

### Una investigación liderada por la Complutense abre nuevas vías en el tratamiento de enfermedades inflamatorias

Una investigación liderada por la Universidad **Complutense**, en colaboración con el Instituto de Medicina Molecular de la Universidad de Lisboa, resuelve una polémica de los últimos años sobre la diferenciación funcional en el timo de los linfocitos  $\gamma\delta$  inflamatorios, contribuyendo así a la comprensión del impacto de estas células en distintas enfermedades que producen inflamación. Este trabajo ha sido publicado en la revista *Nature Immunology*. La investigación arroja datos relevantes para la manipulación de dichos subtipos con fines terapéuticos en diversos contextos clínicos, como es el caso de la malaria y la infección por *Listeria monocytogenes*, de enfermedades autoinmunitarias inflamatorias como la psoriasis, la colitis y la esclerosis múltiple, y también en el control de la inflamación en isquemia cerebral y, de gran interés actual, en la terapia del cáncer.

## Contenido

### Salud

Una investigación liderada por la Complutense abre nuevas vías en el tratamiento de enfermedades inflamatorias **2**

Científicos españoles en busca de las proteínas 'perdidas' **4**

Las propiedades antioxidantes de los líquenes pueden tener aplicaciones farmacológicas **6**

### Ciencia

Los sonidos del ambiente modelan las capacidades musicales del cerebro **7**



### Los sonidos del ambiente modelan las capacidades musicales del cerebro

Desde que nacemos estamos rodeados de sonidos. A la hora de procesar los estímulos acústicos, los sonidos del ambiente tienen un peso fundamental, según una teoría desarrollada por investigadores de la Universidad **Complutense** que establece que estos sonidos modelan las capacidades musicales del cerebro. La investigación repasa diferentes estudios de disciplinas como la antropología, la historia o la neurociencia. Los sonidos del siglo XVIII que rodearon a **Mozart** le influyeron decisivamente a la hora de componer.

# Red.escubre Ciencias de la Salud

## Una investigación liderada por la Complutense abre nuevas vías en el tratamiento de enfermedades inflamatorias

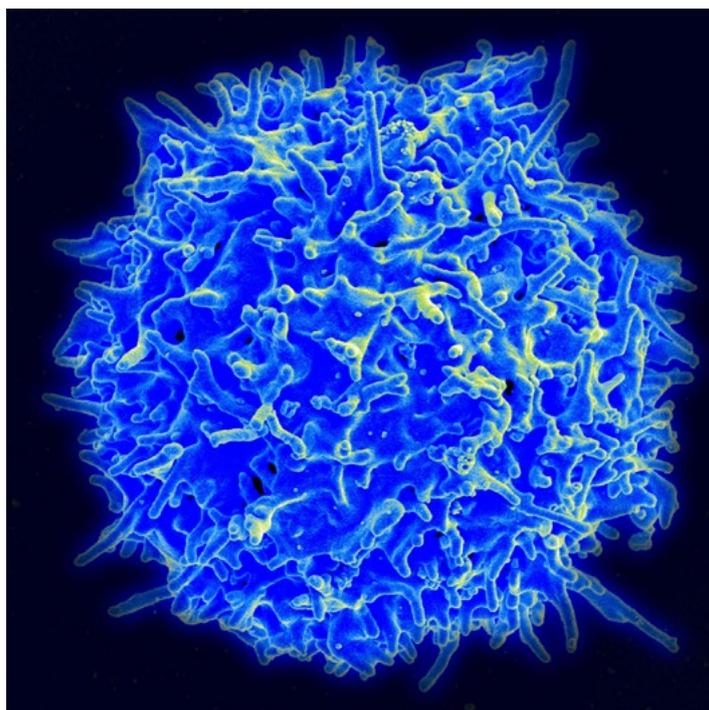
Una investigación liderada por la Universidad Complutense, en colaboración con el Instituto de Medicina Molecular de la Universidad de Lisboa, resuelve una polémica de los últimos años sobre la diferenciación funcional en el timo de los linfocitos  $\gamma\delta$  inflamatorios, contribuyendo así a la comprensión del impacto de estas células en distintas enfermedades que cursan con inflamación. Este trabajo ha sido publicado en la revista *Nature Immunology*. Los resultados son muy relevantes para la malaria y abren posibles vías terapéuticas en enfermedades autoinmunitarias inflamatorias, como psoriasis, colitis y esclerosis múltiple.

