria, básica y especializada, a las diferentes facultades. El departamento es el encargado de coordinar y desarrollar las enseñanzas adscritas a las áreas de conocimiento propias, y también la de promover la investigación en dichas áreas, aunque en el actual modelo el departamento incluye a investigadores con líneas e intereses diferentes y en ocasiones contrapuestos. Con la entrada en escena de los institutos universitarios de investigación, los investigadores se agrupan por intereses comunes y afinidades investigadoras, pero en muchas ocasiones dichas agrupaciones alejan a los investigadores de muchas de las actividades de formación, excluyendo las direcciones de tesis doctorales. Así, en este modelo actual, los departamentos cumplen una función marcadamente docente, proporcionando la formación troncal y una parte de la especializada, mientras que los institutos se centran en la investigación y proporcionan una parte de la formación especializada, en disciplinas donde se producen cambios científicos constantes. BIOTECMED ha querido ir un paso más allá. Su ubicación en el propio campus y la enorme imbricación con los departamentos

incentivan la implicación de los miembros de la ERI en la docencia a todos los niveles de la formación universitaria. Fruto de este planteamiento se ha logrado:

- La presencia de los investigadores de la ERI en la gestación e implantación de los grados de *Biología* y de *Bioquímica y Ciencias Biomédicas*, grados de nuestra universidad de enorme éxito, con planes de estudio que persiguen una formación de alto nivel en biociencias moleculares.
- La implantación durante estos años de un plan formativo para estudiantes de grado, con la integración de los mejores estudiantes de dichos grados en los grupos de investigación. El plan formativo consiste en una aproximación integral por la que los estudiantes pueden incorporarse a los grupos a través de las actividades de prácticas externas y/o becas de colaboración. El plan contempla la posibilidad de rotación de los estudiantes para fomentar las actividades de colaboración y la asistencia de los estudiantes a las reuniones científicas de la ERI (ver anexo III “*Planes formativos*”).
- El liderazgo de BIOTECMED en la reciente creación del master universitario oficial de *I+D en Biología y Biomedicina* (Biotechmed I+D) de la Universitat de València en el que se imparte docencia especializada en distintas áreas de la biología vegetal y de microorganismos, bioeconomía, biomedicina, farmacia, química, nuevas tecnologías, marco legal y transferencia del conocimiento, entre otros. La iniciativa de creación del máster partió de miembros de la ERI BIOTECMED (Isabel Fariñas, Juan C. Igual, José E. Pérez). Este máster sirve, además, como plataforma de interacción con centros de investigación del entorno, incluyendo las empresas de biología del Parc Científic, los institutos de investigación sanitaria de La Fe e INCLIVA y los centros cercanos del CSIC (IBV, IATA, IBMCP) o el Centro de Investigaciones Príncipe Felipe. El máster fue dirigido en el curso 2016-2017 por José E. Pérez y en el curso 2017-2018 por Isabel Fariñas, ambos miembros de la ERI BIOTECMED y cuenta con numeroso profesorado perteneciente a la ERI BIOTECMED.
- La formación en el contexto de programas de doctorado, con una presencia importante en los programas de doctorado de *Biología y Biología*, de *Neurociencias Básicas y Aplicadas* o de *Uso Racional del Medicamento*.

- Una estructura altamente activa en la captación de jóvenes investigadores a través de los programas: FPI, asociado a los proyectos del Plan Estatal de Ciencia, Tecnología e Innovación; FPU, para jóvenes con expediente académico altamente competitivo; “Atracció de Talent” de la Universitat de València; Juan de la Cierva; convocatorias de apoyo a estudiantes de doctorado de fundaciones y empresas; VALi+D de la Generalitat Valenciana.

Todos estos antecedentes demuestran que la ERI BIOTECMED ha sido durante estos años una estructura dinámica y de calidad y que las interacciones entre los grupos aportan un valor añadido para la resolución de problemas en ámbitos de enorme interés social y económico. Por ello, y a partir de ahora, BIOTECMED necesita contar con la suficiente autonomía para la toma de decisiones estratégicas en temas tanto investigadores como de formación, y ello sólo es posible si se obtiene, a medio plazo, la conversión de esta estructura en instituto universitario.

## 2. Propuesta de la creación del Instituto BIOTECMED

### 2.1. JUSTIFICACIÓN DE LA PROPUESTA

Se propone la creación de un instituto de investigación en el ámbito de las biociencias moleculares aplicadas a la biotecnología y la biomedicina. Esta propuesta se fundamenta en el reconocimiento de los espectaculares avances de estas ciencias, y su aplicación a la resolución de problemas de salud humana y sostenibilidad, y en la existencia de una ERI en *Biotecnología y Biomedicina* en el seno de la Universitat de València (ERI BIOTECMED).

El instituto universitario BIOTECMED se plantea como la continuación lógica de esta ERI con tres objetivos fundamentales a perseguir:

- 1) Contribuir a la consolidación de la biotecnología en la Comunidad Valenciana y en España.
- 2) Desarrollar y promover un entorno de investigación interdisciplinar, en el que los científicos formados en bioquímica, biología molecular, genética, biología celular, y sus aplicaciones, puedan seguir interaccionando de forma regular.
- 3) Establecer relaciones con entidades públicas y empresas en el sector biomédico, agroindustrial y biotecnológico para abordar los problemas que preocupan a la sociedad.

Para ello, las dos directrices que fueron fundacionales para la ERI y que siguen siendo la razón de ser de esta propuesta son:

- **Excelencia científica:** seguir avanzando en los logros científicos conseguidos hasta ahora en la ERI, facilitando y promoviendo la interacción sinérgica entre grupos afines de calidad científica contrastada.
- **Transferencia:** impulsar actividades de transferencia tecnológica articulando interacciones con empresas en las temáticas de biotecnología y biomedicina.

La biología molecular ofrece una forma unificada de estudiar los seres vivos, permitiéndonos describir los procesos biológicos de forma mecanística y última. Además, ofrece tecnologías muy resolutivas que nos permiten manipular nuestro entorno en beneficio de la calidad de vida de los humanos y del planeta. En su base se encuentran los poderosos métodos de la tecnología de DNA recombinante, que permiten la identificación de los genes y el reconocimiento de sus secuencias, así como la posibilidad de alterarlas y usarlas con fines prácticos. Más recientemente, las biociencias moleculares han experimentado una

profunda revolución asociada a la secuenciación sistemática de genomas completos, incluyendo el humano, iniciando lo que se ha dado en llamar la *era postgenómica*. Este aspecto masivo e integrador se ha extendido a otros aspectos del funcionamiento celular que trascienden a la mera lectura del genoma, incluyéndose en este ámbito las llamadas “ómicas” (genómica, transcriptómica, proteómica, metabolómica, citómica, etc.), áreas en las que el conocimiento y el desarrollo de nuevas metodologías están en continua expansión. Los avances técnicos de análisis molecular se producen a gran velocidad, desde nuevos sistemas de evaluación celular mediante técnicas de imagen a la generación de organismos modificados genéticamente o a la posibilidad de alterar la expresión génica de manera global para estudios de genómica funcional. Muchas investigaciones en el ámbito biotecnológico y biomédico comparten los fundamentos y las estrategias técnicas de la biología molecular y celular. La biología, al nivel molecular, es casi idéntica para todos los seres vivos, sobre todo dentro del ámbito de las células eucariotas. Por ello usa abundantemente de organismos modelo, mucho más sencillos de estudiar, para extrapolar los resultados a otros organismos, particularmente a los humanos. Todo ello supone que muchos grupos que desarrollan sus investigaciones utilizando herramientas de la biología molecular y celular pueden potenciar fuertemente su trabajo y abordar proyectos más ambiciosos si lo hacen en interacción con otros grupos que usan las mismas herramientas para problemas distintos.

El conocimiento en biociencias moleculares tiene, además, una vertiente de transferencia indudable, ya que puede ser aplicado, y está siéndolo, al desarrollo de nuevas terapias, productos y servicios. Los métodos desarrollados en biología molecular subyacen a los avances más rompedores en medicina y agricultura y, por tanto, contribuyen a mejorar nuestro medio ambiente, nuestro bienestar económico y nuestra salud. Algunos avances espectaculares de las últimas décadas, como la obtención de cultivos transgénicos, la mejora animal y vegetal, la biorremediación, la producción industrial de medicamentos y moléculas de interés humano, el reconocimiento del potencial de las llamadas células madre o troncales como nuevos “medicamentos” para la terapia celular, el uso de los avances en virología para la terapia génica, el diagnóstico molecular de enfermedades genéticas para su detección precoz o el diseño de dianas terapéuticas, el desarrollo de modelos animales o celulares de patologías humanas, la farmacología personalizada o los avances en reproducción asistida se fundamentan en el conocimiento generado en el marco de la biología molecular más moderna.

Además, esta propuesta no sólo es coyuntural, sino que se fundamenta en el reconocimiento de la existencia de grupos en nuestra institución que realizan investigación de calidad en biología molecular y celular, tanto básica como aplicada. A pesar de que dichos grupos se encuentran actualmente agrupados en la ERI BIOTECMED, está claro que para la visualización de la investigación que realizan

resultaría muy favorable que la estructura de investigación “tipo ERI” pudiera convertirse formalmente en un instituto de investigación. La Universitat de València, con el instituto que se propone, puede dar mayor relevancia a estas áreas en las que, sin duda, es líder en investigación y docencia en la Comunidad Valenciana. Se da, sin embargo, la paradoja de que, debido a la existencia de institutos y licenciaturas con nombres que incluyen esos términos en otras instituciones públicas, este liderazgo no es percibido claramente por la sociedad. Esta propuesta pretende paliar esta situación e impulsar fuertemente una vocación de traslación de nuestras investigaciones más punteras al bienestar de nuestra sociedad.

El instituto propuesto es claramente interdisciplinar y con unos objetivos que trascienden la capacidad de interacción de los grupos de investigación. El instituto plantea la consolidación de una estructura de transferencia y de unos mecanismos de incorporación de nuevos investigadores y de creación de unas líneas de investigación que difícilmente se pueden encuadrar en el marco de un departamento y que ya han probado ser exitosos en el contexto de una ERI. Los grupos proponentes del instituto, cuya composición no quedará limitada en ningún caso a dichos grupos, pertenecen a áreas de biología celular, biología vegetal, genética, microbiología, farmacología, y bioquímica y biología molecular. Se trata de grupos que desde hace tiempo han demostrado un elevado potencial investigador. Sin embargo, la dispersión de los grupos de investigación no favorece las sinergias de tipo científico que son altamente deseables para potenciar el trabajo de los grupos integrantes, a pesar del éxito de las actividades de dinamización de las interacciones de tipo colaborativo iniciadas en la ERI.

Por otro lado, los grupos integrantes de la ERI pertenecen a departamentos con buenas dotaciones en cuanto a equipamiento científico. Sin embargo, en algunos casos hay equipos duplicados y en otras ocasiones hay equipos infrautilizados, generándose un uso de los recursos poco eficiente. Uno de los aspectos más interesantes del instituto sería la optimización de todos los recursos mediante la creación de laboratorios comunes abiertos a todos los miembros del mismo. En consecuencia, el compartir infraestructuras tendrá como consecuencia la interacción entre los grupos y la adopción de aproximaciones novedosas procedentes de dicha interacción. La optimización de recursos permitirá apoyar con más garantías, si cabe, la incorporación de investigadores emergentes, como los del programa Ramón y Cajal.

Uno de los objetivos del instituto será la búsqueda de nuevas líneas de investigación acordes con la demanda social y la interacción con la empresa. En este sentido, el otro aspecto que consideramos interesante en esta propuesta es la posibilidad de que esta estructura cooperativa pueda convertirse en la verdadera bisagra de interacción entre los grupos más biotecnológicos de nuestra universidad con los sectores empresariales representados en el Parc Científic y el vivero de empresas de la Universitat. Para

ello, creemos que sigue siendo necesaria la creación de una estructura supradepartamental capaz de coordinar la capacidad de sus grupos de investigación con la demanda externa presente en nuestro entorno más próximo. Así, proponemos que la Universitat considere la posibilidad de que la OTRI participe de forma activa en esta propuesta, en la medida que la institución y los especialistas en transferencia consideren oportuno, a fin de mejorar la visibilidad y la transferibilidad de nuestras investigaciones al sector productivo y a la sociedad. Ésta constituía una de las directrices fundacionales de la ERI y pensamos que esta demanda adquiere su máximo significado en el contexto de una estructura más estable como es un instituto de investigación.

La motivación para la creación de este instituto universitario se sitúa en un momento en el que los investigadores participantes ya cuentan con un reconocido prestigio en diversas áreas en las que han estado investigando en los últimos años, y con importantes proyectos en marcha. Surge en este punto, además de la consolidación en las áreas de investigación en las que BIOTECMED es experto, la necesidad de orientar los conocimientos desarrollados hacia un retorno a la sociedad. A la hora de canalizar dicho retorno es preciso tener en cuenta que en nuestro entorno no existe un tejido industrial suficientemente desarrollado en los campos de actividad del instituto, ni en el campo de la explotación de resultados con alto contenido de conocimiento y tecnológico. Sin embargo, sí existen iniciativas biotecnológicas de éxito en nuestra zona, algunas lideradas por miembros de nuestra propia ERI, y algunos de los investigadores de BIOTECMED son expertos en la interacción con el sector productivo. Es por ello que este instituto puede contribuir a dinamizar este ámbito del conocimiento y servir de plataforma para la interacción con los sectores productivos y/o biosanitarios. El enfoque del instituto le permitirá interaccionar de manera pro-activa con otros centros de investigación del entorno dedicados a los sectores de la biomedicina, la agricultura y la alimentación y aumentar la eficacia de los recursos de I+D+i locales.

## 2.2. RECURSOS HUMANOS

BIOTECMED está compuesto en la actualidad por 142 miembros entre PDI (personal docente e investigador), personal de apoyo a la investigación, personal investigador contratado y personal en formación. En el apartado 4.2 de esta memoria (*Listado de persona*) se detalla la distribución del personal de plantilla, el personal contratado y los investigadores predoctorales. La presencia de personal de plantilla garantiza la profesionalidad y estabilidad necesaria para la consecución de los objetivos. Este

personal, compuesto fundamentalmente por PDI, cuenta con una alta experiencia investigadora, cuya excelencia queda patente en el nivel alcanzado en los últimos años en sus campos de investigación.

La tarea del PDI en BIOTECMED está relacionada con la dirección y colaboración en las diversas líneas de I+D que se desarrollan en esta estructura. El personal contratado permite tener un cuerpo de investigadores y técnicos que, al estar libre de las cargas docentes y burocráticas, pueden llevar a cabo labores de investigación a tiempo completo, y desarrollar de forma eficiente y eficaz diversos convenios con empresas. Finalmente, el carácter de formación y de transmisión de conocimientos queda patente por el personal en formación que se encuentra realizando la tesis doctoral y que están adquiriendo formación en BIOTECMED. La mayoría de este personal está financiado a través de convocatorias competitivas de organismos públicos o fundaciones, lo que ilustra tanto la calidad del personal investigador en formación como la actualidad y calidad de los proyectos que están llevando a cabo en BIOTECMED.

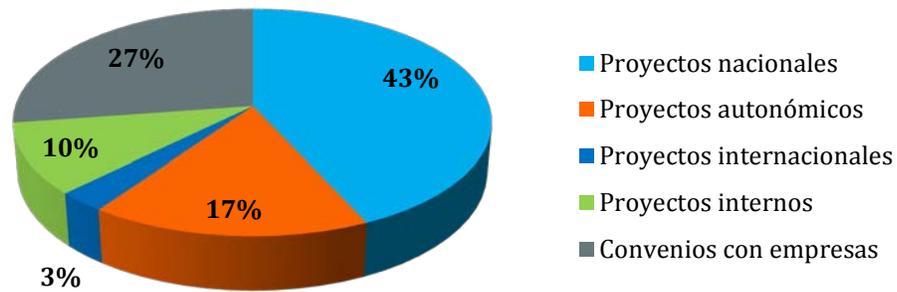
La plantilla de BIOTECMED se caracteriza por un equilibrio adecuado entre personal con experiencia dilatada en investigación y personal en formación. Del total, más del 60% son doctores. La ERI cuenta con un número importante de investigadores predoctorales realizado su tesis doctoral con vinculación a través de distintos programas competitivos. Esto permite el desarrollo de los proyectos a un buen nivel, garantizando una correcta actividad de formación muy acorde con el espíritu universitario de este consorcio. El aspecto claramente mejorable es el de la plantilla de personal de apoyo técnico, que constituye sólo el 10% de la plantilla de BIOTECMED y, todavía más, personal de administración. Consideramos que sería también deseable contar con personal experto en transferencia de tecnología.

En cuanto a la perspectiva de género, el 61% de los integrantes de BIOTECMED son mujeres. Es interesante destacar que en la categoría más alta (cátedra) las mujeres constituyen el 40%. Además, de los 18 grupos de investigación que componen BIOTECMED, 8 están dirigidos por una mujer.

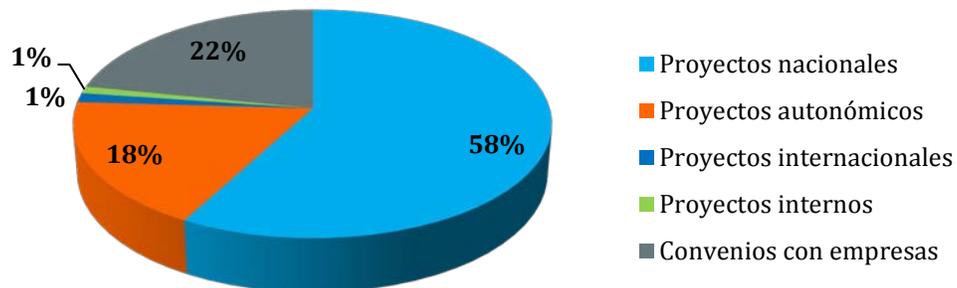
### **2.3. RECURSOS ECONÓMICOS**

En el apartado 4.5 de esta memoria (*Proyectos y convenios con empresas*) se relacionan las subvenciones de los distintos grupos como muestra de su capacidad de generación de recursos. Durante el periodo 2013-2017, se han obtenido 139 proyectos, con un montante total de 15 millones de euros. En los gráficos siguientes se muestra la distribución de los proyectos por tipología y el desglose de la subvención por tipo de proyecto.

### Distribución de proyectos (total 139)



### Distribución de la financiación (15.004.995 euros)



| Periodo 2013-2017         |             |
|---------------------------|-------------|
| Tipo de proyecto          | Cuantía (€) |
| Proyectos nacionales      | 8.687.193   |
| Proyectos autonómicos     | 2.700.521   |
| Proyectos internacionales | 195.800     |
| Proyectos internos        | 149.000     |
| Convenios con empresas    | 3.272.481   |

## 2.4. RECURSOS MATERIALES

BIOTECMED dispone de aproximadamente 1.070 m<sup>2</sup> de laboratorios distribuidos entre la Facultad de Farmacia (280 m<sup>2</sup>), Facultad de CC. Biológicas edificio A (310 m<sup>2</sup>), Facultad de CC. Biológicas edificio B (300 m<sup>2</sup>) y el Edificio Jeroni Muñoz (180 m<sup>2</sup>). Los laboratorios están equipados con todas las instalaciones necesarias para llevar a cabo labores habituales en relación a las líneas de investigación que BIOTECMED desarrolla.

En el apartado 4.8 de esta memoria (*Equipamiento científico*) se relacionan algunos de los equipos e instalaciones singulares, así como instrumentación común, que BIOTECMED dispone para realizar su investigación. Los grupos que configuran BIOTECMED no sólo disponen de recursos materiales y equipamiento importantes para el desarrollo de sus labores investigadoras, sino que son muy proactivos en la búsqueda de recursos para la dotación de grandes infraestructuras para la Universitat de València, que se ubican en las unidades de apoyo científico-técnico del Servicio Central de Soporte a la Investigación Experimental (SCSIE).

Es cierto que actualmente la ERI no dispone de espacios comunes en los que poder llevar a cabo reuniones o proyectos de colaboración entre distintos grupos o, más importante, dotar a los investigadores emergentes que se incorporan, por ejemplo, a través del programa Ramón y Cajal, de los espacios necesarios. De la misma manera, algunos de los equipos adquiridos por la propia ERI deben, necesariamente, estar ubicados en las dependencias que los distintos grupos tienen en los departamentos. En algunas ocasiones eso puede conllevar algún tipo de tensión. Creemos que sería deseable un estudio de la situación de los espacios destinados a nuestra investigación para que, de acuerdo con el equipo de gobierno de la universidad, puedan implementarse algunos espacios para los objetivos mencionados.

## 3. Proyecto científico del Instituto BIOTECMED

### 3.1. PLAN ESTRATÉGICO

BIOTECMED se propone implementar el plan estratégico que se detalla a continuación con el ánimo de aunar investigación con desarrollo y aplicación. Alrededor de este eje debe girar buena parte del trabajo del instituto para contribuir al crecimiento del conocimiento y del tejido industrial en este campo. El plan estratégico se ha definido de acuerdo con los objetivos generales de BIOTECMED y los elementos en los que se sustenta son:

- **Consolidación de los campos de experiencia.** La generación de nuevo conocimiento debe ser la base sobre la que se debe de sustentar BIOTECMED. Desarrollar dicho conocimiento, de acuerdo con el programa científico expuesto en esta memoria, y adquirir una posición de experiencia científica y liderazgo en algunas áreas es una condición indispensable para alcanzar el resto de objetivos del plan.
- **Desarrollo y consolidación de nuevos campos de interés estratégico.** BIOTECMED tiene que articularse como una entidad orgánica flexible en el campo científico, y con capacidad de adaptarse a nuevos retos y oportunidades. En los campos de la biotecnología y la biomedicina surgen numerosos temas de interés científico que BIOTECMED puede desarrollar. Esto se plantea desde la perspectiva final de acoplar nuevos campos científicos y nuevas tecnologías a los ya consolidados en los que BIOTECMED es experto. También se contempla la posibilidad de incorporar nuevos campos de conocimiento, por ejemplo, mediante la incorporación de jóvenes investigadores emergentes.
- **Orientación de las capacidades científico-tecnológicas hacia planes de explotación de resultados.** Mediante la identificación de los puntos fuertes de BIOTECMED, la búsqueda de empresas de diversos sectores y la captación de proyectos de interés conjunto empresa-BIOTECMED. Esto supone un gran reto ya que, al no existir una estructura de retorno a la sociedad sólidamente establecida, no existe un conocimiento claro de las necesidades del mercado. En este sentido, BIOTECMED debe de hacer un esfuerzo en tres direcciones precisas:
  - **Identificación de empresas** con las que se pueda establecer colaboraciones a largo plazo con el fin transferir resultados actuales y que permitan rediseñar las líneas de investigación en función de las necesidades de la sociedad. A pesar de que el número de empresas del sector es aun reducido, existen ya algunas iniciativas de éxito en el entorno del Parc

Científic con las que BIOTECMED ya tiene interacciones, así como con empresas valencianas de productos fitosanitarios y del ramo de la agroalimentación, además de proyectos con fundaciones y empresas multinacionales (*Foundation for Food and Agricultural Research, Bayer CropScience, Dow Agrosience, Monsanto, etc*). En el ámbito biomédico son posibles tanto las interacciones con empresas del sector como con la investigación clínico-biomédica que se lleva a cabo en el sector público, en el contexto de los institutos de investigación sanitaria La Fe e INCLIVA. Ya existen interacciones científicas entre miembros de la ERI y estos centros e incluso proyectos vigentes de las convocatorias intramurales de formento a la colaboración entre la Universitat de València y los institutos de investigación sanitaria mencionados.

- **Creación de empresas mixtas** en determinadas áreas, localizando empresas ya establecidas que aportan el necesario conocimiento del sector y las estructuras comerciales necesarias, de la misma manera que BIOTECMED aporta la capacidad de investigación y desarrollo que permite a la empresa mantener una ventaja competitiva.
- **Creación de nuevas empresas** que exploten los resultados del instituto en el caso de no encontrar empresas interesadas a nivel local o nacional. En una primera etapa, no se descarta el abordar la explotación de algunos resultados desde el propio instituto. En este sentido, algunos de los investigadores de BIOTECMED ya tienen experiencia en la creación de empresas en el sector biotecnológico y/o en la transferencia de conocimiento a los sectores productivos.
- **Formación.** Un aspecto estratégico fundamental para BIOTECMED es el disponer de mecanismos flexibles y amplios en relación a la formación de personal en campos en los que BIOTECMED tiene contrastada experiencia. La ubicación del instituto en el entorno universitario obliga a la formación de personal altamente cualificado a través de varios frentes:
  - La formación de alumnado colaborador en los distintos grupos del instituto (a través de la convocatoria anual que BIOTECMED publica como “*Plan formativo de colaboración en grupos de investigación en biociencias moleculares*”).
  - La especialización en tercer ciclo, mediante, por ejemplo, la promoción del máster universitario oficial de “I+D en Biotecnología y Biomedicina (Biotecmed<sup>I+D</sup>)” que comenzó a impartirse en el curso 2016/2017.
  - La formación de doctores en diversas áreas de investigación, en la que BIOTECMED es muy activa.

### 3.2. PROYECTO CIENTÍFICO Y PROGRAMAS DE INVESTIGACIÓN

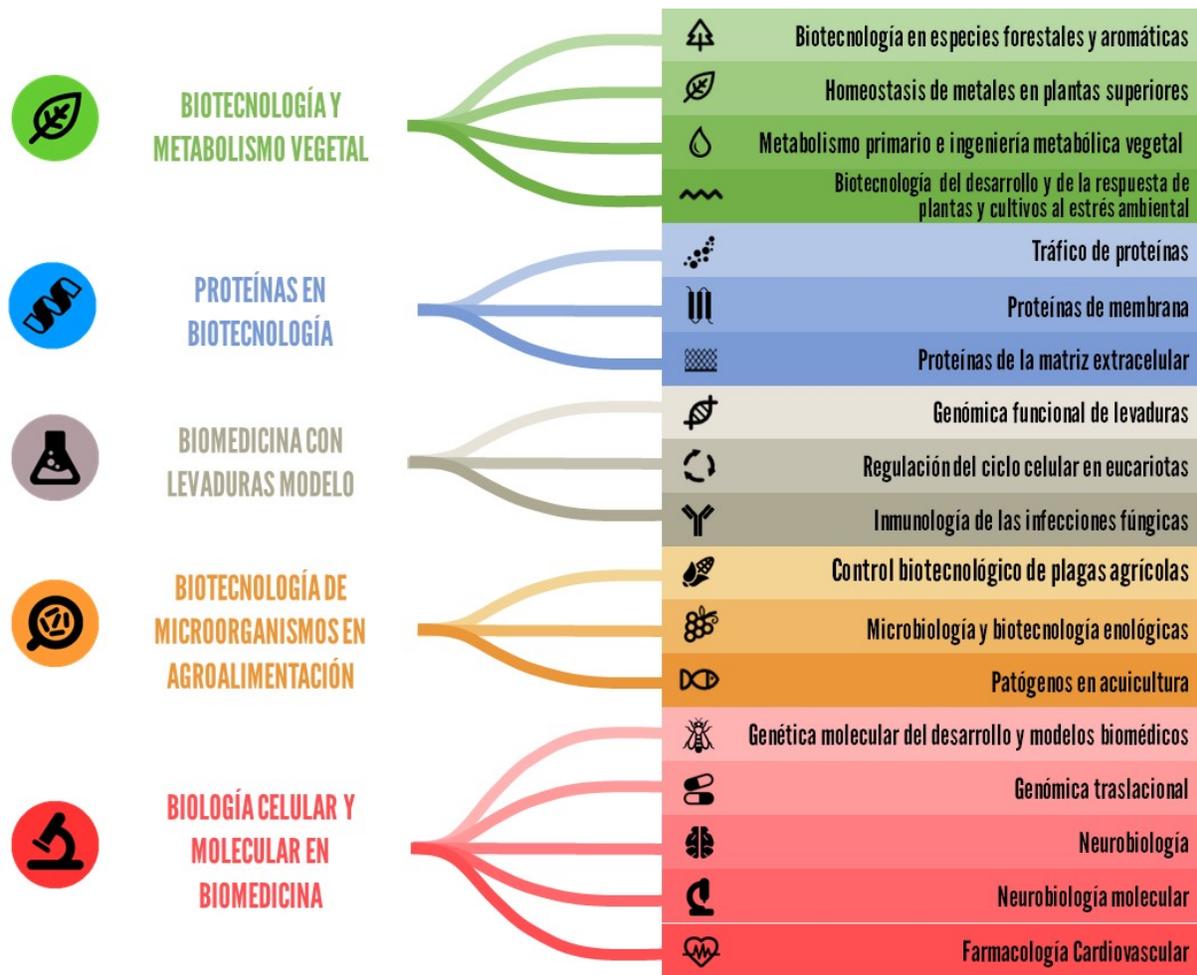
El instituto actualmente se plantea con una organización en cinco programas estratégicos:

-  • Biotecnología y metabolismo vegetal.
-  • Proteínas en biotecnología.
-  • Biomedicina con levaduras modelo.
-  • Biotecnología de microorganismos en agroalimentación.
-  • Biología celular y molecular en biomedicina.

Cada programa científico incluye a varios grupos de investigación, cada uno de ellos dirigido por un investigador principal (IP) y acreditado/reconocido en el *Registro de Estructuras de Investigación de la Universitat de València* (REIUV) por la Universitat de València, de acuerdo con el capítulo I de su reglamento ACGUV48/2013. Así, y tal como se recoge en el esquema adjunto, cada programa incluye una serie de grupos definidos que desarrollan líneas propias y líneas cooperativas. Además, cada programa cuenta con un coordinador del programa elegido entre los IPs de los distintos grupos. De ese coordinador depende la gestión de las interacciones científicas entre los grupos del programa y con los de otros programas.

¿Por qué estos cinco programas estratégicos? Nuestro trabajo como ERI nos ha permitido identificar aquellas líneas en los que los grupos, incorporados en base a una investigación de calidad en aspectos relacionados con el aporte de soluciones en biotecnología y biomedicina, son más fuertes. Al mismo tiempo, gracias a la interacción entre los grupos fomentada a través de las actividades de la ERI, hemos detectado problemas científicos cuya resolución podría verse beneficiada por la suma de esfuerzos de distintos grupos. Esto ha conducido a la organización en programas temáticos en los que los grupos discuten sus objetivos y proponen actividades de colaboración. Estos programas no son, sin embargo, completamente independientes y las interacciones entre programas no son sino otro ejemplo de que la resolución de distintos problemas desde las biociencias moleculares es posible con metodologías y

aproximaciones conceptuales comunes a distintos campos. Los programas podrán ser modificados con el fin de mantener calidad y competitividad, como ha sucedido durante el tiempo de vigencia de la ERI.



### 3.2.1. PROGRAMA DE BIOTECNOLOGÍA Y METABOLISMO VEGETAL



*Coordinador: Pedro Carrasco*

Este programa incluye los grupos de *Biotecnología en especies forestales y aromáticas*, *Homeostasis de metales en plantas superiores*, *Metabolismo primario e ingeniería metabólica general* y *Biotecnología del desarrollo y de la respuesta de plantas y cultivos al estrés ambiental*, que juntos persiguen la comprensión de los detalles moleculares de la respuesta y adaptación de las plantas a condiciones ambientales cambiantes, en un esfuerzo por aportar soluciones al reto de la creciente demanda de alimentos en un planeta superpoblado y sometido a cambio climático. La biotecnología vegetal tiene una amplia tradición en la ciudad de Valencia, con grupos de calidad en la Universitat de València que forman parte de esta petición, y con grupos colaboradores en centros del CSIC, como el Instituto de Agroquímica y Tecnología de los Alimentos (IATA) o el Instituto de Biología Molecular y Celular de Plantas (IBMCP), o en centros autonómicos como el Instituto Valenciano de Investigaciones Agrarias (IVIA).

### 3.2.2. PROGRAMA DE PROTEÍNAS EN BIOTECNOLOGÍA



*Coordinador: Ismael Mingarro*

Los grupos de *Proteínas de membrana*, *Tráfico de proteínas* y *Proteínas de la matriz extracelular* que componen este programa son especialistas en el estudio de la estructura y la función de las proteínas que se encuentran en la frontera entre el interior y el exterior celulares, o entre el citoplasma y el lumen de los compartimentos celulares. Ello permite plantear conceptos estructurales y funcionales básicos para comprender la biología de las membranas al tiempo que vislumbrar un interesante panorama de aplicabilidad basado en que las proteínas de membrana representan alrededor del 60% de las dianas de los medicamentos actualmente en uso. El interés de este programa es la calidad de la ciencia básica en un ámbito de la bioquímica y la biología molecular de gran complejidad. Cualquier aplicación biotecnológica y/o biomédica que tenga como diana las proteínas de membrana necesita fundamentarse en un conocimiento muy sofisticado de los aspectos básicos, tanto conceptual como metodológicamente. Uno de los aspectos transversales más interesantes que aporta este programa es el conocimiento en técnicas proteómicas, con una fuerte imbricación de los grupos integrantes con la Unidad de Proteómica de los servicios científico-técnicos de la Universitat de València. Además, el carácter básico y transversal de las aproximaciones de los grupos integrantes convierten a este programa en bisagra para muchas colaboraciones entre programas.

### 3.2.3. PROGRAMA DE BIOMEDICINA CON LEVADURAS MODELO



*Coordinador: J. Enrique Pérez Ortín*

Los tres laboratorios que componen el programa, *Genómica funcional de levaduras*, *Regulación del ciclo celular en eucariotas*, e *Inmunología de las infecciones fúngicas*, utilizan células modelo para alcanzar una mejor comprensión a escala global de la regulación de la expresión génica, tanto de las diferentes etapas como de todos los genes de la célula, de la regulación del ciclo celular y de los mecanismos que actúan durante la respuesta inmunológica a infecciones fúngicas. La similitud entre la levadura de cerveza y otras levaduras de interés clínico, como *Candida albicans*, permite una transferencia rápida de técnicas e información entre ellas y potencia la obtención de resultados. El conocimiento de los mecanismos moleculares que subyacen a las respuestas de las células a señales externas e internas es básico para el diseño de estrategias en el ámbito de la biomedicina. En este sentido, este programa que cubre, por ejemplo, aspectos de la regulación del ciclo celular y del *checkpoint* de daño genómico, así como del estudio de los patrones de expresión génica relacionados con el crecimiento y la división celulares, aporta estrategias y metodologías de gran valor que trascienden al propio programa. Las conexiones con otros programas, por ejemplo, con *Biología celular y molecular en biomedicina* y *Biotecnología de microorganismos en agroalimentación* son muy intensas.

### 3.2.4. PROGRAMA DE BIOTECNOLOGÍA DE MICROORGANISMOS EN AGROALIMENTACIÓN



*Coordinador: Juan Ferré*

En este programa, que incluye los grupos de *Control biotecnológico de plagas*, *Patógenos en acuicultura* y *Microbiología y biotecnología enológica* (ENOLAB), se identifican microorganismos y métodos de análisis de los mismos para su aplicación biotecnológica, ya sea en el ámbito de su uso, como es el caso de bioinsecticidas para el control de plagas o elementos optimizados para la industria alimentaria, o en el ámbito del estudio de los mecanismos de resistencia natural de los peces de interés alimentario a las enfermedades infecciosas causadas por ellos. Los tres grupos de este programa tienen interacciones muy intensas con el sector productivo biotecnológico desde hace años, lo que se manifiesta en el notable número de convenios y licencias para el desarrollo de innovaciones generadas en los grupos participantes.

### 3.2.5. PROGRAMA DE BIOLOGÍA CELULAR Y MOLECULAR EN BIOMEDICINA



*Coordinadora: Isabel Fariñas*

Los cinco laboratorios que componen el programa, *Genética molecular del desarrollo y modelos biomédicos*, *Genómica traslacional*, *Neurobiología*, *Neurobiología molecular* y *Farmacología cardiovascular*, plantean como conjunto una aproximación multidisciplinar para el estudio de las bases celulares y moleculares de ciertas patologías a fin de comprender la génesis de la enfermedad y poder plantear soluciones terapéuticas. Los grupos participantes aportan una sólida experiencia en caracterización de rutas de señalización intra- e intercelular, análisis genético, adecuación de ensayos biológicos, tanto *in vivo* como celulares, y desarrollo y análisis de modelos de enfermedad en animales, incluyendo *Drosophila*, rata y ratón, o análisis de muestras humanas, sobre todo en el ámbito neuro-muscular y cardio-vascular. La idea final es que el conocimiento de nuevas dianas permitirá el ensayo de moléculas activas sobre ellas como posibles herramientas terapéuticas. Los grupos de este programa se benefician de las metodologías y aproximaciones conceptuales más moleculares de los grupos de los programas anteriores a la vez que aportan la posibilidad de los estudios *in vivo* en animales y la vertiente hacia los problemas de salud, mediante el uso de muestras humanas en colaboración con grupos de institutos de investigación sanitaria.

Los objetivos del nuevo instituto están perfectamente imbricados con los del Plan Estatal de Ciencia Tecnología e Innovación tanto en los programas de I+D+i orientados a los *Retos de la Sociedad* como en los orientados a la *Excelencia Investigadora*. En cuanto a la primera orientación, BIOTECMED aborda los retos relacionados con la salud y la calidad y la seguridad/sostenibilidad alimentaria. En cuanto a la segunda, diversos proyectos de investigación interdisciplinar con vocación de transferencia tecnológica vertebran el plan estratégico.

### 3.3. DESCRIPCIÓN DE LOS PROGRAMAS DE INVESTIGACIÓN

#### 3.3.1. PROGRAMA DE BIOTECNOLOGÍA Y METABOLISMO VEGETAL



##### 3.3.1.1. Relevancia científica y social de la investigación

La biotecnología vegetal se encuentra ante el reto de responder a dos de los problemas más acuciantes de nuestra sociedad: la demanda de alimentos debido al crecimiento exponencial de la población mundial y el efecto que los cambios medioambientales que acompañan al cambio climático tiene sobre plantas y cultivos. Al tiempo que ambos factores generan una fuerte presión sobre los sistemas productivos, los desarrollos de la genética tradicional están alcanzando un aparente “techo”, por la dificultad de introducir caracteres genéticos en los principales cultivos. En consecuencia, la estrategia vigente consiste en la intensificación de la producción y la incorporación de nuevas áreas cultivables, lo que contribuye a agravar la vulnerabilidad de los recursos naturales y amenaza la sostenibilidad de la producción. Los avances en la investigación biológica durante las últimas décadas han permitido el desarrollo de la biotecnología, cuyas aplicaciones pueden generar cambios en los métodos de obtención y comercialización de nuevos productos. En consecuencia, la biotecnología vegetal ofrece diferentes alternativas para aumentar la producción de las cosechas, disminuir los costes de cultivo y mejorar la calidad y la seguridad alimentaria de los productos. La lista de posibilidades es amplia en cuanto a la actividad agropecuaria y forestal, especialmente en los países en desarrollo, que necesitan producir bienes y servicios sin agotar sus recursos naturales.

Las plantas constituyen la fuente más importante de producción de oxígeno, energía y nutrientes del planeta. Dado que se trata de organismos sin capacidad de desplazarse, su supervivencia depende de su adaptación a las condiciones ambientales. El cambio climático está suponiendo una alteración de las condiciones del hábitat en que se encuentran, afectando a la producción de los cultivos y a la biodiversidad en general. Además, la contaminación antropogénica lleva consigo una serie de efectos bióticos y abióticos que también afectan al normal desarrollo de las plantas. Por otra parte, las plantas, especialmente la masa forestal, es capaz de ayudar a contrarrestar los efectos del cambio climático mediante la absorción de CO<sub>2</sub> y la producción de oxígeno. Ante esta situación, se hace imprescindible disponer de las herramientas adecuadas para la obtención de plantas y cultivos adaptados a las condiciones ambientales y capaces de mantener su crecimiento en dichas condiciones. Para ello es imprescindible conocer los mecanismos de adaptación de masa forestal y cultivos a las condiciones ambientales.

### 3.3.1.2. Objetivos estratégicos y líneas de investigación

Los retos científicos que nos planteamos se centran en la comprensión de los detalles moleculares del funcionamiento de las plantas, de su respuesta y adaptación a condiciones ambientales cambiantes, especialmente las planteadas por el cambio climático. Uno de nuestros objetivos es la utilización de las tecnologías “ómicas” para el conocimiento de las interacciones entre redes metabólicas que determinan los metabolitos producidos durante las respuestas adaptativas de la planta. Por otra parte, abordamos el estudio de los mecanismos de regulación que determinan la relación desarrollo-adaptación en plantas y cultivos sometidos a estreses biótico o abiótico. Todo ello asociado a una ciencia rigurosa en el conocimiento de mecanismos básicos que puedan contribuir a la mejora de la capacidad adaptativa de las plantas. El fin último de nuestro programa es generar herramientas que permitan obtener nuevos genotipos de plantas mejor adaptadas al cambio climático y, por tanto, con mayor rendimiento desde el punto de vista agrícola.

Para la consecución de los objetivos estratégicos planteados, el programa desarrolla las siguientes líneas de investigación:

- Estudiar del metabolismo primario vegetal en plantas modelo y de interés agrícola para mejorar su calidad nutricional.
- Estudiar el efecto del cambio climático sobre el metabolismo vegetal, así como investigar las opciones de adaptación de las plantas a estos cambios con el fin de combatirlos.
- Conocer mecanismos moleculares y caracterizar las redes metabólicas que determinan los metabolitos producidos durante las respuestas adaptativas de la planta.
- Estudiar la regulación de la expresión génica en plantas con alteraciones en los mecanismos de respuesta mediados por proteínas DELLA y prefoldinas.
- Estudiar los componentes moleculares de la red de homeostasis de Cu y Fe y de su relación con los procesos de desarrollo y respuesta a estrés en plantas.
- Identificar marcadores tempranos de respuesta estrés biótico y abiótico que permitan conocer con antelación el estado de las plantas.
- Identificar marcadores moleculares de tolerancia.
- Seleccionar genotipos tolerantes a condiciones ambientales de estrés que permitan una mejora de la masa forestal.
- Clonar genotipos élite mediante embriogénesis somática *in vitro* y garantizar la conservación de los recursos genéticos generados

- Estudio de expresión de genes implicados en la inducción embriogénica como indicadores precoces de la identidad de las células obtenidas en el proceso.

### 3.3.1.3. Líneas estratégicas

- ❖ Biotecnología en especies forestales y aromáticas.
- ❖ Metabolismo primario e ingeniería metabólica vegetal y patología cardiovascular y metabólica.
- ❖ Mecanismos de adaptación entre desarrollo y respuesta a condiciones ambientales cambiantes.
- ❖ Mecanismos de homeostasis de metales en plantas y cultivos.

## 3.3.2. PROGRAMA DE PROTEÍNAS EN BIOTECNOLOGÍA



### 3.3.2.1. Relevancia científica y social de la investigación

La vida, tal y como la conocemos, está organizada en unidades que denominamos células, las cuales se encuentran delimitadas por una envuelta lipídica que separa el interior celular del resto del Universo. Las células eucariotas, además, están formadas por diferentes compartimentos rodeados de membrana, con una composición molecular característica responsable de sus funciones. De entre todos los componentes celulares, sin duda las proteínas ocupan un papel central dado que son el ‘caballo de batalla’ sobre el que recaen la mayoría de las funciones celulares. En este sentido, las envueltas lipídicas, que espontáneamente forman una barrera para la permeabilidad y la comunicación celular, deben contener proteínas que permitan la internalización de nutrientes y metabolitos al tiempo que regulen la secreción al exterior de proteínas y otras moléculas. Del mismo modo, los diferentes compartimentos celulares están en comunicación permanente entre sí por medio de vesículas rodeadas de membrana. Además, a lo largo de la evolución las proteínas que se encuentran en las membranas biológicas han perfeccionado y adaptado sus funciones para usar su ubicación fronteriza para la obtención de energía y la creación de vías para el paso de información entre la célula y su entorno.

En este marco conceptual el programa, compuesto por los laboratorios de *Proteínas de membrana*, *Tráfico de proteínas*, y *Proteínas de la matriz extracelular*, plantea una aproximación multidisciplinar en sentido estricto para el estudio de la estructura y la función de las proteínas que se encuentran en esta frontera entre el interior y el exterior celular, o entre el citoplasma y el lumen de los compartimentos celulares. Ello nos permite plantearnos conceptos estructurales y funcionales básicos para comprender la biología de las membranas al tiempo que vislumbrar un interesante

panorama de aplicabilidad basado en el hecho de que las proteínas de membrana representan alrededor del 60% de las dianas de los medicamentos actualmente en uso.

### 3.3.2.2. Objetivos estratégicos y líneas de investigación

Los retos científicos que nos planteamos se centran en la comprensión de los detalles moleculares del proceso de biogénesis y plegamiento de las proteínas de membrana, su inserción en las membranas del retículo endoplásmico (ER) y su transporte, mediado por vesículas, hasta diferentes destinos celulares, incluyendo la membrana plasmática, la transmisión de distintas señales celulares químicas y mecánicas, o el control óptico del plegamiento y la disposición en membrana de secuencias peptídicas hidrofóbicas. Para ello, disponemos de un abanico amplio de técnicas y aproximaciones experimentales. Trabajamos de forma habitual en la adaptación de las técnicas proteómicas y de cristalografía de rayos X a las proteínas de membrana, para lo que desarrollamos protocolos de entrecruzamiento que nos permiten la solubilización y purificación de las muestras en presencia de detergentes y/o sistemas lipídicos como los nanodiscos y las micelas. Con ellos podremos abordar experimentos de espectrometría de masas sin marcaje (SWATH) y realizar ensayos de cristalización de las proteínas de interés, respectivamente. Además, somos especialistas en dotar de control óptico a péptidos y proteínas de membrana por la incorporación mediante entrecruzamiento de derivados de azobenceno, cuyo equilibrio entre las conformaciones *cis-trans* permite el estudio de la dinámica de secuencias polipeptídicas en membranas biológicas utilizando técnicas de espectroscopía de infrarrojo de reflexión total atenuada (ATR-IR) y de superficie en monocapas (SEIRAS).

Para la consecución de los objetivos estratégicos planteados, el programa desarrolla las siguientes líneas de investigación:

- Comprender el proceso global de la biogénesis de las proteínas de membrana, identificando mediante proteómica nuevos componentes celulares que asistan al direccionamiento, la orientación e integración de los segmentos transmembrana (TM), desvelando los principios mecanísticos de su inserción mediada por el translocón, y descubriendo patrones de secuencias que nos permitan comprender las interacciones hélice-hélice que permiten la adquisición de su estructura nativa (funcional).
- Aplicar los conocimientos adquiridos en nuestros laboratorios a investigar la relevancia de la asociación a membranas de un proceso biológico fundamental, la apoptosis.

- Estudiar el control óptico del plegamiento y ubicación de péptidos hidrófobos en la membrana, para la introducción de interruptores moleculares que controlen, mediante luz, la actividad biológica de péptidos con potencial biomédico. La aplicación de este objetivo estratégico se extenderá en la práctica al control óptico de péptidos con actividad antimicrobiana y antitumoral.
- Estudiar sistemas multiproteicos de señalización en la membrana de los microorganismos que les permiten sentir cambios y transformarlos en señales que regulan el comportamiento celular mediante biología estructural acoplada con ensayos *in vivo* y funcionales. El objetivo es generar información crucial para el diseño de inhibidores específicos con actividad antibacteriana y antifúngica, dado que estos sistemas son esenciales en muchos organismos patógenos.
- Estudiar la adhesión de las células a la matriz extracelular (ECM) y sus implicaciones. Entre las proteínas y proteoglicanos que componen las ECMs es particularmente interesante la proteína fibronectina (FN), ya que ofrece múltiples motivos de adhesión celular y su polimerización es el paso inicial para la organización del resto de componentes que propician el desarrollo embrionario y la formación de matrices transitorias que permiten la regeneración de tejidos y el desarrollo de tumores. Mediante la generación de ratones knock-in y condicionales que expresan proteínas con mutaciones en residuos potencialmente críticos para la adhesión celular pretendemos averiguar si son esenciales *in vivo* las proteínas o sus regiones implicadas en la adhesión y para definir patologías que se producen por su deficiencia.
- Investigar los mecanismos moleculares que regulan el tráfico de proteínas en la vía secretora y su implicación en funciones básicas de mantenimiento celular, la biogénesis de la pared celular, la señalización hormonal, el desarrollo, los tropismos o la defensa frente a diferentes tipos de estrés. Además, los conocimientos obtenidos podrían utilizarse para el desarrollo de biocombustibles y productos biofarmacéuticos a partir de plantas ("*Plant Molecular Farming*").

#### 3.3.2.3. Líneas estratégicas

- ❖ Biogénesis de proteínas de membrana.
- ❖ Control óptico del plegamiento e inserción de péptidos hidrofóbicos fotoconmutables.
- ❖ Bases moleculares de la transducción de señal en microorganismos.
- ❖ Relevancia de las proteínas de la matriz extracelular en la señalización en mamíferos.
- ❖ Mecanismos moleculares que regulan el tráfico intramolecular de proteínas.



### 3.3.3. PROGRAMA DE BIOMEDICINA CON LEVADURAS MODELO

#### 3.3.3.1. Relevancia científica y social de la investigación

El conocimiento de los mecanismos moleculares que subyacen a las respuestas de las células a señales externas e internas es básico para el diseño de estrategias en el ámbito de la biomedicina. Para aumentar esta comprensión del funcionamiento molecular de las células, se utilizan organismos modelo que facilitan el uso de tecnologías más eficientes y permiten un rendimiento mayor y más rápido del esfuerzo empleado por el conocimiento superior, y a escala global, que se tiene de estos modelos comparado con el de otros seres vivos. Además, los descubrimientos realizados en ellos son fácilmente extrapolables a cualquier otro organismo dada la gran uniformidad de los seres vivos a las escalas molecular y celular. En este sentido las levaduras, particularmente la levadura de cerveza, *S. cerevisiae*, son modelos de célula de amplísimo uso. Ello es debido a su facilidad de cultivo, interés biotecnológico y/o médico y existencia de numerosas tecnologías con gran potencia de resultados. La similitud entre la levadura de cerveza y otras levaduras de interés clínico, como *C. albicans*, permite una transferencia rápida de técnicas e información entre ellas y potencia la obtención de resultados. Con estas células modelo podemos alcanzar una mejor comprensión a escala global de la regulación de la expresión génica, tanto de las diferentes etapas como de todos los genes de la célula, de la regulación del ciclo celular y de los mecanismos que actúan durante la respuesta inmunológica a infecciones fúngicas.

