



VIII Premi Gemma Rosell i Romero IV Setmana de la Recerca

Facultat de Medicina, UB
8,9,i 10 de maig 2012



PROGRAMA	2
ABSTRACTS	8
TRIBUNAL	36
ORGANITZACIÓ	38

PROGRAMA

8 MAIG 2012 de 15:00 a 20:00
AULA MAGNA- FACULTAT DE MEDICINA (CAMPUS CLINIC)
UNIVERSITAT DE BARCELONA

15:00 RECEPCIÓ I RECOLLIDA DELS DOSSIERS D'ABSTRACTS

15:30 **SESSIÓ INAUGURAL VIII PREMI GEMMA ROSELL I ROMERO I IV SETMANA DE LA RECERCA**

Introducció i presentació dels membres del tribunal:

Dra. Teresa Estrach

Cap de Dermatologia de l'Hospital Clínic de Barcelona i Catedràtica de Dermatologia. UB

PARLAMENT DELS GUANYADORS D'EDICIONS ANTERIORS

16:00 **PONÈNCIES DELS CANDIDATS A PREMI**
SESSIÓ 1

1	Mariona Camps	Anticossos IgG i xoc anafilàctic en un model d'al·lèrgia alimentària en rates Brown Norway.
2	Laura Escudero	Determination whether diarrhoea-predominant IBS patients produce higher levels of immunoglobulin A than the control group (healthy volunteers) in the jejunum
3	Ansel Morell	La Gonadotropina Coriònica Humana modula la secreció d'IL-10 pels Limfòcits B
4	José Andrés Puertas	Tensioactius bacterians: productes compatibles amb el medi ambient. Recerca i caracterització.
5	Anna Torras	Optimització de biomaterials amb propietats restauradores dels teixits dentals

18:00 PAUSA I CAFE

18:30 **CIÈNCIA OBERTA AL BARRI**

Presentació:

Dra. Neus Agell

Vicedegana de Recerca de la Facultat de Medicina, UB

CONFERÈNCIA: **"Fabricació de pulmons pel transplantament: és possible?"**

Dr. Ramon Farré

Dept Ciències Fisiològiques I, Facultat de Medicina, UB

9 MAIG 2011 de 15:00 a 20:00
AULA MAGNA- FACULTAT DE MEDICINA (CAMPUS CLINIC)
UNIVERSITAT DE BARCELONA

15:00 PONÈNCIES DELS CANDIDATS A PREMI
SESSIÓ 2 Primera part

6	Marta de Castro	Genetic screening of the 1q21-23 region confirms the association between UHMK1 gene and schizophrenia spectrum psychoses in a family-based association study
7	Jordi Creus	Differential regulation mTORC1 and mTORC2 activity in Huntington's Disease striatum
8	Diana María Lopategui	Implicació del gen microglial CX3CR1 com a factor de risc de malaltia d'Alzheimer
9	Clara Suñer	The role of glycinergic neurons in the process of somatosensory stimuli

16:15 PAUSA I CAFE

16:30 PONÈNCIES DELS CANDIDATS A PREMI
SESSIÓ 2 Segona part

10	Silvia Urraca	El fruit de la passió, nou ansiolític i sedant? Efecte ansiolític i sedant de <i>Passiflora edulis flavicarpa</i> en camundongos suïssos.
11	Juan.A Ortega María Sanchís	Can exposure to chronic stress protect from negative consequences of an acute severe stressor?
12	Rosana Leiva	Síntesi de precursors de d'amines policíclics amb potencial activitat contra el virus de la grip A
13	Gisela Gabernet	Aberrant activation of DFF40/CAD endonucleasa causes distinct apoptotic nuclear phenotypes in human neuroblastoma-derived cells

18:15 PAUSA

18:30 CIÈNCIA OBERTA AL BARRI

CONFERÈNCIA: "Begudes fermentades, dieta mediterrània i malaltia cardiovascular"

Dr. Ramon Estruch

Dept Medicina, Facultat de Medicina, UB

Al finalitzar la xerrada i haurà un còctel-maridatge amb cervesa tradicional i sense alcohol ofert pel *Centro de Investigación Cerveza y Salud*

10 MAIG 2011 de 15:00 a 20:00
AULA MAGNA- FACULTAT DE MEDICINA (CAMPUS CLINIC)
UNIVERSITAT DE BARCELONA

15:30 CONFERÈNCIA: “Què és l’AECS?”

Pau Bosch

President de l’AECS (Associació d’Estudiants de Ciències de la Salut)

16:00 CONFERÈNCIA: “Pràcticas Erasmus: proyecto y experiencia”

Alejandro Martorell

Llicenciat en Biologia per la UAB i Estudiant de Màster

16:30 DESCANS

17:00 CIÈNCIA OBERTA AL BARRI

CONFERÈNCIA: “Com vam descobrir un nou fàrmac per a la leucèmia”

Dr. Joan Gil

Dept Ciències Fisiològiques II, Facultat de Medicina, UB

18:30 LLIURAMENT DE PREMIS

Presidència de la Taula i lliurament de diplomes:

Dr. Francesc Cardellach

Degà de la Facultat de Medicina, UB.

Lliurament del 3r Premi:

P. Bosch

President de l’AECS

Lliurament del 2n Premi:

Dr. J. Reig

Acadèmia de Ciències Mèdiques i de la Salut de Catalunya i Balears

Lliurament del 1r Premi:

Encarna Romero

Mare de la Gemma Rosell i Romero

19:00 CLOENDA

Entrega de l'Abstract

Nom: Mariona
Cognoms: Camps i Bossacoma
Universitat on estudies: Universitat de Barcelona

Títol de la recerca: Anticossos IgG i xoc anafilàctic en un model d'al·lèrgia alimentària en rates Brown Norway.
Autor/s: Mariona Camps i Bossacoma
Departament: Fisiologia (grup de recerca Autoimmunitat i Tolerància)
Universitat: Universitat de Barcelona
País: Espanya

Abstract (màxim 500 paraules):

Les malalties al·lèrgiques constitueixen una de les patologies cròniques i recurrents més freqüents als països desenvolupats. Existeixen pocs models animals d'al·lèrgia que permetin l'estudi de la seva fisiopatologia i tractament.

1. Objectius

Establir indicadors d'al·lèrgia en un model d'al·lèrgia alimentària. Concretament:

- Determinar la concentració d'anticossos indicatius de respostes immunitàries T_H1 i T_H2 .
- Establir la permeabilitat intestinal després d'una provocació oral mitjançant la quantificació de la concentració sèrica de β -lactoglobulina.
- Estudiar la variació de la temperatura corporal després de la provocació oral com indicador de xoc anafilàctic.

2. Material i mètodes

S'ha disposat de rates Brown Norway les quals es varen distribuir en tres grups. Un grup va rebre una immunització amb ovoalbúmina intraperitoneal i dues setmanes més tard ovoalbúmina per via oral durant tres setmanes. Un altre grup va rebre la mateixa immunització intraperitoneal però no l'administració oral. El tercer grup no va rebre ovoalbúmina.

El final de l'estudi es va realitzar una provocació oral amb ovoalbúmina i posteriorment es va



Premi de recerca per a estudiants Gemma Rosell i Romero

administrar β -lactoglobulina per mesurar la permeabilitat intestinal.

