

# MEMORIA DE INVESTIGACIÓN 1997 – 2001



presentada por el

***CENTRO DE BIOLOGÍA MOLECULAR Y CELULAR***

**UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ**

**Abril 2002**

# Índice

<b>1.- Introducción: objetivos y perfil científico.....</b>	<b>1</b>
<b>2.- Recursos humanos.....</b>	<b>3</b>
2.1.- Investigadores adscritos al CBMC.....	4
2.2.- CV resumido de los investigadores adscritos al CBMC (1997-2001).....	7
<b>3.- Medios Materiales.....</b>	<b>62</b>
3.1.- Principales instalaciones y servicios instrumentales del CBMC.....	63
3.2.- Proyectos de investigación financiados (1998 – 2001).....	69

## 1.- INTRODUCCIÓN: OBJETIVOS Y PERFIL CIENTÍFICO.

El Centro de Biología Molecular y Celular (CBMC) de la Universidad Miguel Hernández (UMH) fue creado formalmente por acuerdo de la Comisión Gestora de 21 de Mayo de 1998, tras un proceso de evaluación externa, para hacer posible “un abordaje multidisciplinar de excelencia a nivel molecular y celular en torno a los campos de Biotecnología y Salud, considerando tanto sus aspectos de ciencia básica, como aquellos potencialmente aplicables, sirviendo de cauce para acercar los intereses de la investigación básica en estas áreas a los sectores productivos y de servicios de nuestra sociedad”. En la actualidad, la conversión del Centro en Instituto Universitario esta pendiente tan solo de la aprobación del mismo por las Cortes Valencianas, tras haber superado ya todas las etapas anteriores implicadas en el proceso.

En el contexto de la definición de objetivos dada, corresponde al Centro promover, gestionar y coordinar la actividad investigadora mencionada, articulando un esquema organizativo en el que factores como la proximidad física de los investigadores, el uso de instrumentación multiusuario o la realización de actividades comunes (colaboraciones científicas, proyectos de investigación conjuntos, programas de Doctorado, ciclos de seminarios, etc.), hagan más fluida la relación interpersonal y el intercambio de información, consigan una utilización más eficaz de los recursos humanos y materiales puestos a su disposición y resulten en definitiva, en un mayor nivel de competitividad científica a nivel nacional e internacional

La cobertura dada en el CBMC a la investigación básica en los campos de Biotecnología y Salud, puede ilustrarse a través del entronque entre los proyectos de investigación que se llevan a cabo en el Centro (ver **Listado 3**), con las líneas de Biotecnología y Biomedicina, y por solapamiento, con la de Recursos y Tecnologías Agroalimentarias, recogidas como tales en el Plan Nacional de Investigación Científica, Desarrollo e Innovación Tecnológica (2000-2003).

Las grandes líneas de actuación en las que los investigadores del Centro están implicados podrían resumirse en los siguientes epígrafes:

- Estructura, plegamiento, estabilidad y diseño de proteínas.
- Identificación de dianas terapéuticas y diseño racional e irracional (química combinatoria) de activadores o inhibidores (antitumorales, analgésicos, neuroprotectores, antivíricos, etc.).
- Diseño de ensayos biológicos de alto rendimiento para “drug screening”.

- Diseño de vacunas sintéticas (proteicas y de DNA) contra virus animales (peces).
- Utilización de modelos animales de enfermedades humanas y/o como biofactorías.
- Diseño de biosensores fluorescentes sobre matrices poliméricas.
- Identificación de compuestos bioactivos de origen vegetal con interés farmacológico, cosmético y/o alimentario.
- Interacciones y dinámica de membranas biológicas.
- Oncología Molecular y Celular.
- Ensayos Clínicos en antitumorales.

Los lectura de los epígrafes anteriores revela que las palabras “diseño”, “estructura” y “función” se repiten de modo especial al describir las líneas de trabajo del Centro. Ello es debido a que efectivamente, el estudio de la estructura y la función de proteínas tanto solubles como de membrana, el diseño de estas mediante ingeniería genética o el diseño de ligandos que las modifiquen, ya sean obtenidos a partir de química combinatoria como de productos naturales, el diseño de ensayos biológicos que permiten evaluar con precisión efectos estructurales o funcionales, así como el estudio de la interacción de estas moléculas con membranas y su transporte a través de las mismas, constituyen los elementos básicos de la actividad del Centro y establecen el denominador común entre los distintos grupos que lo componen.

## **2.- RECURSOS HUMANOS.**

Uno de los factores que ha contribuido mas decisivamente al extraordinario avance de la investigación biológica y biomédica en los últimos años, ha sido el reconocimiento por parte de la sociedad científica de la multidisciplinaridad o pluridisciplinaridad como un requisito fundamental para la configuración de los grupos de investigación y el progreso científico. Este concepto organizativo, de casi obligado cumplimiento en la actualidad, ha calado profundamente en la concepción misma de los cuerpos de doctrina propios de cada disciplina, que aparecen como “interdisciplinarias” con cada vez mayor frecuencia, llegando a resultar muy difícil, sino imposible, definir los límites antaño nítidos de cada una de ellas. Pese a lo extendido y reconocido del hecho anterior, la estructura organizativa de la Universidad, por razones fundamentalmente docentes, agrupa a los investigadores de cada una de las distintas áreas de conocimiento en Departamentos, que acaban actuando como compartimentos estancos, donde en el mejor de los casos, no se favorece la necesaria colaboración y complementación de saberes con personas de otras áreas de conocimiento, tal como requiere la resolución de problemas tan complejos y al tiempo tan fundamentales, como son los relacionados con la organización y el funcionamiento de la materia viva.

Como es evidente, tanto la multidisciplinaridad como la masa crítica vienen dados por el número y tipo de investigadores, que al tratarse de profesorado universitario, como es el caso, esta limitado tanto por las posibilidades de crecimiento de la plantilla universitaria, como por el carácter voluntario de adscripción al Centro, que se plantea como una opción, ejercida libremente por los interesados, y que hace referencia únicamente a su actividad como investigadores y a su localización física, en tanto que como docentes, los profesores adscritos al Centro mantienen su adscripción y cumplen sus cometidos en los distintos Departamentos donde se engloban las Áreas de Conocimiento correspondientes. La implantación en la UMH de estudios tales como las Licenciaturas en Bioquímica, Ciencias del Medio Ambiente, Enología, Ciencia y Tecnología de los Alimentos o mas recientemente, Farmacia, ha hecho posible la adscripción al Centro de parte del profesorado que, ejerciendo esa opción y con una línea de trabajo suficientemente próxima a los intereses del mismo, se han incorporado a la UMH para atender la demanda docente mencionada. Pese a lo excepcional de esta situación, posible tan solo en Universidades que como esta, son de nueva creación, entendemos que en el momento actual, aún habiendo alcanzado un nivel de multidisciplinaridad y una masa crítica aceptables en relación con los objetivos propuestos, ni una ni otra resultan completamente satisfactorias.

## **2.1.- Investigadores adscritos al CBMC**

En el momento de su creación (21 de mayo de 1998), tras un breve periodo constituyente iniciado en octubre de 1997, estaban adscritos al CBMC 17 investigadores pertenecientes a cuatro Departamentos Universitarios (Medicina y Psiquiatría, Neuroquímica, Histología y Ciencias Experimentales y Tecnología) y cuatro Áreas de Conocimiento (Medicina (Oncología), Biología Celular, Bioquímica y Biología Molecular y Química Física), incluyendo tres Catedráticos, siete Profesores Titulares (seis de ellos interinos), cinco Profesores Ayudantes de Universidad, un Profesor Ayudante de Escuela Universitaria y un Profesor Asociado. En la actualidad (ver **Listado 1**), el CBMC cuenta con 21 profesores/investigadores adscritos, 4 contratados posdoctorales, alrededor de 21 becarios predoctorales y un número equivalente de colaboradores con un status aún por definir (por ejemplo, solicitantes de becas o contratos predoctorales, etc.), 3 becarios de Formación Profesional, 3 técnicos de laboratorio y 2 gestores administrativos, además de un número apreciable de Investigadores Asociados entre los que se encuentran algunos de los mejores expertos del país en determinadas líneas de investigación.

## Listado 1.- Personal adscrito al CBMC

### 1) Investigadores de plantilla:

González	Ros	José Manuel	<i>Catedrático de Universidad</i>
Carrato	Mena	Alfredo	<i>Catedrático de Universidad</i>
Ferragut	Rodríguez	José Antonio	<i>Catedrático de Universidad</i>
Villalaín	Boullón	José	<i>Profesor Titular de Universidad</i>
Estepa	Pérez	M <sup>a</sup> Amparo	<i>Profesor Titular de Universidad</i>
Ferrer	Montiel	Antonio Vicente	<i>Profesor Titular de Universidad</i>
Gómez	Pérez	Francisco Javier	<i>Profesor Titular de Universidad</i>
Micol	Molina	Vicente	<i>Profesor Titular de Universidad</i>
Mateo	Martínez	C. Reyes	<i>Profesor Titular de Universidad</i>
Sanz	Morales	Jesús Miguel	<i>Profesor Titular de Universidad</i>
Neira	Faleiro	José Luis	<i>Profesor Titular de Universidad</i>
Fernández	Ballester	Gregorio J.	<i>Prof. Ayudante de Universidad</i>
Pérez	García-Estañ	Luis	<i>Prof. Ayudante de Universidad</i>
Encinar	Hidalgo	José Antonio	<i>Prof. Ayudante de Universidad</i>
Planells	Cases	Rosa	<i>Prof. Ayudante de Universidad</i>
Fernández	Carvajal	Asia	<i>Prof. Ayudante de Universidad</i>
Saura	López	Domingo	<i>Prof. Titular Escuela U. Interino</i>
Poveda	Larrosa	José Antonio	<i>Profesor Ayudante de Escuela U.</i>
Saceda	Sánchez	Miguel	<i>Profesor Asociado</i>
Donaire	Martínez	Antonio	<i>Investigador Prog. Ramón y Cajal</i>
Mallavia	Marín	Ricardo	<i>Investigador Prog. Ramón y Cajal</i>

### 2) Investigadores postdoctorales.

Cabedo	Martí	Hugo	<i>Postdoc. Contratado</i>
Soto	Martínez	José Luis	<i>Postdoc. Contratado</i>
Martín-Orozco	Santiago	Elena	<i>Postdoc. Contratado</i>
García	Morales	Pilar	<i>Postdoc. Contratado</i>

### 3) Investigadores predoctorales.

García	Sanz	Nuria	<i>Predoc. Beca asociada proyecto</i>
Gómez	Martínez	Angeles	<i>Predoc Beca asociada proyecto</i>
García	Martínez	Carolina	<i>Predoc. Beca G. Valenciana</i>
Barrera	Olivares	Francisco N.	<i>Predoc. Beca G. Valenciana</i>
Martí	Bruñá	Nuria	<i>Predoc. Beca asociado proyecto</i>
Molina	Gallego	Maria Luisa	<i>Predoc. Beca G. Valenciana</i>
Abad	Merín	Maria José	<i>Predoc. Contr. asociado proyecto</i>
Barberá	Juan	Victor Manuel	<i>Predoc. Beca Fund. A.F.I.H.G.U.E.</i>
Barrajón	Catalán	Enrique	<i>Predoc. Beca colaboración MEC</i>
Bernabeu	Sanz	Angela	<i>Predoc. Beca Inst. Gil Albert</i>
Blanes	Mira	M <sup>a</sup> Clara	<i>Predoc. Beca Fundación La Caixa</i>
Botella	Sáez	Francisco	<i>Predoc. Beca colaboración MEC</i>
Carreres	Sánchez	M <sup>a</sup> Isabel	<i>Predoc. Beca colaboración MEC</i>
Castillejo	Castillo	Adela	<i>Predoc. Beca Investigación UMH</i>
Beltran	González	Felipe	<i>Predoc. Beca asociado proyecto</i>
Martinez	Cuesta	Martin	<i>Predoc. Beca asociado proyecto</i>
Caturla	Cernuda	Nuria	<i>Predoc. Beca asociado proyecto</i>
Morenilla	Palao	Cruz	<i>Predoc. Contr. Asociado proyecto</i>
Navarro	Sempere	Raquel	<i>Predoc. Beca proyecto empresa</i>
Pascual	Martínez	Roberto	<i>Predoc. Beca G. Valenciana</i>
Lidón	Moya	M. Carmen	<i>Predoc. Beca colaboración MEC</i>

### 4) Personal de administración y servicios.

Casanova	Miralles	José Javier	<i>Gestor Administrativo</i>
García	Gutiérrez	May	<i>Gestor Administrativo</i>
Garzón	Cabrerizo	Maite	<i>Especialista Técnico Lab.</i>
López	Alonso	Elena	<i>Técnico Medio Laboratorio</i>
Martínez	Martínez	Eva María	<i>Especialista Técnico Lab.</i>



## **2.2.- CV resumido de los investigadores adscritos al CBMC (1996-2000)**

### **JOSÉ MANUEL GONZÁLEZ ROS**

#### **Datos personales**

Nacido en 1951.

Licenciado en Ciencias (secc. de Biológicas), Universidad Complutense de Madrid, 1974

Doctor en Ciencias Biológicas en la Universidad Complutense de Madrid, 1977.

Situación Actual: Catedrático de Universidad (Bioquímica y Biología Molecular).

Universidad Miguel Hernández desde 1997.

#### **Líneas de investigación:**

El Dr. González-Ros, es el director del CBMC, y viene dirigiendo como investigador principal una línea de investigación centrada en la elucidación de las relaciones estructura-función en proteínas de membrana que funcionan como canales iónicos. Este investigador cuenta con veinticinco años de experiencia en el estudio de las membranas biológicas, habiendo estado centrada su actividad en el establecimiento de relaciones estructura/función en proteínas de membrana, singularmente en el receptor nicotínico de acetilcolina de Torpedo. En los últimos cinco años, los principales modelos de trabajo han sido, además del receptor de acetilcolina, los péptidos inactivantes de canales de potasio de inactivación rápida y las proteínas integrantes del complejo responsable de la fusión de vesículas sinápticas y de la posterior neurosecreción, singularmente la syntaxina. Otros sistemas de trabajo utilizados mas ocasionalmente incluyen a la P-glicoproteína que confiere resistencia a multiples fármacos, así como a diversas proteínas de superficies víricas. Las experiencias utilizadas por su grupo de investigación incluyen la purificación-reconstitución de proteínas y moléculas pequeñas, medidas de unión de radioligandos, medidas de estabilidad térmica y monitorización de cambios estructurales inducidos por ligandos, antagonistas y moduladores.

#### *Palabras clave:*

Receptores de Acetilcolina, Canales iónicos, Estructura/Función de proteínas de membrana, Reconstitución.

Mecanismos de resistencia a agentes de quimioterapia en células tumorales.

Desarrollo de métodos ionofóricos para la administración de fármacos, Terapia dirigida, Vectorización.

## Publicaciones:

Canaves J.M., Aleu J., Lejarreta M., Gonzalez-Ros J.M. and Ferragut J.A.: "Effects of pH on the kinetics of the interaction between anthracyclines and lipid bilayers". *Eur. Biophys. J.* 26, 427-431 (1997).

Aleu J., Ivorra I., Lejarreta M., Gonzalez-Ros J.M., Morales A. and Ferragut J.A.: "Functional incorporation of P-glycoprotein into *Xenopus* oocyte plasma membrane fails to elicit a swelling-evoked conductance". *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 237, 407-412 (1997).

Chiquero M.J., Perez-Victoria J.M., O'Valle F., Gonzalez-Ros J.M., del Moral R.G., Ferragut J.A., Castanys S. and Gamarro F.: "Altered drug membrane permeability in a multidrug-resistant *Leishmania tropica* line". *Biochem. Pharmacol.* 55, 131-139 (1998).

J.A. Encinar, A.M. Fernandez, E. Gil-Martin, F. Gavilanes, J.P. Albar, J.A. Ferragut and J.M. Gonzalez-Ros: "The inactivating peptide of the Shaker B potassium channel: Conformational preferences inferred from studies on simple model systems". *Biochem. J.* 331, 497-504 (1998).

E. Nuñez, A.M. Fernandez, A. Estepa, J.M. Gonzalez Ros, F. Gavilanes and J. Coll: "Phospholipid interactions of a peptide from the heptad-repeats of the glycoprotein of VHSV, a fish rhabdovirus". *Virology* 429, 78-82 (1998).

J.A. Encinar, A.M. Fernandez, J.A. Ferragut, J.M. Gonzalez-Ros, B.R. DasGupta, M. Montal and A. Ferrer-Montiel: "Structural stabilization of botulinum neurotoxins by tyrosine-specific phosphorylation". *FEBS Letters* 429, 78-82 (1998).

G. Riquelme, A.M. Fernandez, J.A. Encinar, J.M. González-Ros, and F.V. Sepulveda: "Effect of the inactivating "ball" peptide of Shaker B on intermediate conductance  $Ca^{2+}$ -dependent inwardly rectifying  $K^+$  channel of HeLa cells". *Pflug. Arch. (Eur. J. Physiol.)* 438, 879-82 (1999).

J.M. González Ros: "Los Institutos Universitarios como estructuras organizativas de la Investigación" (Carmen Merino, Ed.; Editorial Dykinson). *Cuadernos del Instituto Antonio de Nebrija* 2, 37-42 (1999).

R. Planells-Cases, A Aracil, J. M. Merino, J. Gallar, E. Pérez-Payá, C. Belmonte, J. M. González-Ros and A. V. Ferrer-Montiel: "Arginine rich peptides are blockers of VR-1 channels with analgesic activity". *FEBS Lett.* 481, 131-136 (2000).

L. M. Contreras, F. J. Aranda, F. Gavilanes, J. M. González Ros and J. Villalaín: "Structure and interaction with membrane model systems of a peptide derived from the major epitope region of HIV proteingp41. Implication on viral fusion mechanism". *Biochemistry* 40, 3196-3207 (2001).

J. A. Encinar, G. V. Mallo, C. Mizyrycki, L. Giono, J. M. Gonzalez-Ros, M. Rico, E. Canepa, S. Moreno, J. L. Neira and J. L. Iovanna: "Human p8 is an HMG-like protein with DNA-binding activity enhanced by phosphorylation". *J. Biol. Chem.* 276, 2742-2751 (2001).

A. Estepa, L. Pérez, J.A. Encinar, A. Fernández, M. Fernández-Alonso, A. Rocha, J.M. Gonzalez-Ros, F. Gavilanes and J.M. Coll: " Conformational changes and

phospholipid binding at fusion pH in the glycoprotein fragment #11 of VHSV, a fish rhabdovirus". *J. Biol. Chem.* 276, 46268-46275 (2001).

J.A. Poveda, J.A. Encinar, A.M. Fernandez, C. R. Mateo and J.M. Gonzalez Ros: "The segregation of a lipid domain underlies the lipid dependence of acetylcholine receptor structure and function". *Enviado*.

José A. Encinar, M. L. Molina, A.V. Ferrer-Montiel, J.P. Albar, Francisco Gavilanes. and José M. González-Ros: "Phosphorylation on the inactivating peptide of the Shaker B potassium channel at Y8: A structural-functional correlate". *En preparación*

A.M. Fernandez, F. Barcelo Gomila, A. Roig Muntaner, J. R. Tomas Justribo and J. M. Gonzalez-Ros: "Increased efficiency of ionophoretically delivered drugs: Effects of bleomycin on Lewis lung carcinoma in mice". *En preparación*.

### **Patentes:**

"Peptidos capaces de bloquear la respuesta a sustancias químicas o estímulos térmicos o mediadores de la inflamación de nociceptores y composiciones farmacéuticas que los contienen".

Patente española número P9900581/6, Año 1999.

Solicitud Internacional PCT/ES00/00102, Año 2000.

"Trimeros de n-alquilglicinas capaces de bloquear la respuesta a sustancias químicas o estímulos térmicos o mediadores de la inflamación de los nociceptores, y composiciones que los contienen".

Patente española solicitada, Año 2000.

## **ALFREDO CARRATO MENA**

### **Datos personales**

Nacido en 1951,

Licenciado en Medicina en la Universidad Complutense de Madrid en 1975

Doctor en la Universidad Complutense de Madrid en 1982

Situación Actual: Catedrático de Universidad, Área Medicina, Oncología Médica, UMH

Jefe Sección de Oncología Médica, HUE, Alicante

### **Líneas de investigación.**

El Dr. Carrato tiene una demostrada trayectoria científica en el campo del cáncer, compaginando aspectos moleculares, genéticos, farmacológicos y clínicos. El objetivo central de sus investigaciones ha sido el estudio de dos tipos de cáncer, caracterizados por su agresividad, el de páncreas y de vejiga. Los objetivos científicos han tenido una connotación clínica y aplicada, estando involucradas empresas farmacéuticas como la Rhone-Poulanc.

### **Ensayos clínicos**

“Efecto de la dieta líquida basada en péptidos sobre la prevención de la toxicidad gastrointestinal en pacientes con tratamiento quimioterápico por adenocarcinoma de intestino grueso”. *Promotor: Abbott*

“Estudio randomizado fase III de Gemcitabina y Cisplatino versus Etopósido y Cisplatino en el tratamiento del carcinoma no microcítico localmente avanzado o metastásico de pulmón”. *Promotor: Lilly S.A.*

“Tratamiento quimioterápico del cancer de mama metastásico con Idarrubicina - UFT y Leucovorin”. *Promotor: Pharmacia.*

“Hormonoquimioterapia simultánea versus secuencial, en el tratamiento adyuvante de pacientes postmenopausicas con cáncer de mama operable y ganglios positivos”. *Promotor: GEICAM - Grupo Español para la Investigación del Cancer de Mama*

“Estudio fase III de Fluorouracilo en infusión continua de 48 horas semanal versus Fluorouracilo mas Leucovorín en el tratamiento del carcinoma colorectal avanzado”. *Promotor: TTD - Grupo Español para el Tratamiento de los Tumores Digestivos.*

“Estudio prospectivo randomizado de quimioterapia adyuvante con Navelbine y Cisplatino en el cáncer de pulmón, no de celulas pequeñas, completamente resecado”. *Promotor: Pierre Fabre Iberica S.A.*

“Ensayo Clínico Fase III, multicéntrico, randomizado, prospectivo, comparando los efectos de Panorex inyectable más 5-fluorouracilo/leucovorin versus 5-fluorouracilo / leucovorin versus Panorex inyectable sólo, en pacientes con carcinoma de colon estadio III (C de Dukes), tras resección quirúrgica”. *Promotor:* Galloso Welcome, SA

“Estudio en fase II, no randomizado de Taxol (Pacitaxel) en asociación con una dosis fija de Etopósido en pacientes con cancer no microcítico de pulmón”. *Promotor:* Bristol-Myers Squibb

“Estudio comparativo, multicéntrico, doble-ciego de Granisetron oral en la prevención de la emesis inducida por FAC o FEC y CMF en el Cáncer de Mama”. *Promotor:* Smith Kline & French

“Estudio multicéntrico, confirmatorio, abierto, no controlado, en fase II del Clorhidrato de Irinotecan (CPT-11) en el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal resistente al 5-FU”. *Promotor:* PrASFarma

“Examestano frente a megestrol (acetato) en mujeres postmenopáusicas con cáncer metastásico de mama sin respuesta a tamoxifeno: estudio fase III, doble ciego, aleatorizado, de grupos paralelos y comparativo”. *Promotor:* Pharmacia

“Estudio fase II no randomizado de Taxol (Paclitaxel), en asociación con una dosis fija de etopósido en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico”. *Promotor :* Bristol Myers Squibb

“Estudio comparativo de la eficacia de Cisplatino y Etopósido (VP-16) versus Cisplatino y Tirapazamina en sujetos con cáncer de pulmón avanzado de célula no pequeña (estadios IIIB y IV), previamente no tratado”. *Promotor :* Sanofi S.A.

“Eficacia y tolerancia de 3 dosis orales de ( R ) - Zaccopride (5 mg, 10 mg y 15 mg) administradas 3 veces al día, durante 5 días, en la prevención de las náuseas y vómitos retardados inducidos por el cisplatino a altas dosis”. *Promotor :* Synthelabo S.A.