Los linfocitos T son células fundamentales de la inmunidad. Se generan en el timo —órgano linfoides primario del sistema inmunológico—, donde adquieren la capacidad de reconocer una vasta variedad de moléculas de los agentes patógenos (llamadas genéricamente antígenos), gracias a los denominados Receptores de Antígeno (TCR, del inglés T Cell Receptor).

Existen dos tipos de TCR,  $\alpha\beta$  y  $\gamma\delta$ , que distinguen a los dos linajes de linfocitos T implicados en respuestas inmunitarias que protegen de los patógenos, aunque a veces pueden causar enfermedades por exceso de in-

flamación. Los linfocitos  $\alpha\beta$  se activan tras el reconocimiento de antígenos en los órganos linfoides periféricos, como los ganglios linfáticos o el bazo. Allí, dependiendo de las señales provenientes del  $\text{TCR}\alpha\beta$ , se diferencian en distintos subtipos de linfocitos efectores (capaces, por ejemplo, de producir potentes mediadores solubles llamados citocinas). En contraste, los linfocitos  $\text{T}\gamma\delta$  salen del timo ya preprogramados para convertirse, tras el encuentro con los patógenos, en al menos dos subtipos de linfocitos que producirán, de forma mutuamente excluyente, las citocinas inflamatorias interferón gamma

(IFN- $\gamma$ ) o interleucina 17 (IL-17). La implicación del  $\text{TCR}\gamma\delta$  en este proceso de diferenciación funcional en el timo ha generado una intensa polémica en los últimos años. Unos modelos apoyan que una fuerte señalización desde el TCR induce el desarrollo de los linfocitos T  $\gamma\delta$  productores de IFN- $\gamma$  (también llamados  $\text{T}\gamma\delta 1$ ), mientras que otros sugieren que favorece la diferenciación de los productores de IL-17 (o  $\text{T}\gamma\delta 17$ ). La investigación liderada por **Edgar Fernández-Malavé** y **José R. Regueiro**, del **Grupo de Inmunobiología Linfocitaria** de la **Facultad de Medicina** de la Universidad **Complutense**, conjuntamente con el grupo de **Bruno Silva-Santos**, del Instituto de Medicina Molecular de la Universidad de Lisboa, ha demostrado mediante un experimento genético que tanto los linfocitos  $\text{T}\gamma\delta 1$  como algunos de los  $\text{T}\gamma\delta 17$  requieren señalización fuerte desde el TCR, pero en distintos momentos del desarrollo (figura). **Miguel Muñoz-Ruiz**, becario predoctoral finan-



Linfocito T.

cial de la **Facultad de Medicina** de la Universidad **Complutense**, conjuntamente con el grupo de **Bruno Silva-Santos**, del Instituto de Medicina Molecular de la Universidad de Lisboa, ha demostrado mediante un experimento genético que tanto los linfocitos  $\text{T}\gamma\delta 1$  como algunos de los  $\text{T}\gamma\delta 17$  requieren señalización fuerte desde el TCR, pero en distintos momentos del desarrollo (figura). **Miguel Muñoz-Ruiz**, becario predoctoral finan-

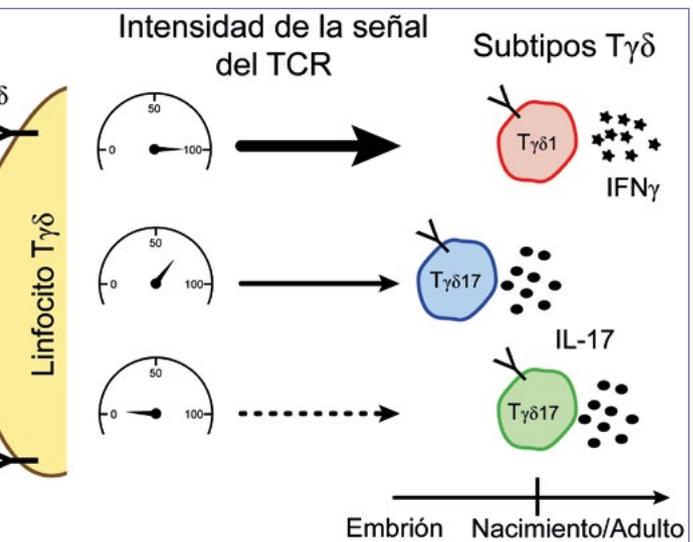
ciado por la **Complutense**, es el primer firmante del artículo que acaba de publicar la prestigiosa revista *Nature Immunology*, y su empuje ha sido fundamental para la ejecución experimental de la investigación, que se ha realizado –en Madrid primero y en Lisboa– después a lo largo de 4 años.