Al llarg de l'estudi i després de la provocació es varen obtenir mostres sanguínies. També es va enregistrar la temperatura corporal post-provocació.

Per determinar la concentració d'anticossos específics i β -lactoglobulina es van aplicar tècniques d'ELISA.

3. Resultats

En els dos grups immunitzats s'han desenvolupat anticossos específics IgG1, IgG2a i IgG2b. La concentració d'anticossos característics de la resposta T_H2 (IgG1 i IgG2a) va ser superior al grup que rep l'al·lergen per les dues vies. La resposta T_H1 (IgG2b) va ser inferior i similar entre els grups immunitzats.

Pel que fa a la permeabilitat intestinal, la concentració de β -lactoglobulina va augmentar als trenta minuts de la provocació i llavors va disminuir en el grup doblement immunitzat i mantenir en el grup que rep l'immunització intraperitoneal.

Els dos grups immunitzats van presentar una gran disminució de la temperatura corporal mentre que el grup de referència els valors es varen mantenir al voltant dels 36 °C.

4. Conclusions

- L'administració oral d'ovoalbúmina de forma diària i continuada durant tres setmanes i posterior a una immunització via i.p. provoca una resposta en anticossos específics d'isotips IgG1, IgG2a i IgG2b molt més elevada que la immunització única per via i.p.. Aquests increments s'observen a partir d'una setmana després de l'administració oral.
- Dels tres isotips considerats, els anticossos específics IgG2a són els més abundants en els dos grups immunitzats. L'administració oral d'ovoalbúmina de forma diària i continuada durant tres setmanes s'acompanya també d'una elevada concentració d'IgG1 específica; però la concentració d'IgG2b anti-ovoalbúmina és molt menor. En canvi, els animals que només han rebut la immunització intraperitoneal presenten concentracions d'IgG1 i IgG2b anti-ovoalbúmina similars.
- La immunització amb ovoalbúmina juntament amb hidròxid d'alumini i toxina de *Bordetella pertussis* (via i.p.), i posterior provocació oral, permet el desenvolupament d'un xoc anafilàctic després de 6 setmanes de la immunització. Aquest xoc s'evidencia amb un augment de la permeabilitat intestinal i una disminució de la temperatura corporal. L'administració oral d'ovoalbúmina no modifica el desenvolupament del xoc.

Entrega de l'Abstract

Nom: LAURA
Cognoms: ESCUDERO MONREAL
Universitat on estudies: UNIVERSITAT DE VIC

Títol de la recerca: DETERMINATION WHETHER DIARRHOEA-PREDOMINANT IBS PATIENTS PRODUCE HIGHER LEVELS OF IMMUNOGLOBULIN A THAN THE CONTROL GROUP (HEALTHY VOLUNTEERS) IN THE JEJUNUM
Autor/s: LAURA ESCUDERO MONREAL (col·laborant amb el grup d'investigació de la Dra Maria Vicario)
Departament: FISIOLOGIA I FISIOPATOLOGIA DIGESTIVA
Universitat: HOSPITAL VALL D'HEBRON DE BARCELONA
Pais: ESPANYA

Abstract (màxim 500 paraules):

OBJECTIVES

The aim of this study is to quantify the reaction of the ADAPTIVE immune response in patients with IBS and in a CONTROL group (healthy volunteers), in order to determine whether IBS patients, whose intestinal barrier is known to be dysregulated, produce higher levels of immunoglobulin A

METHODOLOGY

For the assay performed, IBS patients with prevalence of diarrhoea, and healthy volunteers are required.

Once the IBS-D patients are diagnosed, 2 visits with the doctor before the intervention are required. In the first one, the following



information is obtained: Clinical data, questionnaires to know symptoms, personal information, toxic habits, psychological stress and depression, a prick test, an allergy questionnaire, and a blood test.

Before the 2nd visit, the doctor excludes following exclusion criteria, for example: food allergy, other gastrointestinal diseases...

Both, healthy and IBS patients, are subjected to the same procedures during the 2nd visit.. Samples will be obtained: a blood extraction for laboratory test, the jejunal content (aspirate) and a jejunal mucosal biopsy (with the *Watson capsule* and controlled by X-rays).

Then, 1 $\mu\text{L}/\text{ml}$ of protease inhibitor is added to the aspirate, and the tube is centrifuged at 2000 rpm during 10 min. After that, the supernatant is aliquoted in different eppendorfs with a final volume of 500 μL . The ones assigned to determinate total protein content and IgA must be sonicated, subjected to 2 cycles of 10 seconds at ultrasounds with the Ultrasonic Homogenisor (waiting 10 seconds between both cycles). Next, 50 μL are addressed for the determination of proteins, and the rest 450 μL , will be aliquoted for the determination of IgA.

Then, the ELISA-Sandwich technique is used for the detection of IgA in serum.

The colorimetric reaction catalyzed by the peroxidase labeled conjugate, produces a blue product, which turns yellow when the reaction is terminated by addition of dilute sulphuric acid. The absorbance of the yellow product at 450 nm is proportional to the amount of IgA analyte present in the sample and a four-parameter standard curve can be generated.



After factoring sample dilutions the IgA concentration in the original sample is finally calculated.

RESULTS

The concentration values of IgA are expressed in ng of IgA for each ml of intestinal fluid, and in ng of IgA each ng of proteins quantified in the same aspirate.

In order to compare the results obtained between healthy and IBS, different statistical parameters are calculated using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS).

CONCLUSIONS

*When the samples were subjected to ultrasound the signal was higher.

*As this study was performed at the beginning, the little amount of data used could be the cause of obtaining no significant differences between Healthy volunteers and IBS patients, as it is shown with a normality test.

*It would be necessary to repeat the statistical analysis after increasing the data.

PERSONAL CONTRIBUTION

Only the doctor could perform the biological sample collection procedure, but under the supervision of one of the members of the research group I performed the following steps related with the processing of the samples, ELISAs, and the statistical analysis.

Entrega de l'Abstract

Nom: Anselm
Cognoms: Morell García
Universitat on estudies: Universitat Pompeu Fabra

Títol de la recerca: La Gonadotropina Coriònica Humana modula la secreció d'IL-10 pels Limfòcits B
Autor/s: Anselm Morell García, Luise Rolle, Damián Muzzio, Ana Claudia Zenclussen, Federico Jensen
Departament: Experimentelle Gynäkologie und Geburtshilfe
Universitat: Otto-von-Guericke Universität (Magdeburg)
País: Alemanya

Abstract (màxim 500 paraules):

Introducció i objectius: l'embaràs representa un paradigma no resolt de la immunologia, atès que el sistema immunològic de la mare gestant deu "tolerar" els aloantígens fetals. Per altra banda, la Gonadotropina Coriònica Humana (hCG), secretada pel teixit trofoblàstic, és la principal hormona durant la gestació. Tanmateix baixos nivells d'hCG en sang s'han relacionat amb avortaments recurrents.

Els limfòcits B han estat clàssicament considerats com cèl·lules efectores del sistema immunitari. No obstant, recentment s'ha descrit una sub-població de cèl·lules B, els limfòcits B reguladors (Bregs), la principal característica dels quals és la producció d'Interleuquina 10 (IL-10). El nostre laboratori ha demostrat prèviament que les Bregs tenen un rol fonamental en la adquisició de la tolerància immunològica a l'embaràs mitjançant la producció d'IL-10.

