

NUEVAS ARMAS CONTRA LOS TUMORES EPENDIMARIOS



Los ependimomas afectan al cerebro en niños y a la médula espinal en adultos. Tenemos indicios de que virus integrados en el ADN humano podrían participar. Si confirmamos la presencia de esos virus, probaremos antirretrovirales para combatirlo. Ependymomas affect the brain in children and the spinal cord in adults. Some viruses integrated into human DNA could have a part in these tumors. With your help we will confirm the presence of these viruses so we can test antiretrovirals as a treatment.

✓ OBJETIVO

Mínimo: 3.000 €
Óptimo: 25.000 €

✓ UBICACIÓN

Toledo





Descripción

“Se desconoce el agente causante de los ependimomas, tercer tumor del sistema nervioso más común en niños, y uno de los tumores espinales más frecuentes en adultos. Nos proponemos comprobar si en su aparición participan los retrovirus endógenos humanos y si el bloqueo de estos es capaz de frenar el tumor”

Fuente estadística: 2015 Statistical Report on Primary Brain and Central Nervous System Tumors. (Central Brain Tumor Registry of the United States).

“The agent causing ependimomas, the third nervous system tumor most common in children, and one of the most frequent spinal cord tumors in adults, is still unknown. We aim to test if human endogenous retroviruses participate in ependymoma formation and if their blockade can stop tumor progression”

Source: 2015 Statistical Report on Primary Brain and Central Nervous System Tumors. (Central Brain Tumor Registry of the United States).



¿Qué está ocurriendo?

Los ependimomas o tumores ependimarios representan el 2-3% de todos los tumores del sistema nervioso. Son el tercer tumor pediátrico más común y aparecen antes de los tres años de edad (Kilday y cols., 2009). En niños suelen mostrar localización intracraneal (90%) mientras que en los adultos predominan en la médula espinal (60-75%) en la que representan el segundo tumor más abundante (Kilday y cols., 2009; Louis y cols., 2007). Los ependimomas se tratan actualmente con cirugía, procurando su resección total y se puede administrar radioterapia adyuvante, aunque existen informes contradictorios sobre su eficacia y puede presentar severos efectos adversos. La quimioterapia no se suele utilizar como alternativa porque no resulta eficaz contra los ependimomas (Wu J y cols., 2016). Históricamente, los ependimomas de peor diagnóstico son los de niños menores de 3 años y los de localización infratentorial (parte trasera inferior del encéfalo que contiene el cerebelo y el tronco encefálico), siendo frecuentes las recaídas tardías, hasta 15 años después del primer tratamiento.



A pesar de mostrar algunos rasgos histológicos comunes, dentro de los ependimomas hay una enorme heterogeneidad molecular, que se ha ido complicando con la aparición de nuevos estudios de expresión génica y de epigenómica. Lo que en principio se agrupaba en ependimomas supratentoriales (localizados en la parte superior del encéfalo que contiene el cerebro, los ventrículos, el plexo coroide, el hipotálamo, la glándula pineal, la hipófisis y el nervio óptico), infratentoriales y espinales, actualmente incluye multitud de subgrupos, cuya clínica, diagnóstico, biomarcadores y posible abordaje terapéutico pueden diferir notablemente (Pajtler K y cols, 2017; Hubner y cols., 2018). Todo esto dibuja un panorama muy complejo, que urge a mejorar el conocimiento de la biología de los ependimomas y a buscar nuevos marcadores y mejores terapias adyuvantes.

REFERENCIAS:

Hubner JM y cols. J Neurosurg Sci. 2018 Feb;62(1):46-50.

Kilday JP y cols., 2009; Mol Cancer Res 7(6):765-86

Louis H y cols. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. 4th Edition ed. Lyon: IARC; 2007

Pajtler KW y cols.,ActaNeuropathol. 2017 Jan;133(1):5-12.

Wu J y cols, 2016. NeuroOncol 18:902–913.

What is happening?