#### 3.3.3.2. Objetivos estratégicos y líneas de investigación

Los retos científicos que se plantea el grupo son la comprensión de los mecanismos moleculares que subyacen a las respuestas fisiológicas de las células eucariotas a las diferentes circunstancias a las que se enfrentan. Este objetivo general se puede cumplir con mayor eficiencia con el uso de levaduras modelo. El objetivo general se extiende después a los procesos concretos de respuesta al estrés, durante las infecciones fúngicas, durante los procesos tumorales y durante los procesos biotecnológicos en los que se usan levaduras. De esta forma pretendemos trasladar nuestra investigación, de carácter fundamentalmente básico, a las aplicaciones biomédicas y biotecnológicas que son una de las razones de ser del instituto que se solicita.

Para la consecución de los objetivos estratégicos planteados, el programa desarrolla las siguientes líneas de investigación:

- Estudiar la interacción parásito-hospedador en las infecciones fúngicas. La expresión de PRRs en células madre y progenitores hematopoyéticos (HSPCs) ha abierto un nuevo campo de

investigación en la relación patógeno-hospedador, ya que amplía los mecanismos de la inmunidad innata, que hasta hace poco abarcaban solo a las células maduras del sistema inmunitario, a los progenitores hematopoyéticos. La interacción directa de las HSPCs con *C. albicans* o sus ligandos puede (i) redirigir la hematopoyesis hacia la producción de linajes celulares más efectivos frente al patógeno, así como (ii) modular las características funcionales de las células maduras de dichos linajes. La interacción de las HSPCS con distintos ligandos de PRRs puede modular la respuesta inmunitaria hacia estados más permisivos con el patógeno (tolerancia) o estados de mayor eficacia antimicrobiana (“trained immunity”). Nuestros objetivos consisten en discernir qué mecanismos controlan estas respuestas frente a *C. albicans*, y cuál es su relevancia durante el proceso infeccioso, con el propósito final de poder diseñar nuevas estrategias antifúngicas basadas en la manipulación de las HSPCs (con ligandos de PRRs y citocinas) para generar respuesta inmunitaria más efectiva.

- Estudiar *in vitro*, *ex vivo* e *in vivo* la interacción de las HSPCs con *C. albicans*, para determinar (i) el efecto en la diferenciación de los progenitores (ii) el fenotipo de la célula madura generada y (iii) el posible papel protector frente a las infecciones.
- Estudiar los mecanismos de la memoria innata a nivel de progenitores hematopoyéticos: caracterización del secretoma de HSPCs en respuesta a PRRs (*arrays* de citocinas y/o proteómica) con objeto de identificar las moléculas implicadas en la generación de fenotipos concretos.
- Estudiar las respuestas transcripcionales y post-transcripcionales al estrés. Con las técnicas desarrolladas en nuestro grupo y otras puestas a punto somos capaces en este momento de investigar de forma comprehensiva las respuestas transcripcionales y post-transcripcionales en las levaduras. Queremos averiguar en qué medida contribuye cada una de las diferentes etapas de la expresión génica en cada grupo de genes y componer, con ello, una imagen global de la respuesta celular al estrés en eucariotas que ayude a comprender el funcionamiento de las células humanas o las de los organismos patógenos o los empleados en procesos biotecnológicos.
- Estudiar la genómica de la transcripción y del *cross-talk* con la estabilidad de mRNAs. Hemos descubierto la existencia de un *cross-talk* entre transcripción y degradación de mRNAs en *S. cerevisiae*. Queremos averiguar los mecanismos moleculares que lo controlan y las implicaciones fisiológicas que tiene en las levaduras y extenderlo a todas las células eucariotas.
- Estudiar la función y regulación del factor de elongación de la traducción eIF5A. El factor eIF5A se encuentra altamente expresado en todas las células eucariotas y es necesario para la

proliferación celular y el crecimiento polarizado. Sin embargo, la sobre-expresión de una de sus dos isoformas en humanos está relacionada con varios tipos de cáncer y en especial con los tumores que dan pronóstico de metástasis. Recientemente, nuestro grupo y otros hemos descrito la función de eIF5A en la elongación de la traducción de algunos tipos de proteínas. Nuestros objetivos son conocer cómo se regula la expresión de cada una de las dos isoformas que existen en la levadura *S. cerevisiae* y que son homólogas a las dos existentes en células humanas y conocer con detalles la función molecular en el proceso de traducción de cada una de las isoformas.

- Estudiar el control del *checkpoint* de integridad del DNA por proteína-quinasa C: implicación en cáncer. Usando la levadura como modelo, nuestro grupo ha introducido un nuevo actor en la respuesta a estrés genotóxico: la proteína quinasa C (PKC). Hemos demostrado que la actividad Pkc1 de levadura es esencial para la activación del *checkpoint* de integridad del DNA en respuesta a numerosos tratamientos genotóxicos y que este mecanismo está evolutivamente conservado desde levaduras a humanos ya que la isoforma PKC $\delta$  de mamíferos es capaz de realizar la misma función. Se plantea un estudio en paralelo en levaduras y células de mamíferos para avanzar en el conocimiento de las claves moleculares del papel de PKC en el control de la integridad genómica. Las líneas concretas de trabajo son: 1) Caracterización de la función de la ruta PKC de levadura en el *checkpoint* de integridad del DNA; 2) uso de la levadura *S. cerevisiae* para estudiar la función de PKC $\delta$  en el *checkpoint* de integridad del DNA; 3) Regulación del *checkpoint* de integridad del DNA en células madre de mamíferos. La relación de PKC $\delta$  con el *checkpoint* de integridad del DNA es de gran importancia ya que el correcto funcionamiento del *checkpoint* es fundamental para evitar el cáncer. De hecho, PKC $\delta$  ha sido relacionada con el desarrollo de tumores. Como una extensión a los trabajos de investigación básica con PKC $\delta$  y con el objeto de profundizar en la conexión de PKC $\delta$  con el cáncer, se está realizando un estudio sistemático de la actividad PKC $\delta$  en las diferentes etapas del desarrollo del carcinoma cutáneo de células escamosas, un cáncer para el que se ha descrito una relación con la actividad PKC $\delta$ . Se pretende con ello proporcionar una interpretación mecanística a nivel molecular del desarrollo del cSCC.
- Analizar nuevos mecanismos de control de reguladores del ciclo celular. Los trabajos del grupo también se centran en el estudio de mecanismos de regulación espacial en el control del ciclo celular, mecanismos que implican el control de la localización subcelular de proteínas clave para la progresión en el ciclo. Se ha estudiado en particular el papel de la carioferina Msn5 en el control de factores de transcripción (Swi6, Swi4, Mbp1, Swi5, Whi5) así como de ciclinas de

Start (Cln1, Cln2). Además, se investigan determinantes de la especificidad funcional de ciclinas y la identificación de nuevos mecanismos que controlan la síntesis y degradación de ciclinas (Cln2, Clb2).

### 3.3.3.3. Líneas estratégicas

- ❖ Regulación del ciclo celular y el crecimiento en levadura.
- ❖ Control del *checkpoint* de daño genómico en levadura y células de mamífero.
- ❖ Bases moleculares de la regulación de la expresión génica a nivel de mRNA y de proteína y sus relaciones cruzadas.
- ❖ Compresión de los mecanismos moleculares de las respuestas al estrés en células eucariotas y sus aplicaciones en biomedicina y biotecnología.
- ❖ Respuesta de células madre hematopoyéticas a las infecciones fúngicas.
- ❖ Estudios de inmunidad innata.

## 3.3.4. PROGRAMA DE BIOTECNOLOGÍA DE MICROORGANISMOS EN AGROALIMENTACIÓN



### 3.3.4.1. Relevancia científica y social de la investigación

Una manera de abordar los problemas a los que se enfrenta el aumento de la población mundial y la preocupación, especialmente en los países desarrollados, sobre la calidad y seguridad de los alimentos, es mediante la búsqueda y utilización de microorganismos y métodos de análisis que pongan en evidencia a aquéllos que son tanto beneficiosos como perjudiciales. Sus aplicaciones son muy variadas, y van desde su aplicación como bioinsecticidas para el control de plagas, a aquellos que se usan para obtener alimentos crudos o derivados de los mismos.

El uso en la agricultura de insecticidas basados en *Bacillus thuringiensis* puede, bajo ciertas circunstancias, sustituir a los insecticidas de síntesis, mucho menos selectivos y con mayores efectos secundarios que los primeros. También son los insecticidas de elección en la agricultura ecológica, así como en la convencional, pues no poseen plazos de seguridad y son totalmente inocuos para la fauna auxiliar y los vertebrados. Además, otra aplicación es que los genes de ciertas proteínas insecticidas de esta bacteria se han introducido en plantas generando los llamados “cultivos Bt”, lo que las protege del ataque de insectos. El uso de los cultivos Bt ha permitido disminuir

espectacularmente el uso de los insecticidas químicos en aquellos países donde se permite cultivarlos (desgraciadamente no están permitidos en la UE, excepto un solo evento del maíz). La búsqueda de nuevas cepas y de nuevos genes insecticidas es de enorme interés para combatir la aparición de resistencia en insectos.

La acuicultura o cultivo de especies acuáticas para alimentación humana ha de responder en la actualidad a tres retos importantes: i) el aumento de la población mundial, ii) la sobrepesca y su efecto perjudicial sobre la diversidad de las especies marinas y iii) el cambio climático. Además, desde Europa se exige que el cultivo de las especies acuáticas se haga de forma respetuosa con el animal que se cultiva y con el medio ambiente. Todas estas exigencias quedan recogidas en el Programa Europeo Horizon 2020 que afecta a la investigación en acuicultura en Europa. El grupo de investigación de "Patógenos acuáticos de interés en acuicultura" ha ido respondiendo a las necesidades del sector y, en la actualidad, lleva a cabo investigaciones para empresas nacionales y multinacionales relacionadas con la acuicultura sobre las denominadas "dietas funcionales o salud" y sus repercusiones en la resistencia natural de los peces a las enfermedades infecciosas. En paralelo, realiza investigación básica encaminada a comprender la interacción hospedador-patógeno a nivel celular y molecular para, entre otros objetivos, desarrollar vacunas y métodos de diagnóstico que permitan mejorar el estado de salud de los animales, prevenir las enfermedades infecciosas y evitar el uso de antibióticos.

En la producción de productos fermentados, como el vino, la calidad y la salubridad del producto final depende del conocimiento de la microbiota asociada al proceso y de la potenciación del desarrollo de aquellas cepas que promuevan la adquisición de características organolépticas adecuadas y que no generen compuestos dañinos para la salud. En este contexto, el grupo ENOLAB tiene como objetivos principales el desarrollo de métodos que permitan la detección identificación y cuantificación de microorganismos importantes del vino, bien por llevar a cabo una actividad positiva como la fermentación alcohólica (FA) o la fermentación maloláctica (FML), o negativa como las alteraciones o la producción de toxinas. Otro de sus objetivos es la selección de cepas para conseguir distintos objetivos: optimizar las fermentaciones alcohólica y maloláctica, contrarrestar los efectos negativos del cambio climático en la composición de los vinos (aumento del grado alcohólico, disminución de la acidez, incremento de las aminas biógenas de los vinos). Son objetivos con clara repercusión social cuya consecución se apoya en la adquisición de conocimientos de tipo básico (taxonómicos, ecológicos, bioquímicos, y genéticos) que el grupo ha ido adquiriendo a lo largo de su historia. El reconocimiento que poseen los grupos de este programa en cuanto a la vertiente aplicada

confiere visibilidad para atraer a nuevas empresas del sector. Esto no sólo contribuye a la generación de nuevos conocimientos, sino que facilita la transferencia a las empresas, no sólo de los conocimientos, sino también del personal en cuyo seno se forma.

#### 3.3.4.2. Objetivos estratégicos y líneas de investigación

Este programa incluye a grupos de investigación que persiguen desarrollar nuevos productos basados en sistemas microbianos. Los objetivos estratégicos que nos planteamos se centran, por un lado, en el desarrollo de bioinsecticidas basados en *B. thuringiensis* y baculovirus, el descubrimiento de nuevas cepas y genes que codifiquen proteínas insecticidas, con los cuales poder contribuir al desarrollo de nuevos cultivos Bt protegidos frente al ataque de insectos, y el estudio de su modo de acción. Así mismo, queremos desarrollar herramientas para combatir la aparición de resistencias en insectos y ácaros, tanto a los bioinsecticidas como a los insecticidas de síntesis. Tenemos especial interés en combatir la resistencia a plaguicidas químicos de *Varroa destructor*, el ácaro que contribuye al colapso de las colmenas. En cuanto a la acuicultura, seguiremos respondiendo a las necesidades del sector y, en particular, llevaremos a cabo investigación en acuicultura sobre las denominadas "dietas funcionales o salud" y sus repercusiones en la resistencia natural de los peces a las enfermedades infecciosas. En paralelo, realizaremos investigación básica encaminada a comprender la interacción hospedador-patógeno a nivel celular y molecular para, entre otros objetivos, desarrollar vacunas y métodos de diagnóstico que permitan mejorar el estado de salud de los animales, prevenir las enfermedades infecciosas y evitar el uso de antibióticos. En relación a la microbiología y biotecnología enológicas, ENOLAB se plantea contribuir al desarrollo del sector enológico y a la profundización del conocimiento básico de los microorganismos implicados en los procesos fermentativos. Desde el punto de vista aplicado, pretendemos desarrollar metodologías que permitan solucionar problemas del sector, tales como el control microbiológico y optimización de los procesos fermentativos, la problemática causada por el cambio climático y la necesidad de producir vinos saludables, sin toxinas y con el mínimo contenido de aditivos y conservantes. Por otro lado, evaluaremos nuevas posibilidades de uso de los microorganismos vínicos: probióticos, factorías celulares, o producción de enzimas de interés clínico/sanitario.

Para la consecución de los objetivos estratégicos planteados, el programa desarrolla las siguientes líneas de investigación:

- Identificar nuevos genes y cepas de Bt, y nuevos virus entomopatógenos, para desarrollo de nuevas herramientas para el control de plagas.

- Estudiar la resistencia a las toxinas de *Bacillus thuringiensis* (Bt) y su modo de acción con el fin de contribuir al diseño de la combinación de genes en plantas transgénicas para la gestión correcta de la resistencia.
- Estudiar los mecanismos de resistencia a plaguicidas de síntesis y fomento de su selectividad para contribuir al diseño de estrategias de gestión integrada que permitan un uso sostenible de las herramientas a nuestro alcance.
- Desarrollar estrategias que potencien la eficacia de los bioinsecticidas (especialmente baculovirus) a través de la desarticulación de la respuesta inmune y de este modo contribuir al conocimiento de los mecanismos de respuesta a entomopatógenos para la optimización de los agentes de control actuales.
- Investigar los mecanismos moleculares de la resistencia en *V. destructor* a plaguicidas químicos para la prevención del colapso de las colmenas.
- Desarrollar insectos beneficiosos (“fauna auxiliar”) que, mediante selección artificial, puedan aumentar su tolerancia a insecticidas químicos y, de este modo, las aplicaciones insecticidas sobre las cosechas no acaben con ellos y su efecto beneficioso.
- Estudiar los mecanismos y la base genética de la interacción hospedador-patógeno en el parásito *Vibrio vulnificus*. Entender la evolución de los patógenos acuáticos y el papel de la transferencia genética horizontal en la génesis de nuevas variantes virulentas.
- Diagnosticar, controlar y prevenir enfermedades causadas por bacterias y virus en diferentes especies de peces. Averiguar el modo de transmisión y los reservorios de patógenos acuáticos.
- Desarrollar nuevos métodos de diagnóstico y control de zoonosis asociadas al medio acuático para mejorar el bienestar animal entendido como salud.
- Describir la microbiota asociada a los procesos fermentativos: caracterización bioquímica, fisiológica y molecular de esa microbiota, descripción de nuevas especies y desarrollo de técnicas rápidas de identificación, detección y cuantificación.
- Desarrollar herramientas genéticas para la selección y mejora de bacterias lácticas mediante sistemas genéticos moleculares y convencionales. Estudios básicos sobre el metabolismo de los azúcares, ácidos orgánicos y aminoácidos.
- Mejorar los procesos en la producción de vinos (fermentaciones alcohólica y maloláctica y acidificación biológica): selección de nuevos cultivos iniciadores e inmovilización. Mejora de la salubridad de los vinos: reducción en el contenido de aminos biógenas.

### 3.3.4.3. Líneas estratégicas

- ❖ Desarrollo de nuevos bioinsecticidas víricos y bacterianos para el control de plagas en el ámbito agrícola.
- ❖ Mecanismos de resistencia a bioinsecticidas y acaricidas.
- ❖ Desarrollo de nuevas vacunas e inmunoestimulantes para el sector de la acuicultura.
- ❖ Biotecnología enológica.

## 3.3.5. PROGRAMA DE BIOLOGÍA CELULAR Y MOLECULAR EN BIOMEDICINA



### 3.3.5.1. Relevancia científica y social de la investigación

En la actualidad, carecemos de tratamientos eficaces o definitivos para numerosas enfermedades de elevada incidencia en la población, como lo son el cáncer y las enfermedades neurodegenerativas, cardiovasculares, psiquiátricas, metabólicas o auto-inmunes, y también para la mayoría de enfermedades denominadas colectivamente como “raras”. El desarrollo de nuevos fármacos para este tipo de patologías y su traslación a la clínica constituye un largo proceso en el que previamente intervienen la identificación de dianas terapéuticas, el desarrollo de compuestos activos con actividad biológica relacionada con dichas dianas, y el desarrollo y optimización del fármaco en las distintas fases preclínicas. Este tipo de estrategia es también aplicable a procesos biológicos de gran impacto socio-sanitario, como es el envejecimiento, o que están implicados en terapias modernas, como la terapia génica o la medicina regenerativa. La complejidad de los procesos biológicos hace necesario, además, validar las potenciales dianas moleculares en modelos *in vitro* e *in vivo*, a fin de demostrar que están, efectivamente, implicadas en la aparición y/o progresión de una patología. La validación de las dianas, además, proporciona con frecuencia modelos experimentales en diferentes organismos que permiten evaluar la actividad de los fármacos desarrollados en ensayos preclínicos y pruebas de concepto. Por ello, las aproximaciones multidisciplinares derivadas de esfuerzos conjuntos de investigadores que trabajan en distintos sistemas experimentales y patologías se perfilan como una estrategia interesante de actuación. El ámbito de trabajo sería el de la identificación y validación de nuevas dianas sobre las que actuar terapéuticamente en desarrollos que cubrirían desde la investigación básica hasta la fase preclínica. De esta forma, el programa de *Biología Celular y Molecular en Biomedicina* representa una organización estructural en cinco líneas de investigación tecnológica que se imbricarán

transversalmente, a su vez, en función de las patologías específicas o de los procesos o aproximaciones tecnológicas.

Este programa plantea, por tanto, una aproximación multidisciplinar para el estudio de las bases celulares y moleculares de ciertas patologías a fin de comprender la génesis de la enfermedad y poder plantear soluciones terapéuticas. Los grupos participantes aportan una sólida experiencia en caracterización de rutas de señalización intra-e intercelular, análisis genético, adecuación de ensayos biológicos, tanto *in vivo* como celulares, y desarrollo y análisis de modelos de enfermedad en animales, incluyendo *Drosophila*, rata y ratón, o análisis de muestras humanas. La idea final es que el conocimiento de nuevas dianas permitirá el ensayo de moléculas activas sobre ellas como posibles herramientas terapéuticas.

#### 3.3.5.2. Objetivos estratégicos y líneas de investigación

Los retos científicos que nos planteamos se centran en la comprensión de los detalles moleculares de patologías mediante el uso de modelos animales de enfermedad y muestras humanas a través de un abanico amplio de técnicas y aproximaciones experimentales. El fin último es generar herramientas de diagnóstico y tratamientos innovadores para enfermedades humanas. Para este fin, se hace uso de muestras humanas y modelos animales para comprender la base molecular de la enfermedad, para evaluar la actividad de los fármacos candidatos y para descubrir biomarcadores. Esto está asociado a una ciencia básica rigurosa en mecanismos básicos que puedan contribuir a la patología y su tratamiento. El programa pone el énfasis tanto en patologías relevantes como en enfermedades raras en los ámbitos de la neurodegeneración, las enfermedades psiquiátricas, las patologías cardiovasculares, las distrofias musculares, así como en procesos biológicos de relevancia para el bienestar humano, como el envejecimiento, la obesidad o los procesos de reparación tisular incluyendo la cicatrización o la actividad de células madre adultas.

Para la consecución de los objetivos estratégicos planteados, el programa desarrolla las siguientes líneas de investigación:

- Estudiar la enfermedad de Parkinson (EP) mediante modelos genéticos en *Drosophila*, para el estudio de mecanismos de regulación del estrés oxidativo y su relación con la patología, y mediante modelos genéticos murinos de disfunción sináptica.
- Investigar la distrofia miotónica (DM) en modelos en *Drosophila* para probar la actividad anti-DM de grandes librerías de compuestos. Se contempla el estudio de la regulación de la transcripción y la traducción de *Muscleblind* para encontrar formas de impulsar la expresión

endógena y la realización de estudios sobre arritmias cardíacas, una de las complicaciones más importantes de la DM. Así mismo, se plantea el desarrollo de biomarcadores para seguir la progresión de la DM y proporcionar una evidencia temprana de la eficacia en los ensayos clínicos de futuros fármacos.

- Llevar a cabo ensayos de *drug discovery* en atrofia muscular espinal (AME) en *Drosophila* para medir *in vivo* la inclusión del exón 7 de SMN2 humano y utilizarlas en los rastreos de descubrimiento de fármacos.
- Analizar el desarrollo del cerebro y la plasticidad estructural de interneuronas en el cerebro adulto y el papel del ácido polisiálico en esta plasticidad, la microcircuitaría del bulbo olfatorio y el hipocampo, tanto en condiciones normales como patológicas (síndrome de Down, epilepsia o autismo)
- Estudiar el cierre dorsal embrionario y el establecimiento de la polaridad celular plana epitelial en *Drosophila* como modelo de cicatrización de heridas, mediante la identificación de nuevos mecanismos de regulación implicados, combinando técnicas genéticas con técnicas avanzadas de *live-imaging* y de secuenciación masiva
- Estudiar la regulación intrínseca del comportamiento de las células madre neurales (CMN), en concreto de los mecanismos intrínsecos y de las interacciones de las CMN con su microambiente y con el medio sistémico. Se contempla el estudio de la progresión desde progenitores fetales hasta el desarrollo de las CMN adultas y los cambios epigenéticos que subyacen a dicha progresión.
- Estudiar los cambios epigenéticos que subyacen a los procesos de reprogramación celular, sobre todo en los genes con impronta genética.
- Estudiar la hipertensión (HT) e insuficiencia cardíaca (IC), a nivel de los mecanismos moleculares relacionados con la regulación adrenérgica del corazón y los vasos, y su interrelación con la vía del óxido nítrico (NO). Incluye el análisis del papel de la neurotrofina-3, reguladora del crecimiento neuronal durante el desarrollo embrionario, en el sistema cardiovascular adulto con el fin de encontrar nuevas dianas farmacológicas para, a través de su regulación, normalizar la función cardiovascular alterada.
- Identificar biomarcadores humanos en las patologías cardiovasculares y búsqueda de moléculas activas sobre receptores dopaminérgicos (anti-parkinsonianos, anti-psicóticos), receptores adrenérgicos (anti-hipertensivos, tratamiento de la IC) y receptores para la NT-3.

### 3.3.5.3. Líneas estratégicas

- ❖ Patología neurodegenerativa y neuromuscular: enfermedad de Parkinson, distrofia muscular miotónica y atrofia muscular espinal.
- ❖ Patología neurológica: epilepsia, síndrome de Down.
- ❖ Patología cardiovascular y metabólica.
- ❖ Mecanismos de plasticidad tisular como estrategias de reparación: plasticidad neural, células madre adultas, procesos de cicatrización.
- ❖ Desarrollo de bioensayos de alto rendimiento para el cribado de fármacos y búsqueda de biomarcadores.

## 3.4. ACTUACIONES PREVISTAS

La principal actuación del instituto será la continuación de la política de fomento de la investigación y publicación de resultados científicos, así como la de seguir promoviendo la interrelación y la investigación multidisciplinar que implique a grupos de esta estructura de forma conjunta, siguiendo el proyecto científico definido en esta memoria. Para ello se contemplan los siguientes aspectos organizativos:

### 3.4.1. GESTIÓN DEL INSTITUTO

El instituto contará con un comité de dirección, formado por el director del instituto y los coordinadores de programa. Cada coordinador deberá decidir estrategias de fomento de la interacción de los distintos grupos que componen su programa, así como de dinamizar, en cooperación con el resto de coordinadores, las posibles interacciones interprograma. Periódicamente se llevarán a cabo reuniones de todos los IPs del instituto, como forma de debatir y consensuar posibles acciones que puedan afectar a toda la estructura.

También se es consciente en BIOTECMED de que es necesario acometer actuaciones en relación a la investigación que garanticen no sólo la continuidad de lo conseguido, sino que favorezcan una mayor articulación como instituto y marquen la estrategia de proyección hacia la elaboración de investigación de alta calidad. Así, una actuación paralela en relación a investigación es el seguimiento y evaluación de la misma. Para ayudar en esta actuación de seguimiento sobre un sistema de indicadores y actividad de resultados, el instituto creará una comisión científica que asumirá las tareas expuestas a continuación:

- Realizar tareas de seguimiento del instituto en temas de investigación, mediante estudios anuales en los que se contemple la calidad y evolución de la productividad científica mediante criterios objetivos. La citada comisión también se encargará de detectar líneas de investigación de potencial interés dentro del instituto mediante el estudio del impacto de las publicaciones, así como la detección de posibles desviaciones de las previsiones y la propuesta de soluciones.
- Coordinar y fomentar líneas de investigación innovadoras e interdisciplinares, no sólo promoviendo la colaboración entre grupos en el instituto, sino también impulsando la colaboración con grupos nacionales e internacionales.
- Buscar oportunidades científicas (observatorio de oportunidades) que marquen futuras líneas de investigación estratégicas en el seno del instituto.
- Potenciar la participación en proyectos europeos, así como en la búsqueda de socios para solicitar dichos proyectos. Fomentar de la participación en redes científico-técnicas a nivel nacional e internacional.
- Fortalecer las conexiones, a través de los contactos-colaboraciones, con los institutos de investigación sanitaria del entorno, tales como INCLIVA y La Fe.

En los programas se velará por la consecución de una serie de objetivos estratégicos generales, entre los que se incluyen:

- Consolidar las aproximaciones multidisciplinares, que van desde el análisis molecular a análisis en organismo completo, con la actuación coordinada de los distintos grupos.
- Fortalecer las interacciones entre los grupos que ya existen previamente (proyectos y publicaciones conjuntas) para la consecución de objetivos estratégicos.
- Continuar e intensificar la fuerte vocación traslacional, que se refleja en una actividad de transferencia notable. Seguir así con una práctica activa de la transferencia de los conocimientos a *spin-offs* o *start-ups*, como instrumentos adecuados para transformar el conocimiento biomédico en los productos o servicios para la sociedad, así como con la generación de patentes y el apoyo de los programas de transferencia de fundaciones como la Botín-Banco Santander.
- Actuar como vínculo entre las investigaciones básicas y la investigación clínica del entorno, mediante proyectos colaborativos con institutos de investigación biomédica tales como INCLIVA, La Fe o FISABIO (Hospital Arnau de Vilanova y Hospital de La Ribera-Alzira), y las interacciones científicas ya existentes. Fomentar la investigación en el uso racional del

medicamento en el ámbito de la farmacia comunitaria, la fármaco-vigilancia, la salud pública, etc.

- Participar activamente en la difusión del conocimiento sobre las investigaciones en salud humana y en biotecnología y sostenibilidad.

BIOTECMED contará con un comité científico externo de expertos en los ámbitos científicos del instituto a fin de que éste pueda evaluar la calidad y el progreso de los programas, así como aportar sugerencias que puedan beneficiar la evolución de los proyectos. Dicho comité contará con la participación de cinco investigadores de reconocido prestigio de las áreas de la biotecnología y la biomedicina. La misión de dicho comité será la de asesorar al equipo de dirección sobre líneas estratégicas y configuración de programas con el objetivo de velar por la calidad de la investigación. Imbricada en esta misión, el comité se encargará de la evaluación periódica de los grupos, a través de la valoración de los índices elaborados por la comisión de investigación y de la evaluación *in situ* mediante mecanismos que el propio comité dictamine. Las decisiones del comité serán vinculantes.

### 3.4.2. LÍNEAS ESTRATÉGICAS DE ACTUACIÓN

En paralelo con el desarrollo del plan científico del instituto, BIOTECMED desarrollará actividades en tres líneas de actuación:

- **Fomento de alianzas:** Se facilitará el que los grupos integrantes participen en redes de investigación con grupos de otros centros o establezcan convenios de cooperación. De especial importancia serán aquellas interacciones con estructuras científicas y de transferencia del entorno más próximo a fin de participar en la generación de un tejido productivo. BIOTECMED generará también una comisión de transferencia para que, en colaboración con la OTRI de la Universitat, diseñe estrategias para el traslado de resultados al sector productivo y persiga las interacciones con dicho sector. Somos conscientes de que esta actuación requiere solicitar a la institución una apuesta seria por el apoyo en transferencia. Si la Universitat de València tiene interés en colaborar en este aspecto tan fundamental, la ERI puede aportar, además del propio trabajo científico, la dilatada experiencia de algunos de sus grupos en actividades de transferencia de tecnología.
- **Visibilidad corporativa y proyección internacional:** Se mejorará la visibilidad del trabajo que se lleva a cabo dentro de BIOTECMED, mediante la difusión de la actividad en redes sociales, la actualización de la *web* institucional de creación propia (ver anexo IV: "Página

*web BIOTECMED*) y la interacción dinámica con el gabinete de prensa de la Universitat de València. Se establecerán contactos aún más intensos con la sección internacional del Servicio de Investigación de la Universitat de València a fin de incentivar la concurrencia de los grupos, independientes o combinados, a las convocatorias internacionales, especialmente las de la Unión Europea.

- **Visibilidad interna de la I+D+i:** Se generará una intranet para el intercambio de recursos y se mantendrán e intensificarán los programas de seminarios. Además, se elaborarán informes periódicos sobre la actividad de BIOTECMED. Siguiendo con la vocación ya manifestada en esta memoria, BIOTECMED también contará con una comisión de formación, que gestione la incorporación de nuevos investigadores y vele por la formación integral de dichos investigadores, mediante seguimiento por comités y fomento de las actividades de mentorización.

## 4. Investigación en BIOTECMED

### 4.1. DESCRIPCIÓN DE LAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

#### 4.1.1. PROGRAMA DE BIOTECNOLOGÍA Y METABOLISMO VEGETAL



#### Biotecnología en especies forestales y aromáticas

**IP: Dra. Isabel Arrillaga**

La investigación del grupo está enfocada principalmente a especies con interés forestal (*Pinus pinaster*, *Quercus ilex*) y aromático (*Lavandula latifolia*). En relación a las especies forestales, la investigación está centrada en la utilización de la embriogénesis somática para generar genotipos de pino carrasco (*Pinus pinaster*) y encina (*Quercus ilex*) más tolerantes a estrés hídrico y *Phytophthora*, respectivamente, entendiéndose que con ello aportamos soluciones a la recuperación de las zonas forestales. En *Lavandula latifolia* se está estudiando la posible interconexión entre las rutas plastidial y citosólica para la producción de unidades C5 precursoras de los monoterpenos. Su actividad, centrada en la conservación y mejora de especies forestales y aromáticas, comprende dos líneas subvencionadas por MINECO, UE y GVA (PrometeoII).

1. **Biotecnología de especies forestales.** Aplica la embriogénesis somática (ES) como herramienta para incrementar la resiliencia de especies forestales con vistas a una explotación forestal sostenible. En los últimos años, el grupo ha optimizado protocolos de ES en *Pinus pinaster* (pino marítimo) y *Quercus ilex* (encina) destacando la selección de familias de *Pinus pinaster* con elevada capacidad embriogénica; la creación de un banco de germoplasma con estas líneas; la elaboración de protocolos de transformación genética en pino marítimo y pino piñonero; y la elaboración, por primera vez, de un protocolo para establecer líneas embriogénicas de genotipos adultos de encina. Se abordan dos estrategias para obtener genotipos tolerantes a estrés. Una aprovecha la variabilidad natural y utiliza los protocolos desarrollados para clonar y testar genotipos de encina con y sin síntomas de “la seca”; en la segunda, se pretende inducir memoria epigenética “priming” aplicando tratamientos de estrés biótico y abiótico durante las fases de proliferación-maduración. El proyecto también aborda varios aspectos fisiológicos y moleculares del proceso embriogénico como estrategia para mejorar las fases de inducción y maduración. El equipo colabora con grupos nacionales expertos en ES en forestales del IMIDRA, el CSIC y Neiker.

El grupo participa en las iniciativas nacionales y europeas que utilizan pino marítimo como modelo en coníferas para estudios de genómica funcional. El grupo participa en consorcios europeos, como el proyecto SustainPine (Plant-KBBE) que persigue la generación de plantas transgénicas con niveles variables de expresión (sobrexpresión, o silenciamiento con RNAi) de genes implicados en crecimiento asociados al metabolismo del nitrógeno o el ProCoGen (FP7-KBBE-2011-15) generando una línea celular haploide de pino marítimo que está siendo utilizada como fuente de DNA para la secuenciación de su genoma.

- 2. Ingeniería metabólica de terpenos.** Estudia los mecanismos que regulan la síntesis y acumulación de terpenos en tricomas glandulares de espliego (*Lavandula latifolia*). Todos los terpenos derivan del precursor C5 IPP (isopentenil bifosfato) y su isómero DMAPP (dimetil alil bifosfato) que en plantas se puede sintetizar mediante dos rutas, la citoplasmática (ruta MVA) y la cloroplástica (ruta MEP). Para estudiar la contribución de ambas rutas a la producción final de aceite esencial, se han sobreexpresado en espliego genes de *Arabidopsis* implicados en los primeros pasos de ambas rutas. El grupo ha demostrado que la enzima 1-desoxi-d-xilulosa-5-fosfato (DXP) sintasa (DXS), cataliza el primer paso de la ruta MEP, juega un papel crucial en la biosíntesis de IPP ya que su sobreexpresión incrementa la producción de aceite esencial en hojas. Por el contrario, la sobreexpresión de la enzima DXP reductoisomerasa (DXR), que cataliza la conversión de DXP en MEP, no es una enzima limitante en el proceso. La sobreexpresión de HMG1 (citoplasmática) también aumenta significativamente la producción de aceites esenciales sugiriendo una interconexión entre las dos rutas. Para estudiar la contribución de la ruta MVA a la biosíntesis del aceite de espliego se han realizado estudios con precursores marcados demostrando que, aunque la ruta cloroplástica es la más importante, en condiciones determinadas puede haber flujo de IPP citoplasmático hacia el cloroplasto. También se ha modificado el perfil del aceite esencial, mediante la sobreexpresión de los genes linalol y limoneno sintasas, sin alterar el contenido total de aceite. Se está optimizando la técnica de aislamiento de tricomas glandulares para completar estudios metabólicos.



## Homeostasis de metales en plantas superiores

### IP: Dra. Lola Peñarrubia

El grupo de la Dra. Lola Peñarrubia (*Lab web page*: <http://www.uv.es/cufe>) inició en el año 1995 el estudio de transportadores de cobre en plantas superiores tras una estancia en el laboratorio del grupo del Dr. Thiele (North Carolina University) (Proyecto OTAN) y una colaboración con el Dr. Joseph Ecker (Salk Institute, San Diego). Forma parte de un grupo de investigación más amplio junto con el Dr. Sergi Puig Todolí (científico titular del IATA-CSIC). Durante los últimos años el grupo ha establecido numerosas y fructíferas colaboraciones científicas con grupos nacionales e internacionales de prestigio: Dr. Marinus Pilon (University of Colorado), Dr. Peter Huijser (Max Planck Institute), Dr. Stéphane Mari (Inst. Biologie Intégrative des Plantes, CNRS, Montpellier), Dr. Miguel Ángel Pérez Amador (IBMCP-CSIC), Dra. Charlotte Poschenrieder (UAB), Dra. Concha Domingo (IVIA), Dra. Ana Álvarez-Fernández (Aula Dei-CSIC). Además, ha participado en diversas acciones especiales del Ministerio de Ciencia y Tecnología: Red Temática de Estrés Abiótico en Plantas y Red de Excelencia *mRNA Life*, así como en Acciones COST-European Community: *Phytotechnology network* y *Molecular Machineries for Ion Translocation Across Biomembranes*.

El cobre y el hierro son micronutrientes esenciales para prácticamente todos los organismos vivos. Las plantas utilizan estos metales como cofactores para una amplia variedad de procesos fisiológicos incluyendo la fotosíntesis, la respiración mitocondrial y la eliminación del radical superóxido. En ausencia de estos micronutrientes, las plantas muestran diversos síntomas, que limitan el crecimiento y afectan a la productividad de los órganos reproductivos. Además, cuando están presentes en exceso en los suelos contaminados, estos metales participan en reacciones redox que generan especies de oxígeno reactivo, que causan daños en lípidos, proteínas y ácidos nucleicos. El objetivo es descifrar cómo las plantas superiores transportan, distribuyen y utilizan estos metales y cómo regulan la homeostasis metálica en respuesta al diferente contenido ambiental en metales y sus consecuencias en el crecimiento y desarrollo de las plantas. Se desarrollan dos líneas específicas.

1. **Aspectos temporales en la homeostasis de metales.** Las necesidades de metales varían durante los ciclos diurnos de luz y oscuridad debido a que la fotosíntesis es el proceso con el mayor requisito de metales. Para adquirir, transportar y almacenar el cobre y el hierro, y evitar los efectos perniciosos de la deficiencia o el exceso, se necesita reconciliar los cambios dinámicos entre la oferta y la demanda de metales. Para ello, se estudian los cambios

dinámicos de las redes de homeostasis que tienen por objeto el mantenimiento de los niveles citosólicos adecuados en el tiempo, en los diferentes tejidos y etapas de desarrollo.

2. **Interrelaciones entre la homeostasis del cobre y del hierro.** En la planta modelo *Arabidopsis* se han obtenido mutantes en el transporte de cobre que son más resistentes a la clorosis férrica, por lo que permiten estudiar las posibles conexiones entre la homeostasis del cobre y del hierro. En los últimos años el grupo ha demostrado que en la levadura *Saccharomyces cerevisiae* el factor regulador Cth2 (conservado en plantas y humanos) desempeña un papel clave en la remodelación metabólica originada por la deficiencia de hierro a través del control de la estabilidad de mRNAs diana. El grupo analiza el efecto que ejerce la regulación por metales del homólogo de CTH2 en *Arabidopsis* (AtCTH2) ayudándose de ensayos en *S. cerevisiae* para identificar posibles mRNAs regulados por la proteína AtCTH2. Se exploran, además, estrategias biotecnológicas que favorezcan el desarrollo de plantas enriquecidas en hierro de modo que puedan utilizarse como una fuente adicional de hierro en la dieta. Estas aproximaciones incluyen la modificación de factores reguladores y la redistribución del hierro a tejidos comestibles en el caso de las plantas de arroz.



## Metabolismo primario e ingeniería metabólica vegetal

### IP: Dr. Roc Ros Palau

El estudio del metabolismo está emergiendo como un área central de la biología vegetal debido al interés creciente por temas como el aumento de la producción agrícola, la bioenergía, la explotación de la biodiversidad química de las plantas o la obtención de fitonutrientes. La manipulación del metabolismo vegetal para conseguir algunas de las aplicaciones mencionadas, necesita en primer lugar tener un conocimiento preciso del funcionamiento de las rutas metabólicas y de las redes que las conectan.

Como resultado de una estancia realizada por el Dr. Ros en la Universidad de California (2004-2005) financiada por la Unión Europea (*Structuring the European Research Area-Marie Curie International Outgoing Fellowship*) el grupo inició un nuevo abordaje del estudio del metabolismo primario plastidial de *Arabidopsis* utilizando técnicas de genómica y de metabolómica. La investigación del grupo se centra en caracterizar funcionalmente rutas del metabolismo primario vegetal además de dilucidar las interacciones entre ellas y el desarrollo de las plantas. El objetivo es incrementar el conocimiento del metabolismo vegetal para obtener, mediante ingeniería metabólica,

plantas con valor nutricional añadido o mejor adaptadas a los estreses medioambientales. Para tal propósito se combinan aproximaciones de tipo metabólico, bioinformático, proteómico y genómico en dos líneas principales.

- 1. Estudio de la ruta glicolítica plastidial.** Los plastos son orgánulos clave en el metabolismo vegetal. En ellos se realizan muchas de las actividades esenciales de las plantas que van desde la fotosíntesis y la glicolisis, hasta la biosíntesis de aminoácidos, ácidos grasos o reguladores del crecimiento. Sin embargo, la regulación del metabolismo plastidial y su integración con el metabolismo celular es muy poco conocida. La glicolisis plastidial no solo proporciona energía a las plantas, sino que proporciona precursores de moléculas esenciales como aminoácidos o ácidos grasos. Nuestro trabajo se centra en el estudio de varias enzimas de la ruta glicolítica plastidial, como son la gliceraldehido 3-fosfato deshidrogenasa o la fosfoglicerato quinasa y ha demostrado su importancia en el metabolismo y desarrollo vegetales.
- 2. Estudio de las rutas de biosíntesis de serina.** En plantas, la ruta de biosíntesis de serina más importante a nivel cuantitativo es la ruta del glicolato, que sintetiza este aminoácido en una serie de reacciones que forman parte de la fotorrespiración. Esta ruta puede verse afectada por el aumento del CO<sub>2</sub> atmosférico asociado al cambio climático, ya que la relación CO<sub>2</sub>/O<sub>2</sub> atmosférica es la que determina si la Rubisco actúa con actividad carboxilasa, produciendo dos moléculas de 3-fosfoglicerato (3-PGA) que entran en el ciclo de Calvin, o con actividad oxigenasa produciendo una molécula de 3-PGA y una de 2-fosfoglicolato, que es reciclado hasta 3-PGA a través de la ruta fotorrespiratoria. Se espera que el aumento de CO<sub>2</sub> atmosférico reduzca el flujo fotorrespiratorio aunque se desconoce cómo puede afectar a la biosíntesis de serina a través de la ruta del glicolato. Además de la ruta del glicolato, existen otras rutas no-fotorrespiratorias de biosíntesis de serina. Una de ellas, la ruta del glicerato, sintetizaría serina a partir de 3-PGA a través de tres reacciones reversas del ciclo fotorrespiratorio (3-PGA-glicerato-hidroxipiruvato-serina). La segunda ruta no-fotorrespiratoria es la llamada, ruta fosforilativa de biosíntesis de serina (RFBS). El grupo ha caracterizado funcionalmente la RFBS por primera vez en plantas. Esta ruta, que había sido considerada de poca importancia, es esencial para el desarrollo del embrión, del gametofito masculino o de la raíz primaria. En la actualidad no se conoce cuál es la significación biológica de la coexistencia de varias rutas de biosíntesis ni cómo afectará el aumento de la concentración de CO<sub>2</sub> al suministro de serina a la planta a través de la ruta del glicolato. El objetivo de esta línea de investigación es caracterizar y evaluar la función de las distintas

rutas de biosíntesis de serina en plantas con distintos metabolismos fotosintéticos y en condiciones ambientales que simulen el cambio climático (altas temperaturas y elevadas concentraciones de CO<sub>2</sub>). Asimismo, se estudian las interacciones de estas rutas con otras esenciales del metabolismo primario vegetal.

El grupo está colaborando actualmente con el grupo del Dr. Allisdair Fernie (Max Planck Institute for Molecular Plant Physiology, Potsdam-Golm, Alemania), uno de los grupos líderes internacionales en el estudio del metabolismo primario de las plantas utilizando las nuevas herramientas “OMICAS”. También se ha establecido una colaboración con el Profesor Hermann Bauwe (Rostock University, Alemania), uno de los mayores expertos en fotorrespiración a nivel mundial, que es coordinador la red sobre “Fotorrespiración” en Alemania.



**IP: Dr. Pedro Carrasco**

La supervivencia de las plantas reside en su capacidad para adaptarse a los cambios ambientales, y esto depende de la topología de las redes de señalización y regulación génica que gobiernan la percepción y la transducción de señales ambientales. El desarrollo y la productividad de la planta se ven afectados negativamente por el estrés ambiental. Se predice que, durante este siglo, los efectos globales de los cambios climáticos reducirán drásticamente el rendimiento de los cultivos. Por lo tanto, la identificación de nuevas redes de regulación de la respuesta a condiciones ambientales cambiantes y el desarrollo de estrategias para obtener plantas tolerantes dichos cambios son actualmente objetivos prioritarios en el campo de la biotecnología vegetal. A continuación, se detallan las líneas generales de investigación.

- 1. El papel de las poliaminas en los mecanismos de tolerancia a estreses abióticos.** Las poliaminas son un grupo de compuestos policatiónicos cuyas formas predominantes son putrescina, espermidina y espermina. Estudios metabólicos indican que los niveles intracelulares de poliaminas en las plantas están regulados principalmente por procesos anabólicos y catabólicos así como por su conjugación con ácidos hidroxicinámicos y otras moléculas. Los resultados del grupo indican que niveles altos de poliaminas confieren a las plantas mayor tolerancia a condiciones de estrés. En los últimos años han demostrado la interacción entre la espermina y una parte de la respuesta a estrés mediada por ABA.

Actualmente el grupo trabaja, mediante el uso de aproximaciones fisiológicas y moleculares, en el estudio de la función del metabolismo de poliaminas en los procesos de señalización y aclimatación al estrés abiótico en plantas. Los resultados del proyecto darán lugar a la definición de una serie de marcadores, relacionados con el metabolismo de poliaminas, de importancia en la tolerancia al estrés abiótico en plantas.

- 2. Interrelaciones entre la homeostasis del cobre y del hierro.** Las proteínas DELLA tienen un gran alcance en el control tanto del crecimiento y desarrollo de plantas como de las respuestas a estrés. El modelo actual de acción de estos reguladores transcripcionales indica que controlan la expresión génica mediante la regulación de la actividad de diferentes factores de transcripción, bien secuestrándolos lejos de la cromatina o bien actuando como co-reguladores sobre los promotores diana. Resultados recientes en el grupo muestran que las proteínas DELLA pueden interactuar con la co-chaperona prefoldina en el núcleo, donde actúan sobre la configuración de la cromatina regulando a complejos como SWR1c o a proteínas como HUB1. El objetivo del grupo es identificar mecanismos por los que las proteínas DELLA estén regulando la expresión génica durante la respuesta a condiciones de estrés para la planta. Dado que las proteínas DELLA intervienen en la regulación del desarrollo mediado por giberelinas aparecen como candidatas a formar parte de los mecanismos de coordinación entre desarrollo y respuesta a las condiciones ambientales. Desde este punto de vista, se espera obtener resultados aplicables a la mejora de plantas de interés agronómico.

#### 4.1.2. PROGRAMA DE PROTEÍNAS EN BIOTECNOLOGÍA



### Tráfico de proteínas

#### IP: Dr. Fernando Aniento

Desde su inicio en 1998, y aprovechando la experiencia previa en modelos animales, el grupo de tráfico de proteínas ha hecho aportaciones muy valiosas en estudios sobre tráfico de proteínas en plantas, incluyendo estudios pioneros sobre la endocitosis mediada por receptores y la participación de la clatrina en dicho proceso. Estas aportaciones forman parte de artículos seleccionados por el Faculty of 1000 Biology y acumulan ya más de 700 citas. Más recientemente, el grupo ha centrado su interés en las etapas iniciales de la vía secretora. Alrededor del 18% del genoma de plantas está dedicado al mantenimiento de los compartimentos endomembranosos implicados en el tráfico de

proteínas, incluyendo la vía secretora, la mayor proporción encontrada entre los eucariotas. Por otra parte, las plantas muestran una conservación extensiva de genes ancestrales implicados en tráfico de proteínas, incluyendo varios genes perdidos en la evolución de animales y levaduras. Es por ello que los estudios en plantas como *Arabidopsis* son muy valiosos para investigar no sólo aspectos específicos del tráfico de proteínas en plantas sino también mecanismos generales en eucariotas.

La vía biosintética o secretora está implicada en funciones básicas de mantenimiento celular, pero además en numerosos procesos específicos de plantas, incluyendo la biogénesis de los componentes de la pared celular, la señalización hormonal, el desarrollo, los tropismos, la defensa frente a patógenos o la respuesta a estrés abiótico. Por todo ello, el conocimiento de los mecanismos moleculares que regulan la ruta secretora es de gran interés desde el punto de vista básico, pero plantea además potenciales aplicaciones biotecnológicas. El objetivo general del grupo consiste en investigar las funciones de las proteínas de la familia p24 y las proteínas de las cubiertas COP (*Coat Protein*)I y COPII en el tráfico de proteínas en células vegetales. Ambos grupos de proteínas son esenciales en el correcto transporte y localización de un gran número de proteínas a lo largo de la vía secretora, por lo que el estudio de sus funciones debería proporcionar datos de gran interés sobre el funcionamiento básico de las células vegetales, el mantenimiento y función de los compartimentos de la vía secretora o la respuesta de las plantas frente a diferentes tipos de estrés. Además, los resultados obtenidos podrían contribuir al conocimiento de los mecanismos moleculares implicados en el tráfico de proteínas en otros modelos eucariotas. A continuación, se detallan las líneas generales de investigación.

