

Parte A. DATOS PERSONALES		Fecha del CVA	03/02/2017
Nombre y apellidos	FELIX HERNANDEZ PEREZ		
Núm. identificación del investigador	Researcher ID	L-2114-2015	
	Código Orcid	0000-0001-8753-8249	

A.1. Situación profesional actual

Organismo	Universidad Autónoma de Madrid		
Dpto./Centro	Facultad de Ciencias. Departamento Biología Molecular		
Dirección	Campus de Cantoblanco. 28049 Madrid		
Teléfono	911964563	correo electrónico	felix.hernandez@uam.es
Categoría profesional	Profesor Titular		
Espec. cód. UNESCO	2415		
Palabras clave	Alzheimer, animales transgénicos, GSK3, tau		

A.2. Formación académica (título, institución, fecha)

Licenciatura/Grado/Doctorado	Universidad	Año
Doctorado Biología	Universidad Autónoma de Madrid	1991

A.3. Indicadores generales de calidad de la producción científica (véanse instrucciones)

Sexenios: **4. Último 2013.**

Tesis doctorales dirigidas: **6. Durante los últimos 5 años 4 tesis doctorales**

Citas totales: **5440**

Número total de artículos: **141**

Citas/año últimos cinco años: $(419+450+507+434+485)=2295/5=$ **459**

Publicaciones primer cuartil: **Periodo 2017-2005 – 45 publicaciones en Q1.**

Índice h: **37**

Parte B. RESUMEN LIBRE DEL CURRÍCULUM (máximo 3500 caracteres, incluyendo espacios en blanco)

Tras estudiar el metabolismo de la barrera hematoencefálica en mi período de doctorado en la Universidad Autónoma Madrid, me trasladé a la Universidad de Nottingham (Reino Unido) para analizar el metabolismo del óxido nítrico (compuesto que induce vasodilatación). Más tarde me uní al Departamento de Biología Molecular de la Universidad Autónoma de Madrid como Profesor Asociado donde estudié el metabolismo de las endotelinas (hormonas que causan vasoconstricción). En 1998 me trasladé al laboratorio del profesor Jesús Ávila para estudiar diferentes modelos transgénicos que sobreexpresan la proteína tau y su principal quinasa, la enzima GSK3 β , en relación con la neurodegeneración asociada a la enfermedad de Alzheimer.

Gracias al Proyecto de Investigación Fundamental no orientada SAF2010-15525, nuestro grupo ha descrito el efecto que un incremento de la actividad GSK-3 β en neuronas tiene sobre la neurogénesis hipocampal adulta, utilizando para ello un modelo animal transgénico condicional que sobreexpresa la quinasa en neuronas bajo el promotor CamKII α (*EMBO J* (2001) 20:27-39; *Hippocampus* 21, 910-22 (2011)). Nuestros resultados sugieren que dicha sobreexpresión provoca un agotamiento de los nichos neurogénicos y que dicho agotamiento es irreversible (*Hum Mol Genet* 22, 1300 (2013)). En dicho proyecto, además, nuestro grupo ha descrito que la proteína tau embrionaria (con tres dominios de unión a microtúbulos) fosforilada en epítomos fosforilables por GSK-3 se localiza en precursores neuronales doblecortina positivos (*J Alzheimers Dis.* 29, 921-930 (2012); *Experimental neurology.* (2015) 263:285-292). Estos trabajos fueron objeto de la tesis doctoral de Dña Almudena Fuster Matanzo.

En el Proyecto BUF2013-40664-P hemos dado un paso más y analizado el efecto que una sobreexpresión de la quinasa en astrocitos tiene en el metabolismo cerebral. En concreto, hemos descrito como un aumento en los niveles de GSK-3 está implicada en el incremento en el número de precursores neuronales en la región subgranular hipocampal (*J Biol Chem (2016) In press*). Además, mediante la inyección de retrovirus que expresan PSD95-GFP, se ha determinado que los ratones GSK3 β presentan alteraciones dramáticas en la morfología del árbol dendrítico y las densidades postsinápticas en las neuronas generadas en la región subgranular. Las alteraciones en las neuronas dañadas previamente se revirtieron apagando el sistema transgénico condicional con doxiciclina y también mediante el uso de un enfoque fisiológico (enriquecimiento ambiental) para aumentar la plasticidad del hipocampo (*Molecular psychiatry.18(4):451-460*). Parte de estos trabajos fueron objeto de las tesis doctorales de Dña Noemí Pallas y D. Jerónimo Jurado.

