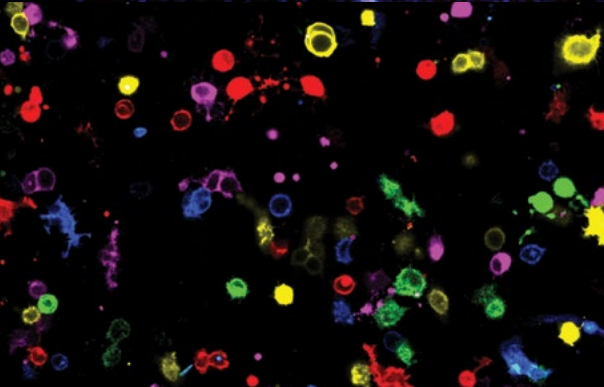
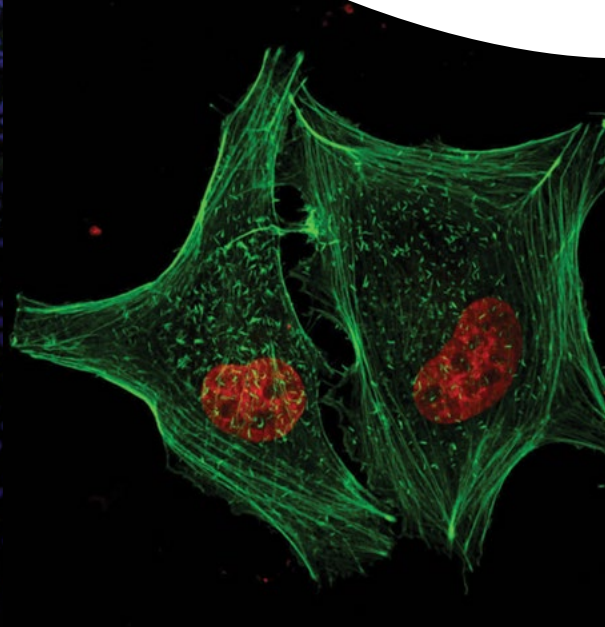
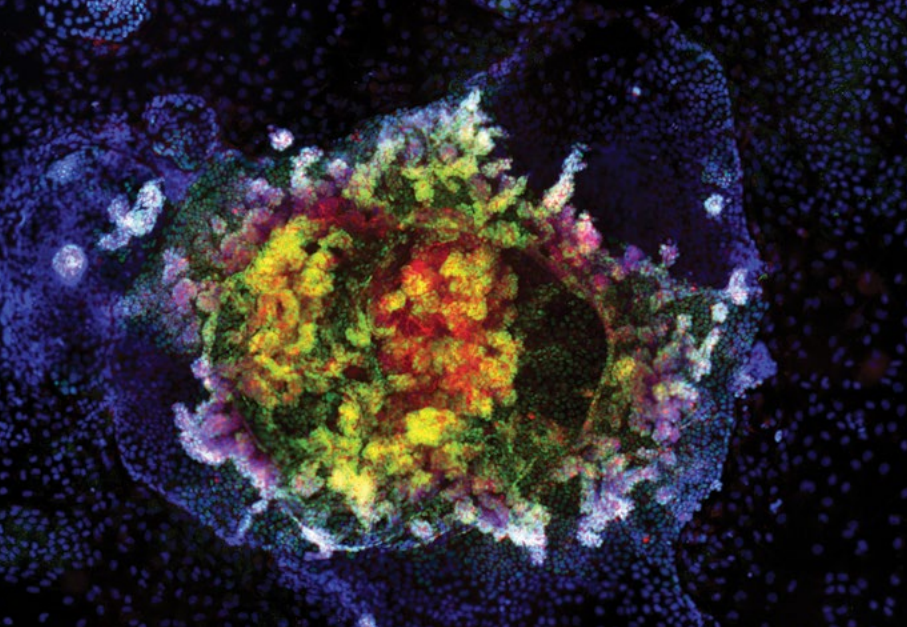
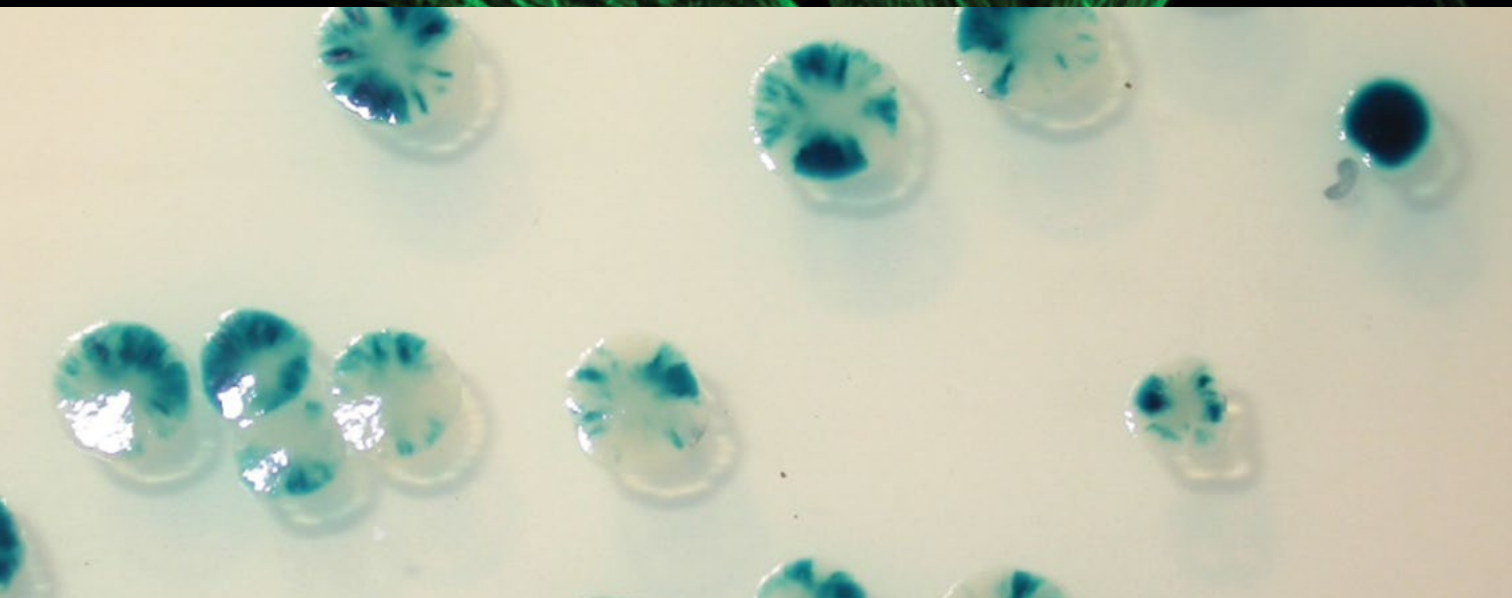
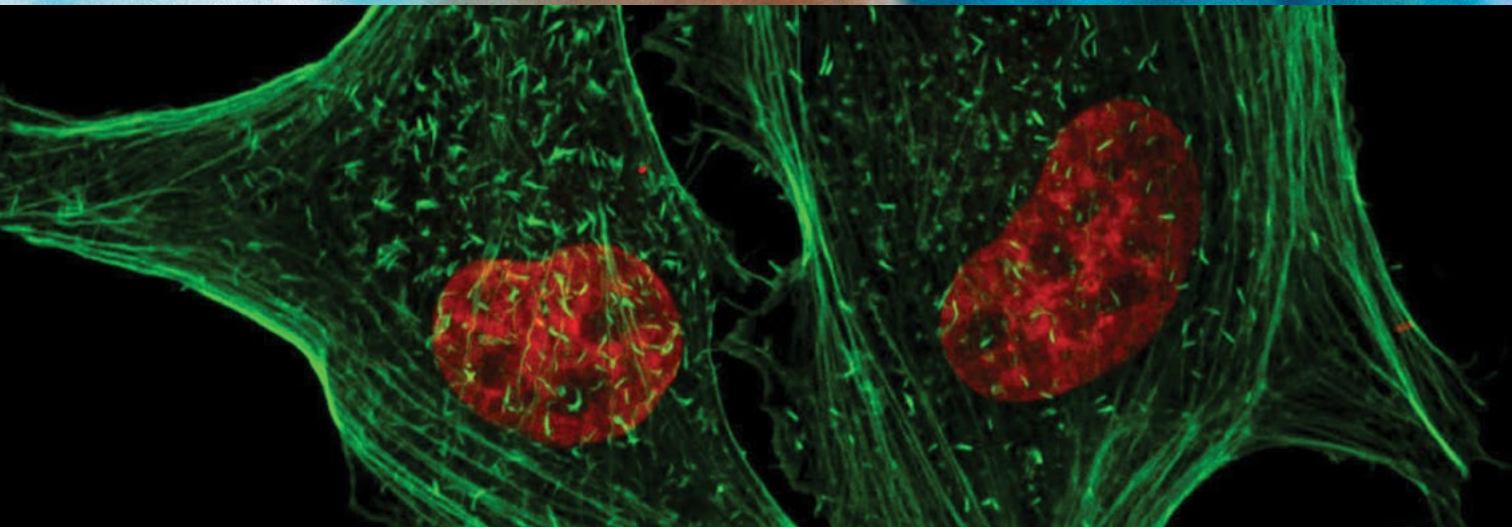
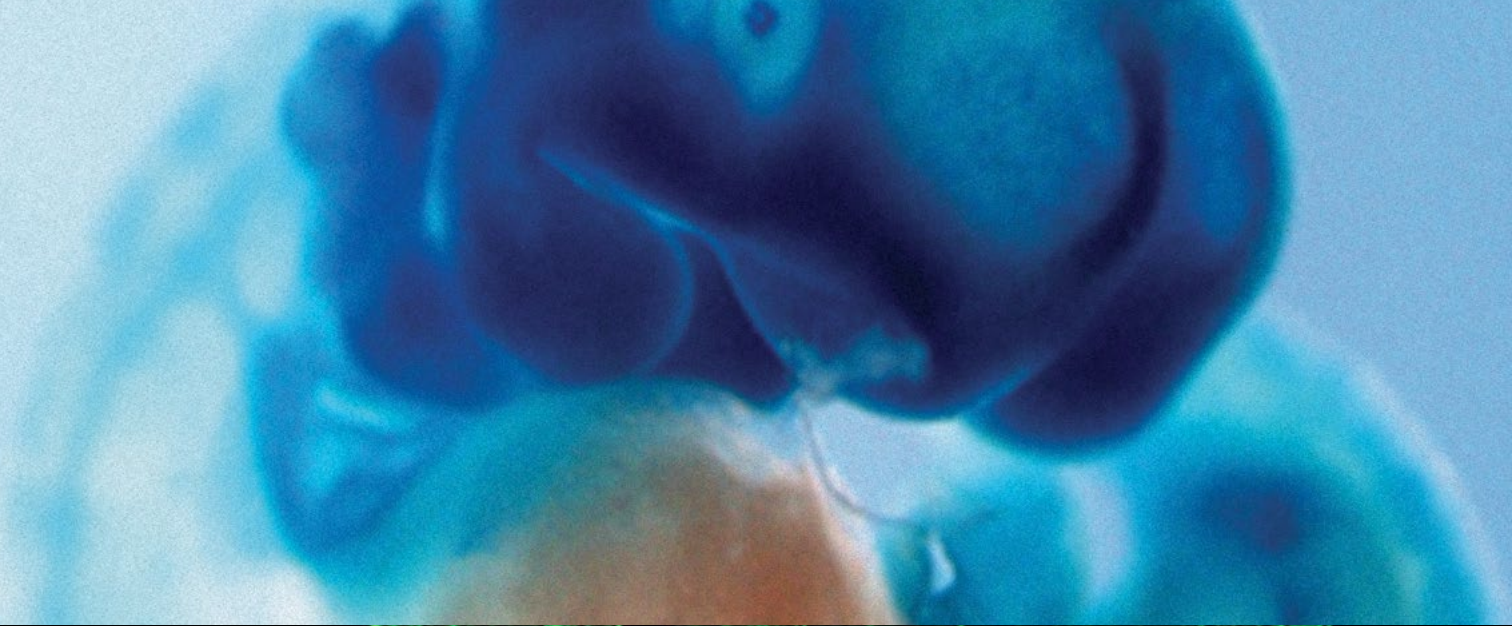