Ependymomas or ependymal tumors account for the 2-3% of all nervous system tumors. They are the third most common pediatric tumor and appear before three years of age (Kilday y cols., 2009). In children, they usually show intracranial location (90%) while in adults they are predominantly found in spinal cord (60-75%) in which they represent the second most abundant tumor (Kilday y cols., 2009; Louis y cols., 2007). Ependymomas are currently treated with surgery, pursuing their total resection and adjuvant radiotherapy may also be provided, but there are contradictory reports on its efficacy and several side effects have been described. Chemotherapy is not frequently used as an alternative since it is not efficient against ependymomas (Wu J y cols., 2016). In general, worst prognosis ependymomas are those found in children younger than 3, and those located in the infratentorial region of the nervous system (the back part of the encephalon containing cerebellum and Brain Stem), in which delayed relapses are frequent, up to 15 years after the first treatment.

Despite showing some common histopathological signs, there is a wide



molecular heterogeneity among ependymomas, that has grown more and more with the publication of new reports including more detailed gene profiling and epigenetic traits. What once was grouped as supratentorial (located in the upper part of the encephalon containing brain, ventricles, choroid plexus, hypothalamus, pineal gland, pituitary gland and optic nerve), infratentorial and spinal ependymomas, is now splitted in a number of subgroups whose clinic, diagnosis, biomarkers and potential therapeutical approaches may be greatly different. (Pajtler K y cols, 2017; Hubner y cols., 2018). All this makes a very complex big picture that urges to improve the knowledge of ependymoma biology and to search for new markers and better adjuvant therapies.

REFERENCES:

Hubner JM y cols. J Neurosurg Sci. 2018 Feb;62(1):46-50.

Kilday JP y cols., 2009; Mol Cancer Res 7(6):765-86

Louis H y cols. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. 4th Edition ed. Lyon: IARC; 2007

Pajtler KW y cols., Acta Neuropathol. 2017 Jan;133(1):5-12.

Wu J y cols, 2016. NeuroOncol 18:902–913 .



¿Por qué?

Se desconoce cuál es la causa u origen de los ependimomas. Hay una idea general de que muchos tumores, también los ependimomas, guardan relación con infecciones virales. Se ha encontrado, por ejemplo, que la inyección de distintos poliomavirus en ratas, ratones y hámsteres induce la formación de ependimomas (White MK y cols, 2005). Incluso se ha sugerido que alguno de estos tipos, que contaminó lotes de vacunas en EEUU durante los años 60, pudo ser responsable de un repunte de tumores ependimarios en esa población, aunque no se dispone de conclusiones definitivas al respecto (Reuther y cols, 2001). Otros estudios han identificado en los ependimomas la presencia de una proteína implicada en la integración en el ADN de ciertos retrovirus, algo que también se describió en otros tipos de tumor en ratones (Koos y cols 2011, Metais y Dunbar, 2008).

REFERENCIAS:



Koos y cols., 2011, ClinCancer Res. 17(11):3631-7

Métais JY, Dunbar CE. MolTher. 2008 Mar;16 (3):439-49.

Reuther y cols, 2001. J Pathol. 2001 Dec;195(5):580-5

White MK y cols, Brain Res Brain Res Rev. 2005 Dec 1;50 (1):69-85.

Why?

The cause and origin of ependimomas are still ignored. There is a general concept that many tumors, also ependymomas, may be related with viral infections. For instance, it was reported that injection of different polyomaviruses in rats, mice and hamsters induces ependymoma formation (White MK y cols, 2005). Moreover, it has been suggested that some of these types, which contaminated vaccine batches in USA during 60's, might be responsible of a surge in ependymal tumors in that population, although conclusions are not fully supported by data (Reuther y cols, 2001). Other studies have identified that ependymomas are enriched in a protein involved in viral integration in the DNA, something also observed in other tumors in mice (Koos y cols 2011, Métais y Dunbar, 2008).

REFERENCES:

Koos y cols., 2011, ClinCancer Res. 17(11):3631-7

Métais JY, Dunbar CE. MolTher. 2008 Mar;16(3):439-49.

