

**PROGRAMA RAMON Y CAJAL
CONVOCATORIA 2007**

Nombre: Hidalgo Alonso, Andres

Referencia: RYC-2007-00697

Area: Biomedicina

Número de orden: 1 **Correo electrónico:** andres.hidalgo@mssm.edu

Título:

Control de la hematopoiesis por las selectinas y sus ligandos

Resumen de la Memoria:

En mamíferos adultos, la producción continuada de los elementos celulares sanguíneos corre a cargo de un número reducido de células madre que se alojan en nichos especiales, en contacto con la superficie ósea y vascular de la médula ósea. La interacción de las células madre con otras células de estos nichos (osteoblastos y células endoteliales) asegura no solo el mantenimiento de una población de células madre sanas de por vida, sino también la correcta producción y diferenciación de leucocitos, eritrocitos y plaquetas. Estudios recientes nos han permitido comenzar la caracterización de los elementos moleculares de la interacción entre las células madre y su nicho. Las selectinas endoteliales (selectinas P y E) han sido clásicamente estudiadas en el contexto de procesos inflamatorios; en estas condiciones su expresión se induce en el endotelio y permite el reclutamiento de leucocitos que expresan ligandos para ambas selectinas. En el endotelio de médula ósea, ambas selectinas se expresan constitutivamente. En concreto, la selectina-E se localiza en áreas de hematopoiesis activa. Ratones deficientes en una o ambas selectinas presentan una hematopoiesis anormal, con elevada producción de células mieloides. En humanos, la deficiencia en ligandos de selectinas (pacientes con Deficiencia de Adhesión Leucocitaria tipo II) resulta en un fenotipo hematológico similar. Recientemente, hemos identificado las glicoproteínas PSGL-1, CD44 y ESL-1 como los ligandos fisiológicos de las selectinas P y E en leucocitos. Usando ratones deficientes en selectinas P y/o E, o células madre hematopoyéticas deficientes en sus ligandos, propongo estudiar en detalle como las selectinas y sus ligandos influyen en el proceso hematopoyético a varios niveles: - Tráfico de células madre circulantes a médula ósea; - Mantenimiento y diferenciación de células madre hematopoyéticas; - Identificación y análisis de las vías de diferenciación y proliferación inducidas por los ligandos relevantes en células madre. Estos estudios serán llevados a cabo usando ratones con delección genética en selectinas (P y/o E) o sus ligandos (PSGL-1 y CD44) y por interferencia del ARN que codifica ESL-1 en células madre. Una vez identificados los ligandos implicados en estos procesos, se generarán líneas celulares precursoras (tipo FDCP-mix) derivadas de células madre primarias deficientes en el ligando de interés, que permitirán el análisis de niveles de ARN en microarrays o análisis proteómico tras mantenerlas en presencia de selectinas. Estos y otros análisis permitirán evaluar las rutas de transducción activadas por selectinas que participan en el control hematopoyético. El objetivo final de esta solicitud es caracterizar mejor el proceso hematopoyético y entender como está afectado en condiciones patológicas (por ejemplo, leucemias o anemias).

Resumen del Curriculum Vitae:

NOMBRE: Andres Hidalgo Alonso. **EDUCACION Y EXPERIENCIA PROFESIONAL:** Licenciado en Biología, Universidad Autónoma de Madrid, 1993. Estudios pregrado en el Dpto. Inmunología, Centro de Investigaciones Biológicas bajo la dirección del Dr. Joaquín Teixido Calvo, Madrid; Grado de Doctor, Universidad Autónoma de Madrid, Junio 1999; Desde febrero de 2000, Postdoctoral en la División de Hematología en el laboratorio del Dr. Paul Frenette, Mount Sinai School of Medicine, New York, USA; Instructor en Medicina, 2004-2006; Research Assistant Professor, desde Enero 2006. **PUBLICACIONES MAS RELEVANTES (de 20):** A Hidalgo, A Peired, M Wild, D Vestweber and P Frenette. Complete identification of E-selectin ligand activity on neutrophils reveals a dynamic interplay and distinct functions of PSGL-1, ESL-1 and CD44. *Immunity*, In Press. 2007; E Chiang, A Hidalgo, J Chang, and P Frenette. Receptor microdomain imaging of adherent leukocyte subsets recruited in live mice. *Nat Methods* 4: 219 (2007); Y Katayama, M Battista, W Kao, A Hidalgo, A Peired, S Thomas and P Frenette. Signals from the sympathetic nervous system regulate hematopoietic stem and progenitor cell egress from bone marrow. *Cell* 124: 407 (2006); Y Katayama*, A Hidalgo*, J Chang*, A Peired and P Frenette. CD44 is a physiological E-selectin ligand on neutrophils. *J Exp Med* 201: 1183 (2005), * igual contribución; A Hidalgo, A Peired, L Weiss, Y Katayama and P Frenette. Fucoidan binds the leukocyte integrin $\alpha M\beta 2$, a possible anchor for hematopoietic progenitors in the bone marrow. *Blood* 104: 993 (2004); Y Katayama, A Hidalgo, B Furie, D Vestweber, B Furie and P Frenette. PSGL-1 participates in E-selectin-mediated progenitor homing to bone marrow: Evidence for cooperation between E-selectin ligands and $\alpha 4$ integrin. *Blood* 102:200 (2003); A Hidalgo, L Weiss and P Frenette. Functional selectin ligands mediating human CD34+ cell interactions with bone marrow endothelium are enhanced postnatally. *J Clin Invest* 110: 559 (2002); A Hidalgo, F Sanz-Rodríguez, JL Rodríguez-Fernández, B Albella, C Blaya, N Wright, C Cabañas, F Prosper, JC Gutiérrez-Ramos and J Teixidó. Chemokine stromal cell-derived factor-1 α modulates VLA-4 integrin-dependent adhesion to fibronectin and VCAM-1 on bone marrow hematopoietic progenitor cells. *Exp Hematol* 29: 345-355 (2001).

**PROGRAMA RAMON Y CAJAL
CONVOCATORIA 2007**

Nombre: Sánchez Elsner, Tilman

Referencia: RYC-2007-01810

Area: Biomedicina

Número de orden: 2 **Correo electrónico:** tilman@cib.csic.es

Título:

GENÓMICA FUNCIONAL DE LA ONTOGENIA, MADURACIÓN, MIGRACIÓN Y SINAPSI INMUNOLÓGICA DE CÉLULAS DENDRÍTICAS HUMANAS

Resumen de la Memoria:

Las células dendríticas (DCs) son células derivadas de médula ósea y especializadas en la presentación de antígeno a linfocitos T vírgenes en un entorno molecular y celular adecuado. Como ζ centinelas ζ del sistema inmune, las DCs poseen la capacidad de inducir una potente respuesta inmune primaria así como de delectonar linfocitos T potencialmente auto-reactivos, por lo que también contribuyen de manera decisiva al establecimiento de la tolerancia inmunológica. El establecimiento de sistemas de generación de DCs in vitro ha abierto la posibilidad de abordar el estudio de las funciones efectoras de células dendríticas y su caracterización molecular de una manera sistemática. Los monocitos de sangre periférica, en presencia de GM-CSF + IL-4 o IL-13, dan lugar a DC inmaduras con un fenotipo característico CD1a+, CD11c+, CD68+ y baja expresión de CD86, CD58, CD80 y de MHC clase II. También es posible obtener DC mieloides a partir de precursores hematopoiéticos CD34+ en presencia de TNF- α y GM-CSF o IL-3. La relevancia fisiológica de la transición monocito-DC in vitro se ha evidenciado in vivo, pues los monocitos inflamatorios transportan partículas fagocitadas a los nódulos linfáticos, donde adquieren características fenotípicas y funcionales de DCs. La determinación del transcriptoma en células dendríticas expuestas a diferentes patógenos o productos patogénicos ha confirmado que la maduración de células dendríticas es ζ patógeno-específica ζ , existiendo un núcleo de genes regulados en respuesta a cualquier tipo de estímulo de maduración (ζ core ζ) y muchos otros cuya regulación depende del estímulo de maduración. Aunque los cambios de expresión génica que tienen lugar durante la maduración de DC deben ser reflejo de cambios en la expresión y/o activación de factores de transcripción, su estudio no ha sido abordado en profundidad. La hipótesis del presente proyecto es que la plasticidad de la maduración de células dendríticas puede ser diseccionada molecularmente mediante el análisis de los perfiles de expresión génica controlados por los factores de transcripción y las vías de señalización implicadas en dicho proceso. La identificación de los genes que controlan la plasticidad funcional de las células dendríticas contribuirá al desarrollo de estrategias para modular la respuesta inmunitaria en situaciones patológicas.

Resumen del Curriculum Vitae:

El solicitante ha realizado su tesis doctoral en el estudio de la sinergia entre dos estímulos fisiológicos como son la hipoxia y el TGF-beta. En este trabajo se demostró que la colaboración entre estas dos vías de señalización tiene lugar entre los factores de transcripción que median la respuesta a ambos estímulos HIF (Hypoxia Inducible Factor) y las proteínas Smad, respectivamente (1, 2). El interés por este tipo de cooperación transcripcional dio paso a un interés por la relación entre la modulación del estado transcripcional de la cromatina y los factores de transcripción (3). La estancia postdoctoral en el laboratorio del Dr Frank Sauer ha permitido profundizar en el conocimiento de la teoría y la práctica del estudio de la remodelación de la cromatina. Concretamente, el proyecto realizado sobre el modelo experimental de Drosophila, describe la regulación de un gen Hox por una proteína del grupo Trithorax (Ash1) (4). 1.- Sanchez-Elsner T, et al. J Biol Chem. 2001 Oct 19;276(42):38527-35. 2.- Sanchez-Elsner T, et al J Biol Chem. 2002 Nov 15;277(46):43799-808. 3.- Sanchez-Elsner T, et al J Mol Biol. 2004 Feb 6;336(1):9-24. 4.- Sanchez-Elsner T et al., Science. 2006 Feb 24;311(5764):1118-23.

**PROGRAMA RAMON Y CAJAL
CONVOCATORIA 2007**

Nombre: Aragonés Lopéz, Julián

Referencia: RYC-2007-01425

Area: Biomedicina

Número de orden: 3 **Correo electrónico:** julian.aragones@med.kuleuven.ac.be

Título:

Papel in vivo del factor de transcripción de respuesta a hipoxia HIF2.