“Estudio multicéntrico de evaluación de la adición de oxaliplatino a la quimioterapia con 5-fluorouracilo en el cáncer colorrectal avanzado resistente”. *Promotor:* Sanofi S.A.

“Estudio randomizado de quimioterapia intensiva de consolidación DICEP frente a observación en enfermas con cáncer de mama metastásico, de baja carga tumoral, sensibles a la quimioterapia de inducción con taxol y epirrubicina”. *Promotor:* GEICAM - Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama

“Estudio Fase II, abierto, multicéntrico, no controlado, de Topotecan oral como 2ª línea de tratamiento en pacientes con cáncer avanzado de ovario”. *Promotor:* SmithKline Beecham.

“Estudio de fase I/II de búsqueda de dosis de Irinotecan Clorhidrato Trihidrato (CPT-11) en infusión i.v. breve combinado con una dosis fija de Fluorouracilo en infusión i.v. de 48 horas semanales en pacientes con tumores sólidos avanzados del adulto”. *Promotor:* PrASFarma, S.A.

“Ensayo fase III multicéntrico randomizado comparativo de docetaxel en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida (TAC) frente a 5-fluorouracilo en combinación con doxorubicina y cliclofosfamida (FAC) como tratamiento adyuvante

de las pacientes con cáncer de mama operable con ganglios linfáticos axilares positivos". *Promotor:* Rhone-Poulenc Rorer

"Estudio en fase II del LU 103793, administrado en infusión i.v. de 5 mm. de duración, diariamente x 5 días cada 3 semanas, a pacientes con cáncer colorrectal metastásico". *Promotor:* Knoll.

"Estudio fase II de la combinación de Gemcitabina y Paclitaxel en pacientes con carcinoma de pulmón no microcítico avanzado". *Promotor:* Grupo Español de Cáncer de Pulmón

"Estudio Pan-Europeo en Adyuvancia de Cáncer de Colon: Equivalencia de "Tomudex" (Raltitrexed) frente al régimen estándar 5-FU + Leucovorin en bolus". *Promotor:* Zeneca Farma, S.A.

"Estudio aleatorizado y doble ciego en mujeres postmenopáusicas con cáncer primario de mama que han recibido tamoxifeno en adyuvancia durante 2-3 años comparativo entre el tratamiento adyuvante secuencial con exemestano versus tamoxifeno adicional". *Promotor:* Pharmacia - Upjohn.

"Estudio abierto, no controlado, es fase II de Irinotecan (CPT-11) y Cisplatino en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas IIIB supraclavicular y/o pleural, o IV". *Promotor:* Rhone-Poulenc Rorer, S.A.

"Supervivencia en un estudio prospectivo internacional de fase III aleatorizado de vacunación frente al cáncer de pulmón de células pequeñas (limitado) con el adyuvante BEC y BCG". *Promotor:* Merck Farma y Química, S.A.

"Estudio multicéntrico abierto, rama única de tratamiento con Oxaliplatino en asociación con 5-FU semanal en infusión continua de 48 horas en el tratamiento en primera línea del cáncer colorrectal avanzado". *Promotor:* Sanofi Winthrop, S.A.

"Estudio de fase II de Taxol en combinación con Cisplatino en pacientes con carcinoma de esófago localmente avanzado". *Promotor:* Bristol-Myers Squibb, S.A.

"Estudio Multicéntrico Español sobre Genética, Medioambiente y Salud. Epidemiología Molecular del Cáncer de Urotelio". *Promotor:* FIS, BIOMED.

"Estudio randomizado, doble ciego, controlado con placebo, para evaluar el efecto de Cisplatino-Epinefrina Gel Inyectable (Producto.MPI 5010) cuando se administra intratumoralmente, para alcanzar los objetivos de tratamiento en el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, recurrente o refractario". *Promotor:* Matrix Pharmaceutical, Inc.

"Estudio de fase II/III abierto, randomizado y multicéntrico, de CPT11 en combinación con cisplatino (CDDP) o CPT-11 en comparación con 5-FU frente a una combinación de CDDP y 5-FU en pacientes con cáncer gástrico metastásico o localmente recurrente, no tratados previamente con quimioterapia por enfermedad avanzada". *Promotor:* Rhone-Poulenc Rorer S.A.

"Estudio en fase III de diseño abierto, randomizado, comparativo de Capecitabina con 5-fluorouracilo en bolo i.v. en combinación con una dosis baja de Leucovorin, como quimioterapia adyuvante en pacientes tratados con cirugía para cáncer de colon, Dukes C". *Promotor:* Hoffmann-La Roche AG

“Estudio en fase III de diseño abierto, para valorar un régimen oral de 28 días de eniluracilo frente a 5-fluorouracilo intravenoso más leucovorina, como terapia de primera línea en pacientes con carcinoma colorrectal avanzado”. *Promotor:* Glaxo Wellcome S.A.

“Estudio aleatorizado fase III, de la combinación Cisplatino-Gemcitabina versus Cisplatino-Gemcitabina-Vinorelbina versus una asociación secuencial sin Cisplatino en el carcinoma no microcítico de pulmón, estadíos IIIB-IV”. *Promotor:* GECP - Grupo Español de Cáncer de Pulmón.

“Estudio multicéntrico internacional con oxaliplatino / FU-LV, en el tratamiento adyuvante del cáncer de colon”. *Promotor:* Sanofi Winthrop

“Ensayo fase III, multicéntrico, randomizado, comparativo de Docetaxel en combinación con Doxorubicina y Ciclofosfamida como tratamiento adyuvante para los pacientes con cáncer de mama operable con ganglios linfáticos axilares positivos”. *Promotor:* Rhone Poulenc Rorer

“Estudio Pan-Europeo en adyuvancia de cáncer de colon (PETACC-1) Equivalencia de Tomudex frente al régimen estandar 5-Fu + Leucovorin en bolus”. *Promotor:* Zeneca Farma

“Estudio abierto fase I / II, en escalada de dosis de la combinación de SR 27897 B y gemcitabina en sujetos con adenocarcinoma pancreático avanzado”. *Promotor:* Sanofi.

“Estudio aleatorizado doble ciego, controlado, comparativo de dos dosis intravenosas de trombopoyetina humana recombinante (rhTPO) frente a placebo de quimioterapia mielosupresora en pacientes adultos con tumores sólidos o linfomas”. *Promotor:* Pharmacia & Upjohn.

“Ensayo fase III multicéntrico randomizado comparativo de docetaxel en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida (TAC) frente a 5-fluoracilo en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida (FAC) como tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de mama operable con ganglios linfáticos axilares negativos (N0) y criterios de alto riesgo”. *Promotor:* Rhone Poulenc Rorer

“Ensayo fase III doble ciego para la evaluación del régimen óptimo de tratamiento con SC-70935 en pacientes con cáncer de mama que reciben quimioterapia con docetaxel, doxorubicina y ciclofosfamida (TAC)”. *Promotor:* Monsanto España, División Searle S.A. Oncología

“Estudio aleatorizado y prospectivo que compara la radioterapia preoperatoria y la quimioterapia/immunoterapia postoperatoria en pacientes con carcinoma rectal operable estado B o C de la clasificación de Dukes (estadio II, pT3-4 ,pN0, M0) o Estadio III (pT1-4, pN1-2, M0)”. *Promotor:* Glaxo Wellcome.

“Estudio comparativo, multicéntrico fase III, para evaluar 5-FU en infusión continua de 48 horas, semanal, versus Tomudex, versus la combinación oral UFT y Leucovorin altas dosis en cáncer colorrectal avanzado”. *Promotor:* TTD - Grupo Español de Estudio y Tratamiento de Tumores Digestivos.

“Estudio de tratamiento secuencial de alta densidad de dosis con Paclitaxel / Topotecan más G-CSF (Filgrastim) en pacientes con cáncer de pulmón de célula

pequeña en estadio diseminado”. *Promotor*: GECP - Grupo Español de Cáncer de Pulmón

“Estudio aleatorizado intergrupos en fase III para comparar 5-FU en infusión continua, a altas dosis ( $\pm$  ácido folínico), con 5-FU / ácido folínico estándar, en embolada, en el tratamiento adyuvante del cáncer de colon”. *Promotor*: TTD - Grupo Español de Estudio y Tratamiento de Tumores Digestivos

“Ensayo clínico multicéntrico, fase III, randomizado, comparando 6 ciclos del régimen FEC (fluorouracilo, 4-epirubicina y ciclofosfamida) con 4 ciclos del régimen FEC seguido de 8 administraciones de Taxol semanal en régimen secuencial, como tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama operado y afectación axilar”. *Promotor*: GEICAM - Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama

“Estudio fase II de Gemcitabina en combinación con 5-fluoruracilo, en infusión continua de 48 horas, en pacientes con cáncer de páncreas exocrino localmente avanzado y metastásico”. *Promotor*: TTD - Grupo Español para el Tratamiento de Tumores Digestivos.

“Estudio fase II de la Combinación de Docetaxel, Cisplatino y Gemcitabina como tratamiento preoperatorio de inducción en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico en estadio III”. *Promotor*: GECP - Grupo Español de Cáncer de Pulmón .

“Estudio de fase III, abierto de capecitabina con 5-fluoruracilo en bolo intravenoso en combinación con leucovorina a dosis bajas como quimioterapia adyuvante en pacientes tratados con cirugía para cáncer de colon Dukes C”. *Promotor*: Roche

“Supervivencia en un estudio prospectivo internacional de fase III de vacunación frente a cáncer de pulmón de células pequeñas con el adyuvante BEC2 y BCG”. *Promotor*: Merck

“Ensayo en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama primario que han recibido tamoxifeno adyuvante durante 2-3 años, en el que se compara el tratamiento adyuvante posterior con exemestano con la continuación del tratamiento con tamoxifeno”. *Promotor*: Pharmacia & Upjohn

“Ensayo para la evaluación del régimen óptimo de tratamiento con SC-70935 en pacientes con cáncer de mama que reciben quimioterapia con Docetaxel, Doxorubicina y Ciclofosfamida”. *Promotor*: Searle

### **Publicaciones en libros**

- Rodríguez Lescure A, González Cascales ML, García Gómez J, Carrato Mena A. Síndrome mielodisplásico en paciente con antecedentes de linfoma no-Hodgkin de alto grado, tratado con quimioterapia. En: Moreno Nogueira A, eds. “Casos clínicos en Patología Oncohematológica”. Editorial Edika Med S.L. Barcelona, 1997. pp 19-22

- Real FX, Carrato A: Principios generales de oncología: Carcinogénesis. Biología celular y molecular del cáncer. En: *Medicina Interna Fundamental*. J Guardia, JM Grau y A Net eds. Springer Verlag Ibérica, Barcelona, 1998. pp 834-837.



- Vioque J, Carrato A: Principios generales de oncología: Epidemiología y prevención del cáncer. En: *Medicina Interna Fundamental*. J Guardia, JM Grau y A Net eds. Springer Verlag Ibérica, Barcelona, 1998. pp 837-840.
- Carrato A, Barón JM: Principios generales de oncología: Síndromes paraneoplásicos. En: *Medicina Interna Fundamental*. J Guardia, JM Grau y A Net eds. Springer Verlag Ibérica, Barcelona, 1998. pp 840-842.
- Carrato A, Guaraz R: Principios generales de oncología: Estudio de extensión de los tumores. Sistema TNM. En: *Medicina Interna Fundamental*. J Guardia, JM Grau y A Net eds. Springer Verlag Ibérica, Barcelona, 1998. pp 842-845.
- Carrato Mena A, Barón Saura JM, Díaz Fernández N. Hormonoterapia. En: González Barón M, Ordóñez A, Feliu J, Zamora P, Espinosa E, de Castro J, eds. *"Oncología Clínica. Fundamentos y patología general"*. 2ª edición. Editorial Interamericana. McGraw-Hill, Madrid, 1998. pp 501-506
- Carrato Mena A, y cols. *Documento de consenso en oncología: Cáncer Colorrectal*. En: Abad A, Alfonso R, Antón A, Aranda E, Carrato Mena A, Cervantes A, Díaz-Rubio E, Dorta J, Esteban C, Feliú J, García-Alfonso P, de la Haba J, Massutí B y Sastre J, eds. Editorial Nova Sidonia Oncología. Madrid 1998. pp 1-375.
- Carrato Mena A. y cols *"Protocolos de actuación clínica. Papel de la Citoprotección en el Tratamiento Oncológico"*. En: Álvarez de Mon M, Biete A, Carrato Mena A, Díaz-Rubio E, García Puche JL, González Larriba JL, Jiménez Lacave A, Maciá Garau M, Moreno Nogueira JA y Piera Pibernat JM, eds. Editorial Schering Plough, Madrid 1998. pp 1-54.
- Carrato Mena A, Rodríguez-Lescure A, García Gómez J, González Cascales ML. Osteosarcoma. Historia natural y factores pronósticos. En: Montalar Salcedo J, Aparicio Urtasun J, eds. *"Tumores Oseos"*. Glaxo-Wellcome, Madrid 1998, pp 41-56.
- Carrato Mena A y cols. *Documento de consenso en cáncer de pulmón*. En: Alberola V, Antón A, Arellano A, Artal A, Astudillo J, Azagra P, Barneto I, Borrás JM, Bosch X, Calvo F, Calzas J, Camps C, Cardenal F, Carrato Mena A, Dómine M, Escobar I, Felip E, Font A, García Girón C, García Zarza A, Garrido P, Gómez Codina J, González Larriba JL, Isla D, Lago J, Lianes P, Maestre J, Monzó M, Moyano M, Pallarés C, Rosell R, Sevilla I, Terrasa J, Torres A, eds. Editorial Nova Sidonia Oncología. Madrid 1999, pp 1-352.
- Carrato Mena A, Rodríguez-Lescure A, González Cascales ML. Cáncer de hígado. En: Cortés Funes H, Díaz-Rubio E, García Conde J, Germá JR, Guillén V, López JJ, Moreno Nogueira JA, Pérez Manga G, eds. *"Oncología Médica"*. Nova Sidonia Oncología - Grupo Aula Médica, S.A., Madrid, 1999. Pp 554-566
- Carrato Mena A y cols. *"Protocolo de actuación clínica: Cáncer de pulmón de células no pequeñas"*. En: Alvarez de Mon M, Biete A, Carrato Mena A, Díaz-Rubio E, García Puche JL, González Larriba JL, Jiménez Lacave A, Maciá Garau M, Moreno Nogueira JA y Piera Pibernat JM, eds. Editorial Schering Plough, Madrid 1999. pp 1-63.
- Carrato Mena A, Rodríguez-Lescure A, González Cascales ML,. Factores de Crecimiento Hematopoyético. En: Cortés Funes H, Díaz-Rubio E, García Conde J, Germá JR, Guillén V, López JJ, Moreno Nogueira JA, Pérez Manga G, eds.

"*Oncología Médica*". Nova Sidonia Oncología - Grupo Aula Médica, S.A., Madrid, Barcelona, 1999. pp198-215.

- Carrato Mena A, Rodríguez-Lescure A, García Gómez J. La enfermedad metastásica. En: E Díaz-Rubio y J García Conde eds. "*Oncología Clínica Básica*". Arán Ediciones S.A., Madrid 2000. Pp 683-692.

- Carrato Mena A, Rodríguez-Lescure A, Gallego Plazas J, García Gómez J. Cáncer de Hígado y Vías Biliares. En: E Díaz Rubio eds. "*El Siglo de la Oncología Médica*". You & Us editores. Madrid, 2000. Pp 137-147.

- Carrato Mena A, García Gómez J, Rodríguez-Lescure A. Cáncer de recto. En E Díaz-Rubio y E Aranda eds. "*Tumores del Aparato Digestivo*" You & Us ediciones. Madrid 1999; pp 119-144.

- Carrato Mena A, Rodríguez-Lescure A, Gallego Plazas J, García Gómez J. Seguimiento del Paciente con Cáncer de Esófago. En: J Dorta y JR Germá eds. "*Esquemas en el Seguimiento del Cáncer*". Arán ediciones S.A. Madrid 1999. pp 71-79.

- Edelman M, Carrato A. Combination Gemzar (gemcitabine HCL) and Carboplatin in the treatment of Non-Small Cell Lung Cancer. Eli Lilly and Company eds. Indianapolis. USA. 1999. Pp 5-10

- Carrato Mena A. y cols "*Protocolos de actuación clínica. Cáncer Epidermoide de Cabeza y Cuello*". En: Álvarez de Mon M, Biete A, Carrato Mena A, Díaz-Rubio E, García Puche JL, González Larriba JL, Jiménez Lacave A, Maciá Garau M, Moreno Nogueira JA y Piera Pibernat JM, eds. Editorial DOYMA S.A., Madrid 1999. pp 1-75.

- Carrato A. Cáncer colorrectal. Comentarios sobre la 10ª European Cancer Conference. Viena. En: *Congrexpres Oncología*. You & Us eds. Septiembre 1999; pp 22-27.

- Carrato Mena A, Rodríguez-Lescure A, García Gómez J. Urgencias en Medicina Paliativa: Síndrome de Vena Cava Superior, Compresión Medular, Hipertensión intracraneal, Hipercalcemia. En: "*Cuidados Paliativos y Hospitalización a Domicilio*". Cursos de Medicina Paliativa en Atención Primaria. Universidad Miguel Hernández, Alicante y Ergon S.A eds. Madrid, 2000, pp 327-344.

- Porta M, Jaroid M, Malats N, Grimalt JO, Carrato A, Guarner L, Salas A, Rifá J, Corominas JM, Alguacil J, Andreu M, Real FX, for the PANKRAS II Study Group. Prevalence of K-ras mutations at diagnosis and serum levels of DDT, DDE, PCBs and other organochlorine compounds in exocrine pancreatic cancer. In: Gress TM ed. *Molecular pathogenesis of pancreatic cancer*. Amsterdam: IOS Press, Ohmsa,2000, pp 37-44.

- Carrato Mena A. y cols "*Protocolos de actuación clínica. Cáncer de Vejiga*". En: Álvarez de Mon M, Biete A, Carrato Mena A, Díaz-Rubio E, García Puche JL, González Larriba JL, Jiménez Lacave A, Maciá Garau M, Moreno Nogueira JA y Piera Pibernat JM, eds. Editorial DOYMA S.A, Madrid 2000, (en prensa).

- Porta Serra M, Real FX, Grimalt JO, Malats N, Jaroid M, Guarner L, Carrato A, Rifá J, Alguacil J, Corominas JM, Salas A, Andreu M, Santiago-Silva M. Mutaciones en el gen K-ras y concentraciones séricas de DDT, DDE, PCBs y otros compuestos

organoclorados en el cáncer de páncreas exocrino. En Caps eds. Barcelona. Quadern Caps 2000, nº 29, pp 24-29.

– Carrato Mena A y cols “Manual de Valoración de la Incapacidad Laboral en las Enfermedades Oncológicas”. En: Martínez Marco EA, Ramos Muñoz R, Carrato Mena A, Gallego Plazas J, eds. Instituto Nacional de Medicina y Seguridad del Trabajo. Madrid, 2000, pp 1-216.

- Carrato Mena A. y cols “Protocolos de actuación clínica. Cáncer de Vejiga”. En: Álvarez de Mon M, Biete A, Carrato Mena A, Díaz-Rubio E, García Puche JL, González Larriba JL, Jiménez Lacave A, Maciá Garau M, Moreno Nogueira JA y Piera Pibernat JM, eds. Editorial DOYMA S.A, Madrid 2001, pp 1-56.

– Carrato A. Comparación de fluorouracilo con levamisol adicional, ácido folínico a dosis altas o ambos, como quimioterapia adyuvante en el cáncer colorrectal: un ensayo aleatorizado. Quasar Collaborative Group. Lancet 200;355:1588. Comentario. En: Puesta al día en Oncología. Tumores Digestivos (3). Excerpta Médica eds. Barcelona, dic 2001. Págs 24-26.

- Carrato Mena A, Rodríguez-Lescure A, García Gómez J. Urgencias en Oncología. En: *Manual de Medicina de Urgencia del Hospital General Universitario de Elche*. Elche, 2001.

### **Artículos publicados en revistas**

- Carrato A, Rosell R, Camps C, Antón A, García-Gómez R, Font A, Díaz-Fernández N, Berrocal A, Aranda E, Masutí B, Artal A, Sánchez JJ, García de Paredes ML: Modified weekly regimen with Vinorelbine as a single agent in unresectable non-small cell lung cancer: A phase II trial. *Lung Cancer* 1997; 17:261-269.

- Abad A, Massuti B, Blanco E, Carrato A, Maurel J, Cervantes A, Aranda E, Antón A, Vicent JM, Dorta J, García de Paredes ML, Ariza A: Seventy-Two Hour Epirubicin Infusion plus Quinidine in unresectable and metastatic adenocarcinoma of the pancreas. *Am J Clin Oncol* 1998;21(2):151-154.

- Aranda E, Cervantes A, Antón A, Carrato A, Massutí B, Marcuello E, Sastre J, Tres A, López JM, Díaz-Rubio E. Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with weekly high-dose 48-hour continuous-infusion fluorouracil for advanced colorectal cancer: A Spanish Cooperative Group for Gastrointestinal Tumor Therapy (TTD) Study. *Ann Oncol* 1998;9(7):727-731.

- Carrato Mena A. Tomudex. *Rev Cancer (Madrid)* 1998;supl 1 (12):97-99.

- Aranda E, Díaz-Rubio E, Cervantes A, Antón-Torres A, Carrato A, Massutí T, Tabernero JM, Sastre J, Tres A, Aparicio J, López-Vega JM, Barneto I, García-Conde J. Ensayo aleatorizado comparando la administración mensual de leucovorín a bajas dosis y la de fluorouracilo en bolo con la de fluorouracilo a altas dosis en perfusión continua durante 48 horas en el cáncer colorrectal avanzado: estudio del Grupo Cooperativo Español para el Tratamiento de los Tumores Gastrointestinales (TTD). *Ann Oncol* 1998 (edición española); 7(9):961-966.

- Cardenal F, López-Cabrerizo M P, Antón A, Alberola V, Massuti B, Carrato A, Barneto I, García M, Lianes P, Montalar J, Vadell C, González-Larriba JL, Nguyen B, Artal A, Rosell R. Randomized phase III study of gemcitabine-cisplatin versus etoposide-cisplatin in the treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999;17(1):12-18.
- Carrato A. Fluopirimidinas Orales en Oncología *Oncología* 1999;22(2):25-26. (editorial).
- Carrato A, García-Gómez J, Alberola V, Massutí B, Galán A, Sánchez JJ. Combination of Gemcitabine and Carboplatin as First Line Treatment in Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Conference Highlights* 1999;3(2):4-6.
- Porta M, Malats N, Jariod M, Grimalt JO, Rifá J, Carrato A, Guarner L, Salas A, Santiago-Silva M, Corominas JM, Andreu M, Real FX, for the PANKRAS II Study Group. Serum organochlorine levels and K-ras mutations in exocrine pancreatic cancer. *Lancet* 1999;354:2125-2129.
- Díaz-Rubio E, Sastre J, Abad A, Navarro M, Aranda E, Carrato A, Gallén M, Marcuello E, Rifá J, Massuti B, Cervantes A, Antón A, Fernández-Martos C. UFT plus or minus calcium folinate for metastatic colorectal cancer in older patients. *Oncology* 1999;13(7), (suppl 3):35-40.
- Carrato Mena A. Controversias en el Tratamiento Adyuvante del Cáncer de Colon. *Rev Cancer* 1999;13(suppl 2):62-66.
- Rosell R, Carrato A. From Bench to the Bed: The Need for Translational Research. *Rev Oncología* 1999;1(4):181-187.
- Porta M, Malats N, Guarner L, Carrato A, Rifá J, Salas A, Corominas JM, Andreu M, Real FX for the PANKRAS II Study Group. Association between coffee drinking and K-ras mutations in exocrine pancreatic cancer. *J Epidemiol Community Health* 1999;53(11):702-709.
- Massuti B, Abad A, Carrato A. Tratamiento adyuvante y paliativo del cáncer de páncreas. *Gastroenterol Hepatol* 1999;22(9):480-486.
- Rodríguez-Lescure A, Carrato Mena A, García-Gómez J, Gallego Plazas J. Nuevos fármacos en el tratamiento del cáncer. *Medicine* 1999;7:6556-6564.
- Soler M, Malats N, Porta M, Fernández E, Guarner L, Maguire A, Piñol JL, Rifá J, Carrato A, for the Pank-ras II Study Group. Medical Conditions in Patients with Pancreatic and Biliary Diseases: Validity and Agreement between Data from Questionnaires and Medical Records. *Dig Dis Sci* 1999;44(12):2469-2477.
- Alguacil J, Kauppinen T, Porta M, Partanen T, Malats N, Kogevinas M, Benavides FG, Obiols J, Bernal F, Rifá J, Carrato A, for the PANKRAS II Study Group. Risk of pancreatic cancer and occupational exposures in Spain. *Ann Occup Hyg* 2000;44(5):391-403.
- Barberá VM, Malats N, Porta M, Real FX, Carrato A. Alteraciones moleculares en el adenocarcinoma de páncreas exocrino. *Rev Cancer* 1999;13(4):192-203.
- Sacristán JA, Kennedy-Martin Tessa, Rosell R, Cardenal F, Antón A, Lomas M, Alberola V, Massutí B, Carrato A, Minshall M. Economic evaluation in a randomized

phase III clinical trial comparing gemcitabine/cisplatin and etoposide/cisplatin in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2000;28(2):97-107.