Reuther y cols, 2001. J Pathol. 2001 Dec;195(5):580-5

White MK y cols, Brain Res Brain Res Rev. 2005 Dec 1;50(1):69-85..



¿Y ahora qué podemos hacer?

Considerando los indicios bibliográficos y algunos datos experimentales recogidos por nuestro laboratorio, nosotros proponemos como candidatos implicados en la aparición de los ependimomas a los retrovirus endógenos humanos de la familia HERV-K (HML2).

Pero, ¿qué son estos retrovirus "endógenos"? Los retrovirus endógenos humanos (HERVs) son elementos retrovirales que se encuentran integrados de forma estable en el genoma humano.



Suponen, aproximadamente, el 8% de nuestro genoma y provienen de virus externos (exógenos) que infectaron a nuestros antepasados hace 2-40 millones de años, siendo transmitidos a las siguientes generaciones. La mayoría de los provirus del genoma humano ha sufrido mutaciones y permanece inactiva, pero los integrados más recientemente aún funcionan y llegan a colaborar en procesos normales del organismo. Sin embargo, pueden mostrar otra cara menos amable y guardar estrecha relación con el cáncer o con enfermedades neurodegenerativas. La familia de HERVs más reciente se conoce como HERV-K (HML-2), y se incorporó al linaje humano después de la separación evolutiva de los chimpancés, hace 6 millones de años, aproximadamente.

En este proyecto pretendemos comprobar nuestra hipótesis, demostrando la presencia activa de elementos HERV-K (HML2) en ependimomas humanos para, posteriormente, probar fármacos antirretrovirales como nuevas armas antitumorales sobre cultivos de ependimomas humanos. Pensamos que el éxito de nuestro proyecto podría suponer un avance cualitativo en el conocimiento de este tipo de tumores y abrir un nuevo campo de terapias basadas en bloquear la acción de estos virus.

And now what can we do?

Considering bibliography evidence and some experimental data collected by our own lab in past years, we propose HERV-K (HML2) human endogenous retroviruses as candidates involved in ependymoma formation.

Human endogenous retroviruses (HERVs) are retroviral elements that are stably integrated in human genome. They account for, approximately, the 8% of our genome and come from external (exogenous) viruses that infected our ancestors 2-40 million years ago, and were transmitted to the next generations. Most of human genome proviruses underwent mutations and remain inactive, but those most recently integrated are still active and may even collaborate with normal physiological processes. However, HERVs may also show a dark side and they have also been related to cáncer or neurodegenerative diseases. The most recent HERV family is known as HERV-K (HML-2), and incorporated to human lineage after the evolutionary Split from chimpanzees, around 6 million years.

In the current project, we aim to verify our hypothesis, showing the active presence of HERV-K (HML2) elements in human ependymomas to, then, test antiretroviral drugs as new anti-tumoral drugs on human ependymoma cultures. We believe that an eventual success of our project might mean a qualitative advance in the knowledge of this type of tumors and, hopefully, open a whole new line of therapies based on blocking the action of these viruses.





PRECIPITANDO ¿A qué se dedicará tu aportación?

Las aportaciones mediante la plataforma Precipita son claves para poder conseguir abrir esta línea de investigación.

Si gracias a ellas cubrimos el objetivo mínimo (3.000 €), podremos demostrar la presencia de virus HERV-K (HML-2) en muestras de endimomas humanos y su ausencia en el epéndimo normal. Con vuestra aportación podremos

-Pagar el envío de muestras de endimoma desde los bancos de tejidos donde se encuentran

-Adquirir sondas para certificar la presencia de HERVK (HML2) en endimomas humanos mediante rtPCR

Si conseguimos cubrir el objetivo óptimo (25.000 €), podremos determinar la eficacia de la combinación de fármacos antirretrovirales para bloquear el comportamiento tumoral de células de endimoma humano en cultivo. Con vuestra aportación podremos

-Adquirir anticuerpos para confirmar la presencia de proteínas virales mediante técnicas bioquímicas (*western blotting*)

-Gestionar el envío de la línea de endimoma humano DKFZ-EP1NS desde el Centro Alemán de Investigación sobre el Cáncer (DKFZ, Heidelberg, Alemania)

