

**Necesitamos candidatos beca FPI adscrita al proyecto: BFU2011-24743
Investigador Principal M^a Teresa Miras-Portugal.**

mtmiras@vet.ucm.es

Departamento de Bioquímica; Facultad de Veterinaria de la Universidad Complutense de Madrid.

Enviar CV lo antes posible y consultar pagina web del ministerio.

Titulo del proyecto: BIOLOGIA MOLECULAR Y CELULAR DE LOS RECEPTORES P2X Y P2Y Y DEGRADACION EXTRACELULAR DE NUCLEOTIDOS EN TEJIDOS NEURALES.

Resumen: Actualmente la señalización mediada por nucleótidos es una de las áreas de investigación con más futuro y muchos frentes abiertos: 1) Los mecanismos precisos, aparte de los procesos exocitóticos, que median la liberación de nucleótidos al medio extracelular. 2) Los receptores de nucleótidos, tanto de la familia ionotrópica (P2X1-7) como de la metabotrópica (P2Y_{1,2,4,6,11,12,13}), que presentan localizaciones estratégicas en órganos y tejidos y consecuencias de su alteración 3) La hidrólisis extracelular de los nucleótidos, que se lleva a cabo por al menos cinco familias de ectoenzimas, que están presentes en cualquier célula individual de mamífero.

Nuestro grupo ha sido pionero en la caracterización de los receptores P2 en el sistema nervioso donde hemos definido su localización y funcionalidad. Es de destacar la abundante presencia de los receptores P2X3 y P2X7 a nivel presináptico, donde inducen la exocitosis de los neurotransmisores glutamato, GABA, así como de catecolaminas y acetilcolina, como ha sido descrito en trabajos previos del grupo. El aumento de la expresión del receptor P2X7 observado en terminales sinápticas en modelos de la enfermedad de Huntington, junto con la mejora sintomática obtenida tras el bloqueo del receptor, ha abierto una intensa área investigación dentro de las enfermedades neurodegenerativas. El receptor P2X7 induce además una extensa remodelación del citoesqueleto de las terminales sinápticas a través de la activación de la CaMKII. Estudios más recientes han puesto de manifiesto el papel del receptor P2X7, junto con la fosfatasa no específica de tejido TNAP (ambos, ectoenzima y receptor, coexisten en las mismas terminales), en el desarrollo del cono de crecimiento. Por otra parte, la identificación de receptores ionotrópicos P2X7 funcionales en astrocitos, abre nuevas perspectivas sobre la posible interacción entre neurona-glia y el concepto de sinapsis tripartita en el campo purinérgico.

Los receptores metabotrópicos P2Y, principalmente la subfamilia activada por ADP, están en el punto de mira de la investigación farmacológica. En este sentido, nuestro grupo ha descrito una conexión del receptor P2Y₁₃ con la proteína glicógeno sintasa quinasa-3, GSK3, y la β -catenina, proteínas esenciales para la supervivencia neuronal.

Nuestro grupo posee la suficiente experiencia en el área purinérgica y dispone de las más avanzadas herramientas metodológicas y los modelos experimentales que permitirán explorar y conocer las situaciones más complejas de la señalización purinérgica, entre ellas: 1) Las vías de señalización implicadas en la supervivencia, proliferación o diferenciación neuronal y glial. 2) El estudio de la regulación de la expresión del gen que codifica la subunidad P2X7 u otros que pudieran ser relevantes. 3) El análisis del efecto de los dinucleótidos polifosfatos, NpnN, sobre el desarrollo del árbol dendrítico, identificando las vías de señalización implicadas y los enzimas que controlan sus niveles extracelulares.

Para lista completa de publicaciones entrar en pubmed por miras-portugal, o en la web of science por: miras-portugal OR mirasportugal OR portugal mtm*

Publicaciones relevantes del grupo en estos últimos 4 años (2008, 2009, 2010, 2011).recientes del grupo:

*Ortega de la O F., Perez-Sen R., and Miras-Portugal M.T. Gi-coupled P2Y-ADP receptor mediates GSK-3 phosphorylation and β -catenin nuclear translocation in granule neurons.*Journal of Neurochemistry*, 104, 62-73, (2008).