Resumen de la Memoria:

Un aporte insuficiente de oxígeno a los tejidos (hipoxia) es un escenario común en numerosas situaciones patológicas como isquemia cardiaca, hipertensión pulmonar, progresión tumoral así como situaciones fisiológicas durante la diferenciación de células progenitoras y la maduración pulmonar. La hipoxia es detectada por los sensores de oxígeno PHD1, PHD2 and PHD3 que activan un programa génico de adaptación a hipoxia mediado vía los factores de transcripción HIF1 y HIF2. Un gran interés conceptual y farmacológico se ha suscitado en conocer los papeles específicos de HIF1 y HIF2 en fisiopatología en estado adulto. Recientemente, mediante la utilización de ratones deficientes para PHD1 y HIF2, hemos encontrado que la activación de HIF2 induce un cambio metabólico vía el factor metabólico PPARalpha que protege al músculo esquelético del insulto isquémico (Aragonés et al. en revisión in Nature Genetics, copia impresa del manuscrito incluida como anexo en esta memoria). Estos hallazgos son el punto de partida para adentrarnos en el conocimiento de la relevancia de la activación de HIF2 en situaciones patológicas caracterizadas por falta de oxígeno (isquemia) así como por un desbalance metabólico (diabetes, obesidad, síndrome metabólico). En este sentido nos proponemos modificar el locus HIF2alpha endógeno en ratón con el fin de generar ratones que expresen versiones parcial o completamente activas de HIF2alpha. Nuestra estrategia nos permitirá expresar estas versiones de manera exclusiva en diferentes tejidos de interés metabólico y de gran susceptibilidad a la isquemia (corazón, tejido neuronal, células beta pancreáticas, tejido adiposo). Este abordaje es de amplio espectro que será abordado en diferentes pasos, en primer lugar investigar el papel de HIF2 en la fisiología basal de diferentes tejidos y sus consecuencias funcionales a nivel metabólico en estado adulto. Posteriormente aplicaremos modelos fisiopatológicos en ratón que nos harán entender la idoneidad de HIF2 (o sus genes dependientes) como dianas terapéuticas para combatir patologías metabólicas e isquémicas.

Resumen del Curriculum Vitae:

Publicaciones más relevantes 1. Julián Aragonés, Cristina López-Rodríguez, Angel Corbí, Pablo Gómez del Arco, Manuel López Cabrera, Manuel Ortiz de Landázuri and Juan Miguel Redondo. 1996. "Dithiocarbamates trigger differentiation and induction of CD11c gene through AP-1 in the myeloid lineage". The Journal of Biological Chemistry. 271:10924-10931. 2. Julián Aragonés, David Jones, Silvia Martín, Miguel Angel San Juan, Arantzazu Alfranca, Felipe Vidal, Alicia Vara, Isabel Mérida, and Manuel Ortiz de Landázuri. 2001. ¿Evidence for a role of diacylglycerol kinase in the activation of hypoxia-inducible transcription factor 1¿. The Journal of Biological Chemistry. 276: 10548-10555. 3. Silvia Martín-Puig, Elisa Temes, Gemma Olmos, David R. Jones, Julián Aragonés* = Manuel O. Landázuri*. 2003. ¿Role of iron (II)-2-oxoglutarate-dependent dioxygenases in the generation of hypoxia-induced phosphatidic acid through HIF-1/2 and VHL independent mechanisms¿. The Journal of Biological Chemistry. Mar 5;279(10):9504-11. *Similar contribución de Manuel O. de Landázuri y Julián Aragonés como últimos autores de este artículo. 4. Elisa Temes, Silvia Martín-Puig, B. Acosta-Iborra, María del Carmen Castellanos, M. Feijoo- Cuaresma, Gemma Olmos, Julián Aragonés * = Manuel O. Landázuri *. 2005. ¿Activation of HIF-prolyl hydroxylases by R59949, an inhibitor of the diacylglycerol kinase¿ The Journal of Biological Chemistry. Jun 24;280(25):24238-44. *Similar contribución de Manuel O. de Landázuri y Julián Aragonés como últimos autores de este artículo. 5.-Till Acker*=Antonio Díez-Juan*=Julián Aragonés*, Marc Twjja, Koen Brusselmans, Lieve Moons, D. Fukurama, Paz Moreno-Murciano, JM Herbert, A. Burger, J. Riedel, G. Elvert, I. Flamme, Patrick H. Maxwell, Désiré Collen, Mieke Dewerchin, R.K. Jain, Karl H. Plate and Peter Carmeliet. 2005. ¿Genetic evidence for a tumor suppressor role of HIF-2 alpha¿ Cancer Cell Aug;8(2):131-41. *Similar contribución de Till Acker, Antonio Díez-Juan y Julián Aragonés como primeros autores de este artículo. 6. Julian Aragonés*=Martin Schneider*, Tammie Bishop, Katie van Geyte, Ruud Dirx, Peggy Lafuste, Antonio Díez, Tom Dresselaers, Diether Lambrechts, Sarah K. Harten, Carsten William, Marc Tjwa, Alexandra Grosfeld, Rachel Navet, Christophe Deroose, Bhathiya Wijeyekoon, Peter Vermaelen, Mieke Dewerchin, Chris Pugh, Robert Silasi-Mansat, Johan Nuyts, Phil Salmon, Paul Van Veldhoven, Thierry Vandendriessche, Désiré Collen, Florea Lupu, Luc Mortelmans, Paul Van Hecke, Francis Sluse, Peter Ratcliffe, Myriam Baes, Patrick Maxwell & Peter Carmeliet. 2007 ¿Inactivation or inhibition of the oxygen sensor PHD1, but not PHD2 or PHD3, protects ischemic skeletal muscle against oxidative damage via induction of PPARalpha/PGC1a pathways¿ In revision in Nature Genetics. *Similar contribución de Julián Aragonés y Martin Schenider como primeros autores de este artículo. **Copia impresa del artículo sometido a Nature Genetics se incluye como anexo a esta memoria.

**PROGRAMA RAMON Y CAJAL
CONVOCATORIA 2007**

Nombre: Estebanez Perpina, Eva

Referencia: RYC-2007-01343

Area: Biomedicina

Número de orden: 4 **Correo electrónico:** eva@msg.ucsf.edu

Título:

Identificación y cristalización de las proteínas de unión al bolsillo BF3 del receptor humano de andrógenos

Resumen de la Memoria:

La actividad transcripcional del receptor nuclear de andrógenos (AR) puede ser modulada a través de una nueva superficie reguladora en su dominio de unión a hormonas (LBD). Dicha superficie (BF3, función 3 de unión) no descrita previamente, la he descubierto durante mi postdoctorado. Hasta este momento sólo se conocen proteínas que modulan la actividad de AR uniéndose al bolsillo AF2 (bolsillo de unión a coactivadores, función 2 de activación) también en la superficie de su LBD. AF2 y BF3 están físicamente conectados. Gracias a mi caracterización de diversas estructuras tridimensionales de AR por cristalografía de rayos X, he comprobado que BF3 modula alostéricamente AF2. BF3 es capaz de regular si los coactivadores conocidos pueden unirse o no a AF2 e iniciar la cascada transcripcional. He descubierto diversos compuestos químicos capaces de unirse a BF3 que inducen diversos cambios conformacionales que se transmiten de BF3 a AF2. La naturaleza química de dichos compuestos abre también la posibilidad de diseñar fármacos reguladores de AR alternativos a los actualmente empleados en el tratamiento del cáncer de próstata. También he comprobado que mutaciones en BF3 afectan profundamente la habilidad de AR de regular los genes dependientes de su correcto funcionamiento. La topología, localización y propiedades físico-químicas de BF3 indican que es un bolsillo legítimo para interactuar con otras proteínas y regular la actividad de AR in vitro e in vivo. La identificación y caracterización de las proteínas que se unen y regulan BF3 es un área completamente nueva y sin explorar en el campo de los receptores nucleares. Aislar, caracterizar y cristalizar las proteínas reguladoras de BF3 y determinar sus estructuras tridimensionales solas o en complejo con AR es el objetivo primordial de mi línea de investigación. Estas proteínas puede que formen una nueva clase de coactivadores de AR y otros receptores esteroideos homólogos.

Resumen del Curriculum Vitae:

Cursé la doble licenciatura de Psicología (Neurociencias) y Bioquímica en la Universidad Autónoma de Barcelona (UAB). Me licencié en ambas con resultados académicos en el grado de notable alto/sobresaliente. Hice el doctorado (PhD) en Alemania, teniendo como director al Prof. Rober Huber (Premio Nobel de Química, 1988) en el Max Planck Institut fuer Biochemie (MPI, Munich) y como tutor al Prof. Wolfram Bode. Mis proyectos iniciales de investigación consistieron en la clonación y expresión del factor 12 humano de la coagulación sanguínea. Cristaliqué y resolví la estructura molecular por cristalografía de rayos X de tres miembros de la familia de serin-proteasas presentes en los linfocitos citotóxicos de nuestro sistema inmunitario llamadas Granzima B, Granzima A y Granzima K. Tales enzimas fueron las primeras de esta familia cuya estructura tridimensional (3D) fue elucidada y se elucidaron las bases estructurales de sus propiedades catalíticas. En el caso de la GzmB se pudieron entender sus propiedades catalíticas únicas entre todas las serin-proteasas, ya que es capaz de romper el enlace peptídico tras un residuo de aspártico. Esta propiedad le permite activar a las caspasas, proteínas imprescindibles para la apoptosis (muerte celular programada). Estos resultados se publicaron en Nature Structural Biology y Journal of Biological Chemistry (JBC). Prof. Bode quiso publicar la estructura de la GzmB en la revista Biological Chemistry, la cual premió nuestro artículo como ¿Artículo del Año¿ y nos otorgó un premio económico. Dicho honor fue publicado en la misma revista con un artículo escrito por el Prof. Hans Fritz (Munich). Las técnicas aprendidas durante mi PhD son: biología molecular, expresión-purificación, y cristalización de proteínas, adquisición de datos de difracción de rayos X en los difractómetros presentes en el grupo del Prof. Huber así como en el sincrotrón DESY (Alemania). Estoy realizando mi postdoctorado en el grupo del Prof. Robert Fletterick en la University California San Francisco (UCSF) porque trabaja en receptores nucleares (NR). Con el Prof. Fletterick he podido hacer cristalografía high-throughput donde he obtenido y medido en el sincrotrón ALS (Advanced Light Sounce, Berkeley) centenares de cristales de AR en complejo con compuestos químicos o con coactivadores fisiológicos. He identificado los primeros compuestos químicos capaces de unirse y modular el receptor de andrigenos y el tiroideo así como su mecanismo de acción al haberlos visualizado en las estructuras 3D. He publicado diversos artículos como primera autora, tengo hechas 2 patentes en USA con mis resultados y estoy trabajando como consultora científica de la empresa internacional Gerson Lehrman Group Councils y para AGAUR (Agencia de Gestión de Investigación de la Generalidad de Cataluña). Mi trabajo de doctorado se financió con una beca de la Unión Europea, mi postdoctorado con las becas de la Fundación SPORE para Cáncer de Próstata (UCSF, USA) y la fundación privada Herbert-Boyer (USA), he recibido múltiple financiación del Instituto Nacional de Salud (NIH) y del departamento de Defensa (USA).

