

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

**MEMORIA CORRESPONDIENTE AL AÑO 2003**

**ESTA MEMORIA CONSTA DE LAS SIGUIENTES PARTES:**

- 1. PUBLICACIONES**
- 2. TESIS DOCTORALES**
- 3. PROYECTOS FINANCIADOS**
- 4. CONVENIOS**
- 5. SEMINARIOS CIENTÍFICOS**
- 6. REALIZACIONES**



**C/ Jaime Roig 11  
46010-Valencia  
Tel: 96 3391760  
Fax: 96 3690800  
<http://www.ibv.csic.es>**



## 1. PUBLICACIONES

### A. LISTADO DE PUBLICACIONES SCI O PUBMED

Castro C, Díez-Juan A, Cortés MJ, **Andrés V.** (2003) Distinct regulation of mitogen-activated protein kinases and p27Kip1 in smooth muscle cells from different vascular beds. A potential role in establishing regional phenotypic variance. *J. Biol. Chem.* 278:4482-4490.

Díez-Juan A, **Andrés V.** (2003) Coordinate control of proliferation and migration by the p27Kip1/cyclin-dependent kinase/retinoblastoma pathway in vascular smooth muscle cells and fibroblasts. *Circ. Res.* 92:402-410.

Edo MD, Roldán M, **Andrés V.** (2003) Cyclin-dependent protein kinases as therapeutic targets in cardiovascular disease. *Expert. Opin. Ther. Patents* 13:579-588.

Ivorra C, Samyn H, Edo MD, Castro C, Sanz-González SM, Díez-Juan A, **Andrés V.** (2003) Inhibiting cyclin-dependent kinase/cyclin activity for the treatment of cancer and cardiovascular disease. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 4:21-37.

López-Sánchez E, Frances-Muñoz E, Díez-Juan A, **Andrés V,** Menezo JL, Pinazo-Durán MD. (2003) Optic nerve alterations in apolipoprotein E deficient mice. *Eur. J. Ophthalmol.* 13:560-565.

Ambrosio AL, Sanz L, Sánchez EI, Wolfenstein-Todel C, **Calvete JJ.** (2003) Isolation of two novel mannan- and L-fucose-binding lectins from the green alga *Enteromorpha prolifera*. Biochemical characterization of EPL-2. *Arch. Biochem. Biophys.* 415:245-250.

Assreuy AMS, Alencar NMN, Cavada BS, Rocha-Filho DR, Feitosa RFG, Cunha FQ, **Calvete JJ,** Ribeiro RA. (2003) Porcine spermadhesin PSP-I/PSP-II stimulated macrophages to release a neutrophil chemotactic substance. Modulation by mast cells. *Biol. Reprod.* 68:1836-1840.

**Calvete JJ,** Moreno-Murciano MP, Theakston RDG, Kisiel DG, Marcinkiewicz C. (2003) Snake venom disintegrins. Novel dimeric disintegrins and structural diversification by disulphide bond engineering. *Biochem. J.* 372:725-734.

Cavada BS, da Silva LMM, Ramos MV, Galvani FR, Grangeiro TB, Leite KB, Assreuy AMS, Cajazeiras JB, **Calvete JJ.** (2003) Seed Lectin from *Pisum arvense*: isolation, biochemical characterization and amino acid sequence. *Protein Pept. Lett.* 10:607-617.

Centurión F, Vázquez JM, **Calvete JJ,** Roca J, Sanz L, Parrilla I, García EM, Martínez EA. (2003) Influence of porcine spermadhesins on the susceptibility of boar spermatozoa to high dilution. *Biol. Reprod.* 69:640-646.

- Marcinkiewicz C, Weinreb PH, **Calvete JJ**, Kisiel DG, Mousa SA, Tuszynski GP, Lobb R  
R. (2003) Obtustatin, a potent and selective inhibitor of  $\alpha 1\beta 1$  integrin *in vitro* and angiogenesis *in vivo*. *Cancer Res.* 63:2020-2023.
- Monleón D, Moreno-Murciano MP, Kovacs H, Marcinkiewicz C, **Calvete JJ**, Celda B. Concerted motions of the integrin-binding loop and the C-terminal tail of the non-RGD disintegrin obtustatin. *J. Biol. Chem.* 278:45570-45576.
- Moreno-Murciano MP, Monleón D, **Calvete JJ**, Celda B, Marcinkiewicz C. (2003) Amino acid sequence and homology modeling of obtustatin, a novel non-RGD-containing short disintegrin isolated from the venom of *Vipera lebetina obtusa*. *Protein Sci.* 12:366-371.
- Moreno-Murciano MP, Monleón D, Marcinkiewicz C, **Calvete JJ**, Celda B. (2003) NMR solution structure of the non-RGD disintegrin obtustatin. *J. Mol. Biol.* 329:135-145.
- Sánchez-Pérez G, Gasset M, **Calvete JJ**, Pajares MA. (2003) Role of an intrasubunit disulfide in the association state of the cytosolic homo-oligomer methionine adenosyltransferase. *J. Biol. Chem.* 278:7285-7293.
- Martín-Sanz P, Olmedilla L, Dulín E, **Casado M**, Callejas NA, Pérez-Pena J, Garutti I, Sanz J, Calleja J, Barrigón S, Boscá L. (2003) Presence of methylated arginine derivatives in orthotopic human liver transplantation: relevance for liver function. *Liver Transpl.* 9:40-48.
- Carmona J, Burguera JA, Molla B, Mulas F, Smeyers P, Carratalá F, De Yébenes JG, Hoenicka J, **Palau F**. (2003) Unique origin and low penetrance of the 946delGAG mutation in Valencian DYT1 families. *Clin. Genet.* 64:153-159.
- Seijo-Martínez M, Castro del Río M, Campos Y, **Palau F**, Arenas J, Teixeira S, Fernández-Hojas R, Navarro C. (2003) Unusual clinical findings and Complex III deficiency in a family with myotonic dystrophy. *J. Neurol. Sci.* 208:87-91.
- Sevilla T, Cuesta A, Chumillas MJ, Mayordomo F, Pedrola L, **Palau F**, Vílchez JJ. (2003) Clinical, electrophysiological and morphological findings of Charcot-Marie-Tooth neuropathy with vocal cord palsy and mutations in the GDAP1 gene. *Brain* 126:2023-2033.
- Budunova I, Kowalczyk D, **Pérez P**, Yao YJ, Jorcano JL, Slaga TJ. (2003) Glucocorticoid receptor functions as a potent suppressor of mouse skin carcinogenesis. *Oncogene* 22:3279-3287
- Cascallana JL, Bravo A, Page A, Budunova I, Slaga TJ, Jorcano JL, **Pérez P**. (2003) Disruption of eyelid and cornea development by targeted overexpression of the glucocorticoid receptor. *Int. J. Dev. Biol.* 47:59-64