ibbttec

Instituto de Biomedicina
y Biotecnología de
Cantabria







PRESENTACIÓN





El IBBTEC, Instituto de Biomedicina y Biotecnología de Cantabria, es un centro mixto de titularidad compartida entre el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), la Universidad de Cantabria (UC), y el Gobierno de Cantabria, a través de Sodercan (Sociedad para el Desarrollo de Cantabria). El Instituto tiene como fin la investigación de vanguardia, dirigida al avance del conocimiento científico y al desarrollo de nuevas tecnologías en distintas áreas de las Ciencias de la Vida. Sus estudios se centran en aspectos fundamentales de la biología molecular, celular y microbiología relacionados con la salud humana y animal, así como en el desarrollo de aplicaciones biotecnológicas en sectores como el biosanitario, agroalimentario y medioambiental. Las áreas de especialización científica del IBBTEC son: biología del desarrollo, biología estructural, cáncer, inmunología, microbiología y genómica, y neurofarmacología.



Creado en 2007, el IBBTEC es un centro en expansión que cuenta en la actualidad con más de 100 personas entre investigadores, técnicos y personal de administración. Su actividad científica se estructura en 13 grupos de investigación senior y 4 grupos junior, que incluye, entre otros, profesionales de las áreas de biología, medicina, farmacia y química. Esta composición confiere un carácter multidisciplinar al Instituto, que se ve así enriquecido por la amplitud de enfoques y la diversidad de las técnicas más avanzadas en los retos científicos que se plantean. Por otra parte, nuestro personal tiene una larga experiencia docente, que se manifiesta en su constante participación en los diversos programas de grado y máster que oferta la UC, así como en la formación de jóvenes científicos a través de sus programas de doctorado. El IBBTEC ofrece cada año estancias y actividades científicas, además de las propias de programas de pre y post doctorado.

