

**INSTITUTO DE BIOMEDICINA DE VALENCIA
DEL
CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS**

MEMORIA CORRESPONDIENTE AL AÑO 2010

ESTA MEMORIA CONSTA DE LAS SIGUIENTES PARTES:

- 1. PUBLICACIONES**
- 2. TESIS DOCTORALES**
- 3. CONGRESOS**
- 4. CURSOS IMPARTIDOS**
- 5. PROYECTOS FINANCIADOS**
- 6. ACTIVIDADES DE DIVULGACIÓN CIENTÍFICA**
- 7. HITOS Y REALIZACIONES**



1. PUBLICACIONES

ARTÍCULOS

Haro A, Veyrat A, **Almero A.** (2010) Sistema de alertas en las bibliotecas de los institutos IATA, IBV e IBMCP del CSIC para la obtención de artículos de reciente publicación. *Enredadera*, 17: 43-48.

Fuster J J, Fernandez P, Gonzalez-Navarro H, Silvestre C, Nabah Y N **Andres V.** (2010) Control of cell proliferation in atherosclerosis: insights from animal models and human studies. *Cardiovasc Res* 86: 254-64.
<http://hdl.handle.net/10261/36945>. IF:6.051.

Palomo I, Moore-Carrasco R, Alarcon M, Rojas A, Espana F, **Andres V** Gonzalez-Navarro H. (2010) Pathophysiology of the proatherothrombotic state in the metabolic syndrome. *Front Biosci (Schol Ed)* 2: 194-208.
<http://hdl.handle.net/10261/20564>. IF:NO.

Fuster J J, Gonzalez J M, Edo M D, Viana R, Boya P, Cervera J, Verges M, Rivera J, **Andres V.** (2010) Tumor suppressor p27Kip1 undergoes endolysosomal degradation through its interaction with sorting nexin 6. *Faseb J* 24: 2998-3009.
IF:6.515.

Gonzalez-Navarro H, Abu Nabah Y N, Vinue A, Andres-Manzano M J, Collado M, Serrano M **Andres V.** (2010) p19(ARF) deficiency reduces macrophage and vascular smooth muscle cell apoptosis and aggravates atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 55: 2258-68.
<http://hdl.handle.net/10261/24423>. IF:14.293.

Oliver E, Rovira E, Monto F, Valdecabres C, Julve R, Muedra V, Ruiz N, **Barettino DD'Ocon P.** (2010) beta-Adrenoceptor and GRK3 expression in human lymphocytes is related to blood pressure and urinary albumin excretion. *J Hypertens* 28: 1281-9.
<http://hdl.handle.net/10261/42134>. IF:3.980.

Segura V, Flacco N, Oliver E, **Barettino D,** D'Ocon P Ivorra M D. (2010) Alpha1-adrenoceptors in the rat cerebral cortex: new insights into the characterization of alpha1L- and alpha1D-adrenoceptors. *Eur J Pharmacol* 641: 41-8.
<http://hdl.handle.net/10261/42142>. IF:2.737.

Ibarrola-Villava M, Fernandez L P, Pita G, **Bravo J,** Floristan U, Sendagorta E, Feito M, Aviles J A, Martin-Gonzalez M, Lazaro P, Benitez J Ribas G. (2010) Genetic analysis of three important genes in pigmentation and melanoma susceptibility: CDKN2A, MC1R and HERC2/OCA2. *Exp Dermatol* 19: 836-44.
IF:4.159.

Bravo J Neira J L. (2010) Folded and unfolded conformations of proteins involved in pancreatic cancer: a layman's guide. *ScientificWorldJournal* 10: 1612-33.
<http://hdl.handle.net/10261/32947>. IF:1.524.

Rivera J, Megias DBravo J. (2010) Sorting nexin 6 interacts with breast cancer metastasis suppressor-1 and promotes transcriptional repression. *J Cell Biochem* 111: 1464-72.
IF:3.122.

Perez de Diego R, Sancho-Shimizu V, Lorenzo L, Puel A, Plancoulaine S, Picard C, Herman M, Cardon A, Durandy A, Bustamante J, Vallabhapurapu S, Bravo J, Warnatz K, Chaix Y, Cascarrigny F, Lebon P, Rozenberg F, Karin M, Tardieu M, Al-Muhsen S, Jouanguy E, Zhang S Y, Abel LCasanova J L. (2010) Human TRAF3 adaptor molecule deficiency leads to impaired Toll-like receptor 3 response and susceptibility to herpes simplex encephalitis. *Immunity* 33: 400-11.
<http://hdl.handle.net/10261/32922>. IF:24.221.

Antúnez J, Fernández J, Lomonte B, Angulo Y, Sanz L, **Pérez A, Calvete J J**Gutiérrez J M. (2010) Antivenomics of *Atropoides mexicanus* and *Atropoides picadoi* snake venoms: relationship to the neutralization of toxic and enzymatic activities. *Journal of Venom Research* 1: 8-17.
<http://hdl.handle.net/10261/36773>. IF:NO.

Segura A, Villalta M, Herrera M, Leon G, Harrison R, Durfa N, Nasidi A, **Calvete J J**, Theakston R D, Warrell D AGutiérrez J M. (2010) Preclinical assessment of the efficacy of a new antivenom (EchiTAB-Plus-ICP) for the treatment of viper envenoming in sub-Saharan Africa. *Toxicon* 55: 369-74.
IF:2.451.

Watanabe L, de Moura P R, Bleicher L, Nascimento A S, Zamorano L S, **Calvete J J**, Sanz L, Perez A, Bursakov S, Roig M G, Shnyrov V LPolikarpov I. (2010) Crystal structure and statistical coupling analysis of highly glycosylated peroxidase from royal palm tree (*Roystonea regia*). *J Struct Biol* 169: 226-42.
IF:3.500.

Calvete J J, Sanz L, Cid P, de la Torre P, Flores-Diaz M, Dos Santos M C, Borges A, Breimo A, Angulo Y, Lomonte B, Alape-Giron AGutiérrez J M. (2010) Snake venomomics of the Central American rattlesnake *Crotalus simus* and the South American *Crotalus durissus* complex points to neurotoxicity as an adaptive paedomorphic trend along *Crotalus* dispersal in South America. *J Proteome Res* 9: 528-44.
IF:5.460.

Gutiérrez J M, Sanz L, Flores-Diaz M, Figueroa L, Madrigal M, Herrera M, Villalta M, Leon G, Estrada R, Borges A, Alape-Giron A**Calvete J J**. (2010) Impact of regional variation in *Bothrops asper* snake venom on the design of antivenoms: integrating antivenomics and neutralization approaches. *J Proteome Res* 9: 564-77.
IF:5.460.

Rodriguez-Martinez H, Saravia F, Wallgren M, Martinez E A, Sanz L, Roca J, Vazquez J M**Calvete J J**. (2010) Spermadhesin PSP-I/PSP-II heterodimer induces migration of polymorphonuclear neutrophils into the uterine cavity of the sow. *J Reprod Immunol* 84: 57-65.
IF:2.204.

Fernandez J, Gutierrez J M, Angulo Y, Sanz L, Juarez P, **Calvete J J**Lomonte B. (2010) Isolation of an acidic phospholipase A(2) from the venom of the snake *Bothrops asper* of Costa Rica: Biochemical and toxicological characterization. *Biochimie* 92: 273-283.
IF:3.787.

Fasoli E, Sanz L, Wagstaff S, Harrison R A, Righetti P G**Calvete J J**. (2010) Exploring the venom proteome of the African puff adder, *Bitis arietans*, using a combinatorial peptide ligand library approach at different pHs. *J Proteomics* 73: 932-42.
IF:5.074.

Calvete J J. (2010) Antivenomics and venom phenotyping: A marriage of convenience to address the performance and range of clinical use of antivenoms. *Toxicon* 56: 1284-91.
IF:2.451.

Calvete J J, Cid P, Sanz L, Segura A, Villalta M, Herrera M, Leon G, Harrison R, Durfa N, Nasidi A, Theakston R D, Warrell D A**Gutierrez J M**. (2010) Antivenomic Assessment of the Immunological Reactivity of EchiTAB-Plus-ICP, an Antivenom for the Treatment of Snakebite Envenoming in Sub-Saharan Africa. *Am J Trop Med Hyg* 82: 1194-201.
IF:2.446.

Boldrini-Franca J, Correa-Netto C, Silva M M, Rodrigues R S, De La Torre P, Perez A, Soares A M, Zingali R B, Nogueira R A, Rodrigues V M, Sanz L**Calvete J J**. (2010) Snake venomomics and antivenomics of *Crotalus durissus* subspecies from Brazil: assessment of geographic variation and its implication on snakebite management. *J Proteomics* 73: 1758-76.
IF:5.074.

Fernandez J, Lomonte B, Sanz L, Angulo Y, Gutierrez J M**Calvete J J**. (2010) Snake venomomics of *Bothriechis nigroviridis* reveals extreme variability among palm pitviper venoms: different evolutionary solutions for the same trophic purpose. *J Proteome Res* 9: 4234-41.
IF:5.460.

