

[Biología]

Durante 2003 el Centro de Reuniones Internacionales sobre Biología (CRIB), del Instituto Juan March de Estudios e Investigaciones, organizó un total de 12 reuniones científicas, a las que asistieron 234 científicos invitados y 370 participantes, seleccionados, estos últimos, entre 642 solicitantes. De este conjunto de investigadores, 204 eran españoles y 400 de otras nacionalidades.

El CRIB tiene por objeto promover, de un modo activo y sistemático, la cooperación y el intercambio de conocimientos entre los científicos españoles y extranjeros que trabajan en el área de la Biología.

En octubre vino a Madrid invitado por el CRIB el Premio Nobel de Medicina 1996 Rolf Zinkernagel, para participar en una reunión sobre «Células dendríticas», y mantuvo un encuentro con periodistas en el que explicó algunas de sus líneas de trabajo. Con él son ya 49 los Premios Nobel de Medicina o Química que han intervenido, una o varias veces, en las actividades de la Fundación Juan March.

A lo largo del año se hizo el seguimiento de resultados experimentales de los trabajos realizados por José López Barneo, Jorge Moscat y Francisco Sánchez Madrid con la Ayuda March a la Investigación Básica.

Los trabajos presentados en los *workshops* se reúnen en volúmenes, que se publican periódicamente. En 2003 aparecieron 13 de ellos, uno de los cuales fue el *2002 Annual Report*.



- X 27-29 de enero
- X Organizadores: **Kai Simons**, **Marino Zerial** y **Marcos González-Gaitán** (Alemania)
- X Ponentes invitados: 20
- X Participantes: 31

Tráfico, membranas y señalización durante el desarrollo

Membranes, Trafficking and Signalling during Animal Development

Hallazgos recientes sobre las señales morfogénicas han desvelado un papel crucial del fenómeno de tráfico de membranas en la secreción, dispersión, recepción y transducción de ligandos secretados por determinados tipos celulares. El tráfico de moléculas a través de vesículas constituye un elemento común entre las rutas secretoras y endocíticas. Este proceso requiere una maquinaria molecular específica para que las vesículas se formen en el momento preciso, transporten la molécula de forma selectiva, reconozcan a su membrana diana y procedan a la descarga del contenido.

Durante el *workshop* se discutieron los mecanismos principales del tráfico endocítico. Varias presentaciones estuvieron relacionadas con las proteínas Rabs, que son GTPasas que actúan como reguladores del transporte de vesículas en eucariotas. Otra de las áreas de investigación analizadas fue la relacionada con dos importantes morfógenos descritos en *Drosophila*: Wingless y Hedgehog.



- X 10-12 de febrero
- X Organizadores: **Pat Levitt**, **David A. Lewis** (EE UU) y **Javier de Felipe** (España)
- X Invitados: 18
- X Participantes: 31

Disfunción sináptica y esquizofrenia

Synaptic Dysfunction and Schizophrenia

La esquizofrenia es una patología que afecta aproximadamente al 1% de la población general en todos los países. En este *workshop* se reunieron especialistas de dos grandes líneas de investigación. La primera, de base clínica, con el objeto de identificar y caracterizar las alteraciones morfológicas y neurológicas específicas de la enfermedad. Esta aproximación ha dado lugar a un vasto conjunto de datos relativos al análisis de los circuitos neuronales y a las técnicas de visualización neurológica. La segunda corriente de investigación analizó, a nivel celular y molecular, los procesos fundamentales de comunicación sináptica, los cuales constituyen la base última de la enfermedad. Se estudiaron datos recientes sobre neurotransmisores como la dopamina y sus receptores. Otro aspecto de gran interés es el papel de la enzima tirosina hidroxilasa; esta enzima es limitante en la síntesis de catecolaminas y en humanos las neuronas capaces de producirla tienen una distribución laminar peculiar.

[biología]

Plasticidad en la morfogénesis vegetal Plasticity in Plant Morphogenesis

- X 24-26 de febrero
- X Organizadores: **George Coupland** (Alemania), **Christian Fankhauser** (Suiza) y **Miguel Ángel Blázquez** (España)
- X Invitados: 18
- X Participantes: 21

En este *workshop* se analizaron las bases moleculares y genéticas de la plasticidad morfogenética en los vegetales. Uno de los temas centrales fue el de los diferentes efectos de la luz sobre las plantas (al margen de los fotosintéticos). Estados fisiológicos definidos como el 'etiolamiento' (crecimiento en ausencia de luz), la curvatura fotoinducida de los coleoptilos, o el complejo fenómeno de 'evitación de sombra' fueron objeto de una intensa investigación a nivel molecular y celular. Sin embargo, quizá el aspecto morfogenético más importante consiste en la transición del estado vegetativo al floral. El ajuste de esta transición a las características ambientales prevalentes en una comunidad tiene un evidente valor adaptativo. En la planta modelo, *Arabidopsis thaliana*, se ha encontrado un circuito regulado por la longitud del día, otro por la temperatura y otro dependiente de señales endógenas, pero el fenómeno aún no es conocido en todos sus detalles.

