

# MEMORIA DE INVESTIGACIÓN 2008

**FACULTAD O ESCUELA:** FACULTAD DE MEDICINA

**DEPARTAMENTO:** FISIOLÓGÍA

**DIRECTOR:** D. PEDRO VILLA POLO

**ÁREAS DE CONOCIMIENTO:**

- FISIOLÓGÍA

## I. PERSONAL

### I.1 PERSONAL INVESTIGADOR

- **ÁREA: FISIOLÓGÍA**

#### Profesores

Barón Maldonado, Margarita (CU)  
Montes Duarte, Agustín (CU)  
Montoya Melgar, Eladio (CU)  
Rodríguez Puyol, Manuel (CU)  
Villa Polo, Pedro (CU)  
Arévalo Hernández, Felicidad (TU)  
Bosch Martínez, Ricardo (TU)  
Díez Marqués, M<sup>a</sup> Luisa (TU)  
García-López Hernández, Elena Nelly (TU)  
Gutiérrez Tarrés, M<sup>a</sup> Antonia (TU)  
Herrero González, Juan Fernando (TU)  
López García, José Antonio (TU)  
López Luna, Pilar (TU)  
Lucio Cazaña, Francisco Javier (TU)  
Vallejo Ruiz, Dolores (TU)  
Muñoz Moreno, Carmen (TU)  
Saura Redondo, Marta (PCD)  
Germain Martínez, Francisco (PA)

### I.2 PERSONAL ADMINISTRATIVO Y DE SERVICIOS

Martín Ocaña, M<sup>a</sup> del Carmen (ADMTVO)  
Molina Camacho, Carlos (TEC. LAB.)

### I.3 BECARIOS DE INVESTIGACIÓN

Del Nogal Ávila, María (FPI-MEC)  
González Ramos, Marta (FPI-UAH)  
Herranz Sánchez, Beatriz (PIA con cargo a Proyectos)  
Herranz Sánchez, Beatriz (Apoyo Técnico con cargo a Proyectos)  
Jurado Camino, Teresa (Ayudas de Iniciación en la Actividad Investigadora)  
Luengo Rodríguez, Alicia (Becas con cargo a Proyectos o Contratos)  
Márquez García, Susana (FPI-MEC)  
Medrano Andrés, Diana (FINNOVA 1)  
Ramírez Martínez, Laura (FINNOVA 1)

## I.4 CONTRATADOS DE INVESTIGACIÓN

Alique Aguilar, Matilde (Contratos con cargo a Proyectos, Contratos y Convenios)  
Barthoum Tannous, María Rima (Contratos con cargo a Proyectos, Contratos y Convenios)  
Bienes Martínez, Raquel (Contratos con cargo a Proyectos, Contratos y Convenios)  
Calleros Basilio, Laura (Contratos con cargo a Proyectos, Contratos y Convenios)  
Carmona Canorea, Rosa M. (Contratos con cargo a Proyectos, Contratos y Convenios)  
Castillejo Castellano, M. Soledad (Contratos con cargo a Proyectos, Contratos y Convenios)  
Chamorro Jorganes, Aránzazu (Ayudas PIF, FPI-UAH)  
Curros Criado, María del Mar (Ayudas PIF, FPI-UAH)  
Forns Escudé, Nuria (Ayudas PIF, PFU-MEC)  
González Ramos, Marta (Ayudas PIF, FPI-UAH)  
Griera Merino, Mercedes (Contratos con cargo a Proyectos, Contratos y Convenios)  
Guijarro Ruano, Brenda (Contratos con cargo a Proyectos, Contratos y Convenios)  
Jurado Camino, Teresa (Contratos con cargo a Proyectos, Contratos y Convenios)  
Luengo Rodríguez, Alicia (Contratos con cargo a Proyectos, Contratos y Convenios)  
Marchena Fernández, Miguel Ángel (Contratos con cargo a Proyectos, Contratos y Convenios)  
Olmos Centenera, Gema (Programa Juan de la Cierva)  
Olmos Centenera, Gema (Contratos con cargo a Proyectos, Contratos y Convenios)  
Ortega de Mues, Arantxa (Programa Juan de la Cierva)  
Ortega de Mues, Arantxa (Contratos con cargo a Proyectos, Contratos y Convenios)  
Ramírez Martínez, Laura (Contratos con cargo a Proyectos, Contratos y Convenios)  
Rivera Arconada, Iván (Contratos con cargo a Proyectos, Contratos y Convenios)  
Romero de Pablos, Montserrat (Contratos con cargo a Proyectos, Contratos y Convenios)  
Roza Fernández de Caleyá, Carolina Laura (Programa Ramón y Cajal)  
Ruiz Torres, M. Piedad (Programa Ramón y Cajal)  
Sáenz Morales, David (Ayudas PIF, FPU-MEC)  
Vicente Tejedor, Javier (Ayudas PIF, FPI-MEC)