ÁREAS de EXCELENCIA

CÁNCER

BIOLOGÍA DEL
DESARROLLO

BIOLOGÍA
ESTRUCTURAL

INMUNOLOGÍA

MICROBIOLOGÍA
Y GENÓMICA

NEUROFARMACOLOGÍA



EXPERIENCIA

El IBBTEC destaca por su capacidad de generar conocimiento, reflejada en la calidad de su producción científica y acreditada por el impacto de sus publicaciones en revistas de prestigio internacional. El centro capta financiación competitiva tanto nacional como europea en colaboración con diversas universidades y centros de investigación. La cooperación con el entorno productivo y social es esencial para maximizar el impacto socio-económico de los resultados de la investigación del IBBTEC. Esto se pone de manifiesto en la estrecha colaboración con empresas en proyectos de I+D+i, compartiendo conocimiento y experiencia, poniendo a su disposición una extensa cartera de servicios tecnológicos para integrar soluciones innovadoras que fomenten la productividad y competitividad empresarial.



SERVICIOS

El IBBTEC destaca por su condición de plataforma científico-técnica. Cuenta con las tecnologías más avanzadas en biología molecular y celular, tales como: secuenciación masiva, bioinformática, cristalografía de proteínas o microscopía, permitiendo el análisis exhaustivo de genes y proteínas enfocados a multitud de problemas biológicos. El Centro cuenta con más de 6.000m² de modernas instalaciones, donde se integran laboratorios de radioactividad, microfluidica, cultivos, histología de contención biológica de nivel dos (BSL-2), de experimentación animal de contención biológica de nivel tres (BSL-3), el cual es uno de los escasos laboratorios de estas características operativos en el país. Por otra parte, el IBBTEC alberga en sus instalaciones una Bio-incubadora de empresas de base tecnológica (EBTs), que pretende convertirse en un referente para la atracción de proyectos de alto impacto y proyección, siendo una herramienta estratégica para el desarrollo del sector biotecnológico.



GRUPOS de INVESTIGACIÓN

13 GRUPOS SENIOR
4 GRUPOS JUNIOR ①

CÁNCER

CONTROL TRANSCRIPCIONAL EN CÁNCER
Y CÉLULAS MADRE

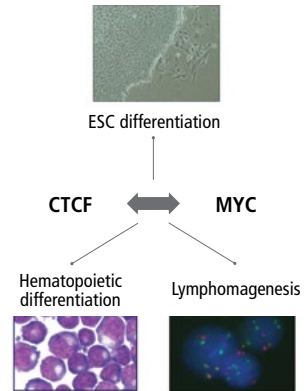
Javier León y M. Dolores Delgado

El grupo acredita dilatada experiencia en la biología molecular de los factores transcripcionales MYC y CTCF, así como su implicación en diferenciación y en cáncer. Su trabajo se centra en comprender cómo MYC controla la diferenciación hematopoyética e investigar cómo MYC está regulado en leucemia y linfoma. El regulador epigenético CTCF une secuencias *insulators* y *enhancers* y controla la expresión de MYC. El grupo ha descrito la implicación de CTCF en la diferenciación hematopoyética y en linfoma y el proyecto explora los mecanismos de esta regulación. Durante los últimos cinco años el grupo ha publicado más de 20 artículos en revistas internacionales situadas en el primer cuartil de las categorías de Oncología y/o Biología Molecular.

Reguladores transcripcionales, Diferenciación hematopoyética, Cáncer, MYC, CTCF

PUBLICACIONES RELEVANTES

- Battle-López A, et al. Novel CTCF binding at a site in exon1A of BCL6 is associated with active histone marks and a transcriptionally active locus. *Oncogene*. 2015; 34(2):246-56.
- García-Sanz P, et al. Sin3b interacts with myc and decreases myc levels. *J Biol Chem*. 2014; 289(32):22221-36.
- Caraballo JM, et al. High p27 protein levels in chronic lymphocytic leukemia are associated to low Myc and Skp2 expression, confer resistance to apoptosis and antagonize Myc effects on cell cycle. *Oncotarget*. 2014; 5(13): 4694-708.
- Gómez-Casares, et al. MYC antagonizes the differentiation induced by imatinib in chronic myeloid leukemia cells through down-regulation of p27KIP. *Oncogene* 2013; 32:2239- 2246.



«La desregulación de factores de transcripción oncogénicos, como MYC y CTCF, es la principal alteración en cáncer humano. Su estudio abre nuevas vías como posibles dianas terapéuticas en oncología»

REGULACIÓN ESPACIAL DE LAS SEÑALES
RAS-ERK EN CÁNCER

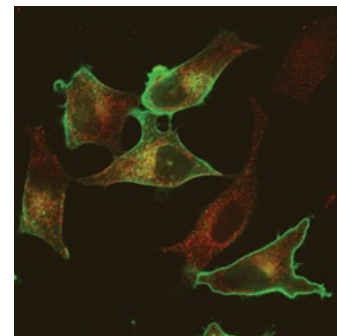
Piero Crespo

El trabajo del grupo se centra en el estudio de la regulación de la ruta Ras-ERK. En concreto, en cómo la sublocalización celular y la compartimentalización espacial de dichas señales, inciden en sus efectos bioquímicos y biológicos, tanto en contextos fisiológicos como patológicos, en particular en cáncer. Y en cómo tal regulación espacial puede explotarse en busca de nuevas terapias antitumorales. En este aspecto, ha identificado la dimerización de ERK como potencial diana antitumoral y posteriormente ha descubierto una molécula inhibidora de dicha dimerización con notables efectos antineoplásicos, trabajos publicados en *Molecular Cell* y *Cancer Cell* respectivamente. En este campo, el grupo ha publicado trabajos en revistas de alto impacto incluidas: *Cancer Cell*, *Molecular Cell*, *Nature Cell Biology*, *EMBO J.*, *J Cell. Biol.* Además, cuenta con dos patentes.

Ras, ERK, MAP kinasas, Proteínas Scaffold, Cáncer

PUBLICACIONES RELEVANTES

- Herrero A, et al. Small molecule inhibition of ERK dimerization prevents tumorigenesis by Ras-ERK pathway oncogenes. *Cancer Cell*. 2015; 28, 170-182.
- Baschieri F, et al. A GM130-RasGRF complex regulates spatial Cdc42 signalling, cellular polarity and tumourigenesis. *Nat. Comm.*, 2014; 5:4839.
- Calvo F, et al. RasGRF suppresses Cdc42-mediated tumor cell movement, cytoskeletal dynamics and transformation. *Nat. Cell Biol*, 2011; 13, 819-826.
- Rodríguez J, et al. ERK1/2 MAP kinases promote cell cycle entry by rapid, kinase-independent disruption of Retinoblastoma-Lamin A complexes. *J. Cell Biol*. 2010; 191, 967-979.



«Con nuevas terapias buscamos métodos más efectivos para atacar una vieja ruta tumoral»

MECANISMO Y REGULACIÓN DE LA DIVISIÓN CELULAR

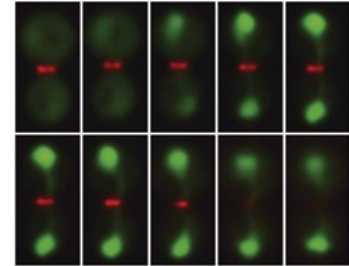
Alberto Sánchez Díaz

La citoquinesis es el proceso por el cual las células se separan físicamente una vez que los cromosomas se han duplicado y segregado. El propósito de nuestro laboratorio es entender el mecanismo molecular por el cual las células eucariotas coordinan pasos claves durante la citoquinesis, ya que el fallo en dicho proceso genera células genéticamente inestables que pueden contribuir al desarrollo del cáncer. Usamos células de levadura como organismo modelo para estudiar la división celular ya que el proceso está altamente conservado a lo largo de la evolución. Recientemente hemos aislado un grupo de proteínas, que forman complejos clave para coordinar etapas claves de la división celular, y que denominamos 'ingression progression complexes' (IPCs).