Patino A C, Pereanez J A, Nunez V, Benjumea D M, Fernandez M, Rucavado A, Sanz L**Calvete J J**. (2010) Isolation and biological characterization of Batx-I, a weak hemorrhagic and fibrinogenolytic PI metalloproteinase from Colombian *Bothrops atrox* venom. *Toxicon* 56: 936-43.
IF:2.451.

Juarez P, Bolas G, de Rezende F F, Calvete J J**Eble J A**. (2010) Recombinant expression in human cells of active integrin alpha 1 beta 1-blocking RTS-disintegrin jerdostatin. *Toxicon* 56: 1052-8.
IF:2.451.

Calvete, J.J. (2010) Envenenamiento por mordedura de serpiente: La proteómica facilita el desarrollo de tratamientos para el ofidismo, una patología desatendida. *Investigación y Ciencia* 405: 9-11

Antúnez, J., Fernández, J., Lomonte, B., Angulo, Y., Sanz, L., Pérez, A., Calvete, J.J. & Gutiérrez, J.M. (2010) Antivenomics of *Atropoides mexicanus* and *Atropoides picadoi* snake venoms: relationship to the neutralization of toxic and enzymatic activities *J. Venom Res.* 1: 8-17
<http://hdl.handle.net/10261/36773>

Fernandez-Alvarez A, Soledad Alvarez M, Cucarella C **Casado M.** (2010) Characterization of the human insulin-induced gene 2 (INSIG2) promoter: the role of Ets-binding motifs. *J Biol Chem* 285: 11765-74.
IF:5.328.

Martin-Sanz P, Mayoral R, **Casado M** Bosca L. (2010) COX-2 in liver, from regeneration to hepatocarcinogenesis: what we have learned from animal models? *World J Gastroenterol* 16: 1430-5.
<http://hdl.handle.net/10261/25712>. IF:2.240.

Costales P, Aledo R, Vernia S, Das A, Shah V H, **Casado M**, Badimon LLlorente-Cortes V. (2010) Selective role of sterol regulatory element binding protein isoforms in aggregated LDL-induced vascular low density lipoprotein receptor-related protein-1 expression. *Atherosclerosis* 213: 458-68.
IF:4.086.

Céspedes M A, **Galindo M I** Couso J P. (2010) Dioxin toxicity in vivo results from an increase in the dioxin-independent transcriptional activity of the aryl hydrocarbon receptor. *PLoS One* 5: e15382.
<http://hdl.handle.net/10261/41979> IF:4.411.

Landete J M, **Garcia-Haro L**, Blasco A, Manzanares P, Berbegal C, Monedero V Zuniga M. (2010) Requirement of the *Lactobacillus casei* MaeKR two-component system for L-malic acid utilization via a malic enzyme pathway. *Appl Environ Microbiol* 76: 84-95.
<http://hdl.handle.net/10261/18708> IF:3.778.

Blasco-Gimenez R, **Lequerica J L**, Herrero M, Hornero F Berjano E J. (2010) Black-box modeling to estimate tissue temperature during radiofrequency catheter cardiac ablation: Feasibility study on an agar phantom model. *Physiol Meas* 31: 581-94.
IF:1.567.

Marin I. (2010) Animal HECT ubiquitin ligases: evolution and functional implications. *BMC Evol Biol* 10: 56.
<http://hdl.handle.net/10261/22462> IF:3.702.

Gallach M, Arnau V, Aldecoa R **Marin I.** (2010) A sequence motif enriched in regions bound by the *Drosophila* dosage compensation complex. *BMC Genomics* 11: 169.
<http://hdl.handle.net/10261/22369> IF:4.206.

Marin I. (2010) GIN transposons: genetic elements linking retrotransposons and genes. *Mol Biol Evol* 27: 1903-11.
<http://hdl.handle.net/10261/42072>. IF:5.510.

Marin I. (2010) Diversification and Specialization of Plant RBR Ubiquitin Ligases. *PLoS One* 5: e11579.
<http://hdl.handle.net/10261/26751>. IF:4.411.

Aldecoa R**Marin I.** (2010) Jerarca: efficient analysis of complex networks using hierarchical clustering. *PLoS One* 5: e11585.
<http://hdl.handle.net/10261/26742>. IF:4.411.

Marin I. (2010) Ancient origin of animal U-box ubiquitin ligases. *BMC Evol Biol* 10: 331.
<http://hdl.handle.net/10261/29752>. IF:3.702.

Lopez-Redondo M L, Contreras A, **Marina A**Neira J L. (2010) The regulatory factor SipA is a highly stable beta-II class protein with a SH3 fold. *FEBS Lett* 584: 989-94.
IF:3.601.

Casino P, Rubio V**Marina A.** (2010) The mechanism of signal transduction by two-component systems. *Curr Opin Struct Biol* 20: 763-71.
IF:9.903.

Lopez-Redondo M L, Moronta F, Salinas P, Espinosa J, Cantos R, Dixon R, Marina A**Contreras A.** (2010) Environmental control of phosphorylation pathways in a branched two-component system. *Mol Microbiol* 78: 475-89.
IF:4.819.

De Palma G, Capilla A, Nadal I, Nova E, Pozo T, Varea V, Polanco I, Castillejo G, Ribes-Koninckx C, Garrote J A, Calvo C, Garcia-Novo M D, Cilleruelo M L, Lopez A, **Palau F**Sanz Y. (2010) Interplay Between Human Leukocyte Antigen Genes and the Microbial Colonization Process of the Newborn Intestine. *Curr Issues Mol Biol* 12: 1-10.
<http://hdl.handle.net/10261/19926> IF:3.875.

Palau F. (2010) [Rare diseases, an emergent paradigm in the medicine of the XXI century.]. *Med Clin (Barc)* 134: 161-68.
IF:1.413.

Gonzalez-Cabo P, Ros S**Palau F.** (2010) Flavin adenine dinucleotide rescues the phenotype of frataxin deficiency. *PLoS One* 5: e8872.
<http://hdl.handle.net/10261/20524>. IF:4.411.

Aller E, Larrieu L, Jaijo T, Baux D, Espinos C, Gonzalez-Candelas F, Najera C, **Palau F**, Claustres M, Roux A F**Millan J M.** (2010) The USH2A c.2299delG mutation: dating its common origin in a Southern European population. *Eur J Hum Genet* 18: 788-93.
<http://hdl.handle.net/10261/41814> IF:4.380.

Zhang F, Seeman P, Liu P, Weterman M A, Gonzaga-Jauregui C, Towne C F, Batish S D, De Vriendt E, De Jonghe P, Rautenstrauss B, Krause K H, Khajavi M, Posadka J, Vandenberghe A, **Palau F**, Van Maldergem L, Baas F, Timmerman V**Lupski J R.** (2010) Mechanisms for nonrecurrent genomic rearrangements associated with CMT1A or HNPP: rare CNVs as a cause for missing heritability. *Am J Hum Genet* 86: 892-903.
IF:11.680.

Espinos C, Garcia-Cazorla A, Martinez-Rubio D, Martinez-Martinez E, Vilaseca M A, Perez-Duenas B, Kozich V, **Palau F** Artuch R. (2010) Ancient origin of the CTH allele carrying the c.200C>T (p.T67I) variant in patients with cystathioninuria. *Clin Genet* 78: 554-9.

IF:2.942.

Pineda M, Montero R, Aracil A, O'Callaghan M M, Mas A, Espinos C, Martinez-Rubio D, **Palau F**, Navas P, Briones P Artuch R. (2010) Coenzyme Q(10)-responsive ataxia: 2-year-treatment follow-up. *Mov Disord* 25: 1262-8.

IF:4.480.

Sivera R, Espinos C, Vilchez J J, Mas F, Martinez-Rubio D, Chumillas M J, Mayordomo F, Muelas N, Bataller L, **Palau F** Sevilla T. (2010) Phenotypical features of the p.R120W mutation in the GDAP1 gene causing autosomal dominant Charcot-Marie-Tooth disease. *J Peripher Nerv Syst* 15: 334-344.

IF:3.032.

Page A, Navarro M, Garin M, **Perez P**, Casanova M L, Moreno R, Jorcano J L, Cascallana J L, Bravo A Ramirez A. (2010) IKKbeta leads to an inflammatory skin disease resembling interface dermatitis. *J Invest Dermatol* 130: 1598-610.

IF:6.270.

Sevilla L M, Bayo P, Latorre V, Sanchis A Perez P. (2010) Glucocorticoid receptor regulates overlapping and differential gene subsets in developing and adult skin. *Mol Endocrinol* 24: 2166-78.

IF:4.889.

Sanchis A, Bayo P, Sevilla L M **Perez P**. (2010) Glucocorticoid receptor antagonizes EGFR function to regulate eyelid development. *Int J Dev Biol* 54: 1471-8.

IF:2.856.

Vicent M J, Cascales L, Carbajo R J, Cortes N, Messeguer A **Perez Paya E**. (2010) Nanoconjugates as intracorporeal neutralizers of bacterial endotoxins. *J Control Release* 142: 277-85.

IF:7.164.

Carme Mulero M, Orzaez M, Messeguer J, Messeguer A, **Perez-Paya E** Perez-Riba M. (2010) A fluorescent polarization-based assay for the identification of disruptors of the RCAN1-calcineurin A protein complex. *Anal Biochem* 398: 99-103.