Llavors, l'objectiu del present treball fou analitzar la influència de la



hCG en la producció d'IL-10 per part dels limfòcits B.

Metodologia: Es van aïllar cèl·lules B totals a partir de mostres sanguínies de dones no embarçades mitjançant un kit de selecció negativa. Així com es va analitzar la presència del receptor d'hCG en cèl·lules B per citometria de flux, immunofluorescència i Western Blot.

Per altra banda, cèl·lules B aïllades s'estimularen, *in vitro*, amb diferents dosis d'hCG recombinant humana (representatives de les concentracions fisiològiques durant l'embaràs) amb o sense co-estimulació amb CD40L i CpG (similar a la estimulació antigènica) durant 48 h. Posteriorment es va analitzar la producció d'IL-10 per citometria de flux. En altra sèrie d'experiments, cèl·lules B es van estimular amb sobrenadant d'una línia cel·lular de coriocarcinoma humà (JEG-3) que es sap produeix elevades quantitats d'hCG. Com a control es van fer servir sobrenadants de cèl·lules JEG-3 prèviament tractades amb RNA d'interferència per hCG, en les quals es va aconseguir una reducció del 70% en la producció de l'hormona.

Resultats: Hem demostrat amb aquest treball una alta expressió del receptor d'hCG (~95%) en cèl·lules B totals (CD19+) així com en cèl·lules B reguladores.

Cèl·lules B tractades *in vitro* amb dosis fisiològiques d'hCG incrementen significativament la producció d'IL-10 respecte al control. Aquest increment fou encara major en presència d'un estímul antigènic.

Cèl·lules B cultivades en presència de sobrenadant de la línia cel·lular JEG-3 augmenten significativament la producció d'IL-10. No obstant, quan es cultivava amb sobrenadants de JEG-3 tractada amb el RNA d'interferència per hCG, aquest efecte no es va observar.

Conclusió: La hormona hCG estimula la producció d'IL-10 en



Premi de recerca per a estudiants Gemma Rosell i Romero

limfòcits B. Aquest efecte és encara major quan un estímul antigènic es troba present. Així doncs, els limfòcits B podrien formar part del programa de tolerància immunològica envers el teixit fetal durant l'embaràs.

Contribució personal al projecte: He portat a terme la realització dels experiments a nivell pràctic i el seu posterior anàlisi, sempre amb la supervisió del Dr. Jensen i el consell de L. Rolle. També he participat activament del disseny dels experiments i de la obtenció de les mostres.



Entrega de l'Abstract

Nom: José Andrés
Cognoms: Puertas González
Universitat on estudies: Universitat de Barcelona

Títol de la recerca: Tensioactius bacterians: productes compatibles amb el medi ambient. Recerca i caracterització.
Autor/s: J. Andrés Puertas González
Departament: Microbiologia i Parasitologia Sanitàries
Universitat: Universitat de Barcelona. Facultat de Farmàcia
País: Espanya

Abstract (màxim 500 paraules):

Els biotensioactius (BT) es caracteritzen per ser fàcilment biodegradables i presentar una baixa toxicitat. Degut a les seves propietats, cada cop hi ha més interès en considerar l'ús de BT com a alternativa a compostos obtinguts per síntesi química. L'objectiu d'aquest treball és trobar algun bacteri productor de biotensioactius, caracteritzar-los i estudiar les seves propietats fisicoquímiques i biològiques. La caracterització i estudi de les possibles aplicacions seran el tema de la tesi doctoral que començaré l'any vinent.

En aquest estudi s'ha treballat amb mostres de sòl de diferents localitzacions: mostres contaminades per hidrocarburs (El Prat de Llobregat), i mostres d'ambients singulars (illes Açores, sòls sufurosos (Hakone, Japó) i illa de Comino (Malta). Pròximament s'analitzarà una mostra de Isla Mujeres (Mèxic)).

Per a realitzar l'aïllament i selecció dels microorganismes productors de biotensioactius, 10g de mostra s'inoculen a 400mL de medi mínim amb una barreja de 3 fonts de carboni (glucosa, glicerol i C₁₂) i s'incuben a 30°C, 120 rpm durant una setmana. 10mL d'aquest cultiu s'inoculen en 400mL de medi mínim i s'incuba de nou. Aquest procés es repeteix fins a completar un mes d'incubació. S'aïllen les soques en TSA fins a obtenir cultius purs.

Els aïllats es fan créixer en un medi mínim amb glucosa, glicerol o C₁₂, a 30°C i 120rpm fins a creixement. Transcorregut el temps, el cultiu es centrifuga (8000rpm, 15', 4°C). El pellet es recupera per quantificar la biomassa pel mètode del pes sec i el contingut de proteïna (Lowry). Amb el sobrenedant es fa una extracció orgànica amb acetat d'etil/metanol (8:1). L'extracte es porta a residu sec i es quantifica la producció.



Premi de recerca per a estudiants Gemma Rosell i Romero

La mesura de la tensió superficial (γ_{TS}) es fa directament amb el sobrenedant (6mL) i amb els extractes orgànics dissolts en 6mL d'aigua destil·lada mitjançant el mètode de l'anell De Nöuy. Per a la mesura de la tensió interfacial (γ_{TI}) s'addiciona kerosé (1:1) i es mesura amb el mateix mètode. Els extractes s'analitzen mitjançant Cromatografia en Capa Fina (TLC) amb la fase mòbil $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH}:\text{NH}_4\text{ 5M}$ (65:30:5) i es revelen amb ninhidrina, Molish i atmosfera de iode, per a fer una caracterització inicial de la composició de l'extracte.

S'han estudiat un total de 52 aïllats. 31 extractes (el 59%) presenten $\gamma_{TS} < 40\text{mN/m}$ i $\gamma_{TI} < 10\text{mN/m}$ que són els valors en què es considera que un bacteri és productor de biotensioactiu. Els productors de BT més eficients (com ara el rhamnolípids de *Pseudomonas* sp. o la surfactina de *Bacillus subtilis*), els seus sobrenedants ja presenten valors positius de γ_{TS} i γ_{TI} . En el meu cas, tan sols 2 sobrenedants (el 3%) estan per sota d'aquests valors i es consideren positius. Destacar que una de les soques amb resultats positius també es productora d'exopolisacàrid. La dualitat d'aquest bacteri serà estudiada en la meua tesi doctoral.

Tots els resultats descrits anteriorment han estat obtinguts per mi mateix. Els protocols em van ser facilitats pel doctorand César Burgos Díaz, i jo vaig optimitzar-los per a les meves condicions de treball.

Entrega de l'Abstract

Nom: Anna
Cognoms: Torras Galán
Universitat on estudies: UAB

Títol de la recerca: Optimització de biomaterials amb propietats restauradores dels teixits dentals
Autor/s: Anna Torras Galán
Departament: GTS
Universitat: UAB
País: Barcelona

Abstract (màxim 500 paraules): Les causes que provoquen la necessitat d'un tractament dental són diverses, és necessari tenir un correcte diagnòstic per aconseguir un tractament eficaç. Per aquesta raó és de gran importància la investigació en els materials relacionats amb la salut dental. En aquest sentit, els processos de desmineralització dental són molt freqüents, especialment per que condueixen a malalties com les càries.