División Celular, Citoquinesis, Ciclo Celular, Aneuploidia, Levadura

PUBLICACIONES RELEVANTES

- Foltman, et al. Ingression Progression Complexes Control Extracellular Matrix Remodelling during Cytokinesis in Budding Yeast. *PLoS Genetics*. 2016; 12(2):e1005864.
- Sanchez-Diaz, et al. The Mitotic Exit Network and Cdc14 phosphatase initiate cytokinesis by counteracting CDK phosphorylations and blocking polarised growth. *The EMBO Journal*. 2012; 31(17):3620-34.
- Nkosi, et al. Hof1 and Rvs167 have redundant roles in actomyosin ring function during cytokinesis in budding yeast. *PLoS ONE*. 2013; 8(2):e57846.
- Devrekanli, et al. Inn1 and Cyk3 regulate the catalytic domain of chitin synthase during cytokinesis in budding yeasts. *Journal of Cell Science*. 2012 125(Pt 22):5453-66.



«Entender cómo funcionan los complejos IPCs durante la citoquinesis nos ayudará a entender cómo, el funcionamiento anómalo de esos complejos, conlleva defectos en la división celular y en la regulación de la proliferación celular»

GENÓMICA FUNCIONAL DE LA PROGRESIÓN TUMORAL

Ignacio Varela Egocheaga

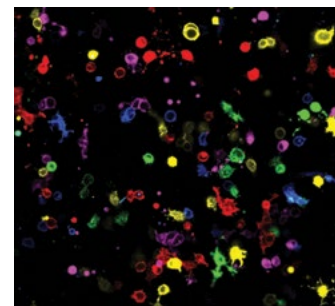
El cáncer es una enfermedad del genoma producida por la acumulación de cambios (mutaciones) en el ADN de las células. En nuestro grupo nos centramos en el uso de las tecnologías de secuenciación de nueva generación para identificar estos cambios. Estos resultados, combinados con estudios en cultivos celulares in vitro y modelos animales de tumorigénesis, nos ayudan a mejorar nuestro conocimiento sobre los mecanismos moleculares implicados en la progresión tumoral y la metástasis, así como para el diseño de nuevas estrategias terapéuticas.

Somos un grupo joven pero con una fuerte trayectoria científica, con más de 50 artículos científicos publicados en revistas internacionales incluyendo las prestigiosas *Nature*, *Science* o *Cell*.

Genómica, Bioinformática, Secuenciación Masiva, Cáncer, Heterogeneidad intratumoral

PUBLICACIONES RELEVANTES

- Schönhuber N, et al. A next-generation dual-recombinase system for time- and host-specific targeting of pancreatic cancer. *Nature Medicine*. 2014; 20(11):1340-7.
- De Bruin EC, et al. Spatial and temporal diversity in genomic instability processes defines lung cancer evolution. *Science*. 2014; 346(6206):251-6.
- Gerlinger M, et al. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *N. Engl. J. Med*. 2012; 366(10):883-92.
- Varela I, et al. Exome sequencing identifies frequent mutation of the SWI/SNF complex gene PBRM1 in renal carcinoma. *Nature*. 2011; 469(7331):539-42.



«La complejidad genómica de los tumores supone un gran reto para la investigación biomédica pero abre nuevos horizontes en nuestro conocimiento sobre el cáncer y en el diseño de nuevas terapias»

MECANISMOS MOLECULARES DE CÁNCER HUMANO

José Pedro Vaqué Díez

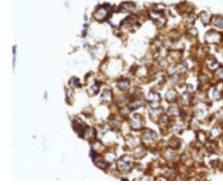
Nuestro grupo investiga nuevos mecanismos de patogénesis y evolución clínica del cáncer humano en especial en cánceres de la piel, como melanoma metastático y/o resistente a terapia, carcinoma de células de Merkel y linfoma cutáneo de células T, así como cánceres del sistema digestivo, concretamente cáncer de colon y de hígado. Nuestro trabajo se centra en casos clínicamente caracterizados y con modelos preclínicos específicos mediante la combinación de distintos abordajes: ultrasecuenciación (bien de todo el exoma o dirigidos), expresión de biomarcadores por inmunohistoquímica, así como fármaco-dinámicos.

En los últimos seis años hemos producido 20 artículos con una media de factor de impacto de 7,5 y una patente.

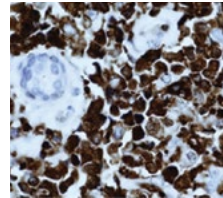
Investigación traslacional, Biomarcadores, Terapia dirigida, Pronóstico, Enfermedad en progresión

PUBLICACIONES RELEVANTES

- González-Vela, et al. Shared oncogenic pathways implicated in both virus-positive and UV-induced Merkel Cell Carcinomas. *Journal of Investigative Dermatology*. 2016 S0022-202X(16)32349-1.
- Curiel-Olmo S, et al. Individualized strategies to target specific mechanisms of disease in malignant melanoma patients displaying unique mutational signatures. *Oncotarget*. 2015; 6(28):25452-65.
- Vaqué JP, et al. Colorectal adenomas contain multiple somatic mutations that do not coincide with synchronous adenocarcinoma specimens. *PLoS One*. 2015; 10(4):e0125459.
- Vaqué JP, et al. PLCG1 mutations in cutaneous T-cell lymphomas. *Blood*. 2014; 123(13):2034-43.

