

## [ Biología ]

Durante 2004 el Centro de Reuniones sobre Biología (CRIB), del Instituto Juan March de Estudios e Investigaciones, organizó un total de 12 reuniones científicas, a las que asistieron 239 científicos invitados y 360 participantes, seleccionados, estos últimos, entre 569 solicitantes. De este conjunto de investigadores, 190 eran españoles y 409 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 junio vino a Madrid invitado por el CRIB, el Premio Nobel de Medicina 1996 Peter C. Doherty, para participar en una reunión sobre «Inmunodominancia». Con él son ya 53 los Premios Nobel de Medicina o Química que han intervenido, una o varias veces, en las actividades de la Fundación Juan March.

En 2004 obtuvieron el Premio Nobel tres científicos que han participado como organizadores o invitados en las reuniones del CRIB: Richard Axel, Aaron Ciechanover y Avram Hershko.

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.

- X 19-21 de enero
- X Organizadores: **Miguel López-Botet** y **David H. Raulet**
- X Ponentes invitados: 19
- X Participantes: 33

## Receptores estimuladores e inhibidores del sistema inmunitario innato

Stimulatory and Inhibitory Receptors of the Innate Immune System

En esta reunión se analizaron los últimos avances relacionados con la estructura y función de varios sistemas reguladores de la respuesta inmune innata, así como las estrategias de evasión utilizadas por algunos agentes patógenos. Durante la respuesta inmunitaria innata intervienen diferentes tipos de células originadas en la médula ósea; algunas circulan por la sangre desde donde migran a través de los vasos sanguíneos para concentrarse en el foco inflamatorio. Por el contrario, otras células, como los macrófagos, células dendríticas y mastocitos, residen en los tejidos, donde actúan como centinelas dando las señales de alarma que propician la intervención del resto.

La función principal de las células dendríticas es la de presentar o mostrar antígenos a los linfocitos. Además las células dendríticas detectan señales presentes en tejidos dañados o inflamados. Por tanto, si las células dendríticas están preactivadas por esos estímulos, entonces son capaces de inducir inmunidad, pero si no, en circunstancias fisiológicas, son encargadas de mantener la tolerancia frente a componentes normales de los tejidos, y así frenar el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

- X 2-4 de febrero
- X Organizadores: **Hans Joenje** y **Jordi Surrallés**
- X Ponentes invitados: 22
- X Participantes: 29

## Redes moleculares entre los síndromes de fragilidad cromosómica

Molecular Cross Talk Among Chromosome Fragility Syndromes

El genoma contiene la clave para el correcto desarrollo y funcionamiento de los seres vivos. La integridad del material genético y la estabilidad cromosómica están continuamente amenazadas por carcinógenos endógenos o exógenos como determinados mutágenos químicos y radiaciones. Altos índices de mutación incrementan el riesgo de cáncer y están relacionados con el envejecimiento celular y las enfermedades hereditarias. Afortunadamente, nuestras células disponen de mecanismos de reparación de las roturas cromosómicas para contrarrestar sus efectos dañinos y evitar la transformación tumoral. Consecuentemente, defectos en estos genes incrementan el riesgo de cáncer y causan síndromes de fragilidad cromosómica con predisposición tumoral como la anemia de Fanconi (AF), la ataxia telangiectasia (AT), el síndrome de Nijmegen (SNB) y algunos tipos de cáncer de mama hereditario con mutaciones en los genes BRCA1/BRCA2. A modo indicativo, la probabilidad acumulada de contraer cáncer a lo largo de la vida de un paciente con anemia de Fanconi es del 70% y el 85% de los individuos portadores de determinadas mutaciones en BRCA2 desarrollarán cáncer de mama. Por tanto, la investigación de estos síndromes es particularmente importante no sólo para curar a los enfermos sino también porque puede darnos claves para entender procesos biológicos básicos indispensables para el mantenimiento de la integridad genética y la prevención del cáncer en la población general.

## [ biología ]

- X 1-3 de marzo
- X Organizadores: **Mondher Bouzayen** y **Antonio Granell**
- X Ponentes invitados: 18
- X Participantes: 22

### El proceso de formación de los frutos: desde los genes y moléculas hasta el fenotipo

The Making of a Fruit: from Genes to Molecules to Phenotype

El proceso de formación de los frutos constituye un apasionante problema biológico: un programa de desarrollo en el que se conjugan la información genética y las influencias medioambientales. Los frutos han sido diseñados por la evolución para optimizar la diseminación de las semillas y por ello parte del programa genético subyacente responde a ese objetivo. Estudiar los frutos de las plantas desde la perspectiva más básica, la de su desarrollo, desde los genes y moléculas hasta las características que apreciamos como consumidores, fue el tema de esta reunión. Los frutos constituyen una fuente variada y rica en nutrientes, y nos proporcionan vitaminas y otros compuestos (*nutraceuticals*) que son altamente valiosos para prevenir o combatir enfermedades como las afecciones cardiovasculares e incluso ciertas formas de cáncer. El estudio de los mecanismos íntimos (genético-moleculares) responsables de la formación del fruto no es, por tanto, una cuestión meramente de interés biológico, sino que tiene que ver con la salud y la nutrición.