En els teixits dentals, la presència de matèria orgànica és en forma de proteïnes específiques. En el meu treball ha volgut considerar aquesta contribució i per això s'han realitzat la preparació de cultius cel·lulars que proporcionin aquesta matèria orgànica com a model dels teixits dentals per tal d'optimitzar nous materials dentals per tal de prevenir la formació de la càries i fomentar estudis de nous mètodes analítics del teixit mineral.



Entrega de l'Abstract

Nom: Jordi
Cognoms: Creus Muncunill
Universitat on estudies: Universitat de Barcelona

Títol de la recerca: Differential regulation mTORC1 and mTORC2 activity in Huntington's Disease striatum
Autor/s: Jordi Creus, Laura Rué, Joan Romaní, Jordi Alberch, Cristina Malagelada i Esther Pérez-Navarro.
Departament: Departament de Biologia Cel·lular, Immunologia i Neurociències, Facultat de Medicina.
Universitat: Universitat de Barcelona
País: Espanya

Abstract (màxim 500 paraules):

Introduction and aims

Huntington's disease (HD) is a hereditary neurodegenerative disease caused by a CAG repeat expansion in exon-1 of the HD gene resulting in a long polyglutamine tract in the N-terminus of the huntingtin protein. This altered protein (mhtt) mainly affects striatal projection neurons but the exact altered molecular mechanisms have not been elucidated yet.

mTOR is a 289 kDa serine/threonine kinase, which is an energetic imbalance sensor and forms the catalytic core of two complexes, the mTOR complex 1 (mTORC1) and 2 (mTORC2). The difference between these complexes is the regulatory accessory protein that mTOR binds, raptor or rictor, respectively. Two mechanisms regulated by mTOR, autophagy and the Akt-survival pathway are altered in HD. So, our aim was to analyze whether these changes were dependent on altered mTOR activity.

Methods

For this study we used the HD mouse model R6/1 expressing N-terminal exon-1 huntingtin with 115 CAG repeats. By Western blot we studied protein levels of total and different phosphorylated forms of mTOR, mTOR substrates, and the two different partners of mTOR, in striatum of R6/1 mice at different stages of disease progression. In addition, we analyzed the intracellular localization of mTOR, and its two phosphorylated forms by immunohistochemistry.

Results

mTOR protein levels were not altered at any of the ages analyzed. In contrast, phospho(Ser2448)mTOR and phospho(Ser2481)mTOR protein levels were increased from 12 weeks of age until the last stage analyzed. In order to determine whether increased mTOR phosphorylation could result in increased activity, we analyzed phospho(Ser757) ULK1/2 as a mTORC1 substrate regulating autophagy. Phospho Ulk1/2 protein levels were not altered in R6/1 mouse striatum at any of the ages analyzed. Moreover rictor, but not raptor, protein levels were increased in the striatum of HD mice at all ages analyzed, and in the putamen of HD patients. Since mTOR has been previously shown to co-localize with mhtt aggregates,



Premi de recerca per a estudiants Gemma Rosell i Romero

we analyzed whether this also happens for phospho-mTOR by immunohistochemistry. Similar intracellular distribution was detected between wild-type and in the R6/1 mice striatum with no colocalization of phospho mTOR with nuclear mhtt aggregates.

Discussion

Our results showing increased phosphorylated forms of mTOR in the striatum of R6/1 mouse at all the ages analyzed, suggested an overactivation of the mTOR pathway. However, the study of mTORC1 and mTORC2 substrates revealed no changes in phospho(Ser757) ULK1/2 protein levels whereas previous results from our group showed increased levels of phospho(Ser473)Akt levels. These results thus show a possible specific up-regulation of the mTORC2 activity in the R6/1 mouse model of HD, which could be in part due to increased levels of rictor.

The next step of our study is to determinate whether rictor increased levels are accounting for mTORC2 over-activation. To this aim we will analyze mTOR interaction with rictor and raptor by immunoprecipitation and their intracellular localization by immunohistochemistry.

Contribució personal

He realitzat els western blots i les immunohistoquímiques que ens han permès obtenir els resultats. He participat en la recerca bibliogràfica i en la discussió de resultats. Projecte realitzat en 3 mesos.

Entrega de l'Abstract

Nom: MARTA
Cognoms: DE CASTRO I CATALÀ
Universitat on estudies: UNIVERSITAT DE BARCELONA

Títol de la recerca: Genetic screening of the 1q21-23 region confirms the association between UHMK1 gene and schizophrenia spectrum psychoses in a family-based association study.
Autor/s: M. de Castro, M. Fatjó-Vilas, B. Arias, S. Miret, MJ. Muñoz, MJ. Cuesta, V. Peralta, L. Fañanás, A. Rosa.
Departament: DEPARTAMENT DE BIOLOGIA ANIMAL, UNITAT D'ANTROPOLOGIA
Universitat: UNIVERSITAT DE BARCELONA
País: ESPANYA

Abstract (màxim 500 paraules):

INTRODUCTION

Schizophrenia (SZ) is a chronic, severe and disabling brain disorder estimated to affect 1% of the population worldwide. Family, twin and adoption studies indicate that SZ has an important genetic component, although the mode of inheritance is complex. This complexity is not only obvious from its non-mendelian inheritance but it is also because the illness is clinically heterogeneous and has no single-pathognomonic phenotype or biological characteristic.

Linkage studies have implicated a number of genomic regions potentially involved in disease susceptibility, including 1q21-23 (e.g. Brzustowicz et al. 2000, 2002 and 2004). Several association studies have also reported associations with candidate genes positioned in this region (Puri et al. 2007, Kremeyer et al. 2008, Prasad et al. 2009).

In a previous original association study by our team (Rosa et al. 2002) we analyzed 6 microsatellites in the 1q21-q22 region in a sample of 80 families with psychosis. Our findings pointed out a positive allelic association with marker D1S1679 which lies between two candidate genes for schizophrenia UHMK1 and CAPON.

The aim of our study was to thoroughly explore for disease-associated SNPs along the candidate region described in our previous work (chromosome 1 region 1q21-23) with a larger sample of families.

METHODOLOGY

Participants:

The sample comprised 615 individuals of Caucasian origin from 183 nuclear Spanish families affected by schizophrenia spectrum disorders (DSM-IV criteria) (parents-proband trios and parents-



proband healthy sib quadruplets).

Method:

We genotyped 25 Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) in the 1q21-23 region in chromosome 1. The markers span together approximately 940 kb and harbour four candidate genes for schizophrenia: CAPON, EAT, UHMK1 and RGS4. The genetic markers were genotyped using the Sequenom iPLEX MassARRAY® technology following standard protocols.

The Transmission Disequilibrium Test (TDT) for single markers was carried out as implemented in the SNPator program (Morcillo-Suárez et al. 2008) and was used to study preferential transmission of alleles from parents to the affected offspring.

RESULTS

In a first approach, the broad definition of cases including all the categorical DSM-IV schizophrenia spectrum disorders was used. When we examined the transmission of the alleles from the parents to the affected offspring, we found a significant association for rs6694863 ($p=0.0280$), within the UHMK1 gene. No preferential transmission was found for the other markers analyzed.