- 1. Función de las proteínas p24 en el control de calidad del tráfico de proteínas en la vía secretora.** Las proteínas p24 son potenciales receptores de carga implicados en el transporte de moléculas entre los compartimentos de la vía secretora temprana, retículo endoplásmico (ER) y complejo de Golgi. En células animales, las proteínas de la familia p24 poseen una gran variedad de funciones específicas, incluyendo el desarrollo embrionario temprano, la biosíntesis y secreción de insulina en células beta pancreáticas, el metabolismo del precursor beta-amiloide y la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, sus funciones específicas en plantas son esencialmente desconocidas. Recientemente hemos demostrado una función de las proteínas p24 de la subfamilia delta en la retención de proteínas solubles residentes en el ER en *Arabidopsis*. Por otra parte, la pérdida de función de proteínas p24 en *Arabidopsis* produce alteraciones en la estructura del complejo de Golgi, lo que sugiere una función de las proteínas p24 en la biogénesis de este orgánulo. Las proteínas p24 de plantas podrían además transportar diferentes tipos de cargo en la vía

secretora, contribuyendo al mantenimiento y la organización de dichos compartimentos. Entre estos cargos podrían también encontrarse proteínas de la membrana plasmática, incluyendo proteínas con anclaje de GPI, por lo que la función de las proteínas p24 podría ser esencial en aquellos procesos dependientes del correcto transporte de dichas proteínas. La pérdida de función de proteínas p24 también produce la activación de la respuesta a proteínas desplegadas (UPR) y la activación transcripcional de la subunidad Sec31 de la cubierta COPII, lo que podría aliviar los defectos en el transporte que se observan en estas condiciones.

- 2. Función de las proteínas COPI y COPII en el tráfico de proteínas en la vía secretora temprana (retículo endoplásmico-complejo de Golgi).** Las vesículas recubiertas de proteínas COPII participan en el transporte de proteínas desde el ER hasta el complejo de Golgi, mientras que las vesículas recubiertas de proteínas COPI participan en el transporte intra-Golgi y en la ruta de retorno desde el complejo de Golgi hasta el ER. La función de las vesículas COPI y en general el transporte a través del complejo de Golgi es un problema central de la biología desde hace décadas y aún sigue sin resolver. En animales, se ha propuesto que se pueden formar vesículas COPI alternativas utilizando diferentes combinaciones de las dos isoformas de las subunidades gamma y zeta del complejo COPI (cuya polimerización da lugar a la formación de vesículas), ya que el resto de subunidades sólo poseen una isoforma. En levaduras, todas las subunidades del complejo COPI están codificadas por un solo gen. En *Arabidopsis*, salvo las subunidades gamma y delta, el resto de subunidades poseen 2 o 3 isoformas. Estas isoformas podrían interactuar con diferentes cargos para su inclusión en diferentes tipos de vesículas COPI, implicadas bien en el transporte entre las diferentes cisternas del complejo de Golgi o en la ruta de retorno desde el cis-Golgi hacia el ER. Por otra parte, estamos interesados en la función de diferentes isoformas de la cubierta COPII para la formación de vesículas implicadas en la salida de proteínas desde el retículo endoplásmico. Dichas vesículas podrían transportar proteínas destinadas a la superficie celular (incluyendo proteínas con anclaje GPI), proceso en el que presumiblemente participan las proteínas de la familia p24.



## Proteínas de membrana

### IP: Dr. Ismael Mingarro

Las membranas biológicas proporcionan entornos extraordinarios y únicos para las biomoléculas, al tiempo que definen la arquitectura celular y proporcionan las bases para la identidad celular. El estudio de las biomembranas es de interés primordial en la investigación en ciencias de la vida con implicaciones importantes en prácticamente todos los campos de la ciencia biomolecular básica y aplicada. El interés central de nuestra investigación son las proteínas de membrana. Las cuales están implicadas en un gran número de procesos biológicos y son dianas terapéuticas de la mayoría de los fármacos disponibles en el mercado. El interés científico e industrial en proteínas de membrana ha crecido de manera exponencial en los últimos años, planteando nuevos problemas y retos técnicos en química de proteínas, proteómica, bioquímica estructural, biofísica, bioinformática y biotecnología. De forma más concreta, los esfuerzos del grupo se centran en tres aspectos principales.

- 1. Síntesis y plegamiento de proteínas de membrana.** En esta línea se estudia el proceso global de la biogénesis de las proteínas de membrana, identificando mediante proteómica nuevos componentes celulares que asistan al direccionamiento, la orientación e integración de los segmentos transmembrana (TM), desvelando los principios mecánicos de su inserción mediada por el translocón, y descubriendo patrones de secuencias que nos permitan comprender las interacciones hélice-hélice para la adquisición de su estructura nativa (funcional). Por otra parte, se aplican los conocimientos adquiridos en el laboratorio a investigar la relevancia de la asociación a membranas de un proceso biológico fundamental, la apoptosis (muerte celular programada).
- 2. Control óptico del plegamiento e inserción de péptidos hidrofóbicos fotoconmutables.** En esta línea de investigación el grupo propone agregar control óptico preciso al equilibrio TM/interfacial de péptidos antimicrobianos activos en membrana como melitina, y péptidos derivados de regiones con capacidad de formación de poros de proteínas de la familia Bcl-2 que regulan la apoptosis y presentan actividad antitumoral. Para ello utilizan fotointerruptores unidos covalentemente a los péptidos, lo que permite usar un amplio abanico de técnicas espectroscópicas.
- 3. Bases moleculares de la transducción de señal en microorganismos.** En esta línea se investigan las bases moleculares de la señalización mediada por los sistemas de dos componentes (TCS) mediante una aproximación estructural y funcional, utilizando técnicas

de cristalografía de rayos X de proteínas asociadas a membranas y ensayos enzimáticos de fosforilación/defosforilación. La comprensión del funcionamiento de estos complejos de membrana generará información crucial para el diseño de inhibidores específicos con actividad antibacteriana y antifúngica, dado que estos sistemas son esenciales en muchos organismos patógenos.



### Proteínas de la matriz extracelular

#### IP: Dra. Mercedes Costell

El grupo estudia las adhesiones célula-matriz extracelular y quiere conocer las consecuencias *in vivo* de su alteración. Las adhesiones a la matriz extracelular, además de ser la vía de inicio de numerosas cascadas de señales químicas, también canalizan de manera bidireccional señales mecánicas. La mecanoseñalización empieza a reconocerse como un componente regulador de la célula, esencial para determinar la supervivencia, proliferación, diferenciación, migración y extravasación celular. Las matrices extracelulares se organizan en entramados fibrilares de gran complejidad. El grupo ha generado y analizado numerosas cepas de ratones genéticamente modificados que nos han permitido conocer el mecanismo de acción de proteínas de adhesión celular y poner de manifiesto patologías asociadas al mal funcionamiento de los procesos de mecanotransducción. Concretamente, ha trabajado en el estudio de tres proteínas: perlecán y fibronectina que se encuentran entre las más ubicuas y abundantes de las matrices extracelulares y profilin1 que está implicada en el ensamblaje de los filamentos de actina. La falta de todas ellas genera malformaciones incompatibles con la vida postnatal. En la actualidad, el grupo tiene puesto el foco en la proteína fibronectina, ya que ofrece múltiples motivos de adhesión celular y su polimerización constituye el entramado inicial sobre el que se organizan otras proteínas, como colágeno I y diversos proteoglicanos. Esta proteína interesa por su fuerte contribución en procesos de regeneración de tejidos y probablemente en el crecimiento de tumores malignos. El grupo ha generado numerosas *herramientas biológicas* (ratones modelo, células y proteínas) que constituyen una importante fuente de colaboración con otros grupos, tanto de investigación básica (como R. Fässler, Instituto Max-Planck de Bioquímica de Munich) como aplicada al diseño de biomateriales (como un convenio con las Universidades Politécnica de Valencia y con la Universidad de Glasgow). También, se están utilizando algunos aspectos de nuestra investigación para desarrollar una patente. Las investigaciones se estructuran en dos líneas de investigación principales.

1. **Estudio de la organización funcional de las adhesiones al motivo RGD de la fibronectina.** El motivo RGD del módulo III10 de la fibronectina es la principal secuencia de adhesión a integrinas. Esta región une dos tipos distintos de integrinas  $\alpha 5\beta 1$  ( $\alpha 11\beta 3$  exclusiva de plaquetas) y las integrinas con  $\alpha v$ . Estas dos clases de integrinas conviven en una misma adhesión celular, pero no se entiende totalmente como se distribuyen el trabajo. Además, las integrinas  $\alpha 5/\alpha 11\beta$  refuerzan su adhesión por unión de un segundo motivo que se localiza en el módulo III9 y que se denomina sitio sinérgico. Nuestro grupo ha podido establecer la función del sitio sinérgico como *sensor* de la rigidez de la matriz extracelular, pero todavía no conocemos sus implicaciones *in vivo*. Por otra parte, se ha dicho que las uniones a RGD son las únicas que permiten la formación de polímeros de FN. Con la ayuda de distintas cepas de ratones knock-in, de líneas celulares y de proteínas derivadas de éstos, estamos estudiando estos aspectos, así como la implicación de estos motivos en modelos de cicatrización de heridas cutáneas, de regeneración muscular y de cáncer de la glándula mamaria
2. **La fibronectina como mecanismo de integración de señales mecánicas y de factores de crecimiento.** La región heparina II (módulos III12-14) de la FN se ha definido como un dominio de unión de factores de crecimiento altamente promiscuo. Esta región une, además de numerosos factores de crecimiento, otros receptores celulares, como la familia de syndecan, y podría integrar señales con la región RGD. La unión cooperativa de factores de crecimiento tiene un particular interés en el área de la regeneración tisular. Estamos utilizando células y ratones KI en esta región para estudiar la influencia del microambiente construido por fibronectina en el mantenimiento y activación de las células satélite musculares.

#### 4.1.3. PROGRAMA DE BIOMEDICINA CON LEVADURAS MODELO



### Genómica funcional de levaduras

**IP: Dr. José E. Pérez Ortín**

El grupo del Dr. Pérez-Ortín se orientó en 1995 hacia la genómica de levadura dentro de proyectos de los programas-marco de la UE. El grupo desarrolló en el año 2004 el método *Genomic Run-On* (GRO). Esta técnica permite evaluar tasas de transcripción y estabildades de mRNA de forma

simultánea. En el año 2004 se incorporó al grupo la Dra. Alepuz cuya experiencia previa ha estado relacionada con la respuesta al estrés osmótico en *S. cerevisiae* y su control por la MAP quinasa Hog1p. Desde su llegada la Dra. Alepuz se ha centrado en el estudio del control post-transcripcional de la expresión génica en respuesta al estrés en *S. cerevisiae*. Recientemente, se ha iniciado también el estudio de la función y regulación del factor de traducción eIF5A. El grupo GFL es miembro fundador de la ERI BIOTECMED y miembro del “Microcluster” *Biotecnología y Biomedicina con Levaduras Modelo* (BBLM) de Valencia dentro del Campus de Excelencia Internacional “VLC Campus”. A continuación, se detallan las líneas específicas de investigación.

**1. Desarrollo de herramientas genómicas para el estudio del recambio de RNAs.**

Actualmente resulta evidente que el control de la expresión génica es un proceso de múltiples niveles que afecta a todas las etapas de la transcripción: desde la iniciación a la estabilidad de los mRNAs. La complejidad de este fenómeno requiere, para ser comprendido, nuevas aproximaciones, incluyendo las de escala genómica. Este enfoque solo puede ser realizado en un organismo modelo que tenga las herramientas necesarias, tal como la levadura *S. cerevisiae*. En el grupo desarrollan y mejoran herramientas genéticas y genómicas en levadura para estudiar la transcripción *in vivo* y clarificar las redes funcionales que controlan la los genes y la transcripción a escala genómica. El objetivo general es definir los mecanismos que regulan la expresión génica durante la elongación transcripcional y la relación entre los mecanismos de control de la transcripción y la degradación de mensajeros para el control homeostático de sus niveles. Estas herramientas de estudio se están desarrollando también en levadura patógena modelo *Candida albicans*.

**2. Mecanismos de coordinación entre la transcripción y la estabilidad de mRNAs en levadura.**

La interrelación de los microorganismos con el ambiente lleva a numerosas situaciones en las que el crecimiento se ve comprometido por alteraciones de las condiciones óptimas que provocan estrés. Las respuestas al estrés son complejas y abarcan muchos niveles. Uno de los más relevantes es el de la respuesta transcripcional. Con las herramientas genómicas desarrolladas en el laboratorio se abordan diferentes situaciones de estrés de importancia práctica en biomedicina o biotecnología: la respuesta al estrés osmótico, la de las cepas vínicas de *S. cerevisiae* a la deficiencia de nitrógeno en los mostos o la respuesta de *C. albicans* al estrés oxidativo causado por el hospedador. El primer tema está financiado por la convocatoria de grupos de excelencia de la Generalitat Valenciana (Programa “Prometeo”).

- 3. Mecanismos moleculares implicados en la regulación post-transcripcional de la expresión génica en respuesta a señales ambientales en la levadura *S. cerevisiae*.** Se ha demostrado que la regulación post-transcripcional ocurre en paralelo a la regulación de la transcripción en respuesta a muchas señales extracelulares y, en muchos casos, los mecanismos post-transcripcionales tienen un mayor peso en las respuestas adaptativas. Así, para la regulación de la cantidad de mRNA en la célula también se regula la eficiencia de splicing y la tasa de degradación de los mRNAs maduros, lo que sumado a la regulación de sus tasas de traducción permite modificar los niveles de proteínas para generar una respuesta adecuada a cada estímulo. El objetivo global del laboratorio es descubrir los mecanismos implicados en la regulación del *splicing*, estabilidad y traducción de los mRNAs de la levadura *S. cerevisiae* en respuesta a estreses.
- 4. Estudio de la función y regulación del factor de elongación de la traducción eIF5A.** eIF5A es una proteína conservada y esencial en todos los eucariotas que se ha implicado en la traducción de polipéptidos con segmentos de tres o más prolinas consecutivas. En el laboratorio estamos estudiando posibles dianas de eIF5A y, recientemente, hemos descubierto que la traducción de la formina Bni1 de *S. cerevisiae* requiere eIF5A. También en *Drosophila melanogaster* el grupo ha encontrado que eIF5A se requiere para la expresión de la formina *Diaphanus* en colaboración con otros grupos de la ERI. Ambas forminas, de levadura y mosca, contienen varios segmentos de prolinas consecutivas y son necesarias para nuclear cables de actina que permiten el crecimiento polarizado de las células. Además de la función de eIF5A, también se está abordando la regulación de los genes codificantes de este factor a nivel post-transcripcional, la cual podría ser importante en humanos, donde eIF5A se sobre expresa en algunos tipos de cáncer y en metástasis de tumores.



### Regulación del ciclo celular en eucariotas

**IP: Dr. Juan Carlos Igual**

El grupo de *Ciclo Celular* se fundó en el año 1998 por profesores del Departament de Bioquímica i Biología Molecular de la Universitat de València. En 2012 el grupo se incorporó a la ERI BIOTECMED. Se trata de un grupo de investigación básica que lleva trabajando desde hace años en una de las áreas de mayor interés de la biología molecular y celular como es el control del ciclo celular. La investigación del grupo se centra en dos grandes áreas. Por un lado, se estudia la

caracterización de nuevos mecanismos de control de la función de reguladores del ciclo celular como ciclinas o factores transcripcionales, con especial énfasis en el papel de la proteína Whi7 (homólogo funcional de Rb de mamíferos) en el control de Start. Por otro lado, se investigan nuevos aspectos de los mecanismos de *checkpoint* de integridad del DNA, un proceso directamente relacionado con el desarrollo del cáncer. Fruto de dicho trabajo, en los últimos años se ha caracterizado el control del *checkpoint* de integridad genómica por proteína quinasa C (PKC), tanto en levaduras como en mamíferos. En la actualidad se está desarrollando en colaboración con el Instituto Valenciano de Oncología (IVO) y el Instituto de Investigación Sanitaria de La Fe (IISLaFe) una aproximación de carácter traslacional para conectar los trabajos de investigación básica realizados hasta la fecha por el grupo con el estudio en profundidad de un tipo concreto de cáncer (cáncer cutáneo de células escamosas o cSCC). A continuación, se detallan las líneas específicas de investigación.

- 1. Nuevos mecanismos de control de reguladores del ciclo celular.** El grupo ha caracterizado un nuevo regulador importante en la transición de Start: Whi7. Whi7 actúa como represor transcripcional del programa de Start colaborando con Whi5 en dicha función, de manera que, como ocurre en mamíferos con la familia Rb, el control de la iniciación del ciclo celular depende del juego entre distintos represores. Los trabajos del grupo pretenden avanzar en la caracterización de la regulación y función de Whi7 y su comparación con Whi5 en diferentes condiciones fisiológicas, lo que puede ayudar a entender cómo se coordina la acción de distintos represores en el control del inicio del ciclo celular. El hecho de que un miembro de la familia Rb esté mutado en casi todos los tumores refuerza aún más la importancia de estudiar el papel de estos represores de G1. Los trabajos del grupo también se centran en el estudio de mecanismos de regulación espacial en el control del ciclo celular, mecanismos que implican el control de la localización subcelular de proteínas clave para la progresión en el ciclo. Además, se investigan determinantes de la especificidad funcional de ciclinas y la identificación de nuevos mecanismos que controlan la síntesis y degradación de ciclinas.
- 2. Regulación del *checkpoint* de integridad del DNA por PKC.** Usando la levadura como modelo, el grupo ha introducido un nuevo actor en la respuesta a estrés genotóxico: la proteína quinasa C (PKC). Hemos descrito el papel esencial que la MAPK quinasa Slt2 de la ruta PKC juega en la respuesta a estrés genotóxico. Más recientemente, han demostrado que la actividad Pkc1 de levadura es esencial para la activación del *checkpoint* de integridad del DNA en respuesta a numerosos tratamientos genotóxicos. Los mecanismos celulares importantes se encuentran conservados evolutivamente desde levaduras a humanos. Esto

es especialmente destacable en el campo del ciclo celular y en el *checkpoint* de integridad del DNA. Así, la isoforma PKC $\delta$  de mamíferos es capaz de restaurar el funcionamiento del *checkpoint* de integridad del DNA cuando se expresa en células de levadura mutantes *pkc1*. La función del *checkpoint* también está afectado en células HeLa cuando se inhibe a PKC $\delta$ . Todos los resultados indican que PKC $\delta$  tendría por tanto un papel importante en el control del *checkpoint* en células de mamíferos. Dicha relación es de gran importancia ya que el correcto funcionamiento del *checkpoint* es fundamental para evitar el cáncer. De hecho, PKC $\delta$  ha sido relacionada con el desarrollo de tumores.

3. El trabajo del grupo pretende avanzar en el conocimiento de las claves moleculares del papel de PKC en el control de la integridad genómica mediante un estudio en paralelo en células de levadura y células de mamíferos. El estudio de *Pkc1* de levadura puede aportar claves importantes sobre la función de PKC $\delta$ . En concreto, se investiga como *Pkc1* activa al *checkpoint* identificando los residuos y dominios importantes para su función. Asimismo, se investigan nuevos mecanismos por los que la MAPK *Slf2* de la ruta PKC participa en la respuesta celular a estrés genotóxico. Por otro lado, el estudio en organismos más sencillos como levaduras puede contribuir al entendimiento de las funciones que lleva a cabo una proteína en sistemas más complejos. Esto es particularmente así en el caso de las familias proteicas como la de PKCs, ya que permite hacer estudios con una de las isoformas en ausencia de las otras. Por ello, en paralelo a los trabajos con *Pkc1*, se estudia como PKC $\delta$  controla el *checkpoint* de integridad del DNA en levadura. El estudio con PKC $\delta$  se completa con el diseño de un bioensayo en levadura que permita estudiar el efecto de compuestos de interés sobre la actividad PKC $\delta$ . Por otro lado, los resultados del grupo indican que PKC $\delta$  tendría un papel importante en el control del *checkpoint* en células de mamíferos. Para profundizar en dicha conexión, se está investigando la respuesta a daño en células primarias, más concretamente en células madre embrionarias y células madre neurales por la especial relevancia que el mantenimiento de la integridad genómica tiene en células con un alto poder proliferativo como las células madres y el papel clave que juegan en el cáncer.
4. **Implicaciones en cáncer: PKC $\delta$  y el carcinoma cutáneo de células escamosas.** El correcto funcionamiento del *checkpoint* de integridad del DNA es crucial para la viabilidad de la célula y para prevenir enfermedades como el cáncer. Los resultados indican que PKC $\delta$  juega un papel en la activación del *checkpoint*, por lo que no es sorprendente que PKC $\delta$  haya sido relacionada con el desarrollo de tumores. Como una extensión a los trabajos de investigación básica con PKC $\delta$  y con el objeto de profundizar en la conexión de PKC $\delta$  con

el cáncer, se está realizando un estudio sistemático de la actividad PKC $\delta$  y de la estabilidad genómica en las diferentes etapas del desarrollo del carcinoma cutáneo de células escamosas, un cáncer para el que se ha descrito una relación con la actividad PKC $\delta$ . PKC $\delta$  controla modificaciones epigenéticas, por lo que dada la conexión entre epigenética y cáncer, se realizará un estudio del epigenoma en las diferentes etapas del desarrollo del carcinoma cutáneo de células escamosas (cSCC). Además, para ahondar en el conocimiento de la evolución del carcinoma cutáneo, se aborda el estudio de los perfiles de miRNA, cuya expresión diferencial pudiera estar relacionada con una regulación de PKC $\delta$  en las células tumorales. Se pretende con ello proporcionar una interpretación mecanística a nivel molecular del desarrollo del cSCC.



## Inmunología de las infecciones fúngicas

**IP: Dra. M<sup>a</sup> Luisa Gil**

El equipo trabaja en el estudio de las interacciones parásito-hospedador, concretamente con el hongo patógeno oportunista *Candida albicans*. Inicialmente, las investigaciones se centraron en la caracterización de factores de virulencia fúngicos, y posteriormente se dirigieron hacia el estudio de la participación de los receptores tipo Toll (TLRs) en el reconocimiento de *C. albicans* por las células del sistema inmunitario innato. La principal línea actual representa una continuación de las investigaciones previas, ampliándose el estudio de la participación de los TLRs en la interacción de *C. albicans* con el sistema inmunitario, a las células madre hematopoyéticas.

- 1. Participación de PRRs (TLRs y dectina-1) en la diferenciación de células madre y progenitores hematopoyéticos: implicaciones en la protección frente a la infección por *Candida*.** Las células madre y progenitores hematopoyéticos (HSPCs) expresan los receptores tipo Toll (TLRs), lo que indica que estos receptores podrían participar en la hematopoyesis en respuesta a los microorganismos durante una infección. El grupo ha demostrado: (i) que células inactivadas de *C. albicans* inducen in vitro la proliferación y diferenciación de las HSPCs de ratón hacia el linaje mieloide, por una vía dependiente de TLR2 y dectina-1, y (ii) que la estimulación vía TLRs de las HSPCs ocurre in vivo y que dicha señalización induce la diferenciación hacia macrófagos, tanto en respuesta a ligandos puros como en respuesta a la infección por *C. albicans*. Estos resultados sugieren que los patógenos o sus ligandos pueden ser directamente reconocidos por las HSPCs a través de los PRRs, promoviendo así la capacidad de reaprovisionamiento del sistema inmunitario

innato durante una infección. La señalización mediada por los PRRs podría dar lugar a la reprogramación de los progenitores, para generar fenotipos funcionales de células maduras mejor preparadas para hacer frente al patógeno o, por el contrario, generar células menos eficaces, representando por tanto un mecanismo de evasión inmune. Por ello el objetivo principal actual es caracterizar el fenotipo de los macrófagos generados a partir de HSPCs en respuesta a ligandos de diferentes PRRs (TLR2 y dectina-1) mediante ensayos *in vitro*, *ex vivo* y con un modelo de trasplante de HSPCs *in vivo*. Se están estudiando los marcadores que expresan las células diferenciadas, así como sus características funcionales: la producción de citocinas, la capacidad de fagocitar y destruir levaduras de *C. albicans*, y la capacidad para proteger de las candidiasis en un modelo experimental en ratón. También se pretende determinar el mecanismo molecular responsable de conferir el fenotipo funcional obtenido tras la señalización vía PRRs.

- 2. Estudio del efecto de diferentes ligandos de TLRs en la proliferación y diferenciación de células de leucemia mieloide y de glioblastoma multiforme.** Actualmente se está considerando el empleo de diferentes agonistas de los TLRs en la terapia anticancerosa. Se ha postulado que su efecto se debería a la estimulación que provocarían sobre las células maduras del sistema inmunitario, pero evidencias recientes sugieren que las células cancerosas pueden ser dianas directas de los ligandos de TLRs. Teniendo en cuenta que el grupo ha demostrado que la señalización vía TLRs puede inducir cierto tipo de diferenciación celular, resulta de gran interés determinar la expresión de los TLRs en distintos tipos de células cancerosas, así como el efecto de los ligandos sobre dichas células (diferenciación, proliferación, apoptosis). Los resultados que se generen con esta investigación podrían dar lugar a terapias alternativas para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda y/o el glioblastoma multiforme, basadas en la inducción de la diferenciación o apoptosis de la propia célula tumoral, así como de las células madre tumorales. Esta línea de investigación se está desarrollando en colaboración con otros grupos de investigación: los grupos de investigación en Hematología de los Hospitales Universitarios La FE y del Hospital Clínico, y el grupo de Anatomía Patológica del Hospital Clínico.

#### 4.1.4. PROGRAMA DE BIOTECNOLOGÍA DE MICROORGANISMOS EN AGROALIMENTACIÓN



### Control biotecnológico de plagas

**IP: Dr. Juan Ferré**

Juan Ferré, a finales de 1989, orientó su investigación al uso de *Bacillus thuringiensis* en el control de plagas, en concreto en el modo de acción de sus proteínas insecticidas y los mecanismos por los cuales los insectos podían desarrollar resistencia frente a ellos. Ello fue gracias a un proyecto de cinco años concedido por la UE (programa ECLAIR) para generar plantas transgénicas y liderado por la empresa Plant Genetic Systems (Gante, Bélgica). A lo largo de los años, el grupo ha ido creciendo en número de PDIs con la incorporación paulatina de tres contratos Ramón y Cajal, dos de los cuales hace tiempo se estabilizaron como profesores titulares. Estas nuevas incorporaciones, además de reforzar el potencial investigador del grupo, han abierto nuevas líneas, como son el uso de baculovirus para el control de plagas, y el estudio de la resistencia a acaricidas químicos en plagas que intervienen en el síndrome del “colapso de las colmenas” de la abeja de la miel, entre otras. El grupo tiene una amplia proyección internacional y es considerado referente mundial en los estudios ligando-receptor de las proteínas de *B. thuringiensis* por sus contribuciones científicas y su larga trayectoria en el tema. El grupo CBP es miembro fundador de la ERI BIOTECMED y Juan Ferré ha sido su director desde el inicio. A continuación, se detallan las líneas generales de investigación.

1. **Estudio de las bases genéticas y bioquímicas de la resistencia a plaguicidas para retrasar su aparición y evitar el fenómeno de la resistencia cruzada.** Esta es una línea de investigación básica, aunque con clara proyección aplicada: es necesario realizar un estudio exhaustivo de los mecanismos de acción de los plaguicidas, de su interacción con el organismo diana, así como de la distribución del fenómeno en las poblaciones de campo, para saber cómo mantener el número de individuos resistentes por debajo del nivel que pueda suponer un coste económico inasumible. Actualmente no es posible prescindir de los insecticidas de síntesis y debemos conservarlos como una herramienta fundamental en las estrategias de gestión integrada de plagas. Los estudios sobre la selectividad de estos compuestos tienen mucho interés en el escenario actual donde se necesita eliminar una especie dejando otras con el menor daño posible, tal es el caso de los sistemas de producción donde se emplean enemigos naturales como agentes de control biológico o en la apicultura, donde ácaros como *Varroa destructor* parasitan las abejas melíferas.

El grupo es conocido por sus aportes significativos en el campo de la resistencia a las toxinas de *B. thuringiensis*, que han permitido conocer con precisión qué toxinas pueden combinarse, tanto en formulados bioplaguicidas como en plantas transgénicas (los llamados “cultivos Bt”), para lograr un control eficaz y a la vez evitar el fenómeno de la resistencia cruzada. Recientemente, el grupo ha comenzado a dedicar esfuerzos para conocer los mecanismos de resistencia a plaguicidas de síntesis, más específicamente en *V. destructor*, una plaga de efectos devastadores para la apicultura a escala mundial. Además, se estudian los mecanismos de selectividad de los plaguicidas en varias especies de ácaros e insectos utilizados como agentes de control de biológico.

- 2. Desarrollo de nuevos bioinsecticidas: Ampliación del espectro de acción conocido de *B. thuringiensis* y búsqueda de nuevos virus entomopatógenos.** Un aspecto muy aplicado de la investigación del grupo es el desarrollo de nuevos bioplaguicidas, tanto basados en la bacteria *B. thuringiensis* como en virus entomopatógenos. Poseen una colección de varios cientos de aislados de *B. thuringiensis*, parcialmente caracterizada para su contenido en genes que codifican proteínas insecticidas. A nivel fenotípico, la colección se ha usado para buscar aislados con un alto poder insecticida y uno de ellos se ha protegido mediante patente. A nivel genético, la colección se ha usado para la búsqueda de nuevos genes de proteínas insecticidas, identificando varios nuevos, que se han clonado, secuenciado y expresado para determinar su potencial insecticida. En cuanto a virus entomopatógenos, se trabaja en la identificación y caracterización de nuevos agentes virales con potencial aplicación en el control de plagas. El uso de las nuevas herramientas de secuenciación masiva de ADN ha permitido la identificación de nuevas especies de iflavirus y cypovirus que provocan infecciones en distintos insectos plaga. Estos virus, además de suponer nuevos patógenos con potencial para su uso en control de plagas, son de especial relevancia porque son capaces de aumentar o atenuar la acción de otros agentes de control como son los baculovirus o *B. thuringiensis*.
- 3. Interacción insecto-patógeno: identificación de los mecanismos implicados en la respuesta a patógenos.** La eficacia de los entomopatógenos en el control de plagas, depende de las características del patógeno, pero en gran medida de los mecanismos de defensa y de respuesta del insecto. En ese sentido, el grupo trabaja en la identificación de los mecanismos moleculares que rigen la respuesta de los insectos a las infecciones virales o bacterianas. El conocimiento de las bases de esta respuesta inmunológica por parte del

insecto nos permitirá desarrollar estrategias que potencien el uso de bioplaguicidas mediante la interferencia con los sistemas de defensa del insecto.



## Microbiología y biotecnología enológicas

### IP: Dr. Sergi Ferrer

La investigación del grupo *Enolab* comenzó en 1981, y se centra en aspectos básicos y aplicados de microorganismos de interés enológico para mejorar los procesos fermentativos del vino, controlar su calidad y evitar procesos no deseados. El grupo colabora con bodegas y empresas de producción y comercialización de cultivos iniciadores de levaduras y bacterias, para la selección de microorganismos con propiedades adecuadas. También aborda los sistemas de producción y conservación de dichos microorganismos, tanto a nivel de laboratorio como industrial. El grupo ha trabajado sobre la fermentación maloláctica y del desarrollo de metodologías para acelerar y facilitar este proceso, seleccionando bacterias como cultivos iniciadores. También trabaja con el problema de la generación de aminas biógenas, estudiando su síntesis y el efecto de distintos parámetros enológicos y en la búsqueda y caracterización microorganismos capaces de degradar esas aminas directamente en el vino. Otro tema es el efecto del cambio climático en la enología, y está desarrollando cultivos bacterianos capaces de sintetizar ácidos orgánicos y producir una acidificación biológica. A continuación, se detallan las líneas generales de investigación.

1. **Caracterización de la microbiota presente en uva y vino:** identificación de levaduras y bacterias lácticas y estudio de su papel en la fermentación. El objetivo es conocer qué microorganismos forman parte de la microbiota de mostos y vinos, y determinar su papel en el proceso de vinificación, tanto si es positivo (microorganismos fermentadores) o negativo (microorganismos alterantes o peligrosos). Este conocimiento puede tener implicaciones importantes para la selección de cultivos iniciadores, o determinar medidas preventivas y correctoras para esos microorganismos (ver ambos apartados más adelante).
2. **Taxonomía de microorganismos:** descripción de la microbiota del vino y desarrollo de técnicas rápidas de detección y cuantificación. Como consecuencia del punto anterior, se hace necesario implementar técnicas rápidas y fiables, y ello ha constituido parte del trabajo en años anteriores, y sigue siendo un punto importante hoy en día. Esa descripción ha servido para comprobar citas efectuadas anteriormente de la presencia de ciertas especies

de levaduras y bacterias en vino, también para describir la presencia de especies ya existentes, pero no citadas anteriormente en el vino, o incluso para describir nuevas especies de bacterias lácticas y bacterias acéticas.

3. **Genética de microorganismos relacionados con el vino:** desarrollo de herramientas genéticas para la selección y mejora de microorganismos mediante sistemas genéticos moleculares y convencionales. La manipulación genética de microorganismos se abordó con un doble interés. Por un lado, proporcionar cepas mejoradas genéticamente, no necesariamente transgénicas, para procesos de fermentaciones relacionadas con la elaboración del vino. Por otro, aportar conocimientos sobre la fisiología y genética de las especies de interés que puedan ser aplicados a los procesos de elaboración de vinos.
4. **Metabolismo de las bacterias lácticas:** estudios básicos y aplicados del metabolismo de las bacterias con el fin de controlar la generación de metabolitos. El estudio del metabolismo microbiano es totalmente imprescindible para conocer qué sustratos serán degradados y qué productos serán sintetizados por parte de los microorganismos presentes, cuándo lo van a hacer, en qué condiciones, etc. De ello dependerá en gran medida la calidad del vino final, que podría mejorar o empeorar según estos metabolitos sean degradados y/o sintetizados, tanto por microorganismos con efectos beneficiosos, como perjudiciales.
5. **Selección de cultivos iniciadores:** aislamiento, selección, identificación y cultivo de levaduras y bacterias para su uso como iniciadores fermentativos. La selección de microorganismos adecuados para los procesos de elaboración del vino es un tema de gran interés y que ocupa el trabajo del grupo desde hace bastantes años. El emplear cepas seguras de levaduras y bacterias procurará unos vinos con mejores características organolépticas, con menos defectos, y más seguros desde el punto de vista higiénico y sanitario, siguiendo la argumentación del apartado anterior.
6. **Nuevas tecnologías para promover la fermentación maloláctica (FML):** sistemas alternativos para desencadenar la FML mediante cultivos continuos, inmovilizados, o con altas densidades celulares. La búsqueda de alternativas a los sistemas tradicionales de realizar la FML es otro tema que cada vez toma más interés, y en el que el grupo viene trabajando desde hace bastantes años.
7. **Acidificación biológica de mostos y vinos:** empleo de bacterias lácticas, como alternativa a la acidificación química de mostos y vinos. Uno de los problemas más importantes del cambio climático, junto con el empleo de nuevas tecnologías y criterios de elaboración de vinos, es la sobremaduración de la uva y la falta de acidez en mostos y vinos. En lugar de

tratamientos químicos, el grupo propone usar bacterias lácticas para acidificar los vinos, al tiempo que se consigue una reducción en el contenido final de etanol, también muy interesante en los tiempos actuales en los que muchos vinos son excesivamente alcohólicos.

8. **Tecnologías de inmovilización de bacterias y levaduras:** para realizar la fermentación alcohólica y maloláctica en vinos difíciles, y terminándolas con rapidez y de una forma segura. La tecnología de inmovilización de células para realizar fermentaciones de forma más controlada tiene varias ventajas, entre ellas que esas células inmovilizadas poseen características de mayor resistencia y propiedades metabólicas muchas veces mejoradas. Desde hace tiempo, el grupo ha estado estado trabajando en diversos sistemas de inmovilización de levaduras y bacterias para su empleo en enología. Muchas de las cepas que se emplean en estos procesos son algunas de las que se han obtenido anteriormente en los programas de selección de microorganismos arriba mencionados.
9. **Sistemas para disminuir la presencia de aminas biógenas en vinos:** inoculación con cultivos iniciadores seleccionados para evitar la síntesis e incluso degradar aminas biógenas presentes en vinos, en especial la histamina. Las aminas biógenas suponen un peligro para la salud humana, y pueden constituir una limitación comercial para las exportaciones de vino. El grupo ha estado trabajando en la obtención de cultivos malolácticos que sirvan para dominar las poblaciones bacterianas en los vinos en elaboración, impidiendo o limitando el crecimiento y metabolismo de bacterias alterantes autóctonas de los vinos. También ha estado trabajando con bacterias propias de alimentos que poseen actividad lacasa, capaces de degradar entre otros productos aminas biógenas. Todo ello conduce a la obtención de vinos con menores contenidos en aminas biógenas en general, y de histamina en particular.



## Patógenos en acuicultura

### IP: Dra. Carmen Amaro

El grupo Patógenos en acuicultura existe como grupo independiente desde el año 2003. Desde entonces ha disfrutado de financiación continuada en forma de proyectos del Ministerio y de la UE así como de financiación conseguida a través de su colaboración con empresas y organismos públicos. En la actualidad, pertenece a la red de excelencia MICROGEN cuyo coordinador es el Dr. Francisco Rodríguez Valera. El grupo desarrolla investigación en bacterias patógenas de interés en acuicultura con dos orientaciones una básica y otra aplicada. La línea de investigación básica está

centrada en el patógeno zoonótico *Vibrio vulnificus*, patógeno acuático propio de ecosistemas templados, subtropicales y tropicales. En el hombre causa dermatitis y necrosis tras infección por contacto con agua de mar o peces infectados/portadores, así como gastroenteritis tras consumo de marisco crudo, ambas pudiendo derivar en sepsis en pacientes inmunocomprometidos. En los peces y, en particular, en la anguila, causa septicemia hemorrágica con elevada probabilidad de muerte. En los últimos años su distribución geográfica se está extendiendo a países del norte de Europa debido al calentamiento global. La línea de investigación aplicada está enfocada al estudio de patógenos bacterianos y víricos importantes en Acuicultura y, en particular, al control y la prevención de las patologías que causan en diferentes especies de peces de interés comercial. El grupo trabaja en estrecha colaboración con empresas nacionales e internacionales del sector y con instituciones públicas vinculadas a la sanidad de animales acuáticos. A continuación, se detallan las líneas generales de investigación.

- 1. Investigación básica en la especie bacteriana zoonótica *Vibrio vulnificus*.** Los objetivos son conocer los mecanismos de virulencia del patógeno y la respuesta inmunitaria del hospedador durante la vibriosis humana y animal, entender la evolución del patógeno y el papel de la transferencia genética horizontal en la génesis de nuevas variantes virulentas y averiguar cuál es el reservorio ambiental de los genes de virulencia. Para ello, se utilizan métodos de la microbiología clásica y molecular, modelos animales de infección, modificación genética de microorganismos, inmunología clásica y molecular, cultivo de tejidos y líneas celulares, citometría de flujo, microscopía electrónica y confocal, genómica (secuenciación y anotación de genomas, análisis filogenético), transcriptómica (qRT-PCR, hibridación con microarrays y RNAseq) y metagenómica.
- 2. Investigación aplicada en patología en acuicultura.** Los objetivos en esta línea son diagnosticar, conocer y prevenir patologías causadas por bacterias y virus en diferentes especies de peces cultivados y conocer los mecanismos de transmisión y los reservorios de patógenos de importancia en acuicultura y salud humana. Los métodos incluyen técnicas de microbiología clásica y molecular, inmunología clásica y molecular, genética molecular, cultivo de líneas celulares, genómica (secuenciación masiva), ensayos de infección *in vivo* (peces y ratones), vacunas, inmunoestimulantes y protocolos de inmunización (diseño, ensayos de eficacia y de seguridad).

### 3.1.5. PROGRAMA DE BIOLOGÍA CELULAR Y MOLECULAR EN BIOMEDICINA



#### Genética molecular del desarrollo y modelos biomédicos

**IP: Dra. Nuria Paricio**

*Drosophila* se ha convertido en los últimos años en una herramienta muy útil en investigación biomédica. El desarrollo de potentes técnicas genéticas para el estudio de la función génica en este organismo, y el hecho de que muchos de los genes implicados en enfermedades humanas tienen ortólogos en *Drosophila*, justifican este éxito. Desde el año 2002, el grupo de la Dra. Paricio se ha centrado en el estudio a nivel genético y celular de procesos básicos del desarrollo en *Drosophila*. Más recientemente, su trabajo se ha orientado hacia la utilización de este organismo en investigación biomédica, mediante el desarrollo de modelos de enfermedades genéticas y de otros procesos relevantes para la salud humana como la cicatrización de heridas, lo que justifica su integración en la ERI BIOTECMED en 2012. En este contexto, el objetivo fundamental del grupo es diseccionar los mecanismos moleculares y celulares subyacentes a esas enfermedades/procesos para identificar biomarcadores que permitan su diagnóstico y/o estudiar su progresión, así como potenciales dianas terapéuticas sobre las que actuar. Por otro lado, los modelos en *Drosophila* también permiten abordar, de forma rápida y sencilla, la identificación de moléculas con potencial terapéutico y el desarrollo de nuevas terapias más eficaces para tratar esas enfermedades/procesos. A continuación, se detallan las líneas específicas de investigación desarrolladas por el grupo (financiadas en dos convocatorias sucesivas por el Programa “Prometeo” de grupos de excelencia de la Generalitat Valenciana).

1. **Utilización de *Drosophila* como modelo para el estudio de patologías humanas de origen genético.** La enfermedad de Parkinson (EP) es la segunda enfermedad neurodegenerativa más común. Aunque la mayoría de los casos de EP son esporádicos, las formas familiares representan el 5-10% y aparecen como consecuencia de mutaciones en determinados genes. Entre ellos se encuentra el gen *DJ-1*, responsable de una forma autosómica recesiva de EP familiar de inicio precoz. DJ-1 es una proteína multifuncional, y está implicada en procesos como la respuesta al EO, la homeostasis mitocondrial o el metabolismo, cuya alteración es clave para la aparición de la enfermedad. El grupo ha desarrollado un modelo de la EP en *Drosophila* basado en la falta de función del gen *DJ-1 $\beta$*  (ortólogo del gen humano *DJ-1*). Las moscas modelo presentan un alto nivel de daño oxidativo y reproducen algunos aspectos de la EP, como elevada sensibilidad al EO y

defectos motores. Dado que la proteína DJ-1 $\beta$  presenta propiedades bioquímicas similares a la proteína humana DJ-1, este modelo de *Drosophila* constituye una herramienta muy potente para descubrir nuevos genes/proteínas que pueden ser relevantes en la ruta de patogénesis de la EP. Concretamente, el grupo está utilizando varias estrategias experimentales en las moscas modelo para descubrir algunos de los mecanismos patogénicos de la EP e identificar biomarcadores que permitan establecer nuevas herramientas diagnósticas y terapéuticas para esta enfermedad. Por otro lado, y ya que la EP es un trastorno incurable para el que solo existen tratamientos que actúan a nivel sintomático, el grupo está llevando a cabo rastreos de compuestos capaces de suprimir los defectos motores y de reducir los niveles de EO en las moscas modelo, que podrían convertirse en moléculas con potencial terapéutico para paliar y/o retrasar sus síntomas. Los resultados son posteriormente validados en células de neuroblastoma deficientes para *DJ-1*, así como en muestras de pacientes, con el objeto de evaluar su posibilidad de traslación a la clínica. Hay que destacar que la proteína DJ-1 está modificada por oxidación e inactivada en casos esporádicos de la EP. Por esta razón, los resultados obtenidos en las moscas modelo podrían ser aplicables no sólo a pacientes de EP con mutaciones en el gen *DJ-1* sino también a aquellos afectados por formas esporádicas de la enfermedad.

- 2. Estudio de procesos básicos del desarrollo en *Drosophila* relevantes para la salud humana.** El grupo también está interesado en el estudio de procesos básicos del desarrollo en *Drosophila* relevantes para la salud humana, como el cierre dorsal (CD) embrionario y la cicatrización de heridas (CH) en este organismo. El CD es un proceso morfogénico que implica migración y fusión de capas epiteliales, y se utiliza como modelo *in vivo* de la CH en vertebrados. Entender las bases moleculares de la CH y la regeneración es uno de los principales desafíos en biología y medicina, ya que permitirá acelerar la reparación de tejidos dañados, la reconstrucción de tejidos/órganos y la restauración de la homeostasis. *Drosophila* es un buen modelo para su estudio porque tanto la maquinaria celular como las rutas de señalización implicadas en el CD y la CH en este organismo son similares a las que actúan en vertebrados. El grupo trabaja en la identificación a gran escala de las dianas transcripcionales de Cabut (Cbt), un factor de transcripción implicado en CD y en regeneración de discos imaginales en *Drosophila*. Cbt es el ortólogo en este organismo de las proteínas TIEG de vertebrados, cuyo papel en la CH ha sido recientemente demostrado. El objetivo de estos estudios es descubrir los mecanismos de regulación implicados en el CD embrionario en *Drosophila* y, posteriormente, demostrar su papel en la CH en

vertebrados. Los resultados muestran que Cbt participa en la regulación de algunas rutas de señalización ya conocidas por su implicación en el CD en *Drosophila* y en la CH en vertebrados. Sin embargo, la identificación de nuevas rutas y genes no relacionados previamente ni con las proteínas TIEG ni con la CH en vertebrados, pone de manifiesto la relevancia de estos estudios para este proceso en humanos.



## Genómica traslacional

### IP: Dr. Rubén Artero

El objetivo del grupo es descubrir las herramientas de diagnóstico y tratamientos innovadores para enfermedades genéticas humanas. Para este fin, se hace uso de muestras humanas y modelos animales para comprender la base molecular de la enfermedad, para evaluar la actividad de los fármacos candidatos y para descubrir biomarcadores. También se trabaja en transferir conocimientos a *spin-off* o *start-ups*, como instrumentos adecuados para transformar el conocimiento biomédico en los productos o servicios para la sociedad. A continuación, se detallan las líneas generales de investigación.

- 1. La investigación en la distrofia miotónica.** La distrofia miotónica (DM) es una enfermedad multisistémica con manifestaciones en el músculo esquelético (miotonía), corazón (defectos de conducción, causando la muerte súbita) y el sistema nervioso central, entre otros. La DM es un trastorno neuromuscular de herencia dominante asociada con una expansión aberrante de la secuencia microsatélite CTG en la región 3' no traducida del gen DMPK. Característicamente, estas expansiones se transcriben pero no se traducen. Se han aislado proteínas de unión a CUG como proteínas similares a *Muscleblind* (*Muscleblind-like1* a 3). Es importante destacar que, la sobreexpresión proteínas *Muscleblind-like* rescata los fenotipos de enfermedad en modelos animales y celulares. En el laboratorio se están explorando una serie de enfoques para aliviar los síntomas de la DM. En primer lugar, se han desarrollado modelos de *Drosophila* para probar la actividad anti DM grandes librerías de compuestos. En segundo lugar, se está investigando la regulación de la transcripción y la traducción de *Muscleblind* para encontrar formas de impulsar la expresión endógena. En tercer lugar, se busca la causa raíz de arritmias cardíacas, que es una de las complicaciones más importantes de la DM. Por último, se trabaja activamente en el desarrollo de biomarcadores para seguir la progresión de la enfermedad y proporcionar una evidencia temprana de la eficacia en los ensayos clínicos de futuros fármacos.

- 2. Descubrimiento *in vivo* de fármacos para la atrofia muscular espinal.** La Atrofia Muscular Espinal (AME) es una enfermedad autosómica recesiva trastorno neurodegenerativo y una causa principal de mortalidad infantil. Las características clínicas incluyen la degeneración de las neuronas motoras alfa en la médula espinal, que conduce a debilidad muscular, atrofia y muerte. La SMA se origina en la mutación de la "Survival Motor Neuron-1" (SMN1). Aunque un gen altamente homólogo, SMN2, se retiene en la gran mayoría de pacientes con SMA, éste falla en la generación de niveles adecuados de proteína SMN debido a exclusión del exón 7 tras el corte y empalme (splicing) alternativo. En el laboratorio hemos desarrollado moscas *Drosophila* transgénicas para medir *in vivo* la inclusión del exón 7 de SMN2 humano y utilizarlas en los rastreos de descubrimiento de fármacos.
- 3. Descubrimiento de inhibidores de las interacciones proteína-proteína.** Las interacciones proteína-proteína (PPI) juegan un papel crucial en muchos procesos biológicos. PPIs anormales constituyen dianas terapéuticas principales para el desarrollo de medicamentos, por lo que es de gran interés en el desarrollo de métodos de identificación de inhibidores de estas interacciones. PPIs patógenos paradigmáticos son el aumento de la expresión de los receptores de heterodímeros ERBB2-ERBB3 y EGFR-ERBB2 como resultado de la sobreexpresión de ErbB2 en pacientes con cáncer de mama. Los IDH (inhibidores de la dimerización de ERBB2 (HER2)) constituyen una nueva familia de agentes terapéuticos cuyo miembro fundador es pertuzumab. Sin embargo, el complicado régimen de administración de este fármaco, los altos costes de producción, la resistencia adquirida y la incapacidad de atravesar la barrera hematoencefálica (que hace metástasis cerebral intratable), impulsan la identificación de IDH adicionales. En esta línea de investigación se propone la realización de rastreos de descubrimiento de pequeñas moléculas fármacos en un modelo de *Drosophila* humanizado que reproduzca el PPI diana acoplado a una señal indicadora (reporter). De este modo, la interacción física entre las proteínas humanas se lleva a cabo en el contexto de las complejas interacciones de células y tejidos que ocurren en un animal completo, mejorando las perspectivas para una mejor eficacia y una menor toxicidad.
- 4. Modelización de la distrofia de cinturas tipo 1F en *Drosophila*.** La distrofia muscular de cinturas 1F (LGMD1F) es una enfermedad genética con un patrón de herencia autosómico dominante. La causa de la enfermedad es una mutación puntual en el su codón de parada del gen TNPO3. Como resultado, los pacientes expresan una variante de TNPO3 más larga.

Esta TNPO3 mutante tiene alterada su localización subcelular lo que afecta a su funcionalidad como importina. Sin embargo, se desconocen los procesos que llevan a la atrofia muscular y no se dispone de un tratamiento para esta enfermedad. En el grupo, se ha desarrollado un modelo en *Drosophila* de LGMD1F que nos permite por un lado analizar las consecuencias de la expresión de TNPO3 mutante y por otro lado realizar rastreos de fármacos.

5. ***Drosophila* como modelo de enfermedades renales.** *Drosophila* realiza la filtración de hemolinfa a través de los nefrocitos, que son células con estructuras y funciones análogas, a los podocitos humanos. Además de la semejanza estructural, un número importante de las proteínas implicadas en las funciones de los nefrocitos tienen una alta homología con las proteínas que se expresan en los podocitos humanos. En este proyecto se está elucidando el papel biológico y las propiedades de los nefrocitos con el fin de establecer un modelo en *Drosophila* de enfermedades renales humanas.



