

OFERTA TFM DE CABIMER

Director: Félix Prado Velasco

felix.prado@cabimer.es

Título: Papel del ensamblaje de la cromatina en la respuesta de tolerancia a daños en el ADN

Resumen: El material genético está sometido continuamente a daños que comprometen su integridad. La reparación de estos daños es esencial para el correcto funcionamiento celular, y en consecuencia defectos en los mecanismos que los detectan y reparan están asociados a cáncer y numerosas enfermedades genéticas. A pesar de la batería de mecanismos de reparación, las células en división se encuentran en numerosas ocasiones con que el daño no ha sido reparado antes de que el ADN que lo contiene se replique, generando un obstáculo a la horquilla replicativa que pone en peligro la correcta progresión a lo largo del ciclo, otro factor clave en el control de los procesos tumorales. Ante esta situación, las células disparan un programa de tolerancia de daños en el ADN (DDT; DNA damage tolerance), que facilita la replicación a través del ADN dañado, posponiendo la reparación de la lesión. En estos procesos juegan un papel muy importante las maquinarias de recombinación homóloga y síntesis translesión. Poco se sabe del papel que el proceso de ensamblaje en cromatina juega en la respuesta de DDT, a pesar de ser un proceso acoplado al avance de la horquilla de replicación. Nuestro laboratorio tiene una larga experiencia en el estudio tanto de los mecanismos de DDT como en el proceso de ensamblaje de la cromatina en *Saccharomyces cerevisiae*. Esta levadura es un modelo óptimo para comprender a nivel molecular los procesos de inestabilidad genética, por sus ventajas técnicas respecto a células de eucariotas superiores. El estudiante investigará durante su Máster el papel de diferentes factores de ensamblaje de cromatina en el proceso de DDT, utilizando para ello diversas técnicas de biología celular, molecular y genética

Director: Mario García Domínguez

mario.garcia@cabimer.es

Título: Control de la diferenciación neuronal por unión de Sumo a factores transcripcionales

Resumen: Sumo es un pequeño polipéptido similar a la ubiquitina capaz de unirse covalentemente a otras proteínas para modificar su función o propiedades. Cientos de proteínas se sumoilan en la célula y ningún eucariota sobrevive sin esta modificación. Pretendemos estudiar la función de esta modificación postraduccional sobre factores transcripcionales que cambian su estado de modificación entre condiciones de proliferación y de diferenciación neuronal.

Director: Karim Hmadcha

karim.hmadcha@cabimer.es

Título: “Obtención de células productoras de insulina diferenciadas procedentes de células pluripotentes humanas”

Resumen: El objetivo de este trabajo es ofrecer formación específica en el campo de las Terapias Avanzadas (Terapia Celular). El estudiante se implicará en desarrollar estudios de biología celular y molecular para validar protocolos de diferenciación desarrollado por nuestro grupo en diferentes líneas de células troncales pluripotentes humanas (hESCs e iPSCs) para la obtención de células productoras de insulina maduras y funcionales.

Director: Vivian Capilla Gonzalez (IP de grupo: Abdelkrim Hmadcha)

vivian.capilla@cabimer.es

Título: Aplicación de una terapia celular para mejorar los tratamientos del cáncer

Resumen: Los avances en los tratamientos del cáncer y la detección precoz han permitido aumentar hasta el 80% la tasa de supervivencia en algunos tipos de tumores. Por ello, cada vez se presta más atención a las secuelas que los tratamientos del cáncer pueden dejar en los pacientes. Estas secuelas pueden incluir problemas neurológicos, cardíacos, óseos y endocrinos entre otros, lo que supone un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes que superan esta enfermedad. Por esta razón, es necesario desarrollar nuevas estrategias que ayuden a prevenir los efectos secundarios de los tratamientos del cáncer y promover una vida sana libre de cáncer. El objetivo de este proyecto es desarrollar una estrategia basada en la terapia celular para minimizar los efectos secundarios de los tratamientos del cáncer. Actualmente, estamos evaluando la seguridad y eficacia de dicha estrategia en modelos preclínicos de roedor. Para ello, usamos técnicas histológicas, inmunofluorescencia, western blot, PCR cuantitativas y ensayos en cultivos celulares.