- X 24-26 de marzo
- X Organizadores: **Roel Nusse**, **Juan Carlos Izpisua Belmonte** (EE UU) y **José Félix de Celis** (España)
- X Ponentes invitados: 18
- X Participantes: 34

Señalización y genes Wnt Wnt Genes and Wnt Signalling

Uno de los elementos más importantes del proceso de desarrollo es el constituido por las diferentes familias de proteínas reguladoras que actúan estimulando o reprimiendo rutas de señalización. Este *workshop* se centró en una de estas familias, la denominada Wnt /Wg. Se trata de una amplia familia de proteínas secretadas al exterior de la célula que juegan un papel clave en procesos biológicos tan diversos como la segmentación del embrión, el desarrollo del sistema nervioso central o el control de la división celular asimétrica. También se presentaron datos recientes que indican que estas proteínas están implicadas en el desarrollo de tumores. La familia Wnt constituye un elemento bien conservado en la regulación del desarrollo de animales, ya que se han aislado más de 100 genes pertenecientes a ella, en organismos tan dispares como el ratón, la mosca del vinagre (*Drosophila melanogaster*), el sapo africano (*Xenopus laevis*), el nematodo *Caenorhabditis elegans* o el pez cebra.

- X 7-9 abril. Lisboa (Portugal)
- X Co-patrocinada por Instituto Gulbenkian de Ciencia y European Molecular Biology Organization (EMBO).
- X Organizadores: **A. Coutinho**, **W. Haas** (Portugal) y **Carlos Martínez-A.** (España)
- X Ponentes invitados: 17
- X Participantes: 29

Fundamentos moleculares y genéticos de las enfermedades autoinmunes: lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide

Molecular and Genetic Basis of Autoimmune Diseases: SLE and RA

Las enfermedades autoinmunes representan uno de los mayores problemas que afectan a la salud pública, llegando a alcanzar porcentajes del 10% de incidencia en determinados países. El lupus eritematoso sistémico y la artritis reumatoide fueron de las primeras enfermedades autoinmunes descritas.

Las enfermedades autoinmunes plantean cuestiones científicas básicas acerca de la tolerancia natural a nuestros propios tejidos y de la relación de estas enfermedades con las infecciones. Todavía no es posible establecer un diagnóstico previo a la aparición de las lesiones ni se han encontrado terapias curativas definitivas. Sin embargo, durante los últimos años se ha progresado en el conocimiento de las bases moleculares de los procesos inmunológicos, así como en la biología celular y tisular de estas patologías. También se ha avanzado en el estudio de las bases genéticas de la susceptibilidad/resistencia a estas enfermedades, así como en la evaluación clínica de las nuevas terapias.

- X 12-14 de mayo
- X Organizadores: **Claudio D. Stern** (Reino Unido) y **M^a Ángela Nieto** (España)
- X Ponentes invitados: 19
- X Participantes: 32

Aspectos dinámicos de la morfogénesis: regulación del movimiento de células y tejidos durante el desarrollo

The Dynamics of Morphogenesis: Regulation of Cell and Tissue Movements in Development

El objetivo del *workshop* fue revisar nuestros conocimientos sobre cómo se orquestan durante el desarrollo los aspectos dinámicos del comportamiento celular. Se presentaron datos que analizan el papel de los movimientos celulares y subcelulares en el desarrollo, las rutas de señalización que controlan dichos movimientos, así como el papel que juegan estos procesos en otros procesos biológicos y patológicos como el desarrollo de células cancerosas. La importancia de los movimientos celulares no se limita al desarrollo embrionario, sino que se extiende a numerosos procesos de diferenciación que ocurren en el animal adulto. Por ejemplo, el epitelio intestinal tiene que regenerarse de forma continua durante toda la vida, y este proceso está íntimamente ligado a un tipo de migración celular organizado espacialmente. Finalmente, se discutió la relevancia que tienen los movimientos celulares en el desarrollo del sistema nervioso, en fenómenos tales como la formación de la cresta neural, en la formación del telencéfalo o en el establecimiento de la polaridad celular durante el desarrollo neural del pollo.

