



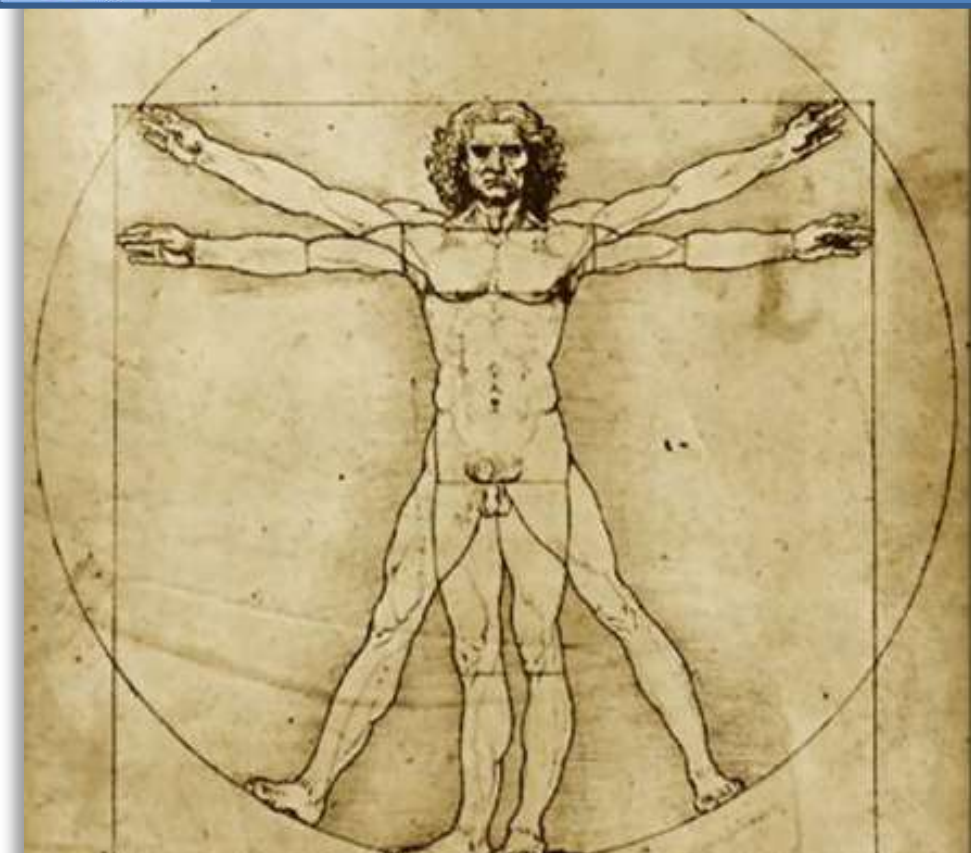
REAL ACADEMIA DE MEDICINA Y CIENCIAS AFINES DE LA
COMUNIDAD VALENCIANA



EL LENGUAJE CELULAR: ARTE NUEVO DE ENTENDER A LA CÉLULA EN ESTE TIEMPO



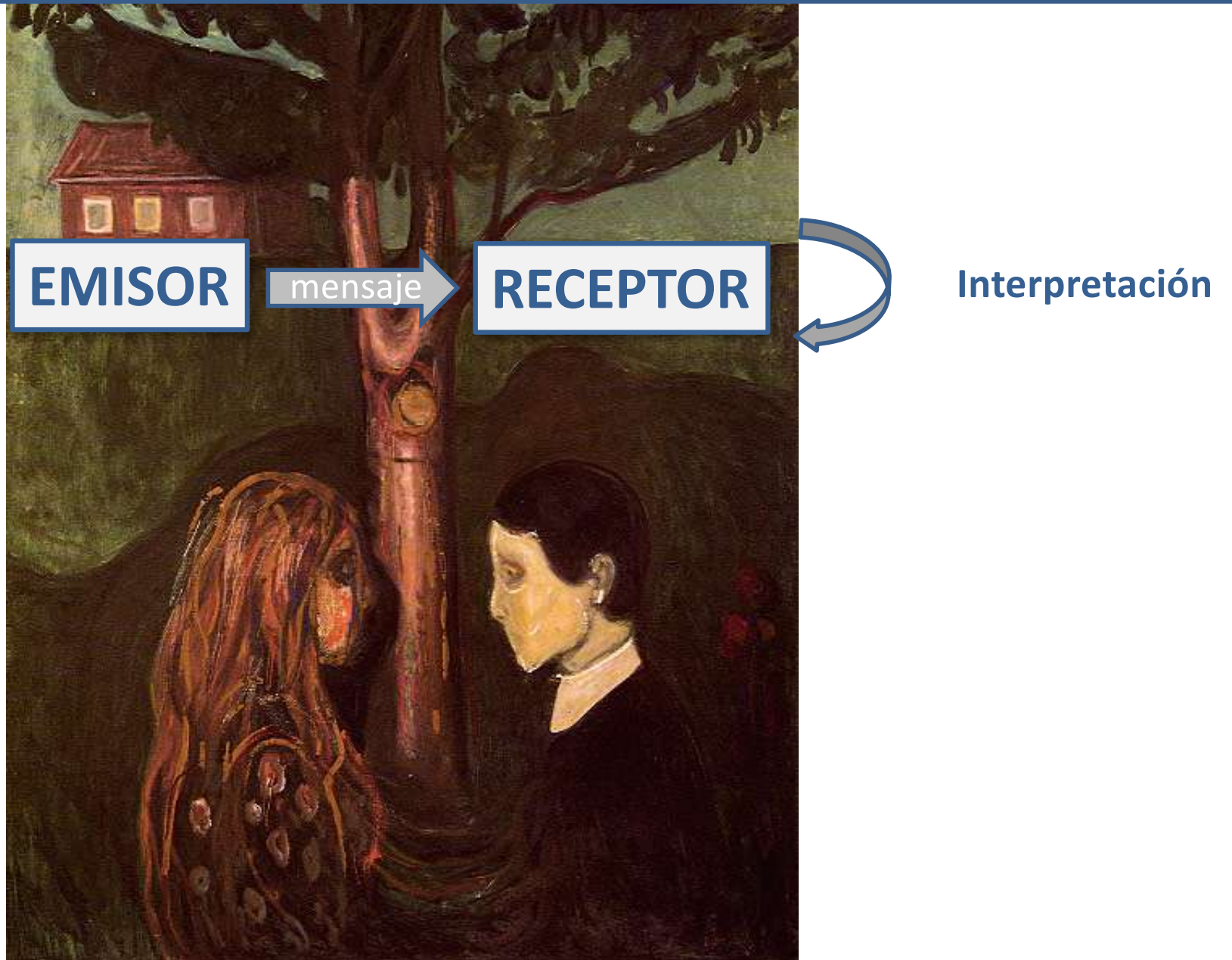
Dra. Elena Ruiz y García-Trevijano
Prof. Titular de Bioquímica y Biología Molecular.
Universidad de Valencia.
Investigador INCLIVA