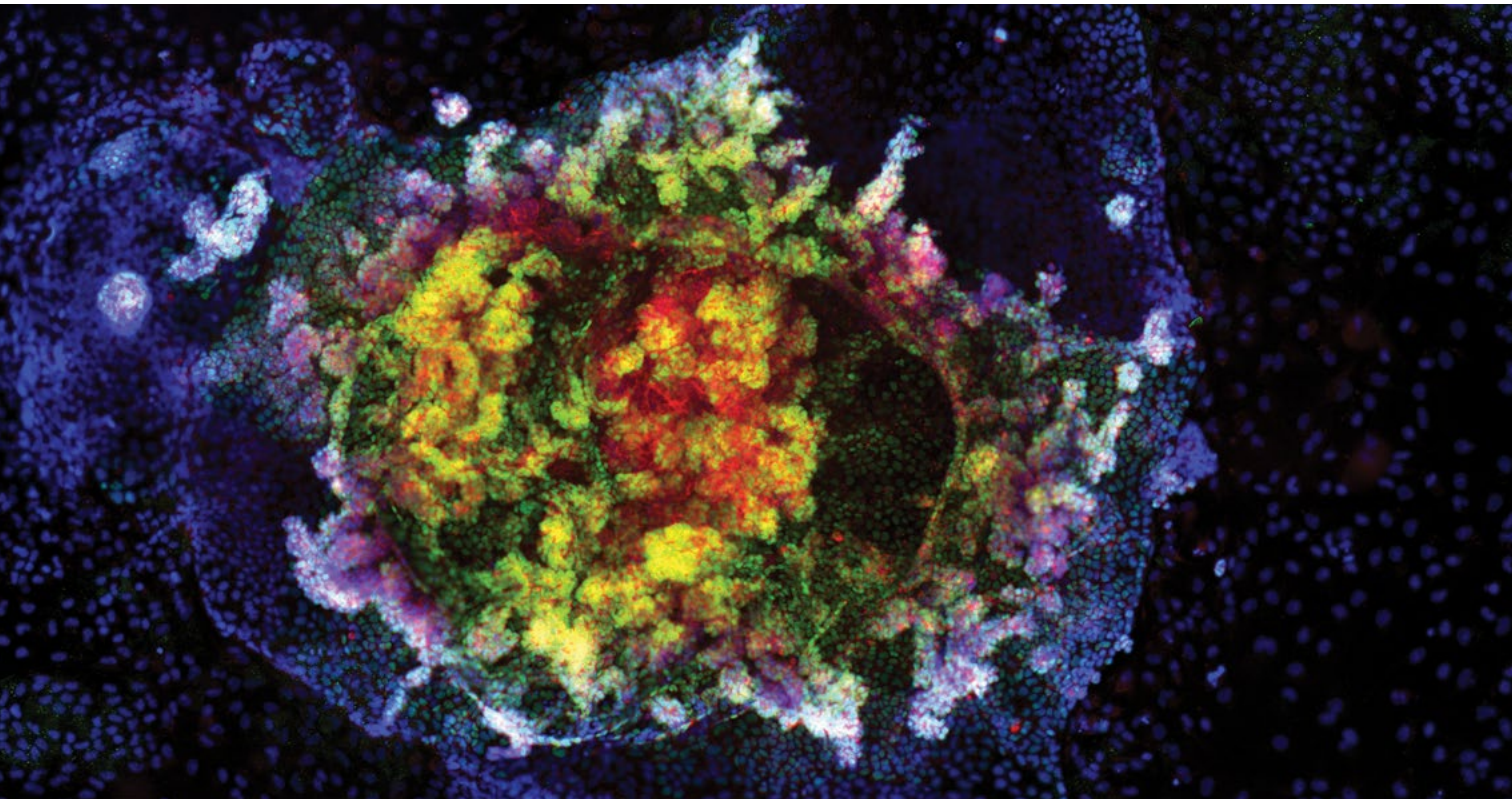


Paciente con
PLCG1 normal
NFAT Cit



Paciente con
PLCG1 mutado
NFAT Nuc

«La medicina de precisión en cáncer humano se basa en la identificación de marcadores específicos de enfermedad con potencial uso en la práctica clínica para diagnóstico, pronóstico y terapia personalizadas»



BIOLOGÍA DEL DESARROLLO

REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN GÉNICA DURANTE EL DESARROLLO

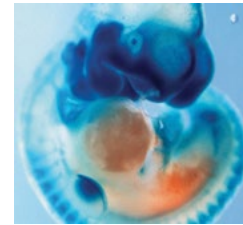
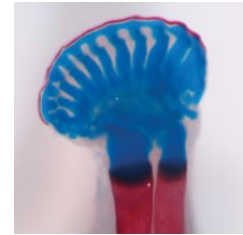
Marian Ros

Desde el grupo, nuestros esfuerzos se centran en entender cómo se forma o repara un órgano o tejido, siendo relevante no solo para entender el desarrollo embrionario sino también para la medicina regenerativa basada en terapia celular y para la ingeniería tisular. Nuestro objetivo es esclarecer la compleja red génica que regula la formación de un complejo órgano tridimensional a partir de un grupo de células troncales y cómo su alteración puede resultar en enfermedad o malformación. Nuestro modelo preferido es la extremidad en desarrollo tanto de pollo como de ratón. Aplicamos técnicas clásicas de manipulación embrionaria en combinación con técnicas modernas de genética y análisis *genome-wide RNA-seq* y *Chip-seq*.

Desarrollo de extremidades, Formación de patrón, Embriología, Morfogénesis, Genes Hox

PUBLICACIONES RELEVANTES

- Saiz-Lopez P, et al. An intrinsic timer specifies distal structures of the vertebrate limb. *Nat Commun.* 2015; 6:8108.
- Haro E, et al. Sp6 and Sp8 transcription factors control AER formation and dorsal-ventral patterning in limb development. *PLoS Genet.* 2014; 10(8):e1004468.
- Sheth R, et al. Hox genes regulate digit patterning by controlling the wavelength of a Turing-type mechanism. *Science.* 2012; 338(6113):1476-80.
- Cooper KL, et al. Initiation of proximal-distal patterning in the vertebrate limb by signals and growth. *Science.* 2011; 332(6033):1083-6.



«Nuestro objetivo último es esclarecer los mecanismos que controlan la generación de la forma tridimensional»

DESARROLLO TEMPRANO DEL EMBRIÓN AMNIOTA

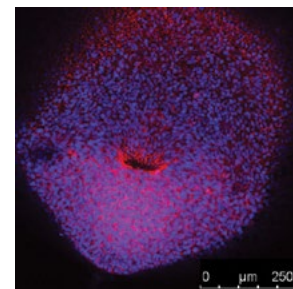
Federica Bertocchini

Durante el desarrollo embrionario temprano, células pluripotentes reciben combinaciones de señales inductoras e inhibitoras que restringen su potencialidad y las dirigen hacia un destino específico. En estos estadios se establece el eje de simetría bilateral y, a través de la gastrulación, se forma el *body plan* embrionario, con la formación del ecto-, meso- y endodermo, y la especificación de las células germinales primordiales (PGCs), precursoras de los gametos. Nuestro laboratorio focaliza su labor en desvelar los mecanismos que regulan estos eventos en reptiles y aves en el proceso que va desde el establecimiento del eje embrionario, a la formación del meso y endodermo, hasta la formación de las PGCs.

Amniota, Desarrollo embrionario, Pollo, Camaleón, PGC

PUBLICACIONES RELEVANTES

- Bertocchini F, et al. Germline development in amniotes: A paradigm shift in primordial germ cell specification. *BioEssays.* 2016; 38(8):791-800.
- Stower, M.J, et al. Bi-modal strategy of gastrulation in reptiles. *Developmental Dynamics.* 2015.
- Bertocchini, F, et al. A little winning streak: the reptilian-eye view of gastrulation in birds. *Dev. Growth and Diff.* 2013; 55(1):52-9.
- Bertocchini, F, et al. GATA2 provides an early anterior bias and uncovers a global positioning system for polarity in the amniote embryo. 2012; 139(22):4232-8.