Ruiz S, Segrelles C, Bravo A, Santos M, **Pérez P**, Leis H, Jorcano JL, Paramio JM. (2003) Abnormal epidermal differentiation and impaired epithelial-mesenchymal tissue interactions in mice lacking the retinoblastoma relatives p107 and p130. *Development* 130:2341-2345.

Santos M\*, **Pérez P\***, Segrelles C, Ruiz S, Jorcano JL, Paramio JM. (\*contribución equivalente). (2003) Impaired NF- $\kappa$ B activation and increased production of TNF $\alpha$  in transgenic mice expressing keratin K10 in the basal layer of the epidermis *J. Biol. Chem* 278:13422-13430.

Barón M, Jiménez-Escrig A, Orensanz L, Simón J, **Pérez-Tur J**. (2003) Apolipoprotein E Pittsburgh variant is not associated with the risk of late-onset Alzheimer's disease in a Spanish population. *Am. J. Med. Genet.* 120B:121-124.

Besleaga R, Montesinos-Rongen M, **Pérez-Tur J**, Siebert R, Deckert M. (2003) Expression of the LGI1 gene product in astrocytic gliomas: downregulation with malignant progression. *Virchows Arch.* 443:561-564.

Goertsches R, Villoslada P, Comabella M, Montalbán X, Navarro A, de la Concha EG, Arroyo R, López de Munain A, Otaegui D, Palacios R, **Pérez-Tur J**, Jonasdottir A, Benediktsson K, Fossdal R, Sawcer S, Setakis E, Compston A; Spanish MS Genetics Group. (2003) A genomic screen of Spanish multiple sclerosis patients reveals multiple loci associated with the disease. *J Neuroimmunol.* 143:124-128.

Michelucci R, Poza JJ, Sofía V, de Feo MR, Binelli S, Bisulli F, Scudellaro E, Simionati B, Zimbello R, D'Orsi G, Passarelli D, Avoni P, Avanzini G, Tinuper P, Biondi R, Valle G, Mautner VF, Stephani U, Tassinari CA, Moschonas NK, Siebert R, López de Munain A, **Pérez-Tur J**, Nobile C. (2003) Autosomal dominant lateral temporal epilepsy: clinical spectrum, new epitempin mutations, and genetic heterogeneity in seven European families. *Epilepsia* 44:1289-1297.

Santos-Benito FF, **Ramón-Cueto A** (2003) Olfactory ensheathing glia transplantation: a therapy to promote repair in the mammalian central nervous system. *Anat. Rec.* 271B:77-85.

Gil-Ortiz F, Ramón-Maiques S, Fita I, **Rubio V**. (2003) The course of phosphorus in the reaction of N-acetyl-L-glutamate kinase, determined from the structures of crystalline complexes, including a complex with an AlF $_4^-$  transition state mimic. *J. Mol. Biol.* 331:231-244.

Marco-Marín C, Ramón-Maiques S, Távarez S, **Rubio V**. (2003) Site-directed mutagenesis of *Escherichia coli* acetylglutamate kinase and aspartokinase III probes the catalytic and substrate-binding mechanisms of these amino acid kinase family enzymes and allows three-dimensional modelling of aspartokinase. *J. Mol. Biol.* 334:459-476.

**Rubio V**. (2003) News from Cairo: 18th International Conference on Arginine and Pyrimidines (ICAP 2002; 13-16 October 2002). *Int. Microbiol.* 6:65-68.

Summar ML, Hall LD, Eeds AM, Hutcheson HB, Kuo AN, Willis AS, **Rubio V**, Arvin MK, Schofield JP, Dawson EP. (2003) Characterization of genomic structure and polymorphisms in the human carbamyl phosphate synthetase I gene. *Gene* 311:51-57.

Fernández-Sánchez ME, Criado-García, O, Heath KE, García-Fojeda B, Medraño-Fernández I, Gómez-Garre P, **Sanz P**, Serratosa JM, Rodríguez de Córdoba S. (2003) Laforin, the dual-phosphatase responsible for Lafora disease, interacts with R5 (PTG), a regulatory subunit of protein phosphatase-1 that enhances glycogen accumulation. *Human Mol. Genet.* 12:3161-3171.

García-Gimeno MA, Muñoz I, Ariño J, **Sanz P**. (2003) Molecular characterization of Ypi1, a novel *Saccharomyces cerevisiae* type1 protein phosphatase inhibitor. *J. Biol. Chem.* 278:47744-47752.

Gimeno-Alcañiz JV, **Sanz P**. (2003) Glucose and type 2A protein phosphatase regulate the interaction between catalytic and regulatory subunits of AMP-activated protein kinase. *J. Mol. Biol.* 333:201-209.

Mayordomo I, Regelman J, Horak J, **Sanz P**. (2003) *Saccharomyces cerevisiae* 14-3-3 proteins Bmh1 and Bmh2 participate in the process of catabolite inactivation of maltose permease. *FEBS Lett.* 544:160-164.

Rodríguez C, **Sanz P**, Gancedo C. (2003) New mutations of *Saccharomyces cerevisiae* that partially relieve both glucose and galactose repression activate the protein kinase Snf1. *FEMS Yeast Res.* 3:77-84.