EL LENGUAJE COMO HERRAMIENTA DE COORDINACIÓN

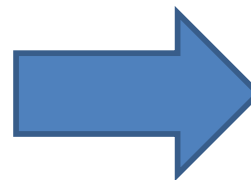


EL LENGUAJE COMO HERRAMIENTA DE COORDINACIÓN

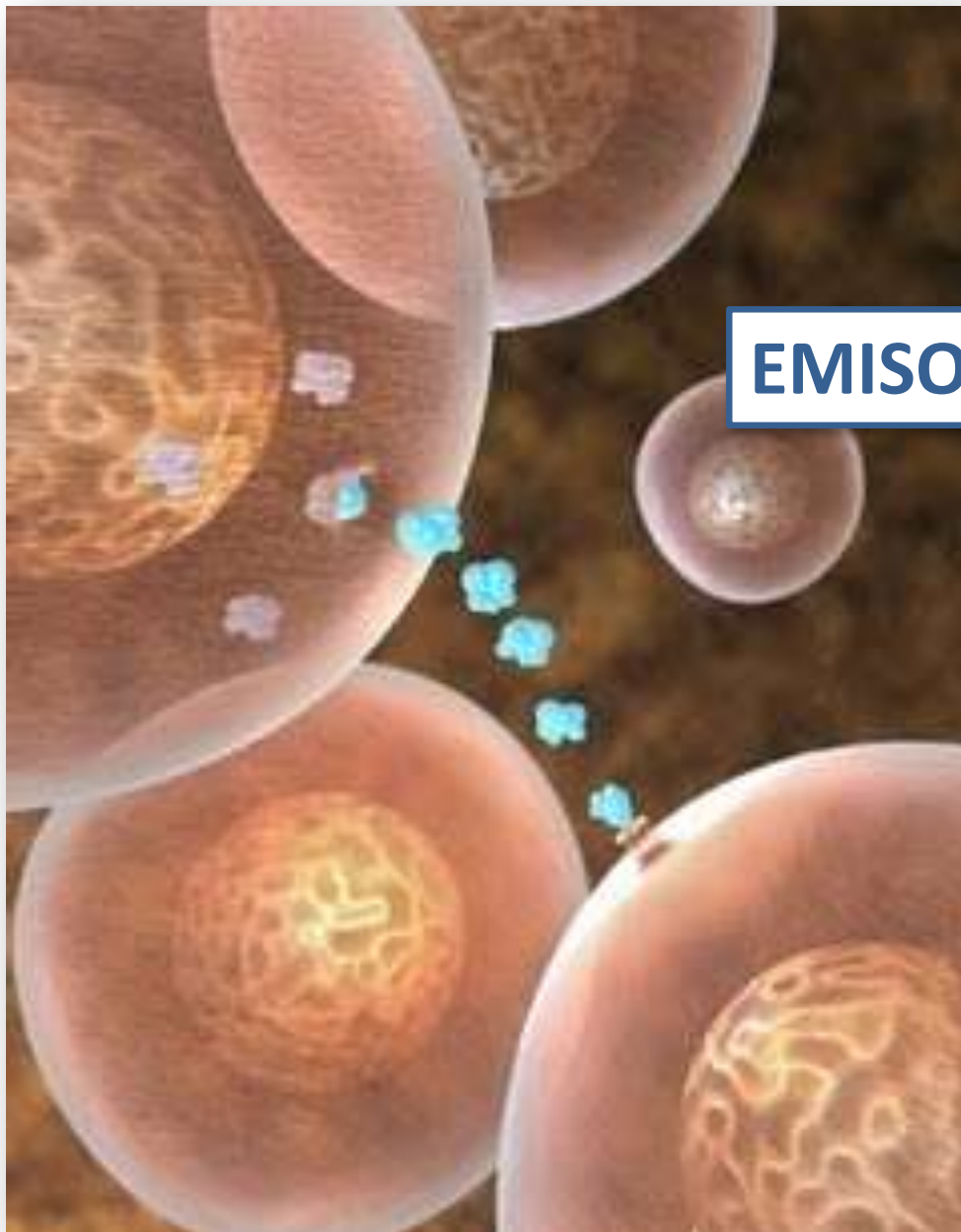


Eye in eye. 1894. Edward Munch

EL LENGUAJE COMO HERRAMIENTA DE COORDINACIÓN



EL LENGUAJE COMO HERRAMIENTA DE COORDINACIÓN



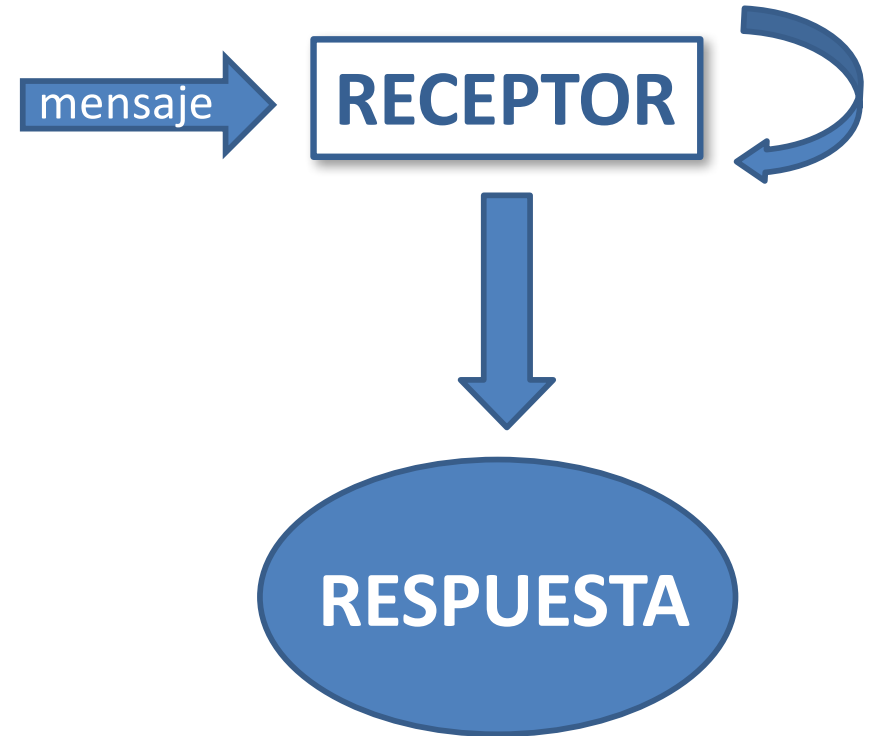
EMISOR

mensaje

RECEPTOR

Interpretación

RESPUESTA



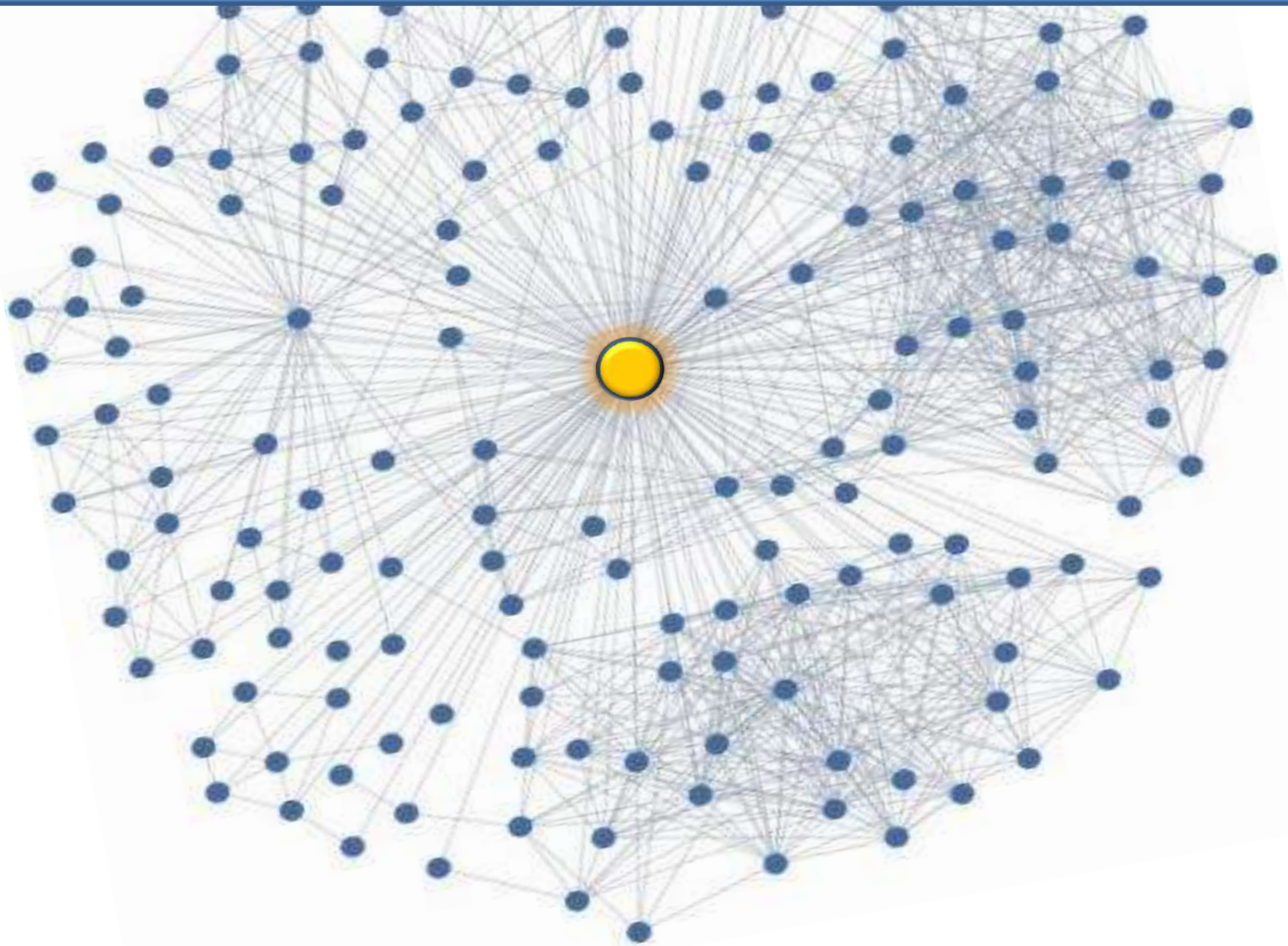
CONVERSACIONES INTERCELULARES



*Distintos receptores,
distintas respuestas...*

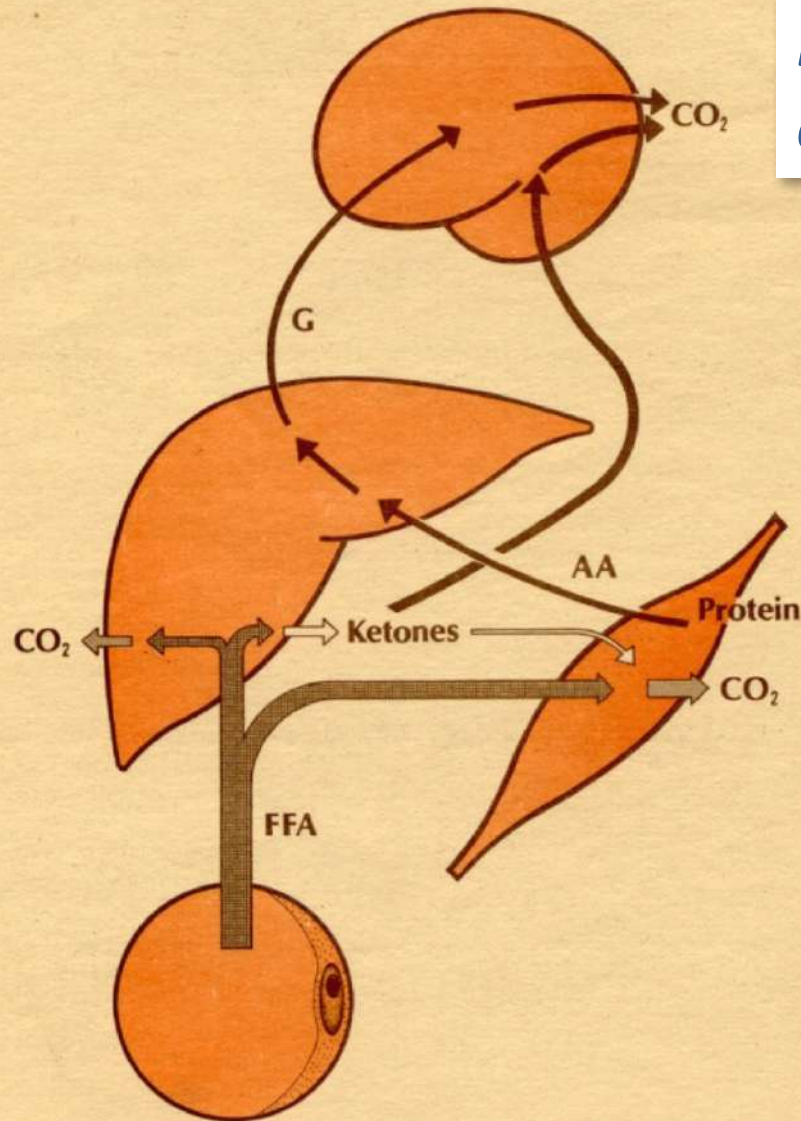
La conversación. Matisse 1909. Óleo sobre lienzo. Museo Hermitage. San Petersburgo. Rusia.

CONVERSACIONES INTERCELULARES, LAS RESPUESTAS



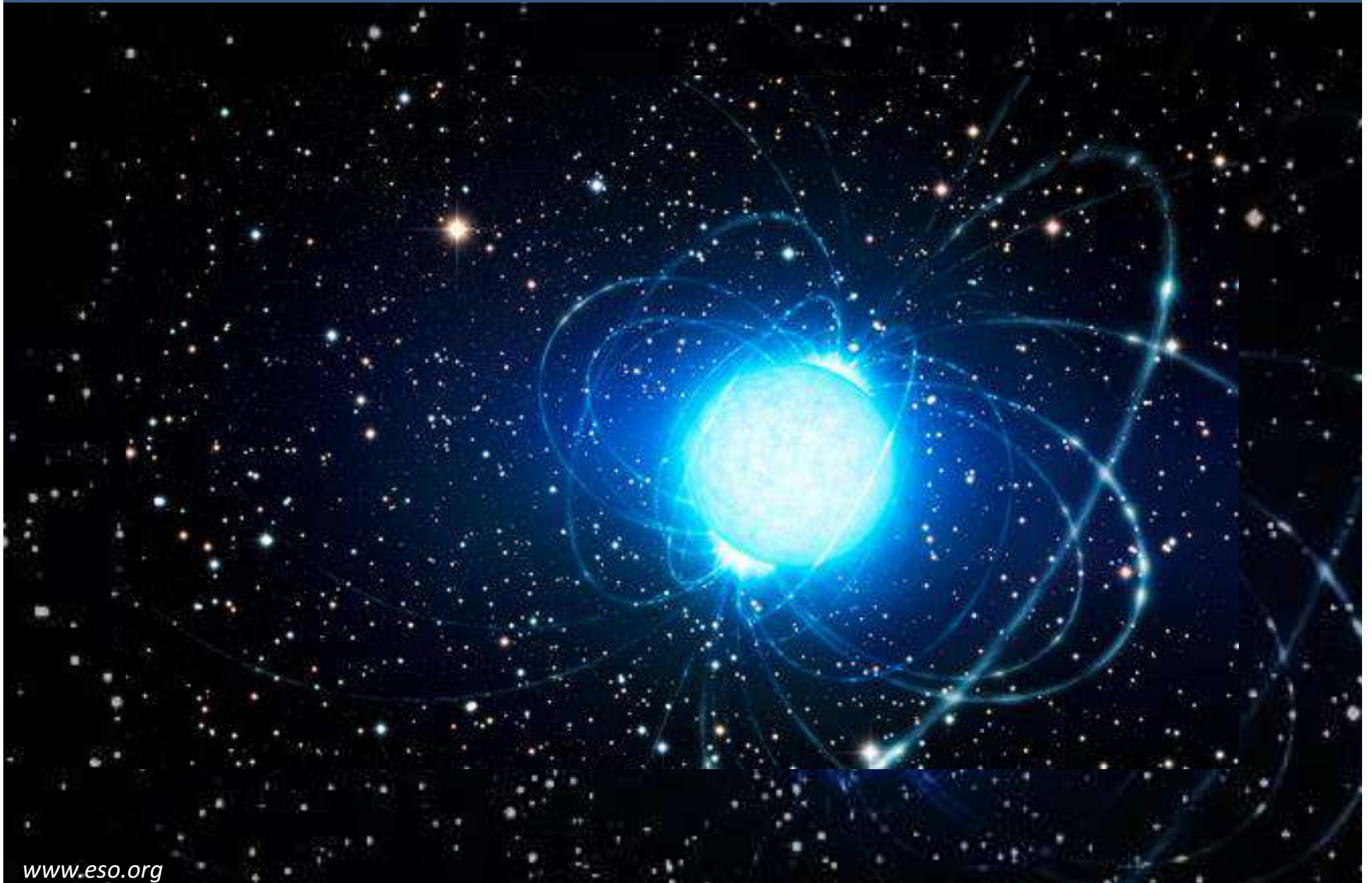
CONVERSACIONES INTERCELULARES

Descifrando el lenguaje de la comunicación intertisular

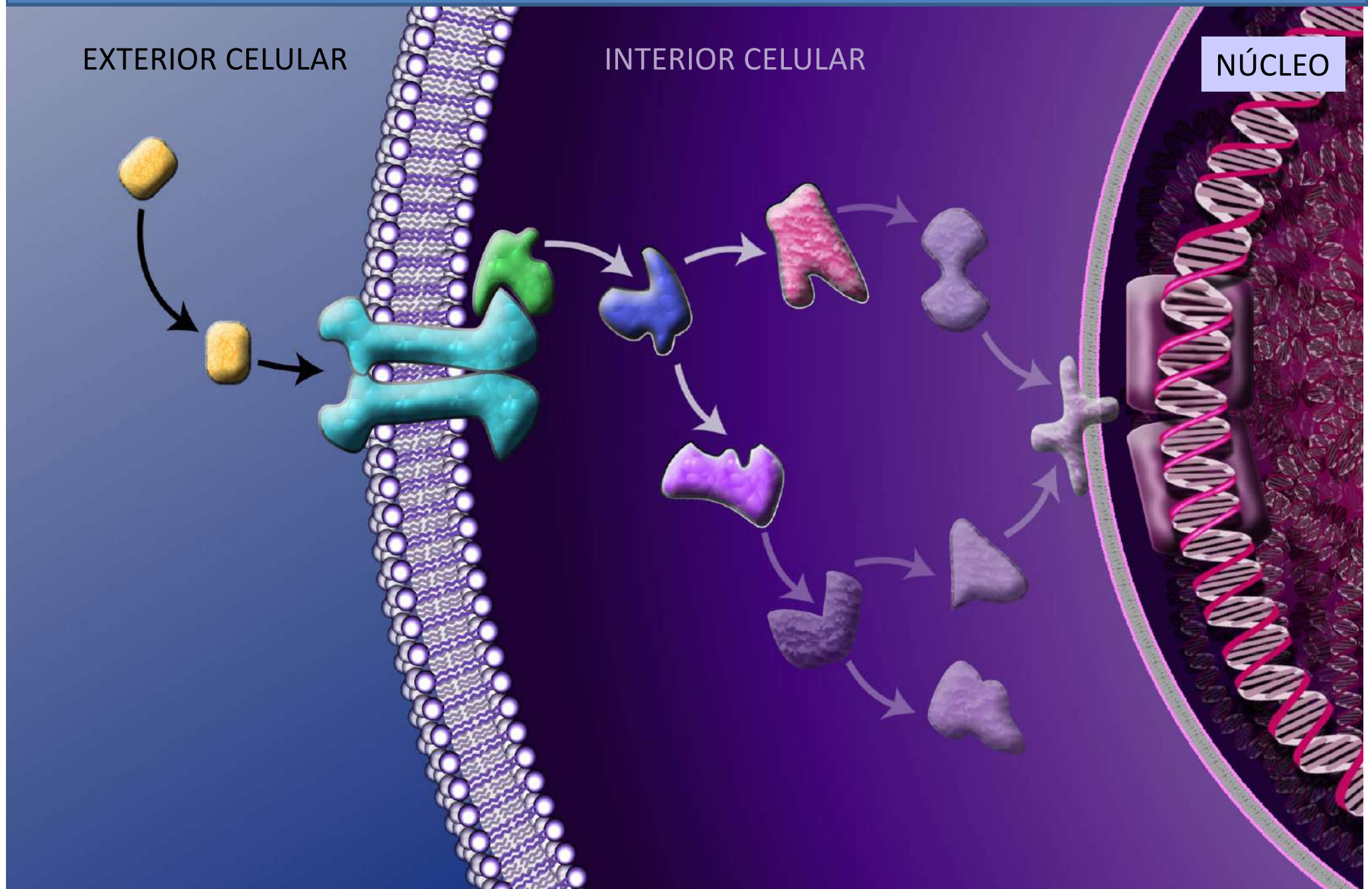


“Los órganos hablan entre sí...” GF Cahill

EL RETO: DESCIFRAR LAS CLAVES DEL LENGUAJE



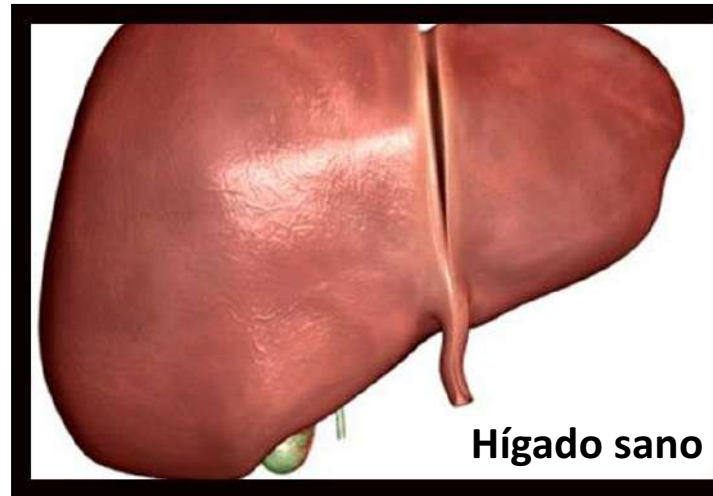
LA NATURALEZA DE LA RESPUESTA A LA SEÑAL