<http://hdl.handle.net/10261/28933>. IF:3.236.

Garcia-Heredia J M, Diaz-Moreno I, Nieto P M, Orzaez M, Kocanis S, Teixeira M, **Perez-Paya E**, Diaz-Quintana A De la Rosa M A. (2010) Nitration of tyrosine 74 prevents human cytochrome c to play a key role in apoptosis signaling by blocking caspase-9 activation. *Biochim Biophys Acta* 1797: 981-93.

<http://hdl.handle.net/10261/33649>. IF:5.132.

Bernardos A, Mondragon L, Aznar E, Marcos M D, Martinez-Manez R, Sancenon F, Soto J, Barat J M, **Perez-Paya E**, Guillem C Amoros P. (2010) Enzyme-responsive

intracellular controlled release using nanometric silica mesoporous supports capped with "saccharides". *ACS Nano* 4: 6353-68.

IF:9.865.

Guerreiro R J, Baquero M, Blesa R, Boada M, Bras J M, Bullido M J, Calado A, Crook R, Ferreira C, Frank A, Gomez-Isla T, Hernandez I, Lleo A, Machado A, Martinez-Lage P, Masdeu J, Molina-Porcel L, Molinuevo J L, Pastor P, **Perez-Tur J**, Relvas R, Oliveira C R, Ribeiro M H, Rogaeva E, Sa A, Samaranch L, Sanchez-Valle R, Santana I, Tarraga L, Valdivieso F, Singleton A, Hardy J, Clarimon J. (2010) Genetic screening of Alzheimer's disease genes in Iberian and African samples yields novel mutations in presenilins and APP. *Neurobiol Aging* 31: 725-31.

IF:6.634.

Maloney B, Ge Y W, Petersen R C, Hardy J, Rogers J T, **Perez-Tur J**, Lahiri D K. (2010) Functional characterization of three single-nucleotide polymorphisms present in the human APOE promoter sequence: Differential effects in neuronal cells and on DNA-protein interactions. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 153B: 185-201.

IF:4.156.

Herranz-Perez V, Olucha-Bordonau F E, Morante-Redolat J M, **Perez-Tur J**. (2010) Regional distribution of the leucine-rich glioma inactivated (LGI) gene family transcripts in the adult mouse brain. *Brain Res* 1307: 177-94.

<http://hdl.handle.net/10261/41881>. IF:2.623.

Thomas R, Favell K, Morante-Redolat J, Pool M, Kent C, Wright M, Daignault K, Ferraro G B, Montcalm S, Durocher Y, Fournier A, **Perez-Tur J**, Barker P A. (2010) LGI1 is a Nogo receptor 1 ligand that antagonizes myelin-based growth inhibition. *J Neurosci* 30: 6607-12.

IF:7.271.

Moran J M, Castellanos-Pinedo F, Casado-Naranjo I, Duran-Herrera C, Ramirez-Moreno J M, Gomez M, Zurdo-Hernandez J M, Fuentes E, Ortiz-Ortiz M A, Moreno A D, Gonzalez-Polo R A, Niso-Santano M, Bravo-Sanpedro J M, **Perez-Tur J**, Ruiz-Mesa L M, Fuentes J M. (2010) [Genetic screening for the LRRK2, G2019S and R1441 codon mutations in Parkinson's disease patients from Extremadura, Spain.]. *Rev Neurol* 50: 591-4.

IF:1.218.

Montoro-Garcia S, Gil-Ortiz F, Navarro-Fernandez J, **Rubio V**, Garcia-Carmona F, Sanchez-Ferrer A. (2010) Improved cross-linked enzyme aggregates for the production of desacetyl beta-lactam antibiotics intermediates. *Bioresource Technol* 101: 331-6.

IF:4.365.

Numata S, Koda Y, Ihara K, Sawada T, Okano Y, Matsuura T, Endo F, Yoo H W, Arranz J A, **Rubio V**, Wermuth B, Ah Mew N, Tuchman M, Pinner J R, Kirk E P, Yoshino M. (2010) Mutant alleles associated with late-onset ornithine transcarbamylase deficiency in male patients have recurrently arisen and have been retained in some populations. *J Hum Genet* 55: 18-22.

IF:2.496.

Ramon-Maiques S, Marina A, Guinot A, Gil-Ortiz F, Uriarte M, Fita **IRubio V.** (2010) Substrate binding and catalysis in carbamate kinase ascertained by crystallographic and site-directed mutagenesis studies: movements and significance of a unique globular subdomain of this key enzyme for fermentative ATP production in bacteria. *J Mol Biol* 397: 1261-75.

IF:4.008.

Gil-Ortiz F, Ramon-Maiques S, Fernandez-Murga M L, Fita **IRubio V.** (2010) Two crystal structures of Escherichia coli N-acetyl-L-glutamate kinase demonstrate the cycling between open and closed conformations. *J Mol Biol* 399: 476-90.

IF:4.008.

Pekkala S, Martinez A I, Barcelona B, Yefimenko I, Finckh U, **Rubio V**Cervera J. (2010) Understanding carbamoyl-phosphate synthetase I (CPS1) deficiency by using expression studies and structure-based analysis. *Hum Mutat* 31: 801-8.

IF:5.956.

Llacer J L, Espinosa J, Castells M A, Contreras A, Forchhammer **KRubio V.** (2010) Structural basis for the regulation of NtcA-dependent transcription by proteins PipX and PII. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107: 15397-402.

IF:9.771.

Kassem S, Heyman M, Glaser B, Bhandari S, Motaghedi R, Maclaren N K, Garcia-Gimeno M A, **Sanz P**, Rahier J, Rodriguez-Bada P, Cobo-Vuilleumier N Cuesta-Munoz A L. (2010) Large islets, beta-cell proliferation, and a glucokinase mutation. *N Engl J Med* 362: 1348-50.

IF:53.486.

Aguado C, Sarkar S, Korolchuk V I, Criado O, Vernia S, Boya P, **Sanz P**, de Cordoba S R, Knecht E Rubinsztejn D C. (2010) Laforin, the most common protein mutated in Lafora disease, regulates autophagy. *Hum Mol Genet* 19: 2867-76.

<http://hdl.handle.net/10261/42175>. IF:8.058.

Moreno D, Towler M C, Hardie D G, Knecht E **Sanz P.** (2010) The laforin-malin complex, involved in Lafora disease, promotes the incorporation of K63-linked ubiquitin chains into AMP-activated protein kinase beta subunits. *Mol Biol Cell* 21: 2578-88.

<http://hdl.handle.net/10261/30631>. IF:5.861.

Garcia-Haro L, Garcia-Gimeno M A, Neumann D, Beullens M, Bollen M **Sanz P.** (2010) The PP1-R6 protein phosphatase holoenzyme is involved in the glucose-induced dephosphorylation and inactivation of AMP-activated protein kinase, a key regulator of insulin secretion, in MIN6 {beta} cells. *FASEB J* 24: 5080-91.

IF:6.515.

Knecht E, Aguado C, Sarkar S, Korolchuk V I, Criado-Garcia O, Vernia S, Boya P, **Sanz P**, Rodriguez de Cordoba S Rubinsztejn D C. (2010) Impaired autophagy in Lafora disease. *Autophagy* 6: 991-993.

IF:6.643.

CAPÍTULOS DE LIBRO

Palau, F. (2010) Enfermedades raras. Entre la medicina genética y la medicina ecológica. En: Laboratorio Echevarne. Visión y reflexión. El laboratorio, Barcelona, pp 109-113.

Calvete, J.J. (2010) Snake venomomics, antivenomics, and venom phenotyping: *ménage à trois* of proteomic tools aimed at understanding the biodiversity of venoms. In: Kini, R.M., Clemetson, K., Markland, F., McLane, M.A., Morita, T. (eds.) Toxins and Hemostasis: from Bench to Bedside. Springer, Amsterdam. Chapter 18, pp. 285-300.

ISBN 9789048192946

Laboratorio de proteinómica Estructural, Instituto de Biomedicina de Valencia, CSIC.

Calvete, J.J. (2010) Brief history and molecular determinants of snake venom disintegrin evolution. In: Kini, R.M., Clemetson, K., Markland, F., McLane, M.A., Morita, T. (eds.) Toxins and Hemostasis: from Bench to Bedside. Springer, Amsterdam. Chapter 4, pp. 45-72 (2010)

ISBN 9789048192946

Laboratorio de proteinómica Estructural, Instituto de Biomedicina de Valencia, CSIC

Antonio Rodríguez-Sinovas, Arántzazu Alfranca, Juan Miguel Redondo;

Julián Aragonés, Manuel O. Landázuri, Antonio Ordóñez Fernández,

Paloma Martín-Sanz, Patricia Prieto, Marta Casado, Lisardo Boscá

and David García-Dorado. (2010) Myocardial protection during ischemiareperfusion.

In: Vicente Andrés, Francisco Fernandez-Avilés and David García-Dorado (eds.). New Frontiers in Cardiovascular Research, 2010: 251-288. Kerala, India: Research Signpost.