En el estudio se han utilizado ratones manipulados genéticamente para reducir a la mitad, y de forma simultánea, la expresión de dos proteínas componentes del TCR. Dicha manipulación causa una fuerte reducción de la expresión y de la señalización del TCR $\gamma\delta$ , pero sin afectar a las del TCR $\alpha\beta$ . En consecuencia, se produce una diferenciación muy deficiente en el timo de los linfocitos T $\gamma\delta 1$  y de los T $\gamma\delta 17$  más tempranos del desarrollo embrionario, mientras que los T $\gamma\delta 17$  más tardíos se desarrollan con normalidad. Los ratones manipulados sobreviven a la malaria cerebral experimental (un modelo de enfermedad letal dependiente de una excesiva inflamación mediada por IFN- $\gamma$ ), lo que indica que los linfocitos T $\gamma\delta 1$  son los responsables de las consecuencias letales de la infección. Estos resultados son muy relevantes para la malaria humana, cuya evolución clínica se asocia con los linfocitos T $\gamma\delta$  productores de IFN- $\gamma$  (equivalentes a los T $\gamma\delta 1$  de ratón).

La investigación resuelve la polémica existente sobre la implicación del TCR en la diferenciación funcional en el timo de los linfocitos T $\gamma\delta$  inflamatorios, con la identificación definitiva de los subtipos dependientes de señalización fuerte (T $\gamma\delta 1$  y los T $\gamma\delta 17$  más tempranos) en un modelo novedoso y explotable, por ejemplo, para la manipulación de dichos subtipos con fines terapéuticos en diversos contextos clínicos, como es el caso de la malaria y la infección por *Listeria monocytogenes*, de enfermedades autoinmunitarias inflamatorias como la psoriasis, la colitis y la esclerosis múltiple, y también en el control de la inflama-

**Los resultados abren posibles vías terapéuticas para la malaria, enfermedades autoinmunitarias como psoriasis, y esclerosis múltiple.**

ción en isquemia cerebral y, de gran interés actual, en la terapia del cáncer.



EL TCR controla la diferenciación en el timo de los linfocitos T $\gamma\delta$  inflamatorios

ción en isquemia cerebral y, de gran interés actual, en la terapia del cáncer.

Realizado con financiación del Ministerio de Economía y Competitividad y el Fondo de Investigación en Salud (FIS) del Instituto Carlos III y con ayudas de movilidad de la Universidad **Complutense**, la Organización Europea de Biología Molecular (EMBO), la Federación Europea de Sociedades de Inmunología (EFIS) y la Sociedad Española de Inmunología (SEI), el trabajo pone de manifiesto la importancia de la colaboración internacional y de los programas de formación de becarios en el desarrollo de investigación competitiva.

Miguel Muñoz-Ruiz, Julie C. Ribot, Ana R. Grosso, Natacha Gonçalves-Sousa, Ana Pamplona, Daniel J. Pennington, José R. Regueiro, Edgar Fernández-Malavé & Bruno Silva-Santos. TCR signal strength controls thymic differentiation of discrete proinflammatory  $\gamma\delta$  T cell subsets. *Nature Immunology* 2016. DOI 10.1038/ni.3424