In view of the psychopathological heterogeneity of schizophrenia we also used a narrow categorical definition of the phenotype of cases (DSM-IV schizophrenia or schizoaffective disorder). The TDT analysis still showed the previously reported association.

DISCUSSION

Our results suggest a positive association between schizophrenia and the SNP rs6694863 in the gene UHMK1. The UHMK1 gene encodes a serine/threonine protein kinase that is highly expressed in regions of the brain implicated in psychoses such as the amygdala (Bieche et al. 2003). Different previous association studies have also reported an association between UHMK1 gene and schizophrenia (Puri et al. 2007, 2008).

We are currently working in the haplotypic analysis of the markers. Haplotype-based methods offer a powerful approach to disease gene mapping, complementary and more efficient, than separate analyses of individual markers (Gabriel et al. 2002).

Additionally, further analysis will be done to explore possible associations with more specific intermediate phenotypes or endophenotypes of the disease. Its use in complex disorders such as psychosis has been suggested as a powerful tool with recent interesting results (Gottesman and Gould, 2003).

Acknowledgements: We thank patients, families and staff from the hospitals Virgen del Camino, Santa Maria de Lleida and Benito Menni (UCA) for their kind collaboration. This study was supported by the SAF2008-05674-C03-02 and 2009SGR827. Some of the authors are members of the CIBERSAM.

AUTHORSHIP

The author has contributed to the design and selection of the markers included in this study. She has conducted all the analyses of the data and is involved in the writing of the paper.



Entrega de l'Abstract

Nom: Diana Maria
Cognoms: Lopategui Minaya
Universitat on estudies: Universitat de Barcelona

Títol de la recerca: Implicació del gen microglial CX3CR1 com a factor de risc de malaltia d'Alzheimer
Autor/s: Diana M. Lopategui, Alan López-López, Jose M Vidal-Taboada, Nicole Mahy
Departament: Ciències Fisiològiques 1, Unitat de Bioquímica, IDIBAPS, CIBERNED
Universitat: Universitat de Barcelona
País: Espanya



Premi de recerca per a estudiants Gemma Rosell i Romero

Abstract:

Objectius

L'estudi pretén establir si variants del gen CX3CR1 poden ser un factor de risc de la malaltia d'Alzheimer (AD). Aquesta hipòtesi es fonamenta en la teoria que un dels mecanismes causants de l'Alzheimer es la neuroinflamació. Una de les proteïnes implicades codifica pel gen CX3CR1 (receptor de la quimiocina fractalquina) que s'expressa en la microglia, les cèl·lules immunològiques del sistema nerviós central. El gen té dues variants, V249I i T280M, que són factors de risc enfront d'altres malalties inflamatòries, especialment la malaltia de Cröhn.

Metodologia

En el disseny de l'experiment es va determinar el tamany mostral necessari en almenys 566 controls i 282 casos de AD per detectar una associació de la malaltia amb un genotip determinat amb un odds ratio (OR) $\geq 2,0$. Es van obtenir 587 mostres (566 controls i 8 AD) en forma d'ADN purificat del Banc Nacional d'ADN (BNADN), i 261 mostres de cerebel provinents del Banc de Teixits Neurològics de la UB (BTN-UB). La purificació de l'ADN dels cerebels es va realitzar aplicant un mètode propi del nostre Grup basat en la homogenització fisicoquímica del teixit i l'aïllament de l'ADN en columnes d'afinitat de sílica.

El control de qualitat de l'ADN es va assegurar mitjançant electroforesi en gel d'agarosa i quantificació amb Nanodrop. Per genotipar les mostres es va emprar el mètode KASPar consistent en l'amplificació específica dels al·lels per PCR amb l'ús de dos oligonucleòtids especials. Cada oligonucleòtid consta d'una part específica per l'al·lel a detectar i una part al 5' que permet unir un primer específic marcat fluorescentment. La detecció de la fluorescència en el producte de PCR determina l'al·lel. El genotipat es va realitzar en plaques de PCR de 96 pouets i es va llegir amb un lector òptic. Segons la fluorescència detectada s'identifiquen els al·lels de cada mostra i si es troben en homozigosi o heterozigosi.

Resultats

L'ADN obtingut de les 261 mostres de cerebel presenta una alta qualitat (nanodrop: 260/280 nm $> 1,8$) i alt pes molecular (>10 kb en gel d'agarosa). Totes les mostres s'han genotipat 1696 per les variants V249I i T280M. El 96,3% dels genotips s'han identificat inequívocament en una primera ronda i el 3,7% en una segona, demostrant un bon domini i alta fiabilitat de la manipulació realitzada.

L'anàlisi estadístic preliminar utilitzant regressions logístiques (SNPassoc) indica que ni la variant V249I ni la variant T280M són factors de risc independentment, però els individus homozigots per 249I i heterozigots, o homozigots, per 280M tenen un risc incrementat (OR=14; 95%IC[1,51-130]; $p=0,012$) de patir malaltia d'Alzheimer.

Conclusions:

En base als resultats obtinguts proposem les variants V249I i T280M com possibles factors de risc genètic per la malaltia d'Alzheimer. És necessari ampliar el tamany mostral de l'estudi per confirmar l'associació observada.

Agraïments: al BTN-UB i al BNADN. Finançat per CIBERNED

Participació: La candidata ha estat responsable de l'aïllament de l'ADN de les mostres i el genotipat KASPar, i ha participat en tots els altres aspectes de l'estudi. L'estudi es troba en procés de preparació per Neurobiology of Disease, i serà presentat a la FENS.

Entrega de l'Abstract

Nom: Clara
Cognoms: Suñer Navarro
Universitat on estudies: Universitat de Barcelona

Títol de la recerca: The role of glycinergic neurons in the process of somatosensory stimuli
Autor/s: Clara Suñer, Edmund Foster
Departament: Institut of Pharmacology and Toxicology, Neuropharmacology Research Section
Universitat: University of Zurich, UZH
País: Switzerland

THE ROLE OF GLYCINERGIC NEURONS IN THE PROCESS OF SOMATOSENSORY STIMULI

AIM

Test the role of glycinergic inhibitory neurons of the spinal cord in the process of somatosensory stimuli by checking the behavioural and histological changes in animals where these cells have been specifically killed.

MATERIALS AND METHODS

Viral mediated ablation of glycinergic neurons

Adult male BAC transgenic mice expressing eGFP, Cre recombinase and LacZ under the control of the GlyT2 promoter were injected with the viral vector pAAV.dflox.DTA.



The vector contained the Diphtheria Toxin A (DTA) reading frame inverted between two heterotypic loxP sites. Thus, viral transgene expression could only occur in Cre recombinase-expressing cells. After expressing DTA, the synthesis of new proteins is inhibited and therefore glycinergic neurons die.

Behavioural studies

Mice behaviour was studied the three days after the injection, assessing if they developed mechanical sensitivity or thermal hyperalgesia. The procedure consisted in measuring the pressure needed to induce a flexor response and the paw withdrawal latencies on exposure to a defined radiant heat stimulus.

Immunohistochemical studies

The fourth day after the intervention, animals were euthanized and we proceeded with the immunohistochemical study of their spinal cords.