ISBN: 978-81-308-0407-1

2. TESIS DOCTORALES

Vila Caballer, M^a Amparo (2010) Implicación de la quimioquina CCL1 en la arteriosclerosis: estudios con modelos celulares y ratones modificados genéticamente. Universidad de Valencia. Instituto de Biomedicina de valencia (CSIC) Director: Vicente Andrés García
<http://hdl.handle.net/10261/28973>

Pla Ferrer, Davinia (2010) Identificación y caracterización funcional de la interacción entre el proto-oncogen c-Fos y la proteína centrosomal CEP2/C-NAP1. Universidad de Valencia. Instituto de Biomedicina de valencia (CSIC) Directores: Vicente Andrés García; José María González Navarro
<http://hdl.handle.net/10261/26732>

Fuster Ortuño, José Javier (2010) Degradación endolisosomal de p 27 Kip1 mediada por SNX6 y papel de la fosforilación de p27Kip1 en el desarrollo de la aterosclerosis. Universidad de Valencia. Instituto de Biomedicina de valencia (CSIC) Director: Vicente Andrés García

Herranz Pérez, Vicente (2010) Caracterización de la familia génica LGI. Universidad de Valencia. Departamento de Biología celular y parasitología. Instituto de Biomedicina de valencia (CSIC). Director, Jordi Pérez i Tur. <http://hdl.handle.net/10261/44970>

Capilla Villanueva, Amalia (2010) Análisis genético y funcional de genes no HLA asociados a la enfermedad celíaca. Universidad de Valencia. Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Instituto de Biomedicina de valencia (CSIC). Directores, Francesc Palau Martínez y Carmen Ribes Koninckx.
<http://hdl.handle.net/10261/41716>

García Haro, Luisa (2010) Regulación de la quinasa activada por AMP (AMPK) por glucosa. Universidad de Valencia. Instituto de Biomedicina de Valencia (CSIC). Directores, Pascual Felipe Sanz Bigorra y M^a Adelaida García Gimeno
<http://hdl.handle.net/10261/29797>

3. CONGRESOS

Meseguer S, Escamilla J M, Mudduluru G, Allgayer H, **Barettino D**.
Micro-RNAs-10a and -10b contribute to Retinoic Acid-induced differentiation of neuroblastoma cells and target the alternative splicing regulatory factor SFRS1 (SF2/ASF). (Comunicación panel)
VIII Reunión de la Red Valenciana de Genómica y Proteómica
Valencia (España), 11 de Noviembre -2010
PUBLICACIÓN: Libro de Resúmenes
<http://hdl.handle.net/10261/123583>

Vicente D, Montó F, Oliver E, **Barettino D**, Rueda J, Agüero J, Almenar L, D'ocon P.
Changes in the expression of eNOS and nNOS in human peripheral blood lymphocytes and heart failure. (Comunicación panel)
WorldPharma2010. 16th IUPHAR WorldCongress of Basis and Clinical Pharmacology
Copenhagen (Dinamarca), 17-23 de Julio 2010
PUBLICACIÓN: Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology, 107 (Suppl. 1), 458 (2010)

Montó F, Vicente D, Oliver E, **Barettino D**, Rueda J, Agüero J, Almenar L, D'ocon P.
Changes in the expression of α_1 and α -adrenoceptors or of GRKs in human and rat hearts induced by chronic Carvedilol treatment. (Comunicación panel)
WorldPharma2010. 16th IUPHAR WorldCongress of Basis and Clinical Pharmacology
Copenhagen (Dinamarca), 17-23 de Julio 2010
PUBLICACIÓN: Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology, 107 (Suppl. 1), 470 (2010)

Hernández B, Montó F, Vicente D, Oliver E, Segura V, **Barettino D**, Mirabet V, Montesinos Mc, D'ocon P.
Angiogenic ability of blood vessels after cryopreservation. (Comunicación panel)
XXXII Congreso de la Sociedad Española de Farmacología
León (España), 15-17 de septiembre 2010
PUBLICACIÓN: Eur J Clin Pharmacol (2010) 66: S71

Montó F, Perez-Aso M, Segura V, **Barettino D**, D'ocon P.
Changes in the expression levels of α_1 and α AR subtypes during culture.
(Comunicación oral)
XXXII Congreso de la Sociedad Española de Farmacología
León (España), 15-17 de septiembre 2010
PUBLICACIÓN: Eur J Clin Pharmacol (2010) 66: S42

Vicente D, Hernández B, Montó F, Segura V, **Barettino D**, Montesinos MC, D'ocon P.
 α_1 Adrenoceptors and Nitric Oxide as modulators of Angiogenesis. (Comunicación oral)
XXXII Congreso de la Sociedad Española de Farmacología
León (España), 15-17 de septiembre 2010
PUBLICACIÓN: Eur J Clin Pharmacol (2010) 66: S39

Calvete, J.J.

Snake venomomics, antivenomics, and venom phenotyping: *ménage à trois* of proteomic tools aimed at understanding the biodiversity of venoms. (Plenary Lecture)

10th Meeting of the Pan American Section of the International Society on Toxinology (IST)

San José, Costa Rica, April 18th-22nd, 2010

Calvete, J.J.

Snake venomomics, antivenomics, and venom phenotyping: *ménage à trois* of proteomic tools aimed at understanding the biodiversity of venoms. (Invited Lecture)

3rd Conference of the Iranian Proteomics Society

Pasteur Institute

Tehran, Iran, 26-27 Mai 2010

Calvete, J.J.

Inferring evolutionary trends from venomomic analyses, or learning from evolution to fight the neglected pathology of snakebite envenomation. (Invited Lecture)

3rd Conference of the Iranian Proteomics Society

Pasteur Institute

Tehran, Iran, 26-27 Mai 2010

Calvete, J.J.

Inferring evolutionary trends from venomomic analyses. (Invited Lecture)

Joint 4th EuPA & 6th Procura Meeting: "*Proteomics odyssey-Towards the next decades*"

Estoril Congress Center, Estoril (Portugal), 23-27 October 2010

Calvete, J.J.

Venom phenotyping and antivenomics: learning from evolution to fight a neglected pathology. (Plenary Lecture)

XI Congresso da Sociedade Brasileira de Toxinologia: "*Toxinas Naturais: Conhecimento Atual e Novos Desafios*"

Araxá (Minas Gerais, Brasil), 21-25 Noviembre 2010

Costales, P; Aledo, R; Vernia, S; Das, A; Shah, V; **Casado, M**; Badimon, L; Llorente-Cortes, V (2010) Selective role of SREBP isoforms in the regulation of vascular LRP-1 by aggregated LDL. *CARDIOVASCULAR RESEARCH* 87 (Suppl 1): S61-S61
Conference on Frontiers in Cardiovascular Biology

Garcia, ABG; Martinez-Hervas, S; Vernia, S; Ivorra, C.; Blesa, S.; Martin-Escudero, J. C.; Ascaso, J. F.; Carmena, R.; **Casado, M.**; Real, J. T.; Chaves, FJ (2010) A mutation in *srebf2* gene is involved in hypercholesterolemia and hyperglycemia. *Atherosclerosis Supplements* 11 (2): 34-34. **Meeting Abstract:** P85

A. Fernandez-Alvarez; S Alvarez; **M Casado**

Mapping the transcriptional activation status of SREBP1. (Oral, por A Fernandez-Alvarez)

35th FEBS Congress

Gotemborg. June 26-July 1, 2010

PUBLICACIÓ Libro de resúmenes

A. Fernandez-Alvarez; C. Cucarella; **M Casado**; S Alvarez
Identificación de los genes implicados en el papel de SREBP1 en ciclo celular. (Póster)
XXXIII Congreso SEBBM
Córdoba. 14-17 de septiembre de 2010
PUBLICACIÓ Libro de resúmenes

AC Llorente Izquierdo; R Mayoral Moñibas; JM Flores; C Cucarella; L Boscá Gomar;
M Casado Pinna; P Martin-Sanz
COX-2 dependent prostaglandins do not contribute significantly to the development of
chemicals hepatocarcinogenesis. (Póster)
XXXIII Congreso SEBBM
Córdoba. 14-17 de septiembre de 2010
PUBLICACIÓ Libro de resúmenes

A Ruiz Garcia; EM Monsalve Argandoña; L Novellademut Vilaseca; A Navarro-
Sabaté; A Manzano Cuesta; S Rivero Hinojosa; **M Casado Pinna**; J Laborda Fernández;
R Bartrons Bach; MJ Martínez Diaz-Guerra
La adenosina incrementa la expresión del gen *pfkfb3* a través de los receptores $\alpha 2$ y
potencia el flujo glucolítico y el aporte energético en macrófagos activados. (Póster)
XXXIII Congreso SEBBM
Córdoba. 14-17 de septiembre de 2010
PUBLICACIÓ Libro de resúmenes

L Boscá; P Prieto; **M Casado**; P Martín Sanz
Protection of macrophages against apoptosis by lipoxin A4 challenge. Relevance for the
resolution of inflammation. (Poster)
Keystone Symposia on Bioactive Lipids: Biochemistry and Diseases
Kyoto, Japón. June 6 - 11, 2010
PUBLICACIÓ Libro de resúmenes

Sivera R; Martínez-Rubio D; Vilchez JJ; Chumillas MJ; Mas F; Freyre E; Millán JM;
Mayordomo F; **Palau F**; Espinós C; Sevilla T.
Phenotypic profile of autosomal dominant GDAP1 mutations causing Charcot-Marie-
Tooth disease. (Oral)
Twentieth Meeting of the European Neurological Society.
Berlín (Alemania). 19-23 Junio 2010
PUBLICACIÓN: J Neurol 257 (Suppl 1): S1-S246.