LA NATURALEZA DE LA RESPUESTA :

El modelo experimental

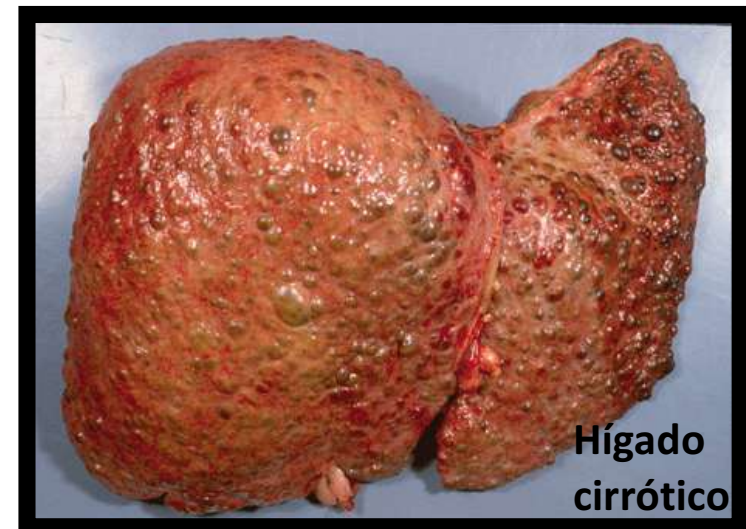
*“...tú filtras
y repartes,
separas
y divides,
multiplicas
y engrasas,
subes
y recoges
los hilos y los gramos
de la vida, los últimos
licores,
las íntimas esencias...”*



Hígado sano

*...una pequeña
célula equivocada
o una fibra
gastada en tu trabajo
y el aviador se equivoca de
cielo,
el tenor se derrumba en un silbido,
al astrónomo se le pierde un planeta...”*

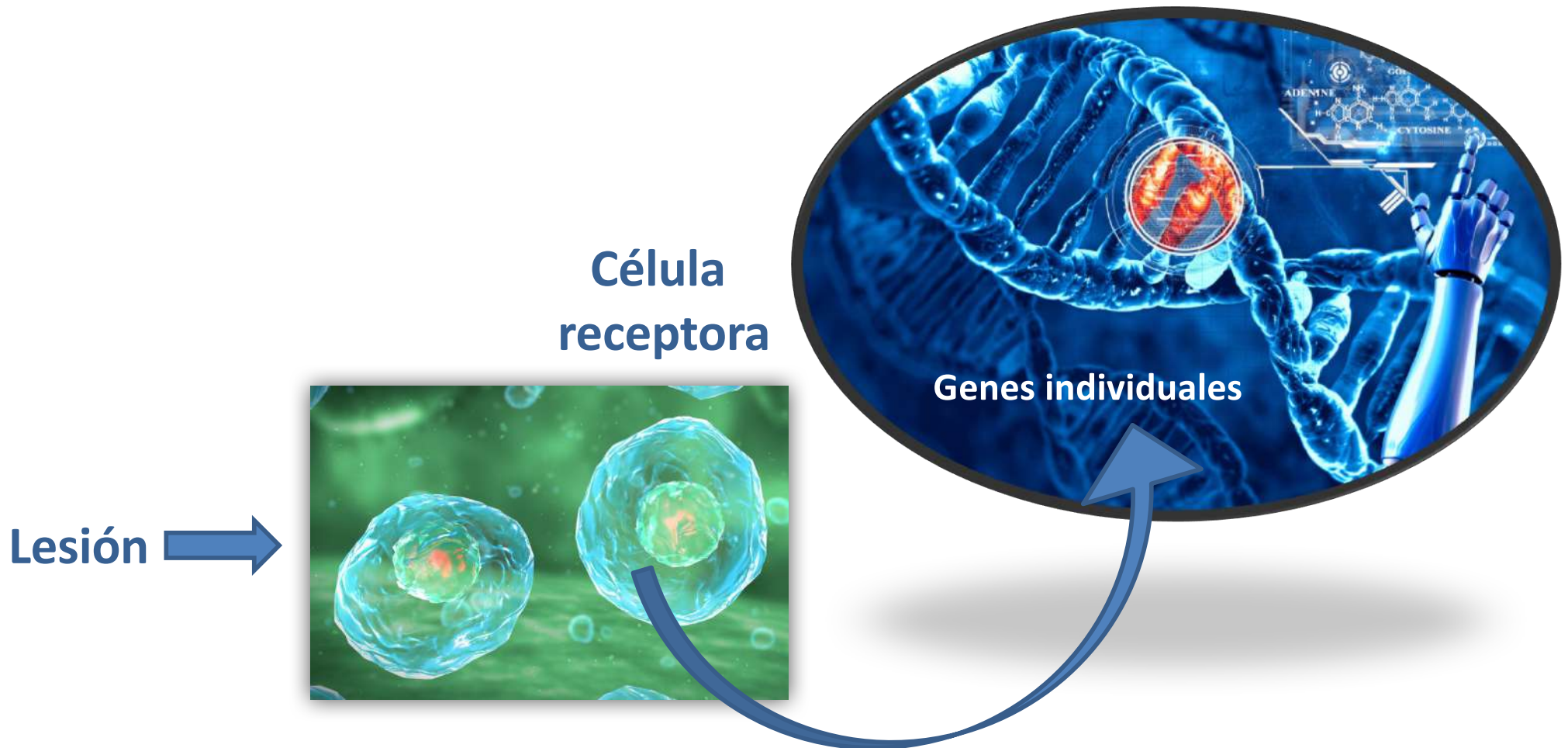
Oda al hígado. Pablo Neruda



**Hígado
cirrótico**

LA NATURALEZA DE LA RESPUESTA...EN EL PASADO

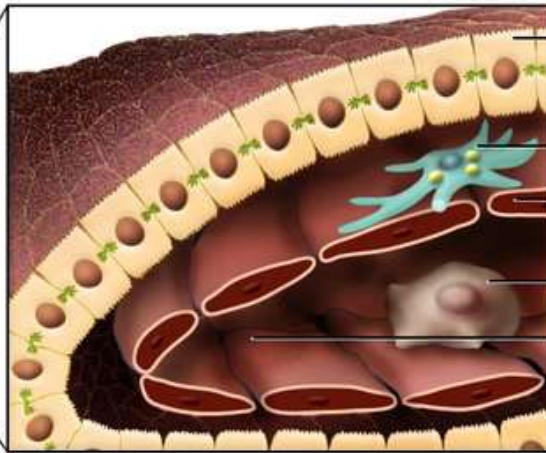
Estudio de expresión génica en una dimensión



LA NATURALEZA DE LA RESPUESTA ...EN EL PASADO



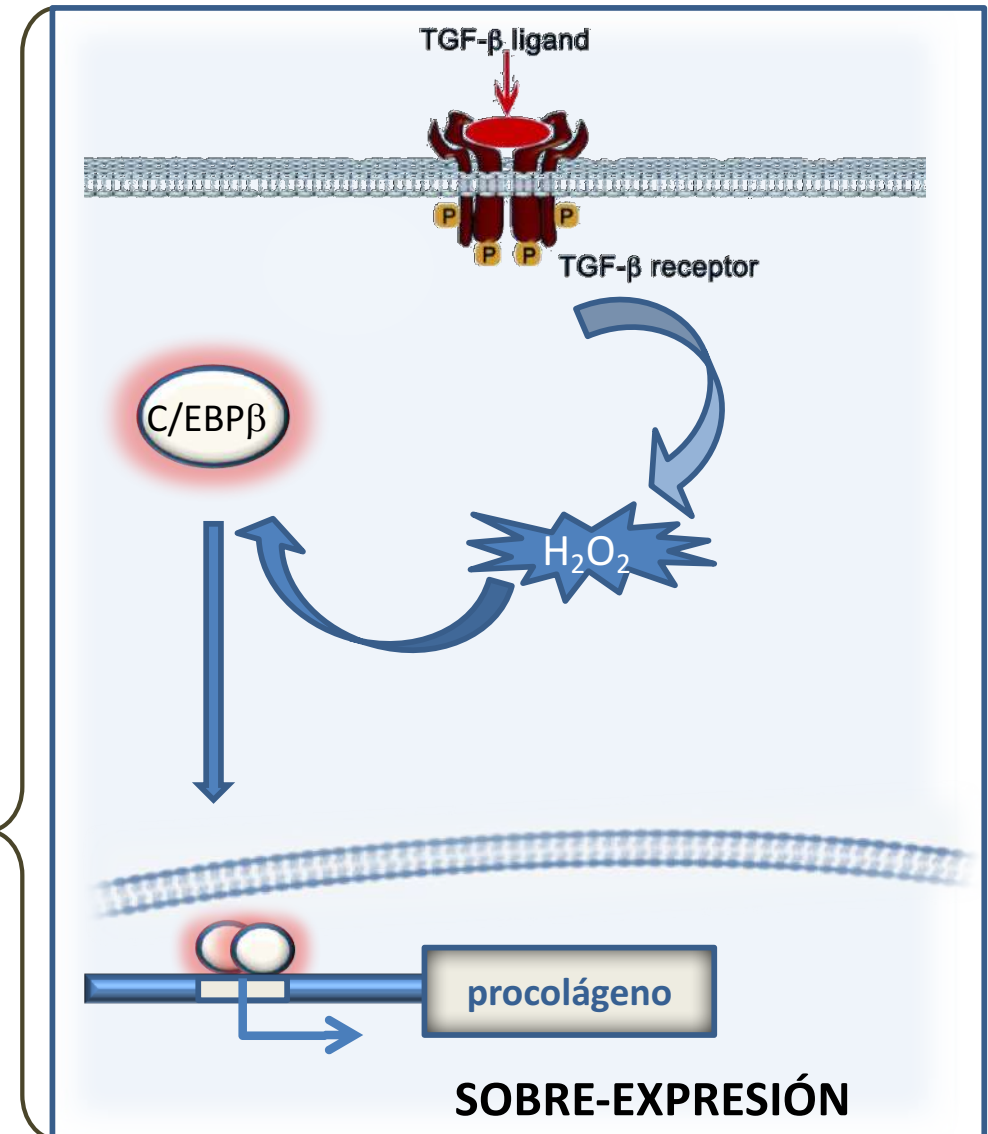
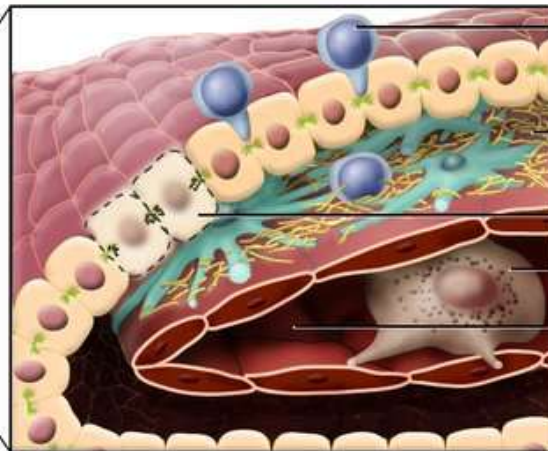
Hígado normal