- Alguacil J, Porta M, Benavides FG, Malats N, Kogevinas M, Fernández E, Carrato A, Rifá J, Guarner L, for the PANKRAS II Study Group. Occupation and pancreatic cancer in Spain: A case-control study based on job titles. *Int J Epidemiol* 2000;29(6):1004-1013.

- Camps C, Vadell C, García-Gómez R, Carrato A, Antón A, Berrocal A, Fabregat J, Noguerón E, Sánchez JJ. Cisplatin and Vinorelbine Combination Chemotherapy in Inoperable Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): A Multicentre Phase II Trial. *Rev Oncología* 2000;2:84-90.

- Abad A, Aranda E, Navarro M, Carrato A, Sastre J, Gallen M, Marcuello E, Fernández-Martos C, Cervantes A, Antón A, Rivera F, Massutí B, Barneto I, Guillot M, and Díaz-Rubio E. Two consecutive studies using UFT-based chemotherapy regimens in elderly patients with advanced colorectal cancer. A TTD Spanish Cooperative Group trial. *Rev Oncología* 2000;2:154-158.

- Barberá VM, Martín M, Mariñoso L, Munné A, Carrato A, Real FX, Fabre M. The 18q21 region in colorectal and pancreatic cancer: Independent loss of DCC and DPC4 expression. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1502(2):283-296.

- Porta M, Costafreda S, Malats N, Guarner L, Soler M, Gubern JM, García-Olivares E, Andreu M, Salas A, Corominas JM, Alguacil J, Carrato A, Rifá J, Real FX. Validity of the hospital discharge diagnosis in epidemiologic studies of biliopancreatic pathology. *Eur J Epidemiol* 2000;16:533-541.

- Porta M, Malats N, Alguacil J, Ruiz L, Jaroid M, Carrato A, Rifa J, Guarner L. Coffee, pancreatic cancer, and K-ras mutations: updating the research agenda. *J Epidemiol Community Health* 2000;54(9):656-659.

- Gallego Plazas J, Carrato Mena A, García Gómez J, Rodríguez Lescure A. Metástasis Óseas. *Rev Cancer* 2000; 14(4):157-164.

- Carrato Mena A, Gallego Plazas J, Rodríguez Lescure A. Gemcitabina y cáncer de páncreas exocrino. *Rev Cancer* 2000;(suppl 5)14:103-106.

- García Gómez J, Carrato Mena A, Barberá VM, Rodríguez Lescure A, Biología molecular de los Tumores cerebrales. *Rev Cancer* 2000; 14: 10-19.

- Massutí B, Cervantes A, Aranda E, Abad A, Antón A, Jara C, Rivera F, Carrato A, Tres A, García de Paredes ML, Campbell J, Díaz-Rubio E. On behalf of the Spanish Cooperative Group for Gastrointestinal Tumor Therapy (TTD). A phase III multicenter randomized trial in advanced gastric cancer: fluorouracil + leucovorin + epirubicin + cisplatin (FLEP) vs fluorouracil + adriamicin + methotrexate + leucovorin (FAMTX). *Eur J Cancer* 2001 (en prensa).

- Carrato A, Diaz-Rubio E, Gallego J. Oxaliplatin: Results in colorectal carcinoma. *Crit Rev Oncol Hemat* 2001 (en prensa).

- Isla D, Rosell R, Sánchez JJ, González-Larriba JL, Felip E, Camps C, Artal A, Carrato A, Azagra P, Alberola V, Martin C, Massuti B. Phase II Trial of Gemcitabine plus Paclitaxel in Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2001, 19(4):1071-1077.

- Aranda E, Antón-Torres A, Sastre J, Navarro M, Rivera F, Carrato A, Bretón JJ, Grávalos C, Aparicio J, Fernández-Martos C, Díaz-Rubio E. Phase II study of UFT plus Leucovorin In advanced Colorectal Cancer: A Phase II Trial. *Clinical Colorectal Cancer* 2001;1(1):43-46.
- Carrato A, Alberola V, Massutí B, García-Gómez J, Sánchez JJ, Juan O, , Galán A, Gallego J, González ML, Díaz-Fernández N, Rodríguez-Lescure A, Rosell R, on behalf of the Spanish Lung Cancer Cooperative Group. Gemcitabine-Carboplatin Combination in the Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). Comparison of Two Different Schedules. Enviado a *Ann Oncol*.
- Aranda E, Guillem V, Carrato A, Rifá J, López-López R, Gómez-Bernal A, Soriano V, Rodríguez-Lescure A, Martín-Broto J, Barneto I, Domínguez S, Luque A. Antiemetic Efficacy of Oral Granisetron in the Total Control of Cyclophosphamide Delayed Emesis. Enviado a *Ann Oncol*.
- Camps C, Carrato A, Safont M, Gallego J. Nuevas terapias en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico. *Revista de Oncología* 2001;-(supl 2):24-41.
- Alguacil J, Porta M, Malats, Kauppinen T, Kogevinas M, Benavides FG, Partanen T, Carrato A. Occupational exposure to organic solvents and K-ras mutations in exocrine pancreatic cancer. *Carcinogenesis* 2002;23:101-106.
- Carrato A, Gallego J, Rodríguez Lescure A. Oncofarmacogenómica: importancia de los factores predictivos de respuesta y pronósticos moleculares. *Rev Cancer* 2002;16(suppl 1):35-6.

## **Jose Antonio Ferragut Rodriguez**

### **Datos personales**

Nacido en 1950,

Licenciado en Ciencias Químicas en la Universidad del País Vasco en 1973,

Doctor en Ciencias Químicas en la Universidad de Murcia, en 1980,

Situación Actual: Catedrático de Universidad de la Universidad Miguel Hernández desde 1997.

### **Líneas de investigación**

El Dr. Ferragut viene dirigiendo como investigador principal una línea de investigación sobre el fenómeno de resistencia a múltiples fármacos. El trabajo realizado en los últimos años ha requerido del uso de varias líneas tumorales desde leucemias a neuroblastomas. Su experiencia se centra en el establecimiento y propagación de cultivos celulares, la inducción de resistencia farmacológica, y la inducción de diferenciación celular. Hay que destacar sus conocimientos bioquímicos referentes al aislamiento de membranas, inmunopurificación de proteínas intracelulares, así como en la caracterización molecular de receptores de membrana. El equipo ha desarrollado un soporte experimental notorio en cuanto a la evaluación de MDR tanto en aspectos celulares (cultivos, ensayos de citotoxicidad, acumulación de fármacos) como moleculares referidos preferentemente a la detección y funcionalidad de Pgp. Más recientemente hemos ampliado estos estudios a la línea promielocítica humana HL60 que expresa MRP en lugar de Pgp al adquirir el fenotipo resistente. Asimismo posee experiencia en la expresión heteróloga de proteínas en sistemas celulares modelo como el ovocito. La incorporación del Dr. Saceda, conocedor de varios de los aspectos recogidos en el proyecto, nos permite abordar con garantía, entre otros, aspectos novedosos referidos fundamentalmente a su familiarización con metodología en Biología Molecular.

Palabras clave:

Resistencia Celular a Múltiples Fármacos (MDR); Receptores y Proteínas de membrana.

### **Publicaciones**

Canaves, J.M., Aleu, J., Lejarreta, M., Gonzalez-Ros, J.M. and Ferragut, J.A. "Effects of pH on the kinetics of the interaction between anthracyclines and lipid bilayers". *Eur. Biophys. J.* (1997) 26, 427-431.

Aleu, J., Ivorra, I., Lejarreta, M., González-Ros, J.M., Morales, A. and Ferragut, J.A. "Functional incorporation of P-glycoprotein into *Xenopus* oocyte plasma membrane

fails to elicit a swelling-evoked conductance". *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (1997) 237, 407-412.

Chiquero, M.J., Pérez-Victoria, J.M., O'Valle, F., Gonzalez-Ros, J.M., G. del Moral, R., Ferragut, J.A., Castanys, S. and Gamarro, F. "Altered drug membrane permeability in a Multidrug-Resistant *Leishmania tropica* line". *Biochem. Pharmacol.* (1998) 55, 131-139 .

Lacueva, F.J., Teruel, A., Calpena, R., Medrano, J., Mayol, M.J., Perez-Vazquez, M.T., Rufete, C., Camarasa, M.V. and Ferragut, J.A. "Detection of P-glycoprotein in frozen and paraffin-embedded gastric carcinoma tissues using a panel of monoclonal antibodies" *Hystopathology.* (1998) 32, 328-334.

Encinar, J.A., Fernandez, A.M., Gil-Martin, E., Gavilanes, F., Albar, J.P., Ferragut, J.A. and Gonzalez-Ros, J.M. "Inactivating peptide of the *Shaker* B potassium channel: conformational preferences inferred from studies on simple model systems". *Biochem. J.* (1998) 331, 497-504

Encinar, J.A., Fernandez, A., Ferragut, J.A., Gonzalez-Ros, J.M., DasGupta, B.R., Montal, M. and Ferrer-Montiel, A.V. "Structural stabilization of botulinum neurotoxins by tyrosine phosphorylation". *FEBS Lett.* (1998) 429, 78-82.

Lacueva, F.J., Calpena, R., Medrano, J., Teruel, A., Mayol, M.J., Graells, M.L., Camarasa, M.V., Perz-Vazquez, M.T. and Ferragut, J.A. "Changes in P-glycoprotein expression in gastric carcinoma with respect to distant gastric mucosa may be influenced by p53". *Cancer* (2000) 89, 21-28



## **José Villalaín Boullón**

### **Datos personales**

Nacido en 1957.

Licenciado en Ciencias Biológicas en la Universidad del País Vasco en 1980,

Doctor en Ciencias Biológicas en la Universidad del País Vasco en 1983

Situación actual: Prof. Titular Universidad, UMH, desde 1997.

### **Líneas de Investigación**

La experiencia del Dr. Villalaín en diversos aspectos de la bioquímica y biofísica de las membranas biológicas y sus componentes, proteínas y lípidos, en estudios de tipo estructural y funcional, y en el de la utilización de la diferente tecnología y metodología con la cual obtener información relevante sobre los sistemas estudiados, queda reflejada por su participación en trabajos y proyectos nacionales e internacionales anteriores y avalada por la lista de publicaciones reseñada en su CV. Por ejemplo, la utilización de la espectroscopía infrarroja y el RMN para la determinación de la estructura de proteínas de membrana y la capacidad de modular las propiedades de la misma, la aplicación de nuevas aproximaciones metodológicas como la utilización de RMN/CP-MAS para la localización de moléculas lipídicas en membranas, la aplicación de IR, RMN y DSC para la caracterización molecular en membranas, son solo unos ejemplos de los estudios realizados por el Dr. Villalaín en los últimos cinco años.

Palabras Clave:

Biomembranas, Lípidos, Proteínas, Espectroscopía Infrarroja, Resonancia Magnética Nuclear, Calorimetría

### **PUBLICACIONES**

J.C. Gómez-Fernández, J. Villalaín y F.J. Aranda. "The phase behavior of model membranes containing bioactive lipids" en *Structural and biological roles of lipids forming non-lamellar structures* (R.M. Epand, ed.), Academic Press Inc., 1997.

F.J. Aranda y J. Villalaín. "Effects of abietic acid on the structure and organization of phospholipid membranes". *Biochim. et Biophys. Acta* 1327, 171-180 (1997)

J. Villalaín. "Location of the toxic molecule abietic acid in model membranes by MAS-NMR". *Biochim. et Biophys. Acta* 1328, 281-289 (1997)

A.M. Jiménez-Monreal, J. Villalaín, F.J. Aranda y J.C. Gómez-Fernández. "The phase behavior of aqueous dispersions of unsaturated mixtures of diacylglycerols and phospholipids" *Biochim. et Biophys. Acta* 1373, 209-219 (1998)

J.C. Gómez-Fernández y J. Villalaín. "The use of FT-IR for quantitative studies of the apparent  $pK_a$  of lipid carboxyl groups and the dehydration degree of the phosphate group of phospholipids." *Chem. Phys. Lipids* 96, 41-52 (1998)

V.Micol, P. Sánchez-Piñera, J. Villalaín, A. Godos y J.C. Gómez-Fernández. "Correlation between Protein Kinase C  $\alpha$ -activity and membrane phase behavior" *Biophys. J.* 76, 916-927 (1999)

M. Martínez-Senac, J. Villalaín y J.C. Gómez-Fernández "Structure of the Alzheimer  $\beta$ -amyloid peptide 25-35 and its interaction with negatively charged vesicles". *Eur. J. Biochem.* 265, 744-753 (1999)

Mateo, C.R., Prieto, M., Micol, V., Shapiro, S. y J. Villalaín. "A fluorescence study of the interaction and location of (+)-totarol, a diterpenoid bioactive molecule, in model membranes" *Biochim. et Biophys. Acta* 1509, 167-175 (2000)

Contreras, L.M., J.C. Gómez-Fernández y J. Villalaín. "Structure of the synaptosomal plasma membrane calcium ATPase (PMCA) monitored by infrared spectroscopy". *Eur. J. Biochem.*

Micol, V., C.R. Mateo, Aranda, F.J., Shapiro, S. y J. Villalaín. "Totarol, a diterpenoid antibacterial agent, affects membrane structure without cell lysis". *Biochim. et Biophys. Acta* 1511, 281-290 (2001)

Contreras, L.M., Aranda, F.J., Gavilanes, F., González-Ros, José M., Villalaín, J. "Structure and interaction with membrane model systems of a peptide derived from the major epitope region of HIV protein gp41. Implications on viral fusion mechanism". *Biochemistry* 40, 3196-3207 (2001)

Contreras, L.M., Almeida, R.F.M., Villalaín, J., Fedorov, A., y Prieto, M. "Interaction and structural alterations of the peptide hormone  $\alpha$ -MSH in the presence of binaru phospholipid membranes". *BIOPHYS. JOURNAL* 80, 2273-2283 (2001)

J. Villalaín, C. R. Mateo, F. J. Aranda, S. Shapiro y V. Micol. "Membranotropic effects of the antibacterial agent triclosan". *Archives Biochem. Biophys.* 390, 128-36 (2001)

## ***M<sup>a</sup> Amparo Estepa Pérez***

### **Datos personales**

Nacida en 1962,

Licenciada en Ciencias Biológicas en la Universidad Complutense de Madrid en 1986,

Doctor en Ciencias Biológicas en la Universidad Complutense de Madrid en 1992,

Situación actual: Profesor Titular de Universidad en la UMH desde 1997.

### **Líneas de investigación**

El grupo de Virología del Centro de Biología Molecular y Celular (CBMC) coordinado por la Dra. Amparo Estepa y al que también pertenece el Dr. Luis Pérez posee una amplia experiencia de trabajo dentro del campo de la virología y la inmunología, sobre con rabdovirus que es el modelo de trabajo aquí propuesto. Entre las líneas actuales de investigación del grupo podemos destacar: 1.-Desarrollo de estrategias y métodos para la obtención de vacunas. Diseño de vacunas, aplicables en Acuicultura, frente a infecciones víricas, vacunas recombinantes de administración por baño/inmersión, vacunas DNA de administración por baño/inmersión. vacunas infectivas no patógenas obtenidas a partir de virus modificados genéticamente (genética reversa), adjuvantes; 2) desarrollo agentes terapéuticos para el tratamiento de enfermedades víricas, péptidos con actividad antiviral, vehiculación de fármacos, sistema inmune y susceptibilidad a enfermedades infecciosas, bases celulares de la protección inmunológica frente a virus; 3) desarrollo de técnicas de diagnóstico rápido.

Palabras clave:

Virus, péptidos de fusión, acuicultura, rabdovirus, vacunas genéticas, encapsulación de macromoléculas, inmunología, quimiotecas combinatorias

## Publicaciones

- Estepa, A., Basurco, B. and Coll, J.M. "Rabdovirus de peces" *Publicación Oficial de la sociedad Española de Virología* 5(1), 16 – 27 (1997)
- Estepa, A. and Coll, J.M. "A method to obtain T-lymphocytes-like cells from thr trout". *J. Immunol. Methods* 202(1), 77 - 83 (1997)
- Estepa, A. and Coll, J.M. "Temperature and pH requeriments for VHSV induced cell fusion". *Dis. Aquat. Org*, 28, 185 – 189 (1997)
- Perez, L., Estepa, A., and Coll, J. M. "Purification of the glycoprotein G from VHSV, a fish rhabdovirus, by lectin affinity chromatography". *Journal Virological Methods* 76, 1 – 8 (1998)
- Nuñez, E., Fernandez, A.M., Estepa, A., Gonzalez Ros, J.M. Gavilanes, F. and Coll, J.M. "Phospholipid interactions of a peptides from the heptad-repeats of the glycoprotein of VSHV, a fish rhabdovirus". *Virology* 243, 322 - 330 (1998)
- Fernandez-Alonso,M., Lorenzo,G., Perez,L., Bullido,R., Estepa,A., Lorenzen,N. and Coll,J.M. "Mapping of lineal antibody epitopes of the glycoprotein of VHSV, a salmonid rhabdovirus". *Dis. Aquatic Organisms* 34, 167 – 176 (1998)
- A.Estepa, M.Fernández-Alonso, J.M. Coll. "Structure, binding and neutralization of VHSV with synthetic peptides" *Virus Research* 63, 27 – 34 (1999)
- Fernandez-Alonso,M., Alvarez,F.,Estepa,A. y Coll,J.M. "G disulphide bond conformation is required to elicit trout neutralizing antibodies against VHSV". *Journal Fish Diseases* 22, 219 - 222 (1999)
- Fernandez-Alonso, M., Alvarez, F., Estepa, A., Blasco, R, y Coll, J.M. "A model to study fish DNA immersion vaccination by using the green fluorencet protein" *Journal of Fish Diseases* 22, 237 – 241 (1999)
- Estepa, A., Alvarez, F., Ezquerro, A. y Coll, J.M. "Viral-antigen dependence and T-cell receptor expression in leucocytes from rhabdovirus immunized trout" *Vet. Immunol. Immunopathol* 68, 73 - 89 (1999)
- Fernandez-Alonso, M., Estepa, A. y Coll, J.M. "Variables en vacunación DNA en el modelo rabdovirus/trucha" *Investigación Agraria*. 14, 103 – 115 (1999)
- A.Estepa, M.Bremont, M.Fernández-Alonso y J.M. Coll "Aplicación de Rabdovirus DNA infectivo para el desarrollo de un nuevo vector para tratar ictiopatologías infecciosas". *Investigación agraria*. 14, 86 – 93 (1999)
- Fernandez-Alonso,M., Alvarez, F.,Estepa, A. y Coll,J.M. "Vacunas DNA en Acuicultura". *AquaTIC* (Revista electronica de Acuicultura)
- Estepa, A., Pérez, L., Mas, V, Encinar, J.A., Fernandez, A., Fernandez-Alonso, M., A. Rocha, Gonzalez Ros, J.M., Gavilanes, F. and Coll, J.M. "A protein G fragment from VHSV rhabdovirus induce cell-to-cell fusion and phosphatidylserine translocation at low pH." *J. Biol. Chem.* Clave: A Volumen: 276 (49) Páginas, inicial: 46268 final: 46275 - Fecha: 2001.

Rocha, A., Ruiz, S., Estepa, A. y Coll, J.M. 2001. Biología molecular de los peces: Interés y aplicaciones, "aquatic.unizar.es/n3/art1502/biolmolpez" Volumen:15 Páginas, inicial:481 final:487 Fecha: 2001

Lopez,A, Fernandez –Alonso, M Rocha A, Estepa,A. And Coll J.M "Título: Transfection of epitheloma papulosum cyprini (EPC) carp cells." Biotech. Letters Volumen:23 Páginas, inicial:481 final:487 Fecha: 2001

## **Patentes**

Inventores: Estepa Pérez, M<sup>a</sup> Amparo; Pérez, Luis

Título:"Péptidos activadores de la infectividad del Rhabdovirus de la Septicemia Hemorrágica Vírica de salmónidos" N. de solicitud: 200101232/2. -

País de prioridad: España Fecha: 25/05/2001

Entidad titular: Universidad Miguel Hernández

## ***Antonio Ferrer Montiel***

### **Datos personales**

Nacido en 1962,

Licenciado en Ciencias Químicas en la Universidad de Alicante, en 1985,

Doctor en Ciencias Químicas, en la Universidad de Alicante, en 1989,

Situación Actual: Profesor Titular de Universidad de la Universidad Miguel Hernández, desde 1997.

### **Líneas de investigación**

La experiencia del Dr. Ferrer Montiel en el campo de la investigación aplicada y, en concreto, de la aplicación de la química combinatoria se remonta al año 1996 cuando se iniciaron los estudios destinados a desarrollar bloqueadores de receptores neuronales que acutuan como neuroprotectores eficaces. Estos estudios consistieron en el uso de quimiotecas peptídicas para identificar hexapéptidos con actividad inhibitoria del canal iónico del receptor de NMDA, trabajo que fue publicado en la prestigiosa revista Nature Biotechnology. Como continuación de este primer hito, y desde su incorporación al CBMC-UMH, ha venido realizando estudios en el campo de la aplicación de la química combinatoria para aislar moléculas con diferente interés biomédico y biotecnológico. Tres han sido los campos científicos prioritarios la búsqueda de neuroprotectores, analgésicos y agentes quimiosensibilizadores. Así mismo, se ha iniciado y desarrollado una línea dirigida a generar nuevos principios activos para cosmética y parafarmacia. Estos proyectos han sido evaluados favorablemente como se indica en la declaración de proyectos vigentes en el Centro. Además, la priorización de los campos científicos mencionados ha posibilitado el contacto y firma de convenios con empresas del sector cosmético y farmacéutico interesadsas en las tecnologías a desarrollar. En concreto, se han establecido colaboraciones con DiverDrugs y Lipotec mediante la petición conjunta de un proyecto PETRI (CICYT-PETRI n°95-0388-OP). Así mismo, se ha establecido una colaboración con la empresa farmacéutica ASAC Pharmaceuticals, dedicada a la fitofarmacología, para desarrollar nuevos analgésicos mediante el cribado de quimiotecas combinatorias sintéticas y naturales (CICYT-FEDER 1FD97-0662-C02-01). Fruto de esta labor científica ha sido la solicitud de dos patentes para proteger los resultados obtenidos: 1. Peptidos capaces de bloquear la respuesta a sustancias químicas o estímulos térmicos o mediadores de la inflamación de los nociceptores, y composiciones que los contienen (P9900581; PCT/ES00/00102). 2. Peptidos capaces de inhibir la exocitosis neuronal, composicioens cosméticas y farmacéuticas que los contienen (P9900844). Estas dos patentes se han extendido internacionalmente vía PCT, y en estos momentos se está negociando con empresas del sector para su explotación. Esta labor está facilitada para la segunda patente, ya que está se transfirió a la empresa Lipotec SA, puesto que se derivó de un proyecto conjunto. Este resultado evidencia la necesidad de colaborar con empresas para incrementar la posibilidad de explotación de los descubrimientos. En estos momentos se está procediendo a la redacción de dos nuevas patentes destinadas a proteger la identificación de nuevos neuroprotectores y analgésicos, aislados de quimiotecas combinatorias

Palabras clave:

Neurobiofísica; bioquímica y biología molecular; Diseño proteínas; receptores ionotrópicos; péptidos interés biomédico; neurotoxinas; librerías combinatorias.