-Adquirir los fármacos antirretrovirales para tratar la línea celular

-Pagar la utilización de las instalaciones del Servicio de Microscopía de nuestro Hospital para estudiar el efecto del tratamiento antirretroviral en la proliferación, senescencia y capacidad formadora de colonias de la línea celular

En caso de superarse el importe óptimo, podríamos extender el estudio a nuevos subtipos de endimomas, completando la descripción de la presencia de HERVKs activos en las variantes mayoritarias de este tipo de tumor. Esto nos ofrecería una perspectiva de la universalidad de estos virus y su potencia como biomarcadores y dianas terapéuticas en la población de afectados, y estimar el posible uso generalizado del tratamiento antirretroviral en los distintos subgrupos que componen este tumor.

Precipitando - What will your contribution be allocated for?

Contributions obtained via Precipita platform are key to be able to open



this research line.

If we cover the minimum objective (3.000 €), we will be able to demonstrate the presence of HERV-K (HML-2) viruses in human ependymoma samples and their absence in normal ependyma. With your support, we will be able to

-pay for the delivery of ependymoma samples from tissue Banks where they are stored

-acquire probes to check the presence of HERVK (HML2) in human ependymomas by rtPCR

If we cover the optimal objective (25.000 €), we will be able to determine the efficacy of antirretroviral drugs combination to block the tumoral behavior of ependymoma cell lines in vitro. With your contribution we will be able to

-buy antibodies to ascertain the presence of viral proteins by biochemical techniques (western blotting)

-manage the delivery of human ependymoma cell lines (DKFZ-EP1NS) from the German Center for Cancer Research (DKFZ, Heidelberg, Germany)

-buy antiretroviral drugs to treat the cell line

-cover the fee for using Microscopy Facilities in our Hospital to be able to study the effect of antirretroviral treatment in controlling proliferation, senescence and colony forming ability of the cell line

In case the optimal budget is exceeded, we could extend the study to new ependymoma subtypes, completing the description of active HERVK presence in the main variants of this tumor. This would help us to really estimate the universality of these viruses and their real potential as biomarkers and thereapeutical targets in ependymoma patients and finally estimate how generalized an antirretroviral treatment may be across the different subgroups of ependymomas.



¿Quieres saber más?

Hay buenos resúmenes sobre tumores del sistema nervioso y sobre los ependimomas, en particular, en las páginas del Instituto de Salud de EEUU (en castellano) y de la fundación CERN (en inglés):

<https://www.cancer.gov/espanol/tipos/cerebro/pro/tratamiento-ependimoma-infantil-pdq>



http://www.cern-foundation.org/uploads/docs/Ependymoma_Guide_2.pdf

Para saber más sobre los retrovirus endógenos, la familia de retrovirus HERV-K, su papel sobre el cáncer y los primeros tratamientos antirretrovirales eficaces contra esta familia en otras patologías, puedes seguir los siguientes enlaces (están en inglés):

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2013.00246/full>

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijc.29003>

<https://retrovirology.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12977-017-0347-4>

Si te interesa saber cómo hemos llegado a elaborar la teoría de los ependimomas y los HERV a partir de nuestros proyectos anteriores y cómo encaja este proyecto con los que hemos desarrollado anteriormente, puedes visitar el siguiente enlace, donde hemos incluido una pequeña explicación:

<http://daniel-garcia-ovejero.webnode.es/>

Do you want to know more?