- X 29-31 de marzo
- X Organizadores: **Barbara M. F. Pearse** e **Ignacio V. Sandoval**
- X Ponentes invitados: 20
- X Participantes: 23

### Mecanismos moleculares de la selectividad de las vesículas

Molecular Mechanisms of Vesicle Selectivity

La endocitosis es el proceso por el cual las células eucariotas incorporan moléculas de su entorno extracelular mediante la formación de vesículas formadas a partir de la membrana plasmática. La endocitosis tiene varias funciones que incluyen la incorporación de nutrientes así como la digestión de detritos extracelulares. El conocimiento de estos mecanismos es esencial dado que algunas bacterias y virus aprovechan el proceso de endocitosis para su entrada en el interior de las células. En esta reunión se analizó la aplicación de las mencionadas técnicas para el conocimiento no sólo de la estructura sino de la fisiología de estos mecanismos de transporte intracelular. Se resaltaron asimismo cómo ciertas enfermedades se originan debido a un fallo en el desarrollo de estas funciones específicas.

- X 19-21 abril
- X Organizadores: **Yves -A. Barde, Philip A. Barker** y **José M. Frade**
- X Ponentes invitados: 19
- X Participantes: 31

## El receptor de neurotrofinas p75: señalización y función

The p75 Neurotrophin Receptor: Signalling and Function

El desarrollo del sistema nervioso y su mantenimiento durante la vida adulta están regulados por una compleja red de señales intercelulares. Una familia de moléculas señalizadoras de especial relevancia en este contexto son las denominadas neurotrofinas.

Además de sus funciones en el tejido nervioso normal, la desregulación en la función de las neurotrofinas puede jugar un papel clave en diversas patologías neurodegenerativas tales como la enfermedad de Parkinson, la epilepsia y diversos cánceres del sistema nervioso. Recientemente se han identificado nuevos ligandos, entre los que cabe citar el péptido  $\beta$ -amiloide, tan importante para el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer, algunas formas del virus de la rabia, y las propias neurotrofinas en estado previo a su maduración proteolítica. La localización de p75NTR en tejidos fuera del sistema nervioso ha expandido considerablemente su relevancia biológica, habiendo sido implicado como gen supresor de tumores en la próstata, y regulador del crecimiento del folículo piloso, con las connotaciones que tiene ello sobre la calvicie. Por ello el conocimiento de los mecanismos que controlan la función neurotrófica permitirá el diseño de nuevos tratamientos para atajar tales males.

- X 10-12 de mayo
- X Organizadores: **Walter J. Gehring** y **Emili Saló**
- X Ponentes invitados: 18
- X Participantes: 31

## Control genético del desarrollo del ojo y sus implicaciones evolutivas

The Genetic Control of Eye Development and its Evolutionary Implications

Existe una gran variedad de ojos: ojos simples formados por dos tipos celulares, una célula fotorreceptora y otra célula pigmentaria que protege a la primera del exceso de luz; ojos compuestos formados por agregación de muchos ojos simples; ojos de cámara con lente, etc. En la mayoría de ellos se ha definido la presencia de un gen situado en la cúspide de la red jerárquica de inducción de ojos, el *gen Pax6*, que, a su vez, regula a otra batería de genes reguladores también conservados, la red génica inicial de determinación de los ojos. En el *workshop* se abordaron, entre otros temas, la relación entre la catarata humana y los cristalinos gamma; la neuroprotección como estrategia para prevenir la muerte celular durante los procesos de degeneración de la retina; la identificación de genes diana en las enfermedades de la retina humana y de ratón; y el estudio del *gen Pax6* en las enfermedades retinianas humanas.

## [ biología ]

### Proteínas que controlan el crecimiento celular y participan en la formación de tumores: mTOR, TSC y PTEN

The Proteins Controlling Cell Growth and their Role in Tumour Formation: mTOR, TSC and PTEN

- X 24-26 de mayo
- X Organizadores: **Ana Carrera, George Thomas e Isabel Mérida**
- X Ponentes invitados: 22
- X Participantes: 28

La división celular constituye un proceso mediante el cual una célula duplica su información genética así como su tamaño para dar lugar a dos células hijas virtualmente idénticas. Este proceso es esencial durante el desarrollo embrionario y también durante la vida adulta para garantizar la correcta renovación tisular. Numerosos factores participan en la regulación de estos procesos: mTOR, TSC, PTEN son algunos de ellos. Su desregulación da origen a diferentes patologías entre las que cabe destacar el cáncer, aunque también han sido implicados en procesos de envejecimiento y diabetes. Los estudios recientes llevados a cabo en distintos organismos sobre las proteínas mTOR, TSC y PTEN permiten concluir que son protagonistas esenciales en la regulación del crecimiento celular y de gran importancia clínica debido sobre todo a la implicación de estas rutas en el desarrollo de diversas patologías como el cáncer.