[biología]

Mecanismos de desarrollo en la organogénesis de vertebrados

Developmental Mechanisms in Vertebrate Organogenesis

- X 9 -11 de junio
- X Organizadores: **Guillermo Oliver** (EE UU) y **Miguel Torres** (España)
- X Ponentes invitados: 20
- X Participantes: 31

Durante la morfogénesis, determinadas células o tejidos tienen que desplazarse de un lugar a otro del organismo a través de caminos pre-establecidos. Por otro lado, la morfogénesis también depende del crecimiento de tejidos localizados. Opuesto al crecimiento, es la eliminación selectiva de células por muerte celular programada, la cual juega también un papel primordial en el desarrollo. El objeto de esta reunión era revisar los avances recientes en el campo de la organogénesis en vertebrados; así el desarrollo de los tejidos derivados del endodermo. Se hizo hincapié en el papel de los factores de transcripción y en la formación de 'pautas' durante el desarrollo del páncreas, hígado e intestino. También se abordó el desarrollo del sistema nervioso central, particularizando sobre el problema de la formación de 'fronteras' tisulares en diferentes partes del encéfalo, así como en el papel de las proteínas proneurales y el empleo de técnicas basadas en ratones mutantes y, por último, se trató del desarrollo de órganos sensores, ojo y oído, a la formación de extremidades y tejidos mesodérmicos y, finalmente, a la diferenciación de los tejidos vascular y cardíaco.

- X 23-25 de junio
- X Organizadores: **C. Warren Olanow** (EE UU), **José Antonio Obeso** y **Rosario Moratalla** (España)
- X Ponentes invitados: 20
- X Participantes: 31

Degeneración neuronal y nuevos abordajes terapéuticos en la enfermedad de Parkinson

Neuronal Degeneration and Novel Therapeutic Approaches in Parkinson's Disease

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno caracterizado por problemas de movimiento, cuya causa inmediata estriba en la degeneración de la sustancia negra. No obstante, descubrimientos recientes sugieren que hay estructuras y mecanismos adicionales implicados. Por ejemplo, disfunciones dopaminérgicas extra-estriatales, lesiones no-dopaminérgicas, pérdidas celulares degenerativas y no-degenerativas y disfunciones en regiones corticales y sub-corticales. Uno de los objetivos fundamentales de la reunión fue analizar los resultados recientes provenientes de disciplinas como la biología molecular, la genética y la electrofisiología con el objeto de avanzar en el conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad y desarrollar nuevas técnicas para su tratamiento. Investigaciones realizadas en los últimos años han puesto de manifiesto el papel de la muerte celular programada de las neuronas de la sustancia negra, la cual puede ser consecuencia de la acción de ciertas toxinas. Otro factor que se analizó en la reunión fue la insolubilización y depósito de determinadas proteínas debido a fallos en el plegamiento de las mismas o a una disfunción del sistema proteosomal.

- X 6-8 de octubre
- X Organizadores: **R. M. Steinman** (EE UU), **I. Melero** y **A. L. Corbí** (España)
- X Ponentes invitados: 21
- X Participantes: 32

Células dendríticas: biología y aplicaciones terapéuticas

Dendritic Cells: Biology and Therapeutic Applications

Las células dendríticas son una población de glóbulos blancos que se piensa son clave en la inducción de respuestas inmunitarias y en el mantenimiento de la ausencia de respuesta inmunitaria (tolerancia) frente a los antígenos del propio organismo. El enorme interés por su estudio en los últimos años ha sido principalmente suscitado por el hecho de que sus funciones se pueden explotar para inducir respuestas inmunitarias eficaces frente a tumores experimentales y agentes infecciosos. El esclarecimiento de la fisiología celular y molecular de las células dendríticas está aportando pistas importantes para explotar sus funciones. Estas células pueden ser utilizadas con intención terapéutica en sistemas de inmunización activa frente a tumores y agentes infecciosos establecidos, así como, paradójicamente, para el tratamiento de la autoinmunidad en un intento de restablecer la tolerancia inmunitaria específica frente a los autoantígenos. Muchos de estos aspectos y descubrimientos sobre la fisiología y aplicaciones de las células dendríticas fueron presentados en el *workshop*.