**PROGRAMA RAMON Y CAJAL
CONVOCATORIA 2007**

Nombre: Collado Rodríguez, Manuel

Referencia: RYC-2007-01395

Area: Biomedicina

Número de orden: 5 **Correo electrónico:** mcollado@cniio.es

Título:

MECANISMOS DE SUPRESIÓN TUMORAL: SENESCENCIA CELULAR

Resumen de la Memoria:

Desde el momento de su descripción original, la senescencia inducida por oncogenes fue propuesta como un mecanismo supresor de tumores. Sin embargo, su identificación in vivo y la demostración de su relevancia restringiendo la proliferación de células potencialmente tumorogénicas sólo se ha conseguido recientemente, demostración en la que el candidato participó. Es de destacar que las células senescentes se asocian con los estadios premalignos de la tumorigénesis, por lo que la detección de marcadores de senescencia y el entendimiento del proceso es una meta crucial en la batalla contra el cáncer. El candidato se propone ahondar en nuestro conocimiento de los mecanismos implicados en la respuesta de senescencia y dilucidar la relación entre senescencia y envejecimiento. Con este fin realizaremos screenings funcionales mediante estrategias de pérdida de función para seleccionar aquellos genes cuyo knockdown permita la proliferación, bien como evento genético único o en combinación con una de las dos lesiones genéticas más frecuentes en cáncer, la inactivación de las vías de p53 o p16INK4a/pRb. Con posterioridad, investigaremos la naturaleza irreversible de la parada proliferativa impuesta durante senescencia. Realizaremos una caracterización genómica no dirigida de las células senescentes mediante ChIP-on-CHIP para identificar aquellos genes activamente silenciados a través de la formación de novo de heterocromatina en sus promotores, el único mecanismo propuesto en la actualidad para explicar la represión estable que acontece durante senescencia. Finalmente, abordaremos la relación entre senescencia y envejecimiento. Nos beneficiaremos de modelos animales previamente generados en el laboratorio del Dr Manuel Serrano que portan copias supernumerarias de genes supresores de tumores y que presentan un periodo de vida alargado. Analizaremos la respuesta senescente de células y tejidos de estos animales cuando están sujetos a estímulos oncogénicos y durante el envejecimiento. Anticipamos que la resolución satisfactoria del proyecto propuesto nos aportará una información básica del proceso de senescencia que nos permitirá comprender los mecanismos de supresión tumoral y nos proveerá información para una potencial intervención terapéutica.

Resumen del Curriculum Vitae:

El solicitante es licenciado en Ciencias Biológicas en la especialidad de Bioquímica y Biología Molecular por la Universidad Autónoma de Madrid, en Junio de 1992. Me doctoré por la misma universidad tras realizar un periodo predoctoral en el laboratorio del Dr Mariano Esteban en el Centro Nacional de Biotecnología (CNB) de Madrid, en Noviembre de 1997, trabajando en la generación de vacunas recombinantes basadas en el virus vaccinia (VV) que expresan proteínas de fusión entre proteínas altamente antigénicas del VV y antígenos del virus de inmunodeficiencia adquirida, HIV. Realicé una estancia postdoctoral en el laboratorio del Dr Eric Lam en el Ludwig Institute for Cancer Research de Londres, trabajando sobre la inducción de senescencia celular por inhibición de la vía de PI3K mediada por p27Kip1, donde publiqué artículos en revistas como JBC. Tras dos años en Londres me desplazé a Nueva York, primero al laboratorio del Dr Wei Jiang en NYU Medical Center, donde trabajé en control del inicio de replicación y, posteriormente, al Memorial Sloan Kettering Cancer Center, para trabajar sobre la regulación de p27Kip1 por AKT en el laboratorio del Dr Andrew Koff. Tras dos años en Nueva York volví a España para incorporarme al laboratorio del Dr Manuel Serrano, primero en el CNB y luego en el Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO). Durante este tiempo (5 años y medio) he colaborado en diversos proyectos relacionados con supresión tumoral que han resultado en la publicación de varios artículos en revistas como Oncogene, EMBO Reports y Cancer Research. Otro aspecto en el que he estado involucrado ha sido el estudio de la relación entre virus y supresores de tumores, tema que ha resultado en la publicación de artículos en revistas como Oncogene y EMBO Journal. Sin embargo, el tema principal de mi investigación ha sido la senescencia celular, campo en el que he contribuido con publicaciones en revistas como Nature, Nature Reviews Cancer y Genes & Development. Poseo, por tanto, una experiencia postdoctoral de más de 9 años en centros de investigación de primera línea nacionales e internacionales y soy autor de 19 publicaciones científicas.

**PROGRAMA RAMON Y CAJAL
CONVOCATORIA 2007**

Nombre: Colino Gutierrez, Jesus

Referencia: RYC-2007-01423

Area: Biomedicina

Número de orden: 6 **Correo electrónico:** jcolino@usuhs.mil

Título:

Células dendríticas y sus exosomas en inmunidad frente a bacterias encapsuladas patógenas

Resumen de la Memoria:

Las infecciones invasivas por bacterias encapsuladas patógenas continúan siendo un grave problema sanitario en todo el mundo. *Streptococcus pneumoniae*, el modelo de bacteria Gram-positiva usado en este proyecto, causa la muerte de más de un millón de niños cada año. La célula dendrítica (DC) juega un papel clave conectando la inmunidad innata y adquirida, que es crítica para la protección frente al patógeno. Así, la inmunidad es mediada por respuestas inmunes humorales, especialmente IgGs específicas de polisacáridos (PS) bacterianos. Nuestro objetivo a largo plazo es esclarecer los mecanismos usados por la DC para la inducción coordinada de respuestas inmunes humorales primarias frente a bacterias encapsuladas, como base conceptual para el desarrollo de nuevas vacunas. Nosotros demostramos que la DC juega un papel activo, in vivo, en la inducción de respuestas primarias de anticuerpos específicos tanto para proteínas como PS pneumocócicos, críticamente dependientes de células-T CD4+. Sin embargo, los eventos celulares y mecanismos de presentación antigénica usados por las DC para reclutar células-B específicas de PS, son desconocidos. La hipótesis central del proyecto es que la DC activa y recluta células-B antígeno-específicas mediante el reciclado a la superficie de conjugados antigénicos bacterianos parcialmente procesados, en combinación con su liberación extracelular en exosomas de la DC. Demostraremos que este mecanismo tiene gran impacto en la inducción de respuestas IgG primarias anti-PS. Como resultado, proporcionaremos una base mecanística para entender: 1) el requerimiento de células-T para las respuestas IgG anti-PS 2) como la DC desgrana la diversidad antigénica contenida en una bacteria intacta 3) como de forma práctica reforzar la respuesta inmune frente a antígenos débilmente inmunogénicos. Los objetivos específicos son: 1. Determinar la estabilidad y tráfico antigénico de antígenos bacterianos en DC. 2. Determinar si hay transferencia antigénica entre DC y células-B anti-PS. 3. Determinar el potencial inmunogénico de los exosomas producidos por DC. Estos estudios serán los primeros en determinar los mecanismos utilizados por la DC para inducir inmunidad adquirida frente a una bacteria intacta y proporcionar datos relevantes para el desarrollo de vacunas anti-bacterianas.

Resumen del Curriculum Vitae:

Soy Doctor en Ciencias Biológicas (Inmunología), por la Universidad Complutense de Madrid. Actualmente desempeño labores como Research Assistant Professor en la Escuela de Medicina del Uniformed Services University of the Health Sciences (USUHS, Bethesda, Maryland 20814, USA). Mi e-mail y telefono de contacto son: jcolino@usuhs.mil, Tlf: 1-301-2959706. Realicé mi Tesis Doctoral sobre el estudio de la respuesta inmune al polisacárido capsular de *Neisseria meningitidis* grupo B, en el Dep. de Inmunología del Centro Nacional de Microbiología (CNMVIS, Instituto de Salud Carlos III). Posteriormente, trabajé durante un corto periodo en el Dep. Diagnóstico y Referencia de Retrovirus del CNMVIS, realizando básicamente labores rutinarias de diagnóstico, pero que me dieron tiempo para finalizar la redacción de mi tesis doctoral. A finales de 1998 me mudé a USA, para trabajar en el Departamento de Patología en USUHS, con un contrato Postdoctoral ofrecido por el Dr. Clifford Snapper (Professor en dicho Dept). Durante este periodo mis proyectos de investigación estuvieron dirigidos a esclarecer los mecanismos utilizados por la DC para coordinar la inducción de respuestas inmunes humorales frente a bacterias encapsuladas, utilizando a *Streptococcus pneumoniae* como modelo. En el año 2001 fui promovido a mi actual cargo de Research Assistant Professor en la Escuela de Medicina (USUHS). Mis proyectos de investigación siguen centrados en el estudio de la inmunobiología de las células dendríticas, ya que estas células presentadoras de antígeno actúan como punto de encuentro entre Inmunología celular y humoral, y conectan Inmunidad natural y adquirida. Últimamente he centrado gran parte de mi esfuerzo a estudiar el papel de los exosomas de DC como inmunoestimuladores, ya que creo podrían ser herramienta base para el desarrollo de nuevas vacunas frente a bacterias encapsuladas, así como de aplicación terapéutica en patologías no infecciosas. Soy autor de 15 artículos de investigación publicados en revistas de alto índice de impacto, 11 de ellas como primer autor y 5 como correspondiente autor. Mi artículo en el *Journal Experimental Medicine* (Colino J, Shen Y, Snapper CM (2002) *J. Exp. Med* 195:1-14), por ejemplo, ha sido citado en 46 ocasiones. He servido como revisor para la revista *Expert Opinion on Biological Therapy*, y asesor en un Grant RO1, cuyo principal investigador es el Dr André Nahmias (Emory University). Actuo como persona clave en un Grant R01 cuyo principal investigador es Clifford M. Snapper, y que ahora está en su 7 año de financiación ininterrumpida. Próximamente voy a someter un proyecto de investigación titulado *Dendritic cells and exosomes as carriers of processed bacterial pathogens* al NIAID (NIH, Bethesda, MD) como principal investigador. También colaboro en diversos proyectos de investigación con empresas de Biotecnología, principalmente *Biosynexus* (Gaithersburg, MD) y otras Instituciones como el ATCC. Esta colaboración está mediada por el Institute for Vaccine Research of USUHS. Nuestro proyecto más ambicioso en este sentido es el desarrollo de una vacuna frente a Dengue.