Daño hepático
crónico

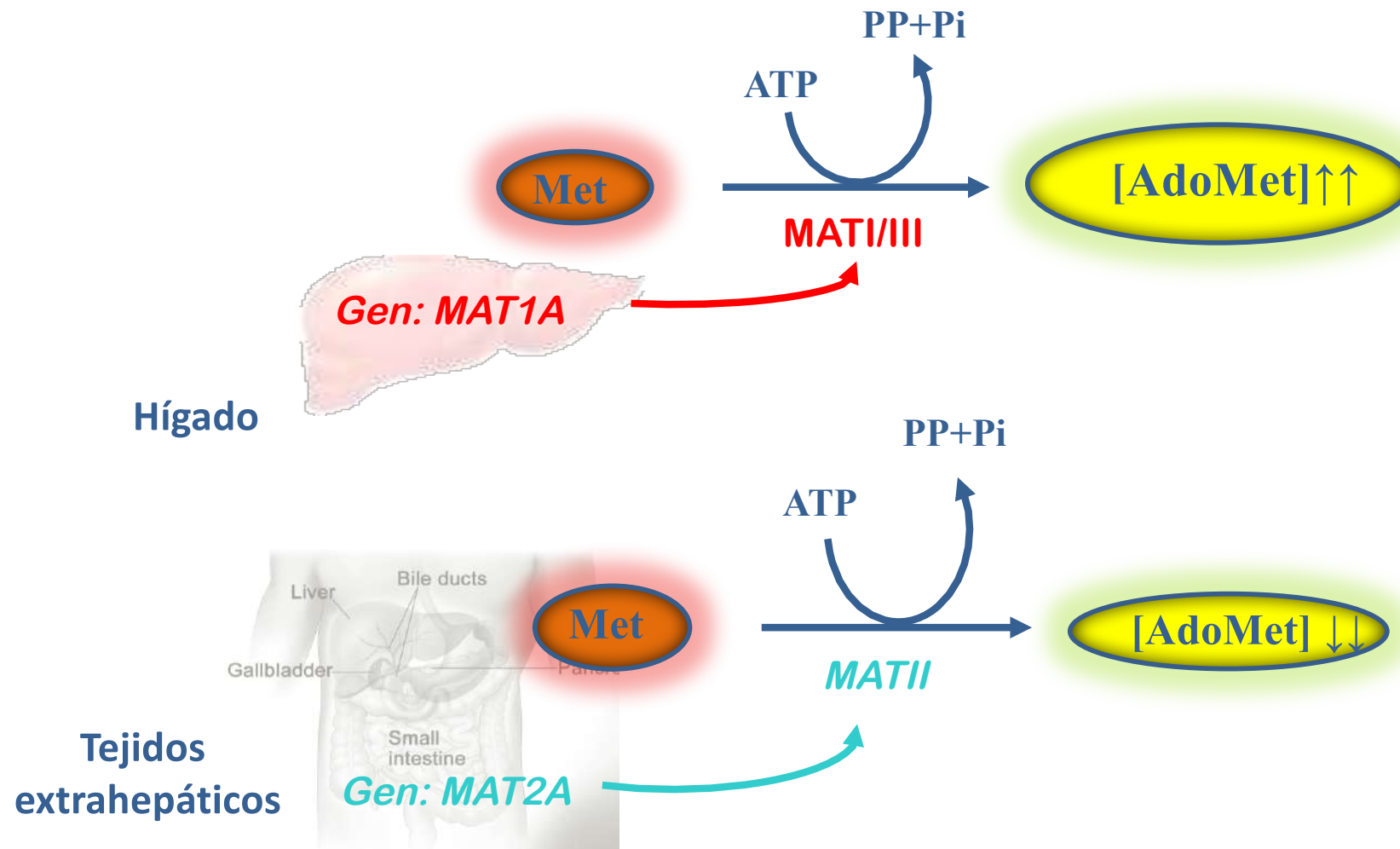


Hígado con
fibrosis
avanzada



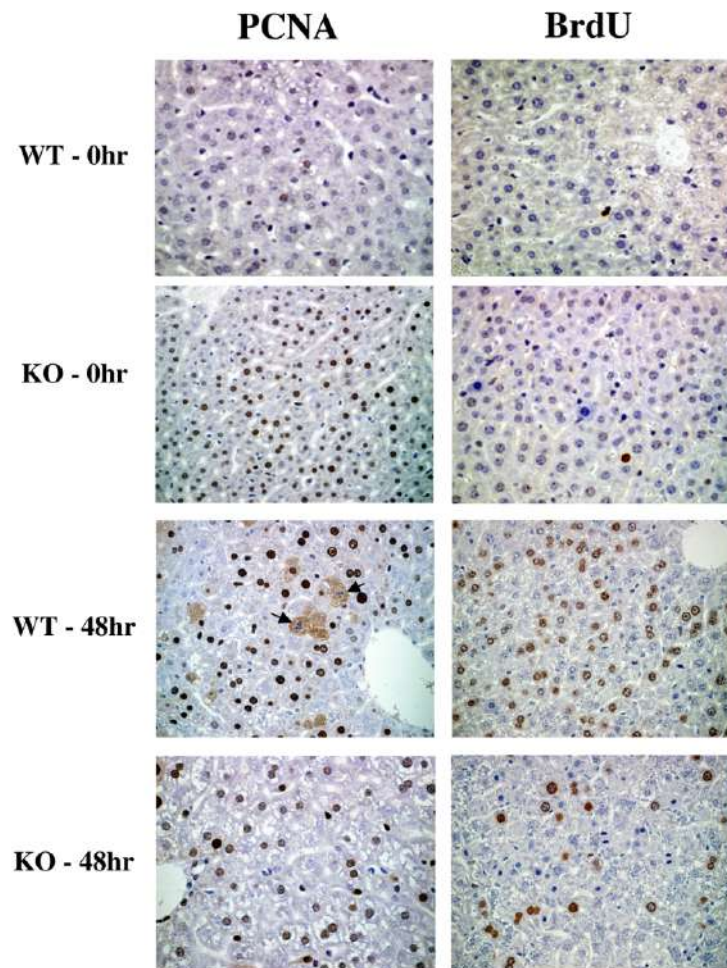
LA NATURALEZA DE LA RESPUESTA ...EN EL PASADO

Distintos tipos celulares, distinto tipos de respuesta a una lesión...



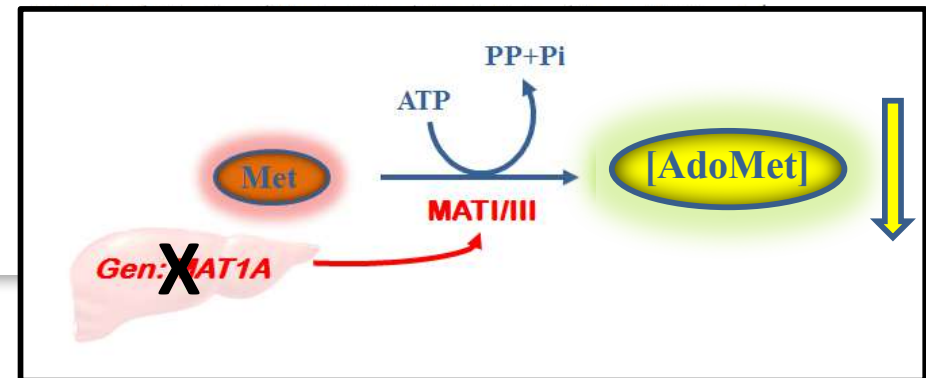
LA NATURALEZA DE LA RESPUESTA ...EN EL PASADO

Regeneración hepática deficiente en ratones **MAT1A** -/-



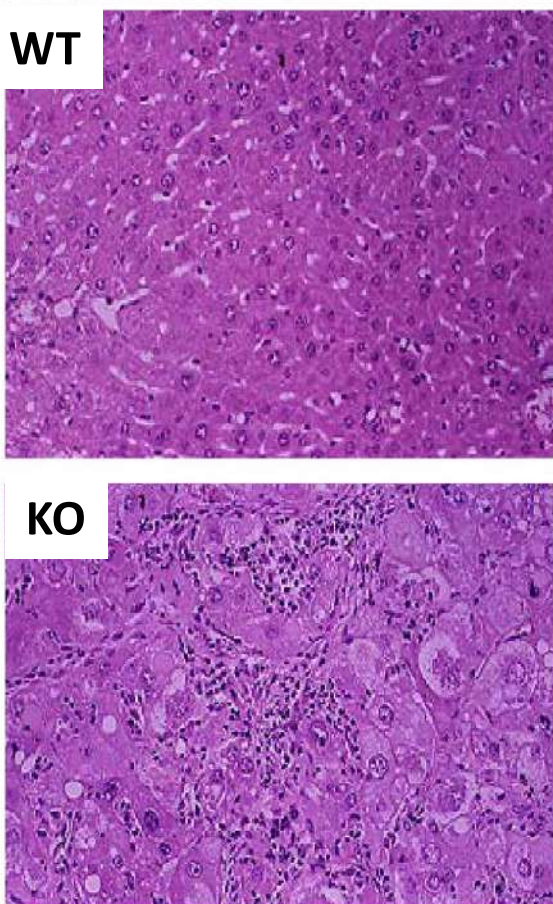
The FASEB Journal express article 10.1096/fj.03-1204fje. Published online March 19, 2004.

Impaired liver regeneration in mice lacking methionine adenosyltransferase 1A



LA NATURALEZA DE LA RESPUESTA ...EN EL PASADO

Desarrollo espontáneo de hepatocarcinoma en ratones MAT1A -/- de 18 meses de edad

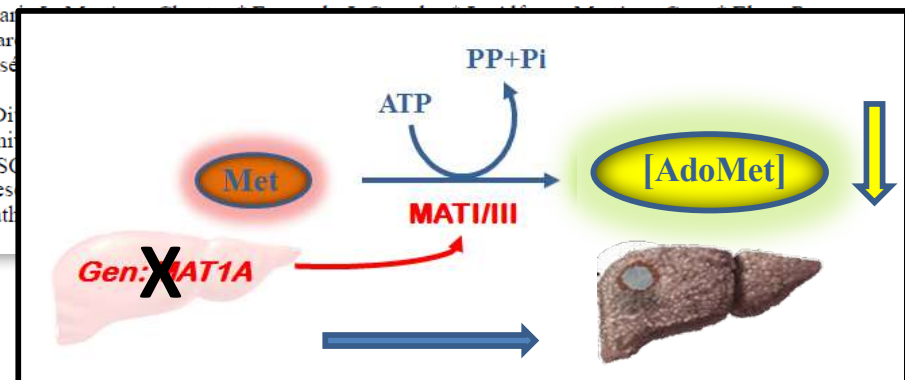


The FASEB Journal express article 10.1096/fj.02-0078fje. Published online June 7, 2002.

Spontaneous oxidative stress and liver tumors in mice lacking methionine adenosyltransferase 1A

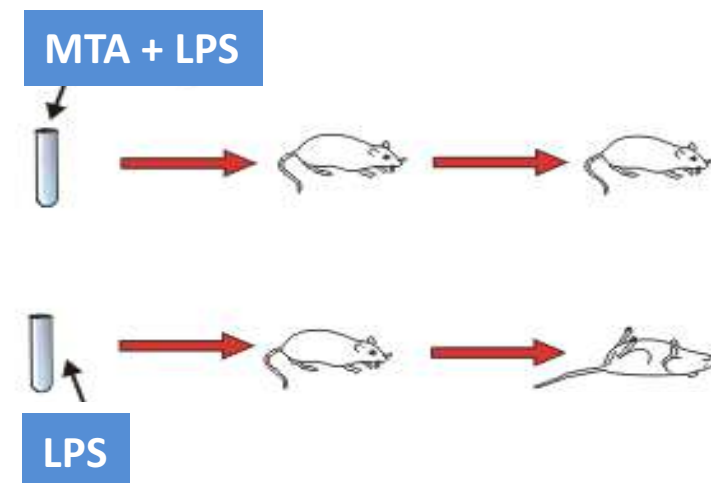
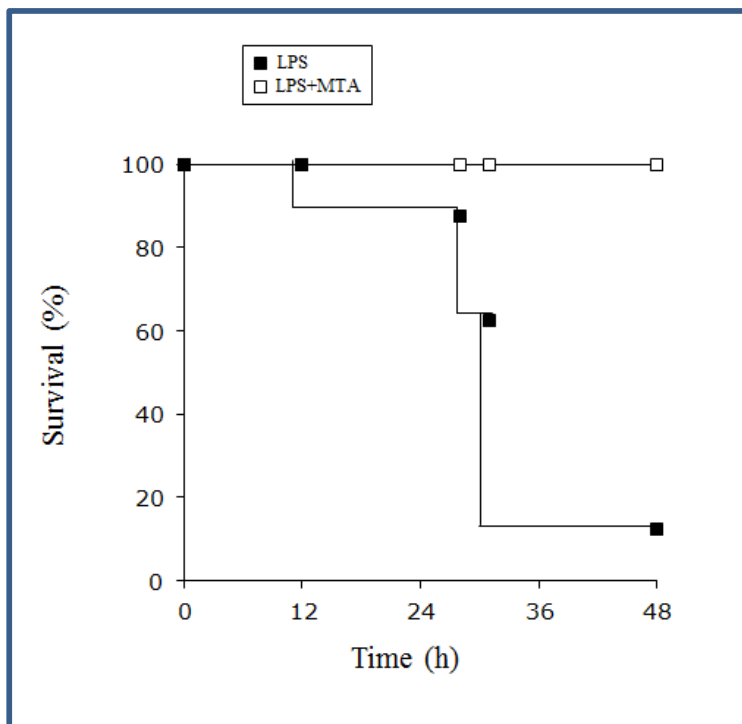
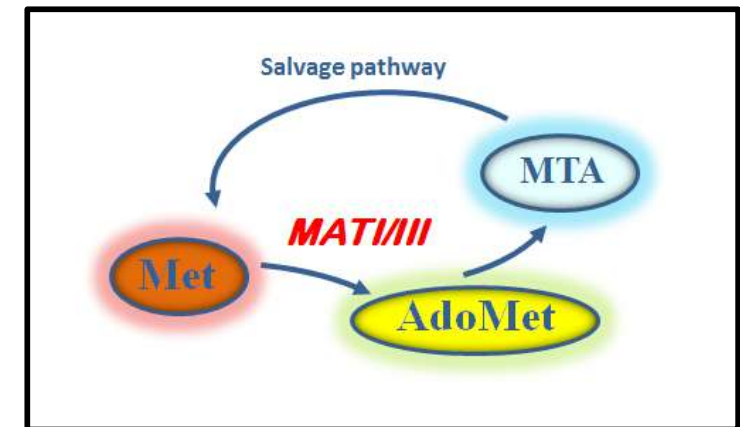
Mar
Gar
Jose