Director: Raúl V. Durán

raul.duran@cabimer.es

Título: Metabolismo y señalización celular del cáncer: nuevas terapias dirigidas

Resumen: El Grupo de Metabolismo y Señalización Celular dirige sus investigaciones a comprender la interacción biológica entre el metabolismo y la señalización celular en células humanas, un aspecto fundamental para conocer mejor cómo estos procesos se desregulan en las enfermedades, particularmente en el cáncer. Recientemente, nuestro grupo de investigación ha identificado un nuevo mecanismo de muerte celular inducido por el metabolismo, al que hemos denominado “glutamoptosis”. Durante la glutamoptosis, la activación desequilibrada de *mammalian target of rapamycin* (mTOR, una proteína reguladora del crecimiento celular) en condiciones restrictivas de nutrientes causa una inducción no canónica de muerte celular por apoptosis en células cancerosas. Sin embargo, las consecuencias fisiológicas de la glutamoptosis tanto en la enfermedad como en la homeostasis normal de la célula no están claras. El objetivo de nuestras investigaciones es determinar si la glutamoptosis y el desequilibrio nutricional (sistémico o en el microambiente tumoral) se pueden utilizar como una estrategia revolucionaria para prevenir la progresión del cáncer. Usando enfoques tanto *in vitro* como *in vivo*, determinaremos si la inducción de la glutamoptosis se puede utilizar para prevenir la progresión y la invasión del cáncer (metástasis). Nuestras investigaciones cubren áreas de bioquímica, síntesis de péptidos, modelos *in vivo*, biología tumoral, metabolómica, proteómica y biología translacional, y se llevará a cabo en estrecha colaboración con equipos nacionales e internacionales. La glutamoptosis podría constituir una oportunidad innovadora para usar las características metabólicas únicas del cáncer para matar selectivamente las células tumorales.

Director: Socorro Murdoch (IP del Grupo: Raúl V. Durán)

socorro.murdoch@cabimer.es

Título: Análisis metabolómico de células tumorales durante la muerte celular inducida por desequilibrio nutricional

Resumen: Las investigaciones del Grupo de Metabolismo y Señalización Celular han demostrado la importancia de la interacción entre el metabolismo del cáncer y la señalización celular durante el crecimiento tumoral. En particular, nuestras investigaciones han demostrado la eficacia de las aproximaciones metabólicas a la hora de inducir muerte celular apoptótica en células tumorales, en modelos tanto *in vitro* como *in vivo*. Dichas aproximaciones metabólicas implican el desequilibrio nutricional, principalmente por amino ácidos. De esta manera, el desequilibrio metabólico generado al activar el metabolismo de determinados amino ácidos en condiciones restrictivas lleva a la muerte de células tumorales en un mecanismo en el que participa la quinasa mTOR, así como la autofagia. Sin embargo, las rutas metabólicas puestas en marcha durante estos procesos no están claras. En este proyecto, mediante una aproximación metabolómica, determinaremos los metabolitos y rutas metabólicas relevantes puestas en marcha durante la muerte celular inducida por desequilibrio nutricional en células tumorales. Para ellos, seguiremos técnicas de UHPLC y espectrometría de masa, utilizando una trampa iónica tipo QExactive. El alumno, además, tendrá la oportunidad de trabajar en un laboratorio dinámico con una gran experiencia en biología celular, metabolismo, señalización celular y cáncer, aprendiendo técnicas de cultivo celular, bioquímica de proteínas, manipulación de DNA, espectrometría de masas, y microscopía confocal, entre otras.

Director: Tatiana García Muse

tatiana.muse@cabimer.es

Título: IR-dependent phosphorylation of *C. elegans* BRCA1 by ATR/ATM during meiosis.

Resumen: Very little is known about the relationship between the meiosis progression and the DNA damage response. *C. elegans* is an excellent and established model to study meiosis and DNA repair. Using *in silico* approaches (1) we have identified several putative phosphorylation sites in BRC-1 (*C. elegans* ortholog of tumour suppressor BRCA1) after irradiation. We will characterize the relevance of these post-translational modifications with meiosis progression and DNA damage response analysis of worm strains carrying phospho-mutants alleles with cellular and molecular biology approaches.