«El conocimiento de los mecanismos moleculares que restringen la pluri-potencialidad celular es fundamental para el desarrollo de herramientas útiles en la medicina regenerativa (i.e. tecnologías de células madres)»

BIOLOGÍA ESTRUCTURAL

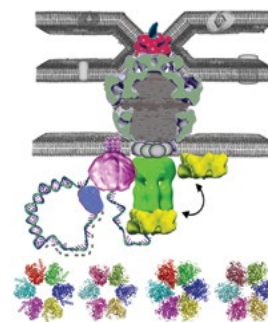
MOTORES MOLECULARES EN NANBIOTECNOLOGÍA

Elena Cabezón e Ignacio Arechaga

Nuestra investigación se centra en el estudio de motores moleculares implicados en el transporte de ADN y proteínas a través de membranas biológicas. Estas nanomáquinas transforman energía química en trabajo mecánico y son esenciales en multitud de procesos celulares. Con el fin de conocer los mecanismos moleculares que gobiernan su funcionamiento, empleamos técnicas de biología molecular y estructural, como cristalografía de rayos X y microscopía electrónica. El objetivo es transferir estos conocimientos a aplicaciones en el área de Biomedicina (dianas moleculares para inhibir la transmisión de genes de resistencia a antibióticos) y Nanobiotecnología (diseño de plataformas de secuenciación de ADN basadas en tecnología de nanoporos)

Motor molecular, Resistencia a antibióticos, Secreción bacteriana, Nanobiotecnología**PUBLICACIONES RELEVANTES**

- Ripoll-Rozada, et al. Type IV traffic ATPase TrwD as molecular target to inhibit bacterial conjugation. *Mol. Microbiol.* 2016; 100: 912-921
- Cabezón, et al. Towards an integrated model of bacterial conjugation *FEMS Microbiol. Rev.* 2015; 39:81-95
- Peña, et al. The hexameric structure of a conjugative VirB4 protein ATPase provides new insights for a functional and phylogenetic relationship with DNA translocases. *J. Biol. Chem.* 2012; 287: 39925.
- Cabezón, et al. Membrane-associated nanomotors for macromolecular transport. *Curr. Opin. in Biotech.* 2012; 23: 537



«Conocer los mecanismos moleculares que gobiernan estos nanomotores biológicos permitirá el desarrollo de aplicaciones innovadoras que tendrán gran impacto en Biomedicina e Ingeniería»

DISEÑO E INGENIERÍA DE PROTEÍNAS

Gabriel Moncalian Montes

La ingeniería de proteínas permite la optimización de polipéptidos naturales para diversas aplicaciones biomédicas y biotecnológicas. Así, nuestro grupo utiliza esta aproximación para optimizar enzimas implicadas en la síntesis de ácidos grasos de interés comercial o para el diseño y optimización de proteínas de unión a ADN. Estos trabajos están complementados con estudios de cristalografía de rayos X para resolver la estructura de las proteínas a optimizar. En esas áreas hemos generado una patente y más de una treintena de artículos, todo ellos en revistas de alto o muy alto índice de impacto.

Cristalografía de proteínas, Proteínas de unión a ADN, Conjugación bacteriana, Síntesis de ácidos grasos**PUBLICACIONES RELEVANTES**

- Sagredo S, et al. Orthogonal Protein Assembly on DNA Nanostructures Using Relaxases. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2016; 55:4348-52.
- Carballeira JD, et al. A high security double lock and key mechanism in HUH relaxases controls oriT-processing for plasmid conjugation. *Nucleic Acids Res.* 2014; 42:10632-43.
- Francia MV, et al. Catalytic domain of plasmid pAD1 relaxase TraX defines a group of relaxases related to restriction endonucleases. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013; 110:13606-11.
- Chandler M, et al. Breaking and joining single-stranded DNA: the HUH endonuclease superfamily. *Nat Rev Microbiol.* 2013; 11:525-38.



«El diseño de proteínas permite ir más allá de lo que la naturaleza nos ofrece y crear nuevas moléculas más eficientes para un proceso biotecnológico determinado»

INMUNOLOGÍA

ENFERMEDADES INFLAMATORIAS
CRÓNICAS Y AUTOINMUNES

Ramón Merino Pérez

Recientemente hemos demostrado que el inhibidor de TGF β BAMBI (*BMP and Activin Membrane-Bound Inhibitor*), regula la diferenciación de los linfocitos T CD4⁺ murinos en células Tregs (anti-inflamatorias) y Th17 (pro-inflamatorias), modulando el desarrollo de autoinmunidad. Las líneas actuales de investigación son: Analizar el potencial terapéutico de la inhibición de BAMBI con anticuerpos monoclonales anti-BAMBI en inflamación/autoinmunidad (se ha solicitado una patente para el uso de estos anticuerpos en patologías inflamatorias); caracterizar el papel de BAMBI en la diferenciación de los linfocitos Th9 y en el desarrollo de alergia; estudiar la implicación de BAMBI en la diferenciación de los linfocitos T CD4⁺ humanos. Nuestro grupo cuenta con un total de 96 publicaciones con un índice H de 32.

Autoinmunidad, Inflamación, BAMBI, Inmunoterapia, Linfocitos T CD4

PUBLICACIONES RELEVANTES

- Orta-Mascaró M, et al. CD6 modulates the threshold for thymocyte selection and peripheral T cell homeostasis. *J. Exp. Med.* 2016; 213(8):1387-97.
- Postigo J, et al. Bone morphogenetic protein and activin membrane-bound inhibitor, a transforming growth factor rheostat that controls murine Treg cell/Th17 cell differentiation and the development of autoimmune arthritis by reducing interleukin-2 signaling. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68: 1551-1562.
- Iglesias M, et al. 27(Kip1) Inhibits systemic autoimmunity through the control of regulatory T cell activity and differentiation. *Arthritis Rheum.* 2013; 65: 343-354.
- Postigo J, et al. Exacerbation of collagen type II-induced arthritis in ApoE deficient mice in association with the expansion of Th1 and Th17 cells. *Arthritis Rheum.* 2011; 63: 971-980.

MICROBIOLOGÍA Y GENÓMICA

INTERGENÓMICA

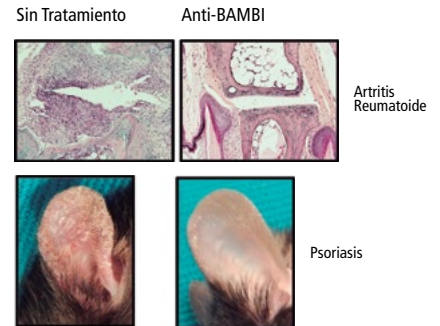
Fernando de la Cruz

La transferencia genética horizontal es un mecanismo natural de modificación genética en las bacterias. Nuestro grupo estudia los elementos genéticos móviles, agentes fundamentales de este proceso. Utilizando la genómica y la bioinformática, hemos desarrollado herramientas capaces de identificar y caracterizar plásmidos naturales en aislados ambientales. A partir de estos plásmidos naturales estamos desarrollando, mediante biología sintética, circuitos genéticos para la modificación de distintas especies bacterianas de interés biotecnológico, tales como *E. coli*, *Acinetobacter* o *Synechococcus*.

Microbiología, Transferencia genética horizontal, Biología sistémica, Biología sintética, Bioinformática

PUBLICACIONES RELEVANTES

- Sagredo S, et al. Orthogonal Protein Assembly on DNA Nanostructures Using Relaxases. *Chem Int Ed Engl.* 2016; 18;55(13):4348-52.
- Lanza VF, et al. Plasmid flux in Escherichia coli ST131 sublineages, analyzed by plasmid constellation network (PLAC-NET), a new method for plasmid reconstruction from whole genome sequences. *PLoS Genet.* 2014; 10(12):e1004766.
- Fernandez-Lopez R, et al. Negative feedback and transcriptional overshooting in a regulatory network for horizontal gene transfer. *PLoS Genet.* 2014; 10(2):e1004171.
- Chandler M, et al. Breaking and joining single-stranded DNA: the HUH endonuclease superfamily. *Nat Rev Microbiol.* 2013; 11(8):525-38.