**Sanz P**. (2003) Snf1 protein kinase: a key player in the response to cellular stress in yeast. *Biochem. Soc. Transact.* 31:178-181.

## **B. PUBLICACIONES NO SCI NI MEDLINE**

**Andrés V**, Castro C. (2003) Antiproliferative strategies for the treatment of vascular proliferative disease. *Current Vascular Pharmacology* 1:85-98.

Díez-Juan A, Castro C, Edo MD, **Andrés V**. (2003) Role of the growth suppressor p27<sup>Kip1</sup> during vascular remodeling. *Current Vascular Pharmacology* 1:99-106.

Gascón-Irún M, Sanz-González SM, **Andrés V**. (2003) Gene therapy antiproliferative strategies against cardiovascular disease. *Gene Ther. Mol. Biol.* 7:75-89.

**Calvete JJ**, Moreno-Murciano P, Marcinkiewicz C. (2003) Venenos de serpientes: diversificación estructural de proteínas ancestrales. *Investigación y Ciencia* 318:33-35.

**Palau F.** (2003) Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth. Su etiología génica. *Investigación y Ciencia* 320:38-39.

**Palau F,** Vázquez-Manrique R, González-Cabo P. (2003) Ataxia de Friedreich: un trastorno mitocondrial. *Actualiz. Neurol. Neurocién. Envej.* 1:63-69.

**Ramón-Cueto, A.** Regeneración axónica en el sistema nervioso lesionado. *Ars Medica. Rev. Humanid.* 2003; 2:239-249.

### C. CAPÍTULOS DE LIBROS

Dequeker E, JJ Cassiman, H Nys, I Dreezen, E Elles, S Patton, K Flanagan, S Glynn, D Taruscio, **F Palau** (2003) Consultores En: *Towards quality assurance and harmonisation of genetic testing services in the EU*. Ibarreta D, Bock A-K, Klein C, Rodríguez-Cerezo E, eds., European Commission IPTS-Joint Research Centre, Report EUR 20977 EN (ISBN 92-894-6539-5)

**Palau F.** (September 2003) Autosomal recessive cerebellar ataxias. *Orphanet Encyclopedia*, <http://orpha.net/data/patho/GB/uk-ARCA.pdf>

**Rubio V.** (2003) Formación del investigador. *En Metodología en la investigación clínica*. (García-Conde, J., ed.). Ars Medica, Medicina STM Editores, Barcelona, pp. 31-42.

**Rubio, V.** (2003) La cristalización de proteínas. *En Estructura de Proteínas* (C. Gómez-Moreno & J. Sancho, eds.), Ariel Ciencia, Barcelona, pp. 233-252.

## 2. TESIS DOCTORALES

Cuesta Peredo, Ana M<sup>a</sup>. (2003) Análisis genético y molecular de las neuropatías periféricas autosómicas recesivas. Departamento de Genética. Facultad de Farmacia. Universidad de Valencia. Sobresaliente “*cum laude*”. Director: Dr. Francisco Palau.

Díez Juan, Antonio. (2003) Papel de p27 en el control de la proliferación y migración de células vasculares. Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Biología. Universidad de Valencia. Sobresaliente “*cum laude*”. Director: Dr. Vicente Andrés.

Dolz Izquierdo, M<sup>a</sup>. Carmen. (2003) Nuevos inhibidores del intercambiador Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>: Acción de la halocina H6 y del péptido inhibidor PINHE en células de mamífero. Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Farmacia. Universidad de Valencia. Sobresaliente “*cum laude*”. Director: Dr. Juan Luis Lequerica Llopis.

García Planells, Javier. (2003) Genética y epidemiología de las mutaciones dinámicas producidas por la expansión del trinucleótido CAG. Departamento de Genética. Facultad de Biología. Universidad de Valencia. Sobresaliente “*cum laude*”. Director: Dr. Francisco Palau.

Gil Ortiz, Fernando. (2003) N-acetil-L-glutamato quinasa de *Escherichia coli*: estructura tridimensional e implicaciones funcionales. Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Biología. Universidad de Valencia. Sobresaliente “*cum laude*”. Director: Dr. Vicente Rubio Zamora.

Moreno Murciano, María Paz. (2003) Estudios estructurales de disintegrinas aisladas de venenos de serpientes. Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Biología. Universidad de Valencia. Sobresaliente “*cum laude*”. Director: Dr. Juan José Calvete.

Vázquez Manrique, Rafael P. (2003) Expresión génica y biología celular de la frataxina en *Caenorhabditis elegans*. Departamento de Genética. Facultad de Biología. Universidad de Valencia. Sobresaliente “*cum laude*”. Director: Dr. Francisco Palau Martínez.

### **3.-FINANCIACION DE PROYECTOS, AÑO 2003: 1.564.117 €**

#### **A) FINANCIACIÓN DE LA ADMINISTRACIÓN DEL ESTADO Y SUS ORGANISMOS AUTÓNOMOS: 999.585 €**

Título: Ciclo celular y arteriosclerosis: mecanismos reguladores e implicaciones patológicas.

Investigador: Dr. Vicente Andrés García

Comisión Interministerial de Ciencia y Tecnología. Programa Nacional de Salud (SAF 2001-2358. 2ª anualidad)

Cuantía: **27.647 €**

Título: Papel de la proteína supresora de crecimiento p27 en la cardiopatía isquémica.

Investigador: Dr. Vicente Andrés García

Comisión Interministerial de Ciencia y Tecnología. Programa Nacional de Salud (SAF 2002-01443. 1ª anualidad)

Cuantía: **51.750 €**

Título: Factores de riesgo, evolución y tratamiento de las enfermedades cardiovasculares y sus mecanismos moleculares y celulares

Investigadores: Drs. Vicente Andrés García (coordinador), Marta Casado Pinna y Juan José Calvete Chornet.

Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo-FIS (Red de Centros C03/01. 1ª anualidad).

Cuantía: **106.356 €**

Título: Receptores nucleares de hormonas y diferenciación celular en células nerviosas.