- X 7-9 de junio
- X Organizadores: **Peter C. Doherty, Jonathan W. Yewdell y Margarita del Val**
- X Ponentes invitados: 20
- X Participantes: 33

### Inmunodominancia: la clave para entender y manipular la respuesta de linfocitos T CD8<sup>+</sup> a las infecciones virales

Immunodominance: The Key to Understanding and Manipulating CD8<sup>+</sup>T Cell Responses to Viruses

Todas las especies están sujetas a infecciones. En las especies inferiores, un porcentaje de los individuos puede sucumbir a la infección. En los animales superiores, también ocurre lo mismo en el primer encuentro entre el patógeno y el hospedador. Sin embargo, los individuos que han superado esta infección tienen una memoria inmunológica que les permite enfrentarse en condiciones más ventajosas en un potencial encuentro posterior con el patógeno. Ésta es la base de las campañas de vacunación.

El fenómeno de inmunodominancia es precisamente el conocido hecho de que, para cada virus, unas secuencias son mucho más llamativas para los linfocitos T que otras. Conocer las bases moleculares de la inmunodominancia nos puede ayudar a comprender los mecanismos básicos que subyacen a la presentación de antígenos a los linfocitos T CD8<sup>+</sup>. También igualmente importante es que estos conocimientos nos pueden permitir seleccionar y optimizar este tipo de secuencias para la preparación de vacunas más eficaces de nueva generación. Los expertos en el tema analizaron todas las etapas implicadas en el reconocimiento de proteínas virales por los linfocitos T CD8<sup>+</sup> y cómo sacar provecho con fines prácticos de estos conocimientos para el desarrollo racional de nuevas vacunas.

- X 4-6 de octubre
- X Organizadores: **Jeff L. Dangl, Paul Schulze-Lefert** y **Carmen Castresana**
- X Ponentes invitados: 21
- X Participantes: 29

## Mecanismos de resistencia de las plantas frente a la infección por microorganismos patógenos

*Disease Resistance and Related Signalling Mechanisms in Plants*

En su medio natural, las plantas coexisten con una gran variedad de microorganismos, incluyendo hongos, bacterias y virus, con capacidad para provocar enfermedades, lo que ocasiona la reducción de la producción agrícola y consecuentemente importantes pérdidas económicas. La aplicación de agentes químicos representa una práctica habitual en la agricultura actual que permite reducir las pérdidas asociadas a las enfermedades vegetales pero que conlleva efectos medioambientales adversos de los compuestos empleados. Esta situación pone de manifiesto la necesidad de continuar los trabajos de investigación dirigidos a desarrollar nuevas herramientas y métodos de control que permitan la protección de las especies vegetales frente a la infección por microorganismos patógenos. La utilización, en los últimos años, de la especie *Arabidopsis thaliana* como modelo de investigación ha generado un auténtico arsenal de datos que han ampliado, drásticamente, nuestros conocimientos acerca de los mecanismos utilizados por las plantas para detectar y responder a la presencia de patógenos, y para evitar la enfermedad vegetal.

- X 25-27 de octubre
- X Co-patrocinado por EMBO (European Molecular Biology Organization)
- X Organizadores: **Ariel Ruiz i Altaba e Isabel Guerrero**
- X Ponentes invitados: 19
- X Participantes: 31

## Mecanismos de señalización por Hedgehog-Gli

*Interpreting Hedgehog-Gli Signalling*

El gen *hedgehog* (Hh) fue identificado inicialmente como un gen clave en la segmentación del embrión de la mosca del vinagre, *Drosophila melanogaster*. Actualmente sabemos que su función es fundamental en la inducción de patrones morfogénicos y en los procesos de proliferación celular en anfibios, aves, peces y mamíferos incluyendo al ser humano. Estas proteínas son secretadas durante la formación de muchos órganos, tales como el cerebro, los huesos, la piel, las gónadas o el pulmón. Como consecuencia de su función durante el desarrollo embrionario, alteraciones en la vía de Hh son la causa de varias enfermedades humanas y malformaciones.

El conocimiento de los mecanismos de señalización por Hh permitirá avanzar en el entendimiento de cómo las células proliferan, se diferencian y sobreviven. Este conocimiento permitirá también el diseño racional de nuevas terapias para numerosas enfermedades humanas.