## Publicaciones

Ferrer-Montiel, A.V., Canaves, J. M., and Montal, M. "A peptide that mimics the C-terminal sequence of SNAP-25 inhibits secretory vesicle docking in chromaffin cells". *J. Biol. Chem.* 272, 2634-2639. 1997.

Oblatt-Montal, M., Sun, W., Ferrer-Montiel, A.V. and Montal, M. "Structural studies of the pore lining segments of neurotransmitter-gated channels". *Chemtracts* 10, 153-174. 1997.

Ferrer-Montiel, A.V. "Channels: singularly good signalling devices". (Revision del libro: *Ion channels: Molecules in Action*; by David J. Aidley and Peter R. Stanfield). *Trends in Cell Biology* 7, 297. 1997.

Ferrer-Montiel, A.V., Merino, J.M., Blondelle, S.E., Perez-Paya, E., Houghten, R.A. and Montal, M. "Novel peptide leads targeted to the NMDA receptor channel protect neurons against excitotoxic death." *Nature Biotechnology* 16, 286-291. 1998.

Ferrer-Montiel, A.V., Merino, J.M., Planells-Cases, R., Sun, W, and Montal, M. "Molecular determinants of the blocker binding site of glutamate and NMDA receptor channels". *Neuropharmacology* 32, 139-142. 1998.

Encinar, J.A., Fernandez, A., Ferragut, J.A., Gonzalez-Ros, J.M., DasGupta, B.R., Montal, M. and Ferrer-Montiel, A.V. "Structural stabilization of botulinum neurotoxins by tyrosine phosphorylation". *FEBS Lett.* 429, 78-82. 1998.

Ferrer-Montiel, A.V. Gutierrez, L.M., Aplan, J.P., Canaves, J.M., Gil, A., Viniegra, S., Biser, J.A., Adler, M. and Montal, M. "The 26-mer peptide released from SNAP-25 cleavage by botulinum neurotoxin E inhibits vesicle docking". *FEBS. Lett.* 435, 84-88. 1998.

Ferrer-Montiel, A.V. and Montal, M. "Engineering the NMDA receptor channel lining". *Methods in Molecular Biology* 128, 167-178 (1999)

Yong, Y., Ferrer-Montiel, A.V., Montal, M, and Tsien, R.Y. "Activation of Store-operated  $Ca^{2+}$  Current in *Xenopus* oocytes requires SNAP-25 but not a diffusible messenger". *Cell* 98, 475-485. 1999

Aplan, J.P., Biser, J.A., Adler, M., Ferrer-Montiel, A.V. , Montal, M. and Filbert, M.G. "Peptides that mimic the carboxy-terminal domain of SNAP-25 block acetylcholine release at an *Aplysia* synapse". *J. Appl. Toxicol.* 19, S23-S26. 1999

Planells-Cases, R., Galiana-Gregori, R., Aracil, A., Merino, J., Gallar, J., Pérez-Payá, E., Belmonte, C. and Ferrer-Montiel, A.V. "Arginine rich peptides are novel blockers of VR-1 channels with analgesic activity". *FEBS Letters.* 481, 131-136. 2000

García-Martínez, C., Morenilla-Palao, C., Planells-Cases, R., Merino, J.M., and Ferrer-Montiel, A.V. "Identification of an aspartic residue in the P-loop of the vanilloid receptor that modulates pore properties". *J. Biol. Chem.* 275, 32552-32558. 2000.

Blanes-Mira, C., Ibañez, C., Fernández-Ballester, G., Planells-Cases, R., Pérez-Payá, E., and Ferrer-Montiel, A.V. "Thermal stabilization of the catalytic domain of botulinum neurotoxin E by phosphorylation of a single tyrosine residue". *Biochemistry*.40, 2234-2242. 2001.

Caprini, M., Ferroni, S., Planells-Cases, R., Rueda, J., Rapisarda, C., Ferrer-Montiel, A.V. and Montal, M. "Structural adaptability between the putative voltage sensor of Kv channels and the prokaryotic KcsA channel". *J. Biol. Chem.* (2001) *J. Biol. Chem.* 276, 21070-21076. 2001

Carmina Montoliu, Marc Humet, Juan-José Canales, Jozef Burda, Rosa Planells-Cases, Francisco Sánchez-Baeza, Teresa Carbonell, Enrique Pérez-Payá, Cristina Carreño, Angel Messeguer, Antonio Ferrer-Montiel and Vicente Felipo, "A family of trialkylglycines with in vitro and in vivo neuroprotective activity against excitotoxicity" *Enviado a Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (2001).

Merino, J.M.\* , Ferrer-Montiel, A.V\*., DasGupta, B.R. and Montal, M. "Botulinum Neurotoxin E protects hippocampal neurons against glucose deprivation-induced excitotoxic death: Role of SNAP-25 and actin cytoskeleton" (JMM and AVFM están considerados primer author). *Manuscrito en preparación.* (2001)

Encinar, J.A., Fernández, A.M., Molina, A., Ferrer-Montiel, A.V., López-Barneo, J., and González-Ros, J.M . "Structural and functional consequences of tyrosine phosphorylation of the inactivating peptide of the Shaker B potassium channel". *Manuscrito en preparación.* (2001)

Merino, J.M.\* , Ferrer-Montiel, A.V\*., DasGupta, B.R. and Montal, M."Botulinum Neurotoxin E protects hippocampal neurons against glucose deprivation-induced excitotoxic death: Role of SNAP-25 and actin cytoskeleton (JMM and AVFM están considerados primer author)" *Manuscrito en preparación.* (2001) CLAVE: A

## Patentes y Modelos de utilidad

### a. Patentes

INVENTORES: Montal, M. and Ferrer-Montiel, A.V.

Chemically modified clostridiatoxin with improved properties

Nº Solicitud:	08/612,571.	FECHA:	8-3-96
Nº Patente:	5,837,265	FECHA:	17-11-1998

INVENTORES: Montal, M., Ferrer-Montiel, A.V. and Merino J.M., Blondelle, S and Houghten, R.

N-Methyl-D-Aspartate Receptor Channel Blockers and Method Identifying Such.

Nº SOLICITUD:	PCT/US98/05800.	FECHA:	12-2-97
---------------	-----------------	--------	---------



INVENTORES: Montal, M., Ferrer-Montiel, A.V. and Canaves, J. Peptide inhibitors of neurotransmitter secretion by neuronal cells.

Nº REGISTRO PCT/US97/04393 FECHA 18-3-97  
ENTIDAD Universidad de California San Diego

INVENTORES: Ferrer-Montiel, A.V., Planells Cases, R., Galiana Gregori, R., González Ros, J. M., Belmonte, C., Gallar, J. y Pérez-Payá, E.

Péptidos capaces de bloquear la respuesta a sustancias químicas o estímulos térmicos o mediadores de la inflamación de los nociceptores, y composiciones farmacéuticas que los contienen.

ENTIDAD Universidad Miguel Hernández

Nº Expediente: 9900581/6 (Extendida vía PCT: PCT/ES00/00102)

INVENTORES: Ferrer-Montiel, A.V., Planells-Cases, R., Blanes-Mira, C., Llobregat, M., Fernández-Ballester, G., Gil, A., Guiérrez, L.M., Viniegra, S., Carbonell, T. y Pérez-Payá, E.

Péptidos inhibidores de la exocitosis neuronal, composiciones cosméticas y farmacéuticas que los contienen.

ENTIDAD Lipotec SA (Barcelona)

Nº Expediente: 9900844/0 (Extendida vía PCT/ES00/00058)

## **b. Invenciones e Innovaciones Registradas (En estudio de Patentabilidad)**

INVENTORES: Montal, M., **Ferrer-Montiel, A.V.** and Merino, J.M.

Peptide-based NMDA receptor activators

Nº REGISTRO SD97-047

ENTIDAD Universidad de California San Diego

INVENTORES: Ferrer-Montiel, A.V., Planells-Cases, R., García-Martínez, C., González-Ros, J.M., Merino, J.M., Belmonte, C., Gallar-Martínez, J., Pérez-Payá, E., Sánchez-Baeza, F., Humet, M. y Messeguer, A.

Trímeros de N-alquilglicinas capaces de bloquear la respuesta a sustancias químicas o estímulos térmicos o mediadores de la inflamación de los nociceptores, y composiciones que los contienen.

Nº REGISTRO P-0000 2458

ENTIDAD Universidad Miguel Hernández

INVENTORES: Felipo, V., Montoliu, C., Ferrer-Montiel, A.V., Planells-Cases, R., Merino, J.M., Pérez-Payá, E., Sánchez-Baeza, F., Humet, M. y Messeguer, A.

Trímeros de N-alquilglicinas capaces de proteger a neuronas contra agresiones excitotóxicas, y composiciones que los contienen

Nº REGISTRO P-200002414

ENTIDAD Universidad Miguel Hernández

INVENTORES: Pérez-Payá, E., Pastor-Hernández, M. T., González-Navarro, H., Ferrer-Montiel, A.V. y Serrano, L.

Diseño, síntesis, actividad biológica de quimiotecas de péptidos con conformación restringida en horquilla- $\beta$  y hélice- $\alpha$ .

Nº REGISTRO P200001814

ENTIDAD Universidad de Valencia

INVENTORES: Pérez-Payá, E., Pastor-Hernández, M. T., González-Navarro, H., Ferrer-Montiel, A.V. y Serrano, L., Carreño, C.

"Diseño síntesis de quimiotecas de naturaleza peptídica con conformación en horquilla-beta, peptidos derivados de ellas y composiciones farmaceuticas que los contienen".

No REGISTRO P200102706

ENTIDAD DiverDrugs SL

INVENTORES: Pérez-Payá, E., Pastor-Hernández, M. T., González-Navarro, H., Ferrer-Montiel, A.V. y Serrano, L., Carreño, C.

"Diseño síntesis de quimiotecas de naturaleza peptídica con conformación en hélice-alfa, peptidos derivados de ellas con capacidad moduladora de la neurotransmisión y composiciones cosméticas o farmacéuticas que los contienen."

No REGISTRO P2002-00222

ENTIDAD DiverDrugs SL

INVENTORES: Royo Exposito, M., del Fresno Marimon, M., Carreño Serraima, C., Alberio Palomera, F., García Martínez, C., and Ferrer-Montiel, A.

"Hidantoinas guaniladas capaces de bloquear la respuesta a sustancias químicas o estímulos térmicos o mediadores de la inflamación de los nociceptores, y composiciones que los contienen. "

No REGISTRO: P200102379

ENTIDAD: DiverDrugs SL

## **Francisco Javier Gómez Pérez**

### **Datos personales**

Nacido en 1964.

Licenciado en Ciencias Químicas, (especialidad Química Cuántica) en la Universidad Autónoma de Madrid en 1988,

Doctor en Ciencias Químicas por la Universidad Nacional de Educación a Distancia (UNED) en 1992.

Situación actual: Profesor Titular de Universidad desde 1999. UMH.

### **Líneas de Investigación**

El interés científico del Dr. Javier Gómez se centra en el campo de la Biofísica Molecular y, en particular en la descripción termodinámica de los procesos de reconocimiento molecular, tanto intramolecular (plegamiento y estabilidad de proteínas) como intermolecular (interacciones proteína-ligando, proteína-proteína, proteína-DNA, etc.) iniciada en su periodo postdoctoral en el Biocalorimetry Center, The Johns Hopkins University. Sus investigaciones se centran en la correlación de los cambios estructurales inducidos por los diferentes procesos de reconocimiento molecular y los consiguientes cambios en los parámetros termodinámicos con el fin de desarrollar metodologías que permitan un diseño verdaderamente racional. Estas investigaciones implican la caracterización tanto termodinámica como estructural de los distintos procesos de reconocimiento molecular mediante distintas técnicas biofísicas (RMN, calorimetría, fluorescencia, dicroísmo circular y técnicas cromatográficas) incluyendo, además, técnicas de purificación de proteínas y técnicas básicas de biología molecular. En la actualidad, centra su actividad en el estudio la proteína transportadora de fosfato por Histidina, HPr, de *Streptomyces* así como los enzimas fosforilantes EI y EII, en colaboración con el Dr. José Luis Neira. Hasta el momento, estas investigaciones se han centrado en la caracterización estructural y termodinámica de los estados conformacionales de la proteína HPr silvestre que resultan poblados durante su plegamiento, al igual que el estudio cinético de los correspondientes equilibrios conformacionales. Además, estas investigaciones intentar dilucidar los determinantes moleculares que regulan el reconocimiento de HPr por EI y EII con objeto de modular la ruta metabólica del transporte de azúcares en bacterias Gram-negativas.

### **Publicaciones**

J. Gómez , Semo, N.and E. Freire. "Structural thermodynamic study of the binding of renin inhibitors to endothiapepsin". *Adv. Exp. Med. Biol.* 436: 325-8 (1998).

I. Luque, M.J. Todd, J. Gómez , Semo, N.and E. Freire. "The Molecular Basis of Resistance to HIV-1 Protease Inhibition: A Plausible Hypothesis". *Biochemistry* 37, 5791 – 5797 (1998)

J. Gómez and E. Freire. "A Structure-Based Thermodynamic Approach to Molecular Design". en *Thermodynamics and Structure-Based Drug Design*, Connely, P. & Ladbury J., Eds. Springer-Verlag 122 – 145 (1998)

I. Luque, J. Gómez, Nora Semo and E. Freire " Structure-Based Thermodynamic Design of Peptide Ligands. Application to Peptide Inhibitors of the Aspartic protease Endothiapepsin". *Proteins: Structure, Function and Genetics* 30: 74 – 85 (1998)

M.J. Todd and J. Gómez. "Enzyme Kinetics Determined Using Calorimetry: A General Assay for Enzyme Activity?" *Anal. Biochem.* 296: 179:187 (2001).

## Vicente Micol Molina

### Datos personales

Nacido en 1963,

Licenciado en Ciencias Químicas (especialidad Bioquímica), en la Universidad de Murcia en 1986,

Doctor en Ciencias Químicas en la Universidad de Murcia en 1990,

Situación Actual: Profesor Titular de Universidad UMH desde 1999

### Lineas de investigación

La experiencia del Dr. Micol en el campo de la biología molecular, en concreto de la manipulación de genes y su mutación, proviene de su formación postdoctoral en el Instituto de Tecnología de California. La labor iniciada en California la ha continuado como becario de reincorporación al Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad de Murcia.

### Publicaciones

P. Fernández-Silva, F. Martínez-Azorín, V. Micol y G. Attardi. "The human mitochondrial transcription termination factor (mTERF) binds to DNA as a monomer in a fashion dependent on intramolecular leucine zipper interactions". *EMBO Journal* 16, 1066-1079 (1997)

V. Micol, P. Fernández-Silva y G. Attardi. " Functional analysis of *in vivo* and *in organello* footprinting of HeLa cell mitochondrial DNA in relationship to ATP and ethidium bromide effects on transcription". *Journal of Biological Chemistry* 272 (30), 18896-18904 (1997)

V. Micol, P. Sánchez-Piñera, J. Villalaín, Ana de Godos y J.C. Gómez-Fernández. "Correlation between Protein kinase C  $\alpha$  activity and membrane phase behavior". *Biophysical Journal* 76, 916-927 (1999)

P. Sánchez-Piñera, V. Micol, M.S. Corbalán-García y J.C. Gómez-Fernández. "A comparative study of Protein kinase C  $\alpha$  activation by different diacylglycerol isomers". *Biochemical Journal* 337, 387-395 (1999)

P. Sánchez-Piñera, F.J. Aranda, V. Micol, A. De Godos y J.C. Gómez-Fernández. "Modulation of polymorphic properties of dielaidoylphosphatidylethanolamine by the antineoplastic ether lipid 1-o-octadecyl-2-O-methyl-glicero-3-phosphocholine". *Biochimica et Biophysica Acta* 1417, 202-210 (1999)

Antonia M. Jiménez-Monreal, F.J. Aranda, V. Micol, P. Sánchez-Piñera, A. De Godos y J.C. Gómez-Fernández. "Influence of the physical state of the mebrane on the enzymatic activity of protein kinase C  $\alpha$ ". *Biochemistry* 38, 7747-54 (1999)

J. García-García, V. Micol, A. De Godos, and J.C. Gómez-Fernández. "The cancer chemopreventive agent resveratrol is incorporated into model membranes and inhibits protein kinase C  $\alpha$  activity". *Arch. Biochem. Biophys*, 372, 382-388 (1999)

A.Chomyn, J.A. Enríquez, V. Micol, P. Fernández-Silva, y G. Attardi. "The Mitochondrial Myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-like Episode Syndrome-associated Human Mitochondrial tRNA<sup>Leu</sup>(UUR) Mutation Causes Aminoacylation Deficiency and Concomitant Reduced Association of mRNA with Ribosomes." *Journal of Biological Chemistry* 275, 19198-19209 (2000)

C.R. Mateo, M.J.E. Prieto, V. Micol, S. Shapiro y J. Villalaín. "Fluorescent properties of totarol, a bioactive molecule, in lipid membrane systems". *Biochimica et Biophysica Acta* 1509, 167-175 (2000)

V. Micol, C.R. Mateo, S. Shapiro, F.J. Aranda y J. Villalaín. "Effects of (+)-totarol, a diterpenoid antibacterial agent, on phospholipid model membranes". *Biochimica et Biophysica Acta* 1511, 281-90 (2001). (RPM 504357)

J. Villalaín, C.R. Mateo, F.J. Aranda, S. Shapiro y V. Micol. "Membranotropic effects of triclosan, an antibacterial agent". *Archives in Biochemistry and Biophysics*. 390(1), 128-36 (2001). (ABBI2001-0075)

## Patentes

AUTORES: María Antonia Murcia Tomás, Magdalena Martínez Tomé, Vicente Micol Molina, Ana María Vera Manzanares y Francisco Martínez Baños.

*Nuevo procedimiento para la conservación de alimentos cocinados mediante envasado aséptico al vacío y/o en atmósfera modificada.*

Nº DE REGISTRO: P9701445

AÑO: 1997

ENTIDAD TITULAR: Catering Casa Tomás, S.A.

PAISES: España

## **Carmen Reyes Mateo Martínez**

### **Datos personales**

Nacida en 1962,

Licenciada en Ciencias Químicas en la Universidad Autónoma de Madrid en 1985,

Doctor en Química en la Universidad Autónoma de Madrid en 1989,

Situación Actual: Profesor Titular de Universidad UMH desde 1999,

### **Lineas de investigación**

La Dra Reyes Mateo es especialista en espectroscopía de fluorescencia en estado estacionario y con resolución temporal, técnica con la que lleva trabajando desde hace más de 10 años y que ha aplicado, fundamentalmente, al estudio de sistemas biológicos. Entre sus líneas de trabajo cabe destacar a) el diseño y caracterización de nuevas sondas fluorescentes, b) estructura y dinámica de biomembranas y de proteínas en disolución c) interacción péptido-membrana lipídica, y d) diseño de agentes encapsulantes de fármacos. El conocimiento de la técnica y su experiencia en diseño y caracterización de sondas fluorescentes y de nuevos sistemas de encapsulación garantiza la viabilidad del proyecto.

### **Publicaciones**

M. Soengas, C.R. Mateo, M. Salas, A.U. Acuña y C. Gutierrez. "Structural features of  $\phi$ 29 single-stranded DNA binding protein: Environment of tyrosines in terms of complex formation with DNA". *J. Biol. Chem.* 272:295-302, 1997

M. Soengas, C.R. Mateo, G. Rivas, M. Salas, A.U. Acuña y C. Gutierrez. "Structural features of  $\phi$ 29 single-stranded DNA binding protein: II Global conformation of  $\phi$ 29 SSB and the effects of complex formation on the protein and the ssDNA". *J. Biol. Chem.* 272: 303-312, 1997

P. Tauc, C.R. Mateo, y J.C. Brochon. "Pressure effects on the lateral distribution of cholesterol in lipid bilayers: a time-resolved fluorescence study". *Biophys. J.* 74: 1864-1870, 1998.

C.R. Mateo y A. Douhal. "A coupled proton-transfer and twisting-motion fluorescence probe for lipid-bilayer". *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 95: 7245-7250, 1998

R. García-Guerra, C.R. Mateo, M.S. García-Muñoz, M.A. Zapata, I. Plaza y J. González-Rodríguez. "Lipid composition, structural order and functional properties of the platelet plasma membrane of humans with dislipemia". *Platelets*, 9:357-365, 1998

M. Pérez-Mendez, José Fayos y C.R. Mateo "Self-Assembly of cholesteric liquid crystal polyesters and their stereoselective interaction with liposomes of DMPC". *Advance in Biochirality. Elsevier Science. Capitulo 24, pp 325- 333, 1999.*

C.R. Mateo, M.E. Prieto, V. Micol, S. Shapiro y J. Villalaín. "A fluorescence study of the interaction and location of totarol, a diterpenoid bioactive molecule, in model membranes". *Biochim. Biophys. Acta* 77950:1-9, 2000.

V. Micol, C.R. Mateo, S. Shapiro y J. Villalaín. "The biological action of totarol as studied by leakage titration DSC and fluorescence". *Biochim. Biophys. Acta*, (en prensa, 2001)

J. Villalaín, C.R. Mateo, F.J. Aranda, S. Shapiro y V. Micol. "Membranotropic effects of the antibacterial agent Triclosan". *Archives in Biochemistry and Biophysics* 390: 128-136, 2001. ABB2001-0075

V. Micol, C.R. Mateo, S. Shapiro y J. Villalaín. "Effect of totarol, a diterpenoid antibacterial agent, on phospholipid model membranes" *Biochim. Biophys. Acta*.1511: 281-290, 2001

## **Patentes**

INVENTORES: M.M. Pérez-Méndez y C.R. Mateo

TÍTULO: Obtención de nuevos cristales líquidos capaces de interactuar con liposomas.

ENTIDAD TITULAR: CSIC N° DE SOLICITUD: 9700099,

INVENTORES: M.M. Pérez-Méndez y C.R. Mateo

TÍTULO: Production on new polymer liquid crystal capable of having an interaction with liposomes.

ENTIDAD TITULAR: CSIC N° DE SOLICITUD: WO1998ES0000519980116,



## **Jesús Miguel Sanz Morales**

### **Datos personales**

Nacido en 1965

Licenciado en Ciencias Químicas en la Universidad Complutense de Madrid en 1988,

Doctor en Ciencias Químicas en la Universidad Complutense de Madrid en 1991

Situación profesional actual: Profesor Titular de Universidad, UMH, desde 1999

### **Líneas de Investigación**

El grupo que dirige el Dr. Jesús M. Sanz es de muy reciente creación, si bien la trayectoria del Dr. Sanz comprende 13 años dedicados a estudios estructurales de proteínas. En la actualidad, el grupo se encuentra estudiando diversos aspectos estructurales de proteínas de interés clínico, como el factor de terminación de transcripción de DNA mitocondrial humano (mTERF), y de interés biotecnológico, como diversas enzimas reguladoras de rutas de biodegradación de contaminantes aromáticos como el estireno. En cuanto a sus líneas de investigación más relacionadas con este Proyecto, en colaboración con los doctores José Luis García López y Pedro García González (CIB, CSIC) el Dr. Sanz estudió diversos aspectos estructurales de las enzimas líticas de la pared celular de *Streptococcus pneumoniae*, y en concreto participó activamente en el desarrollo de un sistema de inmovilización de enzimas y purificación de éstas en un sólo paso utilizando los dominios de unión a colina de las enzimas líticas citadas, lo que posee una aplicación inmediata a enzimas de interés biotecnológico. Con estos antecedentes, plasmados en la publicación de artículos en revistas internacionales de prestigio y de una patente, puede considerarse que el grupo de investigación posee la suficiente experiencia y conocimiento de causa como para afrontar las tareas descritas con total garantía. Por último, señalar que el Dr. Sanz mantiene líneas de investigación complementarias y en colaboración con otros investigadores del Centro de Biología Molecular y Celular, como los doctores Reyes Mateo y Javier Gómez, junto con los que disfruta de un Proyecto financiado por la Comunidad Valenciana, y el doctor Vicente Micol, con el que colabora en la elucidación de la estructura de la proteína mTERF.