**PROGRAMA RAMON Y CAJAL
CONVOCATORIA 2007**

Nombre: Borrell Pages, Maria

Referencia: RYC-2007-01466

Area: Biomedicina

Número de orden: 7 **Correo electrónico:** MBORRELL@IR.VHEBRON.NET

Título:

Isquemia cerebral como desencadenante de la Enfermedad de Alzheimer

Resumen de la Memoria:

La relación entre las enfermedades neurovasculares y la enfermedad de Alzheimer (EA) presenta varios puntos de conexión de gran interés científico. Además de la mera asociación entre ambas entidades y el hecho de compartir factores de riesgo comunes, recientemente se ha sugerido la posibilidad de que tras un episodio de isquemia cerebral se puedan poner en marcha mecanismos que desencadenen la posterior aparición de depósitos de amiloide y enfermedad de Alzheimer. Nuestro objetivo es demostrar que la disfunción en la Unidad Neurovascular causada por procesos agudos o subagudos de isquemia cerebral puede producir alteraciones en los sistemas de excreción y transporte del beta-amiloide (RAGE y LRP) e iniciar una serie de cascadas patogénicas que darán como resultado el depósito de beta-amiloide en concentraciones críticas en el parénquima cerebral desencadenando enfermedad de Alzheimer. Para demostrar este objetivo desarrollaremos un proyecto clínico-experimental, que incluye en su metodología la determinación de receptores y formas solubles de LRP, RAGE y b-amiloide mediante técnicas de ELISA y Western Blott y detección de mRNA en sangre periférica y tejido cerebral de pacientes que han sufrido un ictus. Generar un modelo animal de isquemia transitoria en ratas para demostrar el depósito de amiloide asociado a up-regulation de RAGE y down-regulation de LRP y en animales transgénicos APP analizaremos si la isquemia adelanta la aparición de la enfermedad de Alzheimer. En este modelo y en modelos de cultivos celulares de los distintos componentes de la Unidad Neurovascular (astrocito, neurona, endotelio) testaremos distintos inhibidores de las vías que inducen apoptosis después de la unión de beta-amiloide a RAGE.

Resumen del Curriculum Vitae:

Maria Borrell-Pages 23/06/75, Madrid, Spain Tel: 00-34-669747197 mborrell@ir.vhebron.net Degrees awarded: Biological Sciences, 9/1998, University of Barcelona, Spain, Life Sciences Ph.D., 12/2002, Ph.D. in Molecular and Cellular Biology, University of Barcelona, Barcelona, Spain. Research experience: 1/1999-12/2002. Ph.D. student. Oncology Laboratory of the Vall d'Hebron Hospital, Barcelona, Spain. Title of the thesis: Role of the shedding of Transforming Growth Factor α in tumor formation and development (Supervisor: Dr. Joaquin Arribas). 1/2003-12/2005: Postdoctoral Position. Institut Curie Recherche/ Institut Curie, UMR146, Paris, France (Supervisor: Dr. Frederic Saudou). 1/2006-3/2006 Editor assistant at the EMBO Journal. 4/2006-Present: Postdoctoral Position / Institut de Recerca de la Vall d'Hebron, Barcelona, Spain. Publications: Maria Borrell-Pages, Juan Fernandez-Larrea, Aldo Borroto, Federico Rojo, Jose Baselga and Joaquin Arribas ζ The Carboxy-terminal Cysteine of the Tetraspanin L6 Antigen Is Required for its Interaction with SITAC, a Novel PDZ Protein. ζ Mol Biol Cell 11, 4217-4225 (2000). <http://www.molbiolcell.org/cgi/content/full/11/12/4217> Maria Borrell-Pages, Federico Rojo, Joan Albanell, Josep Baselga and Joaquin Arribas. ζ TACE is required for the activation of the EGFR by TGF- α in tumors. ζ EMBO J. 22 1114-1124 (2003). <http://emboj.oupjournals.org/cgi/content/full/22/5/1114> Aldo Borroto, Soraya Ruiz-Paz, Maria Teresa Villanueva de la Torre, Maria Borrell-Pages, Anna Merlos-Suarez, Atanasio Pandiella, Carl Blobel, Josep Baselga and Joaquin Arribas. ζ Impaired trafficking and activation of tumor necrosis factor- α -converting enzyme in cell mutants defective in protein ectodomain shedding. ζ J Biol Chem. 11; 278(28):25933-9 (2003) <http://www.jbc.org/cgi/content/full/278/28/25933> Laurent Gauthier*, Benedicte Charrin*, Maria Borrell-Pages, Jim Dompierre, Helene Rangone, Fabrice Cordelières, Jan De Mey, Marcy MacDonald, Volkmar Lessmann, Sandrine Humbert, Frederic Saudou ζ Huntingtin controls neurotrophic support and survival of neurons by enhancing BDNF vesicular transport along microtubules. ζ Cell 9; 118(1):127-38 (2004). [http://www.cell.com/content/article/abstract?uid=PIIS0092867404006191 * stands for equal first authors. Maria Borrell-Pagès, Josep M. Canals, Fabrice P. Cordelières, J. Alex Parker, José R. Pineda, Ghislaine Grange, Elzbieta A. Bryson, Martine Guillermier, Etienne Hirsch, Philippe Hantraye, Michael E. Cheetham, Christian Néri, Jordi Alberch, Emmanuel Brouillet, Frédéric Saudou, and Sandrine Humbert « Cystamine and cysteamine increase brain levels of BDNF in Huntington disease via HSP1b and transglutaminase ». J Clin Invest. 116\(5\): 1410-1424 \(2006\). <http://www.jci.org/cgi/content/full/116/5/1410> Maria Borrell-Pagès, Diana Zala, Sandrine Humbert and Frederic Saudou « Huntington's disease: from huntingtin function and dysfunction to therapeutic strategies ». Cell Mol Life Sci. 63\(22\):2642-60 \(2006\). <http://www.springerlink.com/content/b278345t857h58t1> Maria Borrell-Pagès, Joan Montaner. \$\zeta\$ Cerebral Ischemia and Alzheimer Disease: cause or coincidence? \$\zeta\$. Submitted to Stroke.](http://www.cell.com/content/article/abstract?uid=PIIS0092867404006191)

**PROGRAMA RAMON Y CAJAL
CONVOCATORIA 2007**

Nombre: GARCÍA ALONSO, ÁNGEL

Referencia: RYC-2007-01661

Area: Biomedicina

Número de orden: 8 **Correo electrónico:** agarcia@usc.es

Título:

Análisis del proteoma de vías de señalización intracelular en plaquetas sanguíneas: identificación de biomarcadores en enfermedades trombóticas y cardiovasculares

Resumen de la Memoria:

Las plaquetas son pequeñas células carentes de núcleo que circulan en la sangre participando en la formación de coágulos en lugares de daño vascular. Desde un punto de vista patológico, la activación plaquetaria está asociada con las enfermedades trombóticas y cardiovasculares, hoy reconocidas como la principal causa de muerte en el mundo occidental. Las proteínas celulares y del plasma que contribuyen a la formación de trombos en dichas enfermedades, tienen el potencial de influir en la estructura / función del coágulo y la respuesta del paciente a las terapias antitrombóticas. Un estudio detallado de dichas proteínas tendría el potencial de incrementar significativamente nuestro conocimiento sobre la enfermedad trombótica y su tratamiento a nivel molecular. La proteómica permite el análisis eficiente del conjunto total de proteínas, el proteoma, de una célula, tejido, fluido biológico u organismo en un momento dado, incluyendo las modificaciones post-traduccionales (fosforilaciones, etc), a menudo claves para la actividad biológica de las proteínas. Dado que las plaquetas carecen de núcleo, el estudio del proteoma es la mejor manera de abordar su bioquímica. El investigador solicitante es pionero en la investigación mediante proteómica de las principales vías de señalización responsables de la activación plaquetaria. Dichos estudios, llevados a cabo en individuos sanos, serán de gran utilidad para el abordaje más clínico que aquí se plantea. El principal objetivo de este proyecto es conseguir la identificación de proteínas que jueguen un papel biológico fundamental en la activación anormal de las plaquetas que tiene lugar en pacientes con síndrome coronario agudo (SCA). El SCA es una de las manifestaciones clínicas de la enfermedad cardiovascular y comprende tres tipos de afecciones: la angina de pecho inestable, el infarto agudo de miocardio y la muerte cardíaca súbita, las cuales se originan por la formación de trombos tras la ruptura de la placa aterosclerótica coronaria. Se comparará el proteoma de las plaquetas procedentes de individuos sanos y de pacientes con SCA, convenientemente agrupados desde un punto de vista clínico para que el estudio sea coherente. Se incluirá además un grupo intermedio consistente en pacientes con cardiopatía isquémica crónica estable. El estudio se llevará a cabo con plaquetas basales y activadas, y se centrará en las cascadas de señalización de receptores relevantes para la activación plaquetaria y que de alguna manera ya se han relacionado farmacológicamente con el SCA, como es el caso de GPVI (uno de los principales receptores de colágeno), o de GPIIb/IIIa (receptor de fibrinógeno). Además se llevará a cabo un estudio de las proteínas secretadas por las plaquetas de pacientes con SCA tras su activación, así como la posterior validación funcional de todas aquellas proteínas de interés identificadas. Los datos obtenidos se correlacionarán con la evolución clínica de los pacientes. De esa manera, se llevará a cabo una investigación en detalle de las plaquetas a nivel molecular con la esperanza de poder identificar nuevos biomarcadores que contribuyan a un mejor tratamiento/diagnóstico del SCA. Esta línea de investigación podría abarcar igualmente otras enfermedades trombóticas y cardiovasculares donde una función plaquetaria anormal juegue un papel fundamental desde un punto de vista patológico.

Resumen del Curriculum Vitae:

Tras obtener mi licenciatura en CC Químicas en 1992 por la Universidad de Santiago de Compostela (USC), mi interés por la investigación biomédica me llevó a realizar mi tesis doctoral en el Dpto. de Fisiología de la USC, bajo la dirección del Prof. Carlos Diéguez, participando en un proyecto que se centraba en el estudio de la regulación de la secreción de la hormona de crecimiento. Ello me permitió adquirir una formación multidisciplinar que abarcaba los campos de bioquímica, endocrinología y biología molecular. Tras finalizar mi tesis (calificada con sobresaliente cum laude) fui premiado con una beca post-doctoral de un año (Xunta de Galicia-USC) que me permitió seguir como investigador en el Dpto de Fisiología de la Facultad de Medicina de la USC. Mi formación multidisciplinar contribuyó a que en el año 2001, tras competir en una convocatoria pública, ganase un puesto como investigador postdoctoral en la Universidad de Oxford, para participar en un proyecto de colaboración entre los prestigiosos departamentos de Bioquímica y Farmacología. Desde entonces, he aplicado con éxito la proteómica a la investigación biomédica, y más concretamente a las plaquetas. El éxito de mis investigaciones en Oxford fue premiado por el Dep. de Bioquímica, y así a partir de 2003 fui IP de mi propio proyecto de investigación sobre plaquetas, financiado por el "Oxford Glycobiology Institute Endowment". Al mismo tiempo, fui nombrado Coordinador del Oxford Glycoproteomics Group, supervisando diversos proyectos de investigación biomédica, en los que aportaba planificación y seguimiento científico además de supervisar estudiantes de doctorado. Como consecuencia de mi investigación en Oxford he publicado 14 artículos y dos capítulos de libro, incluyendo revistas tan prestigiosas como Blood, Immunity, Proteomics, International Journal of Cancer, Molecular García et al. (2006), Proteomics 6, 5632-5343). Muchas de las proteínas identificadas en estos análisis, no se sabía que fuesen reguladas por trombina o colágeno, y en algunos casos ni siquiera se sabía que existiesen en plaquetas. Estos trabajos han sido ya considerados como referencia para futuros estudios sobre proteómica aplicada a la investigación en plaquetas (Weyrich and Zimmerman (2004) Blood 103:1979; Proteomics (2006) 6(19) comentario editorial). En total he publicado 18 artículos, 3 capítulos de libro y 34 comunicaciones a congreso y conferencias. Desde Diciembre de 2005 estoy trabajando como investigador Isidro Parga Pondal en la Universidad de Santiago de Compostela, donde sigo con mis investigaciones y acabo de solicitar al MEC un proyecto ligado a la proteómica aplicada a la investigación cardiovascular. Además soy investigador principal en un convenio de colaboración recientemente establecido entre las Universidades de Oxford y Santiago de Compostela para colaborar en el campo de la proteómica aplicada a la investigación biomédica.