## Neurobiología

### IP: Dr. Juan Nácher

El objetivo principal del grupo es la investigación de la plasticidad estructural del cerebro adulto. Se analiza este proceso a nivel de la reorganización sináptica, el remodelado de dendritas y espinas dendríticas y la producción/incorporación de nuevas neuronas, con una atención especial a las redes neuronales inhibitoras y al papel de las moléculas de adhesión celular. Están particularmente interesados en la participación de esta plasticidad en desórdenes psiquiátricos, en el síndrome de Down, la epilepsia y sus tratamientos. Las áreas de interés en el sistema nervioso central (SNC) son el hipocampo, la corteza prefrontal y la amígdala. Además, tienen una línea de investigación centrada en la circuitería del bulbo olfatorio. Para alcanzar nuestros objetivos usamos modelos animales de los desórdenes anteriormente descritos y material postmortem de pacientes. Usan varias líneas de ratones transgénicos que expresan proteínas fluorescentes en determinadas poblaciones neuronales para visualizar el remodelado estructural, tanto en tejido fijado como en tiempo real, usando cultivos organotípicos y ventanas craneales. El laboratorio tiene una relación intensa con la empresa *Neuropharmatest*, que utiliza modelos animales para el testado preclínico de moléculas con potencial terapéutico para el SNC. El laboratorio está integrado en CIBERSAM, INCLIVA y el microcluster *Tecnologías de información y control aplicadas a la patofisiología de la diabetes* del VLC Campus. Se desarrollan en el grupo las líneas que se detallan a continuación:

- 1. Plasticidad estructural de redes inhibitoras en el cerebro adulto, implicación en desórdenes psiquiátricos.** Se estudia el papel de moléculas de adhesión y de matriz extracelular en el remodelado neurítico y sináptico de interneuronas, así como la implicación de esta plasticidad en desórdenes psiquiátricos mediante el estudio de modelos animales y material *postmortem* de pacientes. Desarrollan también una línea centrada en explorar el impacto de las experiencias aversivas durante la adolescencia sobre esta plasticidad y la aparición de enfermedades mentales.
- 2. Neurobiología de las neuronas inmaduras, pero no generadas en la vida adulta, de la corteza cerebral.** Esta línea incluye el estudio del destino y la función de la población de neuronas inmaduras que reside en la capa II de la corteza cerebral, mediante el análisis comparado entre distintas especies de mamíferos, de la citoarquitectura del giro dentado e hipocampo y sus implicaciones en epilepsia, de la conectividad de las poblaciones de células excitadoras e inhibitoras, del control de la actividad del giro dentado por parte de las inervaciones subcorticales de septum y núcleos supramamilares y de las implicaciones de estos mecanismos en la generación de crisis epilépticas de lóbulo temporal.
- 3. Estudio de los circuitos neuronales del bulbo olfatorio en condiciones normales y patológicas.** La línea de investigación se centra en el análisis de la conectividad sináptica y extrasináptica de los circuitos neuronales que integran el bulbo olfatorio. Se estudian tanto los circuitos locales, integrados por las distintas poblaciones de interneuronas del bulbo olfatorio, como los circuitos de modulación subcortical que proyectan al bulbo olfatorio desde otras áreas cerebrales. También se pretende estudiar cómo se ve afectada la organización y la conectividad de todos estos circuitos en procesos patológicos como la enfermedad de Parkinson.
- 4. Alteraciones en el cerebro de ratones Ts65Dn, modelo de síndrome de Down.** El grupo estudia las alteraciones a nivel sináptico y celular en el modelo murino de síndrome de Down Ts65Dn. Una vez caracterizadas dichas alteraciones se ensayan tratamientos farmacológicos que puedan revertir los efectos de la trisomía sobre el desarrollo, conectividad y funcionalidad del sistema nervioso central.



## Neurobiología molecular

### IP: Dra. Isabel Fariñas

El grupo se inició en 1998 con tres profesores de biología celular y se dedica, desde entonces al estudio de las células madre (CM) en el ámbito de las investigaciones básicas y en terapia celular. En los años 2012 y 2017 se incorporaron al grupo, con líneas de investigación independientes, dos investigadoras del programa Ramón y Cajal que han aportado nuevas perspectivas a las investigaciones en este ámbito. Así, el grupo estudia la regulación del comportamiento de las CM neurales (CMN) que se encuentran en el cerebro adulto y durante el desarrollo embrionario utilizando modelos experimentales en ratón en los que poder identificar y evaluar mecanismos celulares y moleculares que puedan ser utilizados para la comprensión de las CM en contextos normales y patológicos y su manipulación con fines terapéuticos. Durante el desarrollo embrionario las CMN se encargan de la generación de los diferentes tipos celulares que poblarán los tejidos adultos. Estudios recientes muestran la existencia de diversidad en el conjunto de las CMN embrionarias. En el caso concreto de la neocorteza se conoce la existencia de progenitores destinados a producir precursores de CMN de cerebro adulto y de neuronas de proyección de capas altas. Ambos tipos de progenitores se especifican en edades embrionarias tempranas y permanecen quiescentes durante determinados periodos de tiempo. Sin embargo, los mecanismos moleculares que regulan su correcta especificación y diferente comportamiento proliferativo son actualmente desconocidos. Alteraciones en estos procesos podrían perturbar el equilibrio en la producción de los diferentes tipos celulares pudiendo relacionarse con desórdenes neurológicos. Por otro lado, la existencia de CM en el cerebro de mamíferos adultos ha abierto la posibilidad de desarrollar terapias de reemplazo celular basadas en la posible activación de estas poblaciones endógenas y recuperar así la pérdida neuronal que pueda suceder, por ejemplo, tras lesión traumática o isquémica o durante procesos neurodegenerativos. Para ello es necesario un conocimiento profundo de cómo se comportan estas células en su entorno natural y cuál es su potencial real. Estos mecanismos moleculares que subyacen la función normal de las NSCs podrían ser los equivalentes no patológicos de los procesos tumorales en el cerebro adulto. De hecho, se ha sugerido que los tumores cerebrales contienen una pequeña población de CM cancerosas con mecanismos de auto-renovación y supervivencia compartidos en muchos aspectos con las CM normales. Sin embargo, queda por determinar si las CM iniciadoras de tumor se originan a partir de las normales como consecuencia de cambios epigenéticos y/o por la re-diferenciación de células somáticas. A continuación, se detallan las líneas generales de investigación.

- 1. Regulación intrínseca del comportamiento de las CMN.** En esta línea se abordan aquellos mecanismos intrínsecos a las CMNs que determinan su comportamiento y que incluyen la participación de reguladores que determinan el estado/identidad quiescente y activado de las CMN, su modo de división, su mantenimiento a lo largo del tiempo o la expresión génica asociada al estado de CM de forma autónoma-celular.
- 2. Regulación del comportamiento de las CMN por el microambiente o nicho.** En esta línea el grupo estudia las interacciones de las CMN con su microambiente y con el medio sistémico analizando distintos elementos de su nicho, como son elementos vasculares y de control de la barrera sangre-cerebro, elementos sinápticos y neurotransmisores o el sistema inmune y sus efectores. En ambas líneas se combinan metodologías bioquímicas y celulares con análisis genéticos, neurohistológicos y de conducta.
- 3. Regulación epigenética e impronta genómica en el mantenimiento de las CMN.** En esta línea se estudia la regulación epigenética básica (centrada en la impronta genómica) en CMN bajo condiciones fisiológicas, y se aborda también la identificación de nuevos mecanismos epigenéticos que puedan modularse potencialmente durante las terapias de reactivación o en la formación de tumores. Para entender la base epigenética de la formación de tumores cerebrales, además se comparan los cambios a nivel de epigenoma durante la adquisición del estado pluripotente *in vitro* y tras la inducción de tumores *in vivo*. Además de las anteriores, en esta línea se utilizan metodologías de análisis de metilación del DNA y modificaciones de histonas en combinación de análisis de secuenciación masiva del genoma.
- 4. Especificación de las CMN durante el desarrollo embrionario y destino celular de su progenie.** Esta línea pretende estudiar el papel de las CMN en la generación de diversidad celular de la neocorteza mediante el esclarecimiento de los mecanismos moleculares implicados en la especificación de diferentes subpoblaciones de progenitores. Por otro lado, se pretende elucidar como alteraciones en su correcta especificación/producción se relacionan con estados patológicos. Utilizando cirugía intra-útero (electroporación en útero de DNA) se pueden marcar *in vivo* subpoblaciones de CMN implicadas en la producción de diferentes tipos celulares de la neocorteza. La combinación de estos experimentos con técnicas de separación celular y secuenciación masiva permite encontrar genes candidatos implicados en la especificación de dichas subpoblaciones. Así mismo usando la electroporación en útero (sobrexpresión, CRISPR, etc) y modelos transgénicos, en combinación con técnicas de histoquímica, se pueden evaluar *in vivo* las consecuencias de la alteración de la expresión de nuestros genes candidatos tanto a nivel de CMN como de su progenie.

5. El grupo forma parte de la RETIC de *Terapia Celular* y del CIBER en *Enfermedades Neurodegenerativas* y es grupo Prometeo de la Comunidad Valenciana.



## Farmacología Cardiovascular

### IP: Dra. Pilar D'Ocón

Las enfermedades cardiovasculares siguen siendo la primera causa de muerte en nuestro entorno y la investigación sobre los mecanismos que las generan, así como las posibilidades de actuación farmacológica para modular dichos mecanismos, constituyen líneas de investigación prioritarias a nivel nacional y europeo. Nuestro grupo se centra en dos patologías, hipertensión e insuficiencia cardiaca, y desarrolla una investigación traslacional dedicada a la identificación de nuevas dianas farmacológicas y moléculas activas en estas patologías, trabajando tanto en modelos animales como humanos. Además, desde un enfoque asistencial, su actividad también se dirige a la investigación en el uso racional del medicamento en el ámbito de la farmacia comunitaria, la farmacovigilancia, la salud pública, etc. La investigación del grupo se orienta a la identificación de los cambios que se producen en la hipertensión (HT) y la insuficiencia cardiaca (IC) a nivel de los mecanismos moleculares relacionados con la regulación adrenérgica (a través de receptores alfa1 o beta) del corazón y los vasos, y su interrelación con la vía del óxido nítrico (NO). Con esta orientación, se analiza también el papel de la neurotrofina-3, reguladora del crecimiento neuronal durante el desarrollo embrionario, en el sistema cardiovascular adulto. Todo ello con el fin de encontrar nuevas dianas farmacológicas para, a través de su regulación, normalizar la función cardiovascular alterada. El conocimiento de nuevas dianas permitirá también el ensayo de moléculas activas sobre ellas como posibles herramientas terapéuticas. Así, y dentro de un marco de investigación traslacional, se desarrollan las líneas que se describen a continuación.

1. **Estudios sobre patología cardiovascular.** Caracterización de las vías mediadas por adrenoceptores alfa1 y beta como posibles dianas farmacológicas en patología cardiovascular y relación entre la vía del óxido nítrico (NO) y las vías de transducción adrenérgicas. También se pretende la identificación de biomarcadores humanos en patologías cardiovasculares.
2. **Implicación de la neurotrofina-3 (NT-3) en el sistema cardiovascular y sus patologías.** Caracterización de la vía de la neurotrofina-3 como nueva diana farmacológica en modelos animales de patología cardiovascular y relación entre la vía del NO y las vías de transducción

adrenérgicas o mediadas por el receptor TrkC. También se persigue la caracterización del proceso angiogénico en vasos humanos/murinos y su regulación a través de adrenoceptores, NT-3 y NO y las consecuencias de la hipoxia/isquemia en estas vías.

Para desarrollar estas líneas, se han establecido colaboraciones, consolidadas en proyectos a nivel nacional e internacional, con grupos de investigadores integrados en otras universidades, empresas privadas o en el CSIC, y con grupos clínicos del Hospital La Fe, el Hospital Arnau de Vilanova, el Hospital de La Ribera-Alzira y con el Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA.

## 4.2. LISTADO DE PERSONAL DE BIOTECMED

### 4.2.1. PROGRAMA DE BIOTECNOLOGÍA Y METABOLISMO VEGETAL



#### Biotecnología en especies forestales y aromáticas

- Dra. Isabel Arrillaga (titular de universidad, Departamento de Biología Vegetal).
- Dr. Juan Segura (catedrático de universidad, Departamento de Biología Vegetal).
- Dra. Isabel Mendoza (investigadora postdoctoral colaboradora).
- M<sup>a</sup> Ángeles Morcillo (investigadora predoctoral FPI).
- Alberto Guillén (investigador predoctoral, programa Atracció de talent-UV).
- María Cano (investigadora predoctoral, programa Atracció de talent-UV).
- Alex Alborch (personal técnico de investigación programa Garantía Juvenil).



#### Homeostasis de metales en plantas superiores

- Dra. Lola Peñarrubia (catedrática de universidad, Departamento de Bioquímica y Biología Molecular).
- Ángela Carrió (investigadora postdoctoral contratada).
- Amparo Andrés (personal técnico de investigación).



#### Metabolismo primario e ingeniería metabólica vegetal

- Dr. Roc Ros (catedrático de universidad, Departamento de Biología Vegetal).
- Dr. Armand Anoman (investigador postdoctoral contratado).
- Dra. Sara Rosa (investigadora postdoctoral contratada).
- Rubén Casatejada Anchel (becario FPI).



### Biotecnología del desarrollo y de la respuesta de plantas y cultivos al estrés ambiental

- Dr. Pedro Carrasco (titular de universidad, Departamento de Bioquímica y Biología Molecular).
- Dr. Francisco Marco (profesor ayudante doctor, Departamento de Biología Vegetal).

#### 4.2.2. PROGRAMA DE PROTEÍNAS EN BIOTECNOLOGÍA



### Tráfico de proteínas

- Dr. Fernando Aniento (catedrático de universidad, Departamento de Bioquímica y Biología Molecular).
- Dra. M. Jesús Marcote (titular de universidad, Departamento de Bioquímica y Biología Molecular).
- Cesar Bernat (investigador predoctoral FPU).
- Judit Sánchez Simarro (investigadora predoctoral FPU).



### Proteínas de membrana

- Dr. Ismael Mingarro (catedrático de universidad, Departamento de Bioquímica y Biología Molecular).
- Dra. Concepción Abad (catedrática de universidad, Departamento de Bioquímica y Biología Molecular).
- Dr. Manuel Sánchez (profesor contratado doctor interino, Departamento de Bioquímica y Biología Molecular).
- Dra. Patricia Casino (investigadora Ramón y Cajal)
- Dr. Luis Martínez (profesor ayudante doctor, Departamento de Bioquímica y Biología Molecular).
- Dra. M. Jesús García (profesora asociada, Departamento de Bioquímica y Biología Molecular).
- Dra. Laura Cantero (investigadora postdoctoral contratada).
- Natalia Vera (investigadora predoctoral programa Prometeo Generalitat Valenciana).
- Brayan Grau Argente (investigador predoctoral, programa Atracció de Talent, UV).
- Gerard Duart (investigador predoctoral VALi+d Generalitat Valenciana).
- Juanjo Huesa Martínez (investigador predoctoral contratado).



### Proteínas de la matriz extracelular

- Dra. Mercedes Costell (titular de universidad, Departamento de Bioquímica y Biología Molecular).
- Irene Gimeno LLuch (investigadora predoctoral contratada).
- Olga Villarroya Campos (investigadora predoctoral VALi+d Generalitat Valenciana).
- María Benito Jardón (investigadora predoctoral VALi+d Generalitat Valenciana).

#### 4.2.3. PROGRAMA DE BIOMEDICINA CON LEVADURAS MODELO



### Genómica funcional de levaduras

- Dr. José Enrique Pérez (catedrático de universidad, Departamento de Bioquímica y Biología Molecular).
- Dra. Paula Alepuz (titular de universidad, Departamento de Bioquímica y Biología Molecular).
- Dr. José García (titular de universidad, Departamento de Genética).
- Dr. Vicente Tordera (catedrático de universidad, Departamento de Bioquímica y Biología Molecular).
- Dra. Adriana Mena (investigadora postdoctoral contratada).
- Dra. Micaela Molina Navarro (ayudante doctor, Departamento de Biología Celular, Biología Funcional y Antropología Física).
- María Encarna Pérez (investigadora predoctoral FPI).
- Antonio Jordán Pla (investigador postdoctoral contratado).



### Regulación del ciclo celular en eucariotas

- Dr. Juan Carlos Igual (titular de universidad, Departamento de Bioquímica y Biología Molecular).
- Dra. M. Carmen Bañó (titular de universidad, Departamento de Bioquímica y Biología Molecular).
- Dra. Inmaculada Quilis (investigadora postdoctoral contratada).
- Dra. Mercè Gomar-Alba (investigadora postdoctoral contratada).
- Ester Méndez (investigadora predoctoral programa VALi+d Generalitat Valenciana).

- Faatiemah Higgins (investigadora predoctoral programa Santiago Grisolí Generalitat Valenciana).
- Sara Saiz Baggetto (investigadora predoctoral programa FPU).
- Miquel Marí (personal técnico de investigación programa Garantía Juvenil) (*compartido con Neurobiología Molecular*).



### Immunología de las infecciones fúngicas

- Dra. M. Luisa Gil (catedrática de universidad, Departamento de Microbiología y Ecología).
- Dr. Daniel Gozalbo (catedrático de universidad, Departamento de Microbiología y Ecología).
- Alba Martínez (investigadora predoctoral programa Atracció de talent-UV).

#### 4.5.4. PROGRAMA DE BIOTECNOLOGÍA DE MICROORGANISMOS EN AGROALIMENTACIÓN



### Control biotecnológico de plagas

- Dr. Juan Ferré (catedrático de universidad, Departamento de Genética).
- Dr. Baltasar Escriche (titular de universidad, Departamento de Genética).
- Dr. Salvador Herrero (titular de universidad, Departamento de Genética).
- Dr. Joel González (investigador Ramón y Cajal, Departamento de Genética).
- Dra. Yolanda Bel (investigadora postdoctoral contratada).
- Dra. Patricia Hernández (investigadora postdoctoral contratada).
- Dra. Carmen Sara Hernández (investigadora postdoctoral contratada).
- Joaquín Gomis Cebolla (investigador predoctoral FPI).
- Luis Benavent (investigador predoctoral FPI).
- Anabel Millán (investigadora predoctoral contratada).
- María Martínez Solís (investigadora predoctoral contratada).
- Ángel Llopis (investigador predoctoral FPI).
- Daniel Pinos Pastor (investigador predoctoral FPU).

- Ascensión Andrés Garrido (investigadora predoctoral FPI).
- Ada Frattini Llorens (investigadora predoctoral FPU).
- Burçu Sahin (investigadora predoctoral becada por el Ministerio de Ciencia de Turquía)
- Yudong Quan (investigador predoctoral)
- V. Salomé Pazmino Ibarra (investigadora predoctoral. Compartida Rafael Sanjuan, I2SysBio)
- Silvia Ramos Ortiz (personal técnico de investigación contratada).
- Rosa M. González (personal técnico de investigación programa Prometeo Generalitat Valenciana).
- Óscar Marín (personal técnico de investigación programa Garantía Juvenil).



### Microbiología y biotecnología enológicas

- Dr. Sergi Ferrer (catedrático de universidad, Departamento de Microbiología y Ecología).
- Dra. Isabel Pardo (catedrática de universidad, Departamento de Microbiología y Ecología).
- Sara Callejón (investigadora predoctoral contratada).
- Lucía Polo (investigadora predoctoral contratada).
- Verónica Soares (investigadora predoctoral contratada).
- Lorena Andrés (personal técnico de investigación programa Garantía Juvenil).
- Isidoro Olmeda (personal técnico de laboratorio).



### Patógenos en acuicultura

- Dra. Carmen Amaro (catedrática de universidad, Departamento de Microbiología y Ecología).
- Dra. Belén Fouz (profesora contratada doctor, Departamento de Microbiología y Ecología).
- Dra. Amparo Llorens (investigadora postdoctoral contratada).
- Dra. Eva Sanjuán (investigadora postdoctoral contratada).
- Dra. Celia Murciano (investigadora postdoctoral Juan de la Cierva).
- Miguel Carda (investigador predoctoral FPI).
- Carla Hernández (investigadora predoctoral FPI).

- Francisco Xavier Silva (investigador predoctoral CONACyT).
- Elisabeth Terrado (personal técnico de investigación programa Garantía Juvenil).
- Duarte Liz (personal técnico de investigación programa Garantía Juvenil).

### 3.1.6. PROGRAMA DE BIOLOGÍA CELULAR Y MOLECULAR EN BIOMEDICINA



#### Genética molecular del desarrollo y modelos biomédicos

- Dra. Nuria Paricio (titular de universidad, Departamento de Genética).
- Dra. Verónica Muñoz (investigadora postdoctoral contratada).
- Cristina Solana Manrique (investigadora predoctoral).
- Francisco José Sanz López (investigador predoctoral).



#### Genómica traslacional

- Dr. Rubén Artero (titular de universidad, Departamento de Genética).
- Dr. Manuel Pérez (catedrático de universidad, Departamento de Genética).
- Dra. Beatriz Llamusí (investigadora postdoctoral contratada).
- Dra. Ariadna Bargiela (investigadora postdoctoral contratada).
- Dr. Juan M. Fernández (investigador postdoctoral contratado).
- Estefanía Cerro (investigadora predoctoral FPI).
- Mouli Chakraborty (investigadora predoctoral programa Santiago Grisolía).
- Anna S. Rapisarda (investigadora predoctoral).
- Piotr T. Konieczny (investigador predoctoral).
- Estela Selma Soriano (investigadora predoctoral INCLIVA).
- Maria Sabater (investigadora predoctoral contratada).
- Sarah Overby (investigadora predoctoral contratada: programa Santiago Grisolía)



## Neurobiología

- Dr. Juan Nàcher (catedrático de universidad, Departamento de Biología Celular, Biología Funcional y Antropología Física).
- Dr. José M. Blasco (titular de universidad, Departamento de Biología Celular, Biología Funcional y Antropología Física).
- Dr. Carlos Crespo (titular de universidad, Departamento de Biología Celular, Biología Funcional y Antropología Física).
- Dr. Emilio Varea (titular de universidad, Departamento de Biología Celular, Biología Funcional y Antropología Física).
- Héctor Carceller investigadora predoctoral FPU).
- Yasmina Curto (investigadora predoctoral FPU).
- Simona Coviello (investigadora predoctoral Santiago Grisolia).
- Clara Bueno Fernández (investigadora predoctoral (VALI+D)
- Ramón Guirado (investigador postdoctoral Juan de la Cierva)



## Neurobiología molecular

- Dra. Isabel Fariñas (catedrática de universidad, Departamento de Biología Celular, Biología Funcional y Antropología Física).
- Dr. Francisco Pérez (titular de universidad, Departamento de Biología Celular, Biología Funcional y Antropología Física).
- Dra. Martina Kirstein (titular de universidad, Departamento de Biología Celular, Biología Funcional y Antropología Física).
- Dr. José M. Morante (profesor ayudante doctor, Departamento de Biología Celular, Biología Funcional y Antropología Física).
- Dra. Sacri Rodríguez Ferrón (Investigadora post-Ramón y Cajal, Departamento de Biología Celular, Biología Funcional y Antropología Física).
- Dra. Cristina Gil (Investigadora Ramón y Cajal, Departamento de Biología Celular, Biología Funcional y Antropología Física).
- Dra. Ana M. Pérez (investigadora postdoctoral contratada).

- Dra. M. Salomé Piquer (investigadora postdoctoral contratada).
- Dr. Germán Belenguer (investigador postdoctoral contratado).
- Ana Domingo (investigadora predoctoral FPU).
- Laura Blasco (investigadora predoctoral FPU).
- Raquel Montalbán (investigadora predoctoral FPI).
- Pau Carrillo (investigador predoctoral FPI).
- Anna Lozano (investigadora predoctoral VALI+D).
- Pere Duart (investigadora predoctoral contratado).
- Elba Barberá (personal técnico de investigación).
- Fabrice C. Durupt (personal técnico de investigación).
- M. José Palop (personal técnico de investigación).
- Cristina Andrés (personal técnico de investigación, programa APOTIP).
- Miquel Marí (personal técnico de investigación programa Garantía Juvenil) (*compartido con Regulación del ciclo celular*).



### Farmacología Cardiovascular

- Dra. Pilar D'Ocon (catedrática de universidad, Departamento de Farmacología).
- Dra. M. Dolores Ivorra (catedrática de universidad, Departamento de Farmacología).
- Dra. M. Antonia Noguera (titular de universidad, Departamento de Farmacología).
- Fermí J. Montó (investigador postdoctoral).
- Paloma Guillen Llobat (investigadora postdoctoral).
- Andrea M. Zambrano (investigadora predoctoral programa Santiago Grisolia Generalitat Valenciana).
- María Bové Játiva (investigadora predoctoral).

### 4.3. LISTADO DE PUBLICACIONES DE LOS ÚLTIMOS CINCO AÑOS (2013-2017)

#### 2017

Alarcón-Arís D, Recasens A, Galofré M, Carballo-Carbajal I, Zacchi N, Ruiz-Bronchal E, Pavia-Collado R, Chica R, Ferrés-Coy A, Santos M, Revilla R, Montefeltro A, Fariñas I, Artigas F, Vila M, Bortolozzi A. (2017). Selective  $\alpha$ -Synuclein Knockdown in Monoamine Neurons by Intranasal Oligonucleotide Delivery: Potential Therapy for Parkinson's Disease. *Molecular Therapy* 2017 Nov 29. pii:S1525-0016(17)30574-9.

Andrés-Bordería, A.; Andrés, F.; Garcia-Molina, A.; Perea-García, A.; Domingo, C.; Puig S.; Peñarrubia, L (2017). Copper and ectopic expression of the Arabidopsis transport protein COPT1 alter iron homeostasis in rice (*Oryza sativa* L.) *Plant Mol. Biol.* 95:17-32.

Andreu-Fernández V, Sancho M, Genovés A, Lucendo E, Todt F, Lauterwasser J, Funk K, Jahreis G, Pérez-Payá E, Mingarro I, Edlich F, Orzáez M. (2017). Bax transmembrane domain interacts with prosurvival Bcl-2 proteins in biological membranes\*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 114(2):310-5

\* Selected as "Paper of the Month" Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular

Arce C, Vicente D, Segura, V, Flacco N, Montó F, Almena, L, Agüero J, Rueda J, Jiménez-Altayó F, Vila E, Noguera MA, D'Ocon P, Ivorra MD (2017). Activation of  $\alpha$ 1A -adrenoceptors desensitizes the rat aorta response to phenylephrine through a neuronal NOS pathway, a mechanism lost with ageing. *Br J Pharmacol.* 174(13):2015-2030.

Bañó-Polo M, Martínez-Garay CA, Grau B, Martínez-Gil L, Mingarro I (2017). Membrane insertion and topology of the translocon-associated protein (TRAP) gamma subunit. *Biochim. Biophys. Acta.- Biomembranes* 1859(5):903-909

Bel Y, Banyuls N, Chakroun M, Escriche B, Ferré J (2017). Insights into the structure of the Vip3Aa insecticidal protein by protease digestion analysis. *Toxins (Basel)* 9: 13 doi: 103390/toxins9040131.

Bel Y, Sheets JJ, Tan SY, Narva KE, Escriche B (2017). Toxicity and binding studies of *Bacillus thuringiensis* Cry1Ac, Cry1F, Cry1C, and Cry2A proteins in the soybean pests *Anticarsia gemmatilis* and *Chrysodeixis (Pseudoplusia) includens*. *App. Environ. Microbiol.* 83: 11.

Benet, M.; Miguel, A.; Carrasco, F.; Li, T.; Planells, J.; Alepuz, P.; Tordera, V.; Pérez-Ortín, J.E. (2017). Modulation of protein synthesis and degradation maintains proteostasis during yeast growth at different temperatures. *Biochim. Biophys. Acta Gene Reg. Mech.* 1860:794–802.

Benito-Jardón, M.; Klapproth, S.; Gimeno-LLuch, I.; Petzold, T.; Bharadwaj, M.; Müller, D.J.; Zuchriegel, G.; Reichel, C.A.; Costell, M. (2017). The fibronectin synergy site re-enforces cell adhesion and mediates a crosstalk between integrin classes. *eLife* 6: e22264.

Berbegal C, Benavent-Gil Y, Navascués E, Calvo A, Albors C, Pardo I, Ferrer S (2017). Lowering histamine formation in a red Ribera del Duero wine (Spain) by using an indigenous *O. oeni* strain as a malolactic starter. *Internat. J. Food Microbiol.* 244:11-18.

- Berbegal C, Garofalo C, Russo P, Pati S, Capozzi V, Spano G (2017). Use of autochthonous yeasts and bacteria in order to control *Brettanomyces bruxellensis* in wine. **Fermentation** 3:65
- Berbegal C, Spano G, Tristezza M, Grieco F, Capozzi V (2017). Microbial resources and innovation in the wine production sector. **South African J. Enol. Viticult.** 38:156-166.
- Boronat S, Domènech A, Carmona M, García-Santamarina S, Bañó MC, Ayté J, Hidalgo E (2017). Lack of a peroxiredoxin suppresses the lethality of cells devoid of electron donors by channelling electrons to oxidized ribonucleotide reductase. **PLoS Genet.** 13(6):e1006858 (pg. 1-21).
- Brock CM, Bañó-Polo M, García-Murria MJ, Mingarro I, Esteve-Gasent M. (2017). Characterization of inner membrane protein BB0173 from *Borrelia burgdorferi*. **BMC Microbiology** 17(1):219
- Callejón S, Sendra R, Ferrer S, Pardo I (2017). Recombinant laccase from *Pediococcus acidilactici* CECT 5930 with ability to degrade tyramine. **PLOS ONE** 12:e0186019.
- Calpena E, López Del Amo V, Chakraborty M, Llamusi B, Artero R, Espinós C, Galindo MI. (2017). The *Drosophila* junctophilin gene is functionally equivalent to its four mammalian counterparts and is a modifier of a Huntingtin poly-Q expansion and the Notch pathway. **Dis Model Mech.** pii: dmm.029082.
- Carballo A, Murillo R, Jakubowska A, Herrero S, Williams T, Caballero P. 2017. Co-infection with iflaviruses influences the insecticidal properties of *Spodoptera exigua* multiple nucleopolyhedrovirus occlusion bodies: Implications for the production and biosecurity of baculovirus insecticides. **PLoS One** 12(5): e0177301.
- Carda-Diéguez M, Ghai R, Rodríguez-Valera F, Amaro C (2017). Wild eel microbiome reveals that skin mucus of fish could be a natural niche for aquatic mucosal pathogen evolution. **Microbiome** 21;5(1):162. doi: 0.1186/s40168-017-0376-1.
- Casino, P.; Miguel-Romero L.; Huesa J.; García P.; García-Del Portillo F.; Marina A. (2017). Conformational dynamism for DNA interaction in the Salmonella RcsB response regulator. **Nucleic Acids Res.** 46:456-472.
- Castillo-Gómez E, Pérez-Rando M, Bellés M, Gilabert-Juan J, Llorens JV, Carceller H, Bueno-Fernández C, García-Mompó C, Ripoll-Martínez B, Curto Y, Sebastiá-Ortega N, Moltó MD, Sanjuan J, Nacher J. Early Social Isolation Stress and Perinatal NMDA Receptor Antagonist Treatment Induce Changes in the Structure and Neurochemistry of Inhibitory Neurons of the Adult Amygdala and Prefrontal Cortex. **eNeuro.** 2017 May 1;4(2).
- Cerro-Herreros E, Chakraborty M, Pérez-Alonso M, Artero R, Llamusi B. (2017). Expanded CCUG repeat RNA expression in *Drosophila* heart and muscle trigger Myotonic Dystrophy type 1-like phenotypes and activate autophagocytosis genes. **Sci Rep.** 7(1):2843.
- Chakroun M, Sellami S, Ferré J, Tounsi S, Rouis S (2017). *Ephestia kuehniella* tolerance to *Bacillus thuringiensis* Cry1Aa is associated with reduced oligomer formation. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 482: 808-8013.
- Chirivella L, Kirstein M, Ferrón SR, Domingo-Muelas A, Durupt FC, Acosta-Umanzor C, Cano-Jaimez M, Pérez-Sánchez F, Barbacid M, Ortega S, Burks DJ, Fariñas I. (2017). Cyclin-Dependent Kinase 4

Regulates Adult Neural Stem Cell Proliferation and Differentiation in Response to Insulin. **Stem Cells** 35: 2403-16.

Cruz-Pio LE, Poveda M, Alberto MR, Ferrer S, Pardo I (2017). Exploring the biodiversity of two groups of *Oenococcus oeni* isolated from grape musts and wines: Are they equally diverse? **System. Appl. Microbiol.** 40:1-10.

Djenane Z, Nateche F, Amziane M, Gomis-Cebolla J, El-Aichar F, Khorf H, Ferré J (2017). Assessment of the antimicrobial activity and the entomocidal potential of *Bacillus thuringiensis* isolates from Algeria. **Toxins (Basel)** 9: 19 pages doi: 103390/toxins9040139.

Ferré J, Escriche B (2017). The insecticidal bacterial toxins in modern agriculture. **Toxins (Basel)** 9, 4 pages, doi: 103390/toxins9120396.

Flores-Tornero M, Anoman AD, Rosa-Téllez S, Toujani W, Weber AP, Eisenhut M, Kurz S, Fernie AR, Muñoz-Bertomeu J, Ros R (2017). Overexpression of the Triose Phosphate Translocator TPT complements the abnormal metabolism and development of plastidial glycolytic glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase mutants. **Plant Journal** 89: 1146- 1158.

Gasmi L, Ferré J, Herrero S (2017). High bacterial agglutination activity in a single-CRD C-type lectin from *Spodoptera exigua* (Lepidoptera: Noctuidae). **Biosensors** 7: 12-21.

Gasmi L, Jakubowska A, Ferré J, Ogliastro M, Herrero S (2017). Characterization of two groups of *Spodoptera exigua* Hübner (Lepidoptera: Noctuidae) C-type lectins and insights into their role in defense against the densovirus JcDV. **Arch. Insect Biochem. Physiol.** 12. doi: 10.1002/arch.21432.

Gimeno-Ferrer F, Pastor-Cantizano N, Bernat-Silvestre C, Selvi-Martínez P, Vera-Sirera F, Gao C, Perez-Amador MA, Jiang L, Aniento F, Marcote MJ (2017).  $\alpha$ 2-COP is involved in early secretory traffic in Arabidopsis and is required for plant growth. **J. Exp. Botany** 68:391-401.

Gomar-Alba M, Méndez E, Quilis I., Bañó MC, Igual, JC (2017). Whi7 is an unstable cell-cycle repressor of the Start transcriptional program **Nature Comm.** 8:329 (pg. 1-13).

Gómez-Herreros, F.; Margaritis, T.; Rodríguez-Galán, O.; Pelechano, V.; Begley, V.; Millán-Zambrano, G.; Morillo-Huesca, M.; Muñoz-Centeno, M.C.; Pérez-Ortín, J.E.; de la Cruz, J.; Holstege, F.C.P.; Chávez, S. (2017). The ribosome assembly gene network is controlled by the feedback regulation of transcription elongation. **Nucleic Acids Res.** 45: 9302-9318.

Gomis-Cebolla J, Ruiz de Escudero I, Vera-Velasco NM, Hernández-Martínez P, Hernández-Rodríguez CS, Ceballos T, Palma L, Escriche B, Caballero P, Ferré J (2017). Insecticidal spectrum and mode of action of the *Bacillus thuringiensis* Vip3Ca insecticidal protein. **J. Invertebr. Pathol.** 142: 60-67.

González ÀL, Konieczny P, Llamusi B, Delgado-Pinar E, Borrell JI, Teixidó J, García-España E, Pérez-Alonso M, Estrada-Tejedor R, Artero R. (2017). In silico discovery of substituted pyrido[2,3-d]pyrimidines and pentamidine-like compounds with biological activity in myotonic dystrophy models. **PLoS One.** 12(6):e0178931.

Gouin A, Bretaudeau A, Nam K, Gimenez S, Aury JM, Duvic B, Hilliou F, Durand N, Montagné N, Darboux I, et al. 2017. Two genomes of highly polyphagous lepidopteran pests (*Spodoptera frugiperda*, Noctuidae) with different host-plant ranges. **Sci. Rep.** 7(1).

Gozalbo D, Murciano C, Gil ML (2017) Immune response to *Candida albicans* infection. **Module in Life Science**, Elsevier. ISBN: 978-0-12-809633-8, <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-809633-8.12075-8>.

Grau B, Javanainen M, García-Murria MJ, Kulig W, Vattulainen I, Mingarro I, Martínez-Gil L. (2017). The role of hydrophobic matching on transmembrane helix packing in cells. **Cell Stress** 1(2):1-17

Gutiérrez, G.; Millán-Zambrano, G.; Medina, D.A.; Jordán-Pla, A.; Pérez-Ortín, J.E.; Peñate, X.; Chávez, S. (2017). Subtracting the sequence bias from partially digested MNase-seq data reveals a general contribution of TFIIIS to nucleosome dynamics. **Epigenetics & Chromatin** 10:58.

Hernández-Martínez P, Gomis-Cebolla J, Ferré J, Escrache B (2017). Changes in gene expression and apoptotic response in *Spodoptera exigua* larvae exposed to sublethal concentrations of Vip3 insecticidal proteins. **Sci. Rep.** 7, Artl. No. 16245, 12 pages.

Hernández-Martínez P, Vera-Velasco NM, Escrache B. (2016). Unshared binding sites for *Bacillus thuringiensis* Cry3Aa and Cry3Ca proteins in the weevil *Cylas puncticollis* (Brentidae). **Toxicon** 122: 50 – 53.

Konieczny P, Selma-Soriano E, Rapisarda AS, Fernandez-Costa JM, Perez-Alonso M, Artero R. (2017). Myotonic dystrophy: candidate small molecule therapeutics. **Drug Discov Today.** 22(11):1740-1748.

Krueger S, Benstein RM, Wulfert S, Anoman AD, Flores-Tornero M, Ros R (2017). Studying the function of the phosphorylated pathway of serine biosynthesis in *Arabidopsis thaliana*. *Methods in Molecular Biology* 1653. Pp: 227-242. Editado por Fernie A.R., Bauwe, H., y Weber A.P.M (Springer Science + Business Media LLC, New York). ISBN: 978-1-4939-7224-1; 978-1-4939-7225—8 (eBook). USA.

Lin, W.; Izu, Y.; Smriti, A.; Kawasaki, M.; Pawaputanon, C.; Böttcher, R.T.; Costell, M.; Moriyama, K.; Noda, M.; Ezura, Y. (2017). Profilin1 is expressed in osteocytes and regulates cell shape and migration. **J. Cell. Physiol.** 233:259–268.

Lissek T, Adams M, Adelman J, Ahissar E, Akaaboune M, Akil H, al'Absi M, Arain F, Arango-Lasprilla JC, Atasoy D, Avila J, Badawi A, Bading H, Baig AM, Baleriola J, Belmonte C, Bertocchi I, Betz H, Blakemore C, Blanke O, Boehm-Sturm P, Bonhoeffer T, Bonifazi P, Brose N, Campolongo P, Celikel T, Chang CC, Chang TY, Citri A, Cline HT, Cortes JM, Cullen K, Dean K, Delgado-Garcia JM, Desroches M, Disterhoff JF, Dowling JE, Draguhn A, El-Khamisy SF, El Manira A, Enam SA, Encinas JM, Erramuzpe A, Esteban JA, Fariñas I, Fischer E, Fukunaga I, Gabilondo I, Ganten D, Gidon A, Gomez-Esteban JC, Greengard P, Grinevich V, Gruart A, Guillemin R, Hariri AR, Hassan B, Häusser M, Hayashi Y, Hussain NK, Jabbar AA, Jaber M, Jahn R, Janahi EM, Kabbaj M, Kettenmann H, Kindt M, Knafo S, Köhr G, Komai S, Krugers H, Kuhn B, Ghazal NL, Larkum ME, London M, Lutz B, Matute C, Martinez-Millan L, Maroun M, McGaugh J, Moustafa AA, Nasim A, Nave KA, Neher E, Nikolic K, Outeiro T, Palmer LM, Penagarikano O, Perez-Otano I, Pfaff DW, Poucet B, Rahman AU, Ramos-Cabrer P, Rashidy-Pour A, Roberts RJ, Rodrigues S, Sanes JR, Schaefer AT, Segal M, Segev I, Shafqat S, Siddiqui NA, Soreq H, Soriano-García E, Spanagel R, Sprengel R, Stuart G, Südhof TC, Tønnesen J, Treviño M, Uthman BM, Venter JC, Verkhatsky A, Weiss C, Wiesel TN, Yaksi E, Yizhar O, Young LJ, Young P, Zawia NH, Zugaza JL, Hasan MT. (2017). Building Bridges through Science. **Neuron** 96(4):730-735.

Llopis-Giménez A, Gonzalez R, Millán-Leiva A, Catalá M, Llacer E, Urbaneja A, Herrero S. 2017. Novel RNA viruses producing simultaneous covert infections in *Ceratitis capitata*. Correlations between viral titers and host fitness, and implications for SIT programs. **J. Invertebr. Pathol.** 143: 50-60.

Lozano-Ureña A, Montalbán-Loro R, Ferguson-Smith AC, Ferrón SR. Genomic Imprinting and the Regulation of Postnatal Neurogenesis. **Brain Plasticity.** 3: 89-98.

Lucio O, Pardo I, Heras JM, Krieger-Weber S, Ferrer S (2017). Use of starter cultures of *Lactobacillus* to induce malolactic fermentation in wine. **Australian J. Grape and Wine Res.** 23:15-21.

Martínez A, Bono C, Megías J, Yáñez A, Gozalbo D, Gil ML (2017) PRR signaling during *in vitro* macrophage differentiation from progenitors modulates their subsequent response to inflammatory stimuli. **Eur. Cytokine Netw.** 28:102-110.

Martinez-Gil L, Vera-Velasco NM, Mingarro I. (2017) Exploring the Human-Nipah virus protein-protein interactions. **J. Virol.** 91(23):1-17

Martínez-Solís M, Jakubowska AK, Herrero S. 2017. Expression of the *lef5* gene from *Spodoptera exigua* multiple nucleopolyhedrovirus contributes to the baculovirus stability in cell culture. **Appl. Microbiol. Biotechnol.** 101(20): 7579-7588.

Mena, A.; Medina, D.A; García-Martínez, J.; Begley, V.; Singh, A.; Chávez, S.; Muñoz-Centeno, M.C.; Pérez-Ortín, J.E. (2017) Asymmetric cell division requires specific mechanisms for adjusting global transcription. **Nucleic Acids Res.** 45: 12401-12412.

Mendes-Ferreira, A.; García-Martínez, J.; Del Olmo; Pérez-Ortín, J.E. (2017). Functional genomics in wine yeast: DNA Arrays and Next Generation Sequencing. En *Biology of Microorganisms on Grapes in Must and Wine*. H. Koenig, G. Uden y J. Froehlich (eds.). Springer. ISBN 978-3-319-60020-8.

Mendoza-Poudereux, I.; Kutzner, E.; Huber, C.; Segura, I.; Arrillaga, I.; Wolfgang Eisenreich, W. (2017). Dynamics of monoterpene formation in spike lavender plants. **Metabolites** 7: 65 doi:10.3390/metabo7040065.

Miguel-Romero L.; Casino P.; Landete J.M.; Monedero V., Zúñiga M., Marina A. (2017). The malate sensing two-component system MaeKR is a non-canonical class of sensory complex for C4-dicarboxylates. **Sci. Rep.** 7(1):2708.

Moulisová, V.; Gonzalez-García, C.; Cantini, M.; Rodrigo-Navarro, A.; Weaver, J.; Costell, M.; Serra, R.S.I.; Dalby, M.J.; García, A.J.; Salmerón-Sánchez, M. (2017). Engineered microenvironments for synergistic VEGF - Integrin signalling during vascularization. **Biomaterials** 126:61–74.

Mulet M, Blasco-Ibáñez JM, Crespo C, Nácher J, Varea E (2017). Early increased density of cyclooxygenase-2 (COX-2) immunoreactive neurons in Down syndrome. **Folia Neuropathol.** 55(2):154-160.

Muñoz-Soriano V, Domingo-Muelas A, Li T, Gamero E, Bizy A, Fariñas I, Alepuz P, Paricio N. (2017). Evolutionary conserved role of eukaryotic translation factor eIF5A in the regulation of actin-nucleating formins. **Sci. Rep.** 7:9580 (2017).

- Murciano C, Lee CT, Fernández-Bravo A, Hsieh TH, Fouz B, Hor LI, Amaro C (2017). Front Cell Infect Microbiol. MARTX Toxin in the Zoonotic Serovar of *Vibrio vulnificus* Triggers an Early Cytokine Storm in Mice. **Front. Cell Infect. Microbiol.** 20 (7): 332. doi: 10.3389/fcimb.2017.00332.
- Oliver E, Montó F, Rovira E, Valldecabres C, Muedra V, D'Ocon P (2017). Changes in the expression of  $\alpha$ 1B-adrenoceptor in peripheral mononuclear cells correlates with blood pressure and plasmatic homocysteine. **Biomed. Pharmacother.** 88:721-727.
- Pastor-Cantizano N, Bernat-Silvestre C, Marcote MJ, Aniento F (2017). Loss of Arabidopsis p24 function affects ERD2 trafficking and Golgi structure, and activates the unfolded protein response. **J. Cell Science.** doi: 10.1242/jcs.203802.
- Pastor-Cantizano N, García-Murria MJ, Bernat-Silvestre C, Marcote MJ, Mingarro I, Aniento F. (2017). N-Linked Glycosylation of the p24 Family Protein p24 $\delta$ 5 Modulates Retrograde Golgi-to-ER Transport of K/HDEL Ligands in Arabidopsis. **Mol. Plant** 10(8):1095-1106.
- Pelechano V, Alepuz P (2017). eIF5A facilitates translation termination globally and promotes the elongation of many non polyproline-specific tripeptide sequences. *Nucleic Acids Res.* 45(12):7326-7338.
- Pérez-Rando M, Castillo-Gómez E, Bellés M, Carceller H, Nácher J. (2017). The activation of NMDA receptors alters the structural dynamics of the spines of hippocampal interneurons. **Neurosci. Lett.** 658:79-84.
- Perez-Rando M, Castillo-Gómez E, Guirado R, Blasco-Ibañez JM, Crespo C, Varea E, Nacher J. (2017). NMDA Receptors Regulate the Structural Plasticity of Spines and Axonal Boutons in Hippocampal Interneurons. **Front Cell Neurosci.** 11:166.
- Perez-Villalba A, Salomé Sirerol-Piquer M, Belenguer G, Soriano-Cantón R, Belén Muñoz-Manchado A, Villadiego J, Alarcón-Arís D, Soria FN, Dehay B, Bezard E, Vila M, Bortolozzi A, José Toledo-Aral J, Pérez-Sánchez F, Fariñas I. (2017). Synaptic regulator  $\alpha$ -synuclein in dopaminergic fibers is essentially required for the maintenance of subependymal neural stem cells. **J Neurosci.** pii:2276-17.
- Petruzzi L, Capozzi V, Berbegal C, Corbo MR, Bevilacqua A, Spano G, Sinigaglia M (2017). Microbial resources and enological significance: opportunities and benefits. **Front. Microbiol.** 8:995.
- Piazzon MC, Caldach-Giner JA, Fouz B, Estensoro I, Simó-Mirabet P, Puyalto M, Karalazos V, Palenzuela O, Sitjà-Bobadilla A, Pérez-Sánchez J (2017). Under control: how a dietary additive can restore the gut microbiome and proteomic profile, and improve disease resilience in a marine teleostean fish fed vegetable diets. **Microbiome** 5(1):164. doi: 10.1186/s40168-017-0390-3.
- Pickett B, Gulzar A, Ferré J, Wright DJ (2017). *Bacillus thuringiensis* Vip3Aa toxin resistance in *Heliothis virescens* (Lepidoptera: Noctuidae). **Appl. Environ. Microbiol.** 83: 9 doi: 10.1128/AEM.e03506-16.
- Polo L, Mañes-Lázaro R, Olmeda I, Cruz-Pio LE, Medina Á, Ferrer S, Pardo I (2017). Influence of freezing temperatures prior to freeze-drying on viability of yeasts and lactic acid bacteria isolated from wine. **J. Appl. Microbiol.** 122:1603-1614.
- Pretzer C, Druzhinina IS, Amaro C, Benediktsdóttir E, Hedenström I, Hervio-Heath D, Huhulescu S, Schets FM, Farnleitner AH, Kirschner AK (2017). High genetic diversity of *Vibrio cholerae* in the European

lake Neusiedler See is associated with intensive recombination in the reed habitat and the long-distance transfer of strains. **Environ. Microbiol.** 19(1):328-344.

Qian J, García-Gimeno MA, Beullens M, Manzione MG, Van der Hoeven G, Igual JC, Heredia M, Sanz P, Gelens L, Bollen M (2017). An attachment-independent biochemical timer of the spindle assembly checkpoint. **Mol Cell** 68: 715-730.

Quilis I, Igual JC (2017). A comparative study of the degradation of yeast cyclins Cln1 and Cln2. **FEBS Open Bio** 7:74-87.

Radford EJ, Ferguson-Smith AC and Ferrón SR (2017). Epigenetics in Brain Development and Disease. 357-393. *Handbook of Neurobehavioral Genetics and Phenotyping*. ISBN: 978-1-118-54071-8. Wiley-Blackwell.

Saiz-Baggetto S, Méndez E, Quilis I, Igual JC, Bañó, MC (2017). Chimeric proteins tagged with specific 3xHA cassettes may present instability and functional problems. **Plos One** 12(8): e0183067 (pg. 1-12).

Sanz FJ, Solana-Manrique C, Muñoz-Soriano V, Paricio N (2017). Commentary: Identification of potential therapeutic compounds for Parkinson's disease using *Drosophila* and human cell models. **J. Neurol. Neuromedicine** 2(9): 20-23.

Sanz FJ, Solana-Manrique C, Muñoz-Soriano V, Paricio N (2017). Identificación de compuestos potencialmente terapéuticos para la enfermedad de Parkinson utilizando modelos en *Drosophila* y en células humanas. **Genética Médica News** 4: 14-17.