Palabras clave:

Estructura, plegamiento e ingeniería de proteínas. Análisis termodinámico de la estabilidad de proteínas y de su interacción con sustratos y ligandos. Inmovilización y purificación de enzimas de interés biotecnológico en soportes sólidos sencillos. Tecnología de DNA recombinante

### **Publicaciones**

Sanz, J.M.; Gimenez-Gallego, G. "A partly folded state of acidic fibroblast growth factor at low pH". *Eur. J. Biochem* 246, 328 – 335 (1997)

Padmanabhan, S., Jimenez, M., Gonzalez, C., Sanz, J.M., Gimenez-Gallego, G.; Rico, M. "Three-dimensional solution structure and stability of phage 434 Cro protein". *Biochemistry* 36, 6424 – 6436 (1997)

Zurdo, J., Sanz, J.M., Gonzalez, C., Rico, M. Y Garcia-Ballesta, J.P. "The exchangeable yeast ribosomal acidic protein YP2 $\beta$  shows characteristics of a partly folded state under physiological conditions" *Biochemistry* 36, 9625 – 9635 (1997)

González-Barroso, M.M., Fleury, C., Jiménez, M.A., Sanz, J.M., Romero, A., Bouillaud, F. Rial, E. "Structural and functional study of a conserved region in the uncoupling protein UCP1: The three matrix loops are involved in the control of transport". *J. Mol. Biol* 292, 137 – 149 (1999)

Lozano, R.M., Pineda-Lucena, A., Gonzalez, C., Jimenez, M.A., Cuevas, P., Redondo-Horcajo, M., Sanz, J.M., Rico, M., Gimenez-Gallego, G. "1H NMR structural characterization of a nonmitogenic, vasodilatory, ischemia-protector and neuromodulatory acidic fibroblast growth factor" *Biochemistry* 39, 4982 - 4993 (2000)

Zurdo, J.;Gonzalez, C.; Sanz, J.M.; Rico, M.; Remacha, M. & Ballesta, J.P.G "Structural differences between *Saccharomyces cerevisiae* ribosomal stalk proteins P1 and P2 support their functional diversity". *Biochemistry* 39, 8935 – 8943 (2000)

## **JOSÉ LUIS NEIRA FALEIRO**

### **Datos personales**

Nacido en 1966,

Licenciado en Ciencias Químicas (Química-Física) en la Universidad Complutense de Madrid en 1989,

Doctor en Ciencias Químicas (Química-Física) en la Universidad Complutense de Madrid en 1993

Situación Actual: Profesor Titular de Universidad (interino). UMH. Desde 1999

### **Líneas de investigación**

El Dr. José Luis Neira ha venido trabajando desde su incorporación en 1988 al grupo de Resonancia Magnética Nuclear del CSIC, en la resolución de estructuras en disolución y de sus aspectos dinámicos por esta técnica, la única que puede permitir a nivel de detalle atómico comprender las relaciones-estructura función entre macromoléculas. Debido a su larga estancia en los Laboratorios de la Universidad de Cambridge (UK), el Dr. Neira se ha convertido no solo un experto en las modernas técnicas de RMN para resolver estructuras tridimensionales (haciendo uso de los isótopos de  $^{15}\text{N}$  y  $^{13}\text{C}$ , o de espectros tri- y tetradimensionales) sino que se ha convertido en un experto en técnicas de biología molecular (resultados que han quedado plasmados en la prestigiosa revista científica *Nature*), estabilidad y dinámica de proteínas, dicroísmo circular, purificación de proteínas, fluorescencia, y en técnicas cromatográficas, como queda ampliamente avalado por las publicaciones del CV que se adjunta. Asimismo, ha trabajado como asesor de empresas biotecnológicas, lo que le da una visión amplia e inmejorable de las relaciones universidad-empresa, y de los aspectos aplicados y básicos de la investigación. Sus actuales campos de acción consisten en la aplicación de técnicas biofísicas novedosas para estudiar la estructura, la estabilidad y por último conocer las relaciones estructura-función de sistemas de interés biológico y biotecnológico. Concretamente se están llevando a cabo estudios en: (a) caracterización estructural y termodinámica de todas y cada una de las proteínas (cinco) del sistema de transferencia del fosfoenolpiruvato (en colaboración con el grupo del Dr. Javier Gómez) en el sistema de desarrollo de antibióticos por excelencia: en *Streptomyces*; y (b) Estudio de los sistemas macromoleculares obtenidos cuando las células eucariotas humanas son sometidas a condiciones de stress (cáncer, metástasis, falta de riego sanguíneo,...), en colaboración con el grupo francés del Prof. Iovanna.

Palabras clave: Resonancia Magnética Nuclear, biofísica, estabilidad, plegamiento, espectroscopía, amiloidosis, proteínas oncogénicas, diseño enzimático

### **Publicaciones**

Neira, J.L.; Fersht, A.R. "Acquisition of native-like interactions in C-terminal fragments". *J. Mol. Biol.* 287, 421 – 432 (1999)

- Neira, J.L.; Fersht, A.R. "Exploring the folding funnel of a polypeptide chain by biophysical studies on protein fragments". *J. Mol. Biol.* 285, 1009 – 1033 (1999)
- Neira, J. L., Sevilla, P., Menendez, M., Bruix, M. & Rico, M. "Hydrogen exchange in ribonuclease a and s. evidence for residual structure in the unfolded state under native conditions" *J. Mol. Biol.* 285, 627 – 643 (1999)
- Itzhaki, L. S., Neira, J. L. & Fersht, A. R. "Hydrogen exchange in chymotrypsin inhibitor 2 probed by denaturants and temperature" *J. Mol. Biol.* 270, 99 – 110 (1997)
- Neira, J. L., Itzhaki, L. S., Otzen, D. E., Davis, B. & Fersht, A. R. "Hydrogen exchange in chymotrypsin inhibitor 2 probed by mutagenesis" *J. Mol. Biol.* 270, 89 98 (1997)
- Neira, J. L., Itzhaki, L. S., Ladurner, A. G., Davis, B., Prat Gay, G. & Fersht, A. R. "Following co-operative formation of secondary and tertiary structure in a single module". *J. Mol. Biol.* 268, 185 – 197 (1997)
- Neira, J. L. & Rico, M. "NMR studies on the stability and folding of ribonuclease a (a review)" *Folding and design* 2, R1 - R11 (1997)
- Nolting, B., Golbick, R., Neira, J. L., Soler-Gonzalez, A. S., Schreiber, G. & Fersht, A. R. "The folding pathway of a protein at high resolution from microseconds to seconds" *Proceedings Of The National Academy Of Sciences USA*, 94, 826 – 830 (1997)
- Neira, J. L., Vazquez, E. & Fersht, A. R. "Folding and stability of barnase complexes" *Eur. J. Biochem.* 267, 2859 – 2870 (2000)
- Wong, K. Clarke, J., Bond, C. J., Neira, J. L., Freund, S. M. V. F., Fersht, A. R. & Daggett, V. "Towards a complete description of the structural and dynamic properties of the denatured state of barnase and the role of residual structure in folding" *J. Mol. Biol.* 296, 1257 – 1282 (2000)
- Encinar, J. A., Mallo, G. V., Myzyrizcki, C., Giono, L., Rico, M., Gonzalez-Ros, J. M., Canepa, E., Moreno, S., Neira, J. L. & Iovanna, J. L. "Human p8 is a hmg-i/y-like protein with dna-binding activity enhanced by phosphorylation". *Journal of Biological Chemistry, USA* - 276 2742-2751 (2001)
- Neira, J. L. & Mateu, M. "Hydrogen exchange of the tetramerization domain of the human tumour suppressor P53 probed by denaturants and temperature. *European Journal of Biochemistry. Reino Unido* 268 4868-4877 (2001)
- Neira, J.L. González, C. Toiron, C., Prat Gay, G. & Rico, M. "Three-Dimensional solution structure and stability of thioredoxin m from spinach". *Biochemistry, USA* 40, 15246-15256 (2001).

## **GREGORIO JOAQUÍN FERNÁNDEZ BALLESTER**

### **Datos personales**

Nacido en 1963

Licenciado en Ciencias Químicas, Especialidad Bioquímica, en la Universidad de Murcia en 1987,

Doctor en Ciencias Químicas en la Facultad de Medicina de la Universidad de Alicante, en 1992,

Situación Actual: Ayudante de Universidad. Dept. Bioquímica y Biología Molecular. UMH. Desde el año 1997

### **Líneas de investigación**

La experiencia del Dr. Fernández Ballester se centra en el conocimiento y dominio de los métodos de bioquímica estructural y estabilidad de proteínas. El Dr. Fernández Ballester realizó su tesis doctoral en el Departamento de Neuroquímica de la Universidad de Alicante en el laboratorio del Dr. González Ros en la elucidación de la modulación estructural y estabilidad del receptor de acetilcolina, y de péptidos que interactúan con el poro acuoso de canales iónicos. Esta experiencia queda avalada y reflejada en la publicación de estos estudios en revistas de reconocido prestigio internacional.

### **Publicaciones**

G. Fernandez-Ballester, A. Cerdá and V. Martínez. "Role of calcium on the short-term responses of bean plants to osmotic or saline shocks". *J. Plant Physiol.*, 151, 741-747 (1997).

G. Fernandez-Ballester, V. Martínez, D. Ruiz, and A. Cerdá. "Changes in inorganic and organic solutes in citrus growing under saline stresses". *J. Plant Nutrition*, 21, 2497-2514 (1998).

M. Carvajal, F. Del Amor, G. Fernandez-Ballester, V. Martínez and A. Cerdá. "Time course of solute accumulation and water relations in muskmelon plants exposed to salt during different growth stages". *Plant Science*, 138, 103-112 (1998).

C. Blanes-Mira, C. Ibañez, G. Fernández-Ballester, R. Planells-Cases, E. Pérez-Payá, A. Ferrer-Montiel. "Thermal stabilization of the catalytic domain of botulinum neurotoxin E by phosphorylation of a single tyrosine residue". *Biochemistry* 40, 2234-2242 (2001)

G. Fernandez-Ballester, D. Ruiz, A. Cerdá and V. Martínez. "Uptake, transport and distribution of chloride and sodium in four salinized rootstocks". *J. Plant Physiology*. Enviado.

G. Fernandez-Ballester, A. Cerdá and V. Martínez. "Resistance of citrus rootstocks to saline stress based on their ability to regulate ion absorption to the shoot". *Journal of Plant Physiology* (enviado)

### **Patentes**

INVENTORES: Ferrer-Montiel, A.V., Planells-Cases, R., Blanes-Mira, C., Llobregat, M., Fernández-Ballester, G., Gil, A., Guiérrez, L.M., Viniestra, S., Carbonell, T. y Pérez-Payá, E.

TÍTULO: Péptidos inhibidores de la exocitosis neuronal, composiciones cosméticas y farmacéuticas que los contienen.

ENTIDAD: Universidad Miguel Hernández

Nº REGISTRO: 9900844/0 (Extendida vía PCT/ES00/00058)

## **Luis Perez García-Estañ**

### **Datos personales**

Nacido en 1965

Licenciado en Biología en la Universidad Autónoma de Madrid en 1988,

Doctor en Biología Molecular en el Centro de Biología Molecular S.O. en 1992,

Situación Actual: Ayudante, UMH, desde 1997.

### **Líneas de investigación**

**Virología:** rabdovirus de peces, VSHV, trucha arcoiris, glicoproteína G, purificación, héptadas repetidas, anticuerpos monoconales.

### **Publicaciones**

Perez, L., Estepa, A. y Coll, J.M. "Purification of the glycoprotein G from viral haemorrhagic septicaemia virus a fish rhabdovirus, by lectin affinity chromatography". *J. Virol. Methods* 76,1-8 (1998)

Fernandez-Alonso,M., Lorenzo,G., Perez, L., Bullido,R.,Estepa, A., Lorenzen,N. y Coll, J.M. "Mapping of linear antibody epitopes of the glycoprotein of VHSV, a salmonid rhabdovirus". *Dis. Aquatic Organisms* 34, 167-176 (1998)

Estepa, A., Rocha,A., Mas,V., Perez,L., Encinar,J.A., Núñez,E., Fernández,A., Gonzalez Ros,J.M., Gavilanes,F. And coll,J.M. "A protein G fragment from the salmonid viral hemorrhagic septicemia rhabdovirus induces cell-to-cell fusion and membrane phosphatidylserine translocation at low pH" *J. Biol. Chem.* 49, 46268-46275 (2001)

## **José Antonio Encinar Hidalgo**

### **Datos personales**

Nacido en 1968

Licenciado en Ciencias Biológicas en la Universidad de Salamanca en 1992,

Doctor en Bioquímica / Biofísica en la Universidad Miguel Hernández en 1998,

Situación Actual: Ayudante de Universidad desde 1997 en la UMH.

Estancia Postdoctoral: Institut de Biologie Physico-Chimique, Paris. Tema de trabajo: Reconstitution and functional characterization of the candidate lipid flippase P-gP (MDR1). Duración 1 agosto 2000 – 31 octubre 2001.

### **Publicaciones.**

Echabe, I., Encinar, J.A. and Arrondo, J. L. R. (1997). Effect of noise on the obtention of protein structure by band decomposition of the infrared spectrum. *Biospectroscopy* 3, 469-475.

Encinar, J.A., Fernández, A.M., Gil-Martín, E., Gavilanes, F., Albar, J.P., Ferragut, J.A. and González-Ros, J.M. (1998). The inactivating peptide of the Shaker B potassium channel: conformational preferences inferred from studies on simple systems. *Biochem. J.* 331, 497-504.

Encinar, J.A., Fernández, A.M., DasGupta, B.R., Ferragut, J.A., Montal, M., González-Ros, J.M. and Ferrer-Montiel, A.V. (1998). Structural stabilization of botulinum neurotoxins by tyrosine phosphorylation. *FEBS lett.* 429, 78-82.

Riquelme, G., Fernandez, A.M., Encinar, J.A., Gonzalez-Ros, J.M. and Sepulveda F.V. (1999). Effect of the inactivating "ball" peptide of Shaker B on intermediate conductance Ca(2+)-dependent inwardly rectifying K<sup>+</sup> channels of HeLa cells. *Pflugers Arch*, 438, 879-882.

Encinar, J.A., Mallo, G.V., Mizyrycki, C., Giono, L., Gonzalez-Ros, J.M., Rico, M., Canepa, E., Moreno, S., Neira, J.L., Iovanna, J.L. (2001). Human p8 is a HMG-like protein with DNA-binding activity enhanced by phosphorylation. *J. Biol. Chem.* 276, 2742-2751

Estepa, A., Pérez, L., Encinar, J.A., Fernandez, A., Fernandez-Alonso, M., A. Rocha, Gonzalez Ros, J.M., Gavilanes, F. and Coll, J.M. Conformational changes and phospholipid-binding at fusion pH in the glycoprotein fragment #11 of VHSV, a fish rhabdovirus. (*Enviado a Virology*)

Poveda, J.A., Encinar, J.A., Fernández, A.M., Ferragut, J.A. and González-Ros, J.M. The segregation of a lipid domain underlies the lipid dependence of acetylcholine receptor structure and function. (Manuscrito en preparación).

Amparo M. Estepa, Ana I. Rocha, Vicente Mas, Luis Pérez, J. Antonio Encinar, Elena Nuñez, Asia Fernandez, Jose Manuel Gonzalez Ros, Francisco Gavilanes and Julio M. Coll. (2001). A Protein G Fragment from the Salmonid Viral Hemorrhagic Septicemia Rhabdovirus Induces Cell-to-Cell Fusion and Membrane Phosphatidylserine Translocation at Low pH. *J. Biol. Chem.* 276, 46268-46275.



### **Resúmenes publicados**

Encinar, J.A., Fernández, A.M., Poveda, J.A. and González-Ros, J.M. (1997). Lipid-protein interactions in reconstituted membranes containing nicotinic Acetylcholine Receptor. 7th European Conference on Spectroscopy of Biological Molecules. Spectroscopy of Biological Molecules: Modern Trends. Ed. P.Carmona, R. Navarro and A.Herranz (Eds.) KLUWER ACADEMIC PUBLISHERS.

González-Ros, J.M.; Fernández, A.M., Encinar, J.A., Poveda, J.A. (1998). The segregation of a lipid domain underlies structural and functional modulation of acetylcholine receptor in reconstituted membranes. Xth International Symposium on Cholinergic Mechanisms. From Torpedo electric organ to human brain: fundamental and applied aspects. Jean Massoulié. ELSEVIER.

## **Rosa Planells Cases**

### **Datos personales**

Nacida en 1965,

Licenciada en Farmacia en la Universidad de Valencia en 1989,

Doctor en Neurociencias en la Universidad de California (San Diego) USA en 1997,

Situación Actual: Ayudante de Universidad, UMH, desde 1997.

### **Líneas de investigación**

La Dra. Planells Cases se ha formado en los últimos 7 años en el Departamento de Neurociencias de la Universidad de California San Diego en el desarrollo y aplicación de métodos de biología molecular para el establecimiento de relaciones estructura-función de proteínas que permiten identificar determinantes moleculares de función de canal. De hecho, este ha sido precisamente el enfoque principal de su tesis doctoral defendida recientemente en la Universidad de California San Diego. Por tanto, la Dra. Planells Cases tiene la experiencia y conocimientos para emprender los objetivos que se detallan en este proyecto. Su destreza experimental y conceptual esta ampliamente avalada por la lista de publicaciones en revistas de alto indice de impacto.

Palabras clave:

Neurobiología; biología molecular y bioquímica; Diseño proteínas; canales voltage dependientes; receptores ionotrópicos; creación de modelos animales para enfermedades.

### **Publicaciones**

Ferrer-Montiel, A.V., Merino, J.M., Planells-Cases, R., Sun, W, and Montal. M. "Molecular determinants of the blocker binding site of glutamate and NMDA receptor channels". *Neuropharmacology* 32, 139-142 (1999)

Craig D. Patten, Marco Caprini, Rosa Planells-Cases, and Mauricio Montal. "Structural and Functional Modularity of Voltage-Gated Potassium Channels". *FEBS Lett.* 463, 375-381 (1999)

Planells-Cases, R., Caprini, M., Zhang, J., Rockenstein, E.M., Rivera, R.R., Murre, C., Masliah, E. and Montal, M. "Neuronal Death and Perinatal lethality in voltage-gated sodium channel  $\alpha$ -II-deficient mice". *Biophys. J.* 78: 2878-2891. (2000)

Planells-Cases, R., Aracil, A., Merino, J. Gallar, J., Pérez-Payá, E., Belmonte, C. and Ferrer-Montiel, A.V "Arginine rich peptides are blockers of VR-1 channels with analgesic activity". *FEBS Lett* 481: 131-136. (2000)

Garcia-Martinez C, Morenilla-Palao C, Planells-Cases R, Merino JM, Ferrer-Montiel A. "Identification of an aspartic residue in the P-loop of the vanilloid receptor that modulates pore properties". *J Biol Chem* 275: 32552-32558 (2000)

Blanes-Mira, C., Ibañez, C., Fernández-Ballester, G., Planells-Cases, R., Pérez-Payá, E., and Ferrer-Montiel, A.V. "Thermal stabilization of the catalytic domain of botulinum neurotoxin E by phosphorylation of a single tyrosine residue". *Biochemistry.*40, 2234-2242. 2001.

Caprini, M., Ferroni, S., Planells-Cases, R., Rueda, J., Rapisarda, C., Ferrer-Montiel, A.V. and Montal, M. "Structural adaptability between the putative voltage sensor of Kv channels and the prokaryotic KcsA channel". *J. Biol. Chem.* (2001) *J. Biol. Chem.* 276, 21070-21076. 2001

Carmina Montoliu, Marc Humet, Juan-José Canales, Jozef Burda, Rosa Planells-Cases, Francisco Sánchez-Baeza, Teresa Carbonell, Enrique Pérez-Payá, Cristina Carreño, Angel Messeguer, Antonio Ferrer-Montiel and Vicente Felipo, "A family of trialkylglycines with in vitro and in vivo neuroprotective activity against excitotoxicity" *Enviado a Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (2001).

## **Patentes**

**INVENTORES:** Ferrer-Montiel, A.V., Planells Cases, R., Galiana Gregori, R., González Ros, J. M., Belmonte, C., Gallar, J. y Pérez-Payá, E.

**TÍTULO:** Péptidos capaces de bloquear el nociceptor VR1 y los receptores ionotrópicos de L-glutamato, y composiciones farmacéuticas que los contienen.

**ENTIDAD:** Universidad Miguel Hernández Nº **REGISTRO:** 9900581/6

**INVENTORES:** Ferrer-Montiel, A.V., Planells-Cases, R., Blanes-Mira, C., Llobregat, M., Fernández-Ballester, G., Gil, A., Guiérrez, L.M., Viniegra, S., Carbonell, T. y Pérez-Payá, E.

**TÍTULO:** Péptidos inhibidores de la excitosis neuronal, composiciones cosméticas y farmacéuticas que los contienen.

**ENTIDAD:** Universidad Miguel Hernández Nº **REGISTRO:** 9900844/0

**INVENTORES:** Ferrer-Montiel, A.V., Planells-Cases, R., García-Martínez, C., González-Ros, J.M., Merino, J.M., Belmonte, C., Gallar-Martínez, J., Pérez-Payá, E., Sánchez-Baeza, F., Humet, M. y Messeguer, A.

**TÍTULO:** Trímeros de N-alquilglicinas capaces de bloquear la respuesta a sustancias químicas o estímulos térmicos o mediadores de la inflamación de los nociceptores, y composiciones que los contienen.

**No REGISTRO** P-200002458

**ENTIDAD** Universidad Miguel Hernández

**INVENTORES:** Felipo, V., Montoliu, C., Ferrer-Montiel, A.V., Planells-Cases, R., Merino, J.M., Pérez-Payá, E., Sánchez-Baeza, F., Humet, M. y Messeguer, A.

**TÍTULO:** Trímeros de N-alquilglicinas capaces de proteger a neuronas contra agresiones excitotóxicas, y composiciones que los contienen

**No REGISTRO** P-200002414

**ENTIDAD** Universidad Miguel Hernández

## **Asia Fernández Carvajal**

### **Datos personales**

Nacida en 1964

Licenciado en Ciencias Biológicas, especialidad Bioquímica en la Universidad Autónoma de Madrid en 1987,

Doctor en Ciencias Biológicas en la Universidad de Alicante en 1992.

Situación Actual: Ayudante de Universidad en la UMH desde 1997.

### **Publicaciones**

Encinar, J.A., Fernández, A.M., Gil-Martín, E., Gavilanes, F., Albar, J.P., Ferragut, J.A. and González-Ros, J.M. (1998). Inactivating peptide of the *Shaker* B potassium channel: conformational preferences inferred from studies on simple systems. *Biochem. J.* 331, 497-504.

Nuñez, E., Fernández, A.M., Estepa, González-Ros, J.M., Gavilanes, F., and Coll, J.M. (1998). Phospholipid Interactions of a peptide from the fusion-Related Domain of the Glycoprotein of VHSV, a Fish Rhabdovirus *Virology* 243(2):322-330.

Encinar, J.A., Fernández, A.M., DasGupta, B.R., Ferragut, J.A., Montal, M., González-Ros, J.M. and Ferrer-Montiel, A.V. (1998). Structural stabilization of botulinum neurotoxins by tyrosine phosphorylation. *FEBS lett.* 429, 78-82.