Investigador: Dr. Domingo Baretino Fraile

Dirección General de Investigación. Ministerio de Ciencia y Tecnología (PM99-0112, 3ª anualidad).

Cuantía: **21.203 €**

Título: Etude proteomique des Venins de Serpents en Tunisie. Recherche des Desintegrines.

Investigador: Dr. Juan J. Calvete Chornet

Agencia Española de Cooperación Internacional. Ministerio de Asuntos Exteriores. 28P/02.

Cuantía: **5.309 €**

Título: Biología estructural del sistema de reconocimiento molecular. Integrinas-disintegrinas.

Investigador: Dr. Juan J. Calvete Chornet

Comisión Interministerial de Ciencia y Tecnología. Programa Nacional de Promoción General del Conocimiento (BMC2001-3337, 2ª anualidad.)

Cuantía: **44.469 €**



Título: Regulación de la transcripción por glucosa en células beta pancreáticas. Estudio de polimorfismos en patologías humanas  
Investigadora: Dra. Marta Casado Pinna.  
Dirección General de Enseñanza Superior e Investigación, Ministerio de Educación y Cultura (PM99-0097, 3ª anualidad)  
Cuantía: **20.194 €**

Título: Caracterización estructural de la transducción de señal en microorganismos: mecanismo de acción, regulación e implicaciones farmacéuticas.  
Investigador: Dr Alberto Marina Moreno.  
Comisión Interministerial de Ciencia y Tecnología. Programa Nacional de Biotecnología (BIO2002-03709 1ª anualidad.)  
Cuantía: **90.910 €**

Título: Biología, clínica y terapia de las ataxias cerebelosas  
Investigador: Dr. Francisco Palau Martínez.  
Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo-FIS (Red de grupos G03/056. 1ª anualidad).  
Cuantía: **62.090 €**

Título: Aproximación genética al estudio de las enfermedades neurológicas: genes, modelos animales y epidemiología genética.  
Investigador: Dr. Francisco Palau Martínez  
Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo (01/1159, 3ª anualidad)  
Cuantía: **8.263 €**

Título: Genética y fisiopatología de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo 4A.  
Investigador: Dr. Francisco Palau Martínez  
Comisión Interministerial de Ciencia y Tecnología. Programa Nacional de Salud (SAF 2001-5092-E; Acción Especial, 1ª anualidad)  
Cuantía: **18.000 €**

Título: Estudio funcional mediante modelos animales del receptor de glucocorticoides (GR), su relación con el complejo quinasa I $\kappa$ B (IKK) en inflamación y tumorigénesis de epidermis. Implicación de estos factores en el síndrome de displasia ectodérmica (ED).  
Investigadora: Dra. M<sup>a</sup>. Paloma Pérez Sánchez  
Comisión Interministerial de Ciencia y Tecnología. Programa Nacional de Salud (SAF 2002-04368-C02-01. 1ª anualidad.)  
Cuantía: **48.990 €**

Título: Identificación de genes relacionados con el síndrome de Parkinson.  
Investigador: Dr. Jordi. Pérez i Tur  
Comisión Interministerial de Ciencia y Tecnología, GEN-Acción Estratégica de Genómica y Proteómica (GEN2001-4851-C06-01, 1ª anualidad)  
Cuantía: **121.900 €**

Título: Caracterización funcional de epitempina, el gen responsable de la epilepsia lateral temporal.

Investigador: Dr. Jordi Pérez i Tur

Comisión Interministerial de Ciencia y Tecnología. Programa Nacional de Salud (SAF2002-00060 1ª anualidad)

Cuantía: **63.480 €**

Título: Trasplante de glía envolvente olfatoria para reparar lesiones crónicas de la médula espinal de ratas adultas.

Investigadora: Dra. Almudena Ramón Cueto

Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo (01/1134, 3ª anualidad)

Cuantía: **25.453 €**

Título: Trasplante de glía envolvente olfatoria para reparar lesiones agudas de la médula espinal de roedores. Mecanismos moleculares y celulares implicados.

Investigador: Dra. Almudena Ramón Cueto

Comisión Interministerial de Ciencia y Tecnología. Programa Nacional de Salud (SAF 2001-2242, 2ª anualidad)

Cuantía: **34.558 €**

Título: Red de enfermedades metabólicas y hereditarias (REDEMETH)

Investigador: Dr. Vicente Rubio Zamora

Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo-FIS (Red de Grupos G03/054. 1ª anualidad)

Cuantía: **24.828 €**

Título: Estructura tridimensional de enzimas que sintetizan acilfosfatos: Mecanismo, regulación, estabilidad e implicaciones metabólica, farmacéuticas y biotecnológicas.

Investigador: Dr. Vicente Rubio Zamora

Comisión Interministerial de Ciencia y Tecnología. Programa Nacional de Promoción General del Conocimiento (BMC2001-2182, 2ª anualidad)

Cuantía: **56.958 €**

Título: Defectos metabólicos y moleculares en la diabetes Mellitus y sus complicaciones terapigénica y celular.

Investigador: Dr. Pascual Sanz Bigorra

Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo-FIS (Red de Grupos G03/212. 1ª anualidad)

Cuantía: **20.777 €**

Título: Determinantes moleculares del metabolismo y la nutrición. Biocomunicación hormonal. Nuevas estrategias terapéuticas.