Espinós C; Sobrido MJ; Millán JM; **Palau F**
A proposal for a neurogenetics database in Spain: the Charcot-Marie-Tooth disease
initiative. (Oral)
Human Variome Project Neurogenetics Consortium.
París (Francia). 10 Mayo 2010
PUBLICACIÓN: Libro de comunicaciones.

Sivera R; Espinós C; Martínez-Rubio D; Muelas N; Bataller L; Freyre E; Chumillas MJ; Martí P; **Palau F**; Vílchez JJ; Sevilla T.

Distribución de mutaciones en pacientes con enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo 2. (Oral)

LXII Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología (SEN).

Barcelona (España). 16-20 Noviembre 2010

PUBLICACIÓN: Neurología 2010; 25 (Especial Congreso): 62.

Espinós C; Martínez-Rubio D; Jaijo T; Millán JM; Colomer J; Paradas C; **Palau F**; Vílchez JJ; Sevilla T.

Neuropatía Hereditaria sensitivomotora Russe: una causa frecuente de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth en población gitana española. (Oral)

LXII Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología (SEN).

Barcelona (España). 16-20 Noviembre 2010

PUBLICACIÓN: Neurología 2010; 25 (Especial Congreso): 65.

Sevilla T; Martínez-Rubio D; **Palau F**; Sivera R; Rivas E; González-Hernández A; Vílchez JJ; Espinós C.

Neuropatía hipomielinizante congénita por una nueva mutación del gen MPZ. (Oral)

LXII Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología (SEN).

Barcelona (España). 16-20 Noviembre 2010

PUBLICACIÓN: Neurología 2010; 25 (Especial Congreso): 66.

Martínez-Rubio D; Jaijo T; Sevilla T; Millán JM; Vílchez JJ; **Palau F** Espinós C.

Rationalisation of molecular diagnosis of the Charcot-Marie-Tooth neuropathy. (Póster)

VI Reunión Científica Anual del CIBER de Enfermedades Raras.

Madrid (España). 28-29 Noviembre 2010

PUBLICACIÓN: Libro de comunicaciones.

González-Cabo, P.; Bolinches-Amorós, A.; Cabello, J.; Ros, S.; Moreno, S.; Baylis, H.A.; **Palau, F.**; Vázquez-Manrique, R.P.

Disruption of ABTM-1/ABCB7 induces oxidative stress and premature putative apoptosis in Caenorhabditis elegans: a model for X-linked sideroblastic anaemia with ataxia. (Oral)

VI Reunión Científica Anual del CIBER de Enfermedades Raras.

Madrid (España). 28-29 Noviembre 2010

PUBLICACIÓN: Libro de comunicaciones

Calpena E; Martínez-Rubio D; Montaner D; García-Peñas JJ; Dopazo J; **Palau F**; Espinós C.

Search for the gene responsible for a new clinical form of hereditary recurrent neuropathy. (Póster)

8th Meeting of the Valencian Network for Genomics & Proteomics.

Valencia (España). 11 Noviembre 2010

PUBLICACIÓN: Libro de comunicaciones.

Tormos Pérez M.; **Pérez-Tur J.**; Cardona-Serrate F.

Título: In silico structural analysis of LRRK2 and effects of Parkinson-related mutations

Tipo de participación: Panel.

Congreso: Intnal Workshop on Protein Phosphorylation in Neurodegenerative Disorders.
Valencia. 28-30 de enero de 2010

Navarro-Sánchez L.; Rodríguez-Oroz M.C.; Martínez-Lage P.; Obeso J.; Kulisevsky J.; Pagonabarraga J.; López de Munain A.; Martí-Massó J.F.; Ruíz-Martínez J.; Gorostidi A.; Estanga A.; **Pérez-Tur J.**

Dementia in Parkinson disease: Genetic factors influencing its appearance. (Panel)

40th Annual Meeting of the Society for Neuroscience

San Diego (California, EE.UU.). 13-17 de noviembre de 2010

Navarro González M.C.; Rodríguez Tráver E.; **Pérez-Tur J.**; Blesa J.R.

Título: Analysis of the LRRK2 promoter. (Panel)

4º Foro Anual CIBERNED

Santander. 16-18 de diciembre de 2010

Cardona F.; Sánchez-Mut J.V.; Dopazo H.; **Pérez-Tur J.**

Título: In silico phylogenetic and structural analysis of PINK1(Panel)

4º Foro Anual CIBERNED

Santander. 16-18 de diciembre de 2010

Águeda-Gómez B.; Cardona F.; Andreu V.; Aparicio S.; Guillén L.; Wegrecki M.; Martí-Massó J.F.; López de Munain A.; Ruiz J.; **Pérez-Tur J.**

Análisis de Park16 en Parkinson familiar. (Panel)

4º Foro Anual CIBERNED

Santander. 16-18 de diciembre de 2010

Gil-Ortiz, F., Ramón-Maiques, S., Fernández-Murga, M. L., Fita, I. y **Rubio, V.**

Ciclo conformacional de la acetilglutamato quinasa, la quinasa paradigma de la familia aminoácido quinasa. (Oral)

Red de Proteínas 2010

Madrid. 21 de abril de 2010

de Cima, S.; Gil-Ortiz, F.; **Rubio, V.**

The acetylglutamate synthase/acetylglutamate kinase metabolon of ascomycetes. (Panel)

FEBS Workshop on "Understanding Transient Molecular Interactions in Biology"

Sevilla. Mayo 2010

Publicación: Libro de resúmenes. Pág. 54

de Cima, S.; Gil-Ortiz, F.; **Rubio, V.**

Insight into the acetylglutamate synthase/acetylglutamate kinase metabolon of ascomycetes. (Panel)

Congreso: 35th FEBS Congress

Libro de resúmenes. Pág.

Goteborg (Suecia). Junio 2010

de Cima, S.; Gil-Ortiz, F.; **Rubio, V.**

In the way towards decyphering the acetylglutamate synthase / acetylglutamate kinase metabolon of ascomycetes: Structure of a tetrameric, arginine-inhibitable acetylglutamate kinase. (Oral)

International Conference on Arginine and Pyrimidines

Washington (USA). Julio 2010

Publicación: Libro de resúmenes. Pág. 27

de Cima, S.; Gil-Ortiz, F.; **Rubio, V.**

Descifrando el metabolón acetilglutamato sintasa/quinasa. (Panel)

XXXIII Congreso de la SEBBM

Córdoba. Septiembre 2010

Publicación: Libro de resúmenes. Pág. 166

de Cima, S.

Towards structural understanding of N-acetylglutamate synthase (NAGS). Use of a yeast model. (Panel)

IV Reunión Anual del Ciberer

Publicación: Libro de resúmenes. Pág. 70

Madrid. Octubre 2010

Vernia, S.; Rubio, T.; Heredia, M.; Rodriguez de Cordoba, S.; **Sanz, P.** Libro de comunicaciones del Congreso

Laforin, related to Lafora progressive myoclonus epilepsy, protects from endoplasmic reticulum stress and proteasome impairment. (Poster)

Progressive Myoclonus Epilepsies 2010. PME's in the new millennium.

Venice (Italy). Mayo-2010

Garcia-Haro, L.; Garcia-Gimeno, M.A.; Neumann, D.; Beullens, M.; Bollen, M.; **Sanz, P.**

The PP1-R6 protein phosphatase holoenzyme is involved in the glucose-induced dephosphorylation and inactivation of AMP-activated protein kinase, a key regulator of insulina secretion in MIN6 beta cells. (Poster)

35th European Symposium on hormones and cell regulation: Energy metabolism in health and disease