Riquelme, G., Fernandez, A.M., Encinar, J.A., Gonzalez-Ros, J.M. and Sepulveda F.V. (1999). Effect of the inactivating "ball" peptide of Shaker B on intermediate conductance Ca(2+)-dependent inwardly rectifying K+ channels of HeLa cells. *Pflugers Arch*, 438, 879-882.

Poveda, J.A., Encinar, J.A., Fernández, A.M., Ferragut, J.A. and González-Ros, J.M. (2000). The segregation of a lipid domain underlies the lipid dependence of acetylcholine receptor structure and function. (Enviado a *Biochemistry*).

## **Domingo Saura López**

### **Datos personales**

Nacido en 1962,

Licenciado en Ciencias Químicas (especialidad Bioquímica) en la Universidad de Murcia en 1985.

Doctor en Bioquímica en la Universidad de Murcia en 1993,

Situación profesional actual: Profesor Titular Escuela Universitaria Interino , UMH, desde 1998

### **Líneas de investigación**

- Aprovechamiento de subproductos
- Industrias de zumos de frutas
- Enzimología de alimentos
- Síntesis enzimática
- Aditivos alimentarios

### **Publicaciones**

P. Melgarejo, D. Saura, F. Artés, A. Amoros y DM Salazar "Sugars and organics acids composition of pomegranate fruits" *Journal Science of Food and Agriculture* (pendiente de aceptación)

Martí, J.; Lizama, V.; Saura, D. Y Martínez, Sánchez, F. "Evolución de la extracción de compuestos polifenólicos durante la etapa de maceración de vinos tintos" *Proceedings of I Iberoamerican Congress of Food Engineering*. (aceptado pendiente de publicación) *Journal Science of Food and Agriculture* (pendiente de aceptación)

Prieto Martínez, A. Lorente, J.; Martí, N.; Sierra, A.; Micol, V. y Saura, D. "Efecto de fungicidas sobre el procesado industrial de los frutos cítricos." *Proceedings of I Iberoamerican Congress of Food Engineering*. (aceptado pendiente de publicación) *Journal Science of Food and Agriculture* (pendiente de aceptación)

Navarro, R.; Martí, N.; Lizama, V.; Saura, D.; Moreno, JF; Martínez Sánchez, F. y Micol, V. "High level of piceid, a resveratrol derivative, in monastrell grapevines" *Proceedings of I Iberoamerican Congress of Food Engineering*. (aceptado pendiente de publicación) *Journal Science of Food and Agriculture* (pendiente de aceptación)

Muñoz, N.; Saura, D., Micol, V., Martí, N., Lizama, V. y Sierra, A. "Aplicación de resinas adsorbentes en el desamargado de zumo de naranja." *Proceedings of I Iberoamerican Congress of Food Engineering*. (aceptado pendiente de publicación) *Journal Science of Food and Agriculture* (pendiente de aceptación)

## LIBROS

L. García, V. Lizama, D.Saura, M. Moliner, JL. Giménez, F. Martínez., TÍTULO: "Conservación de alimentos. Manual de prácticas." Servicio de publicaciones de la UMH (pendiente de aceptación)

D.Saura/, D.Saura, L. Coll, F. Martínez, M. Moliner, V. Lizama, L. García, N. Ruiz, MP Ruiz, J.Laencina. "La industria de cítricos y la filtración tangencial" AMV (en elaboración)

## Patentes

Proceso enzimático de obtención de vitamina E natural. Patente española nº:P-9.801.141. Explotación comercial: NTB, SA. Junio 1.998.

Utilización de extractos de aloe como estabilizante de la nube de zumos de frutas. Patente española nº (aun no lo hemos recibido). Fecha de presentación: Septiembre de 1999. Explotación comercial: E.A. Hdez, SA.

Tapón en espiral para la industria de bebidas. Patente española nº: (Aún no recibida). Fecha de presentación: Septiembre 1999. Explotación comercial: En búsqueda.

## **José Antonio Poveda Larrosa**

### **Datos personales**

Nacido en 1972

Licenciado en Ciencias Químicas en la Universidad de Alicante en 1995,

Situación Actual: Ayudante de Escuela Universitaria, UMH, desde 2000

### **Publicaciones**

#### **Resúmenes publicados**

Encinar, J.A., Fernández, A.M., Poveda, J.A. and González-Ros, J.M. (1997). Lipid-protein interactions in reconstituted membranes containing nicotinic Acetylcholine Receptor. 7<sup>th</sup> European Conference on Spectroscopy of Biological Molecules.

González-Ros, J.M.; Fernández, A.M., Encinar, J.A., Poveda, J.A. (1998). The segregation of a lipid domain underlies structural and functional modulation of acetylcholine receptor in reconstituted membranes. X<sup>th</sup> International Symposium on Cholinergic Mechanisms.

## **MIGUEL SACEDA SANCHEZ**

### **Datos personales**

Nacido en 1958,

Licenciado en Ciencias Biológicas en la Universidad Complutense de Madrid en 1980,

Doctor en Ciencias Biológicas en la Universidad Complutense de Madrid en 1986,

Situación Actual: Profesor Asociado, UMH, desde 2000.

### **Publicaciones**

Stoica, A., Saceda, M., Fakhro, A., Solomon, H.B., Fenster, B.D., Martin, M.B.: The role of transforming growth factor beta in the regulation of estrogen receptor expression in the MCF-7 breast cancer cell line. *Endocrinology* 138 (4): 1498-1505, 1997.

Wosikowski, K., Schuurhuia, D., Kops. G.J.P.L., Saceda, M., Bates, S.E.: Altered gene expression in drug-resistant human breast cancer cells. *Clin. Cancer Res.* 3 (12): 2405-2414, 1997.

Saceda, M., Lindsey, R.K., Solomon, H., Martin, M.B.: Estradiol regulates estrogen receptor mRNA stability. *J. Steroid Biochem.Mol. Biol.*66 (3): 113-120, 1998.

Stoica, A., Saceda, M., Fakhro, A., Solomon, H.B., Fenster, B.D., Martin, M.B.: Regulation of estrogen receptor- $\alpha$  expression by 1,25-dihydroxvitamin D in MCF-7 cells.. *J. Cell. Biochem.* 75(4): 640-651, 1999.

Stoica, A., Saceda, M., Joyner, M., Lindey, R.K., Solomon, H., Martin, M.B.: Regulation of the estrogen receptor in MCF-7 cells by insulin-like growth factor-1. *J. Cell Biochem.* 76 (4): 605-14, 2000 . Primer y segundo autor han contribuido por igual en el manuscrito.

Stoica, A., Saceda, M., Doraiswamy, V.L., Coleman, C., Martin, M.B.: Regulation of estrogen receptor  $\alpha$  gene expression by epidermal growth factor.*J. Endocrinol* 165 (2): 371-8, 2000. . Primer y segundo autor han contribuido por igual en el manuscrito.

Garcia-Morales, P., Gomez-Martinez, A., Mayol, X., de Anta, J.M., Mayo, C., Saceda, M., Perez de Gracia, J.A., Real, F.X., Carrato, A: Diferenciación celular y quimiorresistencia en cáncer de colon. *Encuentros en Oncología.* Pag 111-115, E.d. Bristol- Mayers S.A., 2001



## **María del Pilar García-Morales**

### **Datos personales**

Nacida en 1959,

Licenciada en Ciencias Biológicas en la Universidad Complutense de Madrid en 1980,

Doctora en Ciencias Biológicas en la Universidad Complutense de Madrid en 1986

Situación Actual: Contratada de investigación. UMH.

### **Publicaciones**

P. García-Morales, A. Gómez-Martínez, X. Mayol, J.M. de Anta, C. Mayo, M. Saceda, F.X. Real, A. Carrato. "Diferenciación celular y quimiorresistencia en cáncer de colon". *Encuentros en Oncología ASEICA-SEOM*. Bristol-Myers, S.A. 2001: 111-115

Castillejo, P. García-Morales, N. Malats, M. Kogevinas, F.X. Real, A. Carrato. "Alteraciones moleculares del locus" CDKN2A/ARF (p16, p14) en cáncer de vejiga". *Encuentros en Oncología*. ASEICA-SEOM. Bristol-Myers. S.A. Segovia 2001: 117-119

## **Elena Martín-Orozco Santiago**

### **Datos personales**

Nacida en 1965,

Licenciada en Ciencias Biológicas en la Universidad Complutense de Madrid en 1988,

Doctora en Ciencias Biológicas en la Universidad Complutense de Madrid en 1994,

Situación Actual: Contratado de Reincorporación desde 1999. UMH.

### **Lineas de investigacion**

LINEA:Inmunización génica

CENTRO:University of California. San Diego.

FECHA:1995-1998

LINEA:Mecanismos de defensa anti-bacterianos en hepatocitos.

CENTRO:Dpto de Inmunología. Facultad de Medicina. Universidad de Murcia.

FECHA:1998

LINEA:Potenciación de la respuesta inmune frente a antígenos tumorales.

CENTRO:Centro de Biología Molecular y Celular. Universidad Miguel Hernández.

FECHA:1999-2001

### **Publicaciones**

M. Roman, E. Martín-Orozco, J. Goodman, MD. Nguyen, Y. Sato, A. Ronaghy, R. Kornbluth, DD. Richman, DA. Carson and E. Raz. "Immunostimulatory DNA sequences are a Th1 promoting adjuvant". *Nature Medicine*. 3(8):849-854. 1997.

HL. Spiegelberg, E. Martin-Orozco, M. Roman, E. Raz. "DNA immunization: a novel approach to allergen specific immunotherapy". *Allergy*. 52:964-970. 1997.

D. Broide, J. Schwarze, H. Tighe, T. Gifford, MD. Nguyen, S. Malek, J. Van Uden, E. Martín-Orozco, EW. Gelfand, E. Raz. "Immunostimulatory DNA sequences inhibit IL-5, eosinophilic inflammation, and airway hyperresponsiveness in mice". *J. Immunol*. 16(12):7054-7062. 1998.

E. Martín-Orozco, H. Kobayashi, J. Van Uden, MD. Nguyen, R. Kornbluth, E. Raz. "Enhancement of antigen-presenting cell surface molecules involved in cognate interactions by immunostimulatory DNA sequences". *Int. Immunol*. 11(7):1111-1118. 1999.

H. Kobayashi, AA. Horner, E. Martín-Orozco, E. Raz. "Pre-priming: a novel approach to DNA-based vaccination and immunomodulation". *Springer Semin. Immunopathol*. 22(1-2):1-9. 2000.

## **José Luis Soto Martínez**

### **Datos personales**

Nacido en 1964

Licenciado en Ciencias Biológicas (especialidad Inmunología), Universidad de Granada en 1987,

Doctor en Ciencias Biológicas, Universidad de Granada en 1996,

Situación profesional actual: Investigador desde 2001

### **Líneas de investigación**

Inmunología, oncología molecular, genética molecular

### **Publicaciones**

Perucho M, Pérez-Piteira J, Soto JL, Schwartz S, et al. "The discovery of the microsatellite mutator phenotype and the distinction of the mutator and suppressor pathways for colorectal cancer". *Revista de Oncología* 1, 6 – 12 (1999)

Malkhosyan S, Yasuda J, Soto JL, Sekiya T, Yokota Y and Perucho M. "Molecular karyotype (amplotype) of metastatic colorectal cancer by unbiased arbitrarily primed PCR DNA fingerprinting". *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95, 10170 – 10175 (1998)

Perez B, Benitez R, Fernandez MA, Oliva R, Soto JL, et al "A new beta 2 microglobulin mutation found in a melanoma tumor cell line". *Tissue Antigens* 53, 569 – 572 (1999)

Odero MD, Soto JL, Matutes E, Martín I, Zudaire I, Rao PH, Cigudosa JC, Ardanaz MT, Chaganti RSK, Perucho M and Calasanz MJ. "Comparative Genomic Hybridization and Amplotyping by Arbitrarily Primed PCR in stage A B-CLL". *Cancer Genetics and Cytogenetics*, 2001. 30 (1): 8-13.

Yamamoto F, Kojima E, Gascon A, Soto JL, Perucho M. "Widespread homeotic epigenetic alterations in cancer". Enviado

Piao Z, Gascon A, Soto JL, Malkhosyan S, Perucho M. "Frameshift mutator mutations in MLH3 and MBD4". Enviado.

Yamamoto F, Soto JL, Yamamoto M, Sekiya T, Perucho M. "NotI-MseI Methylation Sensitive-Amplified Fragment Length Polymorphism (MS-AFLP) for DNA methylation analysis of human cancers". *Electrophoresis*. 2001. 22:1946-1956

Baranovskaya S, Soto JL, Perucho M and Malkhosyan S. "Functional significance of concomitant inactivation of hMLH1 and hMSH6 in tumor cells of the microsatellite mutator phenotype." *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2001. 98:15107-15112

## ***Hugo Cabedo Martí.***

### **Datos personales**

Nacido en 1966

Licenciado en Medicina y Cirugía en la Universidad de Valencia en 1991,

Doctor en el Instituto de Investigaciones Citológicas de Valencia en diciembre de 1995

Situación Actual: Investigador postdoctoral contratado en el CBMC.UMH.

### **Publicaciones**

H. Cabedo, F. Macián, M. Villarroya, J.C. Escudero, M. Martinez, E. Knecht and M.E. Armengod. "The E. coli trmE (mnmE) gene, involved in tRNA modification, codes for an evolutionary conserved GTPase with unusual biochemical properties" *EMBO J.* Vol 18 nº24 pp 7063-7076 (1999)

H. Cabedo "Factores de transcripción: coactivadores y correpresores". en *SERM SERM*  
Editor: J. Calaf y Antonio Cano. Editorial Doyma 1999

## **Antonio Donaire González**

### **Datos personales**

Nacido en 1964

Licenciado en Química por la Universitat de Valencia en 1987

Doctor en Química por la Universitat de Valencia en 1990

Situación actual: *Investigador Universitario, Programa "Ramón y Cajal" (14-11-2001).*

---

### **Publicaciones**

I. Bertini, A. Donaire, C. Luchinat, A. Rosato. "Paramagnetic relaxation as a tool for solution structure determination: *Clostridium pasterianum* ferredoxin as an example." *Proteins: Structure, Function, and Genetics*, 1997, 29, 348-358.

I. Bertini, A. Donaire, I.C. Felli, C. Luchinat, A. Rosato. "<sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR studies on an oxidized HiPIP." *Inorg. Chem*, 1997, 36, 4798-4803.

A. Donaire, H.J. Jiménez, J.M. Moratal, M.A. de la Rosa, M. Hervás, J.A. Navarro, D. Monleón, R. Tejero, B. Celda. "Homology predicted structure and comparison with the secondary structure from NMR data for platocyanin from the cyanobacterium *Synechocystis sp. PCCC 6803*." *Inorg. Chim. Acta*, 1998, 275-276, 73-89.

Donaire, J. Salgado, J.M. Moratal. "Determination of the Magnetic Axes of Cobalt(II) and Nickel(II) Azurins from 1H NMR Data: Influence of the Metal and Axial Ligands on the Origin of Magnetic Anisotropy in Blue Copper Proteins." *Biochemistry*, 1998, 37, 8659-8673.

S. Aono, D. Bentrop, I. Bertini, A. Donaire, C. Luchinat, Y. Niikura, A. Rosato. "Solution Structure of the Oxidized Fe7S8 Ferredoxin from the Thermophilic Bacterium *Bacillus schlegelii* by 1H NMR Spectroscopy" *Biochemistry*, 1998, 37, 9812-9826.

C. Romero, J.M. Moratal, A. Donaire. "Metal coordination of Azurin in the Unfolded State" *FEBS Lett*, 1998, 440, 93-98

A. Donaire, B. Jiménez, J.M. Moratal, J.F. Hall, S.S. Hasnain. "Electronic Characterization of the Oxidized State of the Blue Copper Protein Rusticyanin by 1H NMR: Is the Axial Methionine the dominant influence for the High Redox Potential?" *Biochemistry*, 2001, 40, 837.

A. Donaire. "Efectos de iones paramagnéticos." Curso avanzado de Resonancia Magnética Nuclear. Ed. Jorge Santoro, Comité de Espectroscopía" (SEDO)

I. Bertini, A. Donaire, B. Jiménez, C. Luchinat, M. Piccioli, L. Poggi. " Hyperfine Based versus Classical Constraints: An Analysis of the Solution Structure of Ca Ln Calbindin D9k." *J. Biomol. NMR*, 2001, 21,85.

## **Ricardo Mallavia Marín**

### **Datos personales**

Nacido en 1965

Licenciado en Química por la Universidad Autónoma de Madrid en 1988

Diplomado en Plásticos por el Instituto de Ciencia y Tecnología de Polímeros en 1991

Doctor en Química por la Universidad Autónoma de Madrid en 1994

Situación actual: *Investigador Universitario, Programa "Ramón y Cajal" (14-11-2001).*

### **Publicaciones**

G. Ellis, R. Mallavia, F. Amat-Guerri y R. Sastre. "Application of FT-Raman spectroscopy to the study of polymerization photoinitiators: 1. On the conformation of 1-phenyl-2-(O-benzoyloxime)-1,2-propanodione". *Spectrochim. Acta* Volumen: 53-A Páginas, inicial: 2295 final:2301 Fecha: 1997

L. Carretero, S. Blaya, R. Mallavia, A. Fimia, F. Mateos, C. García, M.T. Garzón, I. Pascual, R.F. Madrigal, A. Beléndez, R. Sastre y F. Amat-Guerri. "Polymers as holographic recording materials." *Holography* Volumen: 1 (1) Páginas, inicial: 2 final: 3 Fecha: 1998

A. Costela, I. Garcia- Moreno, R. Mallavia, F. Amat-Guerri, J. Barroso y R. Sastre. "Proton-transfer lasers based on solid copolymers of modified 2 (2' hydroxyphenyl)-benzimidazoles with methacrylate monomers." *Optics Communications*. Volumen: 152 Páginas, inicial: 89 final: 95 Fecha: 1998

L. Carretero, S. Blaya, R. Mallavia, R.F. Madrigal, A. Beléndez y A. Fimia. "Theoretical and experimental study of the bleaching of a dye in a film-polymerization process." *Appl. Opt.* Volumen: 37 (20) Páginas, inicial:4496 - final: 4499 Fecha: 1998

L. Carretero, S. Blaya, R. Mallavia, R.F. Madrigal y A. Fimia. "A theoretical model for noise gratings recorded in acrylamide photopolymer materials used in real time holography." *J. Modern Optics*. Volumen:45 (11) Páginas, inicial: 2345 final: 2354 Fecha: 1998

S. Blaya, R. Mallavia, L. Carretero y A. Fimia. "Highly sensitive photopolymerizable dry film for used in real time holography." *Appl.Phys. Lett.*. Volumen: 73 (12) Páginas, inicial: 1628 final: 1630 Fecha: 1998

S. Blaya, L. Carretero, R. Mallavia, A. Fimia, R.F. Madrigal, M. Ulibarrena y D. Levy. "Optimization of an acrylamide-based dry film used for holographic recording." *Appl. Opt.* Volumen: 37 (32) Páginas, inicial: 7604 final: 7610 Fecha: 1998

S. Blaya, L. Carretero, A. Fimia, R. Mallavia, R.F. Madrigal, R. Sastre y F. Amat-Guerri. "Optimal composition of an acrylamide and N',N'-methylenebisacrylamide holographic recording material.": *J. Modern Optics*. Volumen: 45 (12) Páginas, inicial: 2573 - final: 2584 Fecha: 1998

L. Carretero, S. Blaya, R.F. Madrigal, R. Mallavia y A. Fimia. "Enhancement of energetic sensitivity in a photopolymerizable dry film for real-time holography." *Holography* Volumen: 9 (1) Páginas, inicial: 7 final:11 Fecha: 1999

- R. Mallavia, A. Fimia, S. Blaya, L. Carretero, R.F. Madrigal, F. Amat-Guerri y R. Sastre. "A mixture of mon-, bi- and trifunctional acrylates with eosine O-benzoyl-alpha-oxoimine: advances in holographic copolymerizable composition." *J. Modern Optics*. Volumen: 46 (4) Páginas, inicial: 559 final: 566 Fecha: 1999
- S. Blaya, L. Carretero, R. Mallavia, A. Fimia y R.F. Madrigal. "Holographic as a technique for the study of photopolymerization kinetics in dry polymeric films with a nonlinear response." *Appl. Opt.* Volumen: 38 (6) Páginas, inicial: 955 final: 962 Fecha: 1999
- A. Fimia, F. Mateos, R. Mallavia, S. Blaya, A. Beléndez, R. Sastre y F. Amat-Guerri y R. Sastre. "High-energetic sensitivity enhancement in panchromatic photopolymers for holography using a mixture of visible-light photoinitiators." *J. Modern Optics*. Volumen: 46 (7) Páginas, inicial: 1091 final: 1098 Fecha: 1999
- F. Amat-Guerri, R. Mallavia y R. Sastre. "Visible Light polymerization photoinitiators based on xanthene dyes. The search for enhanced efficiency." *Trends in Photochemistry & Photobiology*. Volumen: 5 Páginas, inicial: 103 final: 116 Fecha: 1999
- D. Burget, J.P. Fouassier, F. Amat-Guerri, R. Mallavia y R. Sastre. "Enhanced activity as photoinitiators for polymerization of Rose Bengal and Eosin esters with an O-benzoyl-alpha-oxoimine group: The role of the excited state reactivity." *Acta Polymerica* Volumen: 50 Páginas, inicial: 337 final: 346 Fecha: 1999
- A. Fimia, S. Blaya, L. Carretero, R.F. Madrigal y R. Mallavia. "Hypersensitization in reflection holograms recorded in Agfa-Gevaert 8E75HD plates." *J. Modern Optics*. Volumen: 47 (1) Páginas, inicial: 81 final: 89 Fecha: 2000
- C.R. Fernández-Pousa, R. Mallavia y S. Blaya. "Holographic determination of the irradiance dependence of linear-chain polymerization rates in photopolymer dry films." *Appl. Phys. B* Volumen: 70 (4) Páginas, inicial: 537 final: 542 Fecha: 2000
- A. Fimia, S. Blaya, L. Carretero, R.F. Madrigal y R. Mallavia. "Real time study of development process in holographic emulsions." *Optics Communications*. Volumen: 173 Páginas, inicial: 195 final: 201 Fecha: 2000
- A. Fimia, M.J. Méndez, M. Ulibarrena, R. Mallavia, T. Beléndez, I. Cabeza y F. Rodríguez. "Estudio del comportamiento térmico y mecánico de un material óptico." *Óptica Pura y Aplicada*. Volumen: 33 (1) Páginas, Inicial: 65 final: 78 Fecha: 2000
- R. Mallavia, F. Amat-Guerri y R. Sastre. "Photofragmentation and photoisomerization of O-acyl-alpha-oxoimines. Quantum yields and mechanism" *J. Photochem. & Photobiol. A: Chemistry* Volumen: 138 Páginas, inicial: 193 final: 201 Fecha: 2001
- R. Mallavia, A. Fimia, C. García y R. Sastre. "Two dyes for holographic recording material: panchromatic ion pair from R. Bengal and M. Blue" *J. Modern Opt.* Volumen: 48 (6) Páginas, inicial: 941 final: 945 Fecha: 2001
- A. Fimia, S. Blaya, L. Carretero, R.F. Madrigal y R. Mallavia. "Los fotopolímeros como materiales de registro holográfico". *Los Materiales Moleculares en España en el umbral del siglo XXI*.- Volumen: - Páginas, Inicial: 525 final: 545 Fecha: 2001

### **3.- MEDIOS MATERIALES**

Dentro de la estructura “multicampus” de la UMH (Elche, San Juan, Orihuela y Altea), el CBMC, con la excepción del Laboratorio de Zumos y la Planta Piloto anexa al mismo en el Campus de Orihuela, se encuentra ubicado en el Campus de Elche, que pese a ser el Campus principal de la Universidad, es de nueva creación, lo que conlleva que los espacios asignados en el mismo a los distintos Departamentos, Centros, etc., muchos de ellos aún en construcción, tengan un carácter de cierta provisionalidad.