Sanz FJ, Solana-Manrique C, Muñoz-Soriano V, Calap-Quintana P, Moltó MD, Paricio N (2017). Identification of potential therapeutic compounds for Parkinson's disease using *Drosophila* and human cell models. **Free Radic. Biol. Med.** 108: 683-691.

Soares-Santos V, Pardo I, Ferrer S (2017). Cells-qPCR as a direct quantitative PCR method to avoid microbial DNA extractions in grape musts and wines. **Internat. J. Food Microbiol.** 261:25-34.

Strohmeier, N.; Bharadwaj, M.; Costell, M.; Fässler, R.; Müller, D.J. (2017). Fibronectin-bound  $\alpha 5\beta 1$  integrins sense load and signal to reinforce adhesion in less than a second. **Nature Materials** 16:1262–1270.

Tiwari, M.; Venkatachalam, P.; Peñarrubia, L.; Sahi, SV. (2017) COPT2, a plasma membrane located copper transporter, is involved in the uptake of Au in Arabidopsis. **Sci. Rep.** 7:11430.

Valles SM, Chen Y, Firth AE, Guérin DMA, Hashimoto Y, Herrero S, de Miranda JR, Ryabov E, Consortium IR. 2017a. ICTV Virus Taxonomy Profile: Dicistroviridae. **J. General Virol.** 98(3): 355-356.

Valles SM, Chen Y, Firth AE, Guérin DMA, Hashimoto Y, Herrero S, de Miranda JR, Ryabov E, Consortium IR. 2017b. ICTV Virus Taxonomy Profile: *Iflaviridae*. **J. General Virol.** 98(4): 527-528.

Wang YY, Mesirca P, Marqués-Sulé E, Zahradnikova A Jr, Villejoubert O, D'Ocon P, Ruiz C, Domingo D, Zorio E, Mangoni ME, Benitah JP, Gómez .AM (2017). RyR2R420Q catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia mutation induces bradycardia by disturbing the coupled clock pacemaker mechanism. **JCI Insight.** 2(8): pii: 91872.

## 2016

Andreu-Fernandez V, García-Murria MJ, Bañó-Polo M, Martín J, Monticelli L, Orzáez M, Mingarro I. (2016). The C-terminal domains of apoptotic BH3-only proteins mediate their insertion into distinct biological membranes. **J. Biol. Chem.** 291(48):25207-16

Anoman AD, Flores-Tornero M, Rosa-Téllez, S, Muñoz-Bertomeu, J, Segura, J, Ros, R (2016). The specific role of plastidial glycolysis in photosynthetic and heterotrophic cells under scrutiny through the study of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase. **Plant Signal. Behav.** 11(3):e1128614.

Baeza-Delgado C, von Heijne G, Martí-Renom MA, Mingarro I. (2016). Biological insertion of computationally designed short transmembrane segments\*. **Sci. Rep.** 6:23397.

\* Seleccionado como "Papers of the Month" Sociedad de Biofísica de España

Belenguer G, Domingo-Muelas A, Ferrón SR, Morante-Redolat JM, Fariñas I. (2016). Isolation, culture and analysis of adult subependymal neural stem cells. **Differentiation** 91(4-5):28-41.

Benavent-Gil Y, Berbegal C, Lucio O, Pardo I, Ferrer S (2016). A new fear in wine: Isolation of *Staphylococcus epidermidis* histamine producer. **Food Control** 62:142-149.

Berbegal C, Peña N, Russo P, Grieco F, Pardo I, Ferrer S, Spano G, Capozzi V (2016). Technological properties of *Lactobacillus plantarum* strains isolated from grape must fermentation. **Food Microbiol.** 57:187-194.

Cabezas JA, Morcillo M; Vélez MD, Díaz L, Segura J, Cervera MT, Arrillaga I (2016). Haploids in Conifer Species: Characterization and Chromosomal Integrity of a Maritime Pine Cell Line. **Forests open access Forests** 7, 274; doi:10.3390/f7110274.

Caccia S, di Lelio I, la Storia A, Marinelli A, Varricchio P, Franzetti E, Banyuls N, Tettamanti G, Casartelli M, Giordana B, Ferré J, Gigliotti S, Ercolini D, Pennacchio F. (2016). Midgut microbiota and host immunity underlie *Bacillus thuringiensis* killing mechanism. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** 113:9486-9491.

Callejón S, Sendra R, Ferrer S, Pardo I (2016). Cloning and characterization of a new laccase from *Lactobacillus plantarum* J16 CECT 8944 catalyzing biogenic amines degradation. **Appl. Microbiol. Biotechnol.** 100:3113-3124.

Carceller H, Rovira-Esteban L, Nacher J, Castrén E, Guirado R. (2016). Neurochemical Phenotype of Reelin Immunoreactive Cells in the Piriform Cortex Layer II. **Front. Cell Neurosci.** 10:65.

Carrió-Seguí A, Romero P, Sanz A Peñarrubia L (2016) Interaction between ABA signalling and copper homeostasis in *Arabidopsis thaliana*. **Plant Cell Physiol.** 57: 1568-1582.

Castillo-Gómez E, Pérez-Rando M, Vidueira S, Nacher J. (2016). Polysialic Acid Acute Depletion Induces Structural Plasticity in Interneurons and Impairs the Excitation/Inhibition Balance in Medial Prefrontal Cortex Organotypic Cultures. **Front. Cell Neurosci.** 10:170.

- Castillo-Gómez E, Varea E, Blasco-Ibáñez JM, Crespo C, Nacher J. (2016). Effects of Chronic Dopamine D2R Agonist Treatment and Polysialic Acid Depletion on Dendritic Spine Density and Excitatory Neurotransmission in the mPFC of Adult Rats. **Neural Plast.** 2016:1615363.
- Cerro-Herreros E, Fernandez-Costa JM, Sabater-Arcis M, Llamusi B, Artero R. (2016) Derepressing *muscleblind* expression by miRNA sponges ameliorates myotonic dystrophy-like phenotypes in *Drosophila*. **Scientific Reports.** 6:36230.
- Chakroun M, Banyuls N, Bel Y, Escriche B, Ferré J (2016). Bacterial vegetative insecticidal proteins (Vip) from entomopathogenic bacteria. **Microbiol. Mol. Biol. Rev.** 80:329-350.
- Chakroun M, Banyuls N, Walsh T, Downes S, James B, Ferré J (2016). Characterization of the resistance to Vip3Aa in *Helicoverpa armigera* from Australia and the role of midgut processing and receptor binding. **Scientific Reports** 6, 24311-24322.
- Chávez, S; García-Martínez, J.; Delgado-Ramos, L., Pérez-Ortín, J.E. (2016). The importance of controlling mRNA turnover during cell proliferation. **Curr. Genet.** (2016) 62(4):701-710.
- Curto Y, Garcia-Mompo C, Bueno-Fernandez C, Nacher J. (2016). Chronic benzodiazepine treatment decreases spine density in cortical pyramidal neurons. **Neurosci. Lett.** 613:41-6.
- Falcón R, Martínez A, Albert E, Madrid S, Oltra R, Giménez E, Soriano M, Vinuesa V, Gozalbo D, Gil ML, Navarro D. (2016). High vancomycin MICs within the susceptible range in *Staphylococcus aureus* bacteraemia isolates are associated with increased cell wall thickness and reduced intracellular killing by human phagocytes. **Int. J. Antimicrob. Agents** 47:343-350.
- Feng Z, Xue F, Xu M, Chen X, Zhao W, Garcia-Murria MJ, Mingarro I, Liu Y, Huang Y, Jiang L, Zhu M & Tao X. (2016). The ER-membrane transport system is critical for intercellular trafficking of the NSM movement protein and *Tomato Spotted Wilt Topovirus*. **PLoS Pathog.** 12(2):e1005443
- Fernandez-Costa J M, Llamusi B, Bargiela A, Zulaica M, Álvarez-Abril M C, Perez-Alonso M, López de Munain A, López-Castel A, Artero R. (2016) Six serum miRNAs fail to validate as myotonic dystrophy type 1 biomarkers. **Plos One** 11–2.
- Ferrer S, Mañes-Lázaro R, Benavent-Gil Y, Yépez A, Pardo I (2016). *Acetobacter musti* sp. nov., isolated from Bobal grape must. **Internat. J. System. Evolution. Microbiol.** 66:957-961.
- García-Martínez, J.; Delgado-Ramos, L.; Ayala, G.; Pelechano, V.; Medina, D.A.; Carrasco, F.; González, R.; Andrés-León, E. Steinmetz, L.; Warringer, J.; Chávez, S; Pérez-Ortín, J.E (2016). The cellular growth rate controls overall mRNA turnover, and modulates either transcription or degradation rates of particular gene regulons. **Nucleic Acids Res.** 44:3643-3658.
- García-Martínez, J.; Troulé, K.; Chávez, S, Pérez-Ortín, J.E. (2016). Growth rate controls mRNA turnover in steady and non-steady states. **RNA Biol.** (2016) 13(12):1175-1181.
- Garrido-Godino AI, García-López MC, Pelechano V, García-Martínez J, Medina DA, Pérez-Ortín JE, Navarro F (2016). Rpb1 foot mutations demonstrate a major role of Rpb4 in mRNA stability during stress situations in yeast. **Biochim. Biophys. Acta Gene Reg. Mech.** 1859:731-743.

- Gasmi L, Jakubowska AK, Herrero S (2016). Gasmin (BV2-5), a polydnalviral-acquired gene in *Spodoptera exigua*. Trade-off in the defense against bacterial and viral infections. **Develop. Compar. Immunol.** 56:37-45.
- Gil ML, Murciano C, Yáñez A, Gozalbo D. (2016). Role of Toll-like receptors in systemic *Candida albicans* infections. **Frontiers in Bioscience** 21:278-302.
- Gilbert-Juan J, Bueno-Fernandez C, Castillo-Gomez E, Nacher J. (2016). Reduced interneuronal dendritic arborization in CA1 but not in CA3 region of mice subjected to chronic mild stress. **Brain Behav.** 7(2)
- Gómez-Navarro, N, Jordán-Pla A, Estruch, F, Pérez-Ortín J.E. (2016). Defects in the NC2 repressor affect both canonical and non-coding RNA polymerase II transcription initiation in yeast. **BMC Genomics** 17(1):183.
- González-Cabrera J, Rodríguez-Vargas S, Davies TG, Field LM, Schmehl D, Ellis JD, Krieger K and Williamson MS (2016). Novel mutations in the voltage-gated sodium channel of pyrethroid-resistant *Varroa destructor* populations from the southeastern USA. **PLoS One** 11(5): e0155332.
- Gonzalez-Cano L, Fuertes-Alvarez S, Robledinos-Anton N, Bizy A, Villena-Cortes A, Fariñas I, Marques MM, Marin MC. (2016). p73 is required for ependymal cell maturation and neurogenic SVZ cytoarchitecture. **Dev. Neurobiol.** 76(7):730-47.
- Guirado R, La Terra D, Bourguignon M, Carceller H, Umemori J, Sipilä P, Nacher J, Castrén E. (2016). Effects of PSA Removal from NCAM on the Critical Period Plasticity Triggered by the Antidepressant Fluoxetine in the Visual Cortex. **Front. Cell Neurosci.** 10:22.
- Herrero S, Bel Y, Hernández-Martínez P, Ferré J (2016). Susceptibility, mechanisms of response and resistance to *Bacillus thuringiensis* toxins in *Spodoptera* spp. **Current Opinion Insect Sci.** 15:89-96.
- Iyer J, Wang Q, Le T, Pizzo L, Grönke S, Ambegaokar S S, Imai Y, Srivastava A, Reynolds C, Llamusi B, Mardon G, Artero R, Jackson G, Isaacs A, Partridge A, Lu B, Kumar J, Girirajan S. (2016). Quantitative assessment of eye phenotypes for functional genetic studies using *Drosophila melanogaster*. **Genes Genomes Genetics** 6(5):1427-1437.
- Jakubowska AK, Murillo R, Carballo A, Williams T, van Lent JWM, Caballero P, Herrero S. (2016). Iflavivirus increases its infectivity and physical stability in association with baculovirus. **Peer J** 4, e1687.
- Li, T.; De Clerck, N., Medina D.A., Garre, E., Sunnerhagen, P., Pérez-Ortín, J.E. y Alepuz, P. (2016). The mRNA cap-binding protein Cbc1 is required for high and timely expression of genes by promoting the accumulation of gene-specific activators at promoters. **Biochim. Biophys. Acta Gene Reg. Mech.** 1859:405–419.
- López-Hidalgo R, Ballestín R, Vega J, Blasco-Ibáñez JM, Crespo C, Gilbert-Juan J, Nacher J, Varea E. (2016.) Hypocellularity in the Murine Model for Down Syndrome Ts65Dn Is Not Affected by Adult Neurogenesis. **Front. Neurosci.** 10:75.
- Lucio O, Pardo I, Krieger-Weber S, Heras JM, Ferrer S (2016). Selection of *Lactobacillus* strains to induce biological acidification in low acidity wines. **LWT - Food Sci. Technol.** 73:334-341.

Maneu V, Noailles A, Gómez V, Carpena N, Cuenca N, Gil ML, Gozalbo D. (2016). Immunosuppression, peripheral inflammation and invasive infection from endogenous gut microbiota activate retinal microglia in mouse models. *Microbiol. Immunol.* 60:617-625.

Marcote MJ, Sancho-Andrés G, Soriano-Ortega E, Aniento F (2016). Sorting signals for PIN1 trafficking and localization. *Plant Signal Behav.* 11:e1212801.

Martínez-Garay I, Gil-Sanz C, Franco SJ, Espinosa A, Molnár Z, Mueller U. (2016). Cadherin2/4-signaling via PTP1B and catenins is critical for nucleokinesis during radial neuronal migration in the neocortex. *Development* 143:2121-34.

Martínez-Solís M, Gómez-Sebastián S, Escribano JM, Jakubowska AK, Herrero S (2016). A novel baculovirus-derived promoter with high activity in the baculovirus expression system. *Peer J* 4, e2183.

Mayerhofer PU, Bañó-Polo M, Mingarro I, Johnson AE. (2016). Human peroxin PEX3 is co-translationally integrated into the ER and exits the ER in budding vesicles. *Traffic* 17(2):117-30

Megías J, Martínez A, Yáñez A, Goodridge HS, Gozalbo D, Gil ML. (2016). TLR2, TLR4 and Dectin-1 signalling in hematopoietic stem and progenitor cells determines the antifungal phenotype of the macrophages they produce. *Microb. Infect.* 18:354:363\*.

\* Este artículo fue elegido como el "highlight" del mes, en base a su interés/impacto, de forma que se publicó un artículo de opinión, basado en este trabajo. En este artículo, además de una valoración sobre el tema, se presenta una biografía y entrevista con el primer y último autor del artículo. Häfner, S. Prime time. *Microb. Infect.* 2016 18:523-526.

Minjarez B, Calderón-González KG, Rustarazo ML, Herrera-Aguirre ME, Labra-Barrios ML, Rincon-Limas DE, Sánchez Del Pino MM, Mena R, Luna-Arias JP. (2016) Identification of proteins that are differentially expressed in brains with Alzheimer's disease using iTRAQ labeling and tandem mass spectrometry. *J. Proteomics.* 139:103-21.

Morante-Redolat JM, Fariñas I. (2016). Fetal neurogenesis: breathe HIF you can. *EMBO J.* 35(9):901-3.

Muñoz-Soriano V, Santos D, Durupt FC, Casani S, Paricio N. (2016). Scabrous overexpression in the eye affects R3/R4 specification and inhibits Notch signaling. *Dev. Dyn.* 245:166-174.

Pajuelo D, Hernández-Cabanyero C, Sanjuan E, Lee CT, Silva-Hernández FX, Hor LI, MacKenzie S, Amaro C (2016). Iron and Fur in the life cycle of the zoonotic pathogen *Vibrio vulnificus*. *Environ. Microbiol.* 18(11):4005-4022. doi: 10.1111/1462-2920.13424.

Pardo I, Ferrer S (2016). La doble cara de las bacterias lácticas: ¿amigas de conveniencia? *ACEnología* [http://www.acenologia.com/cienciaytecnologia/bacterias\\_lacticas\\_doble\\_cara\\_cienc0616.htm](http://www.acenologia.com/cienciaytecnologia/bacterias_lacticas_doble_cara_cienc0616.htm).

Pastor-Cantizano N, Montesinos JC, Bernat-Silvestre C, Marcote MJ, Aniento F (2016) p24 family proteins: key players in the regulation of trafficking along the secretory pathway. *Protoplasma* 253:967-85.

Perea-García A, Andrés-Bordería A, Mayo de Andrés S, Sanz A, Davis AM, Davis SJ, Huijser P, Peñarrubia L (2016) Modulation of copper deficiency responses by diurnal and circadian rhythms in *Arabidopsis thaliana*. **J. Exp. Botany** 67:391-403.

Perea-García A, Sanz A, Moreno J, Andrés-Bordería A, Mayo de Andrés S, Davis AM, Huijser P, Davis SJ, Peñarrubia L (2016) Daily rhythmicity of high affinity copper transport. **Plant Signal Behav.** 3;11:e1140291.

Poms M, Ansorge P, Martinez-Gil L, Jurt S, Gottstein D, Fracchiolla KE, Cohen LS, Güntert P, Mingarro I, Naider F, Zerbe O. (2016). NMR Investigation of Structures of G-protein Coupled Receptor Folding Intermediates. **J. Biol. Chem.** 291(53):27170-86

Porlan E, Martí-Prado B, Consiglio A, Fariñas I. (2016). Stable and efficient genetic modification of cells in the adult mouse V-SVZ for the analysis of neural stem cell autonomous and non-autonomous effects. **J Vis Exp.** (108):53282.

Prieto D, Carpena N, Maneu V, Gil ML, Pla J, Gozalbo D. (2016). TLR2 modulates gut colonization and dissemination of *Candida albicans* in a murine model. **Microb. Infect.** 18:354-363.

Rialdi A, Campisi L, Zhao N, Lagda AC, Pietzsch C, Ho JS, Martinez-Gil L, Fenouil R, Chen X, Edwards M, Metreveli G, Jordan S, Peralta Z, Munoz-Fontela C, Bouvier N, Merad M, Jin J, Weirauch M, Heinz S, Benner C, van Bakel H, Basler C, García-Sastre A, Bukreyev A, Marazzi I. (2016). Topoisomerase 1 inhibition suppresses inflammatory genes and protects from death by inflammation. **Science.** 352(6289):aad7993

Ricietto AP, Gomis-Cebolla J, Vilas-Boas GT, Ferré J (2016). Susceptibility of *Grapholita molesta* (Busck, 1916) to formulations of *Bacillus thuringiensis*, individual toxins and their mixtures. **J. Invertebr. Pathol.** 141:1-5.

Rubio A, Belles M, Belenguer G, Vidueira S, Fariñas I, Nacher J. (2016). Characterization and isolation of immature neurons of the adult mouse piriform cortex. **Dev. Neurobiol.** 76(7):748-63.

Sancho-Andrés G, Soriano-Ortega E, Gao C, Bernabé-Orts JM, Narasimhan M, Müller AO, Tejos R, Jiang L, Friml J, Aniento F, Marcote MJ (2016). Sorting Motifs Involved in the Trafficking and Localization of the PIN1 Auxin Efflux Carrier. **Plant Physiol.** 171:1965-82.

Seoane-Zonjic P, Cañas RF, Bautista R, Gómez-Maldonado J, Arrillaga I, Fernández-Pozo N, Claros GM, Cánovas FM, Ávila C. (2016). Establishing gene models from the *Pinus pinaster* genome using gene capture and BAC sequencing. **BMC Genomics** 17: 148-163. DOI 10.1186/s12864-016-2490-z.

Torres-Vega E., Durán-Moreno M., Sánchez del Pino M., Yáñez Y., Cañete A., Castel V., López-Cuevas R., Vílchez J.J., Dalmau J., Graus F., García Verdugo J.M., Bataller L. (2016). Immunoproteomic studies on paediatric opsoclonus-myoclonus associated with neuroblastoma. **J. Neuroimmunol.** 297: 98–102.

Tzanoulinou S, García-Mompó C, Riccio O, Grosse J, Zanoletti O, Dedousis P, Nacher J, Sandi C. (2016). Neuroigin-2 Expression in the Prefrontal Cortex is Involved in Attention Deficits Induced by Peripubertal Stress. **Neuropsychopharmacology** 41(3):751-61.

Vicente D, Hernández B, Segura V, Pascual D, Fornaciari G, Monto F, Mirabet V, Montesinos MC, D'Ocon P (2016). Methodological Approach to Use Fresh and Cryopreserved Vessels as Tools to Analyze Pharmacological Modulation of the Angiogenic Growth. **J. Cardiovasc. Pharmacol.** 68(3):230-40

## 2015

Amaro C, Sanjuán E, Fouz B, Pajuelo D, Lee CT, Hor LI, Barrera R (2015). The fish pathogen *Vibrio vulnificus* biotype 2: epidemiology, phylogeny, and virulence factors involved in warm-water vibriosis. **Microbiol. Spectr.** 3.

Andreu Z, Khan MA, González-Gómez P, Negueruela S, Hortigüela R, San Emeterio J, Ferrón SR, Martínez G, Vidal A, Fariñas I, Lie DC, Mira H (2015). The cyclin-dependent kinase inhibitor p27 kip1 regulates radial stem cell quiescence and neurogenesis in the adult hippocampus. **Stem Cells** 33:219-229.

Anoman AD, Muñoz-Bertomeu J, Rosa-Téllez S, Flores-Tornero M, Serrano R, Bueso E, Fernie AR, Segura J, Ros R (2015). Plastidial Glycolytic Glyceraldehyde-3-Phosphate Dehydrogenase Is an Important Determinant in the Carbon and Nitrogen Metabolism of Heterotrophic Cells in *Arabidopsis*. **Plant Physiol.** 169:1619-1637.

Azeredo R, Pérez-Sánchez J, Sitjà-Bobadilla A, Fouz B, Tort L, Aragão C, Oliva-Teles A, Costas B (2015). European sea bass (*Dicentrarchus labrax*) immune status and disease resistance are impaired by arginine dietary supplementation. **PLoS One** 10:e0139967.

Barbosa C, García-Martínez J, Pérez-Ortín JE, Mendes-Ferreira A (2015). Comparative transcriptomic analysis reveals similarities and dissimilarities in *Saccharomyces cerevisiae* wine strains response to nitrogen availability. **PLoS One** 10:e0122709.

Barettino D, Masia S, Montó F, Perez P, D'Ocon P, Moreno L, Muedra V (2015). Glucocorticoids as modulators of expression and activity of antithrombin III: clinical relevance. **Thromb. Res.** 135:183-191.

Bargiela A, Cerro-Herreros E, Fernandez-Costa JM, Vilchez JJ, Llamusi B, Artero R (2015). Increased autophagy and apoptosis contribute to muscle atrophy in a myotonic dystrophy type 1 *Drosophila* model. **Dis. Model Mech.** 8:679-690.

Benítez P, Polo L, Sánchez E, Pardo I, Ferrer S (2015). Efecto del anhídrido sulfuroso, la lisozima y el descenso de pH sobre la microbiota láctica autóctona en vinos de Ribera de Duero. En: *Enología 2015. Innovación vitivinícola*. (Eds Guasch i Torres, Busto Busto, Mestres i Solé, Aceña Muñoz, Capdevila i Aranda). ISBN: 978-84-8424-378-6.

Berbegal C, Benavent-Gil Y, Pardo I, Ferrer S (2015). A novel culture medium for *Oenococcus oeni* malolactic starter production. **Food Sci. Technol.** 64:25-31.

Berbegal C, Pardo I, Ferrer S (2015). The use of core-shell high-performance liquid chromatography column technology to improve biogenic amine quantification in wine. **J. Sci. Food and Agricult.** 96:1556-1561.

Bizy A y Ferrón SR. Isolation, long-term expansion, and differentiation of murine neural stem cells (2015). *Methods Mol Biol.* 1212:103-12. Humana Press. ISSN: 1064-3745.

Calderón-González KG, Valero Rustarazo ML, Labra-Barrios ML, Bazán-Méndez CI, Tavera-Tapia A, Herrera-Aguirre ME, Sánchez del Pino MM et al (2015). Determination of the protein expression profiles of breast cancer cell lines by quantitative proteomics using iTRAQ labelling and tandem mass spectrometry. *J. Proteomics* 124:50-78.

Calderón-González KG, Valero Rustarazo ML, Labra-Barrios ML, Bazán-Méndez CI, Tavera-Tapia A, Herrera-Aguirre ME, Sánchez Del Pino MM et al (2015). Data set of the protein expression profiles of Luminal A, Claudin-low and overexpressing HER2(+) breast cancer cell lines by iTRAQ labelling and tandem mass spectrometry. *Data Brief* 4:292-301.

Callejón S, Sánchez N, Ferrer S, Hoffmann M, Pardo I (2015). Evaluación del efecto de la adición de Velcorín® sobre la parada de la fermentación alcohólica. En: *Enología 2015. Innovación vitivinícola*. (Eds Guasch i Torres, Busto Busto, Mestres i Solé, Aceña Muñoz, Capdevila i Aranda). ISBN: 978-84-8424-378-6.

Callejón S, Sendra R, Ferrer S, Pardo I (2015). Ability of *Kocuria varians* LTH 1540 to degrade putrescine: identification and characterization of a novel amine oxidase. *J. Agric. Food Chem.* 63:4170-4178.

Callol A, Pajuelo D, Ebbesson L, Teles M, MacKenzie S, Amaro C (2015). Early steps in the European eel (*Anguilla anguilla*)-*Vibrio vulnificus* interaction in the gills: role of the RtxA13 toxin. *Fish Shellfish Immunol.* 43:502-509.

Callol A, Reyes-López FE, Roig FJ, Goetz G, Goetz FW, Amaro C, MacKenzie SA (2015). An enriched European eel transcriptome sheds light upon host-pathogen interactions with *Vibrio vulnificus*. *PLoS One* 10:e0133328.

Camarasa J, D'Ocon P, Faura C, Medina U (2015). Nuevos medicamentos 2011-2014: belatacept, fidaxomicina, riociguat, sofosbuvir. *Actualidad en Farmacología y Terapéutica* 13:32-45.

Canadell D, García-Martínez J, Alepuz P, Pérez-Ortín JE, Ariño J (2015). Impact of high pH stress on yeast gene expression: A comprehensive analysis of mRNA turnover during stress responses. *Biochim. Biophys. Acta* 1849:653-664.

Carda-Diéguez M, Mizuno CM, Ghai R, Rodríguez-Valera F, Amaro C (2015). Replicating phages in the epidermal mucosa of the eel (*Anguilla anguilla*). *Front. Microbiol.* 6:3.

Carrió-Seguí A, Garcia-Molina A, Sanz A, Peñarrubia L (2015). Defective copper transport in the *copt5* mutant affects cadmium tolerance. *Plant Cell Physiol.* 56:442-454.

Castillo-Garit JA, del Toro-Cortés O, Vega MC, Rolón M, Rojas de Arias A, Casañola-Martin GM, Escario JA, Gómez-Barrio A, Marrero-Ponce Y, Torrens F, Abad C (2015). Bond-based bilinear indices for computational discovery of novel trypanosomicidal drug-like compounds through virtual screening. *Eur. J. Med. Chem.* 96:238-244.

- Castillo-Gómez E, Coviello S, Perez-Rando M, Curto Y, Carceller H, Salvador A, Nacher J (2015). Streptozotocin diabetic mice display depressive-like behavior and alterations in the structure, neurotransmission and plasticity of medial prefrontal cortex interneurons. **Brain Res. Bull.** 116:45-56.
- Chakraborty M, Selma-Soriano E, Magny E, Couso JP, Pérez-Alonso M, Charlet-Berguerand N, Artero R, Llamusi B (2015). Pentamidine rescues contractility and rhythmicity in a *Drosophila* model of myotonic dystrophy heart dysfunction. **Dis. Model Mech.** 8:1569-1578.
- Crava CM, Jakubowska AK, Escriche B, Herrero S, Bel Y (2015). Dissimilar regulation of antimicrobial proteins in the midgut of *Spodoptera exigua* larvae challenged with *Bacillus thuringiensis* toxins or Baculovirus. **PLoS One** 10:e0125991.
- Cruz-Pio LE, Benavent-Gil M, Poveda M, Ferrer S, Pardo I (2015). Metabolic diversity of *Oenococcus oeni* strains isolated from Spanish wines. **Infowine** <http://www.infowine.com/default.asp?scheda=13970>.
- Culebras M, Grande C, Torres F, Troncoso O, Gómez CM, Baño MC (2015). Optimization of cell growth on bacterial cellulose by adsorption of collagen and poly-L-lysine. **Int. J. Polym. Mater.** 64:284-292.
- Curto Y, Garcia-Mompo C, Bueno-Fernandez C, Nacher J (2015). Chronic benzodiazepine treatment decreases spine density in cortical pyramidal neurons. **Neurosci. Lett.** 613:41-46.
- Danin-Poleg Y, Raz N, Roig FJ, Amaro C, Kashi Y (2015). Draft genome sequence of environmental bacterium *Vibrio vulnificus* CladeA-yb158. **Genome Announc.** 3:e00754-15.
- Danquah A, de Zélicourt A, Boudsocq M, Neubauer J, Frei Dit Frey N, Leonhardt N, Pateyron S, Gwinner F, Tamby JP, Ortiz-Masia D, Marcote MJ, Hirt H, Colcombet J (2015). Identification and characterization of an ABA-activated MAP kinase cascade in *Arabidopsis thaliana*. **Plant J.** 82:232-244.
- Davolos CC, Hernández-Martínez P, Cialesi-Legori PC, Desidério JA, Ferré J, Escriche B, Lemos MV (2015). Binding analysis of *Bacillus thuringiensis* Cry1 proteins in the sugarcane borer, *Diatraea saccharalis* (Lepidoptera: Crambidae). **J. Invertebr. Pathol.** 127:32-34.
- De La Rosa-Prieto C, De Moya-Pinilla M, Saiz-Sanchez D, Ubeda-Banon I, Arzate DM, Flores-Cuadrado A, Liberia T, Crespo C, Martínez-Marcos A (2015). Olfactory and cortical projections to bulbar and hippocampal adult-born neurons. **Front. Neuroanat.** 9:4.
- Doñate-Macian P, Baño-Polo M, Vazquez-Ibar JL, Mingarro I, Perálvarez-Marín A (2015). Molecular and topological membrane folding determinants of transient receptor potential vanilloid 2 channel. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 462:221-226.
- Ferrer F, Peris MT, Úbeda A, D'Ocon P (2015). Algoritmo de actuación en la farmacia comunitaria para optimizar la utilización de estatinas. **Pharm. Care Esp.** 17:272-286.
- Ferrón SR, Radford EJ, Domingo-Muelas A, Kleine I, Ramme A, Gray D, Sandovici I, Constanza M, Ward A, Menhennott TR, Ferguson-Smith AC (2015). Differential genomic imprinting regulates paracrine and autocrine roles of IGF2 in mouse adult neurogenesis. **Nature Comm.** 6:8265.
- Flores-Tornero M, Anoman AD, Rosa-Téllez S, Ros R (2015). Lack of phosphoserine phosphatase activity alters pollen and tapetum development in *Arabidopsis thaliana*. **Plant Sci.** 235:81-88.

Gasmi L, Boulain H, Gauthier J, Hua-Van A, Musset K, Jakubowska AK, Aury JM, Volkoff AN, Huguet E, Herrero S, Drezen JM (2015). Recurrent domestication by lepidoptera of genes from their parasites mediated by Bracoviruses. **PLoS Genet**, 11:e1005470.

Gilbert-Juan J, Sáez AR, Lopez-Campos G, Sebastián-Ortega N, González-Martínez R, Costa J, Haro JM, Callado LF, Meana JJ, Nacher J, Sanjuán J, Moltó MD (2015). Semaphorin and plexin gene expression is altered in the prefrontal cortex of schizophrenia patients with and without auditory hallucinations. **Psychiatry Res**. 229:850-857.

Gil-Sanz C, Espinosa A, Fregoso SP, Bluske KK, Cunningham CL, Martínez-Garay I, Zeng H, Franco SJ and Müller U. (2015). Lineage tracing using Cux2-Cre and Cux2-CreERT2 mice. **Neuron** 86 (4):1091-9.

Gil-Sanz C, Müller U. (2015). A New Chapter in the Life of Cajal's Short-Axon Neurons: Separation of Interneuron Siblings after Birth. **Neuron** 87(5):909-11.

Gomar-Alba M, Amaral C, Artacho A, D'Auria G, Pimentel C, Rodrigues-Pousada C, Í del Olmo M (2015). The C-terminal region of the Hot1 transcription factor binds GGGACAAA-related sequences in the promoter of its target genes. **Biochim. Biophys. Acta** 1849:1385-1397.

Gomar-Alba M, Morcillo-Parra MÁ, Olmo ML (2015). Response of yeast cells to high glucose involves molecular and physiological differences when compared to other osmopressure conditions. **FEMS Yeast Res**. 15:fov039.

Gómez-Navarro N, Estruch F (2015). Different pathways for the nuclear import of yeast RNA polymerase II. **Biochim. Biophys. Acta** 1849:1354-1362.

Guruçeaga E, Sanchez del Pino MM, Corrales FJ, Segura V (2015). Prediction of a missing protein expression map in the context of the human proteome project. **J. Proteome Res**. 14:1350-1360.

Hernández-González S, Ballestín R, López-Hidalgo R, Gilbert-Juan J, Blasco-Ibáñez JM, Crespo C, Nacher J, Varea E (2015). Altered distribution of hippocampal interneurons in the murine Down Syndrome model Ts65Dn. **Neurochem. Res**. 40:151-164.

Herrero S, Escriche B, Galeano M (2015). Control de insectos en áreas verdes (III): *Patógenos* (Eds alfa delta digital) ISBN: 978-84-9075-335-4.

Jakka S, Ferré J, Jurat-Fuentes JL (2015). Cry toxin binding site models and their use in strategies to delay resistance evolution. In: *Bt Resistance* (Eds M. Soberón, Y. Gao, A. Bravo). ISBN: 9781780644370.

Jakubowska AK, Nalcacioglu R, Millán-Leiva A, Sanz-Carbonell A, Muratoglu H, Herrero S, Demirbag Z (2015). In search of pathogens: transcriptome-based identification of viral sequences from the pine processionary moth (*Thaumetopoea pityocampa*). **Viruses** 7:456-479.

Jordán-Pla A, Gupta I, de Miguel-Jiménez L, Steinmetz LM, Chávez S, Pelechano V, Pérez-Ortín JE (2015). Chromatin-dependent regulation of RNA polymerases II and III activity throughout the transcription cycle. **Nucleic Acids Res**. 43:787-802.

- Juanes JM, Miguel A, Morales LJ, Pérez-Ortín JE, Arnau V (2015). A web application for the unspecific detection of differentially expressed DNA regions in strand-specific expression data. *Bioinformatics* 31:3228-3230.
- Kullmann JA1, Wickertsheim I, Minnerup L, Costell M, Friauf E, Rust MB (2015). Profilin1 activity in cerebellar granule neurons is required for radial migration *in vivo*. *Cell Adh. Migr.* 9:247-253.
- Le Roux F, Wegner KM, Baker-Austin C, Vezzulli L, Osorio CR, Amaro C, Ritchie JM, Defoirdt T, Destoumieux-Garzón D, Blokesch M, Mazel D, Jacq A, Cava F, Gram L, Wendling CC, Strauch E, Kirschner A, Huehn S (2015). The emergence of *Vibrio* pathogens in Europe: ecology, evolution, and pathogenesis (Paris, 11-12th March 2015). *Front. Microbiol.* 6:830.
- Liberia T, Blasco-Ibáñez JM, Nácher J, Varea E, Lanciego JL, Crespo C (2015). Synaptic connectivity of the cholinergic axons in the olfactory bulb of the cynomolgus monkey. *Front. Neuroanat.* 9:28.
- Lopez-Campos G, Gilabert-Juan J, Sebastia-Ortega N, Gonzalez-Martinez R, Nacher J, Sanjuan J, Molto MD (2015). Using gene expression and systems biology to interrogate auditory hallucinations in schizophrenic patients. *Studies in Health Technol. Informatics* 210:950.
- Lucio O, Pardo I, Heras JM, Krieger S, Ferrer (2015). Selección de cepas de *Lactobacillus* para la inducción de acidificación biológica en vinos de pH elevado. En: *Enología 2015. Innovación vitivinícola*. (Eds Guasch i Torres, Busto Busto, Mestres i Solé, Aceña Muñoz, Capdevila i Aranda). ISBN: 978-84-8424-378-6.
- Lucio O, Soares-Santos V, Pardo I, Ferrer S (2015). Detección, identificación y cuantificación rápidas de *Brettanomyces bruxellensis* mediante qPCR y FISH-CF. En: *Enología 2015. Innovación vitivinícola*. (Eds Guasch i Torres, Busto Busto, Mestres i Solé, Aceña Muñoz, Capdevila i Aranda). ISBN: 978-84-8424-378-6.
- Marco F, Bitrián M, Carrasco P, Alcázar R, Tiburcio AF (2015). Polyamine biosynthesis engineering as a tool to improve plant resistance to abiotic stress. In: *Genetic Manipulation in Plants for Mitigation of Climate Change*. ISBN: 978-81-322-2660-4.
- Marco F, Bitrián M, Carrasco P, Rajam MV, Alcázar R, Tiburcio AF (2015). Genetic Engineering Strategies for Abiotic Stress Tolerance in Plants. In: *Plant Biology and Biotechnology*. ISBN: 978-81-322-2282-8.
- Martinez-Gil L, Mingarro I (2015). Viroporins, examples of the two-stage membrane protein folding model. *Viruses* 7:3462-3482.
- Mendoza-Poudereux I, Kutzner E, Huber C, Segura J, Eisenreich W, Arrillaga I (2015). Metabolic cross-talk between pathways of terpenoid backbone biosynthesis in spike lavender. *Plant Physiol. Biochem.* 95:113-120.
- Miquel R, Alpuente M, D'Ocon P, Moreno L (2015). Hypertension and socioeconomic status. Role of community pharmacist. *Eur. J. Clin. Pharm.* 17:257-265.
- Montalbán-Loro R, Domingo-Muelas A, Bizy A, Ferrón SR (2015). Epigenetic regulation of stemness maintenance in the neurogenic niches. *World J. Stem Cells* 7:700-710.

Montó F, Oliver E, Vicente D, Buendía F, Rueda J, Agüero J, Almenar L, Valldecabres C, Rovira E, Muedra V, Noguera MA, Ivorra MD, D'Ocon P (2015).  $\beta$ 2- and  $\beta$ 1-adrenoceptor expression exhibit a common regulatory pattern with GRK2 and GRK5 in human and animal models of cardiovascular diseases. **J. Cardiovasc. Pharmacol.** 66:478-486.

Muñoz-Soriano V, Paricio N (2015). Collective cell movements in tissue building. In: eLS. John Wiley & Sons Ltd, Chichester. <http://www.els.net>

Murciano C1, Hor LI, Amaro C (2015). Host-pathogen interactions in *Vibrio vulnificus*: responses of monocytes and vascular endothelial cells to live bacteria. **Future Microbiol.** 10:471-487.

Nacher J, Bonfanti L (2015). New neurons from old beliefs in the adult piriform cortex? A Commentary on: "Occurrence of new neurons in the piriform cortex". **Front. Neuroanat.** 9:62.

Pajuelo D, Lee CT, Roig FJ, Hor LI, Amaro C (2015). Novel host-specific iron acquisition system in the zoonotic pathogen *Vibrio vulnificus*. **Environ. Microbiol.** 17:2076-2089.

Pardo I, Mendes-Ferreira A, Ferrer S, Mendes Faia A (2015). Controlo microbiológico de mostos e vinhos. En: *Química Enológica-Métodos analíticos. Avanços recentes no controlo da qualidade de vinhos e de outros productos vitivinícolas*. (Eds A.S. Curvelo-Garcia e Paulo Barros). ISBN: 978-989-723-118-6.

Park Y, Herrero S, Kim Y (2015). A single type of cadherin is involved in *Bacillus thuringiensis* toxicity in *Plutella xylostella*. **Insect Mol. Biol.** 24:624-633.

Pastor-Cantizano N, Montesinos JC, Bernat-Silvestre C, Marcote MJ, Aniento F (2015). p24 family proteins: key players in the regulation of trafficking along the secretory pathway. **Protoplasma** 253:967-985.

Peñarrubia L, Romero P, Carrió-Seguí A, Andrés-Bordería A, Moreno J, Sanz A (2015). Temporal aspects of copper homeostasis and its crosstalk with hormones. **Front. Plant Sci.** 6:255.

Perez-Villalba A, Palop MJ, Pérez-Sánchez F, Fariñas I (2015). Assessment of Olfactory Behavior in Mice: Odorant Detection and Habituation-Dishabituation Tests. **Bio-protocol** 13:e1518.

Perpiñá C, Vinaixa J, Andreu C, del Olmo M (2015). Development of new tolerant strains to hydrophilic and hydrophobic organic solvents by the yeast surface display methodology. **Appl. Microbiol. Biotechnol.** 99:775-789.

Polo L, Benítez P, Berbegal C, Curiel L, Pardo I, Ferrer S (2015). Selección de cepas de *Oenococcus oeni* para su uso como cultivo mixto biodinámico. En: *Enología 2015. Innovación vitivinícola*. (Eds Guasch i Torres, Busto Busto, Mestres i Solé, Aceña Muñoz, Capdevila i Aranda). ISBN: 978-84-8424-378-6.

Polo L, Mayoral P, Ferrer S, Pardo I (2015). Desarrollo de estrategias para mejorar la implantación de una levadura ecológica seleccionada. En: *Enología 2015. Innovación vitivinícola*. (Eds Guasch i Torres, Busto Busto, Mestres i Solé, Aceña Muñoz, Capdevila i Aranda). ISBN: 978-84-8424-378-6.

Ruiz-Romero M, Blanco E, Paricio N, Serras F, Corominas M (2015). Cabut/dTIEG associates with the transcription factor Yorkie for growth control. **EMBO Rep.** 16:362-369.

Salerno S, Marini AM, Fornaciari G, Simorini F, La Motta C, Taliani S, Sartini S, Da Settimo F, García-Argáez AN, Gia O, Cosconati S, Novellino E, D'Ocon P, Fioravanti A, Orlandi P, Bocci G, Dalla Via L (2015). Investigation of new 2-aryl substituted Benzothioapyrano [4,3-d]pyrimidines as kinase inhibitors targeting vascular endothelial growth factor receptor 2. **Eur. J. Med. Chem.** 103:29-43.

Santamaría ME, González-Cabrera J, Martínez M, Grbic V, Castañera P, Díaz I and Ortego F (2015). Digestive proteases in bodies and faeces of the two-spotted spider mite, *Tetranychus urticae*. **J. Insect. Physiol.** 78:69-77.

Soares-Santos V, Pardo I, Ferrer S (2015). Detección e identificación rápida de *Brettanomyces bruxellensis* en vino mediante LAMP. En: *Enología 2015. Innovación vitivinícola*. (Eds Guasch i Torres, Busto Busto, Mestres i Solé, Aceña Muñoz, Capdevila i Aranda). ISBN: 978-84-8424-378-6.

Soriano-Cantón R, Perez-Villalba A, Morante-Redolat JM, Marqués-Torrejón MÁ, Pallás M, Pérez-Sánchez F, Fariñas I (2015). Regulation of the p19(Arf)/p53 pathway by histone acetylation underlies neural stem cell behavior in senescence-prone SAMP8 mice. **Aging Cell** 14:453-462.

Sudhani HPK, García-Murria MJ, Marín-Navarro J, García-Ferris C, Peñarrubia L, Moreno J (2015). Purification of Rubisco from *Chlamydomonas reinhardtii*. **Bio-protocol** 23.

Sudhani HPK, García-Murria MJ, Marín-Navarro J, García-Ferris C; Peñarrubia L, Moreno J (2015). Assay of the carboxylase activity of Rubisco from *Chlamydomonas reinhardtii*. **Bio-protocol** 23.

Zuzuarregui A, Li T, Friedmann C, Ammerer G, Alepuz P (2015). Msb2 is a Ste11 membrane concentrator required for full activation of the HOG pathway. **Biochim. Biophys. Acta** 1849:722-730.

## 2014

Almonte-Becerril M, Costell M, Kouri JB (2014). Changes in the integrins expression are related with the osteoarthritis severity in an experimental animal model in rats. **Orthop. Res.** 32:1161-1166.

Andreu C, del Olmo M. Potential of some yeast strains in the stereoselective synthesis of (*R*)-(-)-phenylacetylcarbinol and (*S*)-(+)-phenylacetylcarbinol and their reduced 1,2-dialcohol derivatives (2014). **Appl. Microbiol. Biotechnol.** 98:5901-5913.

Andreu-Fernández V, Genoves A, Lee TH, Stellato M, Lucantoni F, Orzáez M, Mingarro I, Aguilar MI, Pérez-Payá E (2014). Peptides derived from the transmembrane domain of Bcl-2 proteins as potential mitochondrial priming tools. **ACS Chem. Biol.** 9:1799-1811.

Arrillaga I, Guevara MA, Muñoz J, Lázaro D, Sáez-Laguna E, Díaz LM, Torralba L, Mendoza-Poudereux I, Segura J, Cervera MT (2014). Selection of haploid cell lines from megagametophyte cultures of maritime pine as a tool for massive sequencing of the species. **Plant Cell Tiss. Org.** 118:147-155.

Babuín MF, Campestre MP, Rocco R, Bordenave CD, Escaray FJ, Antonelli C, Calzadilla P, Gárriz A, Serna E, Carrasco P, Ruiz OA, Menéndez AB (2014). Response to long-term NaHCO<sub>3</sub>-derived alkalinity in model *Lotus japonicus* Ecotypes Gifu B-129 and Miyakojima MG-20: transcriptomic profiling and physiological characterization. **PLoS One** 9:e97106.

- Ballestín R, Blasco-Ibáñez JM, Crespo C, Nacher J, López-Hidalgo R, Gilabert-Juan J, Moltó D, Varea E (2014). Astrocytes of the murine model for Down Syndrome Ts65Dn display reduced intracellular ionic zinc. **Neurochem. Int.** 75:48-53.
- Bargiela A, Llamusi B, Cerro-Herreros E, Artero R (2014). Two enhancers control transcription of *Drosophila* muscleblind in the embryonic somatic musculature and in the central nervous system. **PLoS One** 9:e93125.
- Barra-Jiménez A, Miquel Blasco, Ruiz-Galea M, Celestino C, Alegre J, Arrillaga I, Toribio M. (2014). Cloning mature holm oak trees by somatic embryogenesis. **Trees** 28: 657-667.
- Berbegal C, Benavent-Gil Y, Pardo I, Izcarra E, Navascués E, Ferrer S (2014). Indigenous *O. oeni* strain selection as a malolactic fermentation starter culture to avoid the histamine production in wine **Infowine**. <http://www.infowine.com/default.asp?scheda=13744>.
- Berbegal C, Benavent-Gil Y, Pardo I, Izcarra E, Navascués E, Ferrer S (2014). Production of a malolactic fermentation starter culture using autochthonous *O. oeni* strains to reduce the histamine content in red wine. In: **Méndez-Vilas A (ed) Industrial, medical and environmental applications of microorganisms Current status and trends**. Wageningen Academic Publishers, P. O. Box 220, NL-6700 AE Wageningen, The Netherlands, pp 369-374. ISBN: 978-90-8686-795-0
- Bizy A, Ferrón SR (2014). Isolation, Long-Term Expansion, and Differentiation of Murine Neural Stem Cells. **Methods Mol. Biol.** 1212:103-112.
- Caccia S, Chakroun M, Vinokurov K, Ferré J (2014). Proteolytic processing of *Bacillus thuringiensis* Vip3A proteins by two *Spodoptera* species. **J. Insect. Physiol.** 67:76-84.
- Callejón S, Sendra R, Ferrer S, Pardo I (2014). Identification of a novel enzymatic activity from lactic acid bacteria able to degrade biogenic amines in wine. **Appl. Microbiol. Biotechnol.** 98:185-198.
- Callejón S, Sendra R, Ferrer S, Pardo I. (2014). Identification of multi-copper oxidase enzymes from LAB able to degrade biogenic amines. In: '*Industrial, medical and environmental applications of microorganisms. Current status and trends*'. ISBN: 978-90-8686-795-0.
- Carda-Diéguez M, Ghai R, Rodríguez-Valera F, Amaro C (2014). Metagenomics of the mucosal microbiota of European eels. **Genome Announc.** 2::e01132-14.
- Carda-Diéguez M, Mira A, Fouz B (2014). Pyrosequencing survey of intestinal microbiota diversity in cultured sea bass (*Dicentrarchus labrax*) fed functional diets. **FEMS Microbiol. Ecol.** 87:451-459.
- Carrió-Seguí A, García-Molina A, Sanz A, Peñarrubia L (2014). Defective Copper Transport in the *copt5* Mutant Affects Cadmium Tolerance. **Plant Cell Physiol.** 56:442-54.
- Casanola-Martín GM, Le-Thi-Thu H, Marrero-Ponce Y, Castillo-Garit JA, Torrens F, Rescigno A, Abad C, Khan MT (2014). Tyrosinase enzyme: 1. An overview on a pharmacological target. **Curr. Top. Med. Chem.** 4:1494-1501.

Casañola-Martín GM, Le-Thi-Thu H, Marrero-Ponce Y, Castillo-Garit JA, Torrens F, Pérez-Gimenez F, Abad C (2014). Analysis of proteasome inhibition prediction using atom-based quadratic indices enhanced by machine learning classification techniques. **Lett. Drug Des. & Discov.** 11:705-711.

Castillo-Garit JA, Cañizares-Carmenate Y, Marrero-Ponce Y, Torrens F, Abad C (2014). Prediction of ADME properties, Part 1: Classification models to predict Caco-2 cell permeability using atom-based bilinear indices. **Afinidad** 71, 566:130-138.

Chakroun M, Ferré J (2014). In vivo and in vitro binding of Vip3Aa to *Spodoptera frugiperda* midgut and characterization of binding sites by <sup>125</sup>I radiolabeling. **Appl. Environ. Microbiol.** 80:6258-6265.