There are good reviews on nervous system tumors and ependimomas in the NIH and CERN Foundation web pages:

<https://www.cancer.gov/espanol/tipos/cerebro/pro/tratamiento-ependimoma-infantil-pdq>

http://www.cern-foundation.org/uploads/docs/Ependymoma_Guide_2.pdf

To know more about endogenous retroviruses, HERV-K retroviral family, and their role on cáncer and first efficient antiretroviral treatments against this family in other pathologies, click on the following links:

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2013.00246/full>

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijc.29003>

<https://retrovirology.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12977-017-0347-4>

If you are interested in knowing how we ended up to elaborate the



ependymoma-HERVs theory from our previous research, and how this project fits with those that we have carried out previously, you can visit the following link, in which we have included a small description on the topic:

<https://daniel-garcia-ovejero.webnode.es/ependyma-and-ependymoma-s-proyecto-precipita/>



Repercusiones del proyecto

La expresión de retrovirus endógenos HERVK en ependimomas y la demostración de que su inhibición con antirretrovirales es eficaz en bloquear el tumor e inducir su degeneración in vitro podría suponer un cambio cualitativo en la manera de abordar la terapia de estas neoplasias. Junto a la opción quirúrgica se abriría una importantísima alternativa a la radioterapia, con amplio margen de mejora en eficacia y reducción de efectos secundarios. Nuestro proyecto podría abrir la puerta a nuevas posibilidades: considerar los HERVKs en los tests para diagnóstico y pronóstico del tumor, su uso como biomarcadores en biopsias y biopsias líquidas, el estudio de los subtipos y polimorfismos más implicados en el tumor y el desarrollo de nuevas dianas para el diseño de tratamientos genéticos o inmunológicos.

Socialmente, supondría un avance esperanzador para los pacientes y sus familiares. Los ependimomas son el tercer tumor pediátrico más común, con un debut frecuentemente temprano (antes de los tres años de edad) y es precisamente en niños donde son de peor diagnóstico. En adultos son más benignos, pero suelen tener localización medular, con el grave riesgo de pérdida de función al afrontar la resección quirúrgica. Los tratamientos retrovirales ya tienen un largo recorrido en otras patologías y podría resultar abordable su uso para tratar ependimomas.

Se espera un impacto importante de estos resultados a nivel internacional, para lo que se difundirán mediante publicaciones en revistas científicas y presentaciones en congresos de Neurociencia y Neuro-oncología.

Project impact

The finding that HERVK endogenous retroviruses are expressed in ependymomas and that inhibiting them with antirretroviral drugs is efficient to block the tumor and induce tumor degeneration in vitro would mean a qualitative change in how to face therapies against this type of cancer. Together with surgery an important new alternative to



radiotherapy would arise, with a wide margin of improvement in efficacy and side effects reduction. Our project might give rise to new possibilities: to consider HERVKs in diagnosis and prognosis of tumors, to use them as biomarkers in biopsies and liquid biopsies, to study subtypes and polymorphisms more involved in tumor formation and to develop of genetic and immunologic treatments.

Socially, it would represent an encouraging advance for patients and families. Ependymomas are the third most common CNS pediatric tumor, that frequently appears early in life (before 3 years) and the worst diagnosis is normally found in children. In adults they are normally less aggressive, but usually have spinal cord location, meaning a high risk of losing sensorimotor function after surgery. Antiretroviral treatments have been used in other pathologies for a long time now and could be an option with realistic possibilities to treat ependymomas.

We expect an international impact of our results, for what we would diffuse them via scientific journals and presentations in Neuroscience and Neuro-oncology meetings.



Otros datos

1-The ependymal region of the adult human spinal cord differs from other species and shows ependymoma-like features.

Garcia-Ovejero D, Arevalo-Martin A, Paniagua-Torija B, Florensa-Vila J, Ferrer I, Grassner L, Molina-Holgado E.

Brain. 2015 Jun;138(Pt 6):1583-97.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4614133/>

2-Wnts Are Expressed in the Ependymal Region of the Adult Spinal Cord.

Gonzalez-Fernandez C, Arevalo-Martin A, Paniagua-Torija B, Ferrer I, Rodriguez FJ, Garcia-Ovejero D.

Molecular Neurobiology. 2017; 54(8):6342-6355

<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12035-016-0132-8>



3-Laser-Capture Microdissection for the Analysis of Rat and Human Spinal Cord Ependyma by qPCR.

Garcia-Ovejero D, Paniagua-Torija B, Arevalo-Martin A, Navarro-Galve B, Molina-Holgado E.