Primary antibodies used were anti-Pax2, anti-GFAP and anti-IBA1. The analysis of sections stained with Pax2 and also of the eGFP fluorescence was used to quantify the loss of glycinergic neurons.

The inflammatory process caused by the intervention was quantified with the signal obtained with antibodies against GFAP and Iba1.

Results obtained with Cre positive mice were compared to ones of their wild type littermates.



RESULTS

We report the firsts results obtained after designing the procedure. Although we started with 11 animals, 3 of them had to be excluded of the study and therefore the following results are from 8 adult male BAC transgenic mice, 6 Cre positive and 2 wild type.

Viral mediated ablation of glycinergic neurons

The observation of eGFP expression in both animal groups confirmed that viral injections had efficiently and selectively killed glycinergic neurons.

Behavioural studies

Mice expressing Cre recombinase showed a reduction in paw withdrawal threshold after mechanical stimulation. Regarding the response to thermal stimuli, Cre+ animals had lower withdrawal latency than wild type, although the effect did not appear immediately.

Immunohistochemical studies

We observed an extensive loss of inhibitory neurons in Cre+ animals. When we quantified the inflammatory process, we detected more damage and inflammation in the injection side of Cre+ animals.



CONCLUSIONS

- Virus mediated ablation of glycinergic neurons works.
- After the loss of glycinergic neurons, the threshold for the paw withdrawal after mechanical or thermal stimuli shows a decreasing pattern.
- The inflammatory process after the injection is bigger in Cre+ animals.
- Further investigation needs to be made: the observed behaviour is caused by the loss of glycinergic neurons or by the inflammatory process?

***Personal contribution to the project**

My work consisted mainly in the immunohistochemistry procedures and the data analysis. Although I was not responsible for them, I also attended to several surgeries (virus injection or animal euthanasia and spinal cord harvest) and behaviour studies.

Entrega de l'Abstract

Nom: Silvia
Cognoms: Urraca Camps
Universitat on estudies: Universitat de Barcelona- Hospital Clínic

Títol de la recerca: El fruit de la passió, nou ansiolític i sedant? Efecte ansiolític i sedant de <i>Passiflora edulis flavicarpa</i> en camundongos suïssos.
Autor/s: Sílvia Urraca Camps, professora Elaine Gavioli
Departament: Biofísica i farmacologia
Universitat: Universitat Federal de Rio Garnde Do Norte (UFRN)
País: Brasil

És conegut que certes plantes tenen activitat sobre el sistema nerviós central. El maracujá (fruit de la passió), planta del gènere *Passiflora edulis*, és popularment utilitzat a Brasil pel tractament de l'ansietat, l'insomni, l'asma, a més de ser utilitzat com a analgèsic.

Objectiu: Investigar l'efecte de l'extracte aquós de fulla de *Passiflora edulis flavicarpa* sobre el comportament de ratolins camundongos, amb l'objectiu de conèixer la seva activitat neurofarmacològica sobre l'ansietat i la sedació.

Metodologia: En els estudis realitzats, s'usaren ratolins comundongos suïssos femelles de pes entre 30 i 35g.

Estudi de l'activitat ansiolítica: Es treballà sobre els grups A (control), B, C de 12, 9 i 15 comundongos respectivament. S'administrà oralment solució salina en el grup control, extracte aquós de *P. Edulis flavicarpa* 300mg/kg al grup B, i extracte aquós de *P. Edulis flavicarpa* 1000mg/kg al grup C. Seguidament es realitzà el test de natació forçada i es mesurà el temps d'immobilitat (els fàrmacs ansiolítics en provoquen una disminució).

Estudi de l'activitat hipno-sedativa: Es treballà sobre els grups D (control) i E, de 12 i 13 comundongos respectivament. S'administrà via intraperitoneal solució salina al D i extracte aquós de *P. edulis* 1000mg/kg al E. Seguidament es realitzà el test de son induïda per diazepam i es mesurà el temps de latència (temps que tarda en adormir-se l'individu després d'administrar diazepam) i la duració del son.

Resultats: En el test de natació forçada (activitat ansiolítica) no s'han observat diferències estadísticament significatives del temps d'immobilitat (p-valor=0,9210) entre el grup A i B, essent la diferència entre el grup A i el C amb certa tendència a la significació (p-valor=0,0732).

En el test de son induïda amb diazepam (activitat hipno-sedativa) s'observa una clara diferència (p -valor=0,0044) entre el temps de latència dels grups D i E, essent estadísticament superior en el grup tractat amb extracte a dosi 1000mg/kg. No s'observen diferències significatives en la duració del son (p -valor=0,3299).

Conclusions: L'extracte aquós de *P. Edulis flavicarpa* 1000mg/kg mostra certa tendència estadística a produir canvis sobre el comportament en el test de natació forçada. A més, el test de son induïda per diazepam mostra que l'extracte a mateixa dosi augmenta significativament el temps de latència, sense que modifiqui la duració del son.

Aquests resultats indiquen certa tendència de l'extracte a actuar com a fàrmac ansiolític sense activitat hipnòtico-sedativa, el que el diferenciaria de fàrmacs ansiolítics utilitzats en l'actualitat que donen somnolència com a efecte advers.

Es requereixen nous estudis experimentals per demostrar tal tendència, que seria possiblement objectivable, segons dades de la literatura, utilitzant una mostra més ampla i/o extracte alcohol·lic.

L'estudi fou realitzat l'agost de 2011 dins del programa d'intercanvi de IFMSA. El meu treball consistí en revisar la literatura i realitzar la totalitat de l'estudi, essent recolzada per la professora Gavioli. Se m'ensenyà com treballar amb ratolins de laboratori: la presa de l'animal, la seva cura a l'estabulari, així com l'administració de fàrmacs via oral i intraperitoneal i la realització dels tests. Els resultats foren exposats oralment dins de l'UFRN.

Entrega de l'Abstract

Nom: Juan Antonio/ Maria
Cognoms: Ortega Sánchez/ Sanchís Ollé
Universitat on estudies: Universitat Autònoma de Barcelona (UAB)

Títol de la recerca: Can exposure to chronic stress protects from negative consequences of an acute severe stressor?
Autor/s: Juan Antonio Ortega Sánchez, Maria Sanchís Ollé i Antonio Armario García
Departament: Unitat de Fisiologia Animal
Universitat: Universitat Autònoma de Barcelona (UAB)
País: Espanya

Abstract (màxim 500 paraules):

Rationale: Acute exposure to severe stressors resulted in major physiological and behavioral changes. Upon repeated exposure to the same (homotypic) stressor, some of the negative consequences are reduced, suggesting adaptation to this particular situation. This adaptation appears to be specific for the homotypic stressors as exposure to a novel (heterotypic) stressor resulted in normal or enhanced response. When chronically exposed to different types of unpredictable stressful situations (CUS), it is assumed that such exposure can exacerbate most of the negative consequences of an acute stressor, leading to physio- and psycho-pathological consequences. However, there is some evidence that chronic stress could protect from some of the negative consequences of an acute exposure to heterotypic stressors.

Objectives: To demonstrate the prior exposure to CUS may protect from some of the negative consequences of an acute exposure to a novel, severe, stressor such as immobilization (IMO). For comparison, the protection offered by repeated exposure to IMO was also studied.