Nuestra hipótesis de trabajo actual es que en los pacientes con enfermedad de Alzheimer un efecto similar al descrito en el modelo de ratón transgénico GSK3 β podría tener lugar, pudiendo explicar la pérdida de memoria que se encuentra en las primeras etapas de la enfermedad. Además, estamos estudiando ahora y en el futuro la base para la difusión de la patología asociada a la proteína tau durante la progresión de la enfermedad, especialmente la propagación de la misma por un mecanismo priónico (*Expert Opin Ther Targets (2016) 16:1-9*).

En los últimos diez años hemos colaborado con grupos nacionales destacados como son los de los doctores José Javier Lucas, Javier de Felipe, Eduardo Soriano y José Manuel García Verdugo, entre otros.

Parte C. MÉRITOS MÁS RELEVANTES (ordenados por tipología)

C.1. Publicaciones más relevantes últimos 10 años

1. Pallas-Bazarra N, Jurado-Arjona J, Navarrete M, Esteban JA, **Hernández F**, Ávila J, Llorens-Martín M (2016) Novel function of Tau in regulating the effects of external stimuli on adult hippocampal neurogenesis. **EMBO J.** 35(13):1417-36.
2. Jurado-Arjona J, Llorens-Martin M, Avila J, **Hernandez F.** (2016) GSK3beta overexpression in dentate gyrus neural precursor cells expands the progenitor pool and enhances memory skills. **The Journal of biological chemistry** 291(15):8199-213
3. Llorens-Martin M, Jurado-Arjona J, Avila J, **Hernandez F.** (2015) Novel connection between newborn granule neurons and the hippocampal CA2 field. **Experimental neurology.** 263:285-292.
4. Fernandez-Nogales M, **Hernandez F**, Miguez A, Alberch J, Gines S, Perez-Navarro E, Lucas JJ. (2015) Decreased glycogen synthase kinase-3 levels and activity contribute to Huntington's disease. **Human molecular genetics.** 24(17):5040-5052.
5. Llorens-Martin M, Jurado-Arjona J, Fuster-Matanzo A, **Hernandez F**, Rabano A, Avila J. (2014) Peripherally triggered and GSK-3beta-driven brain inflammation differentially skew adult hippocampal neurogenesis, behavioral pattern separation and microglial activation in response to ibuprofen. **Translational psychiatry.** 4:e463.
6. Fernandez-Nogales M, Cabrera JR, Santos-Galindo M, Hoozemans JJ, Ferrer I, Rozemuller AJ, **Hernandez F**, Avila J, Lucas JJ. (2014) Huntington's disease is a four-repeat tauopathy with tau nuclear rods. **Nature medicine.** 20(8):881-885.
7. Llorens-Martin M, Fuster-Matanzo A, Teixeira CM, Jurado-Arjona J, Ulloa F, Defelipe J, Rabano A, **Hernandez F**, Soriano E, Avila J. (2013) GSK-3beta overexpression causes reversible

alterations on postsynaptic densities and dendritic morphology of hippocampal granule neurons in vivo. **Molecular psychiatry**.18(4):451-460.

8. Fuster-Matanzo A, Llorens-Martin M, Sirerol-Piquer MS, Garcia-Verdugo JM, Avila J, **Hernandez F. (2013)** Dual effects of increased glycogen synthase kinase-3beta activity on adult neurogenesis. **Human molecular genetics** 22(7):1300-1315.
9. Fuster-Matanzo A, Llorens-Martin M, de Barreda EG, Avila J, **Hernandez F. (2011)** Different susceptibility to neurodegeneration of dorsal and ventral hippocampal dentate gyrus: a study with transgenic mice overexpressing GSK3beta. **PloS one**. 6(11):e27262.
10. Goni-Oliver P, Avila J, **Hernandez F. (2009)** Memantine inhibits calpain-mediated truncation of GSK-3 induced by NMDA: implications in Alzheimer's disease. **Journal of Alzheimer's disease** 18(4):843-848.
11. Goni-Oliver P, Lucas JJ, Avila J, **Hernandez F. (2007)** N-terminal cleavage of GSK-3 by calpain: a new form of GSK-3 regulation. **The Journal of biological chemistry**. 282(31):22406-22413.
12. Gomez-Sintes R, **Hernandez F**, Bortolozzi A, Artigas F, Avila J, Zaratini P, Gotteland JP, Lucas JJ. (2007) Neuronal apoptosis and reversible motor deficit in dominant-negative GSK-3 conditional transgenic mice. **The EMBO journal**. 26(11):2743-2754.