Mont Sainte-Odile (France). 28-31 October 2010

4. CURSOS IMPARTIDOS

Domingo Baretino

TIPO DE CURSO: **Master Oficial- Universidad de Valencia**

TITULACIÓN O PROGRAMA: **Aproximaciones Moleculares en Ciencias de la Salud**

ASIGNATURA o CURSO: **Tecnologías de la Medicina Molecular**

HORAS: **1,5 (de un total de 20)-11-20 de Enero de 2010**

Domingo Baretino

TIPO DE CURSO: **Master Oficial- Universidad Politécnica de Valencia**

TITULACIÓN O PROGRAMA: **Master de Biotecnología Biomédica**

ASIGNATURA o CURSO: **Aspectos Eticos y Legales de la Biotecnología Biomédica**

HORAS: **10 (de un total de 15)-Septiembre-Octubre de 2010**

Domingo Baretino

TIPO DE CURSO: **Master Oficial- Universidad Politécnica de Valencia**

TITULACIÓN O PROGRAMA: **Master de Biotecnología Biomédica**

ASIGNATURA o CURSO: **Biología Celular Avanzada**

HORAS: **10 (de un total de 30)-Octubre-Noviembre de 2010**

Domingo Baretino

TIPO DE CURSO: **Master Oficial- Universidad Politécnica de Valencia**

TITULACIÓN O PROGRAMA: **Master de Biotecnología Biomédica**

ASIGNATURA o CURSO: **Sistemas Modelo-Noviembre-Diciembre de 2010**

HORAS: **5 (en total 30)**

Domingo Baretino

TIPO DE CURSO: **Master Oficial- Universidad Politécnica de Valencia**

TITULACIÓN O PROGRAMA: **Master de Biotecnología Biomédica**

ASIGNATURA o CURSO: **Enfermedades Neurológicas**

HORAS: **10 (de un total de 30)-Abril-Mayo de 2010**

Domingo Baretino

TIPO DE CURSO: **Master Oficial- Universidad Politécnica de Valencia**

TITULACIÓN O PROGRAMA: **Master de Biotecnología Biomédica**

ASIGNATURA o CURSO: **Terapia Celular y Medicina Regenerativa**

HORAS: **20 (de un total de 30) Febrero-Marzo de 2010**

Domingo Baretino

TIPO DE CURSO: **Master Oficial- Universidad Politécnica de Valencia**

TITULACIÓN O PROGRAMA: **Master de Biotecnología Biomédica**

ASIGNATURA o CURSO: **Terapia Génica**

HORAS: **25 (de un total de 30-Marzo-Abril de 2010)**

Domingo Baretino

TIPO DE CURSO: **Licenciatura- Universidad Politécnica de Valencia**

TITULACIÓN O PROGRAMA: **Licenciado en Biotecnología**

ASIGNATURA o CURSO: **Biotecnología Animal y Humana**

HORAS: **92,5 (de un total de 225)- Septiembre-Diciembre de 2010**

Domingo Barettino

TIPO DE CURSO: **Master Oficial- Universidad Politécnica de Valencia**

TITULACIÓN O PROGRAMA: **Master de Biotecnología Biomédica**

ASIGNATURA o CURSO: **Miembro del Comité de Dirección y de la Comisión Académica**

HORAS:

Domingo Barettino

TIPO DE CURSO: **Master Oficial- Universidad Politécnica de Valencia**

TITULACIÓN O PROGRAMA: **Master de Biotecnología Biomédica**

ASIGNATURA o CURSO: **Coordinador del Módulo III: Terapias Avanzadas**

HORAS:

Calvete, J. J. Asignatura “Proteómica”, 4º Biotecnología, ETSIAMN-UPV

Proteómica

Máster Biotecnología Celular y Molecular de Plantas

Universidad Politécnica de Valencia (1.5 Créditos)

Valencia, 25-29 Enero 2010

Marta casado

“Estandarización genética” dentro del curso Curso de personal experimentador con animales de experimentación organizado por la Universidad de Valencia 2010 4h

Marta casado

“Transgénesis en mamíferos” dentro del Master Biotecnología Universidad de Valencia 2010.

Marta casado

“Transgenesis en mamíferos” Seminario impartido a alumnos de 2º Licenciatura Biotecnología Universidad de Valencia. 2010

Pérez, P.

Máster en Técnicas en medicina molecular. Univ. Valencia.

Ejemplos de uso de transgénesis en ratón. 4h; 13 de enero de 2010

Pérez, P.

Máster en Diagnóstico y Terapia de las Enfermedades raras. Univ. Pablo Olavide Sevilla

Genómica, genética y biología funcional de *mus musculus* y su relación con la enfermedad genética. 4h; 26 de abril de 2010

F. Palau.

Master Universitario en Conocimiento Actual de las Enfermedades Raras. Curso 2009-2010

Modulo modelos animales y celulares para el estudio de las enfermedades raras. 0.25 credits.

Rubio, V.

Máster en Técnicas en medicina molecular. Univ. Valencia
Biología estructural. 4h; 14 de enero de 2010

Pascual Sanz Bigorra

Profesor del Master de Biotecnología y Biomedicina de la Universidad Politécnica de Valencia. Curso 2009-2010 (10 horas).

Pascual Sanz Bigorra

Profesor del Master de Enfermedades Raras de la Universidad Pablo Olavide de Sevilla. Curso 2009-2010 (2 horas).

Pascual Sanz Bigorra

Curso de Doctorado “Tecnologías de la medicina molecular” en el Programa de Doctorado de “Bioquímica Clínico-médica e Inmunología” del Dept. Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad de Valencia. Curso 2009-2010 (4 horas).

5. FINANCIACION DE PROYECTOS

FINANCIACIÓN DE LA ADMINISTRACIÓN DEL ESTADO Y SUS ORGANISMOS AUTÓNOMOS

- Título: Estructura y función de proteínas y rutas de señalización involucrados en cáncer y metástasis: EGFR, NFkB y supresores de metástasis.
Investigador: Jerónimo Bravo Sicilia
SUBPROGRAMA DE PROYECTOS DE INVESTIGACION FUNDAMENTAL NO ORIENTADA.- BIOTECNOLOGIA. PLAN NACIONAL DE I+D+I (2008-2011) [Proyectos]
- Título: Papel de la ciclooxigenasa-2 en la fisiopatología cardiaca.
Investigador: Dra. Marta Casado Pinna
SUBPROGRAMA DE PROYECTOS DE INVESTIGACION FUNDAMENTAL NO ORIENTADA.- BIOTECNOLOGIA. PLAN NACIONAL DE I+D+I (2008-2011) [Proyectos]
- Título: Polaridad celular plana y señalización por Notch
Investigador: Maximo Ibo Galindo Orozco
SUBPROGRAMA DE PROYECTOS DE INVESTIGACION FUNDAMENTAL NO ORIENTADA.- BIOTECNOLOGIA. PLAN NACIONAL DE I+D+I (2008-2011) [Proyectos]
- Título: Integración y transducción de señales en microorganismos. Caracterización estructural y funcional de sistemas de señalización de dos componentes y proteínas conectoras asociadas.
Investigador: Dr. Alberto Marina Moreno
SUBPROGRAMA DE PROYECTOS DE INVESTIGACION FUNDAMENTAL NO ORIENTADA.- BIOTECNOLOGIA. PLAN NACIONAL DE I+D+I (2008-2011) [Proyectos]
- Papel de la mitocondria en la neurodegeneración de las neuropatías periféricas hereditarias.
Investigador: Francesc Palau Martínez.
SUBPROGRAMA DE PROYECTOS DE INVESTIGACION FUNDAMENTAL NO ORIENTADA.- BIOTECNOLOGIA. PLAN NACIONAL DE I+D+I (2008-2011) [Proyectos]
- Título: Análisis genético de enfermedad de Parkinson
Investigador: Jordi Pérez Tur
SUBPROGRAMA DE PROYECTOS DE INVESTIGACION FUNDAMENTAL NO ORIENTADA.- BIOTECNOLOGIA. PLAN NACIONAL DE I+D+I (2008-2011) [Proyectos]
- Título: Caracterización molecular de la patogénesis de los errores congénitos del ciclo de la urea: déficit de la acetilglutamato sintasa
Investigador: Dr. Vicente Rubio Zamora
PROYECTOS INTRAMURALES CSIC

FINANCIACIÓN EUROPEA

- Título del proyecto: STARS- Scientific Training in Antimicrobial Research Strategies
Convocatoria: Marie Curie Actions of the Seventh Framework Programme. European Initial Training Network
Investigador responsable en el IBV: Alberto Marina. Coordinador del proyecto Jerry Wells
1/10/2009-31/09/2013

FINANCIACIÓN DE LAS ADMINISTRACIONES AUTONÓMICAS

- Comprendiendo las bases moleculares de la metástasis en la proteína BRMSI
Investigador: Jerónimo Bravo Sicilia
Ayudas para el fomento de la investigación sanitaria en la Comunidad Valenciana, durante el año 2010
- Caracterización molecular de la patogénesis de los errores congénitos del ciclo de la urea: déficit de la acetilglutamato sintasa.
Investigador: Vicente Rubio Zamora
Ayudas para el fomento de la investigación sanitaria en la Comunidad Valenciana, durante el año 2010

FINANCIACIÓN INTERNACIONAL NO UE

- Título: Antivenómica de venenos de serpientes de Centroamérica: uso de la proteómica en el mejoramiento de los antivenenos.
Investigador: Juan José Calvete Chornet.
FUNDACION COSTA RICA-ESTADOS UNIDOS DE AMERICA PARA LA COOPERACION (CRUSA) DE COSTA RICA P2009CR03

6. ACTIVIDADES DE DIVULGACIÓN CIENTÍFICA

Calvete, J.J.

Venómica, antivenómica y fenotipado de venenos de serpientes: herramientas proteómicas para hacer frente a una patología desatendida
Instituto de Agroquímica y Tecnología de Alimentos, CSIC-UV, Valencia
14 de Mayo 2010

Calvete, J.J.

Snake venomomics of African spitting cobras
Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG (Brasil)
18 Noviembre 2010

Calvete, J.J.