## II. LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

### - ÁREA: FISIOLÓGÍA

*Avances en el desarrollo de estrategias farmacológicas de protección vascular, bloqueo conjunto de la angiotensina II y del estrés oxidativo.* Descripción: Hemos sintetizado moléculas con actividad bloqueante del receptor de la angiotensina II y potente capacidad antioxidante simultáneamente, encontrándose en proceso de obtener la patente de las mismas. Nos planteamos evaluar la eficacia antihipertensiva y de protección tisular de las citadas moléculas, optimizando el proceso de producción a gran escala. Código UNESCO: 3208.08. Profesor: M<sup>a</sup> Luisa Díez Marqués.

*Canales Iónicos.* Descripción: Estudio de las propiedades cinéticas, farmacología y biología molecular de canales iónicos ligando dependientes activados por GABA y Glutamato. Código UNESCO: 411.11. Profesor: Pedro Villa Polo.

*Degeneraciones retinianas.* Descripción: Estudio de los mecanismos de degeneración retiniana en modelos animales de enfermedades heredodegenerativas de la retina. Para ello utilizamos animales modificados genéticamente, a los que sometemos a estudios mediante técnicas de biología molecular, inmunocitoquímica y electrofisiología (electrorretinografía). Código UNESCO: 2411.15. Profesor: Pedro Villa Polo.

*Dolor, hiperalgesia y analgesia: Circuitos de la médula espinal que procesan las señales de dolor.* Descripción: Se estudia la estructura y la modulación de los circuitos neuronales de la médula espinal que procesan las señales de dolor. Modelos in vitro de la médula espinal de mamíferos, técnicas de registro electrofisiológico intracelular y extracelular, técnicas inmunohistoquímicas. Estudio de: (1) el papel de las aminas biológicas en la modulación de señales nociceptivas, (2) el efecto de los anestésicos halogenados sobre las neuronas de la médula espinal y (3) el papel de canales de potasio. Código UNESCO: 2490. Profesor: José Antonio López García.

*Efectos de campos magnéticos de frecuencias extremadamente bajas sobre procesos de regeneración en planarias y sobre el metabolismo celular en el desarrollo temprano de erizos de mar.* Descripción:

En el proyecto se pretende conocer si se modifica el comportamiento de células totipotentes como consecuencia de la exposición a campos magnéticos de frecuencia extremadamente baja, en modelos animales sencillos. Para ello, se estudian las posibles modificaciones (estructurales, ultraestructurales y bioquímicas) de los neoblastos de planarias en el proceso de regeneración, así como de los blastómeros durante la segmentación temprana de erizo de mar. Código UNESCO: 2401.04. Profesor: Dolores Vallejo Ruiz.

*Estudio de la Gestación en los mamíferos: aspectos metabólicos, endocrinos y regulación adrenérgica del tejido adiposo.* Descripción: Estudiamos cómo el desarrollo de la unidad feto-placentaria provoca en la madre profundos cambios metabólicos (hiperglucemia, hipertrigliceridemia, etc.) y hormonales, encaminados a la adaptación fisiológica de las estructuras maternas al desarrollo fetal. Se investigan los cambios que inducen en la madre a mayor almacenamiento de depósitos grasos y situaciones como la diabetes gestacional, profundizando en los mecanismos clave de las vías lipogénica y lipolítica del tejido adiposo. Código UNESCO: 2401.13. Profesor: Carmen Muñoz Moreno.

*Estudio de los pigmentos respiratorios y transporte de oxígeno en mamíferos.* Descripción: En este estudio se trata de identificar los diferentes componentes hemoglobínicos presentes en los mamíferos y analizar sus variaciones funcionales, que dependerán de los requerimientos de oxígeno de los animales para adaptarse a diferentes estados fisiológicos y ambientales. Código UNESCO: 2401.13. Profesor: Felicidad Arévalo Hernández.