«La inhibición farmacológica de BAMBI, una nueva alternativa terapéutica en enfermedades autoinmunes e inflamatorias crónicas»



«Estudiando la transferencia genética horizontal en bacterias elaboraremos estrategias de control frente a la diseminación de los antibióticos. Los elementos genéticos móviles nos ofrecen nuevos métodos para la ingeniería del genoma»

BIOLOGÍA MOLECULAR DE LA PATOGENIDAD DE BRUCELLA

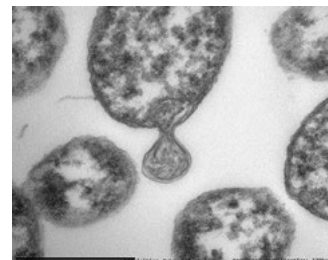
Juan María García Lobo

Un problema clásico en *Brucella* es entender el papel del eritritol en la virulencia. Nuestro descubrimiento del operon *ery* y de una delección en el operón de la cepa vacunal S19, fue seminal y tuvo repercusión en el diagnóstico y en el diseño de vacunas. Estamos realizando el análisis transcriptómico por *ARNseq* y estamos centrados en la regulación por *ARNs* pequeños, en el papel del sistema de secreción tipo IV y en la comunicación a través de vesículas de membrana externa. El grupo tiene una notable presencia internacional en la especialidad, habiendo publicado más de 30 artículos, así como 2 patentes.

Brucellosis, Sistema de secreción tipo IV, RNAs pequeños, RNAseq, Vesículas de membrana externa

PUBLICACIONES RELEVANTES

- Viadas C, et al. Transcriptome Analysis of the *Brucella abortus* BvrR/BvrS Two-Component Regulatory System. *PLoS One*. 2010; 5(4):e10216.
- Sangari FJ, et al. *Brucella abortus* ure2 region contains an acid-activated urea transporter and a nickel transport system. *BMC Microbiol*. 2010; 10:107.
- Sangari FJ, et al. A new family of enzymes catalyzing the first committed step of the methylerythritol 4-phosphate (MEP) pathway for isoprenoid biosynthesis in bacteria. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010; 107(32):14081-6.
- Rodríguez M Cruz, et al. Evaluation of the Effects of Erythritol on Gene Expression in *Brucella abortus*. *PLoS One*. 2012; 7(12):e50876.



«La brucellosis es una zoonosis de alto impacto sanitario y económico en países en desarrollo y en diversas regiones europeas. Nuestro trabajo está orientado al control de esta enfermedad»

SISTEMAS DE SECRECIÓN TIPO IV BACTERIANOS

Matxalen Llosa

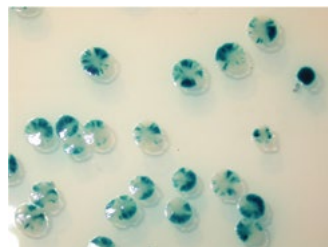
Los sistemas de secreción Tipo IV bacterianos (T4SS) están implicados tanto en secreción de factores de virulencia por parte de bacterias patógenas, como en transmisión horizontal de ADN entre bacterias. Nuestro grupo estudia el mecanismo molecular del reclutamiento de los sustratos y, en especial, el reclutamiento de ADN.

Pretendemos aplicar estos conocimientos para desarrollar herramientas de introducción e integración de ADN en tipos celulares humanos específicos. Podemos enviar ADN a células humanas a través de T4SS de bacterias patógenas, y además el ADN entra unido a una proteína que favorece su posterior integración en el genoma humano, lo que le confiere un gran potencial como herramienta de modificación genética.

Secreción de proteínas, Conjugación de ADN, Integración sitio-específica, Ingeniería genómica, Terapia génica

PUBLICACIONES RELEVANTES

- Fernández-González E, et al. A Functional *oriT* in the *Ptw* Plasmid of *Burkholderia cenocepacia* Can Be Recognized by the R388 Relaxase *TrwC*. *Frontiers in Molecular Biosciences*. 2016; 3:16.
- González-Prieto C, et al. HUH site-specific recombinases for targeted modification of the human genome. *Trends in Biotechnology*. 2013; 31(5):305-12.
- Llosa M, et al. New perspectives into bacterial DNA transfer to human cells. *Trends in Microbiology*. 2012; 20(8):355-9.
- Agúndez L, et al. Site-specific integration of foreign DNA into minimal bacterial and human target sequences mediated by a conjugative relaxase. *PLoS ONE*. 2012; 7(1):e31047.



«Nuestro reto es transformar las armas de bacterias patógenas en herramientas biotecnológicas para su aplicación en terapia génica»

NEUROFARMACOLOGÍA

NEUROBIOLOGÍA DE SISTEMAS

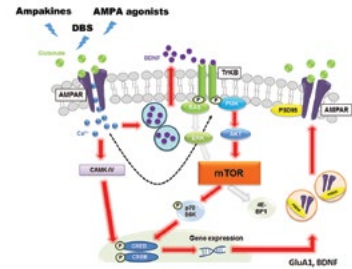
Albert Adell

Nuestro grupo estudia nuevas terapias para el tratamiento de la depresión, enfermedad mental que afecta aproximadamente a un 15% de la población mundial. A pesar de ello, los medicamentos más utilizados en la actualidad tienen una eficacia limitada por dos factores principales: la tardanza en hacer efecto y la existencia de una población resistente a dichos tratamientos. Sin embargo, existen nuevas terapias que tienen un efecto rápido, como la ketamina y la estimulación cerebral profunda (DBS, por sus siglas en inglés). Nuestro laboratorio utiliza estudios de comportamiento, bioquímicos, celulares y moleculares para desentrañar cómo funcionan estas terapias y descubrir nuevos tratamientos con similar eficacia y reducidos efectos adversos.

Depresión, Modelos animales, Serotonina, Glutamato, Microdiálisis intracerebral

PUBLICACIONES RELEVANTES

- Jiménez-Sánchez L, et al. Activation of AMPA receptors mediates the antidepressant action of deep brain stimulation of the infralimbic prefrontal cortex. *Cerebral Cortex*. 2016; 26(6): 2778-2789.
- Jiménez-Sánchez L, et al. Behavioral, neurochemical and molecular changes after acute deep brain stimulation of the infralimbic prefrontal cortex. *Neuropharmacology*. 2016; 108: 91-102.
- Jiménez-Sánchez L, et al. The role of GluN2A and GluN2B subunits on the effects of NMDA receptor antagonists in modeling schizophrenia and treating refractory depression. *Neuropsychopharmacology*. 2014; 39(11): 2673-2680.
- Adell A, et al. Is the acute NMDA receptor hypofunction a valid model of schizophrenia?. *Schizophrenia Bulletin*. 2012; 38(1): 9-14.