- X 20-22 de octubre
- X Organizadores: **A. P. Pugsley** (Francia) y **V. de Lorenzo** (España)
- X Ponentes invitados: 23
- X Participantes: 26

Tráfico de proteínas en bacterias

Finding the Way Out: Protein Traffic in Bacteria

En bacterias existe un gran número de mecanismos diferentes que permiten el tráfico de proteínas. Como ejemplo, las bacterias no sólo son capaces de ensamblar proteínas en sus envueltas celulares, sino también de secretar proteínas al medio o inyectarlas en células diana a las que infectan. En términos generales, el tráfico de proteínas se divide en dos tipos de procesos, dependiendo de que la proteína a transportar tenga una conformación plegada o no plegada antes y durante su transporte a través de la membrana. Aunque la distinción entre ambos no es siempre clara, está relativamente aceptado que en ambos casos el mantenimiento de una conformación, plegada o no plegada, debe requerir la labor de otras proteínas llamadas chaperoninas. En el caso de las proteínas no plegadas, los canales por los que pasan suelen ser de pequeño diámetro, mientras que en el caso de las proteínas plegadas los canales suelen ser de mayor diámetro. En el *workshop* se comentaron datos recientes de análisis estructurales (microscopía electrónica y análisis cristalográficos de rayos X) de los complejos proteínicos implicados en el tráfico de proteínas para determinar cómo funcionan.

Regulación y función del sistema Calcio/Calcineurina/NFAT

The Calcium/Calcineurin/NFAT Pathway: Regulation and Function

- X 3-5 de noviembre
- X Organizadores: **E. N. Olson** (EE UU) y **J. M. Redondo** (España)
- X Ponentes invitados: 19
- X Participantes: 33

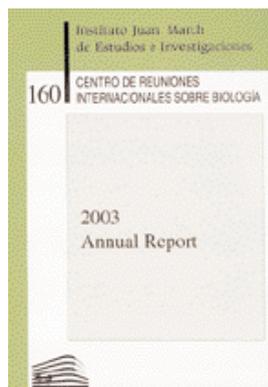
El descubrimiento de que la proteína calcineurina es la diana principal de los fármacos inmunosupresores ciclosporina A y FK-506 ha contribuido enormemente al conocimiento estructural y funcional de la red de transducción de señales dependiente de calcio. Investigaciones recientes han demostrado el papel de la vía Calcio/Calcineurina/NFAT en un gran número de importantes procesos biológicos tales como la activación y el desarrollo del sistema inmune, formación de los vasos, morfogénesis de las válvulas del corazón y desarrollo de los músculos. La reunión permitió un importante intercambio de datos experimentales recientes entre especialistas en organismos modelos tan dispares como levaduras, *Drosophila*, ratones y humanos. En este *workshop* se presentaron resultados recientes sobre la regulación y función de la calcineurina, función de la vía Calcio/Calcineurina/NFAT en el desarrollo cardiovascular y la angiogénesis así como su participación en el desarrollo de patologías que afectan a la función cardíaca y muscular.

- X 17-19 de noviembre
- X Organizadores: **Stephen Neidle** (Reino Unido), **Jerry M. Shay** (EE UU) y **María A. Blasco** (España)
- X Ponentes invitados: 21
- X Participantes: 29

Telómeros y telomerasa. Dianas terapéuticas para el cáncer y el envejecimiento

Telomeres and Telomerase: Therapeutical Targets for Cancer and Aging

La disfunción telomérica es una de las causas principales de los procesos de envejecimiento tal y como se deduce de numerosas enfermedades de envejecimiento prematuro, como la disqueratosis congénita, caracterizadas por un ritmo anormalmente acelerado de pérdida de telómeros. Los enfermos son mutantes para la telomerasa. Estos estados patológicos se caracterizan por una disminución de la capacidad de proliferación y renovación de los tejidos, siendo el fallo hematopoyético la causa más habitual de muerte. La capacidad de las células tumorales de vivir indefinidamente está acompañada por la activación de la telomerasa. De hecho la detección de la actividad de la telomerasa se podría utilizar como un marcador de la actividad tumoral, dado que esta enzima está inactiva en células somáticas normales. Estudios recientes han demostrado que la inactivación selectiva de la telomerasa conlleva un progresivo acortamiento de los telómeros y finalmente a la apoptosis (muerte) de la célula tumoral. En el *workshop* se presentaron trabajos orientados hacia el desarrollo de estrategias antitumorales basadas en inmunoterapia contra la telomerasa.