*Fisiofarmacología del dolor.* Descripción: Estudio de los procesos conducentes a la aparición del dolor de difícil tratamiento y la implicación de mecanismos moduladores endógenos que participen en su desarrollo. Asimismo, estudiamos las acciones analgésicas de nuevos fármacos de reciente desarrollo y con prometedoras prestaciones terapéuticas, sus mecanismos de acción y su actividad sobre neuromoduladores implicados en el procesamiento nociceptivo. Se utilizan técnicas de electrofisiología, farmacología y comportamiento. Código UNESCO: 2411.11. Profesor: Juan Fernando Herrero González.

*Fisiología de la retina.* Descripción: Estudio de los mecanismos de codificación visual por las células de la retina. Para ello, se emplean fundamentalmente técnicas de registro electrofisiológico en células disociadas y preparaciones de "slices" de retina. Código UNESCO: 2411.15. Profesor: Pedro Villa Polo.

*Fisiología Endocrina.* Descripción: Participación de retinoides y eicosanoides en procesos inflamatorios renales: 1) Receptores, enzimas y vías de señalización implicadas, 2) Modulación por retinoides de las vías dependientes de eicosanoides y su posible utilidad para el tratamiento de patología renal con componente inflamatorio 3) Efecto de los eicosanoides sobre la expresión y actividad del factor inducible por hipoxia HIF-1 $\alpha$ . Utilizamos técnicas de biología molecular. Código UNESCO: 2411.04. Profesor: Francisco Javier Lucio Cazaña.

*Fisiología renal. Nefropatía Diabética Experimental y Humana. Fracaso renal agudo experimental.* Descripción: Estudios in vivo de modelos experimentales de nefropatía diabética y de fracaso renal agudo en ratas y ratones (wild type) y transgénicos. Estudios de la presión arterial sistémica en animales in vivo. Estudios de biopsias renales humanas provenientes de la Fundación Puigvert de Barcelona. Código UNESCO: 2411,08. Profesor: Ricardo Bosch Martínez.

*Fisiopatología renal.* Descripción: Estudio del papel de la proteína relacionada con la Parathormona (PTHrP) en la Fisiopatología renal. Cultivos celulares de las tres principales líneas celulares renales de ratón: células mesangiales, podocitos y células túbuloepiteliales MCY. Células mesangiales humanas. Técnicas empleadas: Análisis de proteínas: cuantificación y localización de expresión mediante Inmunohistoquímica, inmunofluorescencia. Western blot. Código UNESCO: 3205.07. Profesor: Ricardo Bosch Martínez.

*Matriz extracelular y regulación del tono vascular y de la función renal. Papel modulador de péptidos con la secuencia arginina glicina asparagina (RGD).* Descripción: Para analizar la importancia de la matriz extracelular en la regulación del tono vascular y de la filtración glomerular, y en la progresión de la fibrosis vascular y renal, nos planteamos el este proyecto. Los estudios se realizarán en células en cultivo o en modelos experimentales, y se utilizará un péptido con la secuencia RGD (RGDS) o un análogo (tirofiban), para reproducir la interacción de las proteínas de matriz con las integrinas. Código UNESCO: 25411.03. Profesor: Manuel Rodríguez Puyol.

*Miopía.* Descripción: Utilizando modelos experimentales, estamos estudiando los mecanismos celulares que determinan la miopía inducida por privación de forma. Para ello, utilizamos técnicas de microcirugía, con posterior análisis neuroquímico, inmunocitoquímico y electrofisiológico. Código UNESCO: 2411.15. Profesor: Pedro Villa Polo.

*Neurociencia.* Descripción: Se utilizan técnicas de electrofisiología, farmacología y comportamiento. Código UNESCO: 2490.01. Profesor: Juan Fernando Herrero González.

*Organización y planificación de la educación. Educación Médica.* Descripción: Se trata de conocer mediante revisiones, encuentros específicos e investigación en su caso, cuáles son las formas más

efectivas para el aprendizaje del alumnado universitario, en este caso de los alumnos de pregrado de Medicina. Estudia la efectividad de las innovaciones realizadas en la enseñanza de la Medicina y las innovaciones en la evaluación de los currícula orientados a competencias. Igualmente busca métodos para el desarrollo curricular. Código UNESCO: 5802.07. Profesora: Margarita Barón Maldonado.