Así, durante los primeros dos años de existencia del CBMC y al no disponer de espacios adecuados dentro del recinto universitario, el Centro se ubicó en una nave industrial sita en el Polígono de Carrús de esta ciudad, acondicionada para acomodar laboratorios con el mínimo nivel de sofisticación exigido por las líneas de investigación que comenzaban entonces a desarrollarse.

Más recientemente, en Mayo de 2000, el CBMC se trasladó al Campus Universitario, ocupando en la actualidad la primera y segunda planta del Edificio Torregaitán, un edificio con un total de tres plantas y aproximadamente 1800 metros cuadrados útiles, que cuando la finalización de nuevas construcciones así lo permita, pasará a ser totalmente ocupado por el Centro. El espacio disponible actual, que equivale a aproximadamente 1200 metros cuadrados, está repartido entre despachos (~25%), laboratorios configurados de diversas maneras (~50%) y que al no disponer de número suficiente han de ser compartidos en ocasiones por grupos de investigación distintos, y zonas comunes diversas (~25%) que incluyen la Secretaría y zona de administración, una sala de seminarios, pequeños almacenes, una zona de comedor y espacios diversos donde se ubican la mayor parte de los equipos instrumentales e instalaciones multiusuario del Centro, algunas de las cuales, al tener un carácter de servicio general para la comunidad universitaria, pasarán en breve a localizarse en el edificio de los Servicios Técnicos de Investigación de la Universidad en este Campus, cuya construcción está próxima a finalizar. Con todo ello, pese a que la disponibilidad actual de espacios pudiera parecer insatisfactoria, la asignación a corto plazo de espacio adicional por parte de la Universidad y el carácter de nueva creación de muchos de los grupos de investigación, con una demanda de espacio aún contenida, permite prever que la disponibilidad final de dicho espacio a corto plazo (aproximadamente 1 año a partir de ahora), cubra las necesidades del conjunto de investigadores del Centro, incluyendo las posibles incorporaciones de nuevos grupos que pudiera producirse, con un nivel de satisfacción comparable al que ofrecen otras universidades públicas en experimentación biológica.



### **3.1.- Principales instalaciones y servicios instrumentales del CBMC**

Por lo que se refiere a equipamiento científico, el CBMC comenzó su andadura con la readscripción de los equipos instrumentales de los que eran responsables los investigadores que se integraron inicialmente en el mismo, procedentes de la segregación de la Facultad de Medicina de la Universidad de Alicante. Dicho equipamiento jugó un papel fundamental en el inicio de actividad investigadora en el Centro, representando hoy tan sólo una pequeña parte de la dotación instrumental del mismo, que se ha visto fuertemente reforzada con adquisiciones realizadas en estos últimos años, con cargo a los distintos capítulos de fondos captados de modo competitivo.

El **Listado 2** describe en detalle el equipamiento científico mas significativo de que dispone actualmente el Centro, con un valor de mercado estimado en torno a los 500 millones de pesetas. Cabe destacar aquí que el equipamiento mencionado, junto con el existente en los Servicios Técnicos de Investigación de la Universidad (secuenciación de DNA, microscopía electrónica y confocal, instalación de isótopos radioactivos, animalario, taller mecánico, etc.), salvo excepciones muy puntuales, cubre las necesidades básicas de los grupos existentes y de los que previsiblemente puedan incorporarse en el futuro, si bien determinados equipos como los de FTIR, calorimetría, purificación de proteínas recombinantes, “set-up” electrofisiológicos, cultivos, etc. necesitaran duplicarse, dada la demanda existente. Igualmente, cabe señalar que en el caso de aquellos equipos o técnicas (espectrometría de masas, síntesis peptídica o secuenciación de proteínas, por citar algunos casos) que resultan absolutamente necesarios en determinadas ocasiones, pero en los que el volumen de trabajo existente no justifica su adquisición, la política del Centro es la de recurrir a servicios externos, ofertados en otros organismos de investigación, o bien establecer colaboraciones estables con determinados laboratorios con intereses comunes, como es el caso de muchos de nuestros investigadores asociados.

## **Listado 2**

### **Principales instalaciones y servicios instrumentales del CBMC**

(el equipamiento mencionado esta localizado en el espacio asignado al Centro)

#### **UNIDAD DE CULTIVOS CELULARES EUCARIOTAS Y PROCARIOTAS:**

Compuesta por:

- 1) Tres campanas de flujo laminar, una de ellas de alta seguridad biológica.
- 2) Cuatro incubadores de CO<sub>2</sub> para eucariotas, con control de temperatura y humedad relativa.
- 3) Dos incubadores con temperatura controlada para procariotas.
- 4) Dos incubadores/agitadores de temperatura controlada para procariotas.
- 5) Electroporador para eucariotas y procariotas.
- 6) Sistema de producción de agua Millipore, unidad de lavado, estufa de secado de material y unidad de esterilización (dos autoclaves).
- 7) Equipamiento accesorio para la preparación de medios de cultivo, esterilización, tratamiento de residuos y la manipulación y observación de células (baños termostatzados, pipetas y mecheros automáticos, microscopios invertidos, contadores de células, etc.)

Valor aproximado del equipo mencionado: 20 millones de pesetas.

#### **UNIDAD DE ANÁLISIS CELULAR:**

Compuesta por:

- 1) Citómetro de flujo Coulter Epics XL para análisis de poblaciones celulares.
- 2) Un microscopio de fluorescencia Nikon con óptica para Vis/UV y equipo de tratamiento de imágenes.
- 3) Pequeño equipamiento accesorio a los equipos mencionados.

Valor aproximado del equipo mencionado: 16 millones de pesetas.

#### **UNIDAD DE DESARROLLO DE METODOS DE CRIBADO DE ALTO RENDIMIENTO:**

Compuesta por:

- 1) Un lector automático de ELISA para placas de 96 pocillos.
- 2) Un lector automático de fluorescencia para placas de 96 pocillos.

- 3) Un sistema de "voltaje clamp" de dos electrodos para medida de corrientes iónicas en oocitos de *Xenopus* como sistema de expresión de proteínas foráneas con actividad de canal iónico.
- 4) Equipo de registro electrofisiológico y flujos iónicos
- 5) Pequeño equipamiento accesorio a los equipos mencionados, incluidos micromanipuladores, estirador de pipetas, cámara refrigerada de incubación de oocitos, etc.

Valor aproximado del equipo mencionado: 31 millones de pesetas.

#### **UNIDAD DE ANÁLISIS MICROCALORIMÉTRICO.**

Compuesta por:

- 1) Microcalorímetro diferencial de barrido MC-2 (Microcal, Inc.)
- 2) Calorímetro isotérmico de titulación Omega (Microcal, Inc.)
- 3) Calorímetro diferencial de barrido Perkin Elmer DSC-6
- 4) Equipamiento accesorio de preparación de muestras.

Valor aproximado del equipo mencionado: 19 millones de pesetas.

#### **UNIDAD DE ESPECTROSCOPIA MOLECULAR.**

Compuesta por:

- 1) Espectrómetro RMN 500 MHz BB/HP con imán apantallado y consola digital con 3 canales RF de banda ancha, y estación de trabajo NT con paquete de programas NMR, equipado por Unidad de temperatura variable.
- 2) Sonda inversa para triple resonancia TBI con lock de Deuterio para 1H/13C/BB banda ancha. Accesorio HR-MAS completo con sonda de ultra-alta velocidad para 1H/13C/lock 2H, neumática para manejo de muestras en rotores y electrónica de control. Unidad de gradientes GRASP II/P de alta corriente con amplificador 10 A y pre-énfasis.
- 3) Espectrofluorímetro SLM, con accesorios para medidas de polarización de fluorescencia, obtención de espectros, doble longitud de onda de excitación y cinética rápida.
- 4) Espectrofluorímetro PTI para medidas de resolución temporal.
- 5) Espectrofluorímetro Cary Eclipse (Varian) con accesorios para la adquisición automática de espectros corregidos de excitación y de emisión, polarización, luminiscencia sincronizada y termostatación de muestras.

- 6) Espectropolarímetro/Dicrógrafo Jasco para medidas de dicroísmo circular.
  - 7) Espectrómetro de Infrarrojo por transformada de Fourier, Nicolet, con accesorios para transmisión y reflectancia total atenuada (ATR).
  - 8) Aparato de cinética rápida (“stopped-flow”) Biologic.
  - 9) Espectrofotómetro Beckman.
  - 10) Espectrofotómetro Camspec.
  - 11) Estación Silicon Graphics para procesamiento de información y realización de modelos moleculares.
  - 12) Luminómetro Innogenetics.
  - 13) Pequeño equipamiento accesorio de preparación y manipulación de muestras.
- Valor aproximado del equipo mencionado: 180 millones de pesetas.

#### **UNIDAD DE CENTRIFUGACION Y ULTRACENTRIFUGACION.**

Compuesta por:

- 1) Dos Ultracentrífugas Beckman, con un surtido de rotores diversos (de ángulo fijo, basculantes, “near vertical”, etc.).
- 2) Dos Centrífugas refrigeradas Beckman, con un surtido de rotores diversos (de ángulo fijo y basculantes).
- 3) Una centrífuga refrigerada Beckman de sobremesa con rotores y adaptadores.
- 4) Una centrífuga Beckman de sobremesa sin refrigeración, con rotores y adaptadores.
- 5) Varias microfugas de distintas marcas.
- 6) Dos “Speed.Vac” Savant, con sus rotores, uno de ellos con trampa refrigerada.
- 7) Pequeño equipamiento diverso para la preparación de muestras.

Valor aproximado del equipo mencionado: 27 millones de pesetas.

#### **UNIDAD DE ANÁLISIS Y FRACCIONAMIENTO CROMATOGRÁFICO.**

Compuesta por:

- 1) Sistema de HPLC Beckman con dos bombas y detector Visible/Ultravioleta.
- 2) Sistema de HPLC Merck Hitachi, con autosampler y detector de diodos.
- 3) Detector de dispersión luminosa evaporativa para HPLC.
- 4) Detector de fluorescencia para HPLC.
- 5) Equipo de HPLC semipreparativo con detector Vis/UV.
- 6) Sistema de FPLC Pharmacia con detector Vis/UV.

- 7) Surtido de columnas diversas analíticas o semipreparativas para los equipos anteriores.
  - 8) Varios colectores de fracciones de diversas marcas.
  - 9) Pequeño equipamiento diverso para la preparación de muestras.
- Valor aproximado del equipo mencionado: 26 millones de pesetas.

#### **UNIDAD DE PROCESAMIENTO DE ACIDOS NUCLEICOS.**

Compuesta por:

- 1) DNA MICROARRAY (Genome Chip)
- 2) Termociclador para PCR convencional.
- 3) PCR cuantitativo
- 4) Termociclador y accesorios para PCR cuantitativo.
- 5) Sistema de secuenciación manual de DNA en gel.
- 6) Campana de flujo laminar para manejo de RNAs.
- 7) Equipamiento accesorio diverso para la purificación, caracterización y aislamiento de DNA y RNA.

Valor aproximado del equipo mencionado: 72 millones de pesetas.

#### **UNIDAD DE ADQUISICIÓN Y TRATAMIENTO DE IMÁGENES.**

Compuesta por:

- 1) Equipo TDI de adquisición y tratamiento de imágenes a partir de geles de agarosa y/o poliacrilamida.
- 2) Transiluminador y equipo fotográfico Polaroid.
- 3) Revelador automático de placas autorradiográficas.
- 4) Dos scanners.

Valor aproximado del equipo mencionado: 3,5 millones de pesetas.

#### **LABORATORIO DE ZUMOS Y PLANTA PILOTO ANEXA (Campus de Orihuela)**

Compuesto por:

- 1) Evaporador de lámina descendente.
- 2) Caldera para evaporaciones industriales.
- 3) Centrífuga clarificadora.
- 4) Descalcificador industrial.

- 5) Pasteurizador de placas APV.
- 6) Equipamiento general del laboratorio de zumos, valorado en 4-5 millones de pesetas.
- 7) Equipamiento industrial de la planta piloto, valorado en 25 millones de pesetas, en régimen de alquiler a costo cero y que será ampliado a partir de septiembre hasta duplicar aproximadamente el equipo cedido por las empresas implicadas.

Valor aproximado del equipo mencionado: 46 millones de pesetas.

### **UNIDAD DE ULTRACONGELACION Y CRIOPRESERVACION DE MUESTRAS BIOLÓGICAS.**

Compuesta por:

- 1) Dos ultracongeladores de  $-80\text{ C}$  y 500 litros de capacidad cada uno. Uno de ellos con sistema de back-up de  $\text{CO}_2$ .
- 2) Dos congeladores de  $-30\text{ C}$ .
- 3) Dos liofilizadores.
- 4) Varios contenedores de nitrógeno líquido de dimensiones variables (desde 140 hasta 25 litros de capacidad) para almacenamiento de muestras.

Valor aproximado del equipo mencionado: 8,5 millones de pesetas.

### **EQUIPAMIENTO GENERAL DE LOS LABORATORIOS DEL CENTRO:**

Los laboratorios del Centro cuentan con equipamiento general, de acuerdo con las líneas de trabajo de sus ocupantes, que incluye una variedad de pHmetros, balanzas, granatarios, estufas, agitadores, homogeneizadores, equipos de electroforesis, sonicadores de baño y de sonda, bombas de vacío, rotavapores, pipetas automáticas y convencionales, etc., así como una gran variedad de material de plástico y vidrio diverso, además de los reactivos químicos, disolventes, balas de gases comprimidos, equipos informáticos, etc, requeridos por las distintas líneas de trabajo.

Valor aproximado del equipo mencionado: 60 millones de pesetas.

VALOR APROXIMADO GLOBAL DEL EQUIPAMIENTO REFERIDO:

**509 MILLONES DE PESETAS.**

### 3.2.- Proyectos de investig. financiados desde la creación del CBMC, (1998 – 2001)

#### Listado 3

---

**Título:** Material fungible y reactivos para apoyar la iniciación de actividades en CBMC

**Investigador Principal:** José Manuel González Ros

**Otros Investigadores:** José Antonio Ferragut Rodríguez, Francisco Rodríguez Valera, Joaquín Rueda Puente, Alfredo Carrato Mena, José Villalaín Boullón; Jesús Sanz Morales, Antonio Ferrer Montiel, Reyes Mateo Martínez, Amparo Estepa Pérez, Javier Gómez Pérez, Vicente Micol Molina, José Antonio Encinar Hidalgo, Rosa Planells Cases, Asia Fernández Carvajal, Gregorio Fernández Ballester, Luis Pérez García-Estañ

**Organismo:** Generalitat Valenciana. AE97-4.

**Duración:** 1998

**Financiación:** 1.800.000 pts

---

**Título:** Unidad de estudio estructura-función de macromoléculas compuesta de dicrógrafo y lector de fluorescencia de placas.

**Investigador Principal:** José Manuel González Ros

**Otros Investigadores:** Alfredo Carrato Mena; Francisco Rodríguez Valera; Joaquín Rueda Puente; Guadalupe Juez Pérez.

**Organismo:** Generalitat Valenciana. Infraestructura. INF98-05-110

**Duración:** 1998

**Financiación:** 10.000.000 pts

---

**Título:** Reunión de la Red Temática Nacional sobre Plegamiento, Estabilidad de Ingeniería de Proteínas.

**Investigador Principal:** José Manuel González Ros

**Otros Investigadores:**

**Organismo:** Conselleria de Cultura, Educación y Ciencia (GV). ORG99-05.48.

**Duración:** 1999

**Financiación:** 300.000 pts

---

**Título:** Interacciones lípido-proteína y proteína-proteína en sistemas modelo de interés neurobiológico: relevancia funcional y consecuencias estructurales.

**Investigador Principal:** José Manuel González Ros.

**Otros Investigadores:** Asia Fernández Carvajal, José Antonio Encinar Hidalgo, José Antonio Poveda Larrosa.

**Organismo:** DGEIC PM98-0098.

**Duración:** 1999-2001

**Financiación:** 16.725.000 pts

---

---

**Título:** Unidad de procesamiento celular y de productos celulares.

**Investigador Principal:** José Manuel González Ros.

**Otros Investigadores:** Antonio Ferrer Montiel, Alfredo Carrato Mena, Jesús Sanz Morales, Amparo Estepa Pérez, Joaquín Rueda Puente, Vicente Micol Molina.

**Organismo:** Generalitat Valenciana. Infraestructura. INF99-05-114

**Duración:** 2000

**Financiación:** 20.000.000 pts

---

**Título:** Adquisición de material bibliográfico.

**Investigador Principal:** José Manuel González Ros

**Otros Investigadores:**

**Organismo:** Ministerio de Educación, Cultura y Deportes. AFC2000-0077-FB

**Duración:** 2001

**Financiación:** 3.000.000 pts.

---

**Título:** Espectrómetro de infrarrojo por transformada de Fourier de altas prestaciones

**Investigador Principal:** José Manuel González Ros.

**Otros Investigadores:**

**Organismo:** Generalitat Valenciana. Infraestructura.

**Duración:** 2001

**Financiación:** 10.000.000 pts

---

**Título:** Identificación de quimiosensibilizadores en quimiotecas sintéticas

**Investigador Principal:** José Manuel González Ros.

**Otros Investigadores:** José Antonio Ferragut Rodríguez, Alfredo Carrato Mena, Antonio V. Ferrer Montiel, Miguel Saceda Sanchez, Elena Martin-Orozco Santiago, Vicente Micol Molina.

**Organismo:** Oficina de Ciencia y Tecnología del Gobierno Valenciano. AE01-89

**Duración:** 2001

**Financiación:** 1.500.000 pts

---

**Título:** Desarrollo de nuevas generaciones de agentes terapéuticos contra neurodegeneración: bloqueadores de canal abierto.

**Investigador Principal:** Antonio Ferrer Montiel.

**Otros Investigadores:** Gregorio Fernández Ballester, Rosa Planells Cases, José M. González Ros, José A. Ferragut, Jesús M. Sanz.

**Organismo:** Fundación La Caixa. 98/027-00

**Duración:** 1998-2001

**Financiación:** 15.640.000 pts

---



---

**Título:** Identificación a partir de bibliotecas combinatorias de nuevos agentes terapéuticos para el estudio del cáncer. Búsqueda de inhibidores de quinasas específicas y reversores del fenotipo de resistencia a múltiples fármacos.

**Investigador Principal:** Antonio Ferrer Montiel.

**Otros Investigadores:** Rosa Planells Cases, José A. Ferragut.

**Organismo:** CICYT-FEDER. 1FD97-0291-C02-02

**Duración:** 1998-2001

**Financiación:** 24.624.500 pts

---

---

**Título:** Desarrollo de moléculas biocosméticas por cribado de quimiotecas sintéticas.

**Investigador Principal:** Antonio Ferrer Montiel.

**Otros Investigadores:**

**Organismo:** LIPOTEC S.A.

**Duración:** 1998

**Financiación:** 2.181.380 pts

---

---

**Título:** Desarrollo de nuevos analgésicos mediante cribado de quimiotecas combinatorias sintéticas y naturales.

**Investigador Principal:** Antonio Ferrer Montiel.

**Otros Investigadores:** Gregorio Fernández Ballester, Rosa Planells Cases, José M. González Ros, José A. Ferragut, Jesús M. Sanz, Vicente Micol Molina.

**Organismo:** CICYT-FEDER. 1FD97-0662-C02-01

**Duración:** 1999-2001

**Financiación:** 32.740.00 pts

---

---

**Título:** Mejora de la Bioactividad y Bioestabilidad de la Toxina Botulínica por Métodos de Ingeniería de Proteínas.

**Investigador Principal:** Antonio Ferrer Montiel.

**Otros Investigadores:** Gregorio Fernández Ballester, Rosa Planells Cases

**Organismo:** Generalitat Valenciana GV98-5-31

**Duración:** 1999-2000

**Financiación:** 9.360.000 pts

---

---

**Título:** Contrato de reincorporación para doctores y tecnólogos.

**Investigador Principal:** Antonio Ferrer Montiel

**Otros Investigadores:** Elena Martín Orozco.

**Organismo:** DGESIC

**Duración:** 1999-2002

**Financiación:** 13.500.000 pts

---

---

**Título:** Estudio del efecto de la cizolirtina citrato sobre receptores neuronales involucrados en nocicepción.

**Investigador Principal:** Antonio Ferrer Montiel

**Otros Investigadores:**

**Organismo:** Lab Dr. Esteve

**Duración:** 1999

**Financiación:** 1.148.800 pts

---

**Título:** Contrato para el desarrollo de nuevos analgésicos mediante cribado de quimiotecas combinatorias sintéticas y naturales.

**Investigador Principal:** Antonio Ferrer Montiel.

**Otros Investigadores:** José Manuel González Ros, Carlos Belmonte, José Antonio Ferragut, Juana Gallar, Carmen de Felipe, Jesús Sanz Morales, Vicente Micol Molina, Rosa Planells Cases, Gregorio Fernández Ballester, Jaime Merino Fernández, Enrique Pérez Payá, Concepción Abad Mazario; Ángel Messeguer Peypoch, Francisco J. Sánchez Baeza.

**Organismo:** ASAC-FEDER. ASDQ08

**Duración:** 1999-2001

**Financiación:** 14.700.000 pts

---

**Título:** Desarrollo de péptidos inhibidores de la excitación neuronal de interés biomédico y cosmético.

**Investigador Principal:** Antonio Ferrer Montiel.

**Otros Investigadores:** Luis Miguel Gutiérrez, Rosa Planells, Gregorio Fernández, Marisa Ferrer.

**Organismo:** DGESIC. R-PETRI 95-0388-OP

**Duración:** 1999-2002

**Financiación:** 10.100.000 pts

---

**Título:** Búsqueda de inhibidores de la proteína RAS en quimiotecas orgánicas sintéticas

**Investigador Principal:** Antonio Ferrer Montiel

**Otros Investigadores:** José Antonio Ferragut Rodríguez, Elena Martín Orozco Santiago, Marco Caprini, Joaquín Rueda Puente, Raquel Cantos Coll, Alfredo Carrato Mena, Pilar García Morales.

**Organismo:** Generalitat Valenciana. GR00-210

**Duración:** 2000

**Financiación:** 2.100.000 pts

---

**Título:** Caracterización molecular de receptores neuronales involucrados en nocicepción

**Investigador Principal:** Antonio Ferrer Montiel

**Otros Investigadores:** Rosa Planells Cases, Gregorio Fernández Ballester

**Organismo:** Ministerio de Ciencia y Tecnología. SAF2000-0142.

**Duración:** 2000-2003

**Financiación:** 17.640.000 pts

---

**TITULO DEL PROYECTO:** Resistencia Tumoral a multiples fármacos y apoptosis celular. Mecanismos de modulación y nuevas estrategias terapéuticas. ENTIDAD

**FINANCIADORA:** FISSS ref. Nº 01/0038-02

**DURACION:** 1-1-2001 - 31-12-2003

**COORDINADOR:** Dr. Antonio V. Ferrer Montiel

**Nº DE INVESTIGADORES:** 4

**FINANCIACIÓN:** 8.700.000.-pts

---

**TITULO DEL PROYECTO:** Validación del control de la excitotoxicidad como estrategia terapéutica para reducir la demencia de Alzheimer

**ENTIDAD FINANCIADORA:** Fundación La Caixa

**DURACION :** 1-10-2001 - 30-9-2004

**COORDINADOR:** Dr. Antonio V. Ferrer Montiel

**Nº DE INVESTIGADORES:** 9

**FINANCIACIÓN:** 14.550.000.- pts

---

**TITULO DEL CONTRATO:** Identificación del principio quimiosensibilizador presente en el extracto CTP-F de ASAC Pharm

**TIPO DE CONTRATO:** Prestación de Servicio

**ENTIDAD FINANCIADORA:** ASAC PHARMACEUTICALS

**DURACION :** 6/6/2001 - 5/6/2002

**INVESTIGADOR PRINCIPAL:** Dr. Antonio Ferrer Montiel

**Nº INVESTIGADORES:** 3

**FINANCIACIÓN:** 5.104.000.- ptas

---

**TITULO DEL CONTRATO:** Validación de la actividad neuroprotectora y analgesica de trialkilglicinas

**TIPO DE CONTRATO:** Prestación de Servicio

**ENTIDAD FINANCIADORA:** DIVERDRUGS, SL

**DURACION:** 20/12/2001 - 31/12/2002

**INVESTIGADOR PRINCIPAL:** Dr. Antonio Ferrer Montiel

**Nº INVESTIGADORES:** 3

**FINANCIACIÓN:** 11.600.000.-pts

---

**Título:** Caracterización Estructural y Funcional de Proteínas de Relevancia Médica y Biotecnológica. Aplicación a la Reductasa HpaC de Escherichia coli W ya al Factor de Terminación de la Transcripción del DNA Mitocondrial Humano.