*Di
Uni
USC
Res
Path



LA NATURALEZA DE LA RESPUESTA ...EN EL PASADO

**La metiltioadenosina (MTA)
modula la respuesta inflamatoria
inducida por LPS**



LA NATURALEZA DE LA RESPUESTA ...EN EL PASADO

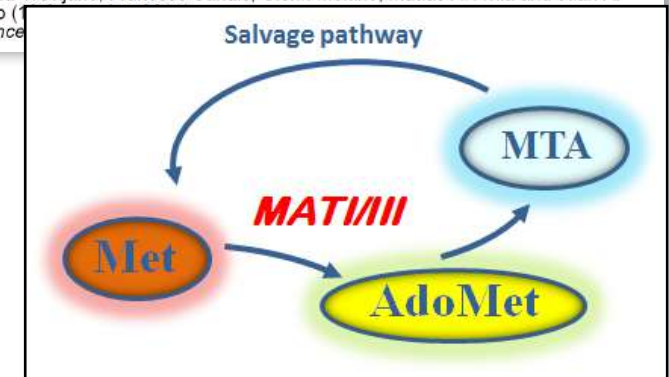
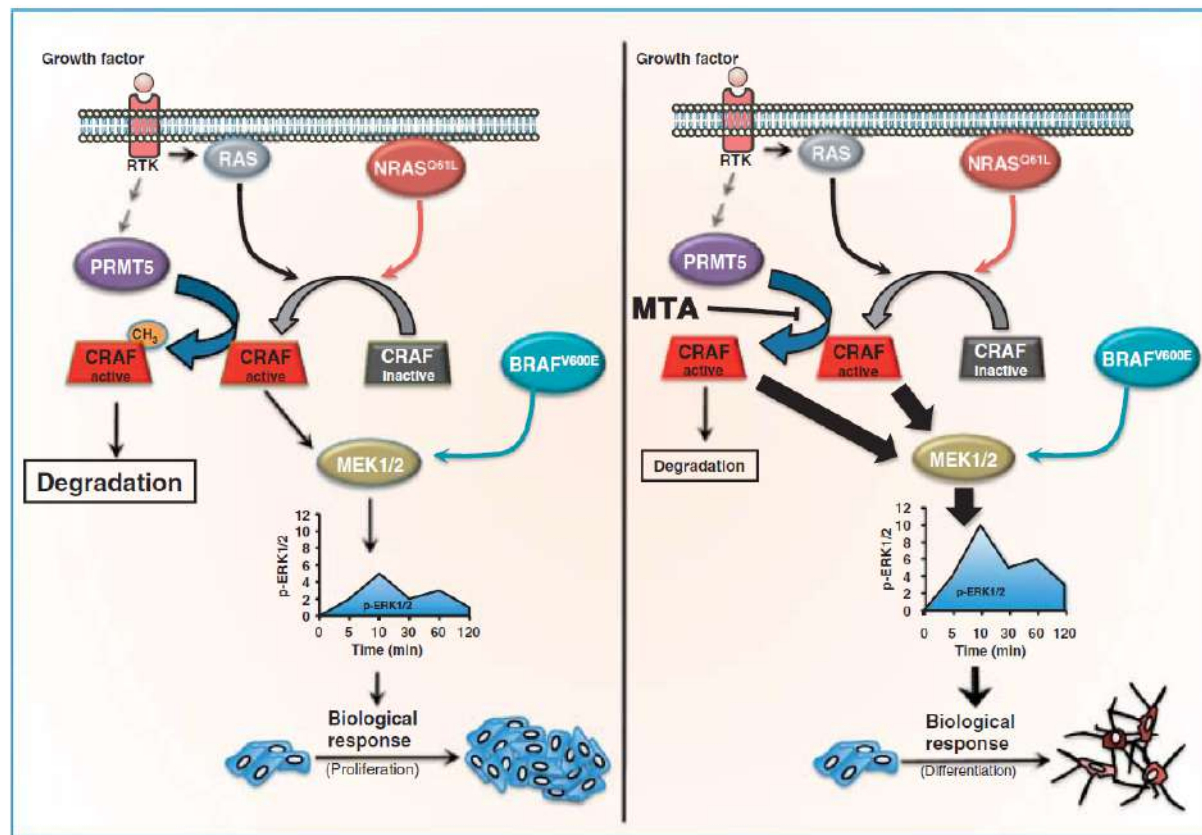
La MTA cambia la respuesta biológica al EGF: de proliferación de células de feocromocitoma a diferenciación neuronal

Science Signaling

AAAS

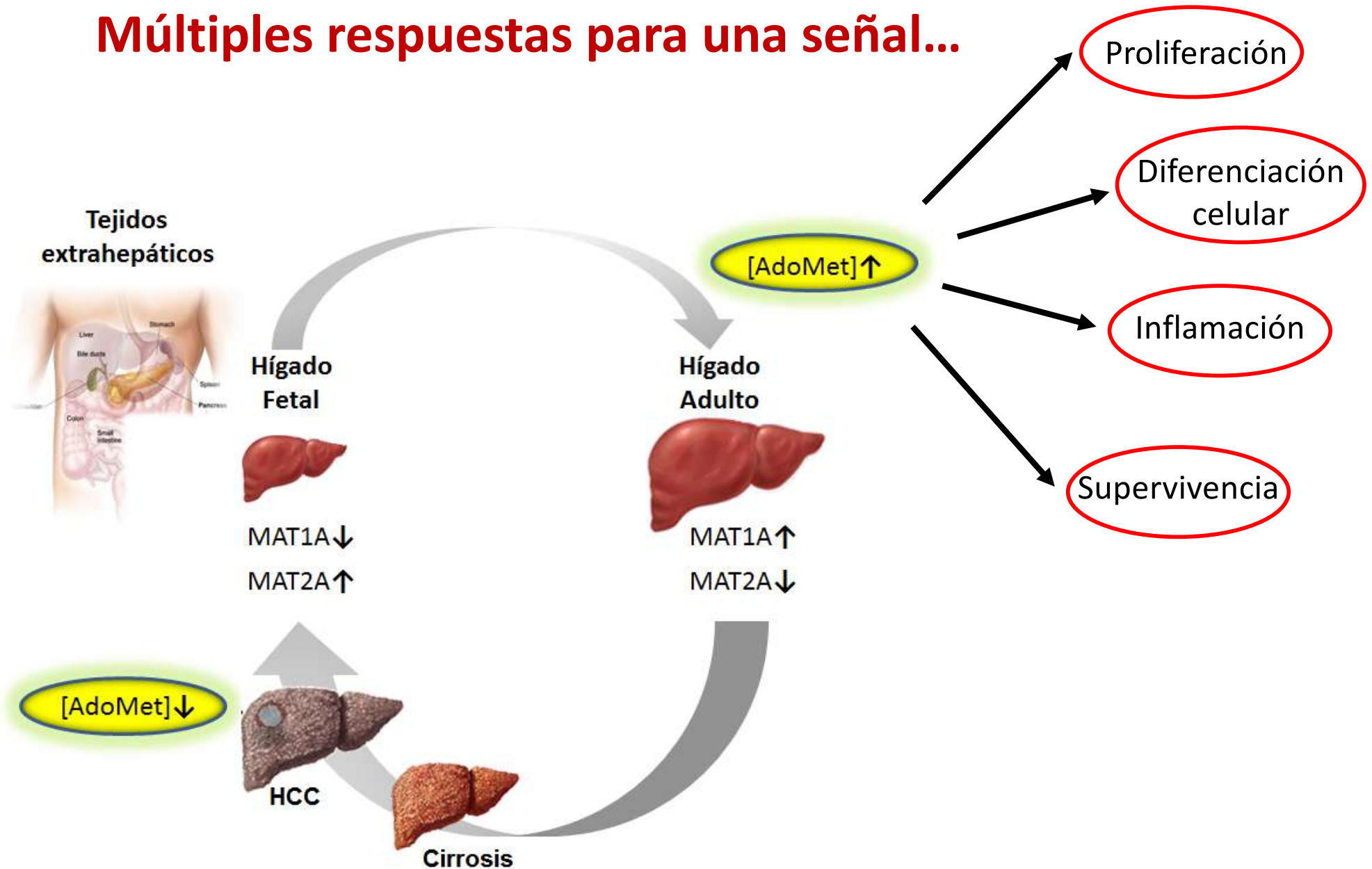
Protein Arginine Methyltransferase 5 Regulates ERK1/2 Signal Transduction Amplitude and Cell Fate Through CRAF

Pedro Andreu-Pérez, Rosaura Esteve-Puig, Carlos de Torre-Mingueta, Marta López-Fauqued, Joan Josep Bech-Serra, Stephan Tenbaum, Elena R. García-Trevijano, Francesc Canals, Glenn Merlino, Matias A. Avila and Juan A. Rocio (Science)



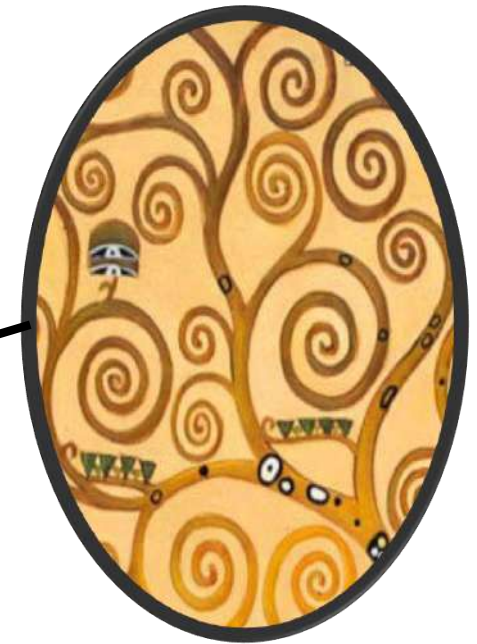
LA NATURALEZA DE LA RESPUESTA ...EN EL PASADO

Múltiples respuestas para una señal...



LA NATURALEZA DE LA RESPUESTA...EN EL PRESENTE

REDES SOCIALES EN LA CÉLULA: Los nodos de regulación transcripcionales...

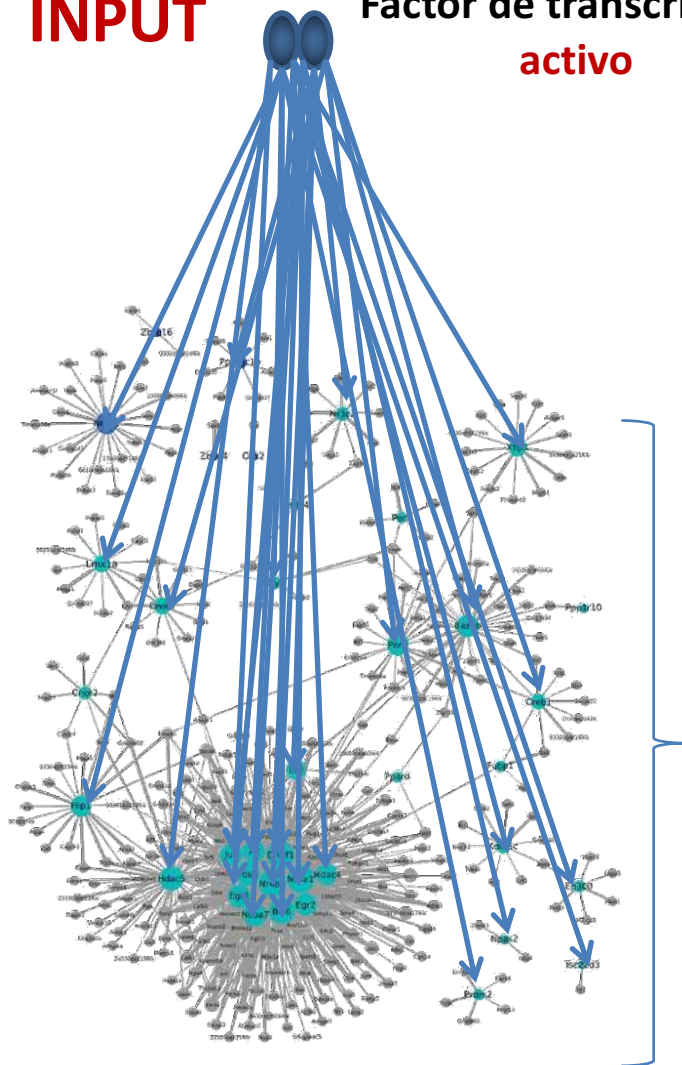


El árbol de la vida. Gustav Klimt 1905-09. Pintura al temple. Österreichisches Museum für Angewandte Kunst. Viena. Austria.

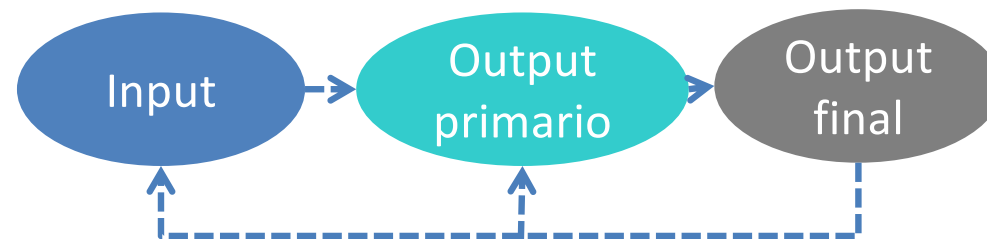
LA NATURALEZA DE LA RESPUESTA...EN EL PRESENTE

Estudio de expresión génica varias dimensiones

INPUT Factor de transcripción activo



Circuito de regulación



Retroalimentación

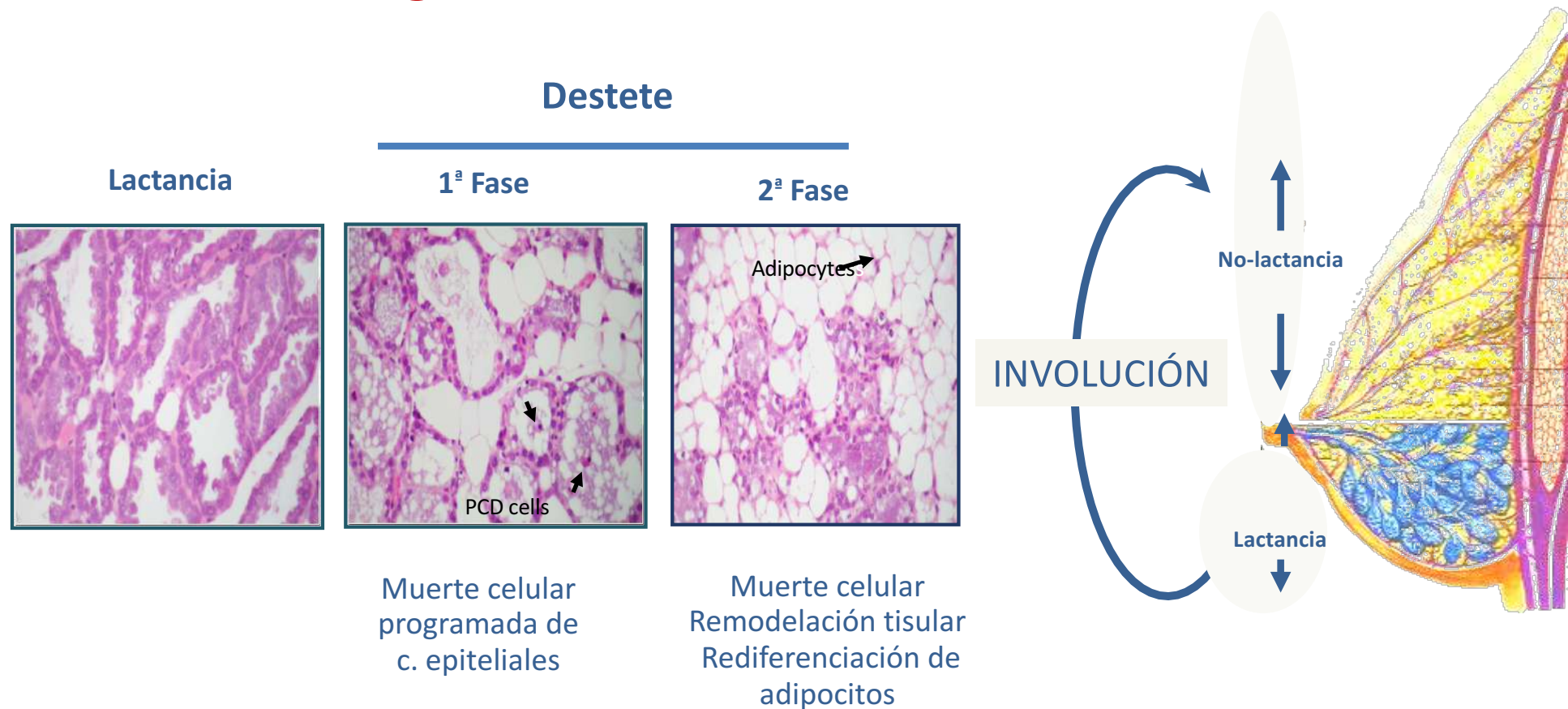
**OUTPUT
FINAL**

Respuesta celular:
Cambios en la función celular,
estructura,
procesos biológicos