Regulación de la actividad del proteasoma por el óxido nítrico, estudios en un modelo celular de reparación vascular. Descripción: Recientes evidencias de nuestro grupo demuestran que el NO endotelial antagoniza los efectos del TGF- $\beta$ . En los efectos del NO participa el proteasoma. Se plantea, para tratar de esclarecer los mecanismos moleculares por los que el NO actúa como regulador de la actividad del proteasoma, estudiar cuales son las dianas de sus efectos y la repercusión que su regulación tiene para las funciones celulares en el modelo de reparación de la herida endotelial. Código UNESCO: 2411.03. Profesora: Marta Saura Redondo

### **III. PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN**

MATILDE ALIQUE AGUILAR “Cambios en la composición de la matriz extracelular y modulación de la ciclooxigenasa-2 (COX-2): Mecanismos implicados en la patología renal”, Fundación Mutua Madrileña, 22.050 € (21/07/08 al 20/07/11)

M<sup>a</sup> PIEDAD RUIZ TORRES “La senescencia celular prematura dependiente de la sobreexpresión de RAS como desencadenante del deterioro renal y vascular asociado a la diabetes”, Consejería de Educación y Cultura, 20.000 € (01/01/08 al 31/12/08)

MARTA SAURA REDONDO "El óxido nítrico como modulador del sistema ubiquitina-proteasoma en la enfermedad", Fundación Senefro, 18.000 € (26/09/08 al 25/09/11)

PEDRO DE LA VILLA POLO “Patología ocular de envejecimiento, calidad visual y calidad de vida”, Instituto de Salud Carlos III, 106.709,68 € (01/01/08 al 31/12/11)

### **IV. CONTRATOS DE INVESTIGACIÓN**

MANUEL RODRÍGUEZ PUYOL, DIEGO RODRÍGUEZ PUYOL “Fomentos de la investigación sobre las enfermedades renales”, Fundación Renal Íñigo Álvarez de Toledo, 10.440 € (01/01/08 al 31/12/08)

ELADIO MONTOYA MELGAR “Programa de prevención de la discapacidad mental por hipotiroidismo congénito”, Fundación ABBOT, 34.800 € (26/03/08 al 26/03/12)

### **V. PUBLICACIONES**

#### **V.1 ARTÍCULOS DE INVESTIGACIÓN EN REVISTAS ESPECIALIZADAS**

G. MUNRO, J.A. LOPEZ-GARCIA , I. RIVERA-ARCONADA, HK ERICHSEN, EØ NIELSEN, JS.LARSEN, PK. AHRING, NR.MIRZA” J Pharmacol Exp Ther. Dec;327(3):969-81 (2008)

C. ROZA, J.A. LOPEZ-GARCIA “Retigabine, the specific KCNQ channel opener, blocks ectopic discharges in axotomized sensory fibres” .Pain, 138 (3):537-45 (2008)

HL. HUANG, CM. CENDAN, C. ROZA, K. OKUSE, R. CRAMER, J.F. TIMMS, J.N. WOOD “Proteomic profiling of neuromas reveals alterations in protein composition and local protein synthesis in hyper-excitable nerves”. Mol Pain, 12 4:33 (2008)

TR. LIZARBE, C. GARCÍA-RAMA, C. TARÍN, M. SAURA, E. CALVO, JA. LÓPEZ, C. LÓPEZ-OTÍN, AR. FOLGUERAS, S. LAMAS, C. ZARAGOZA “Nitric oxide elicits functional MMP-13 protein-tyrosine nitration during wound repair”, FASEB J.; 22(9):3207-32015 (2008) PMID: 18495757

G. PÉREZ-RIVERO, MP.RUIZ-TORRES, ML. DÍEZ-MARQUÉS, A. CANELA, JM. LÓPEZ-NOVOA, M. RODRÍGUEZ-PUYO, MA. BLASCO, D. RODRÍGUEZ-PUYO “Telomerase deficiency promotes oxidative stress by reducing catalase activity”, Free Radic Biol Med. 1;45(9):1243-51. (2008) PMID: 18718525

CONDE, R. PANIAGUA, B. FRAILE, J. LUCIO, M.I. ARENAS “Glucocorticoid receptor changes its cellular location with breast cancer development”, Histol Histopathol. 23:77-85 (2008)

P. REYES-MARTÍN, S. RAMÍREZ-RUBIO, T. PARRA CID, R. BIENES MARTÍNEZ, J. LUCIO-CAZAÑA “15-desoxi- $\Delta^{12,14}$  prostaglandina J<sub>2</sub> up-regulates cyclooxygenase-2 but inhibits

prostaglandina-E<sub>2</sub> production through a thiol antioxidant-sensitive mechanism”, *Pharmacol*, 57:344-350 (2008)