Methods in Molecular Biology. 2018;1723:285-318

https://link.springer.com/protocol/10.1007%2F978-1-4939-7558-7_17

4-Cells in the adult human spinal cord ependymal region do not proliferate after injury.

Paniagua-Torija B, Norenberg M, Arevalo-Martin A, Carballosa-Gautam MM, Campos-Martin Y, Molina-Holgado E, Garcia-Ovejero D.

Journal of Pathology. 2018 Aug 8. doi: 10.1002/path.5151.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/path.5151>

Other data (3-4 relevant papers, patents, industry partnerships)

Publications

1-The ependymal region of the adult human spinal cord differs from other species and shows ependymoma-like features.

Garcia-Ovejero D, Arevalo-Martin A, Paniagua-Torija B, Florensa-Vila J, Ferrer I, Grassner L, Molina-Holgado E.

Brain. 2015 Jun;138(Pt 6):1583-97.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4614133/>

2-Wnts Are Expressed in the Ependymal Region of the Adult Spinal Cord.

Gonzalez-Fernandez C, Arevalo-Martin A, Paniagua-Torija B, Ferrer I, Rodriguez FJ, Garcia-Ovejero D.

Molecular Neurobiology. 2017; 54(8):6342-6355



<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12035-016-0132-8>

3-Laser-Capture Microdissection for the Analysis of Rat and Human Spinal Cord Ependyma by qPCR.

Garcia-Ovejero D, Paniagua-Torija B, Arevalo-Martin A, Navarro-Galve B, Molina-Holgado E.

Methods in Molecular Biology. 2018;1723:285-318

https://link.springer.com/protocol/10.1007%2F978-1-4939-7558-7_17

4-Cells in the adult human spinal cord ependymal region do not proliferate after injury.

Paniagua-Torija B, Norenberg M, Arevalo-Martin A, Carballosa-Gautam MM, Campos-Martin Y, Molina-Holgado E, Garcia-Ovejero D.

Journal of Pathology. 2018 Aug 8. doi: 10.1002/path.5151.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/path.5151>



Ubicación

Nos encontramos en el Laboratorio de Neuroinflamación del Hospital Nacional de Paraplégicos de Toledo, centro dependiente del Servicio de Salud de Castilla La Mancha (SESCAM).

You can find us in the Laboratory of Neuroinflammation at the National Hospital for Paraplegics in Toledo (Spain), a center managed by Castilla La Mancha public Health Service (SESCAM).



¿Quién está detrás de este proyecto?

El equipo de investigación lo formamos tres doctores, pertenecientes al Laboratorio de Neuroinflamación del Hospital Nacional de Paraplégicos de Toledo: Eduardo Molina-Holgado (Dr. en Ciencias



Neurológicas, Universidad de Montreal, Canadá, 1994. Investigador Principal del Laboratorio), Ángel Arévalo Martín (Dr. en Ciencias Biológicas, Universidad Complutense de Madrid, 2003) y Daniel García Ovejero (Dr. en Ciencias Biológicas, Universidad Complutense de Madrid, 2004. Investigador principal de este proyecto).

Desde la puesta en marcha del laboratorio en 2003, hemos desarrollado líneas de investigación en diversos aspectos relacionados con la patología del sistema nervioso, particularmente, las lesiones medulares, aunque también procesos inflamatorios y modelos de lesión desmielinizante (proceso patológico en el cual se daña la capa de mielina de las fibras nerviosas. Esta destrucción puede implicar el mal funcionamiento de órganos o músculos). A lo largo de estos años hemos obtenido financiación pública (Proyectos de la Fundación para la investigación en Salud de Castilla La Mancha-FISCAM, del Ministerio de Economía y Competitividad y del Instituto de Salud Carlos III) y privada (Proyectos de la Fundación Mutua Madrileña y de la Fundación WingsForLife). Gracias a ello, hemos desarrollado las técnicas y protocolos quirúrgicos y de estudio de la lesión que nos han permitido establecer las bases de la acción de los endocannabinoides (moléculas de nuestro organismo que ejercen acciones similares a los compuestos activos del Cannabis Sativa, y que está implicado en una amplia variedad de procesos fisiológicos como la modulación de la liberación de neurotransmisores, la función inmunitaria, la regulación de la percepción del dolor y las funciones cardiovasculares, gastrointestinales y hepáticas) sobre la médula lesionada, profundizar en el papel de la inflamación en la lesión y contribuir al conocimiento del comportamiento de las células madre neurales en ratas y humanos. Todo ello se ha plasmado en numerosos artículos publicados en revistas internacionales indexadas en MedLine, en comunicaciones presentadas en distintos congresos nacionales e internacionales, en actividades de divulgación y formación y en patentes.