PROGRAMA RAMON Y CAJAL CONVOCATORIA 2007

Nombre: **Hervas Stubbs, Sandra**

Referencia: RYC-2007-00928

Area: Biomedicina

Número de orden: 9 Correo electrónico: mshervas@unav.es

Título:

ESTRATEGIAS PARA ACTIVAR LINFOCITOS CD8+ Y MEJORAR EL TRAFICO DE CELULAS T EFECTORAS AL TEJIDO TUMORAL: PAPEL EN LA INMUNOTERAPIA ADOPTIVA DEL CANCER

Resumen de la Memoria:

Las estrategias de inmunoterapia adoptiva del cáncer usando linfocitos T CD8 específicos de tumor (CTL) han cosechado escasos resultados en humanos. Varias son las posibles causas del bajo rendimiento: (i) inadecuada activación de CTL transferidos, (ii) pobre infiltración de los tumores por linfocitos T (LT) efectores (iii) inhibición de los LT efectores infiltrados por T reguladoras (Treg). Para que la terapia celular del cáncer sea efectiva es esencial la expansión in vitro de CTL específicos de tumor. Para una eficiente programación de CTL es necesario que las señales de activación mediadas por el TCR sean acompañadas de señales mediadas por moléculas de coestimulo y por factores solubles (señal 3). La activación de CTL en ausencia de señal 3 permiten la proliferación de los CTL pero estos LT muestran una limitada supervivencia y no desarrollan plenas funciones efectoras. En el modelo del ratón, citoquinas como IL-12 e interferones-I son mediadores de la señal 3. Hasta la fecha poco se sabe del efecto de IFN-I sobre la población CD8 en humanos así como del papel que podría jugar esta citoquina en la programación in vitro de CTL para su uso en inmunoterapia adoptiva. Los tumores se caracterizan por un ambiente inflamatorio de tipo crónico donde la expresión de moléculas que permiten el tráfico de LT efectores está seriamente disminuida. Pensamos que el empleo de terapias intratumorales que permitan la inducción de un ambiente proinflamatorio en el tumor podría favorecer la infiltración del tumor por LT efectores y aumentar la eficacia de la inmunoterapia adoptiva. La depleción/inhibición de Treg del tumor podría ser también un método efectivo para cambiar el ambiente inflamatorio del tumor. De este modo no sólo se facilitaría el tráfico de LT efectores al tumor sino que también estos podrían escapar del ambiente supresor generado por las Treg. Objetivos: 1. Estudiar el efecto de IFN-I sobre CD8 humanos. LT CD8 humanos se aislarán a partir de PBL de donantes de sangre y serán estimulados con IFN-I solo o con bolas recubiertas de antiCD3/CD28. La activación de los LT se monitorizará estudiando la expresión de marcadores de activación y tropismo tisular, producción de IFN γ , granzima B y su capacidad lítica. Así mismo se analizará la expresión de genes mediante Microarray. El efecto de IFN-I se analizará en la población total y en las subpoblaciones de CD8 naive, efectores y memoria aislados mediante FACSorting en virtud de la expresión de CD27/CD45RA. 2. Ensayar estrategias para mejorar la infiltración tumoral por LT efectores. Se aislarán LT de ratones con TCR transgénico o WT portadores de tumor. Dichos LT serán activados ex vivo usando péptidos presentados por DC o por bolas recubiertas con moléculas MHC y B7 en presencia de IFN-I. LT plenamente activos serán transferidos a ratones con tumores sólidos establecidos. La infiltración de los tumores se analizará mediante citometría de flujo y seguimiento in vivo de LT por microPet. Las estrategias proinflamatorias que se estudiarán son inyección intratumoral de ligandos de TLR e IFN-I, adenovirus modificados para la expresión de citoquinas y quimiocinas proinflamatorias y diferentes poblaciones leucocitarias activadas. El efecto de la terapia intratumoral será analizado estudiando modificación del ambiente tumoral, infiltración y regresión del tumor. 3. Depleción/inhibición de Treg del tumor mediante inyección intratumoral de Ac (antiCD25/GITR/CTLA4/OX40)

Resumen del Curriculum Vitae:

La candidata realizó su Tesis Doctoral con el Dr. Borrás (Dpto. Med. Interna, Univ. de Navarra). Durante su Tesis disfruto de una beca del MEC y estudió estrategias para aumentar la inmunogenicidad de antígenos mediante la inmunización conjunta con péptidos sintéticos potenciadores de la respuesta T helper (Th). Esta estrategia fue utilizada para generar anticuerpos neutralizantes del HIV, mediante la inmunización con péptidos de gp120 del HIV y un péptido Th PADRE (Eur J Immunol, 1995, 25:877). Dicha estrategia fue también aplicada para aumentar la inmunogenicidad del antígeno de superficie del virus de la Hepatitis B (Vaccine, 1994, 12:867) y en el tratamiento de la Hepatitis crónica B. La aplicación de esta estrategia en modelos animales de Hepatitis crónica permitió romper el estado de anergia frente a antígenos virales, típico de los estadios crónicos, induciendo anticuerpos neutralizantes y un cambio de perfil en la respuesta Th anti-viral de Th2 a Th1/0 (J Hepatol, 1997, 27:726). Con objeto de importar el modelo animal de Hepatitis crónica (marmotas), la candidata realizó una estancia de ocho meses en el laboratorio del Dr. Roggendorf (Clínica Universitaria, Essen, Alemania). Tras su Tesis (Octubre de 1996) permaneció en el Dpto. de Med. Interna en calidad de Colaborador de Investigación y sus trabajos siguieron enfocados en la inmunoterapia de la Hepatitis crónica B (J Hepatol, 2001, 35:105) (J Virol, 2001, 75:9068). En Septiembre de 1999 es contratada por la Univ. Pública de Navarra (UPNA, Dpto. CC Salud) en calidad de Profesor Asociado y a continuación de Ayudante de Facultad. Durante este periodo se dedica principalmente a la labor docente como profesora de Bioquímica y establece colaboración con el Dr. Veramendi del centro mixto UPNA/CSIC con el que estudia el potencial de vacunas expresadas por transformación cloroplástica en plantas (Plant Biotechnol J, 2004, 2:141) (Virology, 2005, 342:266). Aprovechando la excedencia académica que le permite su contrato de Ayudante de Facultad, hace una estancia Posdoctoral en el laboratorio de la Dra. Leclerc (Instituto Pasteur, Paris). Durante esta estancia (Jul 2003-Dic 2005), el trabajo científico de la candidata está enfocado en: (i) desarrollo de una vacuna subunidad frente a M. tuberculosis basada en el Toxoide de B. pertussis portador del antígeno TB10.4 (Infect Immun, 2006, 74:3396), y (ii) estudio del efecto de IFN tipo I en el "crosspriming" y generación de CD8 memoria en ausencia de respuesta Th (J Immunol, 2007, 178:2361) (Blood 2007 Mar 5; [Epub ahead of print]). De su trabajo posdoctoral, aún queda un trabajo por publicar (TLR-dependent and -independent baculovirus sensing for type I IFN release and initiation of CD8 T cell responses), actualmente en revisión (J Immunol). Su larga experiencia en inmunología le permite participar en diversos trabajos de investigación durante esta estancia (J Immunol, 2005, 174:3432) (J Exp Med, 2005, 202:1691) (Mol Ther, 2006, 14:129) (J Immunol, 2007, 178:748). Desde Enero de 2006 trabaja como colaborador de Investigación en el laboratorio de Inmunoterapia Génica (Centro para la Investigación Méd. Aplicada) donde, junto al investigador principal, supervisa y controla la ejecución de alguna de las líneas de investigación vigentes, fruto de las cuales existen actualmente dos trabajos enviados a publicar, y ha emprendido nuevas líneas de investigación encaminadas a estudiar el efecto de IFN-I sobre linfocitos T CD8 humanos.

PROGRAMA RAMON Y CAJAL CONVOCATORIA 2007

Nombre: Guerra García, Susana

Referencia: RYC-2007-00133

Area: Biomedicina

Número de orden: 10 **Correo electrónico:** sguerra@cnb.uam.es

Título:

Estudio genómico y funcional de la interacción de vectores de poxvirus que expresan antígenos de VIH con células dendríticas humanas

Resumen de la Memoria:

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ha causado más de 20 millones de muertes desde su aparición en 1981 y se calcula que cada día se producen 14.000 nuevas infecciones. Con el objetivo máximo de conseguir una vacuna eficaz para combatir la pandemia de VIH se han de focalizar las medidas preventivas. Con esta finalidad, se han desarrollado nuevos inmunógenos y actualmente se están usando las cepas atenuadas MVA y NYVAC del virus vaccinia (VV), fuertes inductoras de respuesta inmune, en ensayos clínicos con pacientes (fase 1-2). En el laboratorio de Mariano Esteban (CNB-CSIC) se han generado vectores derivados de estas cepas que expresan 4 genes del VIH (Env-Gag-Pol-Nef) del subtipo B prevalente en Europa (MVA-B y NYVAC-B) y que están en grado GMP farmacéutico con el fin de usarlos como inmunógenos. Las células dendríticas (CDs) son fundamentales para el establecimiento de la respuesta inmune tras una infección. Recientemente, se ha demostrado que la infectividad de CDs derivadas de monocitos (CDDM) por MVA y NYVAC es baja pero suficiente para la expresión de proteínas virales y la producción de respuesta proinflamatoria (Guerra et al., 2007a). Debido a la gran importancia que tienen las CDDM para la inducción de respuestas inmunes protectoras es esencial estudiar el proceso de infección de CDDM de individuos sanos con los vectores que poseen los antígenos de VIH (MVA-B y NYVAC-B) (objetivo 1). Mediante microarrays se ha estudiado el perfil de expresión génica que presentan las CDDM en respuesta a la infección por MVA y NYVAC (vectores vacíos) (Guerra et al., 2007a). Por tanto, será muy interesante comparar estos resultados con los que se obtengan con las CDDM infectadas in vitro con los inmunógenos MVA-B y NYVAC-B (objetivo 2). Resultados preliminares nos indican que el patrón transcripcional en CDDM infectadas con los inmunógenos es distinto del obtenido tras la infección con los vectores vacíos. Los genes regulados tras la infección con los inmunógenos que intervienen en la respuesta inmune se podrían seleccionar para el desarrollo de un inmunochip. Este inmunochip será de gran utilidad para valorar la capacidad respondedora de individuos susceptibles de vacunación (objetivo 3). Por último, se realizarán estudios funcionales in vivo para determinar el papel de los genes regulados en la respuesta inmune (objetivo 4).