**Investigador Principal:** Jesús Sanz Morales

**Otros Investigadores:** C. Reyes Mateo Martínez, Javier Gómez Pérez

**Organismo:** Generalitat Valenciana. Proyectos de I+D. GV98-05-43

**Duración:** 1999-2000

**Financiación:** 4.510.000 pts

---

**Título:** Estudio bioquímico y genético de las principales rutas que integran el catabolismo del fenilacetil conzima A

**Investigador Principal:** Jesús Sanz Morales

**Otros Investigadores:**

**Organismo:** Ministerio de Ciencia y Tecnología. BMC2000-0125-C04-04

**Duración:** 2000-2003

**Financiación:** 8.960.000 pts

---

**Título del proyecto:** Construcción de nuevos sistemas de inmovilización y purificación de proteínas en soportes sencillos. Ensayo y aplicación a la purificación de proteínas de interés industrial y biotecnológico.

**Entidad financiadora:** Ministerio de Ciencia y Tecnología (Ref: BIO2000-0009-P4-04)

**Entidades participantes:** Centro de Biología Molecular y Celular. Universidad Miguel Hernández; Centro de Investigaciones Biológicas, CSIC, Madrid; BioTools, S.L. y BioMedal, S.A.

**Duración,** 2001-2003

**Investigador responsable:** Jesús M. Sanz

**Número de investigadores participantes:** 8

**Financiación:** 36.000.000 pts (Para el subproyecto: 10.000.000 pts)

---

**Título:** Interacción de péptidos y moléculas lipofílicas de interés biológico con sistemas modelo de biomembrana.

**Investigador Principal:** José Villalaín Boullón.

**Otros Investigadores:** C. Reyes Mateo Martínez, Vicente Micol.

**Organismo:** DGESIC. PM98-0100

**Duración:** 1999-2001

**Financiación:** 11.000.000 pts

---

**Título:** Estudio mediante espectroscopía infrarroja de la interacción electrostática entre proteínas y biomembranas modelo: citocromo c y péptidos.

**Investigador Principal:** José Villalaín Boullón.

**Otros Investigadores:**

**Organismo:** DGESIC. Acción Integrada Hispano-Alemana. HA1997-0112

**Duración:** 1998-1999

**Financiación:** 730.000 pts

---

**Título:** Estructura e interacción con membranas modelo de dos péptidos derivados de la proteína GP41 del virus HIV-1.

**Investigador Principal:** José Villalaín Boullón.

**Otros Investigadores:**

**Organismo:** DGESIC. Acción Integrada Hispano-Portuguesa. HP1998-0011.

**Duración:** 1999-2000

**Financiación:** 665.000 pts

---

---

**Título:** Biomembranas

**Investigador Principal:** José Villalaín Boullón

**Otros Investigadores:** José M. González Ros, Fco. Javier Gómez Pérez

**Organismo:** Conselleria de Cultura, Educación y Ciencia (GV). GR00-58.

**Duración:** 2000

**Financiación:** 2.200.000 pts

---

**Título:** "Estudio de la relación estructura/función de diversas proteínas antifúngicas en presencia de sistemas modelo de biomembrana. Implicaciones biotecnológicas"-

**Investigador Principal:** José Villalaín Boullón.

**Organismo:** Min. de Educación, Cultura y Deporte. Proyecto conjunto España/Argentina.

**Duración:** 2001-2002

**Financiación:** 2.000.000 pts

---

**Título:** Establecimiento de un laboratorio referencial de zumos de frutas.

**Investigador Principal:** Vicente Micol Molina.

**Otros Investigadores:** Domingo Saura, José Manuel González Ros, Amparo Estepa.

**Organismo:** IMPIVA. IMTEFA/1999/27

**Duración:** 1999-2001

**Financiación:** 18.359.945 pts

---

**Título:** Desarrollo de figuras de calidad alimentaria y potenciación de la comercialización del sector vinícola de Alicante.

**Investigador Principal:** Vicente Micol Molina.

**Otros Investigadores:** Domingo Saura López

**Organismo:** Conselleria de Agricultura. Generalitat Valenciana. 1999-46SC-QAD-00052.

**Duración:** 1999-2000

**Financiación:** 3.700.000 pts

---

**Título:** Establecimiento de un laboratorio referencial de zumos de frutas

**Investigador Principal:** Vicente Micol Molina

**Otros Investigadores:** Domingo Saura, José Manuel González Ros, Amparo Estepa.

**Organismo:** P.E. Biosystem. Aportación empresarial a IMTEFA/99/27.

**Duración:** 2000

**Financiación:** 1.845.753 pts

---

**Título:** Asesoramiento y asistencia técnica en la determinación de los niveles de compuestos en vinos tintos de la variedad Monastrell de la D.O. Bullas.

**Investigador Principal:** Vicente Micol Molina.

**Otros Investigadores:** Domingo Saura López

**Organismo:** Consejo regulador de la D.O. Bullas. ASGC02

**Duración:** 1999-2000

**Financiación:** 700.000 pts

---

**Título:** Determinación de sustancias polifenólicas con propiedades farmacológicas en vinos procedentes de la variedad Monastrell de la denominación de origen Alicante.

**Investigador Principal:** Vicente Micol Molina

**Otros Investigadores:** Domingo Saura López

**Organismo:** Consejo regulador de la D.O. Alicante. PSGC01.

**Duración:** 1999-2001

**Financiación:** 1.312.800 pts

---

**Título:** Caracterización de compuestos antioxidantes procedentes de semilla de uva y de residuos de la industria aceitera.

**Investigador Principal:** Vicente Micol Molina

**Otros Investigadores:** Domingo Saura López

**Organismo:** MONTELOEDER, S.L.

**Duración:** 2000

**Financiación:** 696.000 pts

---

**Título:** Determinación de la eficacia de los detergentes aplicados al lavado de frutas en la eliminación de TBZ en zumos cítricos.

**Investigador Principal:** Vicente Micol Molina

**Otros Investigadores:** Domingo Saura López, Victoria Lizama Abad.

**Organismo:** FMC-Foret, S.A.

**Duración:** 2000

**Financiación:** 580.000 pts

---

**Título:** Estudio de la influencia del tratamiento poscosecha de naranjas con funguicidas sobre el rendimiento de aceites esenciales.

**Investigador Principal:** Vicente Micol Molina

**Otros Investigadores:** Domingo Saura López, Victoria Lizama Abad.

**Organismo:** GAB-Biotechnologie

**Duración:** 2000

**Financiación:** 522.000 pts

---

**Título:** Utilización de maquinaria industrial para la extracción de zumos cítricos.

**Investigador Principal:** Vicente Micol Molina

**Otros Investigadores:** Domingo Saura, José Manuel González Ros, Amparo Estepa.

**Organismo:** FMC FORET S.A. Aportación empresarial a IMTEFA/99/27.

**Duración:** 2000-2001

**Financiación:** 5.400.00 pts

---

**Título:** Sistema de Secuenciación 7000.

**Investigador Principal:** Vicente Micol Molina.

**Otros Investigadores:**

**Organismo:** Oficina de Ciencia y Tecnología (Ref.- INF00-60)

**Duración:** 2001

**Financiación:** 5.000.000 pts

---

**Título:** Actividades de asesoramiento y asistencia técnica

**Investigador Principal:** Vicente Micol Molina

**Otros Investigadores:** Domingo Saura López

**Organismo:** FMC FOOD TECH, S.L.

**Duración:** 2001

**Financiación:** 2.871.000 pts

---

**Título:** Factores biológicos, clínicos y socioeconómicos asociados con la supervivencia en pacientes con cáncer de vejiga.

**Investigador Principal:** Alfredo Carrato Mena.

**Otros Investigadores:**

**Organismo:** FISS 96/1998-02

**Duración:** 1996-1998

**Financiación:** 4.000.000 pts (Gestión Hospital de Elche)

---

**Título:** Environmental and genetic factors in bladder cancer: a multicentric case-control study in Europe.

**Investigador Principal:** Alfredo Carrato Mena.

**Otros Investigadores:**

**Organismo:** BIOMED (2) UB-021466. Proyecto coordinado en 21 Centros.

**Duración:** 1998-2000

**Financiación:** 40.764.570 pts (Gestión Hospital de Elche)

---

**Título:** Estudio de las alteraciones moleculares del gen mts1 (p16) en el cáncer de páncreas exocrino. Correlación de dichas alteraciones con las variables clínico-patológicas, moleculares y epidemiológicas de los pacientes incluidos.

**Investigador Principal:** Alfredo Carrato Mena

**Otros Investigadores:** Victor Barberá, Marisa González

**Organismo:** FISS 98/1515

**Duración:** 1998-2000

**Financiación:** 6.320.000 pts (Gestión Hospital de Elche)

---

**Título:** Interdisciplinary Bladder Cancer Case-Control study in Spain.

**Investigador Principal:** Alfredo Carrato Mena

**Otros Investigadores:**

**Organismo:** Instituto Nacional del Cáncer de USA (NCI) a través de Westat Inc. Proy. Coordinado en 21 Centros por Manolis Kogevinas del IMIM

**Duración:** 1998-2000

**Financiación:** 49.022.780 pts (Gestión Hospital de Elche)

---

---

**Título:** Estudio epidemiológico de tipo caso y control sobre los factores ambientales y genéticos asociados con el cáncer de vejiga urinaria.

**Investigador Principal:** Alfredo Carrato Mena.

**Otros Investigadores:**

**Organismo:** Fundación IMIM. ICGA01

**Duración:** 1998-2001

**Financiación:** 4.351.200 pts

---

---

**Título:** Diferenciación celular y quimiorresistencia en cáncer de colon. Identificación de dianas moleculares y diseño de estrategias farmacológicas.

**Investigador Principal:** Alfredo Carrato Mena

**Otros Investigadores:**

**Organismo:** CICYT-FEDER IFD97-0902.

**Duración:** 1999-2001

**Financiación:** 38.943.000 pts

---

---

**Título:** Diferenciación celular y quimiorresistencia en cáncer de colon. Identificación de dianas moleculares y diseño de estrategias farmacológicas.

**Investigador Principal:** Alfredo Carrato Mena

**Otros Investigadores:**

**Organismo:** Rhone-Poulenc ligado a FEDER. IFD97-0902

**Duración:** 1999-2001

**Financiación:** 15.000.000 pts (Gestión Hospital de Elche)

---

---

**Título:** Estudio multicéntrico español sobre los factores genéticos y clínicos asociados al pronóstico del cáncer de vejiga.

**Investigador Principal:** Alfredo Carrato Mena

**Otros Investigadores:**

**Organismo:** FISS 00/0745

**Duración:** 2000-2002

**Financiación:** 14.400.400 pts (Gestión Hospital de Elche)

---

---

**Título:** Expresión de MRP en los carcinomas gástricos y en la mucosa gástrica distal. Influencia de las características histopatológicas y otros factores de quimiorresistencia.

**Investigador Principal:** Alfredo Carrato Mena

**Otros Investigadores:**

**Organismo:** FISS 00/0876

**Duración:** 2000-2002

**Financiación:** 2.050.000 pts (Gestión Hospital de Elche)

---



---

**Título:** Clonaje secuenciación de un fragmento de la glicoproteína G del virus VHSV.  
**Investigador Principal:** Amparo Estepa Pérez  
**Organismo:** INIA  
**Duración:** 1998  
**Financiación:** 450.000 pts

---

**Título:** Péptidos antivíricos en acuicultura. Identificación de péptidos anti-VSHV, un rbdovirus de salmónidos.  
**Investigador Principal:** Amparo Estepa Pérez  
**Otros Investigadores:** Luis Pérez García-Estañ  
**Organismo:** CICYT AGF98-0580  
**Duración:** 1998-2001  
**Financiación:** 3.000.000 pts

---

**Título:** Infectious fish rhabdovirus from cloned cDNA: a tool for salmonial protection in Aquacultur.  
**Investigador Principal:** Michel Bremont (INRA)  
**Otros Investigadores:** Amparo Estepa Pérez  
**Organismo:** UE-FAIR. CT98-4398  
**Duración:** 1999-2000  
**Financiación:** 2.250.000 pts

---

**Título:** Péptidos Antivíricos en Acuicultura II. Caracterización biofísica de Péptidos Anti-VSHV, un Rabdovirus de Salmónidos.  
**Investigador Principal:** Amparo Estepa Pérez.  
**Otros Investigadores:** Luis Pérez García-Estañ  
**Organismo:** Generalitat Valenciana GV98-1033  
**Duración:** 1999-2000  
**Financiación:** 5.840.000 pts

---

**Título** "Utilización de peces modificados genéticamente como biofactorías: sobreexpresión de péptidos antimicrobianos como alternativa al uso de antibioticos en Acuicultura ".

**Entidad financiadora:** Ministerio de Ciencia y Tecnología (INIA), ACU01-003

**Duración,:** Diciembre 2001 - Diciembre 2003

**Investigador responsable:** Dra. A.Estepa

**Número de investigadores participantes:** 3

**Financiación:** 19.803.000.- ptas

---

---

**Título:** Fluorescencia resuelta en el tiempo de péptidos inactivantes y no inactivantes de canales iónicos dependientes de voltaje: interacción con membranas

**Investigador Principal:** Carmen Reyes Mateo Martínez

**Otros Investigadores:**

**Organismo:** DGEIC. Acción Integrada Hispano-Portuguesa.

**Duración:** 2000 - 2001

**Financiación:** 600.000 pts

---

**Título:** Diseño y caracterización de quimosensores y biosensores fluorescentes con aplicaciones en medicina y medioambiente.

**Investigador Principal:** Carmen Reyes Mateo Martínez

**Otros Investigadores:**

**Organismo:** Generalitat Valenciana. Conselleria de Cultura, Educació y Ciencia

**Duración:** 2001 - 2002

**Financiación:** 4.640.000 pts

---

**Título:** Resistencia a múltiples fármacos (MDR) y Apoptosis. Influencia de P53.

**Investigador Principal:** José Antonio Ferragut Rodríguez

**Otros Investigadores:**

**Organismo:** Ministerio de Ciencia y Tecnología.

**Duración:** 2000-2001

**Financiación:** 1.000.000 pts

---

**Título:** Equipo de fermentación y FPLC

**Investigador Principal:** José Antonio Ferragut Rodríguez

**Otros Investigadores:**

**Organismo:** Generalitat Valenciana - Infraestructura.

**Duración:** 2001

**Financiación:** 8.000.000 pts

---

**Título:** Resistencia tumoral a múltiples fármacos y apoptosis celular. Mecanismos de modulación y nuevas estrategias terapéuticas.

**Investigador Principal:** José Antonio Ferragut Rodríguez

**Otros Investigadores:** Bauza Ilorca, Javier Domingo, Graells Ferrer, Maria Luisa, Lopez Alonso, Elena, Saceda Sanchez, Miguel.

**Organismo:** Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo.

**Duración:** 2001 - 2003

**Financiación:** 7.700.000 pts

---

---

**Título:** Caracterización estructural y termodinámica de proteínas implicadas en el metabolismo de los azúcares en bacterias Gram-positivas (Strptomices coelicor)".

**Investigador Principal:** José Luis Neira Faleiro

**Otros Investigadores:**

**Organismo:** Generalitat Valenciana -

**Duración:** 2001 - 2002

**Financiación:** 2.820.000 pts

---

**Título:** Diseño y caracterización tridimensional de miniproteínas capaces de inhibir el ensamblaje del virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) mediante heterodimerización con la proteína de la capsida.

**Investigador Principal:** José Luis Neira Faleiro

**Otros Investigadores:**

**Organismo:** Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo.

**Duración:** 2001 - 2003

**Financiación:** 14.850.000 pts

---

**Título:** Elucidación termodinámica y estructural de la topografía de la interacción entre HPR y los enzimas fosforilantes EI y EII: Diseño de estrategias capaces de modular la ruta metabólica de los azúcares en bacterias gram-positivas (streptomices)

**Investigador Principal:** Francisco Javier Gómez Pérez

**Otros Investigadores:**

**Organismo:** Ministerio de Ciencia y Tecnología

**Duración:** 28-12-2000 / 28-12-2003

**Financiación:** 12.208.000 pts

---

**Título:** Nefriticitat aguda per csa en pacients sotmesos a transplantament. Bases moleculars i implicació de la proteïna del gen que codifica per a la kideny androgen regulated protein.

**Investigador Principal:** Francisco Javier Gómez Pérez

**Otros Investigadores:** Anna Meseguer Navarro

**Organismo:** Fundació La Marató de TV3

**Duración:** 2001 / 2003

**Financiación:** 1.655.080 pts

---

**Título:** Anticipo 50% Ayudas Programa IMPIVA

**Investigador Principal:** Domingo Saura López.

**Otros Investigadores:**

**Organismo:** IMPIVA. Instituto de la Mediana y Pequeña Industria Valenciana.

**Duración:** 1999-2001

**Financiación:** 8.279.972 pts

---

---

**Título:** Prog. Cooperación interuniversitaria iberoamericanas. Red temática de Alta Especialización en Zumos Tropicales.

**Investigador Principal:** Domingo Saura López.

**Otros Investigadores:**

**Organismo:** Ministerio de Asuntos Exteriores. Agencia Española de Cooperación Internacional.

**Duración:** 2000-2002

**Financiación:** 7.000.000 pts

---

**Título:** Obtención de un turbioestable mediante filtración tangencial a partir de zumos cítricos.

**Investigador Principal:** Domingo Saura López

**Otros Investigadores:**

**Organismo:** CICYT-Iberpack, S.A.

**Duración:** 1999-2000

**Financiación:** 20.000.000 pts

---

**Título:** Estudio de los efectos de la tricostatina a en células tumorales con fenotipo resistente a múltiples fármacos (MDR): inducción selectiva de apoptosis y reversión de fenotipo MDR en células quimiorresistentes.

**Investigador Principal:** Miguel Saceda Sánchez

**Organismo:** Ministerio de Sanidad y Consumo. Instituto de Salud Carlos III. Fondo de investigación sanitaria

**Duración:** 2001-2003

**Financiación:** 6.380.000 pts

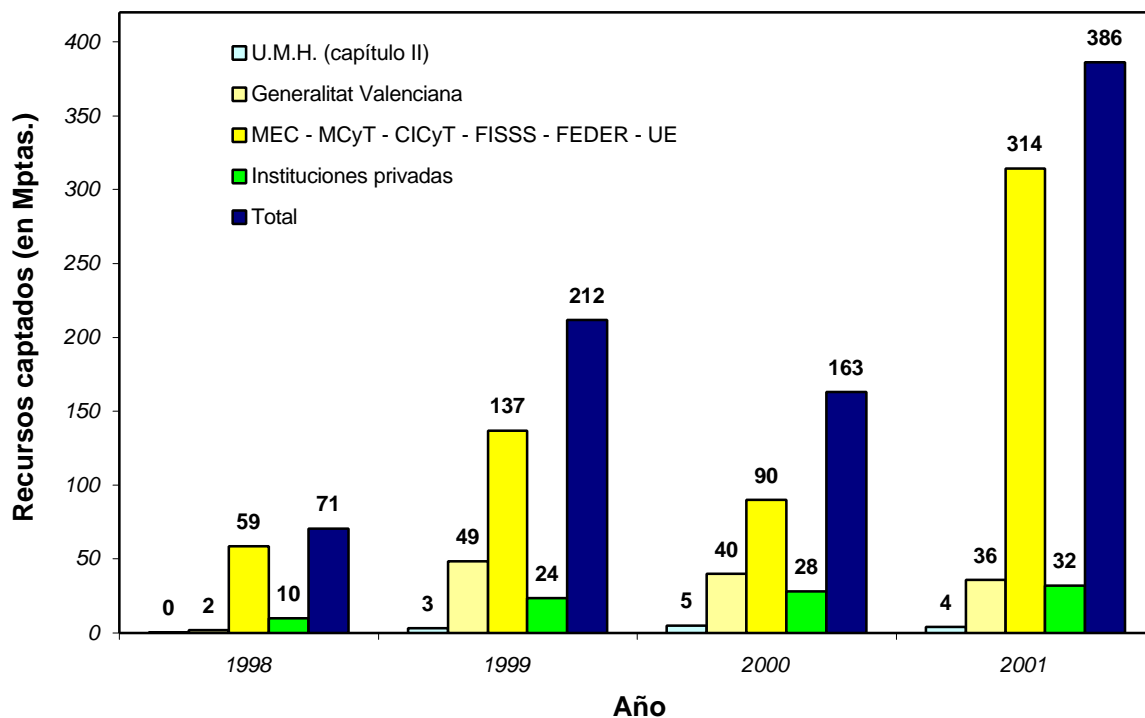
---

La evolución de los recursos económicos puestos a disposición del CBMC se ha recogido en la **Figura 1** y en la tabla anexa a la misma.

En 1998 tuvieron lugar las primeras concesiones de proyectos o ayudas con las que el Centro comenzó a captar fondos. Desde entonces hasta ahora, el crecimiento experimentado puede calificarse de importante, aún cuando como ya se ha dicho, buena parte de los grupos de investigación del Centro están en periodo de consolidación, así como las colaboraciones entre grupos y su efecto sinérgico correspondiente. Del mismo modo, la mayoría de los investigadores responsables de estos grupos, con una media de edad entre 35 y 40 años, están todavía lejos de alcanzar su periodo de madurez como científicos y por ende, su etapa de máxima productividad y de máxima capacidad de captación de recursos.

**Figura 1.**

**Importe neto (sin “overheads”) de los proyectos y ayudas concedidos a investigadores del CBMC, desde su creación (1998 – 2001).**



Fuente de financiación	1998	1999	2000	2001
U.M.H. (capítulo II)	0,4	3,0	4,7	3,9
Generalitat Valenciana	1,8	48,5	40,0	36,1
MEC - MCyT – FISS – CICYT - FEDER - UE	58,8	136,6	90,1	314,3
Instituciones privadas	9,7	23,7	28,8	31,9
Total	70,7	211,8	162,9	376,3

Los únicos conceptos no competitivos incluidos en la **Figura 1** son los correspondientes a la aportación de la UMH con cargo al Capítulo II del presupuesto universitario y algunas de las cantidades del apartado de instituciones privadas (25% aproximadamente), correspondientes a contratos de investigación suscritos con diversas empresas, que figuran incluidas en el **Listado 3**. En relación con la aportación hecha desde la UMH, cabe señalar que, los fondos asignados al Centro por este concepto son los que los mecanismos de distribución del Capítulo II de la UMH establecen para todo profesor universitario, en su faceta de investigador (lo correspondiente a cada profesor

como docente, sigue asignándose a los Departamentos correspondientes) y por ello, dichos fondos abrían de asignarse igualmente a los Departamentos Universitarios si dichos investigadores no estuviesen adscritos al Centro o si la presente solicitud de creación de Instituto Universitario recibiera una respuesta negativa. Con ello quiere decirse que la existencia del Centro o del Instituto, en su caso, no establece demanda adicional alguna en términos presupuestarios, excepto en lo que se refiere a los complementos por “cargo académico” asignados al Director y al Secretario del mismo.

Los conceptos “Generalitat Valenciana”, “MEC-MCyT-FISSS-CICyT-FEDER-UE” y buena parte del correspondiente a “instituciones privadas”, son todos ellos de naturaleza competitiva, en los contextos autonómico, nacional o europeo, según los casos y los totales que se muestran proceden de las cantidades concedidas para cada caso que figuran en el **Listado 3**.