Una de estas líneas de investigación está centrada en el estudio de los nichos neurogénicos de la médula espinal de diversas especies de mamíferos, incluido el humano. En estos años hemos mostrado que la región que alberga a las células madre neurales en la médula espinal (región ependimaria) es muy distinta entre el humano y el resto de especies, tanto desde el punto de vista morfológico como molecular, compartiendo en el humano características con los ependimomas. Para ello hemos utilizado imagen por resonancia magnética nuclear, histología y genómica en colaboración con grupos clínicos y básicos de nuestro Hospital, del Hospital de Trauma de Murnau (Alemania) y de la Universidad de Miami (EEUU).

Entre nuestras colaboraciones activas se encuentran el Dr. Lukas Grassner (Paracelsus Medical University Salzburg, Austria) Trauma Center, Murnau, Alemania), el Dr. Isidro Ferrer (Institut de Neuropatologia, Servei d'Anatomia Patològica, IDIBELL-Hospital Universitari de Bellvitge, Universitat de Barcelona) y el Dr. Michael



Norenberg, (The University of Miami Miller School of Medicine, EEUU).

Who is under this project?

Our research team is formed by three Ph.D. researchers, belonging to the Laboratory of Neuroinflammation at the Hospital Nacional de Paraplégicos in Toledo (Spain): Eduardo Molina-Holgado (Ph.D. in Neurological Sciences, Montreal University, Canada, 1994. Principal Investigator in our lab), Ángel Arévalo Martín (Ph.D. in Biology, Universidad Complutense de Madrid, 2003) y Daniel García Ovejero (Ph.D. in Biology, Universidad Complutense de Madrid, 2004. Main Investigator in the current project).

From the beginning of the laboratory, back in 2003, we have developed research lines related to nervous system pathology, specially spinal cord injury, but also inflammatory processes and demyelinating lesion models (in which myelin sheath that surrounds nerve fibers is damaged, what can involve impairment in muscles or other organs failure). During these years we have obtained public funding (grants from Fundación para la investigación en Salud de Castilla La Mancha-FISCAM, Ministerio de Economía y Competitividad and Instituto de Salud Carlos III) as well as private funding (Grants from Fundación Mutua Madrileña and Wings For Life Foundation). Thanks to this, we have developed techniques and surgical protocols for studying spinal cord injury that allowed us to describe the mechanisms of action of endocannabinoids on the injured cord, delve into the role of immunity and inflammation and contribute to the knowledge of stem cells in rats and humans. All has been reported in a number of papers published in MedLine indexed scientific journals in MedLine, national and internacional meetings, outreach activities and patents.

One of these research lines is focused in studying the neurogenic niches in the spinal cord of several mammal species, including humans. We have discovered that the region that normally harbors neural Stem Cells in the spinal cord (ependymal region) is strikingly different between humans and other species, both in morphology and molecular, and shares some features with low grade ependimomas. For these studies, we used MRI, histology and Genomics in collaboration with basic and clinic groups from our Hospital, the Murnau Trauma Center (Germany) and Miami University (USA).

We actively collaborate with Dr. Lukas Grassner (Paracelsus Medical University Salzburg, Austria and Trauma Center, Murnau, Germany), Dr. Isidro Ferrer (Institut de Neuropatologia, Serveid'Anatomia Patològica, IDIBELL-Hospital Universitari de Bellvitge, Universitat de Barcelona) and Dr. Michael Norenberg, (The University of Miami Miller School of Medicine, EEUU).