Charalambous M, Da Rocha ST, Radford EJ, Medina-Gomez G, Curran S, Pinnock SB, Ferrón SR, Vidal-Puig A, Ferguson-Smith AC (2014). DLK1/PREF1 regulates nutrient metabolism and protects from steatosis. **Proc Natl Acad Sci U S A** 111:16088-16093.

Crava CM, Bel Y, Ferré J, Escrache B (2014). Susceptibility to Cry proteins of a Spanish *Ostrinia nubilalis* glasshouse population repeatedly sprayed with *Bacillus thuringiensis* formulations. **J. Appl. Entomol.** 138:78-86.

Cruz-Pio LE, Benavent-Gil Y, Ferrer S, Pardo I (2014). Survey on enzymatic activities present in *Oenococcus oeni* strains isolated from grape musts and wines. In: '*Industrial, medical and environmental applications of microorganisms. Current status and trends*'. ISBN: 978-90-8686-795-0.

Delgado AC, Ferrón SR, Vicente D, Porlan E, Pérez-Villalba A, Trujillo CM, D'Ocón P, Fariñas I (2014). Endothelial NT-3 delivered by vasculature and CSF promotes quiescence of subependymal neural stem cells through nitric oxide induction. **Neuron** 83:572-585.

- Seleccionado para "Faculty of One Thousand".
- Preview en el mismo número de la revista: Silva-Vargas y Doetsch (2014) A New Twist for Neurotrophins: Endothelial-Derived NT-3 Mediates Adult Neural Stem Cell Quiescence. *Neuron*, 83: 507-509.

Doménech-Carbó A, Cebrián-Torrejón G, de Miguel L, Tordera V, Rodrigues-Furtado D, Assad-Kahn S, Fournet A, Figadère B, Vázquez-Manrique R.P, Poupon E. (2014). dsDNA, ssDNA, G-quadruplex DNA, and nucleosomal DNA electrochemical screening using canthin-6-one alkaloidmodified Electrodes. **Electrochimica Acta** 115:546-552.

Escaray FJ, Passeri V, Babuin FM, Marco F, Carrasco P, Damiani F, Pieckenstain FL, Paolucci F, Ruiz OA. (2014) *Lotus tenuis* x *L. corniculatus* interspecific hybridization as a means to breed bloat-safe pastures and gain insight into the genetic control of proanthocyanidin biosynthesis in legumes. **BMC Plant Biology** 14:40.

Fernández-Musoles R, Castelló-Ruiz M, Arce C, Manzanares P, Ivorra MD, Salom JB (2014). Antihypertensive Mechanism of Lactoferrin-Derived Peptides: Angiotensin Receptor Blocking Effect. **J. Agr. Food Chem.** 62:173-181.

Ferré, J (2014). Bacterias entomopatógenas y la protección de cultivos hortícolas. **PHYTOMA España** 262:40.

Gao C, Cai Y, Wang Y, Kang BH, Aniento F, Robinson DG, Jiang L (2014). Retention mechanisms for ER and Golgi membrane proteins. **Trends Plant Sci.** 19:508-15.

García-Alcover I, Colonques-Bellmunt J, Garijo R, Tormo JR, Artero R, Álvarez-Abril MC, López Castel A, Pérez-Alonso M (2014). Development of a *Drosophila melanogaster* spliceosensor system for in vivo high-throughput screening in myotonic dystrophy type 1. **Dis. Model Mech.** 7:1297-1306.

Gómez-Vicente V, Flores A, Lax P, Murciano C, Yáñez A, Gil ML, Cuenca N, Gozalbo D, Maneu V (2014). Characterization of a new murine retinal cell line (MU-PH1) with glial, progenitor and photoreceptor characteristics. **Exp. Eye Res.** 110:125-135.

Gozalbo D, Maneu V, Gil ML (2014). Role of IFN-gamma in immune responses to *Candida albicans* infections. **Front. Biosci.** 19:1279-1290.

Groen AJ, Sancho-Andrés G, Breckels LM, Gatto L, Aniento F, Lilley KS (2014). Identification of trans-golgi network proteins in *Arabidopsis thaliana* root tissue. **J. Prot. Res.** 13:763-776

Guirado R, Perez-Rando M, Sanchez-Matarredona D, Castillo-Gómez E, Liberia T, Rovira-Esteban L, Varea E, Crespo C, Blasco-Ibáñez JM, Nacher J (2014). The dendritic spines of interneurons are dynamic structures influenced by PSA-NCAM expression. **Cereb. Cortex** 24:3014-3024.

Guirado R, Perez-Rando M, Sanchez-Matarredona D, Castrén E, Nacher J (2014). Chronic fluoxetine treatment alters the structure, connectivity and plasticity of cortical interneurons. **Int. J. Neuropsychopharmacol.** 17:1635-1646.

Haenen OLM, Fouz B, Amaro C, Isern MM, Mikkelsen H, Zrnčić S, Travers MA, Renault T, Wardle R, Hellström A, Dalsgaard I (2014). Vibriosis in aquaculture. **Bull. Eur. Ass. Fish Pathol.**, 34: 138-147.

Hernández-Martínez P, Hernández-Rodríguez CS, Van Rie J, Escriche B, Ferré J (2014). Different binding sites for *Bacillus thuringiensis* Cry1Ba and Cry9Ca proteins in the European corn borer, *Ostrinia nubilalis* (Hübner). **J. Invertebr. Pathol.** 120:1-3.

Hernández-Martínez P, Vera-Velasco NM, Martínez-Solís M, Ghislain M, Ferré J, Escriche B (2014). Shared binding sites for the *Bacillus thuringiensis* proteins Cry3Bb, Cry3Ca, and Cry7Aa in the African sweet potato pest *Cylas puncticollis* (Brentidae). **Appl. Environ. Microbiol.** 80:7545-50.

Jakubowska AK, D'Angiolo M, González-Martínez RM, Millán-Leiva A, Carballo A, Murillo R, Caballero P, Herrero S (2014). Simultaneous occurrence of covert infections with small RNA viruses in the lepidopteran *Spodoptera exigua*. **J. Invertebr. Pathol.** 121:56-63.

Klingberg F, Chow ML, Koehler A, Boo S, Buscemi L, Quinn TM, Costell M, Alman BA, Genot E, Hinz B (2014). Prestress in the extracellular matrix sensitizes latent TGF- $\beta$ 1 for activation. **J. Cell Biol.** 207:283-297.

Lemes AR, Davolos CC, Legori PC, Fernandes OA, Ferré J, Lemos MV, Desiderio JA (2014). Synergism and antagonism between *Bacillus thuringiensis* Vip3A and Cry1 proteins in *Heliothis virescens*, *Diatraea saccharalis* and *Spodoptera frugiperda*. **PLoS One** 9:e107196.

Le-Thi-Thu H, Casanola-Martín GM, Marrero-Ponce Y, Rescigno A, Abad C, Khan MT (2014). A rational workflow for sequential virtual screening of chemical libraries on searching for new tyrosinase inhibitors. **Curr. Top. Med. Chem.** 14:1473-1485.

Li T, Belda-Palazón B, Ferrando A, Alepuz P (2014). Fertility and polarized cell growth depends on eIF5A for translation of polyproline-rich formins in *Saccharomyces cerevisiae*. **Genetics** 197:1191-200.

Llamusi B, Muñoz-Soriano V, Paricio N, Artero R (2014). The use of whole-mount in situ hybridization to illustrate gene expression regulation. **Biochem. Mol. Biol. Educ.** 42:339-347.

Lucio O, Pardo I, Ferrer S. (2014). Easy and rapid detection and identification of yeasts in winemaking samples by Flow Cytometry and/or FISH Industrial, medical and environmental applications of microorganisms. In: *Current status and trends*. ISBN: 978-90-8686-795-0.

Lucio, O., Pardo, I., Heras, J. M., Krieger, S. Ferrer, S. Effect of yeasts/bacteria co-inoculation on malolactic fermentation of Tempranillo wines (2014). **Infowine** <http://www.infowine.com/default.asp?scheda=13630>.

Magraner-Pardo L, Pelechano V, Coloma MD, Tordera V (2014). Dynamic remodeling of histone modifications in response to osmotic stress in *Saccharomyces cerevisiae*. **BMC Genomics** 15:247.

Maneu V, Estévez MÁ, de Dios S, Gozalbo D, Gil ML, Megías J (2014). In vitro differentiation of murine hematopoietic progenitor cells toward the myeloid lineage occurs in response to *Staphylococcus aureus* and yeast species. **Microb. Pathog.** 69-70:9-12.

Maneu V, Noailles A, Megías J, Gómez-Vicente V, Carpena N, Gil ML, Gozalbo D, Cuenca N (2014). Retinal microglia are activated by systemic fungal infection. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.** 55:3578-3585.

Marco F, Busó E, Carrasco P (2014). Overexpression of SAMDC1 gene in *Arabidopsis thaliana* increases expression of defense-related genes as well as resistance to *Pseudomonas syringae* and *Hyaloperonospora arabidopsidis*. **Front. Plant Sci.** 5:115.

Martínez-Garay CA, Juanes MA, Igual JC, Mingarro I, Bañó MC (2014). A transmembrane serine residue in the Rot1 protein is essential for yeast cell viability. **Biochem J.** 458:239-249.

Medina DA, Jordán-Pla A, Millán-Zambrano G, Chávez S, Choder M, Pérez-Ortín JE (2014). Cytoplasmic 5'-3' exonuclease Xrn1p is also a genome-wide transcription factor in yeast. **Front. Genet.** 5:1.

Mendoza-Poudereux I, Muñoz-Bertomeu J, Arrillaga I, Segura J (2014). Deoxyxylulose 5-phosphate reductoisomerase is not a rate-determining enzyme for essential oil production in spike lavender. **J. Plant Physiol.** 171:1564-70.

Mendoza-Poudereux I, Muñoz-Bertomeu J, Navarro A, Arrillaga I, Segura J. (2014). Enhanced levels of S-linalool by metabolic engineering of the terpenoid pathway in spike lavender leaves. **Metab. Eng.** 23:136-44.

Mingarro I, Aniento F (2014). El transport cel·lular. **Treballs** (Societat Catalana de Biologia).

Montani L, Buerki-Thurnherr T, de Faria JP, Pereira JA, Dias NG, Fernandes R, Gonçalves AF, Braun A, Benninger Y, Böttcher RT, Costell M, Nave KA, Franklin RJ, Meijer D, Suter U, Relvas JB (2014). Profilin 1 is required for peripheral nervous system myelination. **Development** 141:1553-1561.

Montesinos JC, Pastor-Cantizano N, Robinson DG, Marcote MJ, Aniento F (2014). *Arabidopsis* p24 $\delta$ 5 and p24 $\delta$ 9 facilitate Coat Protein I-dependent transport of the K/HDEL receptor ERD2 from the Golgi to the endoplasmic reticulum. **Plant J.** 80:1014-30.

Monto F, Arce C, Noguera MA, Ivorra MD, Flanagan J, Roller M, Issaly N, D'Ocon P (2014). Action of Fraxipure®, an extract from the seeds of *Fraxinus excelsior* L., on metabolic disorders in hypertensive and obese animal models. **Food Funct.** 5:786-796.

Morrison SS, Pyzh R, Jeon MS, Amaro C, Roig FJ, Baker-Austin C, Oliver JD, Gibas CJ (2014). Impact of analytic provenance in genome analysis. **BMC Genomics** 15 Suppl 8:S1.

Mud Castelló F, Mud Castelló S, Rodríguez Moncho MJ, Ivorra Insa MD, Ferrándiz Manglano ML (2014). Detección de prescripciones potencialmente inapropiadas en pacientes ancianos: estudio descriptivo en dos farmacias comunitarias. **Farmacéuticos Comunitarios** 6:20-26.

Muñoz-Soriano V, López-Domenech S, Paricio N (2014). Why mammalian wound-healing researchers may wish to turn to *Drosophila* as a model. **Exp. Dermatol.** 23:538-542.

Núñez C, Victor V, Marti M, D'Ocon P (2014). Role of endothelial nitric oxide in pulmonary and systemic arteries during hypoxia. **Nitric Oxide Biol. Chem.** 37:17-27.

Oliver E, Flacco N, Arce C, Ivorra MD, D'Ocon P, Noguera MA (2014). Changes in Adrenoceptors and G-Protein-Coupled Receptor Kinase 2 in L-NAME-Induced Hypertension Compared to Spontaneous Hypertension in Rats. **J. Vasc. Res.** 51:209-220.

Pajuelo D, Lee CT, Roig FJ, Lemos ML, Hor LI, Amaro C (2014). Host-nonspecific iron acquisition systems and virulence in the zoonotic serovar of *Vibrio vulnificus*. **Infect. Immun.** 82:731-744.

Pamblanco M, Oliete-Calvo P, García-Oliver E, Luz Valero M, Sanchez del Pino MM, Rodríguez-Navarro S (2014). Unveiling novel interactions of histone chaperone Asf1 linked to TREX-2 factors Sus1 and Thp1. **Nucleus** 5:247-259.

Park Y, González-Martínez RM, Navarro-Cerrillo G, Chakroun M, Kim Y, Ziarsolo P, Blanca J, Cañizares J, Ferré J, Herrero S (2014). ABC transporters mediate insect resistance to multiple Bt toxins revealed by bulk segregant analysis. **BMC Biol.** 12:46.

Peiró A, Martínez-Gil L, Tamborero S, Pallás V, Sánchez-Navarro JA, Mingarro I (2014). The Tobacco mosaic virus movement protein associates with but does not integrate into biological membranes. **J. Virol.** 88:3016-3026.

\* Artículo seleccionado por los editores como SPOTLIGHT

Perez-Aso M, Flacco N, Carpena N, Montesinos MC, D'Ocon P, Ivorra MD (2014).  $\beta$ -adrenoceptors differentially regulate contraction and angiogenesis of rat aorta via ERK1/2 and p38. **Vasc. Pharmacol.** 61:80-89.

Peris T, Ferrer F, D'Ocon P, Ubeda A (2014). Calidad de prescripción de Montelukast en pacientes adultos. Estudio en tres farmacias comunitarias de la Comunidad Valenciana" **Farmacéuticos Comunitarios** 6:6-11.

Porlan E, Martí-Prado B, Morante-Redolat JM, Consiglio A, Delgado AC, Kypta R, López-Otín C, Kirstein M, Fariñas I (2014). MT5-MMP regulates adult neural stem cell functional quiescence through the cleavage of N-cadherin. **Nature Cell Biol.** 16:629-638.

Raz N, Danin-Poleg Y, Hayman RB, Bar-On Y, Linetsky A, Shmoish M, Sanjuán E, Amaro C, Walt DR, Kashi Y (2014). Genome-wide SNP-genotyping array to study the evolution of the human pathogen *Vibrio vulnificus* biotype 3. **PLoS One** 9: e114576.

Recasens A, Dehay B, Bové J, Carballo-Carbajal I, Dovero S, Pérez-Villalba A, Fernagut PO, Blesa J, Parent A, Perier C, Fariñas I, Obeso JA, Bezard E, Vila M (2014). Lewy body extracts from Parkinson disease brains trigger  $\alpha$ -synuclein pathology and neurodegeneration in mice and monkeys. **Ann. Neurol.** 75:351-362.

- Seleccionado "Paper of the Year" por la Sociedad Americana de Neurología.
- Portada de la revista.
- Premio de la Federación Española de Parkinson (FEP) al mejor artículo de investigación.

Ros R, Muñoz-Bertomeu J, Krueger S (2014). Serine in plants: biosynthesis, metabolism, and functions. **Trends Plant Sci.** 19:564-569.

Ruiz de Escudero I, Banyuls N, Bel Y, Maeztu M, Escriche B, Muñoz D, Caballero P, Ferré J (2014). A screening of five *Bacillus thuringiensis* Vip3A proteins for their activity against lepidopteran pests. **J. Invertebr. Pathol.** 117:51-55.

Sanvisens N, Romero AM, An X, Zhang C, de Llanos R, Martínez-Pastor MT, Bañó MC, Huang M, Puig S (2014). Yeast Dun1 kinase regulates ribonucleotide reductase inhibitor Sml1 in response to iron deficiency. **Mol. Cell Biol.** 34:3259-3271.

Segura V, Medina-Aunon JA, Mora MI, Martínez-Bartolomé S, Abian J, Aloria K, Antúnez O, Arizmendi JM, Azkargorta M, Barceló-Batllori et al (2014). Surfing transcriptomic landscapes. A step beyond the annotation of chromosome 16 proteome. **J. Proteome Res.** 13:158-172.

Sitjà-bobadilla A, Zarza C, Fouz B (2014). Pathology. In: *Biology of European Sea bass*. F.J. Sánchez-Vázquez & J.A. Muñoz-Cueto. (Eds). CRC Press, Boca Ratón. ISBN 978-1-4665-9945-1. pp. 287-341.

Soriano-Carot M, Quilis I, Bañó MC, Igual JC (2014). Protein kinase C controls activation of the DNA integrity checkpoint. **Nucleic Acids Res.** 42:7084-7095.

Tzanoulinou S, García-Mompó C, Castillo-Gómez E, Veenit V, Nacher J, Sandi C (2014). Long-term behavioral programming induced by peripuberty stress in rats is accompanied by GABAergic-related alterations in the Amygdala. **PLoS One** 9(4):e94666.

van der Kooij MA, Fantin M, Kraev I, Korshunova I, Grosse J, Zanoletti O, Guirado R, Garcia-Mompó C, Nacher J, Stewart MG, Berezin V, Sandi C (2014). Impaired hippocampal neuroligin-2 function by chronic stress or synthetic peptide treatment is linked to social deficits and increased aggression. **Neuropsychopharmacology** 39:1148-1158.

Vicente-Muñoz S, Romero P, Magraner-Pardo L, Martínez-Jiménez CP, Tordera V, Pamblanco M (2014). Comprehensive analysis of interacting proteins and genome-wide location studies of the Sas3-dependent NuA3 histone acetyltransferase complex. *FEBS Open Biol.* 4:996-1006.

Virto C, Navarro D, Tellez MM, Herrero S, Williams T, Murillo R, Caballero P (2014). Natural populations of *Spodoptera exigua* are infected by multiple viruses that are transmitted to their offspring. *J. Invertebr. Pathol.* 122:22-27.

Whitley P, Mingarro I (2014). Stitching proteins into membranes, not sew simple. *Biol. Chem.* 395:1417-1424.

Zheng J, Lu Z, Kocabas F, Böttcher RT, Costell M, Kang X, Liu X, Deberardinis RJ, Wang Q, Chen GQ, Sadek H, Zhang CC (2014). Profilin 1 is essential for retention and metabolism of mouse hematopoietic stem cells in bone marrow. *Blood* 123:992-1001.

## 2013

Alic A, Pérez-Ortín JE, Moreno J, Arnau V (2013). mRNAStab—a web application for mRNA stability analysis. *Bioinformatics* 29:813-814.

Alpuente M, D'Ocon P, Forner MJ, Moreno L (2013). Abordaje del problema de la hipertensión desde una oficina de farmacia: detección, educación sanitaria o seguimiento farmacoterapéutico. ¿Qué actuación muestra mayor eficiencia? *Pharm. Care Esp.* 15:44-50.

Andrés-Colás N, Perea-García A, Mayo de Andrés S, García-Molina A, Dorcey E, Rodríguez-Navarro S, Pérez-Amador MA, Puig S, Peñarrubia L (2013). Comparison of global responses to mild deficiency and excess copper levels in *Arabidopsis* seedlings. *Metallomics* 5:1234-1246.

Andreu C, del Olmo M (2013). Exploring the potential of some yeast strains in the stereoselective synthesis of aldol reaction products and its reduced 1,3-dialcohol derivatives. *J. Mol. Cat. B: Enzymatic* 92:57-61.

Andreu C, del Olmo M (2013). Yeast arming by the Aga2p system: effect of growth conditions in galactose on the efficiency of the display and influence of expressing leucine-containing peptides. *Applied Microbiol. Biotechnol.* 97:9055-9069.

Baeza-Delgado C, Marti-Renom MA, Mingarro I. (2013). Structure-based statistical analysis of transmembrane helices. *Eur. Biophys. J.* 42:199-207.

Bañó-Polo M, Martínez-Gil L, Wallner B, Nieva JL, Elofsson A, Mingarro I (2013). Charge pair interactions in transmembrane helices and turn propensity of the connecting sequence promote helical hairpin insertion. *J. Mol. Biol.* 425:830-840.

Beperet I, Barrera G, Simón O, Williams T, López-Ferber M, Gasmi L, Herrero S, Caballero P (2013). The sf32 Unique Gene of *Spodoptera frugiperda* Multiple Nucleopolyhedrovirus (SfMNPV) Is a Non-Essential Gene That Could Be Involved in Nucleocapsid Organization in Occlusion-Derived Virions. *PLoS ONE* 8(10):e77683.

- Blasco M, Barra A, Brisa C, Corredoira E, Segura J, Toribio M, Arrillaga I. (2013) Somatic embryogenesis in holm oak male catkins. **Plant Growth Regul.** 71:261-270.
- Callol A, Roher N, Amaro C, MacKenzie S (2013). Characterization of PAMP/PRR interactions in European eel (*Anguilla anguilla*) macrophage-like primary cell cultures. **Fish Shellfish Immunol.** 35:1216-1223.
- Casani S, Gómez-Pastor R, Matallana E, Paricio N (2013). Antioxidant compound supplementation prevents oxidative damage in a *Drosophila* model of Parkinson's disease. **Free Radic. Biol. Med.** 61:151-160
- Casañola-Martín GM, Marrero-Ponce I, Le-Thi-Thu H, Hassan Khan MT, Torrens F, Rescigno A, Abad C (2013). La enzima tirosinasa: 2. Inhibidores de origen natural y sintético. **Afinidad LXX**, 564: 270-276.
- Cascales-Miñana B, Muñoz-Bertomeu J, Flores-Tornero M, Anoman AD, Pertusa J, Alaiz M, Osorio S, Fernie AR, Segura J, Ros R (2013). The phosphorylated pathway of serine biosynthesis is essential both for male gametophyte and embryo development and for root growth in *Arabidopsis*. **Plant Cell** 25:2024-2101.
- Castillo-Garit JA, del Toro-Cortés O, Kouznetsov VV, Ochoa Puentes C, Romero Bohorquez AR, Vega MC, Rolón M, Escario JA, Gómez-Barrio A, Marrero-Ponce Y, Torrens F, Abad C (2013). Identification *in silico* and *in vitro* of novel trypanosomicidal drug-like compounds. In: *Synthetic Organic Chemistry XVI*, Eds. J.A. Seijas, M.P. Vázquez Tato and S.-K. Lin. MDPI, Basel (Switzerland), pp 1-15.
- Crava CM, Bel Y, Jakubowska AK, Ferré J, Escriche B (2013). Midgut aminopeptidase N isoforms from *Ostrinia nubilalis*: Activity characterization and differential binding to Cry1Ab and Cry1Fa proteins from *Bacillus thuringiensis*. **Insect Biochem. Mol. Biol.** 43: 924–935.
- Crava CM, Farinós GP, Bel Y, Castañera P, Escriche B (2013) Quantitative genetic analysis of Cry1Ab tolerance in *Ostrinia nubilalis* Spanish populations. **J. Inverteb. Pathol.** 113: 220–227.
- Crespo C, Liberia T, Blasco-Ibáñez JM, Náchter J, Varea E (2013). The circuits of the olfactory bulb. The exception as a rule. **Anat. Rec.** (Hoboken) 296:1401-1412.
- D'Ocon P, Lopez-Briz E (2013). Seguridad cardiovascular de los antiinflamatorios no esteroideos: el caso del diclofenaco. **Boletín de Farmacovigilancia de la Comunidad Valenciana** 82:3-4.
- Driskell RR, Lichtenberger BM, Hoste E, Kretschmar K, Simons BD, Charalambous M, Ferrón SR, Herault Y, Pavlovic G, Ferguson-Smith AC, Watt FM (2013). Distinct fibroblast lineages determine dermal architecture in skin development and repair. **Nature** 504:277-281.
- Eguren M, Porlan E, Manchado E, García-Higuera I, Cañamero M, Fariñas I, Malumbres M (2013). The APC/C cofactor Cdh1 prevents replicative stress and p53-dependent cell death in neural progenitors. **Nature Comm.** 4:2880.
- Faura C, D'Ocon P (2013). Medicina basada en la evidencia de los AINEs y los COXIBs. **Actualidad en Farmacología y Terapéutica**, 11:33-42.

Fernández-Costa JM, García-Lopez A, Zúñiga S, Fernández-Pedrosa V, Felipo-Benavent A, Mata M, Jaka O, Aiastui A, Hernández-Torres F, Aguado B, Pérez-Alonso M, Vilchez JJ, Lopez de Munain A, Artero RD (2013). Expanded CTG repeats trigger miRNA alterations in *Drosophila* that are conserved in myotonic dystrophy type 1 patients. **Hum. Mol. Genet.** 22:704-716

Flacco N, Parés J, Serna E, Segura E, Vicente D, Pérez-Aso M, Noguera MA, Ivorra MD, McGrath JC, D'Ocon P (2013).  $\alpha$ 1D Adrenoceptors are responsible of the high sensitivity and the slow kinetic of adrenergic contraction in conductance arteries. **Pharmacol. Res. Perspect.** doi: 10.1002/prp2.1

Flacco N, Segura V, Perez-Aso M, Estrada S, Seller JF, Jiménez-Altayó F, Noguera MA, D'Ocon P, Vila E, Ivorra MD (2013). Different  $\beta$ -adrenoceptor subtypes coupling to cAMP or NO/cGMP pathways: implications in the relaxant response of conductance and resistance vessels. **Br. J. Pharmacol.** 169:413-25.

García-Alcover I, López Castel A, Pérez-Alonso M, Artero R (2013). In vivo strategies for drug discovery in myotonic dystrophy disorders. **Drug Discov. Today Technol.** 10::e97-102.

García-Molina A, Andrés-Colás N, Perea-García A, Neumann U, Dodani SC, Huijser P, Peñarrubia L, Puig S. (2013). The *Arabidopsis* COPT6 transport protein functions in copper distribution under copper-deficient conditions. **Plant Cell Physiol.** 8:1378-1390.

Garre E, Romero-Santacreu L, Barneo-Muñoz M, Miguel A, Pérez-Ortín JE, Alepuz P (2013). Nonsense-mediated mRNA decay controls the changes in yeast ribosomal protein pre-mRNAs levels upon osmotic stress. **PLoS ONE** 8:e61240.

Gilabert-Juan J, Belles M, Saez AR, Carceller H, Zamarbide-Fores S, Moltó MD, Nacher J (2013). A "double hit" murine model for schizophrenia shows alterations in the structure and neurochemistry of the medial prefrontal cortex and the hippocampus. **Neurobiol. Dis.** 59:126-140.

Gilabert-Juan J, Castillo-Gomez E, Guirado R, Moltó MD, Nacher J (2013). Chronic stress alters inhibitory networks in the medial prefrontal cortex of adult mice. **Brain Struct. Funct.** 218:1591-1605.

Gilabert-Juan J, Nacher J, Sanjuán J, Moltó MD (2013). Sex-specific association of the ST8SIAII gene with schizophrenia in a Spanish population. **Psychiatry Res.** 210:1293-1295.

Gomar-Alba M, Alepuz P, del Olmo M (2013). Dissection of the elements of osmotic stress response transcription factor Hot1 involved in the interaction with MAPK Hog1 and in the activation of transcription. **Biochim. Biophys. Acta** 10:1111-1125.

Gómez-Navarro N, Peiró-Chova L, Rodríguez-Navarro S, Polaina J, Estruch F (2013). Rtp1p is a karyopherin-like protein required for RNA polymerase II biogenesis. **Mol. Cell Biol.** 33:1756-1767.

Gustafsson E, Almonte-Becerril M, Bloch W, Costell M (2013). Perlecan Maintains microvessel integrity in vivo and modulates their formation in vitro. **Plos One** 8:e53715.

Haimovich G, Medina DA, Causse SZ, Garber M, Millán-Zambrano G, Barkai O, Chávez S, Pérez-Ortín JE, Darzacq X, Choder M (2013). Gene expression is circular: factors for mRNA degradation also foster mRNA synthesis. **Cell** 153:1000-1011.

Hernández-Rodríguez CS, Hernández-Martínez P, Van Rie J, Escriche B, Ferré J (2013) Shared midgut binding sites for Cry1A.105, Cry1Aa, Cry1Ab, Cry1Ac and Cry1Fa proteins from *Bacillus thuringiensis* in two important corn pests, *Ostrinia nubilalis* and *Spodoptera frugiperda*. **PLoS ONE** 8:e68164.

Hernández-Rodríguez CS, Hernández-Martínez P, Van Rie J, Escriche B, Ferré J (2013). Insecticidal activity of Vip3Aa, Vip3Ad, Vip3Ae, and Vip3Af from *Bacillus thuringiensis* against lepidopteran corn pests. **J. Inverteb. Pathol.** 113:78-81.

Hernández-Rodríguez CS, Ruiz de Escudero I, Asensio AC, J. Ferré J, P. Caballero P (2013). Encapsulation of the *Bacillus thuringiensis* secreted toxins Vip3Aa and Cry1Ia in *Pseudomonas fluorescens*. **Biological Control** 66:159-165.

Jaafar RM, Kania PW, Larsen AH, Nielsen DS, Fouz B, Browdy C, Buchmann K (2013). Gut microbiota changes in rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss* (Walbaum), during organic acid feed supplementation and *Yersinia ruckeri* infection. **J. Fish Dis.** 36:599-606.

Jakubowska AK, Vogel H, Herrero S (2013). Increase in gut microbiota after immune suppression in baculovirus-infected larvae. **PLoS Pathogens** 9:e1003379.

Landete JM, Ferrer S, Monedero V, Zúñiga M (2013). Malic enzyme and malolactic enzyme pathways are functionally linked but independently regulated in *Lactobacillus casei* BL23. **Appl. Environ. Microbiol.** 79:5509-5518.

Lee CT, Pajuelo D, Llorens A, Chen YH, Leiro JM, Padrós F, Hor LI, Amaro C (2013). MARTX of *Vibrio vulnificus* biotype 2 is a virulence and survival factor. **Environ. Microbiol.** 15:419-432.

Liberia T, Blasco-Ibáñez JM, Nacher J, Varea E, Lanciego JL, Crespo C (2013). Two types of periglomerular cells in the olfactory bulb of the macaque monkey (*Macaca fascicularis*). **Brain Struct. Funct.** 218:873-887.

Llamusí B, Bargiela A, Artero R (2013) Expanded CTG Repeat Induced Molecular Alterations in Myotonic Dystrophy. In *Advances in Genome Science. Probing Intracellular Regulation*. Christian Neri (Ed). 2, pp. 221 -245. ISBN: 978-1-60805-757-3.

Llamusí B, Bargiela A, Fernández-Costa JM, García-Lopez A, Klima R, Feiguin F, Artero R (2013). Muscleblind, BSF and TBPH are mislocalized in the muscle sarcomere of a *Drosophila* myotonic dystrophy model. **Dis. Model Mech.** 6:184-96.

Lucio O, Pardo I, Ferrer, S (2013). Rapid detection and identification of yeasts in must and wine by flow cytometry and FISH. **Infowine** (Online) 9:1-8.

Marqués-Torrejón MÁ, Porlan E, Banito A, Gómez-Ibarlucea E, Lopez-Contreras AJ, Fernández-Capetillo O, Vidal A, Gil J, Torres J, Fariñas I (2013). Cyclin-dependent kinase inhibitor p21 controls adult neural stem cell expansion by regulating Sox2 gene expression. **Cell Stem Cell** 12:88-100.

Martí-Mengual U, Varea E, Crespo C, Blasco-Ibáñez JM, Nacher J (2013). Cells expressing markers of immature neurons in the amygdala of adult humans. **Eur. J. Neurosci.** 37:10-22.

- McCall T, Weil ZM, Nacher J, Bloss EB, El Maarouf A, Rutishauser U, McEwen BS (2013). Depletion of polysialic acid from neural cell adhesion molecule (PSA-NCAM) increases CA3 dendritic arborization and increases vulnerability to excitotoxicity. **Exp. Neurol.** 241:5-12.
- Megías J, Maneu V, Salvador P, Gozalbo D, Gil ML (2013). *Candida albicans* stimulates in vivo differentiation of haematopoietic stem and progenitor cells towards macrophages by a TLR2-dependent signalling. **Cell Microbiol.** 15:1143-1153.
- Miguel A, Montón F, Li T, Gómez-Herreros F, Chávez S, Alepuz P, Pérez-Ortín JE (2013). External conditions inversely change the RNA polymerase II elongation rate and density in yeast. **Biochim. Biophys. Acta** 11:1248-1255.
- Minjarez B, Valero Rustarazo ML, Sanchez del Pino MM, González-Robles A, Sosa-Melgarejo JA, Luna-Muñoz J, Mena R, Luna-Arias JP (2013). Identification of polypeptides in neurofibrillary tangles and total homogenates of brains with Alzheimer's disease by tandem mass spectrometry. **J. Alzheimers Dis.** 34:239-262.
- Montesinos JC, Langhans M, Sturm S, Hillmer S, Aniento F, Robinson DG, Marcote MJ (2013). Putative p24 complexes in *Arabidopsis* contain members of the delta and beta subfamilies and cycle in the early secretory pathway. **J. Exp. Bot.** 64:3147-3167.
- Moreno L, Cabedo N, Ivorra MD, Sanz MJ, López Castel A, Álvarez MC, Cortes D (2013). 3,4-Dihydroxy- and 3,4-methylenedioxy- phenanthrene-type alkaloids with high selectivity for D2 dopamine receptor. **Bioorganic Med. Chem. Lett.** 23:4824-4827.
- Mud Castelló F, Mud Castelló S, Rodríguez Moncho MJ, Ivorra Insa MD, Ferrándiz Manglano ML (2013). Herramientas para evaluar la adecuación de la prescripción en ancianos. **Farmacéuticos Comunitarios** 5:147-151.
- Mud Castelló F, Mud Castelló S, Rodríguez Moncho MJ, Ivorra Insa MD, Ferrándiz Manglano ML (2013). Detección de interacciones y duplicidades en 2 farmacias comunitarias de Alicante mediante revisiones de la medicación a mayores crónicos. **Pharm. Care Esp.** 15:244-254.
- Muedra V, Baretino D, D'Ocon P (2013). Role of antithrombin in cardiac surgery. **Rev. Esp. Anestesiol. Reanim.** 60:519-527.
- Muedra V, Baretino D, D'Ocon P, Zuñiga A, Moreno L (2013). Antithrombin activity and outcomes in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. **Blood Coagul. Fibrinolysis** 24:454-457.
- Muñoz-Bertomeu J, Anoman A, Flores-Tornero M, Toujani W, Rosa-Téllez S, Fernie AR, Roje S, Segura J, Ros R (2013). The essential role of the phosphorylated pathway of serine biosynthesis in *Arabidopsis*. **Plant Signal Behav.** 8:e27104.
- Muñoz-Soriano V, Ruiz C, Pérez-Alonso M, Mlodzik M, Paricio N (2013). Nemo regulates cell dynamics and represses the expression of miple, a midkine/pleiotrophin cytokine, during ommatidial rotation. **Dev. Biol.** 377:113-125

- Nacher J, Guirado R, Castillo-Gómez E (2013). Structural plasticity of interneurons in the adult brain: role of PSA-NCAM and implications for psychiatric disorders. **Neurochem. Res.** 38:1122-1133.
- Navarro-Cerrillo G, Hernández-Martínez P, Vogel H, Ferré J, Herrero S (2013). A new gene superfamily of pathogen-response (repat) genes in Lepidoptera: classification and expression analysis. **Comp. Biochem. Physiol. B Biochem. Mol. Biol.** 164:10-17.
- Nikolaou C, Bermúdez I, Manichanh C, García-Martínez J, Guigó R, Pérez-Ortín JE, Roca J (2013). Topoisomerase II regulates yeast genes with singular chromatin architectures. **Nucleic Acids Res.** 41: 9243-9256.
- Párraga J, Cabedo N, Andujar S, Piqueras L, Moreno L, Galán A, Angelina, Enriz RD, Ivorra MD, Sanz MJ, Cortes D (2013). 2,3,9- and 2,3,11-Trisubstituted tetrahydroprotoberberines as D2 dopaminergic ligands. **Eur. J. Med. Chem.** 68:150-166.
- Perea-García A, García-Molina A, Andrés-Colás N, Vera-Sirera F, Pérez-Amador MA, Puig S, Peñarrubia L (2013). *Arabidopsis* copper transport protein COPT2 participates in the cross talk between iron deficiency responses and low-phosphate signaling. **Plant Physiol.** 162:180-194.
- Perez-Aso M, Segura V, Noguera MA, Milligan G, D'Ocon P (2013). The three  $\alpha 1$ -adrenoceptor subtypes show different spatio-temporal mechanisms of internalization and ERK 1/2 phosphorylation. **Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell. Res.** 10:2322-2333.
- Pérez-Ortín JE, Alepuz P, Chávez S, Choder M (2013). Eukaryotic mRNA decay: methodologies, pathways, and links to other stages of gene expression. **J. Mol. Biol.** 425:3750-3775.
- Pérez-Ortín JE, Medina DA, Chávez S, Moreno J (2013). What do you mean by transcription rate?: The conceptual difference between nascent transcription rate and mRNA synthesis rate is essential for the proper understanding of transcriptomic analyses. **Bioessays** 35:1056-1062.
- Peris T, Ferrer F, D'Ocon P, Ubeda A (2013). Utilización de Montelukast en población pediátrica: estudio en tres farmacias comunitarias. **Pharm. Care Esp.** 15:88-94.
- Porlan E, Morante-Redolat JM, Marqués-Torrejón MÁ, Andreu-Agulló C, Carneiro C, Gómez-Ibarlucea E, Soto A, Vidal A, Ferrón SR, Fariñas I (2013). Transcriptional repression of Bmp2 by p21 (Waf1/Cip1) links quiescence to neural stem cell maintenance. **Nature Neurosci.** 16:1567-1575.
- Porlan E, Pérez-Villalba A, Delgado AC, Ferrón SR (2013). Paracrine regulation of neural stem cells in the subependymal zone. **Arch. Biochem. Biophys.** 534:11-19.
- Prado-Martínez J, Hernando-Herraez I, Lorente-Galdos B, Dabad M, Ramírez O, et al (2013). The genome sequencing of an albino Western lowland gorilla reveals inbreeding in the wild. **BMC Genomics** 14:363.
- Rodrigo-Moreno A, Andrés-Colás N, Poschenrieder C, Gunsé B, Peñarrubia L, Shabala S (2013). Calcium- and potassium-permeable plasma membrane transporters are activated by copper in *Arabidopsis* root tips: linking copper transport with cytosolic hydroxyl radical production. **Plant Cell Environ.** 36:844-855.

Ros R, Cascales-Miñana B, Segura J, Anoman AD, Toujani W, Flores-Tornero M, Rosa-Tellez S, Muñoz-Bertomeu J (2013). Serine biosynthesis by photorespiratory and non-photorespiratory pathways: an interesting interplay with unknown regulatory networks. *Plant Biol.* 15:707-712.

Segura V, Medina-Aunon JA, Guruceaga E, Gharbi SI, González-Tejedo C, et al (2013). Spanish human proteome project: dissection of chromosome 16. *J. Proteome Res.* 12:112-122.

Segura V, Pérez-Aso M, Montó F, Carceller E, Noguera MA, Milligan G, McGrath JC, D'Ocon P (2013). Differences in the signalling pathways of  $\alpha$ 1A- and  $\alpha$ 1B-adrenoceptors are related to different endosomal targeting. *PLOS One* 8(5):e64996.

Servetas I, Bebegal C, Camacho N, Bekatorou A, Ferrer S, Nigam P, Drouza C, Koutinas AA (2013). *Saccharomyces cerevisiae* and *Oenococcus oeni* immobilized in different layers of a cellulose/starch gel composite for simultaneous alcoholic and malolactic wine fermentations. *Process Biochem.* 48:1279-1284.

Toujani W, Muñoz-Bertomeu J, Flores-Tornero M, Rosa-Téllez S, Anoman AD, Alseekh S, Fernie AR, Ros R (2013). Functional characterization of the plastidial 3-phosphoglycerate dehydrogenase family in *Arabidopsis*. *Plant Physiol.* 163:1164-1178.

Toujani W, Muñoz-Bertomeu J, Flores-Tornero M, Rosa-Téllez S, Anoman A, Ros R (2013). Identification of the essential phosphoglycerate dehydrogenase isoform EDA9 as the essential gene for embryo and male gametophyte development in *Arabidopsis*. *Plant Signal Behav.* 8::e27207.

Vicente D, Monto F, Buendia F, Oliver E, Rueda J, Aguero J, Almenar L, Baretino D, D'Ocon P (2013). Myocardial and lymphocytic expression of eNOS and nNOS before and after heart transplantation: relationship to clinical status. *Life Sci.*, 93:108-115.

Virto C, Navarro D, Tellez MM, Herrero S, Williams T, Murillo R, Caballero P (2013). Natural populations of *Spodoptera exigua* are infected by multiple viruses: implications for the production and use of virus insecticides. *IOBC/wprs Bulletin* 90: 175-177.

Wood E, Tamborero S, Mingarro I, Esteve-Gassent MD (2013). BB0172, a *Borrelia burgdorferi* outer membrane protein that binds integrin  $\alpha$ 3 $\beta$ 1. *J. Bacteriol.* 195:3320-3330.

Yáñez A, Goodridge HS, Gozalbo D, Gil ML (2013). TLRs control hematopoiesis during infection. *Eur. J. Immunol.* 43:2526-2533.

Yáñez A, Hassanzadeh-Kiabi N, Ng MY, Megías J, Subramanian A, Liu GY, Underhill DM, Gil ML, Goodridge HS (2013). Detection of a TLR2 agonist by hematopoietic stem and progenitor cells impacts the function of the macrophages they produce. *Eur. J. Immunol.* 43:2114-2125.

#### 4.4. LISTADO DE PATENTES DE LOS ÚLTIMOS CINCO AÑOS (2013-2017)

**Inventores/as (p.o. de firma):** Ruben Artero; Beatriz Llamusi; Estefania Cerro Herreros; Juan M. Fernandez Costa

**Título:** *Modulación de microRNAs contra la distrofia miotónica tipo 1 y antagonistas de microRNAs para ello*

**Núm. de Solicitud:** P201631216

**País de prioridad:** España

**Fecha de prioridad:** 19-9-2016

**Entidad Titular:** Universitat de València (100%)

**Solicitud Internacional:** PCT/EP2017/073685

**Países a los que se ha extendido:** ---

**Inventores/as (p.o. de firma):** Isabel Pardo Cubillos; Sergi Ferrer Soler; Carmen Berbegal; Olga Lucio Costa; Lucía Polo Tarín.

**Título:** *Virutas de madera con microorganismos, su preparación y su uso.*

**Núm. de Solicitud:** P201531943

**País de prioridad:** España

**Fecha de prioridad:** 30-12-2015

**Entidad Titular:** Universitat de València (100%)

**Solicitud Internacional:** PCT/ES2016/070951

**Países a los que se ha extendido:** ---

**Inventores/as (p.o. de firma):** Ruben Artero Allepuz; Ariadna Bargiela Schönbrunn; Beatriz Llamusi Troisi; Manuel Pérez Alonso; Juan M. Fernández Costa

**Título:** *Compound for treatment of myotonic dystrophy type 1*

**Núm. de Solicitud:** EP14198823.8

**País de prioridad:** Europa

**Fecha de prioridad:** 18/12/2014

**Entidad Titular:** Universitat de València (100%)

**Solicitud Internacional:** PCT/ES2015/080508

**Países a los que se ha extendido:** ---

**Inventores/as (p.o. de firma):** Artero Allepuz, R; Bargiela Schönbrunn, A; Llamusi Troisi, MB; Konieczny, P; Castells Boliart, J; Borrell Bilbao, J.I.; Pascual Gilabert, M.; Teixido Closa, J.; Estrada Tejedor, R.; Lopez Gonzalez, A.

**Título:** *Compounds for the treatment of myotonic dystrophy*

**Núm. de Solicitud:** EP14382449

**País de prioridad:** Europa

**Fecha de prioridad:** 14/11/2014

**Entidad Titular:** Universitat de València (38%) / CIQS - Cets Institut Químic de Sarrià / IUCT - Institut Universitari de Ciència i Tecnologia

**Países a los que se ha extendido:** ---

**Entidades que lo están explotando:** Myogem Health

**Inventores/as (p.o. de firma):** Artero Allepuz, R; Bargiela Schönbrunn, A; Llamusi Troisi, MB; Konieczny, P; Castells Boliart, J; Borrell Bilbao, J.I.; Pascual Gilabert, M.; Teixido Closa, J.; Estrada Tejedor, R.; Lopez Gonzalez, A.

**Título:** *Caffeine for the treatment of myotonic dystrophy type 1 and type 2*

**Núm. de Solicitud:** EP14382450

**País de prioridad:** Europa

**Fecha de prioridad:** 14/11/2014

**Entidad Titular:** Universitat de València (38%) / CIQS - Cets Institut Químic de Sarrià / IUCT - Institut Universitari de Ciència i Tecnologia

**Países a los que se ha extendido:** ---

**Entidades que lo están explotando:** Myogem Health

**Inventores/as (p.o. de firma):** Salvador Herrero Sendra; Agata Karolina Jakubowska; María Martínez-Solís; Silvia Gómez Sebastián; Javier López Vidal; José Ángel Martínez Escribano

**Título:** *Nuevos promotores derivados de baculovirus con elevada actividad en sistemas de expresión en baculovirus*

**N. de solicitud:** P201430914

**País de prioridad:** ESPAÑA

**Fecha de prioridad:** 16/06/2014

**Entidad titular:** Universitat de València (79%)

**Países a los que se ha extendido:** Patente Española Concedida **ES2554561**

## 4.5. PROYECTOS Y CONVENIOS CON EMPRESAS EN LOS ÚLTIMOS CINCO AÑOS

### 4.5.1. PROYECTOS CONCEDIDOS (2013-2017)

2017-2021. Estudio y mejora tecnológica de los procesos tradicionales de elaboración del cava para el incremento de sus cualidades, impulsando la competitividad y posicionamiento del producto en mercados internacionales.

Dominio de la Vega S.L. y Centro para el Desarrollo Tecnológico Industrial (CDTI). **IDI-20170857**.

Investigadores responsables: Sergi Ferrer / Isabel Pardo

Cuantía Concedida: 60.000 €

2017. Evaluación del efecto del imiquimod en la proliferación y diferenciación de células procedentes de la médula ósea de pacientes con síndrome mielodisplásico o leucemia mieloide aguda.

Universitat de València e INCLIVA (Instituto de Investigación Sanitaria) (Programa **VLC-BIOCLINIC/2017**)

Investigador principal: María Luisa Gil

Cuantía concedida: 4.000 €

2017: Nueva diana farmacológica en la prevención del riesgo cardiometabólico

VLC-BIOCLINIC, Universidad de Valencia-Fundación INCLIVA (**07-NDFRC-DOCON-REAL-2016-B**)

Investigador responsable: Pilar D'Ocon, Jose Real

Cuantía concedida: 6.000 €

2017-2019: Understanding membrane protein folding and biogenesis

Ministerio de Economía y Competitividad (**BFU2016-79487-P**)

Entidades participantes: Universitat de València

Investigador responsable: Ismael Mingarro

Cuantía Concedida: 211.750 €

2017-2019. Biotecnología para la propagación de *Pinus pinaster* y *Quercus ilex*. (Procesos que intervienen en la producción de planta élite adaptada a diferentes condiciones de estrés).

Ministerio de Economía y Competitividad (**AGL2016-76143-C4-1-R**).

Investigador/a Principal: Isabel Arrillaga

Cuantía concedida: 121.000 €

2017-2020. Tráfico de proteínas en células vegetales: estudios funcionales sobre proteínas de la familia p24 y de la cubierta COPI.

Ministerio de Economía, Industria y Competitividad (**BFU2016-76607-P**).

Investigador/a Principal: Fernando Aniento Company

Cuantía concedida: 169.400 €

2017-2020. Homeostasis molecular en el Dogma Central. Recambio de mRNAs y proteínas y los mecanismos de comunicación cruzada entre ellos.

MINECO (**BFU2016-77728-C3-3-P**).

Investigador Principal: José E. Pérez Ortín (CoIP: Paula Alepuz)

Cantidad Concedida: 181.500 €

2017-2018: Identificación de nuevos biomarcadores y fármacos para la enfermedad de Parkinson y la ataxia de Friedreich.

Universitat de València (**UV-INV-AE17-702300**).

Investigador/a Principal: Nuria Paricio

Cuantía concedida: 12.000 €

2017-2019. Más allá de dos componentes: Bases moleculares de la señalización por sistemas complejos que implican histidina quinasas híbridas en bacterias y hongos. Ministerio de Economía y Competitividad. (**BFU2016-78606-P**).

Investigador/a Principal: Patricia Casino Ferrando

Cuantía Concedida: 145.200 €

2017-2019. Papel de la impronta genómica y su regulación epigenética en células madre neurales: relación con la formación de tumores.

Ministerio de Economía y Competitividad (**SAF2016-78845-R**).

Investigador/a Principal: Sacramento Rodríguez Ferrón

Cuantía Concedida: 181.500 €

2016-2018. Estudio de las rutas de biosíntesis de serina en plantas y su interacción con el cambio climático.

Ministerio de Economía y Competitividad (**BFU2015-64204-R**).

Investigador/a Principal: Roc Ros

Cuantía Concedida: 150.000 €

2016-2018. Desarrollo y aplicación de metodologías para la obtención de nuevos bioinsecticidas basados en *Bacillus thuringiensis*.

Ministerio de Economía y Competitividad (**AGL2015-70584-C2-1-R**).

Investigador/a Principal: Juan Ferré / Baltasar Escriche

Cuantía Concedida: 170.000 €

2016-2018. Estudio de los mecanismos de resistencia a acaricidas en *Varroa destructor*

Ministerio de Economía y Competitividad (**CGL2015-65025-R**).

Investigador/a Principal: Joel González

Cuantía Concedida: 153.000 €

2016-2018. Caracterización de lacasas de bacterias procedentes de alimentos

Ministerio de Economía y Competitividad (**AGL2015-71227-R**).