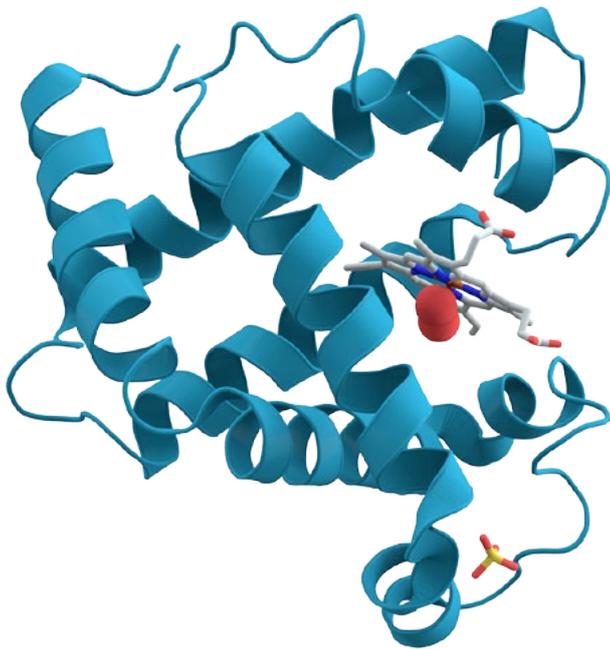
Autor: Edgar Fernández-Malavé. Profesor titular (datos de contacto: edfern@med.ucm.es; teléfono: 91 394 7220).

Grupo de Inmunobiología Linfocitaria, Departamento de Microbiología I, Facultad de Medicina, Instituto de Investigación 12 de Octubre, UCM.

## Científicos españoles en busca de las proteínas ‘perdidas’

Un consorcio internacional de científicos participa en el Proyecto Proteoma Humano, cuyo objetivo principal es caracterizar todas las proteínas humanas. El proyecto, del que forma parte la Universidad **Complutense**, también persigue identificar las proteínas ‘perdidas’, aquellas de cuya existencia no existen pruebas directas, pero sí indirectas.

De manera similar al Proyecto Genoma Humano –que marcó un antes y un después en la investigación biomé-



Modelo que muestra las hélices alfa de la cadena polipeptídica de la mioglobina, un tipo de proteína. / Splette.

dica al secuenciar, por primera vez, nuestro genoma–, el **Proyecto Proteoma Humano** (HPP por sus siglas en inglés) es un consorcio internacional cuyo objetivo principal es realizar un mapa de todas las proteínas humanas. En el marco del proyecto, diferentes instituciones españolas, entre ellas, la Universidad **Complutense**, trabajan buscando unas biomoléculas tan escurridizas que nadie ha conseguido localizar en el organismo. Son las denominadas proteínas ‘perdidas’, que representan entre un 15% y un 18% del total.

“Son proteínas de las que se supone su existencia por los datos obtenidos de la secuenciación del genoma y de los estudios de transcriptómica (transcripción de genes),

pero de las que no se tiene evidencia desde el punto de vista experimental”, explica **Concha Gil**, directora de la **Unidad de Proteómica de la Universidad Complutense**.

En un estudio publicado en *Journal of Proteome Research*, un equipo internacional de científicos, del que forma parte **Gil**, ha desarrollado una herramienta para buscar estas

**El Proyecto Proteoma Humano es un consorcio internacional cuyo objetivo principal es realizar un mapa de todas las proteínas humanas**

proteínas. La importancia de estas biomoléculas dependerá de la función que desempeñen y de su actividad biológica.

“Es fundamental ser capaces de identificarlas y cuantificarlas para tener una imagen completa del proteoma humano (conjunto de prote-

ínas) y para tener herramientas necesarias de estudio en caso de que cualquiera de ellas tenga que ser utilizada en el diagnóstico, pronóstico o evolución de una enfermedad”, afirma la investigadora.

### El rastro en el cromosoma 16

El consorcio español (sp-HPP) –liderado por **Fernando Corrales**, de la Universidad de Navarra– se encarga de caracterizar todas las proteínas codificadas por los genes del cromosoma 16, que suman 836. Aquí se incluyen tanto las 743 conocidas como las 93 ‘perdidas’. Los investigadores han desarrollado herramientas para buscar estas biomoléculas

**Es fundamental identificar las proteínas perdidas y cuantificarlas para tener una imagen completa del proteoma humano**

en muestras biológicas como suero, líquido cefalorraquídeo, orina, líneas celulares y tejidos.