D. VALLEJO “Una visión global de los efectos de los campos magnéticos sobre los seres vivos”, *Croizatia* 9 (1) 2:9, ISSN 1317-1197(2008)

S. CORROCHANO , R. BARHOUM, P. BOYA , AI. ARROBA , N. RODRÍGUEZ-MUELA, V. GÓMEZ-VICENTE, F. BOSCH, F. DE PABLO, P. DE LA VILLA, EJ. DE LA ROSA “Photoreceptor death prevention by proinsulin in a mouse model of retinal degeneration”, *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 49: 4188-4194 (2008)

R. BARHOUM, G. MARTÍNEZ-NAVARRETE, S. CORROCHANO, F. GERMAIN, E.J. DE LA ROSA, P. DE LA VILLA, N. CUENCA “Time course of functional and structural modifications during retinal degeneration in the rd10 mouse”, *Neuroscience*, 155 :698-713 (2008)

J.M. MIGUEL JIMÉNEZ, R. BLANCO VELASCO, L. BOQUETE VAZQUEZ, J.M. RODRÍGUEZ, J.M. ASCARIZ, P. DE LA VILLA “Multifocal electroretinography. Glaucoma diagnosis by means of the wavelet transform”, *IEEE T Software Engineering*, 405: 4244-4249 (2008)

A. LAGUNA, S. ARANDA, M.J. BARALLOBRE, R. BARHOUM, E. FERNÁNDEZ, V. FOTAKI, J.M. DELABAR, S. DE LA LUNA, P. DE LA VILLA, M.L. ARBONÉS “The protein kinase DYRK1A regulates caspase-9 mediated apoptosis during retinal development”, *Developmental Cell*, 15: 841-853 (2008)

## **VI. TESIS DOCTORALES**

BEATRIZ HERRANZ SÁNCHEZ “Bases moleculares de la remodelación vascular: Interacciones entre la matriz extracelular y el sistema del óxido nítrico”, Directora: Marta Saura Redondo, Sobresaliente *Cum laude*, (10/10/08) Universidad de Alcalá

NURIA FORNS ESCUDÉ “Estudio conductual y estructural del sistema visual de ratón RD10. Evaluación del efecto neuroprotector de la proinsulina”, Director: Pedro de la Villa Polo, Sobresaliente *Cum laude*, (18/02/08) Universidad de Alcalá

NORMA A. CARDINALE RANDAZZO “Caracterización electrofisiológica, farmacológica y molecular de los receptores de Gaba en células horizontales de retina de mamíferos”, Director: Pedro de la Villa Polo, Sobresaliente *Cum laude* (24/09/08) Universidad de Alcalá

MONTSERRAT ROMERO DE PABLOS “Implicación de la proteína relacionada con la parathormona en la hipertrofia celular del riñón diabético”, Directores: Ricardo J. Bosch Martínez, Arantxa Ortega de Mues, Sobresaliente *Cum Laude* (02/07/08) Universidad de Alcalá

MIRYAM CALVINO FERNÁNDEZ “Modelo teórico de toxicidad de *Helicobacter Pylary* sobre células de mucosa gástrica”, Directora: Trinidad Parra Cid, Sobresaliente *Cum Laude*, (31/07/08) Universidad de Alcalá

## **VII. PREMIOS DE INVESTIGACIÓN**

D. GONZALO GARCÍA, M. RODRÍGUEZ PUYOL, RAMÓN ALAJARÍN, ISABEL SERRANO, MERCEDES GRIERA MERINO, JUAN J. VAQUERO, D. RODRÍGUEZ PUYOL, JULIO ÁLVAREZ BUILLA, M<sup>o</sup>L. DÍEZ MARQUÉS “Bloqueo conjunto de la angiotensina II y el estrés oxidativo por nuevos híbridos losatán-antioxidantes” Premio de la Real Academia Nacional de Farmacia, 6.000 € (2008)

## **VIII. ESTANCIAS EN OTROS CENTROS**

ISABEL SERRANO MARTÍNEZ “Estancias cortas de becas de FPI del Ministerio”, Burham Institute of Medical Research. Santa Bárbara University, California, USA (01/07/08 al 30/09/08)

MANUEL RODRÍGUEZ PUYOL “Beca del programa Salvador de Madariaga”, King’s College School of Medicine (13/09/08 al 28/02/09)