*Marín-García P., Sánchez-Nogueiro J., Gómez-Villafuertes R., León D. and Miras-Portugal M.T. Synaptic terminals from mice midbrain exhibit functional P2X7 receptor. *Neuroscience*, (2008) **151**, 361-373.

*León D., Sánchez-Nogueiro J., Marin-García P, Miras-Portugal M.T. Glutamate release and synapsin-I phosphorylation induced by P2X7 receptors activation in cerebellar granule neurons.*Neurochemistry International* (2008), 52, 1148-1159.

*Gómez-Ramos A.; Díaz-Hernández M.; Rubio A.; Miras-Portugal M.T. and Avila J. Extracellular tau promotes intracellular calcium increase through M1 and M3 muscarinic receptors in neuronal cells.*Molecular and Cellular Neurosciences*. (2008), 3, 673-681.

*Díaz-Hernandez M., Del Puerto A, Díaz-Hernandez J. I., Diez-Zaera M, Lucas J. J., Garrido J. J., Miras-Portugal M. T. Inhibition of the ATP-gated P2X7 receptor promotes axonal growth and branching in cultured hippocampal neurons. *J. Cell Sci.* (2008) 121:3717-28.

*Ortega, Pérez-Sen, G. Delicado, and M^aTeresa Miras-Portugal. P2X7 nucleotide receptor is coupled to GSK-3 inhibition and neuroprotection in cerebellar granule neurons. *Neurotoxicity Research*. (2009); 15: 438-475.

*Díaz-Hernández, Diez-Zaera, Sánchez-Nogueiro, JM. Canals, J Alberch, MT Miras-Portugal and JJ. Lucas. Altered P2X7 receptor level and function in mouse models of Huntington's disease and therapeutic efficacy of antagonist administration. *FASEB J.* (2009); 23(6): 1893-906.

*Sánchez-Nogueiro, J.; Marín-García, P.; León, D.; León-Otegui, M.; Salas, E.; Gómez-Villafuertes, R.; Gualix, J.; Miras-Portugal, M. T. Axodendritic fibres of mouse cerebellar granule neurons exhibit a diversity of functional P2X receptors. *Neurochem Int.* (2009);55(7): 671-82.

*Carrasquero LMG., Delicado E.G. Bustillo D., Gutierrez-Martín Y., Artalejo A.R., Miras-Portugal MT. P2X7 and P2Y13 purinergic receptors mediate intracellular calcium responses to BzATP in rat cerebellar astrocytes. *J. Neurochem.*(2009); **110(3): 879-89.**

*Gómez-Villafuertes, R., del Puerto, A., Díaz-Hernández, M., Bustillo, D., Díaz-Hernández, J. L., Huerta, P. G., Artalejo, A. R., Garrido, J. J., Miras Portugal, M. T. Ca²⁺/calmodulin-dependent kinase II signalling cascade mediates P2X7 receptor-dependent inhibition of neuritegenesis in neuroblastoma cells. *FEBS J.* (2009). **276;(18):5307-25.**

*P. Marín-García, J Sánchez-Nogueiro, A Diez , M León-Otegui, M Linares, P García-Palencia, JM Bautista, M^a T Miras-Portugal. Altered nucleotide receptors expression in a murine model of cerebral malaria. *J. Infectious. Disease.* (2009) **200 (8), 1279-1288.**

*Ortega, R. Pérez-Sen, E. G. Delicado, and M^aT Miras-Portugal P2X7, NMDA and BDNF receptors converge on GSK3 phosphorylation and cooperate to promote survival in cerebellar granule neurons. *Cellular and Molecular Life Sciences.* **2010. 67, 1723-1733**

*Gutierrez-Carrasquero, Teresa Iglesias, Esmerilda G. Delicado and M^a Teresa Miras-Portugal. Mechanisms of protein Kinase D activation in response to P2Y2 and P2X7 receptors in primary astrocytes. **Glia**. 2010. 58(8):984-95.