Resumen del Curriculum Vitae:

DATOS PERSONALES NOMBRE: Susana Guerra García DNI: 2889514R FORMACIÓN ACADÉMICA Licenciada en CC. Biológicas UAM (95) Doctora en CC. Biológicas. UAM. (00) ACTIVIDADES CIENTÍFICAS Becaria Colaboración CSIC 94-95 Becaria Predoctoral UAM 95-96 Becaria Predoctoral UAM 96-99 Contrato. Grupo A UAM 00-01 Postdoctoral CBM 01 Contrato Titulado Superior CSIC 01-07 PARTICIPACIÓN EN PROYECTOS Modulación de la respuesta inmune frente a antígenos del VIH, CICYT, 98-01, M. Esteban Increasing the potency of vaccinia MVA vaccines, UE, 02-06, M. Esteban European Vaccine Effort against HIV/AIDS UE, 02-06, M. Esteban Host immune activation optimised vaccinia virus vectors for vaccine development, UE, 06-09, M. Esteban PUBLICACIONES Guerra S., et al. 2001. Genome Replication and Postencapsidation functions Mapping to the Nonstructural Gene Restrict the host Range of murine Parvovirus in Human Cells. *J. Virol* (75): 11573-11582 García M-A., et al. 2002. Antiapoptotic and oncogenic properties of the dsRNA-Binding Protein of Vaccinia Virus, E3L. *Oncogene* (21): 8379-8387. Guerra S., et al. 2003. Cellular gene expression survey upon vaccinia virus infection of human HeLa cells. *J. Virol* (77): 6493-6506. Gherardi M.M., et al. 2003. Prime/Boost immunization schedules based on influenza and VV vectors MVA and WR potentiate cellular immune responses against HIV-env protein systemically and in the genito-rectal draining lymph nodes. *J. Virol* (77): 7048-7057. Guerra S., et al. 2003. Characteristic changes in host gene expression profiling after MVA infection of human HeLa cells using cDNA microarray technology. *J. Virol* (78): 5820-5834. Gallego-Gómez J.C., et al. 2003. Differences in virus-induced cell morphology and virus maturation between the WR and MVA strains of vaccinia virus. *J. Virol* (77): 10606-22. Gil J., et al. 2004. TRAF family proteins link PKR with NF- κ B activation. *MCB* (24): 4502-4512. Guerra S., et al. 2007. The phosphorylation stage of the NS-1 protein governs DNA replication and tropism of parvovirus MVM in human transformed cells. *J. Virol* (submitted) Guerra S., et al. 2005. Wiskott-Aldrich syndrome protein is needed for vaccinia virus pathogenesis. *J. Virol* (79): 2133-40. Guerra S., et al. 2006. Host response to the Attenuated Poxvirus vector NYVAC: upregulation of apoptotic genes and NF- κ B-responsive genes in infected HeLa cells. *J. Virol* (80): 985-998. Guerra S., et al. 2006. Human gene profiling in response to active protein Kinase PKR: involvement of the transcription factor ATF-3 in PKR-induced apoptosis. *J. Biol. Chem.* (27): 18734-18745. García M.A., et al. 2006. The Impact of Protein Kinase PKR in Cell Biology: from Antiviral to Antitumoral Action. *Microbiology and molecular Biology reviews*. M.M.B.R., 70 (4): 1032-60. Guerra S., et al. 2007. Distinct gene expression profiling after infection of immature human monocyte-derived dendritic cells by the attenuated poxvirus vectors MVA and NYVAC. *J. Virol* (accepted) Guerra S., et al. 2007. The dsRNA-Binding Protein of Vaccinia Virus E3L blocks the antiviral action of ISG15. *J. Biol. Chem.* (submitted). *Corresponding author TESIS DIRIGIDAS Ana Cáceres Núñez (en curso). ¿Papel del gen ISG15 inducido por los interferones en la infección con VV? UAM ESTANCIAS DKFZ, Heidelberg, '98, 3 meses Hospital Clinic, Barcelona, 04-07, 3 meses Cancer Research, Londres, 07, 6 meses

PROGRAMA RAMON Y CAJAL CONVOCATORIA 2007

Nombre: Bassaganya Riera, Josep

Referencia: RYC-2007-01908

Area: Biomedicina

Número de orden: 11 **Correo electrónico:** jrbassaganya@mac.com

Título:

Regulación Nutricional de Inflamación Crónica e Inmunidad

Resumen de la Memoria:

Los receptores activados por proliferadores peroxisomales o PPARs pertenecen a la superfamilia de los receptores nucleares activados por ligandos. Mi laboratorio y otros grupos han demostrado que PPAR gamma juega un papel fundamental en la regulación de la inflamación e inmunidad. La importancia de PPAR g en enfermedades inflamatorias intestinales se ve enfatizado por la supresión de la expresión del receptor en el colon de pacientes con Colitis Ulcerativa, mientras que en Enfermedad de Crohn (CD), el gen que codifica pparg ha sido identificado como un elemento de susceptibilidad dado que alelos infrecuentes de pparg aparecen en pacientes con CD. Demostré por primera vez la eficacia anti-inflamatoria del ácido linoleico conjugado (CLA) en un modelo de cerdo con colitis experimental y propuse que algunos de los efectos beneficiosos del CLA podrían ser mediados por PPAR g expresado en linfocitos T CD4+ o células epiteliales. Resultados recientes de mi laboratorio confirmaron la predicción de mi hipótesis dado que la ablación del gen de PPAR g en células inmunes y epiteliales abrogó los efectos anti-inflamatorios del CLA en el intestino. Mas recientemente hemos demostrado que la activación de PPAR g por metabolitos endógenos es necesaria para la función de linfocitos CD4+ reguladores (Treg) y la prevención de colitis en ratones. El objetivo a largo plazo de mi laboratorio es elucidar los mecanismos moleculares por los cuales nuevos productos fotoquímicos y ácidos grasos modulan respuestas inflamatorias e inmunes. Concretamente, propongo determinar si la expresión o función de PPAR g en el compartimiento de Tregs esta deteriorada en pacientes con CD. Además vamos a investigar si PPAR g en Treg incrementa la capacidad supresora de Treg a través de un mecanismo dependiente de contacto celular o de secreción de citoquinas. La mejor comprensión de las rutas metabólicas que controlan la función de las Treg llevará al desarrollo de nuevas terapias para enfermedades inflamatorias y autoinmunes.

Resumen del Curriculum Vitae:

Me licencié en Veterinaria por la Universidad Autónoma de Barcelona en el año 1997. Realicé mi tesis doctoral (Nutrición e Inmunología y subespecialización en Bioquímica y Biología Molecular) en Iowa State University, Ames, IA (EEUU) bajo la dirección del Dr. Dean R. Zimmerman. Durante el tiempo en que estuve en Iowa State, primero como estudiante predoctoral (1997-2000), y mas adelante como asociado postdoctoral (2000-2002), investigué las propiedades inmunomoduladoras del ácido linoleico conjugado (CLA). Específicamente investigué el papel del CLA como regulador de la capacidad de proliferación y la función citotóxica de los linfocitos T CD8alfa/beta y sus propiedades anti-inflamatorias. Durante mi estancia en Iowa State conseguí contratos de investigación por valor de 495,000 dólares y un premio de excelencia en investigación asociado por mis estudios sobre el CLA. En diciembre del 2002 conseguí una posición de Assistant Professor en el Departamento de Nutrición Humana en Virginia Tech y actualmente soy director del Laboratorio de Inmunología y Nutrición. Fruto de mi trabajo he publicado 22 abstracts, 23 artículos científicos (18 como autor correspondiente) de los cuales destacan Gastroenterology 127: 777-791, 2004, y J. Immunol 178: 2940-2949, 2007. Además he conseguido 4 patentes, he escrito un capitulo de libro, he sido invitado a dar 7 comunicaciones orales, he creado una empresa spin-off (Nutrition Therapeutics Inc) y he conseguido contratos de investigación como investigador principal por valor de 1 millón de dólares. En cuanto a mi trabajo de docencia, he impartido un curso de doctorado en ¿Aspectos Moleculares de Nutrición y Enfermedades Crónicas¿ así como otros cursos en los ámbitos de Inmunología y Nutrición. He dirigido 3 tesis doctorales y he sido miembro del tribunal de 13 tesis de master y doctorado. En el año 2005 la sociedad Americana para la Nutrición me otorgó el premio Bio-Serv en Nutrición experimental por mi trabajo utilizando modelos porcinos para investigación biomédica en nutrición. Con mi regreso a España pretendo seguir investigando los mecanismos moleculares por los que componentes nutricionales como los ácidos grasos polinsaturados regulan la inflamación e inmunidad, así como contribuir al campo de la Inmunología Nutricional, un área de conocimiento emergente que puede ayudar a mejorar diversas enfermedades crónicas como Enfermedad de Crohn, diabetes y obesidad.

**PROGRAMA RAMON Y CAJAL
CONVOCATORIA 2007**

Nombre: Matthiesen X, Rune

Referencia: RYC-2007-00868

Area: Biomedicina

Número de orden: 12 **Correo electrónico:** rmatthiesen@cicbiogune.es

Título:

New algorithms for searching MS data

Resumen de la Memoria:

Ultimamente, la espectrometría de masas se ha convertido en una técnica de análisis que se utiliza no solo en la investigación académica, si no también en la industria farmacéutica. Su excepcional sensibilidad y especificidad se han verificado en estudios sobre diferentes tipos de cáncer (próstata, ovario, mama y vejiga). Las enfermedades hepáticas es un campo donde la espectrometría de masas no se ha utilizado. Los datos a utilizar en este proyecto para la generación de una plataforma de espectrometría de masas proceden de experimentos realizados con muestras hepáticas del programa de enfermedades hepáticas que se lleva a cabo en CIC bioGUNE. A menudo, los biomarcadores asociados a enfermedad suelen estar presentes en el organismo en concentraciones bajas y es común en cualquier estudio, la dificultad de detectar estas proteínas mediante proteómica. Por ello es importante estudiar, localizar y explicar resultados de entre toda la información que se obtiene de la espectroscopia de masas. Actualmente los algoritmos de búsqueda anotan de forma automática alrededor de 30-35% de los espectros MS/MS. Esta propuesta contiene un proyecto de nuevos desarrollos, implementación y mejora de herramientas de análisis de datos para espectrometría de masas. A diferencia de algunas herramientas bioinformáticas usadas para la identificación de proteínas mediante espectrometría de masas y que están enfocadas fundamentalmente en la velocidad del algoritmo, en este proyecto nos enfocamos en identificar la mayor cantidad de resultados de entre los datos y mejorar la calidad del automatizado del análisis de los datos. La interpretación de los datos de espectrometría de masas procedentes de proteómica resulta ser un verdadero desafío en esta área. La complejidad de la tarea se debe a varios factores, entre los que se encuentran, entre otros, la existencia de alrededor de 200 posibles modificaciones, la diversidad de bases de datos en las que se puede hacer búsquedas, la diversidad de los experimentos a comparar y la carencia de formatos estándar en este campo. Habiendo identificado esta problemática, en este proyecto se intenta dar a algunos pasos para mejorar algunos de estos aspectos, desarrollando una plataforma integrada de análisis en proteómica.