“La novedad de esta aproximación radica en que, en lugar de realizar una búsqueda a ciegas de las proteínas, partimos de la información obtenida de una

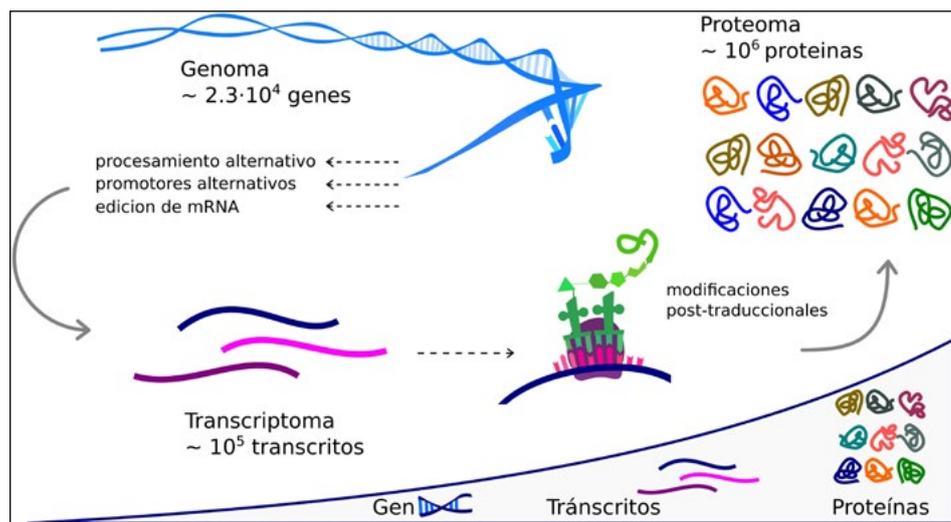
proteína sintética, de forma que conocemos qué es lo que tenemos que buscar antes de enfrentarnos a una muestra biológica”, detalla **Gil**.

Estos datos se cruzan con otros procedentes de numerosos estudios y repositorios públicos de datos de proteó-

mica para tener información de células, tejidos y líquidos biológicos donde es más probable encontrar cada una de estas proteínas.

## Una plataforma web específica

Para facilitar la búsqueda de esta cantidad ingente de información, en el marco del proyecto se ha creado el dasHPPboard, un portal web que recoge resultados expe-



Aumento de complejidad desde el genoma al proteoma. / Vital Vialás

perimentales provenientes de HPP y también de otros proyectos como ENCODE e Illumina Human BodyMap.

“Estos resultados se han procesado y filtrado utilizando algoritmos muy novedosos y unificando su formato, ya que lidiar con diferentes identificadores de genes o proteínas, y formatos de ficheros suele ser un quebradero de cabeza a los investigadores experimentales”, destaca **Carlos García**, científico de la **Facultad de Informática** de la Universidad

**Los investigadores buscan estas biomoléculas en muestras biológicas como sudor, líquido cefalorraquídeo, orina, líneas celulares y tejidos**

**Complutense** y uno de los autores de esta herramienta, tal y como se recoge en otro artículo del *Journal of Proteome Research*.

En colaboración con investigadores de otras instituciones españolas, el científico de la **Complutense** ha diseñado esta plataforma, enfocada especialmente para que los in-

vestigadores puedan encontrar las proteínas ‘perdidas’. Para ello, introducen el nombre de la proteína en el buscador y navegan por la lista de resultados hasta que encuentren un tejido o línea celular de su interés. “*Poder aunar gran cantidad de resultados de expresión génica para intentar comprender qué proteínas están produciendo esos mismos genes nos parece un proyecto apasionante*”, señala **García**.

Además de la Universidad **Complutense**, en HPP participan

las siguientes instituciones españolas: Centro Nacional de Biotecnología, CSIC; Centro de Biología Molecular Severo Ochoa, CSIC; Centro de Investigaciones Biológicas, CSIC; Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III, Madrid; Centro de Investigación Cooperativa en Biociencias (CIC bioGUNE), Bilbao; Centro de Investigación Médica Aplicada (en colaboración con Navarrabiomed), Pamplona; Universidad del País Vasco; Centro de Regulación Genómica, Barcelona; Instituto de Investigaciones Biomédicas de Barcelona, CSIC – libB; Parque Científico de Barcelona; Institu-

to de investigación Oncológica Vall d’Hebron, Barcelona; Centro de Investigación del Cáncer, Salamanca; Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña; Universidad de Valencia; Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas, Madrid; Fundación Jiménez Díaz (en colaboración con el Hospital Nacional de Paraplégicos) y el Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (en colaboración con el Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud).