Investigadores: Drs. Pascual Sanz (coordinador), Marta Casado y Vicente Rubio

Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo-FIS (Red de Centros: C03/08.1ª anualidad)

Cuantía: **88.950 €**

Título: Las levaduras como sistema modelo para estudiar las bases moleculares del proceso de señalización por glucosa en células pancreáticas de tipo beta.  
Investigador: Dr. Pascual Sanz Bigorra  
Comisión Interministerial de Ciencia y Tecnología. Programa Nacional de Promoción General del Conocimiento ( BMC2002-00208, 1ª anualidad.)  
Cuantía: **57.500 €**

**B) FINANCIACIÓN EUROPEA: 44.219 €**

Título: The cellular fuel gauge AMP-activated protein kinase: a key player in type 2 diabetes and the metabolic syndrome? (AMPIAMET).  
Investigador: Dr. Pascual Sanz Bigorra  
Unión Europea: QLG1-CT-2001-01488  
Cuantía en 2003: **42.119 €**

Título: European Science and Technology Observatory (ESTO) Network  
Investigador: Dr. Francisco Palau Martínez  
Unión Europea: 17421-2000-12-FISC  
Cuantía: **2.100 €**

**C) FINANCIACIÓN DE LAS ADMINISTRACIONES AUTONÓMICAS: 313.511 €**

Título: Caracterización molecular y funcional de la interacción entre el protooncogen c-fos y la proteína estructural lamin A: Implicaciones en la patología cardiovascular.  
Investigador: Dr. Vicente Andrés García  
Sotsecretaria de l'Oficina de Ciencia i Tecnologia. Generalitat Valenciana (GV01-488, 2ª anualidad)  
Cuantía: **9.000 €**

Título: Mechanisms, progresión and treatment of atherothrombosis (EuroAtheros)  
Investigador : Dr. Vicente Andrés García.  
Subsecretaria de la Oficina de Ciencia y Tecnología. Generalitat Valenciana. (CTGCA/2002/04; Acción Especial, 1ª anualidad)  
Cuantía **27.000 €**

Título: Ayudas para grupos de excelencia. Grupo: Proteómica y genómica funcional en patologías humanas.  
Coordinador: Dr. Juan José Calvete Chornet.  
Agencia Valenciana de Ciencia y Tecnología. Generalitat Valenciana. (Grupos03/072)  
Cuantía **39.986 €**

Título: 14 Congreso sobre “Methods in Protein Structure Analysis”  
Investigador: Dr. Juan José Calvete Chornet  
Sotsecretaria de l'Oficina de Ciencia i Tecnologia. Generalitat Valenciana (2003Z020)  
Cuantía: **6.000 €**

Título: Ayudas para la concesión de ayudas a grupos de investigación  
Investigador: Dr. Juan Luis Lequerica Llopis  
Oficina de Cència y Tecnología. Generalitat Valenciana (GR01-295)  
Cuantía: **3.303 €**

Título: Ayudas para grupos de excelencia. Grupo: Patología y Genética Molecular y Humana.  
Coordinador: Dr. Francesc Palau Martínez.  
Agencia Valenciana de Ciencia y Tecnología. Generalitat Valenciana. (Grupos 03/015)  
Cuantía: **36.459 €**

Título: Caracterizació funcional de l'epitempina mitjançant de determinacio de la seua estructura.  
Investigador :Dt. Jordí Pérez i Tur  
Subsecretaria para la agencia Valenciana de la salud. Conselleria de Sanitat. Generalitat Valenciana (BM-022/2002)  
Cuantía: **12.118 €**

Título: Inmortalización de la glía envolvente olfatoria mediante introducción de telomerasa  
Investigadora: Dra. Almudena Ramón Cueto  
Sotsecretaria de l'Oficina de Ciencia i Tecnología. Generalitat Valenciana (GV01-219, 2ª anualidad)  
Cuantía **7.212 €**

Título: Autotrasplante de glía envolvente olfatoria de primates en la terapéutica del daño espinal agudo.  
Investigadora: Dra. Almudena Ramón Cueto  
Consejería de Sanidad y Bienestar Social de la Junta de Castilla y León (ref. convenio 01020160).  
Cuantía: **163.733 €**

Título: Estructura tridimensional de la aspartoquinasa, un enzima clave en la biosíntesis de lisina, metionina, treonina e isoleucina  
Investigador: Dr. Vicente Rubio Zamora.  
Sotsecretaria de l'Oficina de Ciencia i Tecnología. Generalitat Valenciana (GV01-259, 2ª anualidad)  
Cuantía: **8.700 €**

**D) FINANCIACIÓN POR FUNDACIONES: 161.724 €**

Aportación Convenio de colaboración con la Fundación Instituto de Investigación Cardiovascular Carlos III.  
Enlace IBV: Dr. Juan Luis Lequerica  
Cuantía: **60.101 €**

Título: Genética y Fisiopatología de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo 4A  
Fundación La Caixa Ref.: 2002X980 (2ª anualidad)

Investigador: Dr. Francisco Palau Martínez

Cuantía **35.408 €**

Título: Caracterización de dianas terapéuticas relacionadas con la enfermedad de Parkinson.

Fundación Ramón Areces. Referencia DI-TER Parkinson

Investigador: Jordi Pérez i Tur

Cuantía en: **30.050 €**

Título: Expresión en la glía envolvente olfatoria de moléculas implicadas en crecimiento y guía axonal

Investigadora: Dra. Almudena Ramón Cueto

Fundación La Caixa (ref 00/080-00)

Cuantía en 2003: **15.145 €**

Título: Estudios sobre reparación de lesiones medulares.

Investigadora: Dra. Almudena Ramón Cueto

Fundación Investigación en Regeneración del Sistema Nervioso

Ref: BOE 236 (2/10/01)

Cuantía en el 2003: **9.000 €**

Título: Regeneración de la médula espinal lesionada

Investigadora: Dra. Almudena Ramón Cueto

Fundación Ramón Areces

Fecha: 11 de enero de 2002

Cuantía en el 2002: **18.030 €**

#### **E) FINANCIACIÓN POR EMPRESAS: 45.078 €**

Título: Identificación de nuevos marcadores de diagnóstico de arteriosclerosis mediante técnicas de proteómica.

Investigador: Dr. Vicente Andrés García

Empresa: Laboratorios INDAS SA. Ref.: 2003425

Cuantía: **45.078 €**

#### **4. CONVENIOS DE COLABORACIÓN CON EMPRESAS E INSTITUCIONES.**

##### **A) FINANCIACIÓN DE BECARIOS EN EL PROGRAMA DE FORMACIÓN Y ESPECIALIZACIÓN EN LÍNEAS DE INTERÉS PARA EL SECTOR INDUSTRIAL:**

1. Mecanismos genético-moleculares de la patología humana.

Investigador: Dr. V. Andrés García

Empresa: DURVIZ SL.