Resumen del Curriculum Vitae:

R. Matthiesen has 15 recent peer reviewed articles and 9 book chapters on the research subject and is editor on the book: *¿Mass Spectrometry Data Analysis in Proteomics¿* from the publisher Humana Press. R. Matthiesen has recently been invited as editor on the book *¿Clinical omics: Methods, applications, and bioinformatics tools¿*. R. Matthiesen presented scientific results at 3 international conferences in 2006. In two occasions Matthiesen was invited speaker. R. Matthiesen was also invited to other research groups to give presentations. R. Matthiesen is reviewing manuscripts for *Bioinformatics*, *Proteomics*, and *Journal of mass spectrometry*.

**PROGRAMA RAMON Y CAJAL
CONVOCATORIA 2007**

Nombre: GARCÍA PEDRERO, JUANA MARÍA

Referencia: RYC-2007-00407

Area: Biomedicina

Número de orden: 13 **Correo electrónico:** garciajuana@uniovi.es

Título:

Alteraciones de canales potasio Kv durante el desarrollo y progresión de los carcinomas de cabeza y cuello. Implicaciones clínicas.

Resumen de la Memoria:

A pesar de los continuos avances en el tratamiento del cáncer, la supervivencia en pacientes afectados por carcinoma epidermoide de cabeza y cuello (HNSCC) sólo ha mejorado marginalmente en las últimas décadas. Es por tanto esencial la identificación de nuevos marcadores que permitan distinguir diferencias en el comportamiento de los tumores y aumenten el poder predictivo de los actuales marcadores clínicos e histopatológicos. La implicación de canales iónicos en procesos fisiopatológicos ha añadido una nueva e importante área de investigación, en la que se ha acuñado el término channelopathies para describir aquellas enfermedades asociadas a defectos funcionales en canales iónicos. Existen evidencias que sugieren que el cáncer es una patología asociada con disfunciones de canales iónicos. Los canales K⁺ regulan el crecimiento en varias líneas celulares tumorales y la expresión de canales Kv aparece alterada en múltiples tumores y líneas celulares derivadas. Con objeto de buscar alteraciones moleculares que puedan ser útiles como marcadores diagnóstico/pronóstico, determinaremos el papel de canales Kv en el desarrollo y progresión de HNSCC, analizando alteraciones de la expresión de canales Kv en lesiones premalignas y tumores invasivos frente a muestras de mucosa sana de los mismos pacientes y definiendo su posible utilidad diagnóstica como marcadores de célula tumoral. Utilizando modelos celulares investigaremos la contribución de canales Kv como reguladores de la proliferación e invasión celular en HNSCC. Esto se llevará a cabo utilizando dos aproximaciones experimentales diferentes, mediante: el uso de agentes bloqueantes que inactivan funcionalmente los canales Kv y la tecnología ARN de interferencia que permite anular selectivamente la expresión de un canal determinado. Los resultados derivados podrían ser de gran utilidad para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas en HNSCC. Como actualmente existen fármacos moduladores de la actividad de canales iónicos, la identificación de defectos en un canal iónico concreto en cáncer proporcionaría una estrategia terapéutica lista para ser aplicada. Los canales iónicos son moléculas de fácil acceso por su localización en la membrana plasmática de la célula, lo que les hace excelentes dianas para el diseño de fármacos.

Resumen del Curriculum Vitae:

La Dra. Juana María García Pedrero, Licenciada en Ciencias Químicas (Especialidad Bioquímica) por la Universidad de Valencia, realizó su tesis doctoral en el Dpto. de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad de Oviedo titulada: ¿Regulación de la actividad de los receptores de estrógenos en el cáncer de mama?, presentada el 27 de junio de 2000 (Sobresaliente Cum Laude). De este trabajo derivaron seis publicaciones: cinco artículos de investigación publicados en revistas dentro del 25% de mayor impacto de su área (García Rato A, García Pedrero JM et al. FASEB J. 1999; García Pedrero et al. Mol. Endocrinol. 2002; García Pedrero et al. Endocrinology 2003; del Río B*, García Pedrero JM* (*igual contribución) et al. J Biol Chem. 2004; Martínez-Campa et al. Breast Cancer Res Treat 2006) y un capítulo de libro. Durante esta etapa de formación participó como ponente en un curso organizado por el Colegio Oficial de Biólogos (Oviedo, 1997), realizó 17 contribuciones a congresos nacionales e internacionales y asistió a seis cursos de formación científica en el área de Oncología. En Septiembre de 2000 se incorporó como becaria posdoctoral al Instituto de Oncología del Principado de Asturias (IUOPA), Unidad de Oncología de Cabeza y Cuello. Participó en un proyecto encaminado a la detección de alteraciones en genes/proteínas de la vía PI3K/Akt en carcinomas epidermoides de cabeza y cuello (HNSCC) (García Pedrero et al. Int J Cancer 2005). Además la candidata fue responsable de la puesta en marcha y desarrollo de una nueva e independiente línea en el laboratorio para investigar el papel de anexinas en HNSCC. Esta línea de trabajo, aún en progreso y expansión, ha generado hasta el momento cuatro artículos de investigación (García Pedrero et al., Am J Pathol 2004, revista Nº1 en área de patología; Rodrigo Tapia JP, García Pedrero JM et al. Arch. Otolaryngol. Head and Neck Surg. 2004; Rodrigo Tapia JP, García Pedrero JM et al. Acta Otorrinolaringol Esp. 2004; Rodrigo Tapia JP, García Pedrero JM et al. Am J Rhinol 2005). Participó en seminarios y simposios del IUOPA y asistió a sesiones clínicas en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA). Su trabajo fue divulgado en congresos y reuniones científicas (16 contribuciones) e incluido en siete artículos de investigación publicados en revistas españolas de Otorrinolaringología. En Abril de 2003 se incorpora como Research Associate en el Imperial College (London, UK), estudiando diferentes mecanismos de regulación de la actividad de receptores de hormonas esteroides en cáncer. Los resultados obtenidos se recogen en tres artículos (Belandia B, Powell SM, García-Pedrero JM et al. Mol Cell Biol 2005; Kiskinis E, García-Pedrero JM et al. Breast Cancer Res Treat 2006; García-Pedrero et al. J Biol Chem 2006). Desde Septiembre de 2006 trabaja como investigadora contratada en la Unidad de Oncología de Cabeza y Cuello del IUOPA, donde colabora en el desarrollo y expansión de líneas de investigación existentes financiadas por el FIS y ha elaborado el plan de trabajo para iniciar una nueva línea para investigar la contribución de canales de potasio Kv en el desarrollo y progresión de tumores HNSCC (solicitada financiación FIS 2007 (PI070523). Además es responsable de la formación investigadora de dos doctorandos del Programa de Doctorado de Oncología que organiza el IUOPA en la Universidad de Oviedo.

**PROGRAMA RAMON Y CAJAL
CONVOCATORIA 2007**

Nombre: Espada Regalado, Jesus

Referencia: RYC-2007-00310

Area: Biomedicina

Número de orden: 14 **Correo electrónico:** jespada@cniio.es

Título:

Aplicaciones e implicaciones de células madre epidérmicas en cáncer y regeneración tisular.

Resumen de la Memoria:

Las células progenitoras (ζ stem ζ) se definen como una población auto renovable que puede diferenciarse para dar lugar uno o más tipos celulares. Existe un interés creciente en el uso de células progenitoras adultas en las terapias de reparación tisular basadas en células y en la utilización de estas células progenitoras como dianas terapéuticas en procesos como cáncer y envejecimiento. Para ser utilizados eficazmente en aplicaciones terapéuticas, los repositorios de células progenitoras deben ser fácilmente accesibles. En este sentido, la piel es el órgano más grande del cuerpo y trabajos recientes apuntan que no es sólo un amplio reservorio de células progenitoras epiteliales, sino también de células progenitoras mesenquimales, hematopoyéticas y neurales. Uno de los objetivos centrales de este proyecto es implementar métodos eficaces para el aislamiento rutinario de células progenitoras epidérmicas. Un aspecto muy importante en la biología de las células progenitoras es su estrecha relación con dos procesos antagónicos: cáncer y envejecimiento. Las células progenitoras comparten muchas características con las células tumorales, y mutaciones en una célula progenitora ζ fundadora ζ podrían estar en el origen de muchos tipos de cáncer (Solter. Nature Rev. Genet. 7: 319, 2006). Sin embargo, cada vez es más evidente que otros factores de carácter epigenético afectan a las células progenitoras y son igualmente importantes durante la carcinogénesis. Así, la generación de policlonalidad epigenética en las células progenitoras adultas mediada por genes ζ progenitores-tumorales ζ sería un fenómeno temprano durante la carcinogénesis y la heterogeneidad característica de las células tumorales se debería en parte a estas variaciones epigenéticas (Feinberg et al. Nature Rev. Genet. 7:21, 2005). De este modo, los modelos actuales proponen que las lesiones genéticas añadidas a la plasticidad epigenética son esenciales para la progresión tumoral. Por el contrario, datos recientes indican la importancia de la inactivación de células progenitoras durante el envejecimiento Solter. Nature Rev. Genet. 7: 319, 2006). El segundo objetivo central de este proyecto es identificar factores genéticos y epigenéticos implicados en el control de la proliferación y diferenciación de células progenitoras de piel en modelos murinos de cancer y envejecimiento que puedan ser potencialmente utilizados como dianas terapéuticas. Se propone realizar un análisis sistemático de diferentes componentes de las rutas de señalización Wnt/b-catenina, Notch/Shh, TGF β y endoglinina. Finalmente, dada su extendida aplicación en terapias contra el cáncer y el envejecimiento en piel, se analizará la capacidad que tiene la terapia fotodinámica para regular la actividad y función de las células progenitoras epidérmicas.