## Avances moleculares en la señalización del DAG

Molecular Advances in DAG Signalling

- X 15-17 de noviembre
- X Organizadores: **Marcelo G. Kazanietz, Peter J. Parker y Teresa Iglesias**
- X Ponentes invitados: 19
- X Participantes: 31

El Diacilglicerol (DAG) es lo que nosotros denominamos un «segundo mensajero intracelular». Las hormonas coordinan casi todas las actividades biológicas del organismo mediante el reconocimiento, unión y activación de receptores específicos presentes mayoritariamente en la superficie o membrana de las células. La unión de la hormona al receptor transmite señales al interior celular mediante lo que en el ámbito científico se conoce como «vías de transducción de señales» o «cascadas de señalización intracelular». Es el segundo mensajero mayoritario que se genera por ruptura de lípidos de la membrana celular en respuesta a la estimulación de los receptores por infinidad de hormonas; de ahí su importancia fisiológica. En esta reunión se trató de definir con precisión las funciones de los distintos receptores de DAG y ésteres de forbol, tanto en condiciones normales como patológicas, con el fin de poder diseñar fármacos que modulen específicamente cada uno de estos receptores.

- X 13-15 de diciembre
- X Organizadores: **Stephen C. Kowalczykowski, Stephen C. West, Juan C. Alonso y Andrés Aguilera**
- X Ponentes invitados: 22
- X Participantes: 29

## Reparación del ADN y sus relaciones con la replicación del ADN y estabilidad cromosómica

Recombinational DNA Repair and its Links with DNA Replication and Chromosome Maintenance

El genoma de los organismos no es un elemento invariable, sino que combina la estabilidad necesaria para la herencia con la flexibilidad requerida para la evolución. Tanto la estabilidad hereditaria como la flexibilidad de los genomas son posibles gracias a la recombinación homóloga, pilar básico, junto con la mutación, de la variación natural y la evolución de las especies. La recombinación del ADN constituye cualquier proceso biológico en el que dos segmentos de ADN interaccionan físicamente entre sí dando lugar a un cambio en la información de, al menos, uno de ellos.

El papel que juegan los fallos de la replicación en la iniciación de la recombinación, los mecanismos que interrelacionan la recombinación con la replicación, por un lado, y la replicación con la segregación cromosómica, por otro, fueron objeto de estudio en esta reunión.

## Revisiones de las reuniones del Centro en revistas científicas internacionales

Durante 2004 algunas reuniones celebradas en el Centro quedaron reflejadas en los artículos siguientes:

- ■ Ardavín, C., Amigorena, S. and Reis e Sousa, C. (2004). Dendritic Cells. Immunobiology and Cancer Immunotherapy. **Immunity**, Vol 20, 17-23. (Sobre la reunión *Dendritic Cells: Biology and Therapeutic Application*, celebrada en octubre de 2003).
  
- ■ Aramburu, J., Heitman, J. and Crabtree, G. R. (2004). Calcineurin: a Central Controller of Signalling in Eukariotes. **EMBO reports**, Vol 5, No 4, 343-348. (Sobre la reunión *The Calcium/Calcineurin/NFAT Pathway: Regulation and Function*, celebrada en noviembre de 2003).
  
- ■ Surrallés, J., Jackson, S. P., Jasin, M., Kastan, M. B., West, S. C., and Joenje, H. (2004). Molecular Cross-talk Among Chromosome Fragility Syndromes. **Genes & Development** 18:1359-1370. (Sobre la reunión *Molecular Cross Talk Among Chromosome Fragility Syndromes*, celebrada en febrero de 2004).
  
- ■ Yewdell, J. W., and Del Val, M. (2004). Immunodominance in TCD8<sup>+</sup> Responses to Viruses: **Cell Biology, Cellular Immunology, and Mathematical Models**. **Immunity**, Vol. 21, 149-153. (Sobre la reunión *Immunodominance: The Key to Understanding and Manipulating CD8<sup>+</sup> T Cell Responses to Viruses*, celebrada en junio de 2004).
  
- ■ Pugsley, A.P., Francetic, O., Driessen, A.J., and de Lorenzo, V. (2004). Getting Out: Protein Traffic in Prokaryotes. **Molecular Microbiology** 52 (1):3-11. (Sobre la reunión *Finding the Way Out: Protein Traffic in Bacteria*, celebrada en octubre de 2003).
  
- ■ Treisman, J. E. (2004). How to Make an Eye. **Development** 131, 3823-3827. (Sobre la reunión *The Genetic Control of Eye Development and its Evolutionary Implications*, celebrada en mayo de 2004).
  
- ■ Puertollano, R. (2004). Clathrin-Mediated Transport: Assembly Required. Workshop on Molecular Mechanisms of Vesicle Selectivity. **EMBO Reports**, vol. 5, n° 10, 942-6. (Sobre la reunión *Molecular Mechanisms of Vesicle Selectivity*, celebrada en marzo de 2004).