Methods: Adult male SD rats were assigned to different stress procedure during the first part of the experiment (day 1 to 9): control group, that remained unstressed; chIMO group, rats daily exposed to 1 h of IMO; CUS, animals exposed to different conditions of duration and type of stressors (forced swim, restraint, foot-shock). On day 10, animals from the 3 groups were exposed to 1 hour of IMO, whereas an additional control group remained unstressed. On the following day, different behaviors were evaluated in all animals, including activity in novel environments and the consumption of sweets solutions (saccharine), which evaluated reward mechanisms.

Results: Prior repeated exposure to IMO reduced the active attempt to escape from the board caused by the acute IMO, whereas prior exposure to CUS did not reduce such behavior. These data indicate that animals perfectly identify the stressor and that prior CUS did not cause helpless behavior. Chronic exposure to IMO reduced the hormonal (ACTH) response to the acute stressor, demonstrating adaptation of the hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis. Interestingly, CUS rats



Premi de recerca per a estudiants Gemma Rosell i Romero

also showed a reduced ACTH response restricted to the post-IMO period, suggesting some degree of protection by prior CUS. A similar protective pattern of prior exposure to chronic IMO or CUS was observed regarding acute IMO-induced anhedonia. In contrast, chronic IMO only slightly protected from the hypo-activity in a novel environment caused by an acute IMO, whereas CUS was without effect.

Discussion: Our data confirm that repeated exposure to a particular stressor reduced some of the physiological and behavioral consequences of an acute exposure to the same stressor (adaptation) and that a prior history of CUS offers partial protection from some of the negative consequences of a novel acute stressor. Therefore, a prior history of chronic stress can offer resilience regarding unknown severe stressors, in contrast to the most accepted view that prior CUS enhances vulnerability to stress. It is possible that completely different consequences of CUS could be observed depending on the particular resilience/vulnerability of the population under study.

Entrega de l'Abstract

Nom: Rosana
Cognoms: Leiva Martinez
Universitat on estudies: Universitat de Barcelona

Títol de la recerca: Síntesi de precursors de d'amines policíclics amb potencial activitat contra el virus de la grip A
Autor/s: Rosana Leiva Martinez
Departament: Departament de Farmacologia i Química Terapèutica. Unitat de Química Farmacèutica
Universitat: Universitat de Barcelona
País: Espanya

Abstract (màxim 500 paraules):

ANTECEDENTS

El tractament de la grip és fonamentalment simptomàtic, encara que a vegades estan indicats els antivirals en pacients d'alt risc. Un dels principals grups d'antivirals són els bloquejadors del canal M2 (amantadina, rimantidina), que impedeixen el pas de protons a través d'aquest, fet essencial per la replicació viral.

Una de les mutacions més habituals en aquesta proteïna dona lloc al mutant V27A. Aquest canvi comporta un eixamplament de la llum del canal, cosa que impedeix el bloqueig total d'aquest explicant així el fracàs terapèutic d'aquests fàrmacs.

Així, el nostre grup es dedica al disseny i a la síntesi d'anàlegs més voluminosos d'amantadina que omplin i bloquegen el canal M2 de V27A. Els últims compostos sintetitzats són derivats pirrolidíns que contenen un anell de bisnoradamantà amb diferents grups substituents. S'ha observat que el canvi de dos hidrògens del cicle per metils, cosa que fa augmentar la mida, incrementa significativament l'activitat enfront V27A fins a arribar a una activitat d'importància farmacològica.



OBJECTIUS

En aquest escenari i seguint aquesta línia de recerca, a l'inici del present treball se'm va marcar com a objectiu començar la ruta sintètica dels anàlegs pirrolidínics amb més llargada de cadena lateral per verificar així la relació entre aquest paràmetre i l'activitat enfront la soca mutant V27A.

Se'm va proposar, doncs, sintetitzar les cetones precursors de les guanidines anàlogues amb dos etils i amb un grup propelà sobre l'anell de bisnoradamantà durant el mes de la meua estada al laboratori. Tot això supervisat i tutelat pel Dr. Santiago Vázquez i amb l'ajuda del doctorand Matias Rey, encara que amb bastant llibertat, ja que ja havia realitzat un mes d'estada al laboratori l'estiu anterior.

METODOLOGIA

Tots els compostos sintetitzats s'analitzen mitjançant un espectre de ^1H -RMN, en un espectrofotòmetre Varian Gemini-300 (300 MHz). Els espectres de ^{13}C -RMN han estat registrats en un Varian Gemini-300 (75,4 MHz).

Els anàlisis elementals s'han realitzat en un analitzador Carlo Erba model 1106.

Els EM amb introducció directa de la mostra s'han realitzat amb un espectròmetre de masses Hewlett-Packard 5988A.

RESULTATS

Per a l'obtenció d'ambdues dicetones es segueix la mateixa ruta sintètica partint dels dos corresponents derivats α -dicarbonílics.

La condensació del compost α -dicarbonílic amb acetondicarboxilat de dimetil en medi bàsic inicia la reacció de Weiss que segueix amb una sèrie de reaccions aldòliques, deshidratacions i reaccions de Michael per a l'obtenció del dienol-tetraèster. Aquest pateix una hidròlisi àcida seguida d'una descarboxilació donant la dicetona (rendiments del 62% pel compost dietil i 12% pel del grup propelà).

Vaig seguir la ruta sintètica amb la dicetona dels etils tractant-la amb hidrazina per a la formació de la hidrazona corresponent (86% de rendiment).

CONCLUSIONS

S'ha pogut arribar a complir els objectius, ja que s'han obtingut les dues dicetones i, fins i tot, realitzar un pas més de la ruta sintètica d'un dels dos casos.

Actualment el grup està en la darrera etapa de la síntesi d'aquests compostos. Quan es completi, s'enviaran els compostos finals a un grup de col·laboració per ser avaluada la seva activitat farmacològica.

Entrega de l'Abstract

Nom: Gisela
Cognoms: Gabernet Garriga
Universitat on estudies: Universitat Autònoma de Barcelona (UAB)
Títol de la recerca: Aberrant activation of DFF40/CAD endonuclease causes distinct apoptotic nuclear phenotypes in human neuroblastoma-derived cells.
Autor/s: Gisela Gabernet, Victoria Iglesias-Guimaraes, Estel Gil-Guiñón, Mercè García-Belinchón, María Sánchez-Osuna, Elisenda Casanelles, and Victor J. Yuste.
Departament: Bioquímica i Biologia Molecular.
Universitat: Universitat Autònoma de Barcelona (UAB).
País: Espanya

Abstract:

Background: Apoptosis is a highly regulated cellular program of cell demolition. Its deregulation conducts to several diseases, including cancer. Caspases (cysteine proteases) are activated during the execution of the apoptotic program. They selectively cleave vital cellular substrates, conducting to the two apoptotic hallmarks: nuclear chromatin condensation and internucleosomal DNA fragmentation, achieved by the specific activation of an endonuclease (DFF40/CAD). Unveiling the role of DFF40/CAD should be crucial for understanding the relevance of apoptosis ending in cancer development.