Publicaciones del Centro de Reuniones Internacionales sobre Biología

En 2003 aparecieron 13 nuevos títulos de la colección que publica el Centro:

- Nº 147 *2002 Annual Report*. Recoge las actividades realizadas en 2002 en el Centro.
- Nº 148 *Membranes, Trafficking and Signalling during Animal Development*. Workshop organizado por **K. Simons**, **M. Zerial** y **M. González-Gaitán** (27-29/I).
- Nº 149 *Synaptic Dysfunction and Schizophrenia*. Organizado por **P. Levitt**, **D. A. Lewis** y **J. De Felipe** (10-12/II).
- Nº 150 *Plasticity in Plant Morphogenesis*. Organizado por **G. Coupland**, **C. Fankhauser** y **M. A. Blázquez** (24-26/II).
- Nº 151 *Wnt Genes and Wnt Signalling*. Organizado por **R. Nusse**, **J. F. de Celis** y **J. C. Izpisúa Belmonte** (24-26/III).
- Nº 152 *Molecular and Genetic Basis of Autoimmune Diseases: SLE and RA*. Organizado por **A. Coutinho**, **W. Haas** y **C. Martínez-A.** (7-9/IV).
- Nº 153 *The Dynamics of Morphogenesis: Regulation of Cell and Tissue Movements in Development*. Organizado por **C. Stern** y **M. A. Nieto** (12-14/V).
- Nº 154 *Developmental Mechanisms in Vertebrate Organogenesis*. Organizado por **G. Oliver** y **M. Torres** (9-11/VI).
- Nº 155 *Neuronal Degeneration and Novel Therapeutic Approaches in Parkinson's Disease*. Organizado por **C. W. Olanow**, **J. A. Obeso** y **R. Moratalla** (23-25/VI).
- Nº 156 *Dendritic Cells: Biology and Therapeutic Applications*. Organizado por **R. M. Steinman**, **I. Melero** y **A. L. Corbí** (6-8/X).
- Nº 157 *Finding the Way Out: Protein Traffic in Bacteria*. Organizado por **A. P. Pugsley** y **V. de Lorenzo** (20-22/X).
- Nº 158 *The Calcium/Calcineurin/NFAT Pathway: Regulation and Function*. Organizado por **E. N. Olson** y **J. M. Redondo** (3-5/XI).
- Nº 159 *Telomeres and Telomerase: Therapeutical Targets for Cancer and Aging*. Organizado por **S. Neidle**, **J. W. Shay** y **M. A. Blasco** (17-19/XI).

Revisiones de las reuniones del Centro en revistas científicas internacionales

Durante 2003 algunas reuniones celebradas en el Centro quedaron reflejadas en los artículos siguientes:

■ ■ Micol, J. L. and Hake S. (2003). The development of plant leaves. **Plant Physiology** 131 (389-394) (Sobre la reunión *Leaf Development*, celebrada en febrero de 2002.)

■ ■ Vicente, M. and Löwe, J. (2003). Ring, helix, sphere and cylinder: the basic geometry of prokaryotic cell division. **EMBO Reports** 4 (655-660) (Sobre la reunión *Manufacturing Bacteria: Design, Production and Assembly of Cell Division Components*, celebrada en diciembre de 2002.)

■ ■ Vincent, J. P. (2003). Membranes, Trafficking, and Signalling during Animal Development. **Cell** 112: 745-749 (Sobre la reunión *Membranes, Trafficking and Signalling during Animal Development*, celebrada en enero de 2003.)

■ ■ Frankle, W. G., Lerma, J. and Laruelle, M. (2003). The Synaptic Hypothesis of Schizophrenia. **Neuron** 39 (205-216) (Sobre la reunión *Synaptic Dysfunction and Schizophrenia*, celebrada en febrero de 2003.)

■ ■ He, X. (2003). A Wnt-Wnt Situation. **Developmental Cell** 4: 791-797. (Sobre la reunión *Wnt Genes and Wnt Signalling*, celebrada en marzo de 2003.)

■ ■ Demengeot J. and Hori S. (2003). Keeping hopes high. **EMBO reports** 4 (11): 1033-7 (Sobre la reunión *Molecular and Genetic Basis of Autoimmune Diseases: SLE and RA*, celebrada en abril de 2003.)

■ ■ Solnica-Krezel, L. and Eaton S. (2003). Embryo morphogenesis: getting down to cells and molecules. **Development** 130, 4229-4233 (Sobre la reunión *The Dynamics of Morphogenesis: Regulation of Cell and Tissue Movements in Development*, celebrada en mayo de 2003.)

■ ■ Stainier D. Y and Pourquie O. (2003). Entrails, heart, brain, limbs, and lymphatics- a recipe for success? **Dev Cell** 5 (2): 193-6 (Sobre la reunión *Developmental Mechanisms in Vertebrate Organogenesis*, celebrada en junio de 2003.)