Fecha: 1 de febrero de 2002 - 31 enero de 2003

2. Cristalografía de proteínas mediante difracción de rayos X

Investigador Dr. V. Rubio Zamora

Empresa BRUKER ESPAÑOLA SA.

Fecha: 1 de febrero de 2002 - 31 enero de 2003

##### **B) CONVENIOS CON ORGANISMOS Y EMPRESAS VIGENTES DURANTE 2003.**

1.- Convenio de colaboración con la Consellería de Sanidad y el Organismo Público de Investigación de la Generalitat Valenciana.

Fecha de inicio: 18 julio 2001

2.- Convenio de colaboración con la Fundación Instituto de Investigación Cardiovascular Carlos III.

Fecha de inicio: 1 de junio de 2001.Fecha finalización Junio 2003.

3.- Convenio con la Consellería de Sanidad de la Generalitat Valenciana para la colaboración con la Unidad de Genética del Hospital Universitario "La Fe" de Valencia.

Fecha de inicio : 29 noviembre 2001.

4.- Acuerdo de Copropiedad entre el CSIC, la Universidad de Valencia y la Universidad Miguel Hernández de Elche de la patente de invención Nuevo péptido inhibidor del intercambiador  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ (PINHE) y sus aplicaciones.

Fecha : 16 de sept. 2002

5.- Convenio de cooperación entre la Universidad Cardenal Herrera-CEU y el CSIC para la realización de prácticas formativas de verano en el IBV por parte de los estudiantes Universitarios.

Fecha: 8 de mayo de 2002

6.- Convenio de reconocimiento del Centro de Biología Molecular y Celular de la Universidad Miguel Hernández como Unidad Asociada al CSIC a través del IBV.

Periodo: junio 2000 a junio 2002

7.- Convenio con la Consejería de Sanidad y Bienestar Social de la Junta de Castilla y León, para el desarrollo del proyecto: Autotrasplante de glía envolvente olfatoria de primates en la terapéutica del daño espinal agudo.

Fecha de inicio: 21 de septiembre de 2001; renovación: 10 de marzo del 2003.

8.- Convenio con la Universidad Autónoma de Madrid para Autotrasplante de glía envolvente olfatoria de primates en la terapéutica del daño espinal agudo.

Fecha de renovación: 9 de abril del 2003.

9- Convenio de colaboración entre el CSIC y el Instituto de Salud Carlos III para la realización del control dosimétrico del personal del CSIC expuesto profesionalmente a radiaciones ionizantes.

Fecha: Madrid 1 de enero de 2003.

10- Contrato de investigación entre el CSIC y Laboratorios Indas SA para la Identificación de nuevos marcadores de diagnóstico de arteriosclerosis mediante técnicas de proteómica.

Fecha: Madrid 12 de febrero de 2003.

## **5. SEMINARIOS CIENTÍFICOS IMPARTIDOS EN EL INSTITUTO DE BIOMEDICINA DE VALENCIA. AÑO 2003**

FLEXIBILIDAD CONFORMACIONAL DEL DOMINIO C-TERMINAL DE P21CIF1

Dr. Enrique Pérez-Payá. Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Universitat de València

15 de Enero

RATONES KNOCK-OUT COMO MODELO EXPERIMENTAL EN NEURO-OFTALMOLOGÍA

Dr. Enrique López. Unidad Investigación Oftalmológica del Hosp. Univ. Dr. Peset y Departamento de Oftalmología del Hosp. Arnau de Vilanova. Valencia

29 de Enero

REGULACIÓN DE LAS RUTAS DE MAP QUINASAS POR GLUCOCORTICOIDES

Dra. Carme Caelles. Institut de Recerca Biologica i Biomèdica, Parc Científic de Barcelona.

5 de Febrero

EVOLUCIÓN DE LA REDUCCIÓN GENÓMICA EN BACTERIAS ENDOSIMBIÓNTICAS DE INSECTOS

Dr. Andrés Moya. Institut Cavanilles de Biodiversitat i Biologia Evolutiva. Universitat de València

12 de Febrero

CLAVES Y ESTRATEGIAS DE PARTICIPACIÓN EN EL 6º PROGRAMA MARCO DE LA UNIÓN EUROPEA

Dª. Montserrat Torné y Dª. Carmen Hormigo

Subsecretaría General de Relaciones Internacionales del C.S.I.C.

17 de Febrero

MECANISMOS INMUNOLÓGICOS PROTECTORES EN LAS INFECCIONES POR ROTAVIRUS

Dr. Javier Buesa. Depto. de Microbiología. Facultad de Medicina. Universidad de Valencia  
19 de Febrero

NUEVO PAPEL DE LA PROTEIN QUINASA SNF1 EN LA INDUCCIÓN GÉNICA POR GLUCOSA

D<sup>a</sup>. Lidia Tomás. Instituto de Biomedicina de Valencia (IBV-CSIC)  
27 de Febrero

ESTUDIOS ESTRUCTURALES DE DISINTEGRINAS DE VENENOS DE SERPIENTES

D<sup>a</sup>. Paz Moreno. Instituto de Biomedicina de Valencia (IBV-CSIC)  
5 de Marzo

REGULACIÓN GENÉTICA DE LA FORMACIÓN DE BIOFILMS POR STAPHYLOCOCCUS AUREUS

Dr. José Penadés. Departamento de Bioquímica. Universidad Cardenal Herrera. Valencia.  
12 de Marzo

BASES ESTRUCTURALES DEL RECONOCIMIENTO DE LA PARED DEL NEUMOCOCO EN LAS CHBPS (CHOLINE BINDING PROTEINS): ESTRUCTURA 3D DE LA ENDOLISINA MODULAR DEL FAGO CP-1

Dr. Juan Hermoso. Instituto de Química-Física "Rocasolano", C.S.I.C. - Madrid  
26 de Marzo

REGULACIÓN TRANSCRIPCIONAL POR LA MAP QUINASA HOG1 EN LEVADURAS

Dr. Francesc Posas. Universitat Pompeu Fabra – Barcelona  
3 de Abril

PROTEÍNAS OLIGOMÉRICAS DEL CICLO DE LA METIONINA: PLEGAMIENTO Y ASOCIACION

Dra. María A. Pajares. Instituto de Investigaciones Biomédicas "Alberto Sols" - CSIC-UAM  
9 de Abril

ESTRUCTURA Y DINÁMICA DE BIOMOLÉCULAS: LOCALIZACIÓN DEL SITIO DE UNIÓN DEL TAXOL EN LOS MICROTÚBULOS MEDIANTE ESTUDIOS DE POLARIZACIÓN DE FLUORESCENCIA Y DE TRANSFERENCIA DE ENERGÍA.