Methodology: Cellular viability and survival were assessed by MTT and Trypan Blue exclusion assays, respectively. Caspase activation was determined by Western-blot, and by *in vitro* cleavage of a fluorescent substrate. Subcellular protein distribution was performed by a novel subfractionation protocol. *Cell-free* assays were also performed. Hoechst-stained nuclei were visualized under an UV-fluorescence microscope.

Results: In this work we have analysed both oligonucleosomal DNA fragmentation and apoptotic nuclear morphology in different human neuroblastoma-derived cells cultured in the



presence of staurosporine, a well-known apoptotic trigger. Among them, we found that SH-SY5Y cells presented both characteristics, SK-N-AS cells showed apoptotic nuclear fragmentation without displaying internucleosomal DNA fragmentation and LAI-5S cells lacked both phenotypes. Firstly, we found that DFF40/CAD was present in both the cytosolic and the nuclear fractions of SH-SY5Y cells. However, DFF40/CAD was poorly localized in the cytosolic fraction of healthy SK-N-AS cells. In these cells, the overexpression of DFF40/CAD restored their cytosolic levels and recovered their ability to degrade chromatin. Secondly, LAI-5S cells demonstrated a certain resistance against staurosporine-induced cell death, which correlated with a partial activation of both caspase-3 and 7 and a partial translocation of DFF40/CAD to the nucleus. However, pro-apoptogenic proteins were properly released from the mitochondria and caspase-9 and 6 were efficiently activated. Overexpression of the endonuclease restored the classical apoptotic nuclear morphology, but the most striking fact was that it could be restored by the sole transfection of an empty pcDNA3 plasmid.

Conclusions: The levels of DFF40/CAD in each subcellular compartment are cell-specific: in cells displaying oligonucleosomal DNA degradation (SH-SY5Y cells), the endonuclease is located in both cytosol and nucleus, whereas in cells defective in DNA laddering generation (SK-N-AS and LAI-5S cells) DFF40/CAD is not enriched in the cytosolic fraction. Then, the cellular resistance to complete apoptosis can be due to an alteration in the subcellular localization of DFF40/CAD. Therefore, a new mechanism that could in part explain the resistance to apoptosis after chemotherapy displayed by aggressive neuroblastomas is unveiled.

Authorship: Firstly, I have actively contributed in the performance of some experiments in the part of SH-SY5Y and SK-N-AS cells, which has been recently published in *The Journal of Biological Chemistry* and where I signed as third author. Secondly, I have contributed in the design of the project of LAI-5S cells and in carrying out all the experiments. Data obtained from LAI-5S results will be compiled as a manuscript and sent to a peer review international journal shortly. This work has been performed in the context of *Beca de col·laboració, curs 2011-12* (MEC-AGAUR).

TRIBUNAL



Dr. Rafael Oliva

Llicenciat en Medicina a la Facultat de Medicina de la Universitat de Barcelona el 1984 i Doctor en Medicina en la mateixa Universitat el 1986. Formació postdoctoral al Departament de Bioquímica Mèdica de la Universitat de Calgary, Canadà, 1986-1989, i Postdoctoral al Centre del Genoma Humà del Laboratori Lawrence Berkeley de Califòrnia, USA. Professor Titular i Coordinador de la Genètica Mèdica des de 2001, i Especialista Sènior a l'Hospital Clínic des de 1996.

Temes de recerca: Proteòmica i Genòmica de la infertilitat a l'home. Proteïnes nuclears, expressió gènica i organització del genoma a l'espermatozoide. Integritat germinal i malaltia.

Docència: Genètica Mèdica. Genoma Humà i nous avenços en recerca, diagnòstic i tractament.



Dr. Àngel Messeguer

Doctor en Química per la Universitat de Barcelona el 1976. Formació postdoctoral a la Universitat de Cornell (USA) durant 1978-79. És Professor d'Investigació del Consell Superior d'Investigacions Científiques des del 1991 i està adscrit a l'Institut de Química Avançada de Catalunya del qual n'és també director. El seus temes de recerca es centren en el descobriment de fàrmacs fent servir les modernes tecnologies de la química mèdica. És coautor de més de 170 treballs científics, 20 patents i ha estat el supervisor de 22 tesis doctorals. Una molècula descoberta al seu laboratori es troba en fase clínica II per al tractament del càncer. En l'asociació docent ha participat com a professor de cursos de tercer cicle a diverses universitats.



Dr, Xavier Xifró

Llicenciat en Bioquímica a la Universitat Autònoma de Barcelona l'any 1999. Doctor en Bioquímica i Biologia Molecular a la mateixa Universitat l'any 2005. Actualment és professor lector al Departament de Ciències Mèdiques de la Facultat de Medicina de la Universitat de Girona (UdG). La seva activitat investigadora es centra en el estudi dels mecanismes moleculars implicats en la Malaltia de Huntington, isquèmia perinatal i processos de dolor associats a lesions medul·lars. Aquesta activitat la desenvolupa entre la Facultat de Medicina de la Universitat de Barcelona (UB) i la UdG al pertànyer al grup de Fisiopatologia de Malalties Neurodegeneratives de la UB i al grup de Anatomia Clínica, Embriologia i Neurociència de de la UdG. Temes de Recerca: apoptosi, mecanismes moleculars implicats en la mort neuronal, factors de transcripció, Malaltia de Huntington, Isquèmia perinatal, Lesió medul·lar, dolor.



Dra, Amàlia Lafuente

Doctora en Medicina i Cirurgia, Professora Titular de Farmacologia, de la Universitat de Barcelona, i investigadora de l'Institut d'Investigacions Biomèdiques IDIBAPS i del CIBER de Malalties Mentals (CIBERSAM).

Al 1995 va treballar com Research Associate a la Universitat de Berkeley, i és col·laboradora estable amb el grup de Farmacologia de la Universitat Johns Hopkins, i amb el grup de Psiquiatria Molecular de la Universitat de Texas (Estats Units). Ha estat Investigadora Principal de més de vint projectes d'investigació, dedicats a la farmacogenètica, que han donat lloc a diverses publicacions en revistes internacionals, i una desena de tesis doctorals dirigides. Al 2006 se li va atorgar el Premi Internacional Hipòcrates d'Investigación Mèdica.

Actualment és la responsable de la Unitat de Farmacologia de la Facultat de Medicina, secretaria del Departament d'Anatomia Patològica, Farmacologia i Microbiologia i la coordinadora de l'Àrea de Genètica del Grup Esquizofrenia Clínic (GEC).

ORGANITZACIÓ

Encarna Romero

Co-Fundadora del Premi Gemma Rosell i Romero i mare de la Gemma

Neus Agell

Vicedegana de la Facultat de Medicina de la UB i Catedràtica de Biologia Cel·lular en el Dept. Biologia Cel·lular, Immunologia i Neurociències, de la UB.

Lucia Carratalà

Estudiant de Medicina de la Facultat de Medicina de la UB i Coordinadora del Grup de Suport a la Formació de l'AECS

Sílvia Ginés

Professora Agregada del Dept. Biologia Cel·lular, Immunologia i Neurociències de la UB.

Montserrat Jaumot

Professora Agregada del Dept. Biologia Cel·lular, Immunologia i Neurociències de la UB.

Àlex Martorell

Llicenciat en Biologia per la UAB i estudiant de doctorat de la UB

Mireia Vicente

Estudiant de Medicina de la Facultat de Medicina de la UB