Claves evolutivas para luchar contra una patología desatendida
Año Internacional de la Biodiversidad
Estación Experimental de Aula Dei, Zaragoza
17 Diciembre 2010

Calvete, J.J.

Mass Spectrometry. EMBO World practical course
Instituto Pasteur de Montevideo (Organizer: Carlos Cerveñansky)
Montevideo, Uruguay, 16-28 Marzo 2010

Calvete, J.J.

Espectrometría de masas y venómica
Instituto Clodomiro Picado, Universidad de Costa Rica
San José, Costa Rica, 24 Abril-3 Mayo 2010

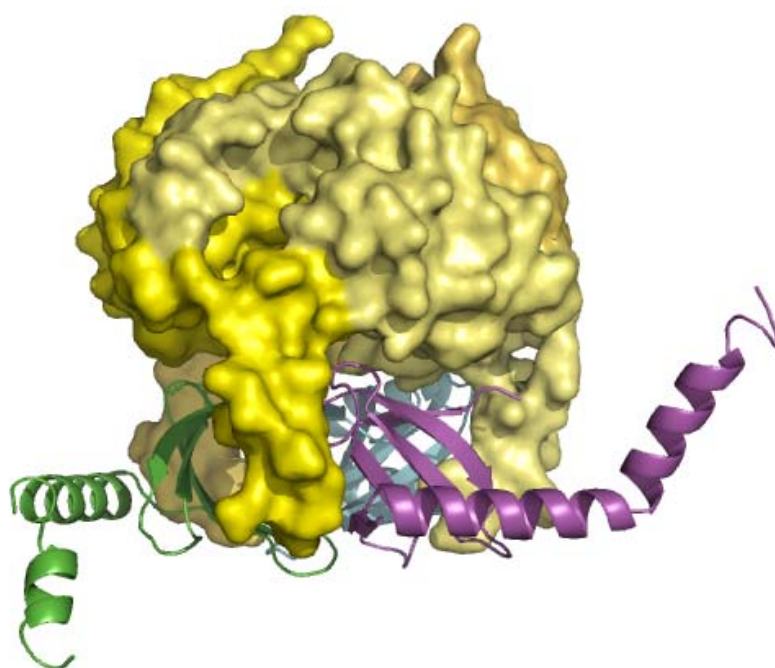
Calvete, J.J.

Proteómica: *Principios y técnicas*. Cómo enfrentarse al espacio proteico
Curso de Verano sobre Estructura y Función de Proteínas
Universidad de Zaragoza (Organizadores: Carlos Gómez Moreno & José Luis Neira)
Jaca, Huesca, 12-14 Julio 2010

7. HITOS Y REALIZACIONES

En el ámbito de la señalización bacteriana y de la identificación y caracterización de dianas microbianas, el IBV ha realizado tres avances muy importantes:

1) El grupo del Dr. Vicente Rubio, en un estudio en el que han colaborado grupos de Alicante y Tübingen [Llácer *et al.* (2010) *Structural basis for the regulation of NtcA-dependent transcription by proteins PipX and PII. PNAS 107:15397-15402*], ha desvelado cómo la proteína señalizadora PII, que orquesta la respuesta a cambios en la abundancia de nitrógeno, puede controlar la expresión de genes, caracterizando íntegramente el sistema de control que involucra a PII, a la proteína PipX y al factor de transcripción NtcA, determinando las estructuras de los complejos PII-PipX y PipX-NtcA, así como de NtcA en formas activa e inactiva. Estos hallazgos marcan un hito en nuestra comprensión de los procesos de regulación por nitrógeno



Estructura del complejo PII-PipX demostrando cómo PII secuestra a PipX (PII en representación de superficie; las tres moléculas de PipX secuestradas, en cintas). Cuando hay poco nitrógeno aumenta el 2-oxoglutarato, que se une a PII, induciendo la retracción de sus lazos T (patas verticales) liberando a PipX, que así pasa a estar disponible para activar a NtcA.

2) Los grupos de los Drs. Alberto Marina y Vicente Rubio han establecido el primer modelo sólido con base estructural para explicar la señalización transmembrana por el componente histidina quinasa de los sistemas bacterianos de dos componentes, que son los sistemas clave para la transferencia de señales desde el entorno al interior de la célula microbiana [Casino P, Rubio V, Marina A. (2010) *The mechanism of signal transduction by two-component systems. Curr Opin Struct Biol 20:763-771*].

3) También en el ámbito de los sistemas de dos componentes, el grupo del Dr. Alberto Marina ha participado centralmente en un estudio [López-Redondo ML *et al.* (2010). *Environmental control of phosphorylation pathways in a branched two-components system. Mol Microbiol 78: 475-489*] en colaboración con el grupo de la Dra. Contreras (U. de Alicante) en la caracterización del primer sistema “ramificado” en el que una histidina quinasa señala a dos reguladores de la respuesta distintos, poniendo en evidencia la posibilidad de establecer redes de señalización complejas en bacterias.

En el ámbito de la medicina genética el grupo del Dr. Francesc Palau ha participado en un estudio cooperativo multinacional [El Zhang F et al. (2010) *Mechanisms for non-recurrent genomic rearrangements associated with CMT1A or HNPP: rare CNVs as a cause for missing heritability. Am J Hum Genet* 86:892-903] que ha aclarado la naturaleza de las alteraciones genéticas que subyacen a los errores hereditarios de mielinización periférica tales como los que se dan en la neuropatía de Charcot-Marie-Tooth. Además, en una investigación exclusiva del grupo del Dr. Palau se han dado pasos hacia el mejor entendimiento de la fisiopatología y hacia el tratamiento de la ataxia de Friedreich, demostrando la posibilidad de rescatar en sistemas "in vitro" (levadura y *Caenorhabditis elegans*) el déficit de frataxina que caracteriza la ataxia de Friedreich, por suministro de la vitamina riboflavina [González-Cabo P et al.(2010) *Riboflavin-derived cofactors rescue the phenotype of frataxin deficiency. PLoS One* 5: e8872].

También las investigaciones del grupo del Dr. Pérez-Tur sobre la epilepsia de base genética han llevado a la identificación, en colaboración con un grupo canadiense, de un importante papel del gen *LGI1* en el desarrollo y regeneración de las neuronas a través del complejo receptor NgR1-p75NTR-Lingo1. Mutaciones del gen *LGI1* se han asociado con epilepsia temporal [Thomas et al. (2010) *LGI1 is a Nogo receptor 1 ligand that antagonizes myelin-based growth inhibition. J Neurosci* 30: 6607-6612].

Las investigaciones sobre epilepsia de Lafora realizadas por el grupo del Dr. Pascual Sanz en colaboración con grupos del CIB y del Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF) [Aguado et al. (2010) *Hum Mol. Genet* 19:2867-2876; Moreno et al. (2010) *Mol. Biol Cell* 21:2578-2588] han demostrado que la laforina, una de las dos proteínas cuyas mutaciones producen la enfermedad, es un nuevo elemento regulador de la autofagia, conectando la inhibición de la autofagia con la neurodegeneración observada en los pacientes. Estos estudios demuestran que la laforina recluta proteínas tales como la subunidad beta del regulador clave del metabolismo energético AMP-protein quinasa (AMPK), para su ubiquitinación por malina (la otra proteína cuyas mutaciones causan epilepsia de Lafora), resultando en poliubiquitinación ramificada usando la lisina 63 de la ubiquitina. Esta modificación por laforina-malina parece tener papel regulador en vez de ser marcadora para degradación proteasomal. Precisamente, en otros estudios sobre regulación de la actividad de AMPK liderados por el grupo del Dr. Sanz (en colaboración con la U de Lovaina) [Garcia-Haro et al. (2010) *The PP1-R6 protein phosphatase holoenzyme is involved in the glucose-induced dephosphorylation and inactivation of AMP-activated protein kinase, a key regulator of insulin secretion, in MIN6 b cells. FASEB Journal* 24, 5080-5091] se ha demostrado el papel clave de la defosforilación de esta enzima por una fosfatasa (PP1-R6) en el control de su actividad, abriendo la vía a la exploración de alteraciones en este mecanismo de control en la enfermedad de Lafora.

En una perspectiva más básica, el Dr. Ignacio Marín, del IBV, ha establecido el origen evolutivo de los genes *GIN1* y *GIN2*, el primero de ellos presente en el ser humano, genes con características presentes en retrotransposones, pero que la investigación del Dr. Marín indica no proceden de retrotransposones, sino de un tipo peculiar de transposón que fue "domesticado" en nuestros ancestros. Estos genes pueden tener funciones en la defensa frente a retrotransposones [Marin I. (2010) *GIN transposons: genetic elements linking retrotransposons and genes. Mol Biol Evol* 27: 1903-1911]

En el ámbito de la medicina genética metabólica, el Dr. Pascual Sanz, del IBV, ha participado en un esfuerzo multinacional para aclarar la cadena fisiopatológica que conecta una mutación clínica en el gen de la glucoquinasa encontrada en un paciente con hipoglucemia e hiperinsulinemia infantil, concluyendo que el efecto patogénico principal se debía a la hiperproliferación de células beta pancreáticas. [*Kassem et al. (2010) Large islets, beta-cell proliferation and a glucokinase mutation. New England J. Med 362, 1348-1350*].