Dra. Pilar Lillo. Instituto de Química-Física "Rocasolano" C.S.I.C. – Madrid  
16 de Abril



CARACTERIZACIÓN Y MODIFICACIÓN GENÉTICA DE LA GLÍA ENVOLVENTE OLFATORIA DE ROEDOR Y PRIMATE PARA SU USO EN LA REPARACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO

Dra. Mari Paz Rubio. Instituto de Biomedicina de Valencia (IBV-CSIC)

30 de Abril

NEURREGULINAS Y MIELINIZACIÓN

Dr. Hugo Cabedo. Departamento de Neurobiología Molecular. Instituto de Neurociencias (UMH-CSIC) y Hospital Universitario de San Juan - Alicante

7 de Mayo

GENETICS OF PARKINSONISM

Dr. Matthew J. Farrer. Mayo Clinic, Jacksonville, USA

12 de Mayo

CARACTERIZACIÓN FUNCIONAL DE LAFORIN, LA PROTEÍNA RESPONSABLE DE LA EPILEPSIA PROGRESIVA MIOCLÓNICA DE LAFORA (EPM2)

Dr. Santiago Rodríguez de Córdoba. Centro de Investigaciones Biológicas, CSIC, Madrid

22 de Mayo

IDENTIFICACIÓN DE NUEVOS GENES IMPLICADOS EN LINFOMAS MEDIANTE EL USO DE MICROARRAYS DE DNA

Dr. José Angel Martínez Climent. Servicio de Hematología y Oncología - Hospital Clínico-Universitario de Valencia

28 de Mayo

MUTACIONES EN LA VÍA DE LA PROTEÍNA C CON RIESGO TROMBÓTICO

Dr. Francisco España. Unidad de Bioquímica, Centro de Investigación del Hospital "La Fe".

11 de Junio

REGULACIÓN DE LA PROTEINA QUINASA REGULADA POR AMP (AMPK) DE MAMIFEROS: USO DE *SACCHAROMYCES CEREVISIAE* COMO MODELO DE ESTUDIO

Dr. José V. Gimeno. Instituto de Biomedicina de Valencia (IBV-CSIC)

18 de Junio

INHIBICIÓN DE LA DIMERIZACIÓN DE LA PROTEÍNA QUE FORMA LA CÁPSIDE DEL HIV MEDIANTE MINIPROTEÍNAS Y PÉPTIDOS

Dr. José Luís Neira. Centro de Biología Molecular y Celular. Universidad Miguel Hernández (Elx).

25 de Junio

ACTIVIDADES BIOLÓGICAS DE LECTINAS BRASILEIRAS

Drs. Benildo S. Cavada y Vicente Pinto. Universidade Federal de Ceará. Fortaleza, Brasil

2 de Julio

DIVERSE MECHANISMS OF POLARIZED TRAFFICKING OF PROTEINS IN EPITHELIAL CELLS (SEMINARIO IBV-IATA)

Dr. Hassan Naim. Tierärztliche Hochschule Hannover - Alemania

9 de Julio

DISSECTING THE FUNCTIONS OF IP<sub>3</sub>-MEDIATED SIGNALLING USING *C. ELEGANS*

Dr. Howard A. Baylis. Department of Zoology. University of Cambridge. Reino Unido

10 de Julio

PAPEL DEL ACTIVADOR DEL PLASMINÓGENO EN REGENERACIÓN MUSCULAR

Dra. Pura Muñoz-Cánoves. Departament de Diferenciació i Cancer. Centre de Regulació Genòmica (CRG). Barcelona.

1 de Octubre

GENÉTICA DE LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON EN LA POBLACIÓN VALENCIANA

D. Javier García Planells

Instituto de Biomedicina de Valencia (IBV-CSIC)

8 de Octubre

ASOCIACIÓN DE LA FIBRINA CON LA VA-CADHERINA Y SU PAPEL EN LA ANGIOGÉNESIS

Dr. José Martínez Cardeza. Foundation for Hematological Research & Thomas Jefferson University. USA.

22 de Octubre

MECANISMOS MOLECULARES QUE MEDIAN LA ACCIÓN DE LOS GLUCOCORTICOIDES EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LA PIEL

Dra. Paloma Pérez. Instituto de Biomedicina de Valencia (IBV-CSIC)

5 de Noviembre

INTEGRACIÓN DE DATOS GENÓMICOS Y PROTEÓMICOS EN BIOMEDICINA

Dr. Ignacio Marín. Departament de Genètica - Universitat de València

12 de Noviembre

HISTORIA GENÉTICA DE LAS ENFERMEDADES

Dr. Francesc Palau. Instituto de Biomedicina de Valencia (IBV-CSIC)

19 de Noviembre

UNA ESTRATEGIA MULTIDISCIPLINAR EN LA BÚSQUEDA DE NUEVAS  
DIANAS TERAPÉUTICAS PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER

Dra. Marta Cascante. Departamento de Bioquímica; Facultad de Químicas -  
Universitat de Barcelona.