LA NATURALEZA DE LA RESPUESTA ...EN EL PRESENTE

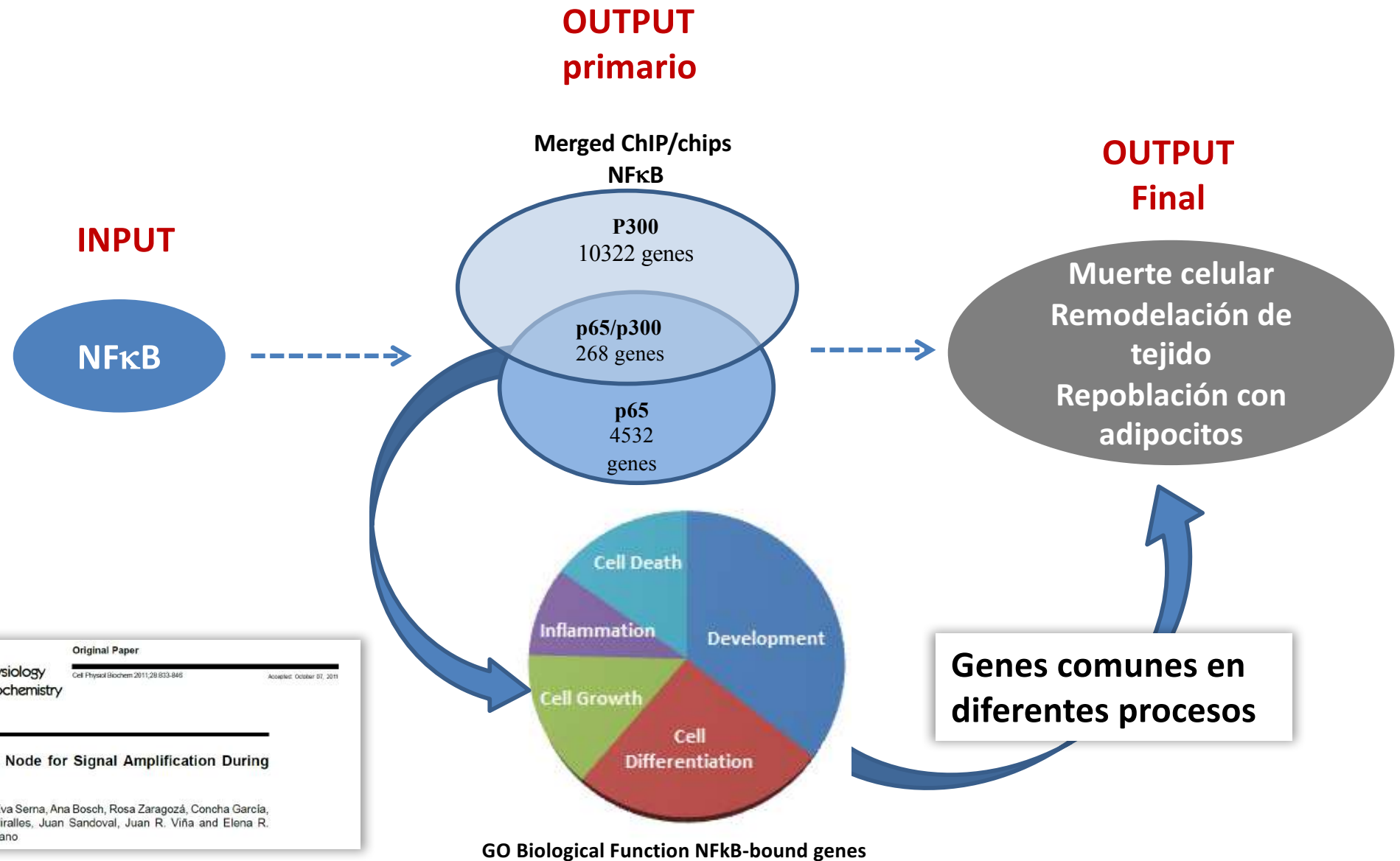
En un mismo proceso fisiológico tienen lugar de forma simultánea varios procesos biológicos...

La glándula mamaria en involución



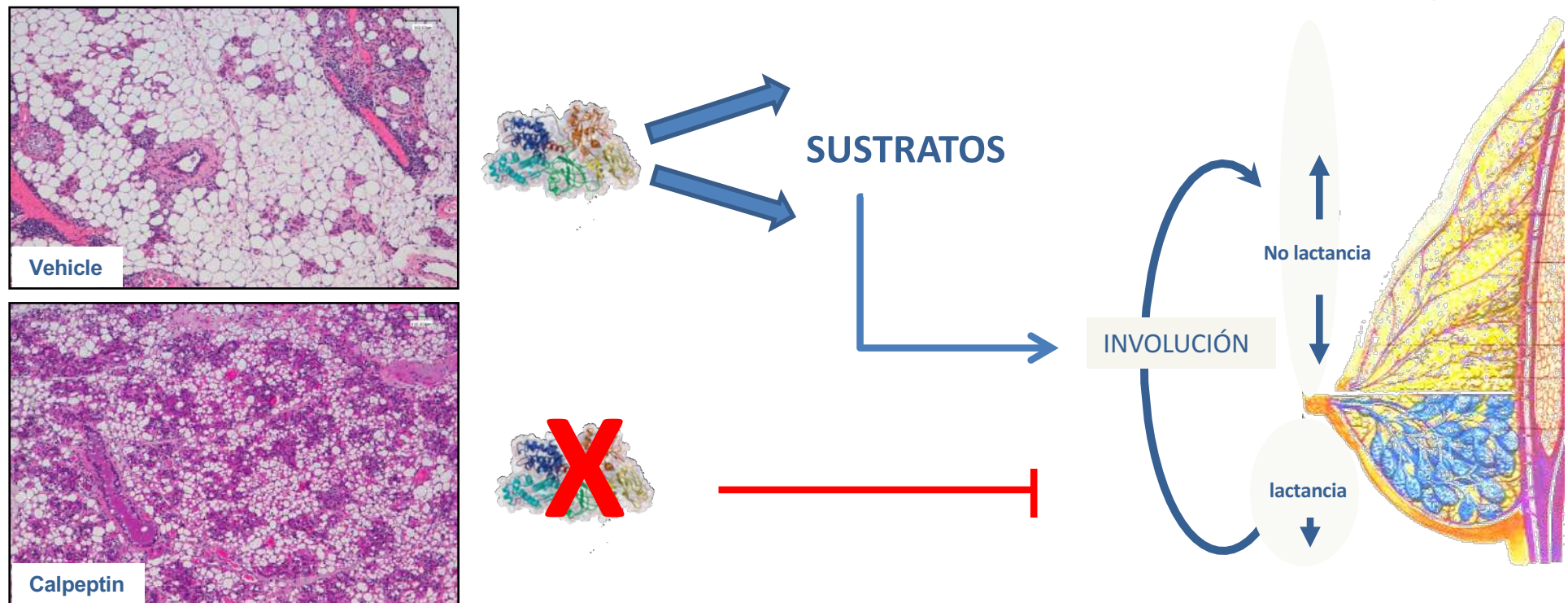
LA NATURALEZA DE LA RESPUESTA...EN EL PRESENTE

Nodos de regulación transcripcional



LA NATURALEZA DE LA RESPUESTA...EN EL PRESENTE

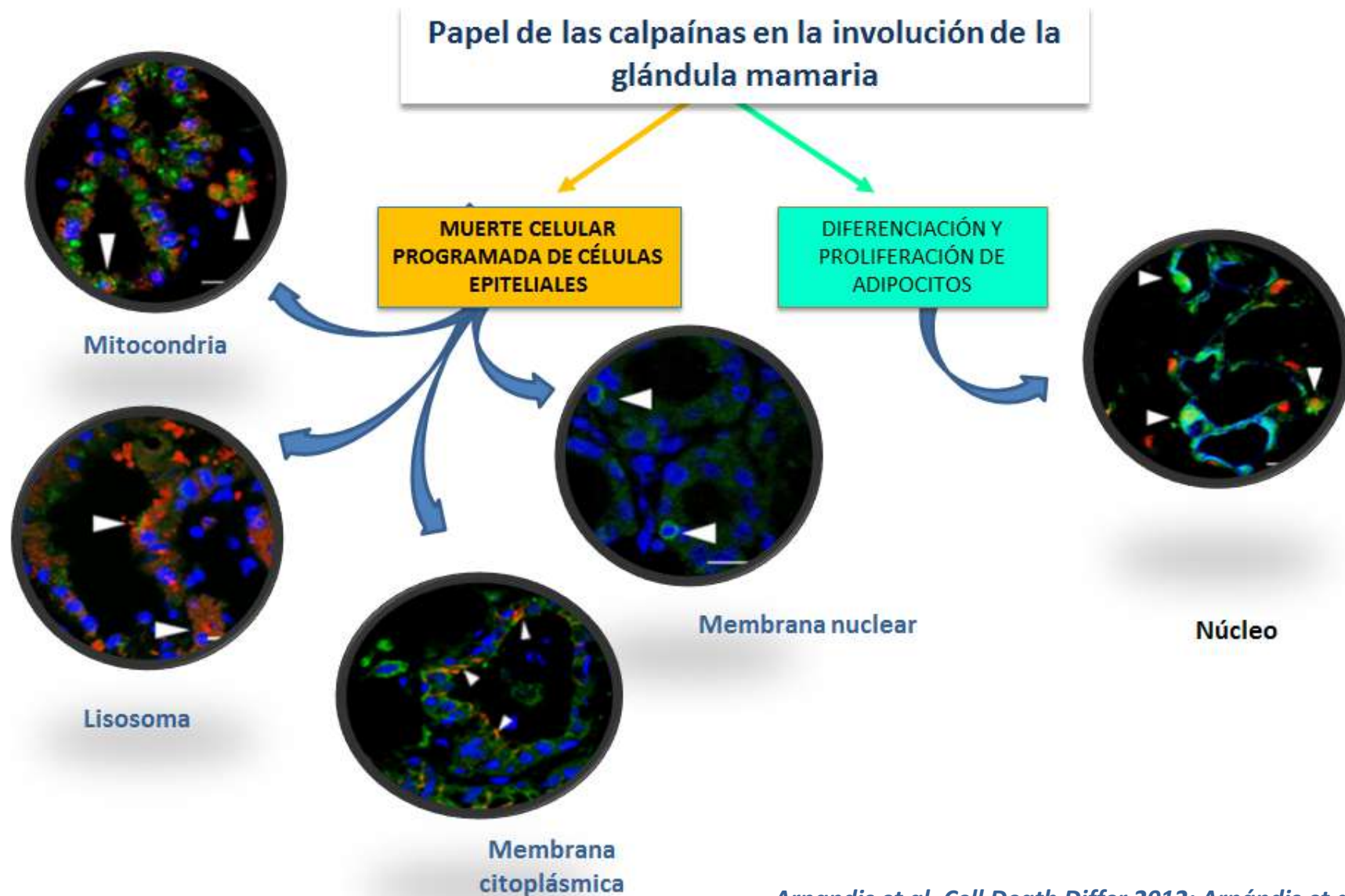
Las Calpaínas, de dianas moleculares a efectores moleculares de la involución