En este mismo ámbito, en el campo de las enzimopatías del ciclo de la urea, estudios del Dr. Vicente Rubio (IBV) en colaboración con el CIPF y con un grupo alemán [*Pekkala et al. (2010) Understanding carbamoyl-phosphate synthetase I (CPS1) deficiency by using expression studies and structure-based analysis. Hum Mutat 31:801-808*] han establecido por fin un procedimiento para someter a prueba el impacto funcional de las mutaciones clínicas encontradas en pacientes con déficit congénito de carbamil fosfato sintetasa, procedimiento cuya validez se ha demostrado en este estudio con nuevos pacientes de esta enzimopatía.

La **actividad de investigación sobre proteínas y péptidos bioactivos** ha producido avances importantes en el IBV realizados utilizando principalmente aproximaciones proteómicas por el grupo del Dr. Juan J Calvete, quien ha caracterizado los componentes de venenos de varios tipos de serpientes (*J Proteome Res 9:528-544, 564-577 y 4234-4241*) y analizado la eficacia preclínica de un antiveneno polivalente contra tres géneros de serpiente que ha sido la base para estudios clínicos (realizados en el norte de Nigeria) que están corroborando el valor de este antiveneno como antídoto (estudio conjunto con U. de Costa Rica, Liverpool School of Tropical Medicine, Oxford University y Ministerio de Salud, Nigeria) [*Segura et al. (2010) Preclinical assessment of the efficacy of a new antivenom (EchiTAB-Plus-ICP®) for the treatment of viper envenoming in sub-Saharan Africa. Toxicon 55 (2010) 369-374; Calvete et al. (2010) Antivenomic Assessment of the Immunological Reactivity of EchiTAB-Plus-ICP®, an Antivenom for the Treatment of Snakebite Envenoming in sub-Saharan Africa. Am. J. Trop. Med. Hyg. 82 (2010) 1194-201*].

Igualmente, en la búsqueda de antídotos neutralizantes de toxinas, el grupo del Dr. Enrique Perez-Paya, en colaboración con el CIPF y con el IQAC, ha desarrollado nanoconjugados anti-endotoxina generados como híbridos farmacóforo/polímero neutralizante, demostrando en un modelo animal la disminución de la sepsis severa experimental, por tratamiento con estos agentes [*Vicent et al. (2010) Nanoconjugates as intracorporeal neutralizers of bacterial endotoxins. J Control Release 142(2), 277-285*]. Esta actividad forma parte de un esfuerzo del grupo del Dr. Pérez-Payá por el desarrollo de nanodispositivos de utilidad farmacológica. Otra realización colaborativa de dicho grupo en este ámbito ha sido el desarrollo de mecanismos de compuerta ejecutados por péptidos, para la apertura o cierre de nanoestructuras de sílice [*Bernardos et al. (2010) Enzyme-responsive intracellular controlled release using nanometric silica mesoporous supports capped with "saccharides". ACS Nano 4: 6353-6368*].

Otras actividades del IBV de impacto médico-traslacional son los siguientes:

El grupo del Dr. Vicente Andrés, en su último año de actividad en el IBV, en colaboración con el CNIC, ha desvelado el mecanismo del nexo demostrado en estudios de asociación genética entre diversos polimorfismos en la región cromosómica 9p21 cercana al gen CDKN2A y la arteriosclerosis, al probar que la deficiencia del producto de dicho gen, el supresor tumoral ARF, reduce la apoptosis de macrófagos y células musculares del vaso, agravando la arteriosclerosis experimental en ratones [*Gonzalez-*

Navarro et al. (2010) *p19(ARF) deficiency reduces macrophage and vascular smooth muscle cell apoptosis and aggravates atherosclerosis. J Am Coll Cardiol 55: 2258-2268*].

Los estudios del grupo de la Dra. Marta Casado sobre determinantes del síndrome metabólico les ha llevado a caracterizar la regulación de *INSIG2*, un gen clave para el control de los niveles del factor de transcripción SREBP-1c, que es responsable de la remodelación metabólica del hepatocito en respuesta a la insulina. Estos estudios se han centrado en el mapeo de sitios de unión de reguladores en el promotor de *INSIG2* en hepatocitos humanos [Fernández-Alvarez et al. (2010) *Characterization of the human insulin-induced gene 2 (INSIG2) promoter: the role of Ets-binding motifs. J Biol Chem 285: 11765-11774*].

La Dra. Paloma Pérez (IBV) ha colaborado con grupos del CIEMAT en la generación y caracterización de ratones transgénicos que sobreexpresan la subunidad beta del complejo quinasa IKappa B (IKKb), responsable de la activación del factor de transcripción NF-kappaB, clave en la respuesta inflamatoria y tumoral, demostrando que estos animales desarrollan inflamación crónica, daño epitelial y degeneración folicular similares los observados en la "interface dermatitis" humana. Estos estudios han probado que los síntomas de la enfermedad se deben a la sobreexpresión de IKKb en los queratinocitos, independientemente de la actividad de los linfocitos T y B. Los resultados apoyan que IKKb es una diana terapéutica potencial para el tratamiento de patologías cutáneas que cursan con inflamación crónica [Page et al. (2010) *J Invest Dermatol 130:1598-1610*].

También en el ámbito de la patología cutánea, el grupo de la Dra. Paloma Perez ha identificado genes regulados por el receptor de hormonas glucocorticoides (GR) en la piel en desarrollo mediante un análisis de "microarrays" que compara el perfil transcriptómico de ratones GR^{-/-} y GR^{+/+}. Un elevado porcentaje de estos genes son nuevas dianas de GR, demostrándose en estos estudios que los genes asociados con la diferenciación epidérmica temprana están inducidos, mientras que los asociados con diferenciación tardía están fuertemente reprimidos en los ratones GR^{-/-}. Este trabajo abre perspectivas para el estudio de genes regulados por GR, cuyo papel en desarrollo epidérmico era previamente desconocido. Además, la inactivación funcional de GR restringida a queratinocitos en la edad adulta origina alteraciones cutáneas hiperproliferativas e inflamatorias que demuestran el requerimiento de GR en la homeostasis cutánea adulta. El modelo animal generado tiene numerosas aplicaciones potenciales para el estudio del papel de GR en diversas patologías cutáneas, incluyendo inflamación aguda, crónica y cáncer de piel no melanoma. [Sevilla L et al. (2010). *Glucocorticoid receptor regulates overlapping and differential gene subsets in developing and adult skin. Mol Endocrinology 24, 2166-2178*].

En relación con otro receptor nuclear, para aril hidrocarburos (Ahr), el Dr. Ibo Galindo, en colaboración con un grupo británico, ha demostrado utilizando *Drosophila melanogaster* modificada genéticamente para introducirle el receptor Ahr murino, que el potente tóxico ambiental dioxina produce una potenciación de la actividad endógena de Ahr que podría estar en la base de buena parte de sus efectos tóxicos. [Cespedes, M.A., Galindo, M.I., and Couso, J.P. (2010). *Dioxin toxicity in vivo results from an increase in the dioxin-independent transcriptional activity of the aryl hydrocarbon receptor. PLoS One 5, e15382*]

Estudios colaborativos sobre expresión de otros receptores, en este caso de membrana (beta-adrenoceptores, b-ARs), y de sus quinasa acopladas a proteínas G (GRKs), realizados por el Dr. Domingo Baretino y por grupos de la U. de Valencia y de un hospital valenciano, han podido relacionar cambios en los niveles de mRNA para

estos componentes en linfocitos circulantes con el estado hipertensivo y sus consecuencias clínicas, abriendo la puerta al uso de nuevos marcadores biológicos de la enfermedad hipertensiva. [Oliver, E, Rovira, E, Monto, F, Valldecabres, C, Julve, R, Muedra, V, Ruiz, N, Barettino, D, D'Ocon, P. (2010). *β 1-Adrenoceptor and G-Protein-coupled Receptor Kinase-3 expression in lymphocytes of hypertensive patients reflects changes in blood pressure and urinary albumin excretion. **J Hypertens** 28, 1281-1289].*

El Dr. Jerónimo Bravo, del IBV, ha participado en la descripción de las consecuencias fenotípicas del déficit humano de TRAF3 ("TNF receptor-associated factor 3"), descrito en este trabajo multicéntrico en el que se concluye que esta deficiencia, parcial en el paciente, se acompaña de una respuesta disminuida mediada por receptores Toll3 de inmunidad natural, con déficit en la producción de interferon y aumento en la susceptibilidad a las encefalitis herpéticas. [Pérez de Diego et al.(2010) *Human TRAF3 adaptor molecule deficiency leads to impaired Toll-like receptor 3 response and susceptibility to herpes simplex encephalitis. **Immunity** 33: 400-411].*

Como hito destacable en el ámbito de la gestión europea de la ciencia, el IBV es sede desde enero de 2010 de la Presidencia de la Comisión de Becas de la Federación de Sociedades Europeas de Bioquímica (FEBS), que agrupa a 43 sociedades, totalizando más de 40,000 afiliados, al haber sido elegido el Dr. Vicente Rubio, del IBV, como Chairman del Fellowships Committee de FEBS.