Investigador/a Principal: Sergi Ferrer

Cuantía Concedida: 100.000 €

2016-2018. Evaluación de actividades insecticidas y mantenimiento del insectario. Ayudas para la promoción de empleo joven e implantación de la garantía juvenil en I+D+i.

Ministerio de Economía y Competitividad (**PEJ-2014-A-82794**).

Investigador/a Principal: Juan Ferré

Cuantía Concedida: 35.800 €

2016-2018. Mantenimiento de un laboratorio y experimentación en Microbiología y Biología Molecular. Ayudas para la promoción de empleo joven e implantación de la garantía juvenil en I+D+i.

Ministerio de Economía y Competitividad (**PEJ-2014-A-06384**).

Investigador/a Principal: Carmen Amaro

Cuantía concedida: 35.800 €

2016-2018. Diagnóstico y prevención de patologías bacterianas en Acuicultura. Ayudas para la promoción de empleo joven e implantación de la garantía juvenil en I+D+i.

Ministerio de Economía y Competitividad (**PEJ-2014-A-19275**).

Investigador/a Principal: Belén Fouz

Cuantía Concedida: 39.200 €

2016-2018. Iniciació a la Investigació en Microbiologia Enològica. Ayudas para la promoción de empleo joven e implantación de la garantía juvenil en I+D+i.

Ministerio de Economía y Competitividad (**PEJ-2014-A-21587**).

Investigador/a Principal: Sergi Ferrer

Cuantía Concedida: 39.200 €

2016. Discovery of new insecticidal proteins for soybean pest control.

Entidad financiadora: Tennessee Soybean Promotion Board.

Investigador/a Principal: Juan Luis Jurat-Fuentes y Juan Ferré Manzanero

Cuantía Concedida: 18.000 \$ USA

2016-2018. Control de la regeneración muscular por señales mecánicas inducidas por fibronectina

Ministerio de Economía y Competitividad. (**MAT2015-69315-C3-3-R**).

Investigador/a Principal: Mercedes Costell Rosselló

Cuantía Concedida: 50.000 €

2016. Identificación de chaperonas de proteínas de membrana como dianas terapéuticas para el desarrollo de antivirales de amplio espectro.

Generalitat Valenciana (**GV/2016/139**)

Investigador Principal: Luis Martínez Gil

Cuantía: 8.000€

2016. Evaluación del efecto de diferentes ligandos de PRRs en la proliferación y diferenciación de células de leucemia mieloide aguda (LMA)

Universitat de València e Instituto de investigación sanitaria La Fe (Programa **VLC-BIOMED/2016**)

Investigador/a Principal: Daniel Gozalbo

Cuantía Concedida: 15.000 euros

2016-2019. Activación del checkpoint de integridad del dna por proteinquinasa c: implicación en cáncer

Conselleria d'Educació de la Generalitat Valenciana (**GV PROMETEO2016-123**).

Investigador/a Principal: Juan Carlos Igual García

Cuantía Concedida: 244.016 €

2016-2018. A Spinal Muscular Atrophy Drosophila model for in vivo drug Discovery

Entidad financiadora: SMA Europe

Investigador/a Principal: Ruben Artero

Cuantía concedida: 121.500 €

2016-2019. Plasticidad de la inhibición perisomática de neuronas piramidales de corteza prefrontal: impacto del stress peripubertal e implicación en desordenes psiquiátricos

Ministerio de Economía y Competitividad (**SAF2015-68436-R**)

Investigador/a Principal: Juan Salvador Nàcher Roselló

Cuantía concedida: 160.000 €

2016-2019. Modulación terapéutica de la expresión de genes patogénicos en Distrofia miotónica: prueba de concepto

Ministerio de Economía y Competitividad (**SAF2015-64500-R**).

Investigador/a Principal: Ruben Artero Allepuz

Cuantía concedida: 145.000 €

2016-2018. Molecular mechanisms of brain and muscle stem cell function in aging and neurodegeneration

Entidad financiadora: CIBERNED (proyecto colaborativo intramural **2015-2/065**)

Investigador/a Principal: Pura Muñoz Canoves. Investigador/a responsable ERI: Isabel Fariñas

Importe ERI: 70.000 €

2016-2018: Implicación de la Antitrombina III sobre la función endotelial y la modulación angiogénica FISABIO (**UGP-15-171**)

Investigador/a principal: Vicente Muedra

Cuantía concedida: 26814.28 €

2015-2018. Claves para optimizar la eficacia de *Bacillus thuringiensis*: estudio de sus receptores en los insectos diana

Conselleria d'Educació de la Generalitat Valenciana (**PROMETEOII/2015/001**).

Investigador/a Principal: Juan Ferré Manzanero

Cuantía Concedida: 125.900 €

2015-2018. Red de Excelencia MICROGEN

Ministerio de Economía, Industria y Competitividad (**CGL2015-71523-REDC**)

Coordinador Francisco Rodríguez-Valera. IP por la UVEG Carmen Amaro

2015-2017. Host-pathogen interaction in *Vibrio vulnificus*: single gene and omic approach.

Ministerio de Economía y Competitividad (**AGL2014-58933**).

Investigador/a Principal: Carmen Amaro

Cuantía Concedida: 240.000 €

2015-2017. Interacciones tri-tróficas para un mejor control de lepidópteros plaga con insecticidas basados en baculovirus

Ministerio de Economía y Competitividad (**AGL2014-57752-C2-2-R**).

Investigador/a Principal: Salvador Herrero

Cuantía Concedida: 235.950 €

2015. Formación e Investigación en Microbiología Enológica. ForInMiEn.

Lallemand S.L. / VLC / Campus. València International Campus of Excellence.

Investigadora responsable: Isabel Pardo

Cuantía Concedida: 10.000 €

2015. Bases bioquímicas y genéticas de la acción insecticida de las proteínas Vip de *Bacillus thuringiensis*

Conselleria d'Educació de la Generalitat Valenciana, programa de Ayudas para grupos de calidad contrastada, del programa Gerónimo Forteza. (**FPA/2015/076**).

Investigador/a Principal: Juan Ferré Manzanero

Cuantía Concedida: 9.300 €

2015. Baculovirus que codifican nucleasas guiadas por RNA como una herramienta versátil para editar genes de interés biomédico

Universitat de València-Instituto de Investigación Sanitaria La Fe (**VLC-BIOMED/2015**)

Investigador/a Principal: Salvador Herrero Sendra y Rafael Vázquez Manrique

Cuantía Concedida: 4.000 €

2015. Una nueva lectina con una elevada capacidad de unión a bacterias. Aplicaciones para la captura de microorganismos bacterianos.

Universitat de València (**VALORITZA2014**).

Investigador/a Principal: Salvador Herrero Sendra

Cuantía concedida: 34.000 €

2015. IX Congreso Nacional de Entomología Aplicada

Ministerio de Economía y Competitividad e INIA, Acción Complementaria (Plan Estatal de I+D+I orientado a los Retos de la Sociedad) (**AC2014-00019**).

Investigador/a Principal: Juan Ferré Manzanero

Cuantía concedida: 4.500 €

2015-2018. Characterization of novel suppressors of neurodegeneration in myotonic dystrophy type 1 (DM1)

Entidad Financiadora: **Fundació La Marató de TV3**

Investigador/a Principal: Manuel Perez Alonso

Cuantía concedida: 125.125 €

2015-2017. Regulación molecular de la quiescencia: células madre neurales adultas

Ministerio de Economía y Competitividad (**SAF2014-54581**).

Investigador/a principal: Isabel Fariñas.

Cuantía concedida: 544.500 €

2015. Aplicación del proyecto del proteoma humano en la identificación de biomarcadores para las enfermedades de Crohn y esclerosis lateral amiotrófica.

Universitat de València e Instituto de investigación sanitaria La Fe (Programa **VLC-BIOMED/2014**)

Investigador/a principal: Manuel Sánchez del Pino

Cuantía concedida: 4.000 €

2015. Efecto sobre la respuesta inflamatoria sistémica de la depleción de proteínas por depuración extrarrenal continua en los pacientes con shock séptico e insuficiencia renal aguda.

Universitat de València e INCLIVA (Instituto de Investigación Sanitaria) (Programa **VLC-BIOCLINIC/2015**)

Investigador principal: Manuel Sánchez del Pino

Cuantía concedida: 4.000 €

2015. Búsqueda de dianas terapéuticas en los puntos de contacto de la célula tumoral en el neuroblastoma infantil con su matriz extracelular. Estudio piloto

Universitat de València e INCLIVA (Instituto de Investigación Sanitaria) (Programa **VLC-BIOCLINIC/2015**)

Investigador/a Principal: Mercedes Costell Rosselló

Cuantía Concedida: 4.000 €

2015. Identificación de biomarcadores en enfermedades neurodegenerativas mediante el uso de modelos biomédicos.

Universitat de València e Instituto de investigación sanitaria La Fe (Programa **VLC-BIOMED-I/2015**)

Investigador/a Principal: Nuria Paricio

Cuantía Concedida: 4.000 euros

2015-2018. Mecanismos moleculares y rutas participantes en la interconexión entre transcripción y degradación de mRNAs durante las respuestas al estrés en levaduras.

Conselleria d'Educació de la Generalitat Valenciana (**PROMETEOII2015/006**).

Investigador/a Principal: José E. Pérez Ortín

Cuantía Concedida: 216.400 €

2015-2017. Formación en tecnología CRISPR de edición genómica. Ayudas para la promoción de empleo joven e implantación de la garantía juvenil en I+D+i.

Ministerio de Economía y Competitividad (**PEJ-2014-A-57227**).

Investigador/a Principal: Juan Carlos Igual e Isabel Fariñas

Cuantía Concedida: 39.200 €

2015-2017. Activación del *checkpoint* de integridad del dna por proteinquinasa c: un estudio paralelo en levadura y mamíferos y su implicación en cáncer

Ministerio de Economía y Competitividad (**BFU2014-58429-P**)

Investigador/a Principal: Juan Carlos Igual García

Cuantía Concedida: 151.250 €

2015-2017. Participación de PRRs (TLR2 y Dectina-1) en la diferenciación de células madre y progenitores hematopoyéticos: implicaciones en la protección frente a la infección por Candida

Ministerio de Economía y Competitividad (**SAF2014-53823-P**)

Investigador/a Principal: María Luisa Gil Herrero

Cuantía Concedida: 133.100 €

2015. Estudio de las consecuencias de la activación de receptores TLR en cultivos celulares de glioblastoma.

Universitat de València e INCLIVA (Instituto de Investigación Sanitaria) (Programa **VLC-BIOCLINIC/2015**)

Investigador/a Principal: María Luisa Gil Herrero

Cuantía Concedida: 4.000 €

2015. Evaluación del efecto de diferentes ligandos de PRRs en la proliferación y diferenciación de células de leucemia mieloide.

Universitat de València e Instituto de investigación sanitaria La Fe (Programa **VLC-BIOMED/2015**)

Investigador/a Principal: Daniel Gozalbo

Cuantía Concedida: 4.000 euros

2015-2018 Biotecnología aplicada a especies con interés ornamental y agroforestal. Ayudas para la promoción de empleo joven e implantación de la garantía juvenil en I+D+i.

Entidad financiadora: Ministerio de Economía y Competitividad (**PEJ-2014-A-20986**).

Investigador/a Principal: Isabel Arrillaga

Cuantía Concedida: 35.800 €

2015-2017. Caracterización y utilización biotecnológica de factores reguladores de la respuesta a la deficiencia de hierro en levadura y plantas.

Ministerio de Economía y Competitividad (**BIO2014-56298-P**).

Investigador/a Principal: Sergi Puig. Investigador/a responsable ERI: Lola Peñarrubia

Cuantía Concedida ERI: 115.200 €

2014. Tráfico intracelular de proteínas en células vegetales.

Generalitat Valenciana (**GVACOMP2014-202**).

Investigador/a Principal: Fernando Aniento Company

Cuantía concedida: 11.000 €

2014-2016. Embriogénesis somática en *Quercus ilex* (L.) y *Pinus pinaster* (Aiton): mejora del proceso y posibilidades del sistema para generar genotipos tolerantes a estrés.

Ministerio de Economía y Competitividad (**AGL2013-47400-C4-4-R**).

Investigador/a Principal: Isabel Arrillaga

Cuantía concedida: 75.000 €

2014-2018. Mejora de plantas con interés agronómico y forestal.

Generalitat Valenciana (**PROMETEO II/2014/052**).

Investigador/a Principal: Juan Segura García del Río

Cuantía concedida: 192.970 €

2014-2016. Regulación cruzada entre la transcripción y la estabilidad de los mRNAs. Aproximaciones genómicas y mecanismos implicados en la respuesta al estrés

Ministerio de Economía y Competitividad (**BFU2013-48643-C3-3-P**)

Investigador Principal: José E. Pérez Ortín (Co-IP: Paula Alepuz)

Cuantía Concedida: 229.900 €

2014-2015. Activación del checkpoint de integridad del DNA por proteínquinasa C: un estudio paralelo en levadura y mamíferos y su implicación en cáncer

Ministerio de Economía y Competitividad (**BFU2013-47503-P**)

Investigador/a Principal: Juan Carlos Igual García (Co-IP: M Carmen Bañó Aracil)  
Cuantía concedida: 48.400 €

2014-2017. Utilización de *Drosophila* como organismo modelo en investigación biomédica  
Generalitat Valenciana (**PROMETEOII/2014/067**)  
Investigador/a Principal: Nuria Paricio Ortiz  
Cuantía concedida: 73.665 €

2014-2017. Modulación de interacciones proteína-proteína en apoptosis como diana terapéutica en procesos tumorales  
Conselleria d'Educació de la Generalitat Valenciana (**PROMETEOII/2014/061**).  
Investigador/a Principal: Ismael Mingarro  
Cuantía Concedida: 251.730 €

2014-2016. Neurotrofina-3, nueva diana terapéutica en patología cardiovascular  
Ministerio de Economía e Innovación (**SAF2013-45362-R**)  
Investigador/a Principal: Pilar D'Ocon  
Cuantía concedida: 150.000 €

2014. Programa Gerónimo Forteza para la contratación de personal de apoyo para grupos de calidad contrastada.  
Conselleria d'Educació de la Generalitat Valenciana (**FPA/2014/035**).  
Investigador Principal: Isabel Fariñas.  
Cuantía concedida: 9.300 €

2014-2017. Instituto Superior de Investigación Cooperativa de Biotecnología y Biomedicina (ISIC BIOTECMED).  
Conselleria d'Educació de la Generalitat Valenciana (**ISIC/2013/004**).  
Investigador/a Principal: Juan Ferré Manzanero  
Cuantía Concedida: 210.000 €

2013-2015. Bases bioquímicas y genéticas de la acción insecticida de las proteínas Vip de *Bacillus thuringiensis*.  
Ministerio de Economía y Competitividad (**AGL2012-39946-C02-01**).  
Investigador/a Principal: Juan Ferré Manzanero  
Cuantía Concedida: 160.000 €

2013-2015. Regulación epigenética del estado de célula madre neural.  
MINECO, Programa Nacional de I+D en Biomedicina (**SAF2012-40107**).  
Investigador/a Principal: Sacramento Rodríguez Ferrón.  
Cuantía Concedida: 163.800 €

2013-2015. Aplicación en vinificación de un cultivo iniciador co-inmovilizado de levaduras y bacterias malolácticas en 'chips' de madera de roble  
Universitat de València (**VALORITZA2012**).  
Investigador/a Principal: Sergi Ferrer Soler  
Cuantía Concedida: 34.000 €

2013-2016. Plasticidad estructural de circuitos inhibitorios. Implicación en esquizofrenia.  
Generalitat Valenciana (**PROMETEO/2013/069**)  
Investigador/a Principal: Juan Salvador Nàcher Roselló  
Cuantía concedida: 165.476 €

2013-2016. Plataforma de Recursos Biomoleculares y Bioinformáticos  
Ministerio de Economía y Competitividad (**PT13/0001/0035**).  
Investigador/a Principal: Manuel Sánchez del Pino  
Cuantía concedida: 185.350 €

2013-2015. Tráfico intracelular de proteínas en células vegetales.  
Ministerio de Innovación y Competitividad. (**BFU2012-33883**).  
Investigador/a Principal: Fernando Aniento Company  
Cuantía concedida: 114.600 €

2013-2015. *Membrane Protein Biology*  
Ministerio de Economía y Competitividad (**BFU2012-39482/BMC**).  
Investigador/a Principal: Ismael Mingarro  
Cuantía Concedida: 163.800 €

2013-2015. Materiales que inducen la fibrillogénesis de la fibronectina para producir microambientes sinérgicos en los factores de crecimiento.  
Ministerio de Economía y Competitividad (**MAT2012-38359-C03-02**).  
Investigador/a Principal: Mercedes Costell Rosselló  
Cuantía Concedida: 40.950 €

2013. Programa Gerónimo Forteza para la contratación de personal de apoyo para grupos de calidad contrastada  
Generalitat Valenciana. Conselleria d'Educació, Formació i Ocupació (**FPA/2013/A/068**).  
Investigador/a Principal: José E. Pérez Ortín  
Cuantía Concedida: 9.300 €

2013. Participación de los receptores tipo Toll (TLRs) en la diferenciación de células madre y progenitores hematopoyéticos.  
Entidad financiadora: Generalitat Valenciana (Programa Gerónimo Forteza) (**FPA/2013/A/059**).  
Investigador/a Principal: María Luisa Gil Herrero  
Cuantía Concedida: 9.300 euros

2013-2014. Regulación de la expresión génica a través de las modificaciones de las histonas y la estabilidad y traducción de los mRNAs en estrés y envejecimiento cronológico en la levadura *Saccharomyces cerevisiae*.

Universitat de València (**UV-INV-AE13-139034**).

Investigador/a Principal: Paula Alepuz Martínez

Cuantía Concedida: 10.000 €

2013. Búsqueda de nuevas funciones de la ruta de la proteína quinasa C de levadura en el mantenimiento de la integridad genómica y en transcripción

Generalitat Valenciana (**GVACOMP2013-175**).

Investigador/a Principal: Juan Carlos Igual García

Cuantía Concedida: 11.700 €

2013. Participación de los receptores tipo Toll (TLRs) en la diferenciación de células madre y progenitores hematopoyéticos.

Generalitat Valenciana (**ACOMP/2013/168**)

Investigador/a Principal: María Luisa Gil Herrero

Cuantía Concedida: 11.600 €

2013-2015. Título del proyecto: Caracterización funcional de enzimas clave del metabolismo plastidial en *Arabidopsis* y maíz como estrategia para mejorar la calidad nutricional de las plantas.

Ministerio de Economía y Competitividad (**BFU2012-31519**).

Investigador/a Principal: Roc Ros

Cuantía Concedida: 163.800 €

2013-2016. Genoma de *Trebouxia* sp. TR9 como modelo de alga verde simbiote: caracterización, potencial metabólico y estructural. Implicaciones de la coexistencia con otros simbioses en talos líquénicos y plantas soporte

GEVA - Generalitat Valenciana. Consellería de Educación, Dirección General de Política Científica (**PROMETEOII/2013/021**).

Investigador/a Principal: Eva Barreno Rodríguez. Investigador responsable ERI: Pedro Carrasco.

Cuantía Concedida: 108.300 € para la ERI

2013-2016. Efectos del microambiente vascular en las células madre del cerebro adulto (**PROMETEOII/2013/020**)

Conselleria d'Educación de la Generalitat Valenciana.

Investigador principal: Isabel Fariñas.

Cuantía concedida: 400.000 €

2013-2014. Regulación genética del cierre dorsal embrionario y la cicatrización de heridas en *Drosophila*  
Universitat de València, Acciones especiales (**UV-INV-AE13-141341**)

Investigador/a Principal: Nuria Paricio Ortiz

Cuantía Concedida: 10.000 €

2013-2015. Degeneración sináptica y desregulación de la neurogénesis del adulto en modelos murinos de neurodegeneración

CIBERNED (proyecto colaborativo intramural **PI2013/04**)

Investigador/a Principal: Rafael Fernández Chacón. Investigador responsable ERI: Isabel Fariñas

Cuantía Concedida: 70.000 € para la ERI

2013-2015. Utilización de microRNAs como dianas terapéuticas y biomarcadores de progresión en Distrofia Miotónica

Ministerio de Economía y Competitividad (**SAF2012-36854**)

Investigador/a Principal: Ruben Artero Allepuz

Cuantía Concedida: 150.000 €

2013-2015. Plasticidad estructural de interneuronas en el cerebro adulto. Implicaciones en esquizofrenia.

Ministerio de Economía y Competitividad (**BFU2012-32512**)

Investigador/a Principal: Juan Salvador Nàcher Roselló

Cuantía concedida: 125.000€

2013-2015. Estudio de las causas de los defectos cardiacos en las Distrofias Miotónicas

Instituto de Salud Carlos III. (**ERARE12-059**)

Investigador/a Principal: Beatriz Llamusi Troisi

Cuantía Concedida: 54.450 €

2013-2016. RETIC de Terapia Celular.

Ministerio de Sanidad y Consumo (Programa RETICS 2012, **RD12/0019/0008**). Programa de Investigación Cooperativa.

Investigador principal: Isabel Fariñas.

Cuantía concedida: 296.700 €

2012-2015. STEM.T.

Conselleria d'Educació, Formació i Ocupació, Generalitat Valenciana (**ISIC 2012/010**).

Investigador Principal: M. Ángela Nieto. Investigador/a responsable ERI: Isabel Fariñas.

Cuantía concedida: 150.000 € para la ERI

2012-2014. Dinámica celular y auto-renovación en poblaciones de células madre del cerebro adulto.

MICINN, Programa Nacional de Biomedicina (**SAF2011-23331**).

Investigador/a Principal: Isabel Fariñas.

Cuantía Concedida: 480.000 €

2012-2014. Descubrimiento de inhibidores de interacciones proteína-proteína en *Drosophila*

Ministerio de Ciencia e Innovación-Subprograma Explora (**BIO2011-15081-E**)

Investigador/a Principal: Rubén Artero

Cuantía Concedida: 63.000 €

2012-2014. Regulación espacio-temporal de la homeostasis del cobre en *Arabidopsis thaliana*.

Ministerio de Ciencia e Innovación. (**BIO2011-24848**).

Investigador/a Principal: Lola Peñarrubia

Cuantía Concedida: 205.700 €

2012-2014. Efecto de nuevos virus de RNA y de Genes del huésped en la actividad del nucleopoliedrovirus de *Spodoptera exigua*.

Ministerio de Ciencia e Innovación (**AGL2011-30352-C02-02**).

Investigador/a Principal: Salvador Herrero Sendra

Cuantía Concedida: 145.200 €

2012-2014. Nuevas aplicaciones de la citometría de flujo en microbiología enológica

Entidad Financiadora: Ministerio de Ciencia e Innovación (**AGL2011-28412**)

Investigador/a Principal: Sergi Ferrer Soler.

Cuantía Concedida: 80.000 €

2012-2014. Caracterización de la biodiversidad existente en cepas de *Oenococcus oeni* de la colección ENOLAB: bases para la búsqueda racional de cepas eficaces y seguras para su utilización en vinificación.

INIA (**RM2010-00001-00-00**)

Investigador/a Principal: Isabel Pardo

Cuantía Concedida: 80.088 €

2012-2014. *Host –pathogen interaction in Vibrio vulnificus: a transcriptomic approach*.

Ministerio de Ciencia e Innovación (**AGL2011-29639**).

Investigador/a Principal: Carmen Amaro

Cuantía Concedida: 235.900 €

2012-2014. Estudio de la relación hospedador-patógeno en *Vibrio vulnificus* utilizando una perspectiva transcriptómica

Ministerio de Economía, Industria y Competitividad (**AGL2011-296399**)

Investigador/a Principal: Carmen Amaro

Cuantía Concedida: 180.000 €

2011-2015. Red Valenciana de Investigación y Desarrollo en Patología en Acuicultura (REVIDPAQUA)

Conselleria d'Educació de la Generalitat Valenciana (**ISIC/2012/003**)

Investigador/a Principal/Coordinador: Juan Antonio Raga. Investigador Principal ERI: Belén Fouz

Cuantía Concedida ERI: 10.800 €

2011-2014. Título del proyecto: Caracterización de los receptores de membrana responsables de la toxicidad de las proteínas Cry1F, Cry2A y Vip3A de *Bacillus thuringiensis*.

Conselleria d'Educació de la Generalitat Valenciana (**PROMETEO/2011/044**).

Investigador/a Principal: Juan Ferré Manzanero

Cuantía Concedida: 217.080 €

2011-2013. Nuevas estrategias para mejorar la eficacia del sistema de embriogénesis somática en pino marítimo (*Pinus pinaster* Aiton) y encina (*Quercus ilex* L.)

Entidad financiadora: MICINN (**AGL2010-22292-C03-03**).

Investigador/a Principal: Isabel Arrillaga

Cuantía Concedida: 72.300 €

2011-2015. *Promoting a functional and comparative understanding of the conifer genome implementing applied aspects for more productive and adapted forests ProCoGen.*

Unión Europea (7º Programa Marco, ENERGÍA FP7-ENERGY-2007-2-TREN) (**FP7-KBBE-2011-5**)

Investigador/a Principal: Teresa Cervera (INIA). Investigador responsable ERI: Isabel Arrillaga

Cuantía Concedida ERI: 30.000 €

2011-2014. *Development of novel treatments for myotonic dystrophy: in vivo drug discovery*

Entidad Financiadora: **Fundació La Marató de TV3**

Investigador/a Principal: Ruben Darío Artero Allepuz

Cuantía Concedida: 143.310 €

2011-2013. Estudio del genoma de *Pinus pinaster*: bases para implementar la productividad y adaptación de especies forestales

Ministerio de Ciencia e Innovación (**BI02010-12302-E**).

Investigador/a Principal: Teresa Cervera (INIA). Investigador responsable ERI: Isabel Arrillaga

Cuantía Concedida ERI: 3.000 €

2011-2014. Nuevas estrategias para el tratamiento de la esquizofrenia basadas en la variación genética de la molécula neural de adhesión celular NCAM y las enzimas implicadas en sus modificaciones postraduccionales

Ministerio de Ciencia e Innovación ERA-NET Neuron (**PIM2010ERN-00577/NEUCONNE**)

Investigador/a Principal: Juan Salvador Nàcher Roselló

Cuantía concedida: 150.000 €

2011-2013. El factor de transcripción Nrf2 como nueva diana terapéutica para la enfermedad de Parkinson

CIBERNED (proyecto colaborativo intramural **PI2011/01**)

Investigador/a Principal: Antonio Cuadrado. Investigador/a responsable ERI: Isabel Fariñas.

Cuantía Concedida: 390.000 € (80.000 para la UV)

2011-2013. Mecanismos de coordinación entre la transcripción y la estabilidad de mRNAs en levadura.

Ministerio de Educación y Ciencia, DGI (**BFU2010-21975-C03-01/BMC**).

Investigador/a Principal: José E. Pérez Ortín

Cuantía Concedida: 229.900 €

2011-2013. Patógenos fúngicos humanos bajo estrés oxidativo: mecanismos adaptativos frente a hipoxia y ROS

Ministerio de Ciencia e Innovación, DGI (**PIM2010EPA-00658**).

Investigador/a Principal: José E. Pérez Ortín

Cuantía Concedida: 82.500 €

2011-2014. Estudio global de las estrategias transcripcionales y post-transcripcionales de regulación de la expresión génica en respuesta al estrés osmótico en *Saccharomyces cerevisiae*: un modelo de sistema eucariótico.

Consellería d'Educació de la Generalitat Valenciana (**PROMETEO 2011/088**).

Investigador/a Principal: José E. Pérez Ortín

Cuantía Concedida: 227.870 €

2011-2013. Participación de los receptores tipo Toll (TLRs) en la diferenciación de células madre y progenitores hematopoyéticos.

Ministerio de Ciencia e Innovación (**SAF2010-18256**)

Investigador/a Principal: María Luisa Gil Herrero

Cuantía Concedida: 80.000 euros €

2011-2013. Identification and validation of a gene expression signature for problematic fermentations diagnosis

Fundação para a Ciência e Tecnologia – Portugal (**PTDC/AGR-ALI/111224/2009**)

Investigador/a Principal: Alexandra Mendes Ferreira. Investigador/a Principal ERI: José E. Pérez Ortín

Cuantía Concedida: aprox. 26.300 € para la ERI.

2011-2013. Búsqueda de nuevas funciones de la ruta de la proteína quinasa C de levadura en el mantenimiento de la integridad genómica y en transcripción

Ministerio de Educación y Ciencia (**BFU2010-20927**)

Investigador/a Principal: Juan Carlos Igual García

Cuantía Concedida: 157.300 €

2010-2015. Microbial Comparative Genomics” (MICROGEN) Programa Consolider-Ingenio 2010.

Ministerio de Economía, Industria y Competitividad (**CONSOLIDER2009-00006**)

Investigadora principal UVEG Carmen Amaro. Coordinador. Francisco Rodríguez-Valera.

Cuantía concedida: 322.705 €

#### 4.5.2. CONVENIOS CON EMPRESAS (2013-2017)

2017-2019. Evaluate reversible or irreversible brush border membrane (BBM) binding of disabled insecticidal proteins *in vitro* and *in vivo*.

**Monsanto (St. Louis, Missouri, EE.UU.)**

Investigador/a Principal: Juan Ferré Manzanero

Cuantía concedida: 168.500 €

2016-2018. *To investigate mechanisms of resistance to coumaphos and amitraz in Varroa destructor and develop sensitive monitoring assays for use in IPM.*

**Bayer Animal Health GmbH (Leverkusen, Alemania)**

Investigador/a Principal: Joel González Cabrera

Cuantía concedida: 177.777 €

2016-2018. Investigaciones en el área de la Patología bacteriana de peces

**Acuipharma Aquaculture Health S.L.**

Investigador/a Principal: Belén Fouz Rodríguez.

Cuantía concedida: 30.000 €

2016-2018. Evaluation of the efficacy of additives for fish diets

**Nutriad International** (Bélgica)

Investigador/a Principal: Belén Fouz Rodríguez.

Cuantía concedida: 6.000 €

2016-2017. *Evaluation of collections of Bacillus thuringiensis strains in order to identify and isolate novel insecticidal genes for the production of transgenic crops with enhanced resistance against insect pests*

**Bayer CropScience N.V.** (Bélgica)

Investigador/a Principal: Juan Ferré Manzanero

Cuantía Concedida: 90.200 €

2015-2016. Desarrollo de un nuevo bioinsecticida basado en cepas autóctonas de *Bacillus thuringiensis*.

**Industrias AFRASA, S.A.**, Paterna (Valencia)

Investigador responsable: Juan Ferré Manzanero

Cuantía concedida: 49.500 €

2015-2018. *Antibacterial studies.*

**ARC Skretting** (Noruega)

Investigador/a Principal: Belén Fouz Rodríguez

Cuantía Concedida: 90.000 €

2015-2017. *Evaluation of the efficacy of fish diets*

**Biomar AS** (Dinamarca)

Investigador/a Principal: Belén Fouz Rodríguez

Cuantía Concedida: 14.700 €

2015-2018. Gestión racional de lías autóctonas para la elaboración de vinos tintos biodinámicos seguros (Proyecto CDTI).

**Dominio de Pingus S.L.**

Investigador/a Principal: Sergi Ferrer

Cuantía Concedida: 150.000 €

2015-2017. Influencia de los aditivos de la dieta y las condiciones de salud sobre la microbiota intestinal de la dorada (*Sparus aurata*) y su susceptibilidad a la fotobacteriosis

**IATS** (CSIC) Convenio vinculado al proyecto AGL2013-48560-C2-2-R

Investigador/a Principal: Belén Fouz Rodríguez

Cuantía Concedida: 16.500 €

2016. Fermentación maloláctica con cepas de la especie *Lactobacillus plantarum*. **Lallemand.**

Investigadora responsable: Isabel Pardo

Cuantía Concedida: 10.000 €

2014-2016. Eficacia de inmunoliposomas en términos de protección frente a yersiniosis en trucha arco-iris (*Onchorhynchus mykiss*, Walbaum)

**Universidad Autónoma de Barcelona.**

Investigador/a Principal: Belén Fouz Rodríguez

Cuantía Concedida: 6.000 €

2014-2018. Estudio de células madre en el ámbito de las investigaciones básicas en terapia celular.

**Fundación Botín-Banco de Santander**

Investigador Principal: Isabel Fariñas.

Cuantía concedida: 625.000 €

2014-2017. *Provision of mutant plasma fibronectin*

**University of Glasgow** (UK)

Investigador/a Principal: Mercedes Costell Rosselló

Cuantía Concedida: 80.584 €

2013-2016. *Evaluation of collections of Bacillus thuringiensis strains in order to identify and isolate novel insecticidal genes for the production of transgenic crops with enhanced resistance against insect pests*

**Bayer CropScience N.V.** (Bélgica)

Investigador/a Principal: Juan Ferré Manzanero

Cuantía Concedida: 249.966 €

2013. Efectos del butirato sódico parcialmente protegido en la dieta de dorada

**NOREL S.A**

Investigador/a Principal: Belén Fouz Rodríguez

Cuantía Concedida: 12.000 €

2013. *Characterisation of the SDS-PAGE profile of two strains and two fermentation broths of Bacillus thuringiensis.*

**Bio-Ekoloski Centar** (Serbia)

Investigador responsable: Juan Ferré Manzanero

Cuantía Concedida: 1.100 €

2013-2015. Efecto de la dinámica poblacional de las bacterias lácticas sobre la síntesis de aminas biógenas en un contexto de producción vitivinícola biodinámico (Proyecto CDTI).

**Dominio de Pingus S.L.**

Investigador/a Principal: Sergi Ferrer

Cuantía Concedida: 150.000 €

2013. Análisis y asesoramiento biológico de muestras de productos agroquímicos

**Servalesa S.A.**

Investigador/a Principal: Sergi Ferrer

Cuantía Concedida: 3.000 €

2013-2015. Obtención de vinos de Bobal mediante selección clonal y utilización de levaduras específicas de la variedad procedentes de cultivo ecológico 2/2

**Alto Landón**

Investigador/a Principal: Sergi Ferrer

Cuantía Concedida: 15.000 €

2013-2015. Obtención de vinos de Bobal mediante selección clonal y utilización de levaduras específicas de la variedad procedentes de cultivo ecológico 1/2

**Ecovitis**

Investigador/a Principal: Sergi Ferrer

Cuantía Concedida: 27.000 €

2013. Estudio sobre aplicabilidad del velcorin para paralizar la fermentación alcohólica

**Lanxess** (Alemania)

Investigador/a Principal: Isabel Pardo

Cuantía Concedida: 4.450 €

2013-2014. Estudio de caracterización metabolómica de extractos vegetales producidos y comercializados por la empresa y sus efectos en la respuesta a estrés de la planta

**Dadelos S.L.**

Investigador/a Principal: Pedro Carrasco/ Francisco Marco

Cuantía Concedida: 10.485,36 €

2013-2014. Análisis microbiológico y producción de cultivos iniciadores para fermentación maloláctica.

**Pago de Carraovejas S.A.**

Investigador/a Principal: Sergi Ferrer

Cuantía Concedida: 9.000 €

2013-2015. Estudio integral de la microbiología de suelos y su relación con los procesos fermentativos en bodega

**Pago de Carraovejas S.A.**

Investigador/a Principal: Sergi Ferrer

Cuantía Concedida: 27.000 €

2012-2013. Análisis microbiológico y producción de cultivos iniciadores para fermentación maloláctica

**Pago de Carraovejas S.A.**

Investigador/a Principal: Sergi Ferrer

Cuantía Concedida: 8.100 €

2012-2013. *Determination of the production/lack of production of beta-exotoxin in two strains of Bacillus thuringiensis by HPLC.*

**Bio-Ekoloski Centar** (Serbia)

Investigador responsable: Juan Ferré Manzanero

Cuantía Concedida: 710 €

2012-2017. *Competition binding of experimental proteins versus CryIAc and CryIFa from Bacillus thuringiensis using brush border membrane vesicles from Pseudoplusia includens, and Anticarsia gemmatilis larvae*

**Dow AgroSciences LLC** (USA)

Investigador/a Principal: Baltasar Escriche

Cuantía Concedida: 450.000€

2012-2014. Influencia del consumo de cannabis durante la adolescencia sobre el desarrollo de la esquizofrenia. Tratamiento experimental mediante la administración de antagonistas de receptores cannabinoides.

**Fundación Alicia Koplowitz**

Investigador/a Principal: Juan Salvador Nàcher Roselló

Cuantía concedida: 50.000€

2012-2014. *Early treatment with tiagabine, a selective gaba uptake inhibitor, to recover alterations in the mice model for Eown syndrome Ts65Dn.*

**Jerome Lejeune Foundation** (Francia)

Investigador/a Principal: Juan Salvador Nàcher Roselló

Cuantía concedida: 40.000 €

2011-2014. *Sweet Potato Action for Security and Health in Africa (SASHA)*

**Bill and Melinda Gates Foundation** (BMGF, USA) (ref. CIP7809-608/3/2.1/UoV)

Investigador responsable: Baltasar Escriche Soler

Cuantía Concedida: 302.774 €

2011-2014. *Development of novel treatments for myotonic dystrophy: in vivo drug discovery*

Entidad Financiadora: **Fundació La Marató de TV3**

Investigador/a Principal: Ruben Darío Artero Allepuz

Cuantía Concedida: 143.310 €

2011-2016. Estudio de la eficacia de autovacunas empleadas en acuicultura y desarrollo de protocolos de vacunación.

**ACUITEC, S.L./Acuipharma** (UK).

Investigador/a Principal: Belén Fouz Rodríguez

Cuantía Concedida: 36.300 €

2011-2015. Valoración de la eficacia de vacunas para peces

**PHARMAQ A.S.** (Noruega).

Investigador/a Principal: Belén Fouz Rodríguez

Cuantía Concedida: 46.000€

2011-2015. *Evaluation of the antimicrobial activity of different extracts with potential use as supplements in diets for cultured fish*

**ARC Skretting** (Noruega)

Investigador/a Principal: Belén Fouz Rodríguez

Cuantía Concedida: 36.400 €

## 4.6. COLABORACIONES CIENTÍFICAS

### Europa

- Grupos del Proyecto TRANSPLANTA del programa CONSOLIDER-INGENIO (CSD2007-00057) que incluye a los grupos nacionales más destacados en el estudio de factores de transcripción de *Arabidopsis thaliana*.
- Montserrat Corominas (Departament de Genètica, Facultat de Biologia, Universitat de Barcelona)
- Primitivo Caballero (Universidad Pública de Navarra, Pamplona)
- Miembros del Depto. de Entomología de la Unidad Asociada (Instituto Valenciano de Investigaciones Agrarias, IVIA, Moncada)
- Sergi Puig (IATA-CSIC, Valencia).
- María José Pozo (Estación Experimental del Zaidín-CSIC, Granada)
- Ana Álvarez-Fernández y Javier Abadía (Estación Experimental Aula Dei CSIC, Zaragoza).
- Roser Sabater I Serra (Centro de Biomateriales e ingeniería tisular, Universitat Politècnica de València)
- Marc Marti-Renom (CNAG-CRG)
- Manuel L Lemos (Instituto de Acuicultura, USC, Santiago de Compostela)
- Elena Hidalgo (Universitat Pompeu Fabra)
- Francisco Navarro (Universidad de J  en)
- Alex Mira y Fernando González (Unidad de Genómica y Salud del CSISP, Valencia)
- Sebastián Chávez (Universidad de Sevilla)
- Ariadna Sitj  -Bobadilla (Instituto de Acuicultura Torre la Sal, IATS-CSIC, Castellón)
- Juan José Toledo Aral (IBiS-Universidad de Sevilla)
- Eduard Batlle (IRB, Barcelona)
- José Luis Labandeira (Universidad de Santiago de Compostela)
- Carlos López Ot  n (Universidad de Oviedo)
- Analía Bortolozzi (IDIBAPS, Barcelona)
- Alisdair R. Fernie (Max Planck Institute of Molecular Plant Physiology. Potsdam, Alemania)
- Krueger (University of Cologne, Botanical Institute, Alemania)
- Andreas Weber (Institute of Plant Biochemistry Heinrich Heine, University Düsseldorf, Alemania)
- Peter Huijser (Max Planck Institute for Plant Breeding Research, Cologne, Alemania).
- J  rg Vogel (Institute for Molecular Infection Biology, Universidad de Würzburg, Würzburg, Alemania)
- Reinhard Fässler (Max Planck Institute of Biochemistry, Martinsried, Alemania)
- Frank Edlich (University of Freiburg, Alemania)

- David Robinson (University of Heidelberg, Heidelberg, Alemania)
- Jiri Friml (Institute of Science and Technology, Viena, Austria)
- Guy Smagghe (Ghent University, Gante, Bélgica)
- Mathieu Bollen (University of Leuven, Bélgica)
- Kurt Buchman (Royal Veterinary and Agricultural University, Copenhagen, Dinamarca)
- Heikki Hokkanen (University of Helsinki, Helsinki, Finlandia)
- Eero Castrén (University of Helsinki, Helsinki, Finlandia)
- Ilpo Vattulainen (University of Helsinki, Finlandia)
- Mylene Ogliastro (Institut National de la Recherche Agronomique, INRA, Montpellier, Francia)
- Emmanuelle Jacquin-Joly (Institut National de la Recherche Agronomique, INRA, Paris, Francia)
- Cathie Curie y Stéphane Mari (Inst. Biologie Intégrative des plantes CNRS, Montpellier, Francia).
- Nicolas Charlet Berguerand (IGBMC, Estrasburgo, Francia)
- Benjamin Dehay y Erwan Bezard (Universidad de Burdeos, Francia)
- Monique Van Oers and Vera Ros (Wageningen University, Wageningen, Holanda)
- Gianluca Tettamanti (University of Insubria, Varese, Italia)
- Alessio Saviane (Centro di Ricerca Agricoltura e Ambiente (CREA-AA), Padua, Italia)
- Francesco Pennacchio (University of Napoli "Federico II", Nápoles, Italia)
- Luca Bonfanti (Università de Torino, Turin, Italia)
- Charles Mackencie and Alex Obach (ARC Skretting, Stavanger, Noruega).
- Chris Hawes (Oxford Brookes University, Oxford, Reino Unido)
- Kathryn Lilley (University of Cambridge, Cambridge, Reino Unido)
- Manuel Salmerón-Sánchez (University of Glasgow, Glasgow, Reino Unido)
- Martin Williamson (Rothamsted Research, Reino Unido)
- Ian Mellor (University of Nottingham, Reino Unido)
- Simon MacKenzie (Institute of Aquaculture, University of Stirling, Reino Unido)
- Craig Baker-Austin (Centre for Environment, Fisheries & Aquaculture Science, Weymouth, Reino Unido)
- Anne Ferguson Smith (Universidad de Cambridge, Reino Unido)
- Vicent Pelechano (Karolinska Institutet, Estocolmo, Suecia)
- Gunnar von Heijne (Stockholm University, Suecia)
- Matthias Erb (Universität Bern, Ber, Suiza)
- Ted Turlings (Université de Neuchâtel, Neuchâtel, Suiza)
- Carmen Sandi (Brain & Mind Institute, Laussane, Suiza)

- Daniel J. Müller (Department of Biosystems Science and Engineering, ETH, Basel, Suiza)
- Oliver Zerbe (University of Zurich, Suiza)

## Norteamérica

- Boris Hinz (Laboratory of tissue repair and regeneration, University of Toronto, Canadá)
- Juan Luis Jurat Fuentes (University of Tennessee, Knoxville, EEUU)
- Dennis Thiele (Duke University School of Medicine, Durham, North Carolina, EEUU).
- Marinus Pilon (Colorado State University, Fort Collins, Colorado, EEUU).
- Bruce McEwen (Rockefeller University, New York, EEUU)
- Dennis Van Engelsdorp (University of Maryland, EEUU)
- James D Ellis (University of Florida, EEUU)
- Steven Cook (USDA, EEUU)
- Troy Anderson (University of Nebraska, EEUU)
- Helen S Goodridge (Board of Governors Regenerative Medicine Institute, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, California, EEUU)
- Mattew Waldor (Harvard Medical School, Boston, EEUU)
- Sebastian Kadener (Biology Department, Brandeis University, Waltham, Massachusetts, EEUU)
- Marek Mlodzik (Department of Cell, Developmental and Regenerative Biology and Graduate School of Biomedical Sciences, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, EEUU)
- Ulrich Müller (John Hopkins University, EEUU)
- Juan B. Kouri (CINVESTAV-IPN, México)

## Sudamérica

- Daniel Sosa-Gómez (EMBRAPA, Londrina, Brasil)

## Asia

- Madoka Nakai (Tokyo University of Agriculture, Tokyo, Japón)
- Ryoichi Sato (Tokyo University of Agriculture and Technology, Tokio, Japón)
- Yongyun Kim (Andong National University, Andong, South Korea)
- Kanglai He (Chinese Academy of Agricultural Sciences, CAAS, Beijing, Rep. Pop. China)
- Liwen Jiang (Chinese University of Hong-Kong, Hong-Kong, Rep. Pop. China)
- Xiaorong Tao (Nanjing Agricultural University, Rep. Pop. China)
- Lien-I Hor (School of Medicine, Tainan, Taiwan)

- Asaph Aharoni (Weizmann Institute of Science, Rehovot, Israel)
- Arie Zaritsky (Ben-Gurion University, Beer-Sheva, Israel)
- Reza Talaei (University of Tehran, Teherán, Irán)
- Mordechai Choder (Technion, Haifa, Israel)
- Hatice Günes (Mugla Sitki Kocman University, Mugla, Turquía)

## Oceanía

- Sharon Downes (CSIRO, Myall Vale Laboratories, Narrabri, Australia)
- Tom Walsh (CSIRO, Black Mountain Laboratories, Canberra, Australia)

## 4.7. ACTIVIDADES DE FORMACIÓN (2013-2017)

### 2017

Título: *Interacción entre los adrenoceptores alfa1 y beta con la vía del óxido nítrico: consecuencias fisiopatológicas*

Doctoranda: Cristina Arce Recatalá

Codirectores: M<sup>a</sup> Dolores Ivorra Insa, M<sup>a</sup> Antonia Noguera Romero y Pilar D'Ocon Navaza

Universidad: Universitat de València

Facultad/Escuela: Facultad de Farmacia

Calificación obtenida: Sobresaliente *cum laude* con mención Internacional

Título: *Analysis of the molecular mechanisms that mediate the therapeutic actions of glucocorticoids in skin*

Doctoranda: Elena Carceller

Codirectores: Paloma Pérez Sánchez y Pilar D'Ocon Navaza

Universidad: Universitat de València

Facultad/Escuela: Facultad de Farmacia

Calificación obtenida: Sobresaliente *cum laude* con mención Internacional

Título: *Role of TNF- $\alpha$  receptor 2 (TNFR2) in the regulation of adult neural stem cells*

Doctorando: Germán Belenguer Sánchez

Codirectores: José Manuel Morante Redolat e Isabel Fariñas

Universidad: Universitat de València

Facultad / Escuela: Facultad de Ciencias Biológicas

Calificación obtenida: Sobresaliente *cum laude* con mención Internacional

Título: *Estudio de la quiescencia y activación de las células madre neurales adultas por uniones adherentes: papel de la N-cadherina*

Doctoranda: Beatriz Martí Prado

Codirectores: Eva Porlan Alonso e Isabel Fariñas

Universidad: Universitat de València  
 Facultad / Escuela: Facultad de Ciencias Biológicas  
 Calificación obtenida: Sobresaliente *cum laude*

Título: *On the design of optimally inserted transmembrane helices*  
 Doctorando: Carlos Baeza Delgado  
 Directores: Ismael Mingarro y Marc A. Martí-Renom  
 Universidad: Universidad de Valencia  
 Facultad / Escuela: Facultad de Ciencias Biológicas  
 Calificación obtenida: Sobresaliente *cum laude* con mención Internacional

Título: *Estudio de posibles biomarcadores de la enfermedad de Parkinson en un modelo de Drosophila*  
 Masteranda: M<sup>a</sup> Mercedes Navarro Gascó  
 Codirectoras: Nuria Paricio Ortiz y Verónica Muñoz Soriano  
 Universidad: Universidad de Valencia  
 Facultad / Escuela: Facultad de Ciencias Biológicas  
 Calificación: Notable

Título: *The role of SAD-A in postnatal brain development*  
 Masterando: Pere Duart Abadía  
 Directora: Isabel Fariñas  
 Universidad: Universitat de València  
 Facultad / Escuela: Facultad de Ciencias Biológicas  
 Calificación obtenida: Sobresaliente

## 2016

Título: *Mejora de la prescripción en mayores de 65 años tras la detección de prescripciones potencialmente inapropiadas u omitidas utilizando los criterios stop/start*  
 Doctorando: Fernando Mud Castelló  
 Directora: M<sup>a</sup> Dolores Ivorra Insa y M Luisa Ferrandiz Manglano  
 Universidad: Universitat de València  
 Facultad / Escuela: Facultad de Farmacia  
 Calificación obtenida: Sobresaliente *cum laude*

Título: *Efectos del envejecimiento y el estrés oxidativo sobre la neurogénesis adulta en un modelo murino de senescencia acelerada*  
 Doctorando: Raúl Soriano Cantón  
 Codirectores: Francisco Pérez Sánchez e Isabel Fariñas  
 Universidad: Universitat de València  
 Facultad / Escuela: Facultad de Ciencias Biológicas  
 Calificación obtenida: Sobresaliente *cum laude*

Título: *Factores implicados en la regulación del desarrollo de las vías del dolor*  
 Doctoranda: Teresa Valdés Sánchez  
 Directora: Martina Kirstein  
 Universidad: Universitat de València  
 Facultad / Escuela: Facultad de Ciencias Biológicas  
 Calificación obtenida: Sobresaliente *cum laude*

Título: *Estudio de la proteína de membrana de Saccharomyces cerevisiae Rot1: Importancia de su dominio transmembrana*

Doctorando: Carlos A. Martínez Garay

Directores: M<sup>a</sup> Carmen Bañó e Ismael Mingarro

Universidad: Universitat de València

Facultad / Escuela: Facultad de Ciencias Biológicas

Calificación obtenida: Sobresaliente *cum laude*

Título: *El papel de CPEB4 en la proliferación de las células madre neurales*

Masteranda: Divya Chugani Mahtani.

Codirectoras: Alexandra Bizy e Isabel Fariñas.