La inhibición de calpaínas retrasa la involución post-lactancia

LA NATURALEZA DE LA RESPUESTA...EN EL PRESENTE

Las Calpaínas, de dianas moleculares a efectores moleculares de la involución

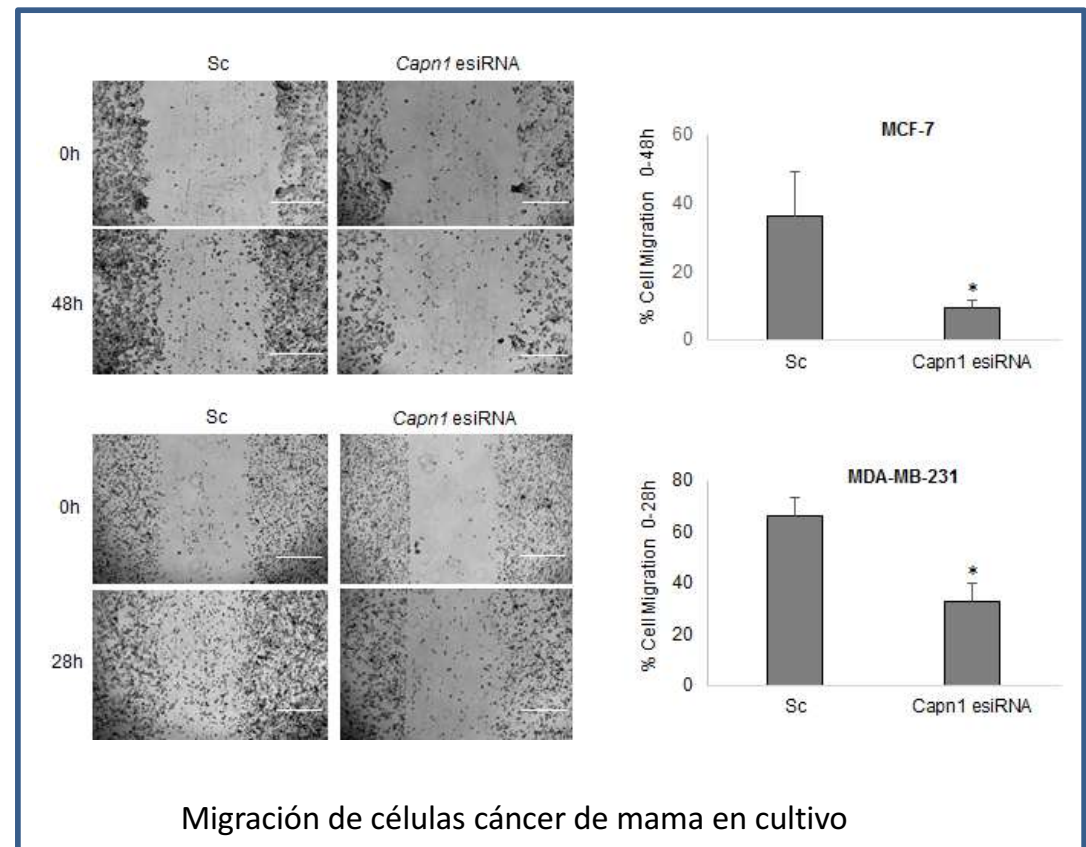
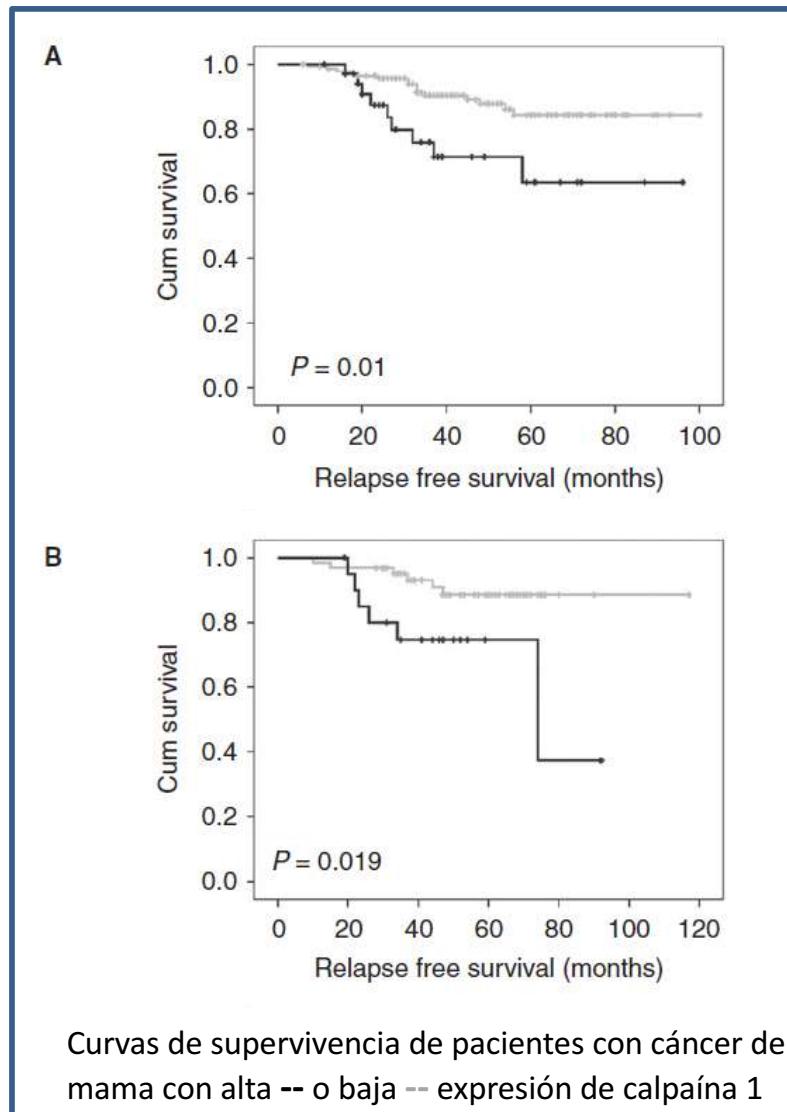


Arnandis et al. Cell Death Differ 2012; Arnándis et al Biochem J 2014; Rodríguez-Fernández et al Biochem J 2016.

LA NATURALEZA DE LA RESPUESTA...EN EL PRESENTE

Las Calpaínas:

De dianas moleculares a efectores moleculares del cáncer de mama



LA NATURALEZA DE LA RESPUESTA...PRESENTE

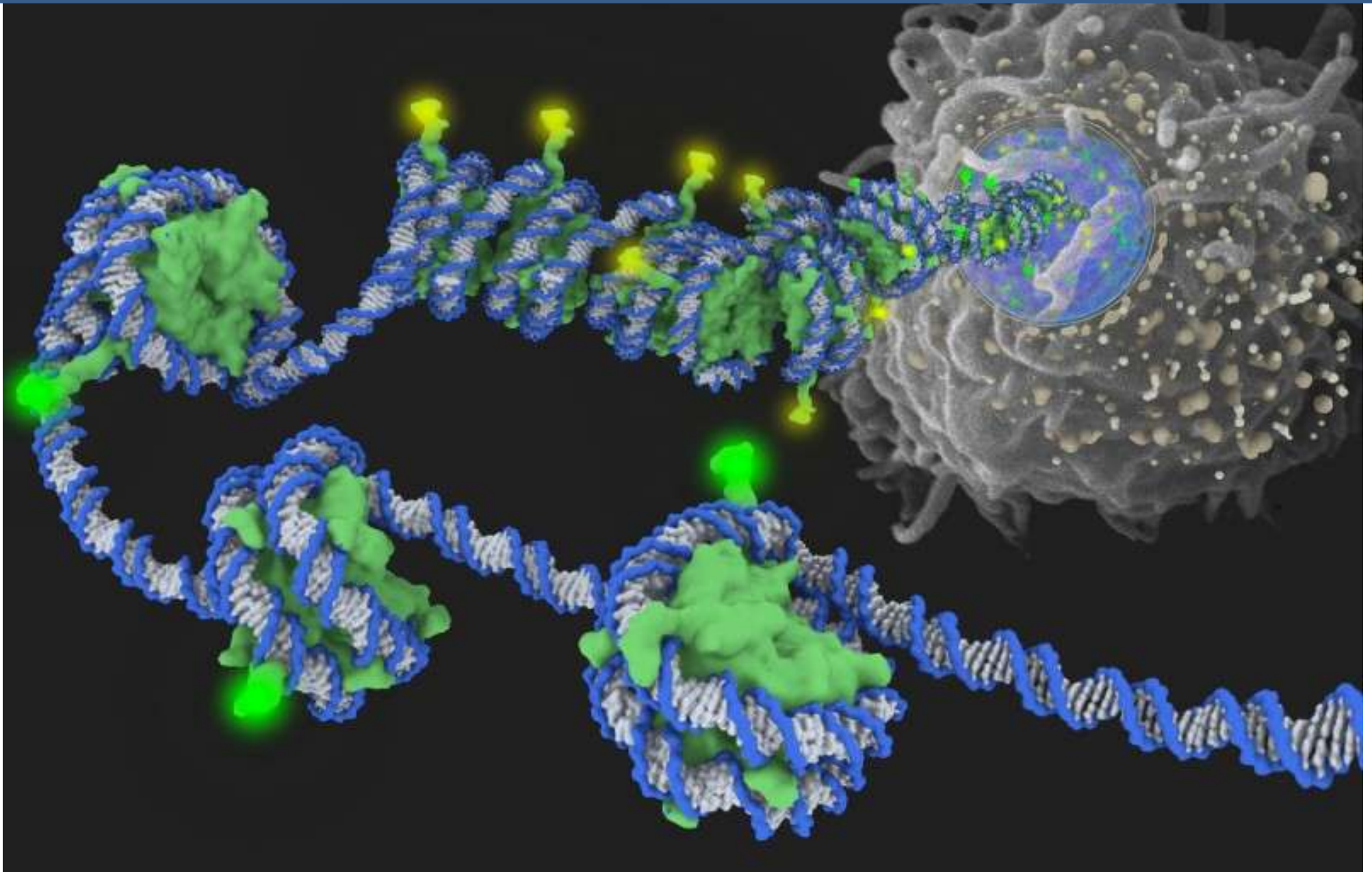


Imagen en web Center for Epigenetics Research (CER). Memorial Sloan Kettering Cancer Center.

LA NATURALEZA DE LA RESPUESTA...PRESENTE

LA EPIGENÉTICA: EL DIRECTOR DE ORQUESTA



LA NATURALEZA DE LA RESPUESTA...PRESENTE

Hongerwinter (Noviembre 1944-Mayo 1945)

Estudio de la hambruna holandesa



LH Lumey,^{1*} Aryeh D Stein,² Henry S Kahn,³ Karin M van der Pal-de Bruin,⁴ GJ Blauw,⁵
Patricia A Zybert⁶ and Ezra S Susser^{1,7}

- Doble incidencia enfermedades cardiovasculares
- 5 veces mayor riesgo de cáncer de mama
- Diabetes a los 50-58 años de edad en hombres.
- Mayor riesgo esquizofrenia.
- Mayor capacidad reproductiva en mujeres
- Obesidad



LA NATURALEZA DE LA RESPUESTA...PRESENTE

Las mujeres que viven el *Hongerwinter* tienen hijos con problemas de salud en la edad adulta, aunque estos hayan sido concebidos tras la hambruna

Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans

Bastiaan T. Heijmans^{a,1,2}, Elmar W. Tobin^{a,2}, Aryeh D. Stein^b, Hein Putter^c, Gerard J. Blauw^d, Ezra S. Susser^{a,f}, P. Eline Slagboom^a, and L. H. Lumey^{a,1}

Departments of ^aMolecular Epidemiology, ^cMedical Statistics, and ^dGerontology and Geriatrics, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands; ^bHubert Department of Global Health, Rollins School of Public Health, Emory University Atlanta, GA 30322; ^eDepartment of Epidemiology, Mailman School of Public Health, Columbia University, New York, NY 10032; and ^fNew York State Psychiatric Institute, New York, NY 10032

Edited by Charles R. Cantor, Sequenom Inc., San Diego, CA, and approved September 17, 2008 (received for review July 7, 2008)

Extensive epidemiologic studies have suggested that adult disease risk is associated with adverse environmental conditions early in development. Although the mechanisms behind these relationships are unclear, an involvement of epigenetic dysregulation has been hypothesized. Here we show that individuals who were prenatally exposed to famine during the Dutch Hunger Winter in

a normally distributed quantitative trait that is largely determined by genetic factors in both adolescence and middle age, indicating that the methylation mark is stable up to middle age. Thus, if affected by environmental conditions early in human development, altered *IGF2* DMR methylation may be detected many years later.

LA NATURALEZA DE LA RESPUESTA...PRESENTE

Efectos transgeneracionales del estrés postraumático



0021-972X/05/\$15.00/0
Printed in U.S.A.

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 90(7):4115-4118
Copyright © 2005 by The Endocrine Society
doi: 10.1210/jc.2005-0660

BRIEF REPORT

Transgenerational Effects of Posttraumatic Stress Disorder in Babies of Mothers Exposed to the World Trade Center Attacks during Pregnancy

Rachel Yehuda, Stephanie Mulherin Engel, Sarah R. Brand, Jonathan Seckl, Sue M. Marcus, and Gertrud S. Berkowitz

Traumatic Stress Studies Program, Department of Psychiatry (R.Y., S.R.B.), Department of Community and Preventive Medicine (S.M.E., G.S.B.), and Division of Biostatistics, Department of Psychiatry (S.M.M.), Mount Sinai School of Medicine, Bronx Veterans Affairs Medical Center, Bronx, New York 10471; and Molecular Medicine Centre, Western General Hospital (J.S.), University of Edinburgh, Edinburgh EH4 2XU, United Kingdom

Context: Reduced cortisol levels have been linked with vulnerability to posttraumatic stress disorder (PTSD) and the risk factor of parental PTSD in adult offspring of Holocaust survivors.

Objective: The purpose of this study was to report on the relationship between maternal PTSD symptoms and salivary cortisol levels in infants of mothers directly exposed to the World Trade Center collapse on September 11, 2001 during pregnancy.