**Referencias bibliográficas:** Péter Horvatovich, Ákos Végvári, Justin Saul, Jin G. Park, Ji Qiu, Michael Syring, Patrick Pirrotte, Konstantinos Petritis, Tony J. Tegeler, Meraj Aziz, Manuel Fuentes, Paula Díez, María González-González, Nieves Ibarrola, Conrad Droste, Javier De Las Rivas, Concha Gil, Felipe Clemente, María Luisa Hernaez, Fernando J. Corrales, Carol L. Nilsson, Frode S. Berven, Rainer Bischoff, Thomas E. Fehniger, Joshua LaBaer y György Marko-Varga. “*In Vitro Transcription/Translation System: A Versatile Tool in the Search for Missing Proteins*”, *Journal of Proteome Research*, 14 (9), 2015. DOI: [10.1021/acs.jproteome.5b00486](https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.5b00486).

Daniel Tabas-Madrid, Joao Alves-Cruzeiro, Víctor Segura, Elizabeth Gुरुceaga, Vital Vialas, Gorka Prieto, Carlos García, Fernando J. Corrales, Juan Pablo Albar y Alberto Pascual-Montano. “*Proteogenomics Dashboard for the Human Proteome Project*”, *Journal of Proteome Research*, 14 (9), 2015. DOI: [10.1021/acs.jproteome.5b00466](https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.5b00466).

## Las propiedades antioxidantes de los líquenes pueden tener aplicaciones farmacológicas

Desde hace décadas se conoce la capacidad antioxidante de los líquenes, aunque apenas se ha investigado desde el punto de vista farmacológico. Investigadores de la **Facultad de Farmacia** de la Universidad **Complutense** han revisado cerca de un centenar de estudios donde, mediante modelos celulares y animales, se describen las posibles aplicaciones terapéuticas de estos organismos.

Enfermedades neurodegenerativas como el párkinson o el alzhéimer están relacionadas con el estrés oxidativo, una disfunción del organismo que se produce cuando existe una sobreproducción de radicales libres –moléculas inestables que atacan el ADN celular–. “La actividad antioxidante es una de las propiedades químicas más importantes que poseen algunos compuestos de origen natural”, explica **Pilar Gómez-Serranillos**, investigadora del **departamento de Farmacología** de la **facultad de Farmacia** de la Universidad **Complutense**.

El potencial antioxidante de los líquenes se conoce desde hace tiempo, pero su análisis desde el prisma farmacológico acaba de comenzar. En un estudio publicado en la revista *Pharmaceutical Biology*, **Gómez-Serranillos** y dos investigadores de la misma facultad de la **Complutense** han revisado 98 artículos científicos (recogidos en las principales bases de datos) que investigan las propiedades antioxidantes de estos organismos, tanto en modelos celulares como animales.

Su potencial farmacológico proviene de los metabolitos secundarios, compuestos orgánicos sintetizados por el líquen que no son necesarios para su supervivencia. “Hemos revisado el potencial de más de 75 metabolitos y algunos han demostrado resultados prometedores, que merecen futuros estudios para clarificar sus propiedades antioxidantes, así como sus mecanismos de acción en modelos celulares *in vitro* y otros modelos *in vivo*”, destaca la investigadora.

La revisión se ha centrado en la familia de líquenes *Parmeliaceae*, que comprende alrededor

de 2.700 especies y representa aproximadamente el 15% de la diversidad total. En total, los artículos han analizado 65 especies. El género mejor estudiado desde el punto de vista farmacológico ha sido *Parmelia*, seguido de *Usnea*.

“Las principales actividades farmacológicas investigadas en extractos y compuestos de *Parmeliaceae* han sido antimicrobiana, anticancerígena –en modelos celulares de cáncer– y antioxidante”, resume **Gómez-Serranillos**. En paralelo, estudios experimentales realizados por los investigadores de la Universidad Complutense han arrojado resultados “interesantes” en su potencial antioxidante y sus posibles aplicaciones.

“Aun así, no se ha registrado ningún fármaco con un principio activo de líquenes, lo que puede deberse a que queda mucho trabajo por desarrollar en el campo de la farmacología de estos organismos simbióticos, pero los resultados son muy alentadores”, concluyen.