«Descubrir terapias más rápidas, eficaces y con menos efectos adversos se traducirá en una mejora sustancial de la calidad de vida de los enfermos mentales»

BASES NEUROBIOLÓGICAS DEL MECANISMO DE ACCIÓN DE FÁRMACOS QUE ACTÚAN SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Ángel Pazos Carro

Nuestras líneas de investigación se basan en el estudio de las bases neuroquímicas y neuroplásticas involucradas en la etiopatogenia de las enfermedades neuropsiquiátricas como la depresión, estudiando:

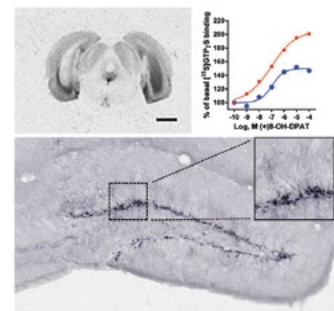
- El sistema monoaminérgico en modelos animales de depresión y su modulación tras el tratamiento crónico con antidepresivos, centrándonos principalmente en los receptores 5-HT_{1A} y 5-HT₄.
- Las vías Wnt/ β -catenina y mTOR implicadas en cambios neuroplásticos y neurogénicos.
- La interrelación entre el sistema cannabinoide, neuroinflamación y autofagia.

Todo ello con la finalidad de encontrar nuevas dianas terapéuticas que nos permitan avanzar hacia el desarrollo de fármacos antidepresivos de acción rápida.

Depresión, Sistema serotoninérgico y cannabinoide, Neuroplasticidad, Modelos animales, Nuevas dianas terapéuticas

PUBLICACIONES RELEVANTES

- Amigó J, et al. The absence of 5-HT₄ receptors modulates depression- and anxiety-like responses and influences the response of fluoxetine in olfactory bulbectomised mice: Adaptive changes in hippocampal neuroplasticity markers and 5-HT_{1A} autoreceptor. *Neuropharmacology*. 2016. 111: 47-58.
- Linge R, et al. Cannabidiol induces rapid-acting antidepressant-like effects and enhances cortical 5-HT/glutamate neurotransmission: role of 5-HT_{1A} receptors. *Neuropharmacology*. 2016; 103:16-26.
- Pilar-Cuellar F, et al. Subchronic treatment with fluoxetine and ketanserin increases hippocampal brain-derived neurotrophic factor, β -catenin and antidepressant-like effects. *Br J Pharmacol*. 2012; 165(4b):1046-57.
- Pascual-Brazo J, et al. Modulation of neuroplasticity pathways and antidepressant-like behavioural responses following the short-term (3 and 7 days) administration of the 5-HT_{1A} receptor agonist RS67333. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2012; 15(5):631-43.



«El cerebro lleva asociados multitud de procesos neuroquímicos aún desconocidos, cuya alteración da lugar a patologías neuropsiquiátricas. Su conocimiento nos dará la clave para un tratamiento eficaz»

GENÓMICA Y BIOINFORMÁTICA

Jesús Vicente Sainz Maza

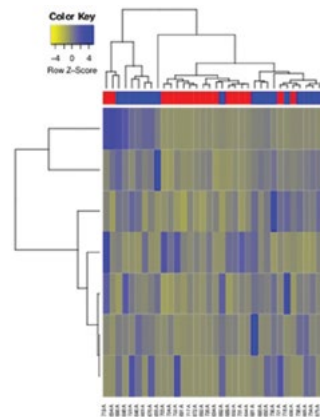
En nuestro laboratorio, investigando en el área de la Genómica de Poblaciones, hemos caracterizado genes relacionados con enfermedades neurológicas y los efectos de la medicación con antipsicóticos. Gracias a estos descubrimientos, hemos generado métodos para predecir, antes del tratamiento, la respuesta clínica y el aumento de peso que causan los antipsicóticos en los pacientes. En la actualidad, trabajamos para generar métodos que permitan predecir la respuesta individualizada a cada uno de los antipsicóticos utilizados más frecuentemente en la práctica clínica.

El grupo ha generado dos patentes, una para predecir la obesidad y otra para predecir la respuesta a la medicación con antipsicóticos. El 62,5% de nuestras publicaciones se sitúan en el primer cuartil del índice de impacto.

Esquizofrenia, Antipsicóticos, Efectos secundarios, Respuesta clínica, Métodos de predicción

PUBLICACIONES RELEVANTES

- Infante J, et al. Comparative blood transcriptome analysis in idiopathic and LRRK2 G2019S-associated Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2016; 38:214.e1-5.
- Crespo-Facorro B, et al. Schizophrenia gene expression profile reverted to normal levels by antipsychotics. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014; 18(4).
- Sainz J, et al. Inflammatory and immune response genes have significantly altered expression in schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2013; 18(10):1056-7.
- Sainz J, A methodology to identify and prioritize gene candidates for human disease. *Front Genet*. 2012; 3:133.



«Un avance significativo en el tratamiento de enfermedades neurológicas, será la generación de métodos para predecir, antes del tratamiento, la respuesta clínica a los antipsicóticos y sus efectos secundarios, como el aumento de peso»

FARMACOLOGÍA MOLECULAR DE RECEPTORES ACOPLADOS A PROTEÍNAS G

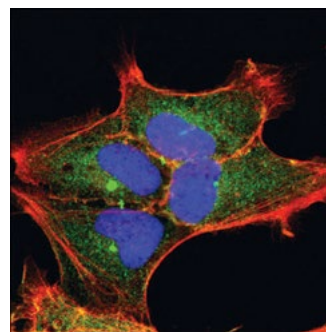
Juan F. López Jimenez

Nuestro grupo estudia las bases moleculares de la interacción entre fármacos y receptores, así como los mecanismos subyacentes en la respuesta y transmisión de las señales celulares tras esa interacción. Particularmente centramos el interés en la familia de receptores de membrana acoplados a proteínas G (GPCR), aunque también contemplamos receptores pertenecientes a otras familias de proteínas de membrana susceptibles de ser dianas terapéuticas. Con especial atención estudiamos las bases moleculares del desarrollo de tolerancia a fármacos opiáceos y en fenómenos de selectividad funcional en GPCRs, la formación de heterocomplejos de receptores y evaluamos procesos de endocitosis de receptores tras su activación por fármacos agonistas.

Receptores de membrana (GPCR), Tolerancia fármacos opiáceos, Endocitosis de receptores

PUBLICACIONES RELEVANTES

- Moreno JL, et al. Allosteric signaling through an mGlu2 and 5-HT2A heteromeric receptor complex and its potential contribution to schizophrenia. *Sci Signal*. 2016; 9(410).
- Campa VM, et al. Endocytosis as a biological response in receptor pharmacology: evaluation by fluorescence microscopy. *PLoS One*. 2015; 10(4).
- López-Giménez JF, et al. Multiple conformations of 5-HT2A and 5-HT 2C receptors in rat brain: an autoradiographic study with [125I]. *Exp Brain Res*. 2013; 230(4):395-406.
- Moreno JL, et al. Identification of three residues essential for 5-hydroxytryptamine 2A-metabotropic glutamate 2 (5-HT2A-mGlu2) receptor heteromerization and its psychoactive behavioral function. *J Biol Chem*. 2012; 8:287(53).



«Aumentar el conocimiento en farmacología molecular de receptores, con la ayuda de tecnologías más avanzadas, permitirá detectar nuevas dianas terapéuticas para diseñar fármacos más eficaces»



Instituto de Biomedicina
y Biotecnología de
Cantabria



IBBTEC

Instituto de Biomedicina y Biotecnología de Cantabria
C\Albert Einstein, 22. Parque Científico y Tecnológico de Cantabria
39011 Santander, Cantabria – España

T: +34 942 20 67 99

Fax: + 34 942 266 399

innova.ibbttec@unican.es

web.unican.es/ibbttec/

© IBBTEC 2017