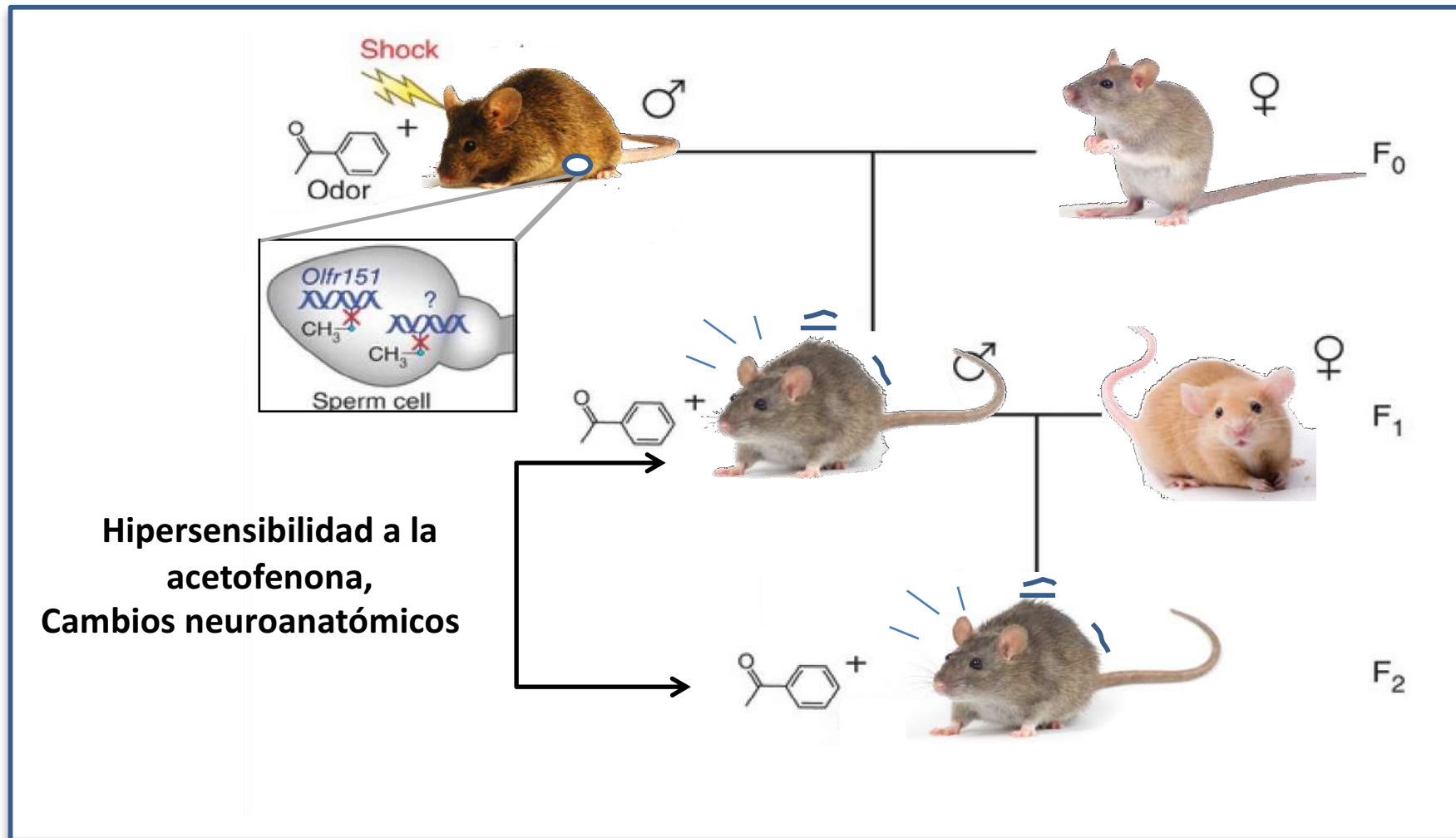
Design: Mothers ($n = 38$) collected salivary cortisol samples from themselves and their 1-yr-old babies at awakening and at bedtime.

Results: Lower cortisol levels were observed in both mothers ($F = 5.15$, $df = 1, 34$; $P = 0.030$) and babies of mothers ($F = 8.0$, $df = 1, 29$; $P = 0.008$) who developed PTSD in response to September 11 compared with mothers who did not develop PTSD and their babies. Lower cortisol levels were most apparent in babies born to mothers with PTSD exposed in their third trimesters.

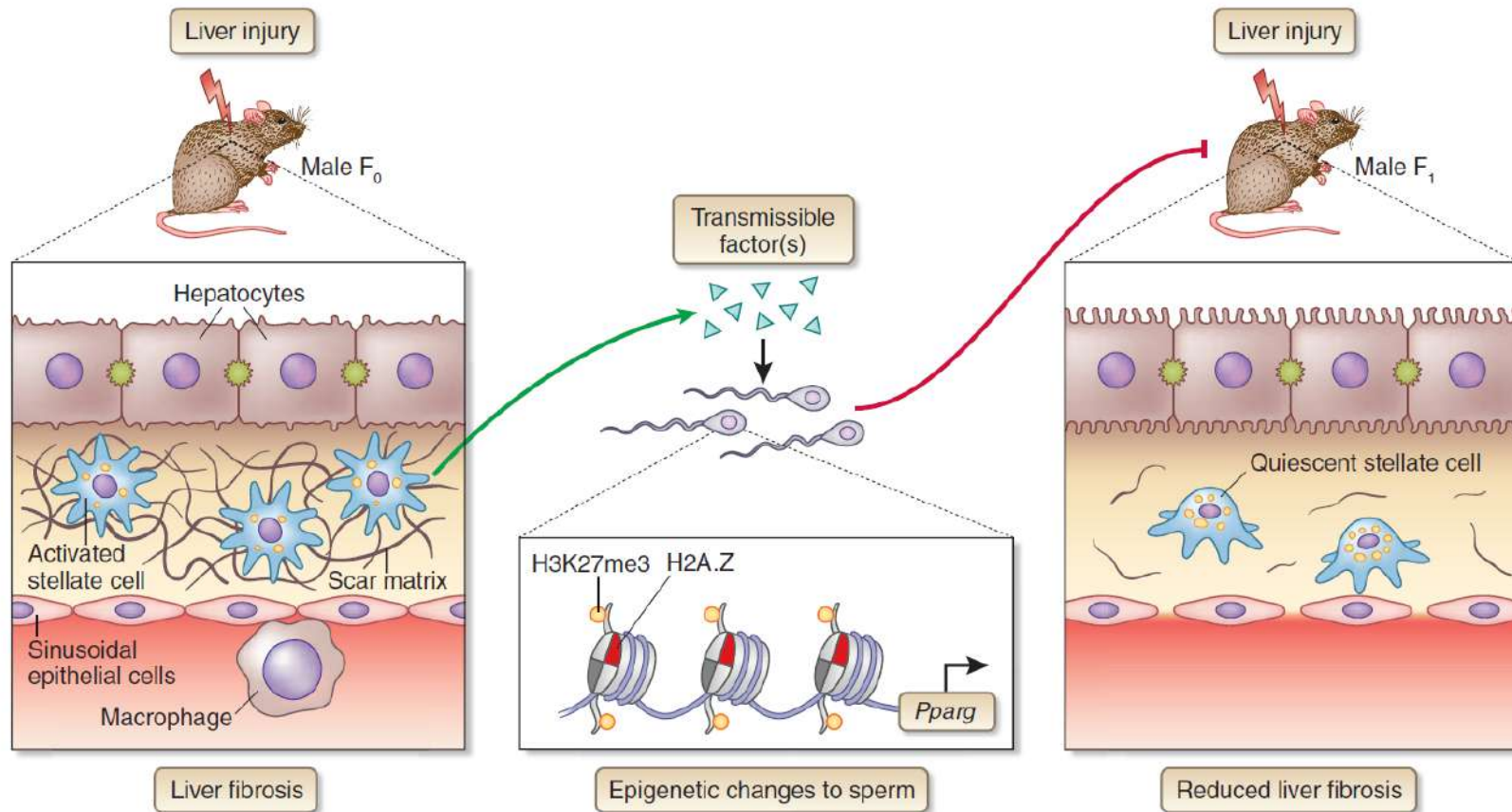
Conclusions: The data suggest that effects of maternal PTSD related to cortisol can be observed very early in the life of the offspring and underscore the relevance of *in utero* contributors to putative biological risk for PTSD. (*J Clin Endocrinol Metab* 90: 4115-4118, 2005)

LA NATURALEZA DE LA RESPUESTA...PRESENTE

¿Se hereda el miedo?

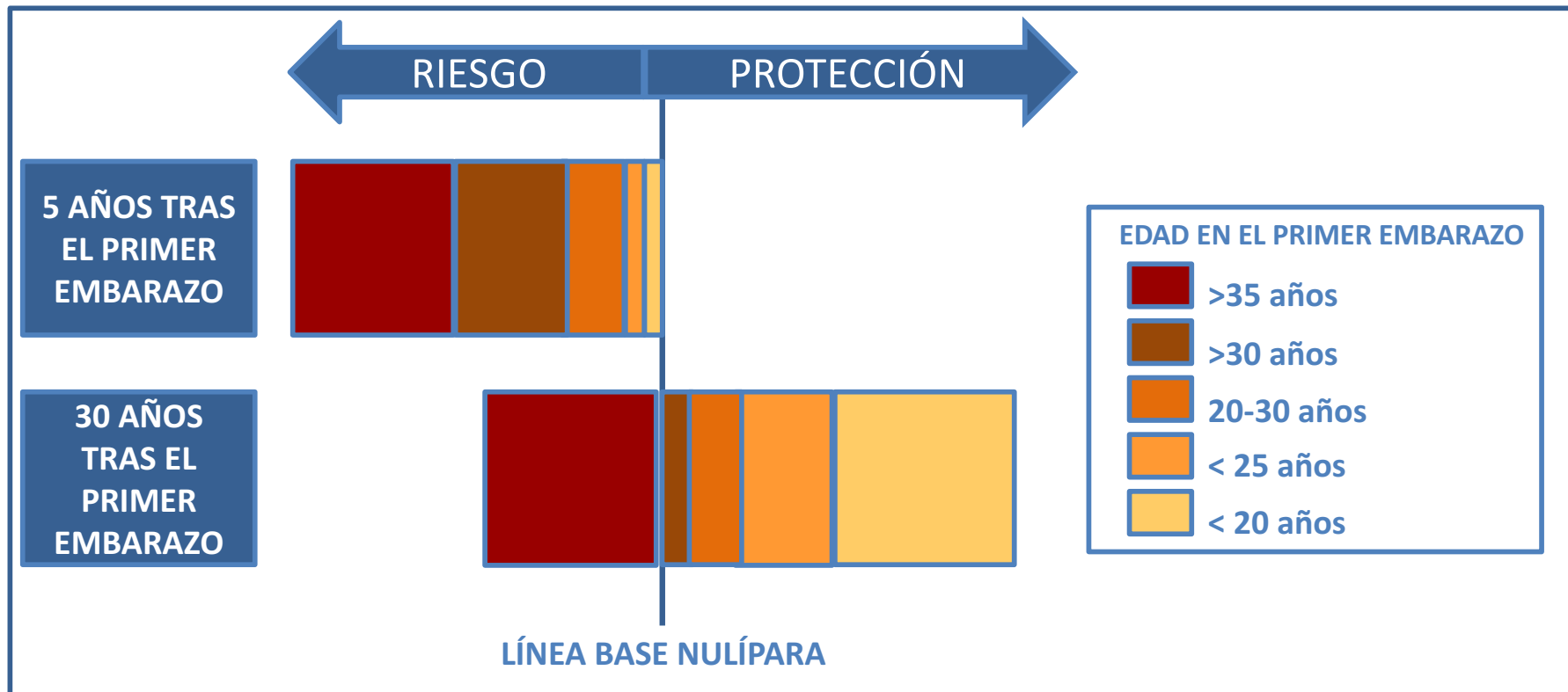


LA NATURALEZA DE LA RESPUESTA...PRESENTE



LA NATURALEZA DE LA RESPUESTA...PRESENTE

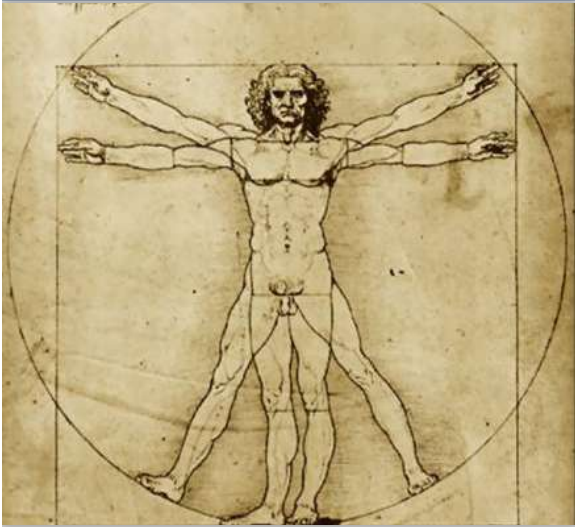
Ciclo gestación/lactancia y riesgo de cáncer de mama



EL LENGUAJE CELULAR: PASADO, PRESENTE Y FUTURO

LA RESPUESTA QUE NOS HACE ÚNICOS: EPIGENÉTICA





AGRADECIMIENTOS

Dr. Marcos Rojkind

Dra. María Iraburu

Dr. Luis Fontana

Dr. José M^a Mato

Dr. Matías Ávila

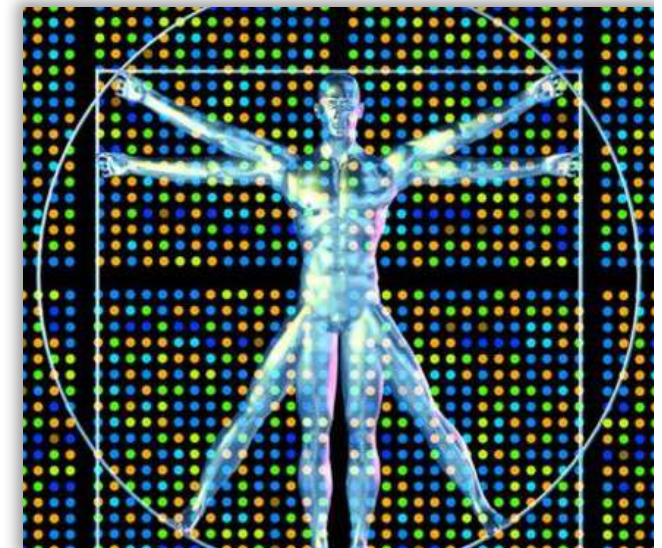
Dr. Fernando Corrales

Dr. Juan R. Viña

Dra. Rosa Zaragozá

Dr. Luis Torres

Concha García





REAL ACADEMIA DE MEDICINA Y CIENCIAS AFINES DE LA COMUNIDAD VALENCIANA



ARTE NUEVO DE ENTENDER A LA CÉLULA EN ESTE TIEMPO

Dra. Elena Ruiz y García-Trevijano
Prof. Titular de Bioquímica y Biología
Molecular.

Universidad de Valencia
Investigador INCLIVA

EL LENGUAJE CELULAR: PASADO, PRESENTE Y FUTURO

LA RESPUESTA QUE NOS HACE ÚNICOS: EPIGENÉTICA