**Referencias bibliográficas:** Carlos Fernández-Moriano, María Pilar Gómez-Serranillos y Ana Crespo. “Antioxidant potential of lichen species and their secondary metabolites. A systematic review”, *Pharmaceutical Biology* 54 (1) 2015. DOI:10.3109/13880209.2014.1003354.

Carlos Fernández-Moriano, Pradeep K. Divakar, Ana Crespo y M. Pilar Gómez-Serranillos. “Neuroprotective activity and cytotoxic potential of two *Parmeliaceae* lichens: Identification of active compounds” *Phytomedicine* 22, 2015. DOI:10.1016/j.phymed.2015.06.005



Espécimen de *Cetrelia braunsiana*. Sintetiza metabolitos secundarios con interés farmacológico, como ácido alectorónico, atranorina y ácido fisódico. Autor: Pradeep K. Divakar.

# Red.escubre Ciencias

## Los sonidos del ambiente modelan las capacidades musicales del cerebro

A la hora de procesar los estímulos acústicos, los sonidos del ambiente tienen un peso fundamental, según una teoría desarrollada por investigadores de la Universidad **Complutense**. La investigación repasa diferentes estudios de disciplinas como la antropología, la historia o la neurociencia. Los sonidos del siglo XVIII que rodearon a **Mozart** le influyeron decisivamente a la hora de componer.

Desde que nacemos estamos rodeados de sonidos. Diferentes estudios han abordado la relación que tienen con la formación del individuo, tanto desde el punto de vista antropológico como cultural o neurológico. En una investigación que analiza trabajos de estas disciplinas, investigadores de la Universidad **Complutense** han desarrollado una teoría que establece que los sonidos del ambiente modelan las capacidades musicales del cerebro.

“Las modelan activamente e incluso antes de nacer, pero con unos márgenes amplios de modificación”, explica **Javier Campos Calvo-Sotelo**, investigador de la **Facultad de Geografía e Historia** de la Universidad **Complutense** y autor principal del estudio, que se publica en *Psychology of Music*.

Según esta teoría existe una afinidad sónica en cada persona, innata y que, a la vez, se va adquiriendo con el paso del tiempo en función de los diferentes estímulos ambientales. El papel de los progenitores, especialmente el de la madre, resulta fundamental.

“La vocalidad materna en particular y el ambiente sonoro del hogar en el que viva el niño ejercerán una influencia considerable en la relación que este establezca y desarrolle con la música”, afirma el autor.

### Mozart y las calles adoquinadas

El trabajo realiza una revisión de diferentes iconos musicales, señalando la época y el contexto en el que realizaron sus obras. **Mozart**, por ejemplo, escuchaba principalmente “**pájaros, voces humanas, carros con ruedas metálicas que se mueven por las calles ado-**



Existe una afinidad sónica en cada persona, innata y que se va adquiriendo con el paso del tiempo en función de los estímulos ambientales. / **Hernán Piñera**.

**quinadas y los sonidos agudos del látigo del cochero**”, según describió el compositor **Murray Schafer**. En opinión de este autor, habría una correlación entre los sonidos del siglo XVIII y la música compuesta por **Mozart**, llena de frecuencias medias y altas, donde los tonos graves son bastante ligeros.

Las óperas de **Rossini**, por su parte, cuentan con ritmo fuerte, influi-

do por la incipiente maquinaria industrial que se desarrollaba en la época en que las creó, en el siglo XIX, según el musicólogo **Roger Alier**.

En cuanto a géneros, el rock se asocia con motores de combustión, motos, taladros, golpes de martillo, máquinas mezcladoras de cemento y el metro, típicos de la sociedad en la que se compone, en los siglos XX y XXI. “*El estudio plantea la existencia de una afinidad sónica que obedecería a una serie de causas funcionales dentro de la lógica de la evolución de la especie humana*”, concluye **Campos**.

**Referencia bibliográfica:** Javier Campos Calvo-Sotelo. “Sonic affinity”. *Psychology of Music*, 44/1, 2016, p. 95-113. DOI: [10.1177/0305735614557855](https://doi.org/10.1177/0305735614557855).

# Red.escubre

Boletín de noticias científicas y culturales

Realización: Gabinete de Comunicación de la UCM y Unidad de Cultura Científica OTRI-UCM

Si desea recibir este boletín en su correo electrónico envíe un mensaje a [gprensa@ucm.es](mailto:gprensa@ucm.es)