- (1) Garcia-Muse T, Galindo-Diaz U, Garcia-Rubio M, Martin JS, Polanowska J, O'Reilly N, Aguilera A, Boulton SJ. 2019. A Meiotic Checkpoint Alters Repair Partner Bias to Permit Inter-sister Repair of Persistent DSBs. *Cell Rep.* 26(3):775-787.e5. doi: 10.1016/j.celrep.2018.12.074.

Director: José Carlos Reyes

jose.reyes@cabimer.es

Título: Análisis computacional de regulación postranscripcional mediado por TGFβ

Resumen: El proceso de la expresión génica comprende varias etapas tales como la transcripción, la maduración de intrones (splicing), el transporte del núcleo al citoplasma, la traducción y la degradación de los mRNAs. Todas estas etapas son susceptibles de ser reguladas por diferentes maquinarias celulares. El TGFbeta (Transforming growth factor beta) es un factor de crecimiento capaz de provocar enormes cambios de expresión génica en pocas horas. El TGFbeta desencadena una respuesta compleja y dependiente de tipo celular, estando implicado en diferenciación, proliferación, apoptosis y transdiferenciación, por lo que está ampliamente implicado en cáncer. En células epiteliales el TGFbeta desencadena un proceso de transición entre un fenotipo epitelial y un fenotipo mesenquimal denominado transición epitelio-mesénquima o EMT que ocurre en muchos momentos del desarrollo así como en los procesos de invasión tumoral y posterior formación de metástasis. Por todo ello el estudio de la regulación por TGFbeta es de gran importancia en biomedicina. Cómo el TGFbeta regula la transcripción ha sido investigados por numerosos grupos, sin embargo, la regulación postranscripcional por TGFbeta es poco conocidas.

En este proyecto el estudiante aprenderá a analizar datos de RNAseq y de cheRNA-seq (secuenciación de cheRNAs, chromatin enriched RNAs). La comparación de los datos de RNA-seq y de cheRNA-seq, en condiciones de presencia o ausencia de TGFbeta, nos proporcionará información sobre la regulación postraduccional dependiente de TGFbeta, a nivel genómico. Los resultados obtenidos in silico, serán verificados en genes concretos mediante experimentos de RT-qPCR.

Director: Hélène Gaillard

gaillard@us.es/helene.gaillard@cabimer.es

Título: Respuestas celulares a los daños en el DNA durante la replicación

Resumen: Cada célula está constantemente expuesta a agentes físicos y químicos que dañan sus ácidos nucleicos. Los daños en el ADN interfieren con diversos procesos celulares como la transcripción o la replicación. El bloqueo de las polimerasas de replicación, sea por daños en el ADN o por la presencia de obstáculos estructurales, es una fuente de inestabilidad genómica y puede llevar a procesos tumorigénicos, por lo que el estudio de los mecanismos implicados tiene mucha relevancia médica. Nuestro trabajo previo indica que el complejo protéico Nup84 del poro nuclear muestra interacciones genéticas con mutantes afectados en la vía de reparación post-replicativa (PRR) y tiene un papel durante la replicación de DNA dañado (Gaillard et al, *Nucleic Acids Research*, 2019). En el Trabajo de Fin de Master propuesto, se utilizará la levadura *Saccharomyces cerevisiae* como organismo modelo eucariota y se llevarán a cabo aproximaciones genéticas, celulares y moleculares con el objeto de profundizar en los mecanismos que permiten mantener la estabilidad del genoma durante la replicación en presencia de daños en el DNA.

Director: Fernando Monje Casas

fernando.monje@cabimer.es

Título: Identificación y caracterización de factores que controlan el posicionamiento del huso mitótico en divisiones celulares asimétricas