26 de Noviembre

CITOMETRÍA DE FLUJO: FUNDAMENTOS Y ANALIZADORES DE ALTA  
RESOLUCIÓN

Dr. José M.A. Vaquero. DAKO Cytomation

27 de Noviembre

UN MODELO EN DROSOPHILA PARA LA DISTROFIA MIOTÓNICA

Dr. Rubén Artero. Departament de Genética - Universitat de València

3 de Diciembre

CONTROL DEL CRECIMIENTO DURANTE LA FORMACIÓN DEL OJO:  
CONSERVACIÓN DE *DROSOPHILA* AL HOMBRE

Dra. María Domínguez. Instituto de Neurociencias. Universidad Miguel Hernández-  
CSIC

10 de diciembre

IDENTIFICACIÓN DE UN NUEVO INHIBIDOR DE PROTEIN-FOSFATASAS  
TIPO PP1 EN LEVADURAS

Dra. Ada García Gimeno

Instituto de Biomedicina de Valencia (IBV-CSIC)

17 de diciembre

**6. ALGUNAS REALIZACIONES OBJETIVABLES DEL INSTITUTO DE  
BIOMEDICINA DE VALENCIA (CSIC) DURANTE EL AÑO 2003.**

- El Dr. Vicente Andrés y su grupo encontraron previamente que la proteína  
supresora del crecimiento celular p27 protege frente al desarrollo de placas de  
ateroma (arteriosclerosis). Ahora han establecido que este efecto es el resultado de la  
inhibición coordinada de la proliferación y de la migración de células vasculares  
(*Coordinate control of proliferation and migration by the p27Kip1/cyclin-dependent  
kinase/retinoblastoma pathway in vascular smooth muscle cells and fibroblasts. Circ.  
Res. 92:402-410*)

- El Dr. Juan José Calvete y su grupo, en colaboración con el grupo del Dr. Bernardo  
Celda, de la Universidad de Valencia, han determinado la estructura y dinámica  
interna por RMN de la obtustatina, una disintegrina de veneno de víbora que inhibe  
potente y selectivamente la unión de la integrina  $\alpha 1\beta 1$  a colágeno IV y la  
angiogénesis, ofreciendo por tanto potencialidades antitumorales mediante inhibición  
de la angiogénesis (*NMR solution structure of the non-RGD disintegrin obtustatin J.  
Mol. Biol. 329:135-145; Concerted motions of the integrin-binding loop and the C-*

*terminal tail of the non-RGD disintegrin obtustatin J. Biol. Chem. 278:45570-45576; y otros trabajos en la sección de publicaciones)*

- La Dra. Paloma Pérez ha participado en estudios que han demostrado que el receptor para hormonas glucocorticoides es un potente supresor tumoral en la piel, habiendo encontrado, en estudios en que también ha colaborado el Dr. Domingo Baretino, que esta acción resulta de la interferencia con vías de señalización que incluyen NF- $\kappa$ B y PI3K/Akt. Estos hallazgos abren nuevas perspectivas de comprensión de la tumorigénesis cutánea y de desarrollo de abordajes terapéuticos nuevos (*Glucocorticoid receptor functions as a potent suppressor of mouse skin carcinogenesis. Oncogene 22:3279-3287; y Glucocorticoid receptor counteracts tumorigenic activity of Akt in skin through interference with the phosphatidylinositol 3-kinase PI3K signaling pathway, Mol. Endocrinol. en prensa*).

- El grupo del Dr. Rubio ha generado, mediante modelización, la primera visión de la estructura tridimensional de la aspartoquinasa, enzima clave en la biosíntesis de lisina y treonina y una importante diana de intervención biotecnológica (aumento del contenido de lisina en semillas, desarrollo de antibióticos) (*Site-directed mutagenesis of Escherichia coli acetylglutamate kinase and aspartokinase III probes the catalytic and substrate-binding mechanisms of these amino acid kinase family enzymes and allows three-dimensional modelling of aspartokinase. J. Mol. Biol. 334:459-476*)

- El grupo del Dr. Pascual Sanz ha encontrado al sustituir la quinasa de levadura señalizadora de glucosa Snf1 por la enzima homóloga animal (posiblemente implicada en la señalización por glucosa en el páncreas), proteína quinasa activada por AMP (AMPK), que la glucosa regula en la AMPK la interacción de sus subunidades  $\alpha$  (catalítica) y  $\gamma$  (reguladora), que esta regulación está mediada por la subunidad reguladora PR65 de la protein fosfatasa PP2A, y que PR65 interacciona directamente con la subunidad  $\alpha$  de la AMPK (*Glucose and type 2A protein phosphatase regulate the interaction between catalytic and regulatory subunits of AMP-activated protein kinase. J. Mol. Biol. 333: 201-209*). También la subunidad Reg1 de otra protein fosfatasa de levadura, Glc7, de tipo PP1, interacciona físicamente con las proteínas involucradas en efectos de la glucosa Bmh1 y Bmh2 (*Saccharomyces cerevisiae 14-3-3 proteins Bmh1 and Bmh2 participate in the process of catabolite inactivation of maltose permease. FEBS Lett. 544:160-164*). Ambos resultados indican un papel señalizador clave de estas fosfatasas. Precisamente el grupo ha identificado el primer inhibidor de levadura de la fosfatasa Glc7, la proteína Ypi1, cuyo homólogo animal, Inh-3, es de función desconocida, demostrando que Ypi1 se une a Glc7 a través de una secuencia conservada, que la eliminación de Ypi1 es letal y que su sobreexpresión cause fuertes cambios fenotípicos (*Molecular characterization of Ypi1, a novel Saccharomyces cerevisiae type1 protein phosphatase inhibitor J. Biol. Chem. 278: 47744-47752*). El Dr. Sanz ha participado en estudios del grupo del Dr. Rodríguez de Córdoba (CIB-CIC) que han identificando interacciones de la laforina, proteína responsable de la enfermedad de Lafora, con una subunidad reguladora de la PP1 (*Laforin, the dual-phosphatase responsible for Lafora disease, interacts with R5 PTG, a regulatory subunit of protein phosphatase-1 that enhances glycogen accumulation Human Mol. Genet. 12: 3161-3171*).