Todas las publicaciones se pueden ver en:

<https://goo.gl/s0xk4M>

C.2. Proyectos

Últimos cinco años

Referencia: BFU2016-77885-P (2016-2019)

Investigador principal: Félix Hernández Pérez. Organismo: Universidad Autónoma de Madrid.
Titulo: Nuevas aproximaciones al estudio del metabolismo de la GSK3b y de su principal sustrato en el sistema nervioso central, la proteína tau: implicaciones en la Neurogénesis adulta. Entidad financiadora: Ministerio de Economía y Competitividad. 110.000 euros

Referencia: BUF2013-40664-P (2013-2016)

Investigador principal: Félix Hernández Pérez. Organismo: Universidad Autónoma de Madrid.
Titulo: Análisis de la función de GSK-3β en la neurogénesis adulta en ratones transgénicos con expresión condicional. Entidad financiadora: Ministerio de Economía y Competitividad. 120.000 euros + Beca FPI

Referencia SAF2010-1552. (2011-2013)

Investigador principal: Félix Hernández Pérez. Título del proyecto: Neurogenesis adulta en modelos transgénicos con expresión condicional de la enzima GSK-3β en el sistema nervioso central: implicaciones en neurodegeneración. Entidad financiadora: Ministerio de Ciencia y Tecnología. 80.000 euros.

Referencia S2010/BMD-2331 (2012-2015)

Título del proyecto: Redes de señalización y vías efectoras en modelos celulares y animales de enfermedades neurodegenerativas. Entidad financiadora: Comunidad de Madrid. Número de investigadores participantes: 8 Subgrupos. Investigador coordinador José González Castaño

Cuantía de la subvención grupo FH: 20.000 euros

Referencia PI 008/09-2 (2010-2012)

Investigador principal: Félix Hernández Pérez. Organismo: Universidad Autónoma de Madrid.
Título del proyecto: Activación de la ruta calpaina/GSK3/CDK5 en la enfermedad de Alzheimer
Entidad financiadora: Fundación CIEN. Cuantía de la subvención: 66.000 euros.

Referencia S-SAL-0253-2006 (2007-2010)

Título del proyecto: Mecanismos moleculares de la neurodegeneración. Modelos celulares y animales. (formado por 7 Subgrupos. Investigador coordinador José Gonzalez Castaño).
Entidad financiadora: Comunidad de Madrid. Número de investigadores participantes: 8 Subgrupos. Investigador coordinador José González Castaño. Cuantía de la subvención grupo FH: 20.000 euros.

C.3. Contratos, méritos tecnológicos o de transferencia

Investigador principal: Félix Hernández Pérez

Organismo: Fundación Severo Ochoa

Centro: Centro de Biología Molecular Severo Ochoa

Duración, desde: 2010 hasta: Mayo de 2012

Título: "Estudios de mecanismo de acción y eficacia de compuestos orientados al tratamiento de tauopatías"

Entidad financiadora: NOSCIRA

PRECIO TOTAL DEL PROYECTO: 100.000 euros

C.4. Patentes

INVENTORES (p.o. de firma): J.J. Lucas, Félix Hernández, Jesús Avila

TÍTULO: "MODEL FOR NEURODEGENERATIVE DISEASE"

N.º DE SOLICITUD: UK 0012056.8,

PAÍS DE PRIORIDAD: UK

FECHA DE PRIORIDAD: 2000

ENTIDAD TITULAR: CSIC

PAÍSES A LOS QUE SE HA EXTENDIDO: Europa, EEUU y Japón

EMPRESA/S QUE LA HAN EXPLOTANDO: Neuropharma

C.5. Méritos Docentes

Como profesor de la Universidad Autónoma de Madrid soy el Director del Máster de Biomoléculas y Dinámica Celular.

En mi laboratorio se realizan numeros trabajos Fín de Grado y Fin de Master.