Resumen: Durante la división celular por mitosis debe garantizarse que cada una de las células hijas reciba una copia fiel y completa del genoma, una vez duplicado. En ocasiones, esta división celular es asimétrica, de forma que las células generadas difieren en tamaño, composición, o en su capacidad de diferenciarse en un tipo celular determinado. Las divisiones asimétricas son de enorme importancia en células de organismos que van desde bacterias o levaduras hasta plantas y animales. Ejemplos paradigmáticos de división asimétrica son la levadura *Saccharomyces cerevisiae* o las células madre de animales. Para generar asimetría durante la división celular deben producirse dos eventos clave: la polarización de la célula a lo largo de un eje predeterminado y la orientación del huso mitótico (un haz bipolar de microtúbulos al cual se unen los cromosomas y que permite su segregación) a lo largo de este eje. Para garantizar este último proceso, las células han desarrollado mecanismos de vigilancia que impiden la progresión del ciclo celular hasta que el huso sea correctamente posicionado. Este tipo de mecanismos fue descubierto inicialmente en *S. cerevisiae*, organismo en el que recibe el nombre de punto de control de posicionamiento del huso (SPOC). Posteriormente, se ha demostrado su conservación evolutiva, encontrándose mecanismos similares que regulan, por ejemplo, la división asimétrica de células madre de distintos eucariotas superiores. Durante la elaboración del Trabajo de Fin de Master, el alumno profundizará en el estudio de los mecanismos moleculares que garantizan el correcto posicionamiento del huso mitótico durante las divisiones celulares asimétricas. Concretamente, el alumno llevará a cabo un análisis de posibles nuevos reguladores de este proceso identificados en nuestro laboratorio de investigación y que podrían ser importantes para coordinar el posicionamiento del huso y la progresión del ciclo celular. Incrementar nuestro conocimiento sobre las divisiones asimétricas es fundamental para poder identificar en el futuro mecanismos conservados de regulación que resulten esenciales para el mantenimiento de las poblaciones de células madre, y que por tanto jueguen un papel clave en la preservación de una correcta arquitectura tisular. Así, una reducción en la población de células madre conduce a la desorganización de tejidos y a un envejecimiento prematuro, mientras que un número excesivo de las mismas puede determinar hiperplasia tisular o el desarrollo de tumores.

Director: Cintia Roodveldt

cintia.roodveldt@cabimer.es

Título: Señalización mediante MOK en neuroinflamación y esclerosis lateral amiotrófica (ELA)

Resumen: MOK es una quinasa que hasta la fecha no tiene descrito un substrato fisiológico. Esta línea de investigación aborda los mecanismos moleculares y celulares mediados por MOK en procesos neuroinflamatorios y en particular en la ELA, identificando vías de señalización en estos contextos tras el descubrimiento de la interacción de MOK con la proteína TDP 43 en microglía (Lasarte et al., FASEB J, 2017).

Director: David Pozo

david.pozo@cabimer.es

Título: Nuevos mecanismos de homeostasia energética y su relación con los procesos fisiopatológicos en esclerosis lateral amiotrófica (ELA) demencia frontotemporal (FTD).

Resumen: A partir del hallazgo de un fenotipo inédito en el modelo preclínico de ELA basado en el transgénico SOD1G93A murino hemos identificado nuevas vías de intervención y modificación de la aparición y severidad de la ELA relacionadas con el metabolismo energético. Esta línea de investigación aborda las posibilidades de traslación de estos resultados como biomarcadores de ELA en estadios asintomáticos en humanos, inexistentes hoy en día. Por otra parte se están estudiando estas alteraciones en el contexto de la FTD como un extremo clínico de un continuo ELA-FTD. Los estudios tratan de establecer el impacto de estas modificaciones metabólicas en las características funcionales de microglia y astrocitos y sus efectos sobre la viabilidad de motoneuronas (cultivos primarios) de medula espinal en el modelo preclínico de ELA y muestras humanas.

Director: Zaira González y David Pozo

david.pozo@cabimer.es

Título: Nuevas estrategias de liberación selectiva sobre células gliales

Resumen: En colaboración con el IQS-CSIC-US del CiC Cartuja (Sevilla) esta línea de investigación está caracterizando los efectos funcionales sobre células de la microglía y astrocitos de una plataforma nanoestructurada micelar que explota la presencia de receptores GCPII (también conocido como hidrolasa de folato I, prostate specific membrane antigen (PSMA), N-acetylated-linked acidic dipeptidase o NAALADase; EC. 3.4.17.21) y GCPIII. Esta línea de investigación explora la selectividad y capacidad de liberación de moléculas lipófilas así como el patrón de expresión diferencial en procesos neuroinflamatorios con la finalidad de modificar de forma inteligente las respuestas mediadas por la glia que favorezcan actividades neuroprotectoras.