Universidad: Universitat de València

Facultad / Escuela: Facultad de Ciencias Biológicas

Calificación obtenida: Sobresaliente

## 2015

Título: *Síntesis de protoberberinas y ciclopentilisoquinoleínas dopaminérgicas y síntesis de indenopiridinas melatoninérgicas*

Doctorando: Javier Párraga Vidal

Directora: M<sup>a</sup> Dolores Ivorra Insa

Universidad: Universitat de València

Facultad / Escuela: Facultad de Farmacia

Calificación: Sobresaliente *cum laude* con mención Internacional

Título: *Cambios en la expresión de adrenoceptores y GRK en insuficiencia cardíaca e hipertensión arterial*

Doctorando: Fermí Montó

Directora: Pilar D'Ocon Navaza

Universidad: Universitat de València

Facultad / Escuela: Facultad de Farmacia

Calificación obtenida: Sobresaliente *cum laude* con mención Internacional

Título: *Búsqueda de nuevos ingredientes bioactivos en obesidad para el diseño de nuevos alimentos funcionales, en base a la demanda del consumidor*

Doctoranda: Esther Bataller Leiva

Codirectores: Alejandro Molla Descals y Pilar D'Ocon Navaza

Universidad: Universitat de València

Facultad/Escuela: Facultad de Farmacia

Calificación: Sobresaliente *cum laude*

Título: *Identificación de variantes exómicas en diabetes mellitus*

Doctorando: Vanesa Martínez Barquero

Codirectores: M Antonia Noguera, Felipe Javier Chaves, Juan Francisco Ascaso

Universidad: Universitat de València

Facultad / Escuela: Facultad de Farmacia

Calificación: Sobresaliente *Cum laude*

Título: *Characterizing BCL-2 family protein domains in membranes: Insertion, interaction and apoptotic modulation roles*

Doctorando: Vicente Andreu Fernández

Directores: Ismael Mingarro y Mar Orzáez

Universidad: Universitat de València

Facultad / Escuela: Facultad de Ciencias Biológicas

Calificación obtenida: Sobresaliente *cum laude* y doctorado internacional

Título: *Validación en células humanas de compuestos potencialmente terapéuticos para la enfermedad de Parkinson*

Masteranda: Cristina Solana Manrique

Directora: Nuria Paricio Ortiz

Universidad: Universitat de València

Facultad / Escuela: Facultad de Ciencias Biológicas

Calificación obtenida: Sobresaliente-Matricula de Honor

Título: *A study of the regulation of the insulin pathway in a model of Drosophila wound healing*

Masterando: Luke Dillon

Codirectoras: Nuria Paricio Ortiz y Verónica Muñoz Soriano

Universidad: Universitat de València

Facultad / Escuela: Facultad de Ciencias Biológicas

Calificación obtenida: Notable

Título: *Estudio epigenético durante la reprogramación de células madre neurales adultas*

Masteranda: Adela Lleches.

Directora: Sacri R. Ferrón.

Universidad: Universitat de València

Facultad / Escuela: Facultad de Ciencias Biológicas

Calificación obtenida: Sobresaliente

Título: *Desarrollo de protocolos de análisis masivo de imagen para el estudio in vitro de la división asimétrica de células madre neurales*

Masterando: Pau Carrillo Barberà

Codirectores: José Manuel Morante Redolat y José Francisco Pertusa Grau.

Universidad: Universitat de València

Facultad / Escuela: Facultad de Ciencias Biológicas

Calificación obtenida: Sobresaliente

Título: *Estudio del efecto de las proyecciones procedentes de la corteza cingulada en la regulación de la neurogénesis adulta*

Masteranda: Anna Lozano Ureña.

Codirectores: Martina Kirstein y Enrique Lanuza.

Universidad: Universitat de València

Facultad / Escuela: Facultad de Ciencias Biológicas

Calificación obtenida: Sobresaliente

Título: *Estudio de la neurogénesis adulta en modelos animales de parkinsonismo y envejecimiento*

Masterando: Fco. Alejandro Aparicio Quilis.

Director: Francisco Pérez Sánchez.

Universidad: Universitat de València

Facultad / Escuela: Facultad de Ciencias Biológicas  
Calificación obtenida: Sobresaliente

Título: *Estudio del papel de la alfa-sinucleína en la neurogénesis adulta del bulbo olfativo accesorio*  
Masterando: Adrián Portolés.  
Directora: Ana Pérez Villalba.  
Universidad: Universitat de València  
Facultad / Escuela: Facultad de Ciencias Biológicas  
Calificación obtenida: Sobresaliente

## 2014

Título: *Función, distribución y formas de expresión de los subtipos de adrenoceptores beta a nivel vascular: implicaciones terapéuticas*  
Doctorando: Nicla Flacco  
Directora: M<sup>a</sup> Dolores Ivorra Insa  
Universidad: Universitat de València  
Facultad / Escuela: Facultad de Farmacia  
Calificación: Sobresaliente *cum laude* con mención Internacional

Título: *Estudio del efecto de varios compuestos en un modelo en Drosophila de la enfermedad de Parkinson*  
Masterando: Francisco José Sanz López  
Codirectoras: Nuria Paricio Ortiz y M<sup>a</sup> José Martínez Sebastián  
Universidad: Universitat de València  
Facultad / Escuela: Facultad de Ciencias Biológicas  
Calificación obtenida: Sobresaliente

Título: *Estudio del papel de p27<sup>Kip1</sup> como regulador transcripcional de factores relacionados con la multipotencia en progenitores neurales*  
Masteranda: Ana Domingo Muelas.  
Codirectoras: Isabel Fariñas y Sacri R. Ferrón  
Universidad: Universitat de València  
Facultad / Escuela: Facultad de Ciencias Biológicas  
Calificación obtenida: Sobresaliente-Matricula de Honor.

## 2013

Título: *Caracterización de la función de Dyrk1a como modulador de las células madre neurales*  
Doctoranda: Natividad Pozo de la Rosa  
Codirectoras: Pilar Sánchez Gómez e Isabel Fariñas  
Universidad: Universitat de València  
Facultad / Escuela: Facultad de Ciencias Biológicas  
Calificación obtenida: Sobresaliente *cum laude*

Título: *Cambios en la expresión y funcionalidad de las isoformas de la sintasa de óxido nítrico en patologías cardiovasculares*  
Doctorando: Diana Vicente Miralles  
Directora: Pilar D'Ocon Navaza

Universidad: Universitat de València  
 Facultad / Escuela: Facultad de Farmacia  
 Calificación obtenida: Sobresaliente *cum laude*

Título: *Transmembrane helices: Insertion and assembly into biological membranes*  
 Doctorando: Manuel Bañó Polo  
 Director: Ismael Mingarro  
 Universidad: Universitat de València  
 Facultad / Escuela: Facultad de Ciencias Biológicas  
 Calificación obtenida: Apto *cum laude* con mención internacional y premio extraordinario de doctorado

#### 4.8. EQUIPAMIENTO CIENTÍFICO

En este apartado se recoge un listado del equipamiento del que disponen los grupos de la ERI BIOTECMED.

*NOTA 1: Los miembros de la ERI comparten el espacio físico con otros miembros de sus respectivos departamentos; lo mismo ocurre con gran parte de lo que se puede considerar "equipos singulares o instalaciones" que se detallan a continuación.*

*NOTA 2: Los miembros de la ERI tienen acceso, además, a todo el equipamiento de los servicios científico-técnicos de la Universidad de Valencia (Servicio Central de Soporte a la Investigación Experimental, SCSIE), que incluyen, entre otras, secciones de microscopía, genómica, proteómica, producción y experimentación animal, cultivos celulares y citometría de flujo.*

##### **CÁMARAS E INCUBADORES:**

- Cámaras frías (a 4°C)
- Cámaras para el mantenimiento de insectos (con fotoperiodo y control de temperatura)
- Cámaras a 28°C y 37°C para el cultivo de microorganismos
- Cámaras de crecimiento de plantas (con fotoperiodo y control de temperatura y humedad)
- Cámara de crecimiento de plantas con CO<sub>2</sub> (además de fotoperiodo y control de temperatura y humedad)
- Laboratorio para alojamiento de acuarios
- Laboratorio de radioactividad
- Cámaras/incubadores de seguridad biológica
- Incubadores de CO<sub>2</sub> para el cultivo de células y tejidos
- Incubadores con control de temperatura
- Incubadores con fotoperiodo y control de temperatura
- Incubadores termostatzados con agitación

**CENTRÍFUGAS:**

- Ultracentrífugas preparativas
- Ultracentrífugas de sobremesa
- Centrífugas preparativas
- Centrífugas para tubos Corning y placas multipocillo
- Centrífugas para microtubos tipo Eppendorf

**EQUIPOS DE CROMATOGRAFÍA:**

- Equipos de HPLC (cromatografía líquida de alta eficacia)
- Equipos de FPLC (Äkta) (biocompatibles para la purificación de proteínas)
- Cromatógrafo de gases

**MICROSCOPIOS Y ACCESORIOS:**

- Microscopios confocales
- Microscopios de investigación rectos e invertidos dotados con fluorescencia, contraste de fases y/o Nomarski
- Microscopio de fluorescencia con sistema de estereología CAST
- Cámara fotográfica de alta velocidad y ordenador de altas prestaciones para su control.
- Lupas estereoscópicas con fluorescencia
- Microtomo de parafina
- Vibratomo
- Criostato
- Ultramicrotomo

**CABINAS DE TRABAJO:**

- Cabinas de flujo laminar
- Cabinas de seguridad biológica
- Campanas de gases

**EQUIPOS DE ADQUISICIÓN DE DATOS:**

- Analizador de imágenes *Laser Scanner Typhoon*
- *Particle Count and Size Analyzer Z2*
- *ImageQuant<sup>TM</sup> LAS 4000mini Biomolecular Imager*
- Citómetro de flujo *Muse Cell Analyzer*
- Espectrofotómetro para la cuantificación de micromuestras de ADN y proteínas (*Nanodrop*) Sistema de análisis de imagen para la detección de luminiscencia y fluorescencia
- Lector de fluorescencia *Fluostar Optima*
- Lector de fluorescencia y luminiscencia en placa *Victor X3*

- Sistemas para la captura, digitalización y análisis densitométrico de bandas en geles
- Transiluminador *Digital Science Image Station*
- Lectores de placa multipocillo
- Contador de radiación beta
- Contador de radiación gamma

#### **EQUIPOS ESPECÍFICOS PARA EL TRABAJO CON DNA Y RNA:**

- Termocicladores (PCR)
- Equipos de PCR cuantitativa
- Equipo de PCR de gradiente de temperatura
- Sistema automatizado para purificación de DNA y RNA

#### **HORNOS, AUTOCLAVES Y CONGELADORES:**

- Horno Pasteur
- Autoclaves
- Neveras y congeladores
- Arcones congeladores a -80°C
- Arcones congeladores a -20°C
- Tanques de nitrógenos líquido para almacenamiento de células

#### **EQUIPOS DE ELECTROFORESIS Y ACCESORIOS:**

- Sistemas de electroforesis de DNA, RNA y proteínas automatizados
- Fuentes de electroforesis
- Cubetas y accesorios
- Equipos de transferencia para *Western blot*
- Equipos de revelado de *Western blot*
- Transiluminadores

#### **EQUIPAMIENTO SINGULAR:**

- Robot para la fabricación de *MacroArrays*
- Sistema de Análisis de Polisomas
- Sistemas de Rotura de células tipo *Fast-Prep*
- Sonicador para cromatina *Diagenode*
- Pistola de DNA para transformación de tejido vegetal
- Birreactor de 5 L *Biostat B*
- Birreactor con 4 vasos *Biostat Q*
- Equipo de electroforesis en campo pulsante
- Contadores de células
- Equipo para evaporación en vacío y secado de muestras *SpeedVac*
- Liofilizadores

- Sonicadores
- Sistema de transfección nuclear *Nucleofector II*
- Homogenizadores de células (“cell disrupters”)
- Sistema informatizado NIPREM 645 para la medida de la presión arterial y la frecuencia cardiaca
- Sistemas informatizados de registro isométrico de fuerza *MacLab/8e* y *PowerLab*
- Miógrafo Mulvany mod. 610M para la determinación del tono contráctil
- Pantallas plomadas de protección radiológica
- Delantales de protección radiológica
- Disociador de tejidos *GentleMacs*
- Equipamiento para análisis de comportamiento de ratones
- Electroporador

**PEQUEÑO EQUIPAMIENTO:**

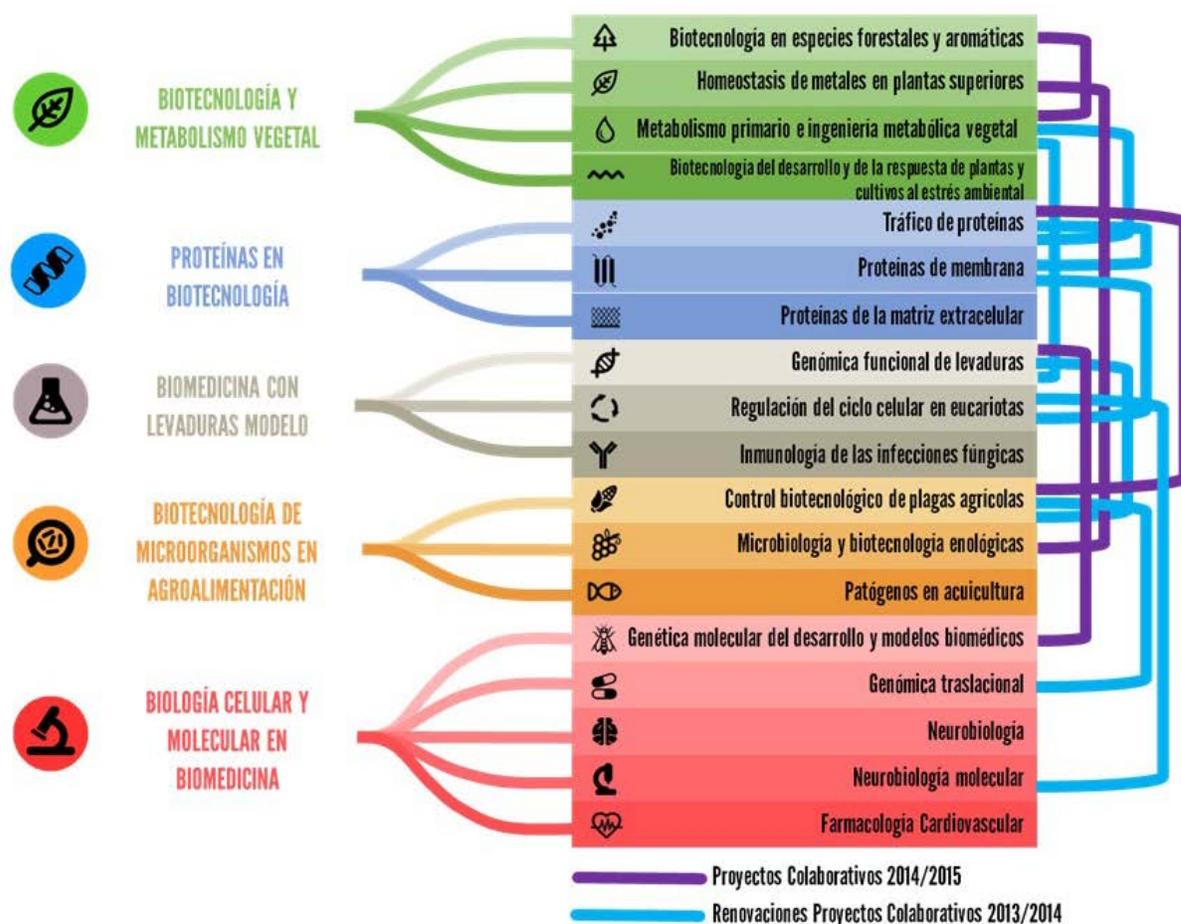
- Balanzas de precisión
- Baños termostatzados
- pH-metros
- Agitadores orbitales
- Agitadores magnéticos
- Agitadores tipo “Vórtex”
- Termobloques y termobloques con agitación
- Micropipetas automáticas sencillas y multicanal
- Pipetas automáticas de repetición
- Bombas peristálticas para filtración o cromatografía a baja presión
- Bombas de aire
- Bombas de vacío

## ANEXOS

## ANEXO I: PROYECTOS COLABORATIVOS

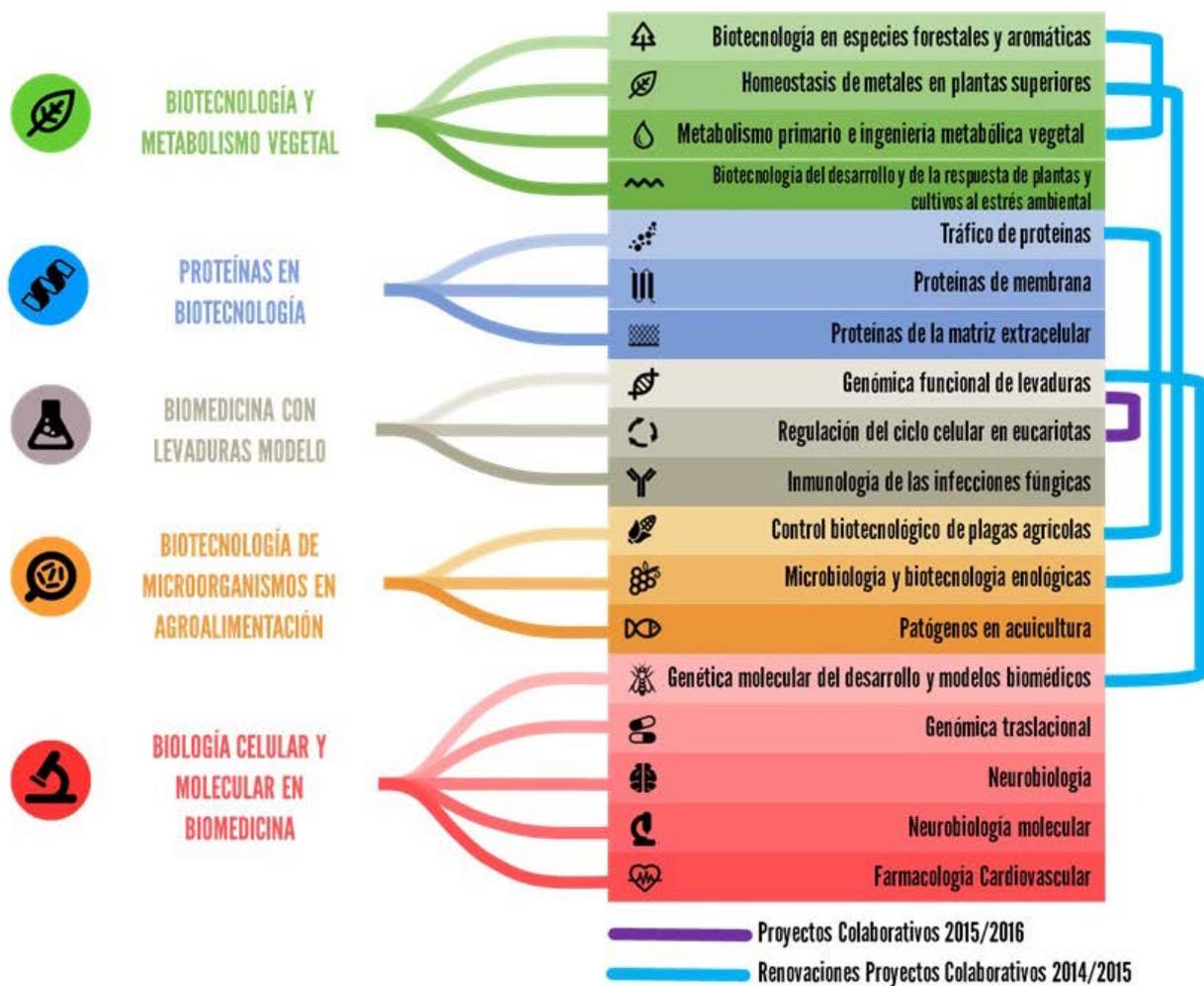
## PROYECTOS COLABORATIVOS 2014

| PROYECTO    | IP  | TÍTULO  |
|-------------|---|---|
| BTM2014-PC1 | Fernando Aniento (TP)<br>Salvador Herrero (CBP) | Explorando el potencial de baculovirus como vector de expresión en plantas                  |
| BTM2014-PC2 | Isabel Arrillaga (BFA)<br>Roc Ros (MPIMV)       | Optimización de un protocolo para transformación genética de una línea organogénica de maíz |
| BTM2014-PC3 | Lola Peñarubia (HMPS)<br>Sergi Ferrer (MBE)     | Análisis de actividades de multicobre oxidasas de tipo lacasa en diferentes organismos      |
| BTM2014-PC4 | Nuria Paricio (GMDMB)<br>Paula Alepuz (GFL)     | Análisis de la homología funcional entre los factores eIF5A de <i>Drosophila</i> y levadura |



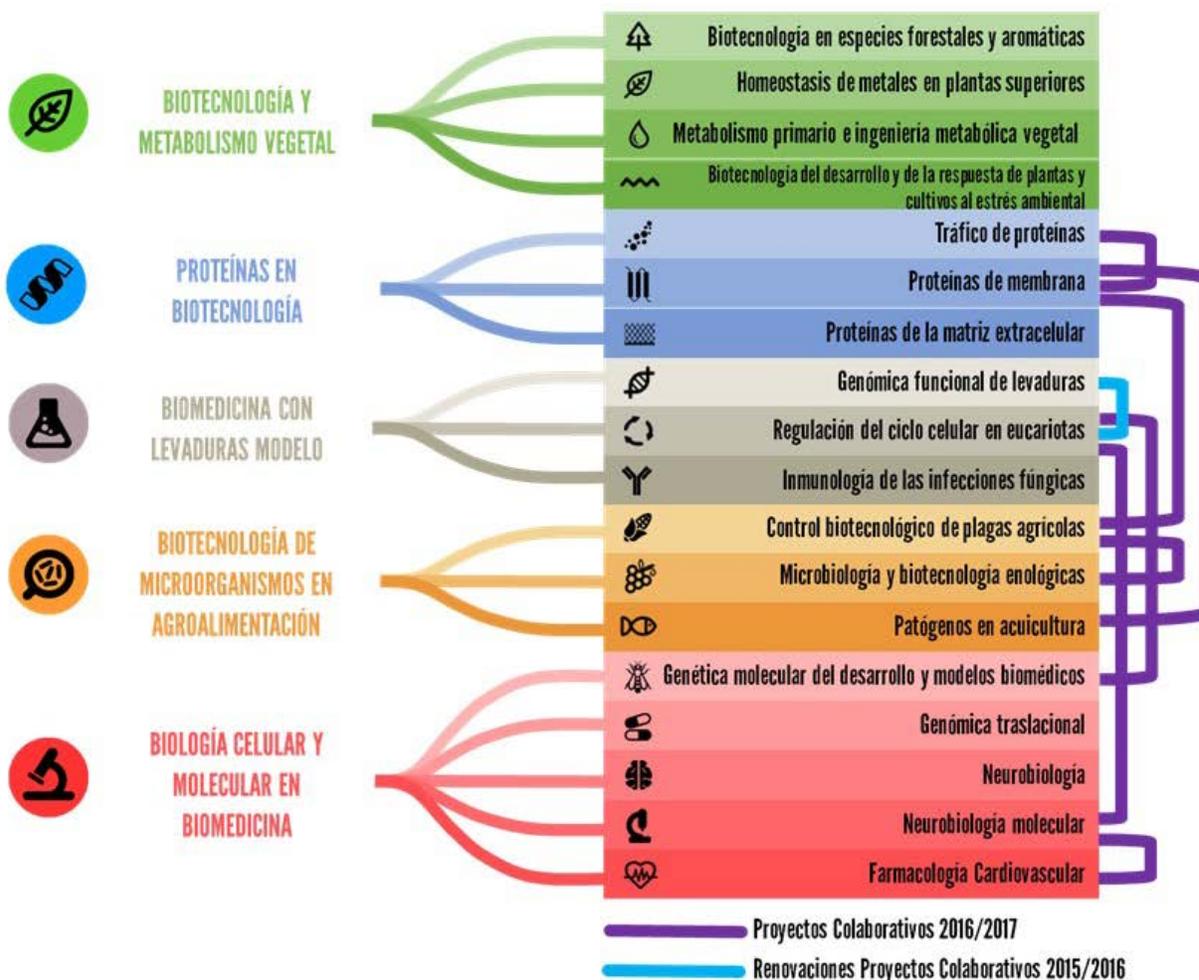
## PROYECTOS COLABORATIVOS 2015

| PROYECTO    | IP | TÍTULO  |
|-------------|----|---|
| BTM2015-PC1 |    | Caracterización del mecanismo de control de la traducción de reguladores del ciclo celular por la carioferina Msn5. |



## PROYECTOS COLABORATIVOS 2016

| PROYECTO    | IP  | TÍTULO   |
|-------------|---|--|
| BTM2013-PC1 | Fernando Aniento (TP)<br>Ismael Mingarro (PM)   | Estudio de la función de la proteína p2455 en la retención de proteínas solubles residentes en el retículo endoplásmico            |
| BTM2013-PC2 | Nuria Paricio (GMDMB)<br>Carmen Bañó (RCCE)     | Estudio de diferentes actividades enzimáticas en modelos animales y celulares de la enfermedad de Parkinson en sangre de pacientes |
| BTM2013-PC3 | Carmen Amaro (PA)<br>Ismael Mingarro (PM)       | Estudio de la función de dos proteínas hipotéticas en la resistencia al suero humano del patógeno <i>Vibrio vulnificus</i>         |
| BTM2013-PC4 | Isabel Fariñas (NM)<br>Pilar D'Ocon (FC)        | NT-3 y óxido nítrico   |
| BTM2013-PC5 | Patricia Casino (PM)<br>Juan Ferré (CBP)        | Aproximación a la estructura 3D de la proteína insecticida Vip3Aa  |
| BTM2013-PC6 | Sergi Ferrer (MBE)<br>Juan Ferré (CBP)          | Búsqueda de un medio de cultivo apropiado para el escalado industrial de <i>Bacillus thuringiensis</i>                             |
| BTM2013-PC7 | Juan Carlos Igual (RCCE)<br>Isabel Fariñas (NM) | Control del checkpoint de integridad del DNA por PKCδ: un estudio paralelo en levaduras y células de mamífero.                     |



## ANEXO II: JORNADAS CIENTÍFICAS



**BIOTECMED**  
ISIC/ERI de Biotecnología y Biomedicina  
Instituto Superior de Investigación Cooperativa y ERI de la Universitat de València

775 anys de  
Comunitat  
GENERALITAT VALENCIANA

## Primera Jornada Científica del ISIC/ERI de Biotecnología y Biomedicina

Salón de Actos de la Facultad de Farmacia, Burjassot, 7 de junio de 2013

## \* Programa:

**BIOTECMED**  
ISIC/ERI de Biotecnología y Biomedicina  
Instituto Superior de Investigación Cooperativa y ERI de la Universitat de València

## PONENTES Y GRUPO/EMPRESA AL QUE PERTENECEN:

| PONENTES Y GRUPO/EMPRESA AL QUE PERTENECEN:                        | Hora  |
|--|-------|
| ISABEL FARIÑAS (Unidad de Neurobiología Molecular)                 | 9.00  |
| JOAN FERRÉ (Genética Bioquímica y Biotecnología)                   | 9.20  |
| SERGI FERRER (Microbiología y Biotecnología Enológicas)            | 9.40  |
| J. C. IGUAL/F. ESTRUCH (Biología Molecular y Celular de Levaduras) | 10.00 |
| ISMAEL MINGARRO (Laboratorio de Proteínas de Membrana)             | 10.30 |

## PAUSA CAFÉ

|   |       |
|---|-------|
| NURIA PARICIO/RUBEN ARTERO (Genética del Desarrollo y Modelos Biomédicos) | 11.15 |
| GRUPO DE PLANTAS:   | 11.35 |

- F. ANIENTO (Tráfico de Proteínas)
- I. ARRILLAGA (Mejora de Plantas con Interés Agronómico y Forestal)
- P. CARRASCO (Función del Metabolismo de Poliaminas en Respuesta al Estrés Abiótico)
- L. PEÑARUBIA (Homeostasis del Cobre en Arabidopsis)
- R. ROS (Metabolismo y Estrés en Plantas)

|  |       |
|--|-------|
| JOSE E. PÉREZ/PAULA ALEPUZ (Genómica Funcional de Levaduras) | 12.20 |
| M.C. ALVAREZ (Valentia Biopharma)                            | 12.50 |
| ANA LEVIN (GEM Biosoft)                                      | 13.05 |
| ANA. M. BLANCO (Genera Biotech)                              | 13.20 |
| J. GARCÍA PLANELLS (Instituto de Medicina Genómica, IMEGEN)  | 13.35 |

|                        |       |
|------------------------|-------|
| CLAUSURA DE LA JORNADA | 13.55 |
|------------------------|-------|

|  |       |
|--|-------|
| COMIDA DE TRABAJO Y FORMACIÓN DE GRUPOS PARA FUTURAS COOPERACIONES | 14:30 |
|--|-------|



775 anys de  
Comunitat  
GENERALITAT VALENCIANA

# II JORNADAS CIENTÍFICAS

## PROYECTOS COLABORATIVOS 2013-2014

### ISIC/ERI de Biotecnología y Biomedicina BIOTECMED

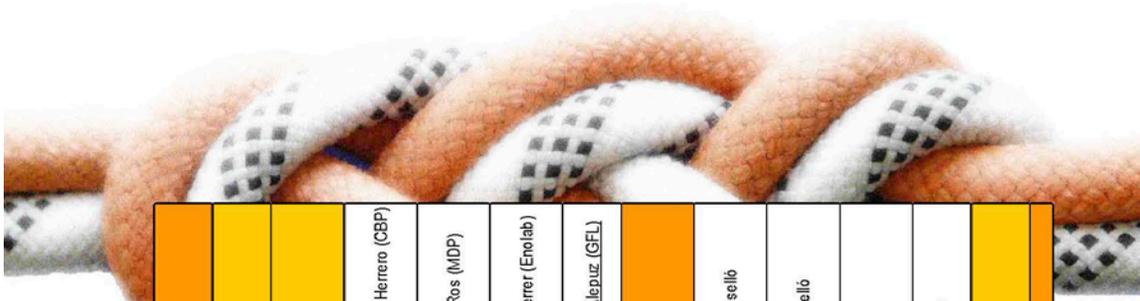
20 de junio de 2014 - Salón de Actos de la Facultad de Farmacia

|       |   |   |                          |                          |
|-------|---|---|--------------------------|--------------------------|
| 9:00  | Recepción-Café y Entrega de Documentación |   |                          |                          |
| 9:30  | Inauguración (Juan Ferré)                 |   |                          |                          |
| 9:40  | Memoria Anual 2013 (Sara Hernández)       |   |                          |                          |
| 10:00 | BTM2013-PC1                               | Estudio del efecto transcripcional a escala genómica de mutantes en el factor NC2 de levadura   | Francisco Estruch (BMCL) | José E. Pérez (GFL)      |
| 10:15 | BTM2013-PC2                               | Caracterización del segmento transmembrana de Rot1, una proteína esencial de <i>Saccharomyces cerevisiae</i>  | Ismael Mingarro (PM)     | Carmen Bañó (BMCL)       |
| 10:30 | BTM2013-PC3                               | Identificación de las proteínas de <i>Saccharomyces cerevisiae</i> cuya síntesis esté afectada por la ausencia del factor eIF5A   | Paula Alepuz (GFL)       | Manuel S. del Pino (PM)  |
| 10:45 | BTM2013-PC4                               | Homeostasis transcripcional en la infección con baculovirus. Aplicaciones para la mejora de los sistemas de expresión en baculovirus                                    | José E. Pérez (GFL)      | Salvador Herrero (CBP)   |
| 11:00 | BTM2013-PC5                               | Sobreexpresión de los genes SATO y su implicación en la regulación de la expresión de genes de resistencia a estrés de levadura   | Paula Alepuz (GFL)       | Roc Ros (MEAP)           |
| 11:15 | Pausa-Café                                |   |                          |                          |
| 11:45 | BTM2013-PC6                               | Implicación de PKC $\delta$ en la activación del checkpoint por daño en el DNA en células madre neurales  | Isabel Fariñas (NM)      | Juan Carlos Igual (BMCL) |
| 12:00 | BTM2013-PC7                               | N-glicosilación de proteínas de la familia p24 en <i>Arabidopsis</i> : posibles implicaciones funcionales   | Fernando Aniento (TP)    | Ismael Mingarro (PM)     |
| 12:15 | BTM2013-PC8                               | Identificación de posibles dianas reguladas por la GAPDH citosólica de <i>Arabidopsis</i>   | Roc Ros (MEAP)           | Fernando Aniento (TP)    |
| 12:30 | BTM2013-PC9                               | Desarrollo de modelos en <i>Drosophila melanogaster</i> para el rastreo de molecular con capacidad para interferir en la replicación de virus de RNA.                   | Salvador Herrero (CBP)   | Valentia Biopharma       |
| 12:45 | BTM2013-PC10                              | Anàlisi dels elements de la MAPK Hog1p i del factor transcripcional Hot1p implicats en la interacció entre aquestes proteïnes en la resposta a estrés osmòtic en llevat | Paula Alepuz (GFL)       | Marcel·lí del Olmo       |
| 13:00 | BTM2013-PC11                              | Prueba de concepto del uso de PPRHs en control de plagas  | Rubén Artero (GT)        | Baltasar Escriche (CBP)  |
| 13:15 | BTM2013-PC12                              | Aplicabilidad de RT-PCR con células enteras con levaduras y bacterias Gram positivas y Gram negativas   | Francisco Estruch (BMCL) | Sergi Ferrer (MBE)       |
| 13:30 | Fin de las presentaciones                 |   |                          |                          |
| 13:45 | Comida                                    |   |                          |                          |

# III JORNADAS CIENTÍFICAS BIOTECMED

## Viernes 3 de julio de 2015. Salón de Grados Facultad Farmacia

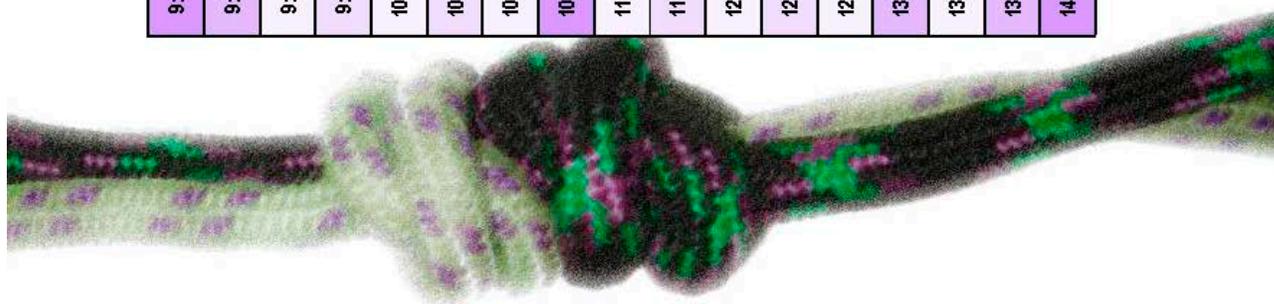
|       |                                      |  |                                  |                        |
|-------|--------------------------------------|--|----------------------------------|------------------------|
| 9:00  | Recepción y Entrega de Documentación |  |                                  |                        |
| 9:30  | Inauguración (Juan Ferré)            |  |                                  |                        |
| 9:40  | Memoria Anual 2014 (Sara Hernández)  |  |                                  |                        |
| 10:00 | BTM2014-PC1                          | Explorando el potencial de baculovirus como vector de expresión en plantas (Jose Vicente Carralá)                          | Fernando Aniento (TP)            | Salvador Herrero (CBP) |
| 10:15 | BTM2014-PC2                          | Optimización de un protocolo para transformación genética de una línea organogénica de maíz (Marta Flores / Armand Anomán) | Isabel Arriñaga (BFA)            | Roc Ros (MDP)          |
| 10:30 | BTM2014-PC3                          | Análisis de actividades de multicobre oxidasas de tipo lacasa en diferentes organismos                                     | Lola Peñarubia (HCU)             | Sergi Ferrer (Enolab)  |
| 10:45 | BTM2014-PC4                          | Análisis de la homología funcional entre los factores eIF5A de <i>Drosophila</i> y levadura                                | Nuria Paricio (GMDMB)            | Paula Alepuz (GFL)     |
| 11:00 | Pausa-Café                           |  |                                  |                        |
| 11:30 | Nueva incorporación                  | Neurobiología  | Juan Salvador Nacher Roselló     |                        |
| 12:00 | Nueva incorporación                  | Proteínas de la matriz extracelular  | Mercedes Costell Rosselló        |                        |
| 12:30 | Nueva incorporación                  | Inmunología de las infecciones fúngicas  | M <sup>a</sup> Luisa Gil Herrero |                        |
| 13:00 | Nueva incorporación                  | Farmacología Cardiovascular  | Pilar D'Ocon Navaza              |                        |
| 13:30 | Fin de las presentaciones            |  |                                  |                        |
| 13:45 | Comida                               |  |                                  |                        |



# IV JORNADAS CIENTÍFICAS BIOTECMED

**Viernes 1 de julio de 2016. Salón de Grados Facultad Farmacia**

| Recepción |  |
|-----------|--|
| 9:00      |  |
| 9:30      | Presentación Jornadas (Juan Ferré y Sara Hernández)  |
| 9:40      | BIOTECNOLOGÍA VEGETAL                                |
| 9:55      | PROTEÍNAS EN BIOTECNOLOGÍA                           |
| 10:10     | BIOMEDICINA CON LEVADURAS MODELO                     |
| 10:25     | BIOTECNOLOGÍA DE MICROORGANISMOS EN AGROALIMENTACIÓN |
| 10:40     | BIOLOGÍA CELULAR Y MOLECULAR EN BIOMEDICINA          |
| 10:55     | <b>Pause-Café</b>                                    |
| 11:30     | BIOTECNOLOGÍA VEGETAL                                |
| 11:45     | PROTEÍNAS EN BIOTECNOLOGÍA                           |
| 12:00     | BIOMEDICINA CON LEVADURAS MODELO                     |
| 12:15     | BIOTECNOLOGÍA DE MICROORGANISMOS EN AGROALIMENTACIÓN |
| 12:30     | BIOLOGÍA CELULAR Y MOLECULAR EN BIOMEDICINA          |
| 13:00     | <b>Análisis global - Discusión conjunta</b>          |
| 13:30     | Proyecto Colaborativo PA-JCI                         |
| 13:45     | <b>Fin Jornadas</b>                                  |
| 14:00     | <b>Comida</b>  |

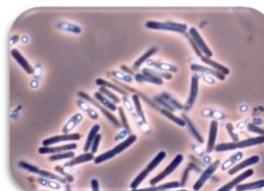
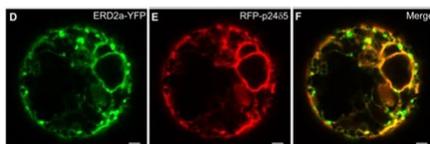




# V JORNADA DE INVESTIGACIÓN ERI BioTecMed

14 de julio de 2017

- INTRODUCCIÓN Y BIENVENIDA
- EXPOSICIÓN DE LOS RESULTADOS DE LOS PROYECTOS COLABORATIVOS 2016-17
- CHARLA INVITADA: MANUEL PÉREZ ALONSO



|       |  |   |
|-------|--|---|
| 9:00  | Fernando Aniento                             | Estudio de la función de la proteína p2405 en la retención de proteínas solubles residentes en el retículo endoplásmico |
| 9:20  | Verónica Muñoz                               | Estudio de diferentes actividades enzimáticas en modelos animales y celulares de la enfermedad de Parkinson             |
| 9:40  | Miguel Cardá / Luis Martínez-Gil             | Essential genes to resist human serum in the septicemic pathogen <i>Vibrio vulnificus</i>                               |
| 10:00 | Isabel Fariñas / Pilar D'Ocon                | NT-3 y óxido nítrico  |
| 10:30 | <b>Coffee-break</b>                          |   |
| 11:00 | Patricia Casino                              | Aproximación a la estructura 3D de la proteína insecticida Vip3Aa   |
| 11:20 | Sergi Ferrer / Juan Ferré                    | Búsqueda de un medio de cultivo apropiado para el escalado industrial de <i>Bacillus thuringiensis</i>                  |
| 11:40 | Juan Carlos / Isabel Fariñas                 | Control del <i>checkpoint</i> de integridad del DNA por PKCδ: un estudio paralelo en levaduras y células de mamífero.   |
| 12:00 | Paula Alepuz / Juan Carlos Igual             | Caracterización del mecanismo de control de la traducción de reguladores del ciclo celular por la carioferina Msn5      |
| 12:20 | <i>Invitado:</i> Manuel Pérez-Alonso         | Traslación del conocimiento en Biomedicina a través del <i>emprendizaje</i> : una visión personal                       |
| 13:30 | <b>Comida en el autoservicio de Farmacia</b> |   |

## ANEXO III: PROGRAMAS FORMATIVOS

## PLAN FORMATIVO DE COLABORACIÓN EN GRUPOS DE INVESTIGACIÓN EN BIOCIENCIAS MOLECULARES

**Convocatoria 2015/2016**

**Dirigido a**

Estudiantes de tercer o cuarto\* curso en 2015/2016

Grados de:

- Biotecnología
- Bioquímica y Ciencias Biomédicas
- Biología
- y Grados afines

\* En el caso de estudiantes de cuarto curso en 2015/2016, se considerará como participación en el presente Plan Formativo la obtención de una Beca de Colaboración, la realización de prácticas externas (PE), la realización del TFG (siguiendo la normativa de cada Grado) o la renovación de la condición de alumno colaborador por lo que no se requiere la presentación de ningún formulario de solicitud. No obstante, si tras la asignación de TFG y PE el estudiante quiere colaborar adicionalmente con otro grupo del listado, podrá para ello contactar con el profesor responsable directamente.

### Líneas de investigación

Los grupos de Investigación que ofertan el Plan Formativo pertenecen a:

|                             |   |  |
|-----------------------------|---|--|
| <br>UNIVERSITAT ID VALENCIA | Estructura de Investigación Interdisciplinar en Biotecnología y Biomedicina (BIOTECMED) |  |
| <br>UNIVERSITAT ID VALENCIA | Departamento de Bioquímica y Biología Molecular   |  |
| <br>UNIVERSITAT ID VALENCIA | Departamento de Biología Celular y Parasitología  |  |

### Para realizar la solicitud

|   |   |  |
|---|---|--|
|   |   |  |
| Completa el formulario de solicitud priorizando las líneas de investigación de tu interés | y entrégalo en la Conserjería de la Facultad de Biología (planta baja Bloque B) | antes del cierre del plazo de la convocatoria [22/06/2015] |

Formularios de solicitud y más información en [www.uv.es/biotecmed](http://www.uv.es/biotecmed)

# PLAN FORMATIVO DE COLABORACIÓN EN GRUPOS DE INVESTIGACIÓN EN BIOCIENCIAS MOLECULARES



Formación complementaria

2016/2017

Seminarios en Biotecnología y Biomedicina

Tareas de investigación

Experiencia profesional

## Dirigido a



Estudiantes de tercer o cuarto\* curso en 2015/2016

Grados de:



- Biotecnología
- Bioquímica y Ciencias Biomédicas
- Biología
- y Grados afines



## Líneas de investigación

Los grupos de investigación que ofertan el Plan Formativo pertenecen a:

VNIVERSITAT ID VALENCIA

Estructura de Investigación Interdisciplinar en Biotecnología y Biomedicina (BIOTECMED)



VNIVERSITAT ID VALENCIA

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular



VNIVERSITAT ID VALENCIA

Departamento de Biología Celular y Parasitología



\*En el caso de los/as estudiantes que vayan a cursar **cuarto** en 2016/2017, se considerará como participación en el presente Plan Formativo la renovación de la condición de alumnado colaborador, la obtención de una Beca de Colaboración, la realización de prácticas externas (PE) y la realización del TFG (siguiendo la normativa de cada Grado), por lo que no se requiere la presentación de ningún formulario de solicitud.

## Para realizar la solicitud



Completa el formulario de solicitud priorizando las líneas de investigación de tu interés



y entrégalo en la Conserjería de la Facultad de Biología (planta baja Bloque B)



antes del cierre del plazo de la convocatoria (22/06/2016)



Formularios de solicitud y más información en [www.uv.es/biotecmed](http://www.uv.es/biotecmed)



# PLAN FORMATIVO DE COLABORACIÓN EN GRUPOS DE INVESTIGACIÓN EN BIOCIENCIAS MOLECULARES



**Formación  
complementaria**

**Discusiones  
científicas**

**Tareas de  
investigación**

**Seminarios en  
Biotecnología y  
Biomedicina**

**Experiencia  
profesional**

**Dirigido a:**



**Estudiantes de tercer curso\* en 2017/2018**

*\*En el caso de estudiantes que vayan a cursar cuarto en 2016/2017, se considerará participación en el presente Plan Formativo la renovación de la condición de alumnado colaborador, la obtención de una Beca de Colaboración, la realización de prácticas externas (PE) y la realización del TFG (siguiendo la normativa de cada Grado), por lo que no se requiere la presentación de ningún formulario de solicitud.*

**De los grados:**



- **Biotecnología**
- **Bioquímica y Ciencias Biomédicas**
- **Biología**
- **Y grados afines**

**Grupos receptores:**

**VNIVERSITAT  
ID VALÈNCIA**



Estructura de Recerca Interdisciplinari en Biotecnologia i Biomedicina (ERI BIOTECMED)



Departament de Bioquímica i Biologia Molecular



Departament de Biologia Celular i Parasitologia



**Formularios de solicitud y más información en [www.uv.es/biotecmed](http://www.uv.es/biotecmed)**

**Para realizar la solicitud:**



Completa el formulario de solicitud priorizando las líneas de investigación de tu interés



y envíalo por correo electrónico a la dirección [mariano.cubel@uv.es](mailto:mariano.cubel@uv.es)



antes del cierre del plazo de la convocatoria (9/06/2017).

ANEXO IV: PÁGINA WEB BIOTECMED

Estructura de Investigación Interdisciplinar  
en Biotecnología y Biomedicina  
(BIOTECMED)

Valencià  
English
Directorio UV  
Entorno de usuario  
Mapa Web

|               |          |               |             |
|---------------|----------|---------------|-------------|
| Investigación | Docencia | Convocatorias | Actividades |
|---------------|----------|---------------|-------------|

[Presentación](#)  
[Carta de servicios](#)  
[Ubicación y contacto](#)  
[Organigrama](#)  
[Directorio](#)  
[Agenda](#)

PRESENTACIÓN

NOVEDADES | 3

**Una Investigació de la Universitat de València descriu una nova proteïna clau en la regulació de la divisió cel·lular**

06/05/17

El grup d'Investigació de Regulació del Cicle Cel·lular en Eucariotes de la Universitat de València ha descobert que la proteïna Whi7 participa en un nou mecanisme que actua com a regulador negatiu d'Start, el punt de control més important de l'inici de la divisió cel·lular. L'estudi, publicat en la prestigiosa revista 'Nature Communications' i realitzat amb l'organisme model *S. Cerevisiae* (lleuat del pa, del vi i de la cervesa), revela els paral·lelismes entre els mecanismes de control d'inici de la proliferació en llevats i en mamífers, on el paper de Whi7 el realitzen proteïnes de la família del supressor de tumors Retinoblastoma (Rb), freqüentment mutades en càncer.  
[\[Leer más\]](#)

**Jornada Científica organitzada per Biotecmed el 14 de juliol 2017.**

25/07/17

Fotos de la Jornada Científica organitzada per Biotecmed el 14 de juliol 2017.  
[\[Leer más\]](#)

**Finalitza el termini del Pla Formatiu 2017**

25/07/17

La convocatòria Pla Formatiu 2017 ja s'ha resolt i aquells alumnes que no hagen sigut contactats per cap professor és que no han sigut escollits.  
[\[Leer más\]](#)

**Santiago Grisolia Fellowship in Spain 2017**

07/07/17

Ph.D. position available A 3-year Ph.D. position is available at the Translational Genomics Group ([www.uv.es/igt](http://www.uv.es/igt)) of the University of Valencia (Spain) under the supervision of Prof. Ruben Artero to perform the research project entitled "Proof of concept of therapeutic gene modulation of MBNL1/2 in Myotonic Dystrophy". Briefly, the project intends to characterize the endogenous regulation of MBNL1/2 proteins, which are critically low in Myotonic Dystrophy, to discover new therapeutic targets and candidate drugs able to boost endogenous expression.  
[\[Leer más\]](#)

» [Santiago Grisolia Fellowship in Spain 2017](#)

**Plan Formativo de Colaboración en Grupos de Investigación en Biotecnología Molecular**

23/05/17

Con esta convocatoria se ofrece a alumnado de tercer curso en 2017/2018 la posibilidad de participar en tareas investigadoras y en las actividades propias del grupo al que se incorporen, así como asistencia a seminarios y discusiones científicas. Se trata, por tanto, de permitir la adquisición de una formación complementaria a la obtenida en las asignaturas del Grado que contribuirá a la preparación para su integración en el mundo profesional.  
[\[Leer más\]](#)

[MÁS NOVEDADES](#)

ENLACES RÁPIDOS

|                                  |                                 |                                    |
|----------------------------------|---------------------------------|------------------------------------|
| <a href="#">Planos de Campus</a> | <a href="#">Red Inalámbrica</a> | <a href="#">Idiomas</a>            |
| <a href="#">Alojamiento</a>      | <a href="#">Bibliotecas</a>     | <a href="#">Gabinetes de salud</a> |
| <a href="#">Transporte</a>       | <a href="#">Deportes</a>        | <a href="#">Emergencias</a>        |

Estructura de Investigación Interdisciplinar en  
Biotecnología y Biomedicina (BIOTECMED)

## ERI BIOTECMED

Universitat de València  
Facultad de Ciencias Biológicas  
Sexta planta Edificio B  
Dr Moliner 50, 46100 Burjassot  
España  
**Tel.** +34963544506  
**Correo:** isicbtm@uv.es

[www.uv.es/biotecmed](http://www.uv.es/biotecmed)

*Imagen corporativa diseñada por la Unitat Web i Marqueting de la Universitat de València:*

VNIVERSITAT  
E VALÈNCIA



BIOTECMED

Estructura de Recerca Interdisciplinar  
en Biotecnologia i Biomedicina