*Espada; Ortega; Molina-Jijon; Rojo; Perez-Sen; Pedraza-Chaverri; Miras-Portugal; Antonio Cuadrado. The purinergic P2Y13 receptor activates the Nrf2/HO-1 axis and protects against oxidative stress-induced neuronal death. **Free Radical Biology & Medicine**. 2010, 49: 416-426.

*Díaz-Hernández, Alberto Gómez-Ramos, Alicia Rubio, Rosa Gómez-Villafuertes, José R. Naranjo, M^a Teresa Miras-Portugal, Jesús Avila. Tissue non-specific alkaline phosphatase promotes the neurotoxicity effect of extracellular tau. **Journal of Biological Chemistry** 2010: 285, pp-32539-32548.

*COURJARET, MIRAS-PORTUGAL & JW. DEITMER. Purinergic modulation of granule cells. **Cerebellum**. **Invited** review. 2010. version electrónica 6 de agosto 2010.

*Díez-Zaera M, Díaz-Hernández J, Hernández-Álvarez E, Zimmermann H, Díaz-Hernández M, Miras-Portugal M. Tissue nonspecific alkaline phosphatase promotes axonal growth of hippocampal neurons. **Molecular Biology of the Cell**. 2011. Vol. 22, pp1014-1024.

*E Jiménez, F Zafra, R Pérez-Sen, EG. Delicado, MT Miras-Portugal, C Aragón and B López-Corcuera. P2Y-purinergic regulation of the glycine neurotransmitter transporter. **Journal of Biological chemistry JBC**. 2011;286(12):10712-24.

*Gutierrez-Martin Y, Bustillo Merino D, Gomez-Villafuertes R, Sanchez-Nogueiro J, Torregrosa-Hetland C, Binz T, Gutierrez LM, Miras-Portugal MT, Artalejo AR. P2X7 receptors trigger ATP exocytosis and modify secretory vesicle dynamics in neuroblastoma cells. **J Biol Chem**. 2011 286(13):11370-81.

*Leon-Otegui, Gomez-Villafuertes, JI Diaz-Hernandez, M Diaz-Hernandez, M.T Miras-Portugal and J Gualix. Opposite effects of P2X7 and P2Y2 nucleotide receptors on α -secretase-dependent APP processing in Neuro-2a cells **FEBS Letters**. 2011, Jul. 21 585 (14) 2255-2262.

Ortega F, Pérez-Sen R, Delicado EG, Miras-Portugal M. T. ERK1/2 activation is involved in the neuroprotective action of P2Y13 and P2X7 receptors against glutamate excitotoxicity in cerebellar granule neurons. **Neuropharmacology**. 2011, 61(8):1210-21.

*Diaz-Hernández JI, Gomez-Villafuertes R., Leon-Otegui M., Hontecillas-Prieto L., del Puerto A. Trejo JL., Lucas JJ, Garrido JJ, Gualix J. Miras-Portugal MT, Diaz-Hernandez M. In vivo administration of a P2X7 receptor antagonist reduces the number of amyloid plaques in a mouse model of familial alzheimer's disease through-glycogen synthase kinase 3 and alpha-secretase. **Neurobiology of Aging** 2012, electronic version 31 de octubre

*A del Puerto, JI Díaz-Hernández, M Tapia, R Gómez-Villafuertes, MJ Benitez, Jin Zhang, MT Miras-Portugal, F Wandosell, M Díaz-Hernandez, and JJ. Garrido. Adenylate cyclase 5 coordinates the action of ADP, P2Y1, P2Y13, and ATP-gated P2X7 receptors on axonal elongation. **Journal Cell Science** 2012, 125 1-13.

*Tobias Engel, R Gomez-Villafuertes, Katsuhiko Tanaka, G Mesuret, A Sanz-Rodriguez, P Garcia-Huerta, M. T Miras-Portugal, D C. Henshall and M Diaz-Hernandez Seizure suppression and neuroprotection by targeting the purinergic P2X7 receptor during *status epilepticus* in mice. **FASEB J**. aceptado el 14-12-2011..