Resumen del Curriculum Vitae:

Realicé mi proyecto de Tesis Doctoral en el Instituto de Investigaciones Biomédicas, CSIC, Madrid, bajo la dirección de Amparo Cano. En este proyecto investigué rutas de señalización intracelular implicadas en el control de la adhesión celular mediada por cadherina E que estuvieran potencialmente implicadas en procesos de invasión y metástasis. En particular, establecí una conexión entre el oncogen H-ras y su efector PI3K en la modulación funcional de cadherina E y de la señalización mediada por b-catenina (Espada et al. J. Cell Biol. 1999; Espada et al. Exp. Cell Res. 2005). Una vez concluido el proyecto de Tesis, permanecí como postdoctoral en el IIB participando en un proyecto de investigación en colaboración con el grupo de Alberto Muñoz sobre el potencial antitumoral de la vitamina D a través de su modulación funcional de la cadherina E (Palmer et al. J. Cell Biol. 2001). Posteriormente, realicé una corta estancia postdoctoral en el Max Planck Institute for Cell Biology, Tuebingen, en el laboratorio de Claus Peling y me incorporé al Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas en el laboratorio de epigenética de Manel Esteller. En el CNIO desarrollé un proyecto principal sobre mecanismos epigenéticos implicados en el control de la arquitectura nuclear potencialmente implicados en cáncer, demostrando la importancia de las DNA metiltransferasas en el mantenimiento de una correcta ordenación intranuclear a través de la regulación de la metilación en grandes bloques de repeticiones genicas (Espada et al. J. Biol. Chem. 2004). Además participé activamente en la investigación de mecanismos y marcas epigenéticas implicados en procesos de progresión tumoral (Ballestar et al. EMBO J. 2003; Fraga et al. Cancer Res. 2004; Fraga et al. Nature Genet. 2005) y envejecimiento (Agrelo et al. J. Clin. Invest. 2005; Agrelo et al. PNAS 2006) y en el análisis del potencial antitumoral de drogas epigenéticas (Villar-Garea et al. Cancer Res. 2003). Posteriormente realicé una estancia postdoctoral en el MRC Human Genetics Unit, Edimburgo, en el laboratorio de Wendy Bickmore, donde desarrollé mi trabajo sobre el control epigenético de la arquitectura nuclear a gran escala, demostrando la importancia de la DNMT1 en el mantenimiento de la arquitectura nucleolar (Espada et al. Nucleic Acid Res. 2007). Al final de esta estancia, me incorporé al Instituto Universitario de Oncología del Principado de Asturias, dirigido por Carlos Lopez-Otin, donde me encargué de una investigación sobre el papel de las células progenitoras pluripotentes en procesos de envejecimiento. Los resultados de este trabajo se encuentran en segunda ronda de revisión en Science, donde probablemente serán publicados. En conjunto, he participado en más de treinta trabajos de diversa índole, lo que avala mi formación y demuestra mi capacidad para llevar a cabo el proyecto propuesto.

**PROGRAMA RAMON Y CAJAL
CONVOCATORIA 2007**

Nombre: Yuste Herranz, María Eloísa

Referencia: RYC-2007-00788

Area: Biomedicina

Número de orden: 15 **Correo electrónico:** eloisa_yuste@hms.harvard.edu

Título:

Optimización como inmunógeno de la proteína de la envuelta del virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1

Resumen de la Memoria:

La eficacia de la mayoría de las vacunas antivirales se ha atribuido a su capacidad de inducir la producción de anticuerpos neutralizantes. A pesar de los esfuerzos, todavía no se ha conseguido diseñar una vacuna que consiga estimular una amplia y potente respuesta de anticuerpos neutralizantes frente a aislados primarios del virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1). La identificación de ciertos anticuerpos con amplia actividad neutralizante aislados de individuos infectados demuestra que dicha respuesta es posible pero poco frecuente. Además, estudios de transferencia pasiva en macacos demuestran que estos anticuerpos monoclonales proporcionan protección frente al VIH-1. Desafortunadamente, todos los intentos desarrollados hasta ahora para diseñar inmunógenos que induzcan anticuerpos con especificidades similares, han fracasado. Mi propuesta como línea principal de investigación sería el desarrollo de un nuevo método para la optimización como inmunógeno de la proteína de la envuelta (Env) del VIH-1 teniendo en cuenta que la capacidad de un epítipo para inducir anticuerpos depende, en parte, de su exposición en el virión. Este método se basa en la selección de variantes con mayor afinidad por anticuerpos neutralizantes de amplio espectro. Para lograr este objetivo proponemos la creación, por mutación aleatoria, de una biblioteca de proteínas Env mutantes. Los genes env mutantes serán reinsertados en el DNA proviral y se utilizarán para generar virus por transfección transitoria. La afinidad de estos virus por anticuerpos neutralizantes específicos de amplio espectro se determinará en un ensayo de captura de viriones. Tras sucesivas rondas de mutagénesis y selección, se elegirán ciertos mutantes para su caracterización fenotípica. Se estudiará la estructura, capacidad replicativa y capacidad de neutralización con CD4 soluble y anticuerpos neutralizantes. Finalmente, se elegirán mutantes para comprobar su capacidad de inducir amplia respuesta neutralizante mediante inmunización de ratones con los correspondientes genes env sintéticos, así como con las correspondientes proteínas triméricas. El análisis de la respuesta inmune en ratones inmunizados permitirá determinar la capacidad antigénica de las glicoproteínas de la envuelta seleccionadas con una mayor afinidad por anticuerpos neutralizantes de amplio espectro.

Resumen del Curriculum Vitae:

1993. Licenciada en Ciencias Biológicas por la Universidad Complutense de Madrid. 1997. Doctorado en Ciencias Biológicas (Programa de Inmunología). Universidad Complutense de Madrid. 1990-1998. Funcionaria de Carrera en la escala de Auxiliar de Investigación en Laboratorio del Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad. 1998-2001. Becaria postdoctoral en el Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CSIC) con una beca de la Comunidad de Madrid. 2001-2005. Research fellow. N.E.P.R.C. Harvard Medical School (E.E.U.U.). 2005-Actualidad. Research fellow. N.E.P.R.C. Harvard Medical School (E.E.U.U.). PUBLICACIONES: Período de tesis doctoral: 4 publicaciones (2 de como primer autor): Sánchez-Palomino, S; Yuste, E; Richman, D.D; López-Galíndez, C. 1996. Antiviral Therapy 1 (4):225-236. Yuste, E; Sánchez-Palomino, S; Casado, C; Domingo, E; López-Galíndez, C. 1999. Journal of Virology 73 (4): 2745-2751. Yuste, E; Moya, A; López-Galíndez, C. 2002. Journal of General Virology 83(1): 103-106. Iglesias-Ussel, M.D; Casado, C; Yuste, E; Olivares, I; López-Galíndez, C. 2002. Journal of General Virology 83(1): 93-101. Estancia postdoctoral en el CBM: 2 artículos de investigación como primer autor y 2 artículos de revisión. Yuste, E; López-Galíndez, C; Domingo, E. 2000. Journal of Virology 74 (20):9546-9552. Yuste, E; Bordería, A.V; Domingo, E; López-Galíndez, C. 2005. Journal of Virology 79 (9): 5421-5427. Mas, A; Yuste, E; Menéndez-Arias, L; Domingo, E. Manual del SIDA 5ª Edición. Domingo, E; Mas, A; Yuste, E; Pariente, N; Sierra, S; Gutiérrez-Rivas, M; Menéndez-Arias, L. 2001. Prog. Drug Res. 57: 77-115. Estancia postdoctoral en la Universidad de Harvard: 6 artículos de investigación, 4 de ellos como primera autora. Yuste, E; Reeves, J.D; Doms, R.W; Desrosiers, R.C. 2004. Journal of Virology 78 (13): 66775-66785. Yuste, E; Johnson, W; Pavlakis, G.N; Desrosiers, R.C. 2005. Journal of Virology 79 (19): 12455-12463. Yuste, E; Sanford, H.B; Bixby, J; Zwick, M.B; Burton, D.R; Richman, D.D; Desrosiers, R.C; Johnson, W.E. 2006. Journal of Medical Primatology 35 (4-5): 282-283. Yuste, E; Sanford, H.B; Carmody, J; Bixby, J; Little, S; Zwick, M.B; Greenough, T; Burton, D.R; Richman, D.D; Desrosiers, R.C; Johnson, W.E. 2006. Journal of Virology 80 (60): 3030-3041. Beddows, S; Franti, M; Dey, A.K; Kirschner, M. Iyer, S.P; Fisch, D.C; Ketas, T; Yuste, E; Desrosiers, R.C; Klasse, P.J; Maddon, P.J; Olson, W.C; Moore, J.P. 2006. Virology (In press). Newman, R; Hall, L; Connole, M; Chen, G.L; Sato, S; Yuste, E; Diehl, W; Hunter, E; Kaur, A; Miller, G.M; Johnson, W.E. Proceedings of the National Academy of Science (USA). In press

**PROGRAMA RAMON Y CAJAL
CONVOCATORIA 2007**

Nombre: Casares Lagar, Noelia

Referencia: RYC-2007-00983

Area: Biomedicina

Número de orden: 16 **Correo electrónico:** ncasares@unav.es

Título:

Desarrollo de péptidos inhibidores de la acción de las células T reguladoras para el tratamiento de enfermedades tumorales y virales.

Resumen de la Memoria:

Los linfocitos T CD4+CD25+ reguladores (Treg) se han revelado como un subtipo de células T que juegan un papel esencial en el control del sistema inmunitario. Estas células constituyen el 5-10% de los linfocitos T CD4+ y expresan constitutivamente los marcadores CD25, CTLA-4, TGF-beta, Foxp3 y LAG-3. Su activación a través del receptor de la célula T (TCR) induce una función supresora muy eficaz sobre diferentes componentes del sistema inmunitario. Los Treg son esenciales para la protección frente a las enfermedades autoinmunes y en la prevención del rechazo a los trasplantes. Sin embargo, debido a que los tumores expresan autoantígenos, los Treg pueden ser capaces de inhibir la activación de respuestas inmunitarias frente al cáncer. Creemos que la modulación de la acción de las Treg puede ser esencial en el desarrollo de inmunoterapias frente a estas enfermedades. Por este motivo, en este proyecto proponemos el desarrollo de péptidos inhibidores de la actividad de las Treg. Nuestro grupo tiene una gran experiencia en el desarrollo de péptidos inhibidores de las interacciones ligando-receptor. Así, hemos desarrollado péptidos inhibidores de la citoquina TGF-beta que serán ensayados en su capacidad de inhibir las Treg in vitro e in vivo. Asimismo, proponemos el desarrollo de péptidos capaces de bloquear la scurfina o la proteína LAG-3. Primero, se identificarán los péptidos capaces de unirse a las proteínas recombinantes scurfina y LAG-3 en ensayos in vitro. Después, los péptidos con capacidad de unión serán ensayados en su capacidad de inhibir la función reguladora de las Treg in vitro. Los inhibidores identificados serán después probados in vivo en su capacidad de inhibir la acción de las Treg y por tanto, de permitir la inducción de respuestas antitumorales o antivirales en modelos murinos.

Resumen del Curriculum Vitae:

Mi experiencia en el campo de la investigación biomédica comenzó en el año 1994 en la Universidad de Navarra formando parte, como alumna interna, del Departamento Fisiología Animal de la Facultad de Biología. Tras mi licenciatura en Biología, realicé una segunda licenciatura en Bioquímica, en la misma universidad. En 1996, comencé mi tesis doctoral en el Departamento de Medicina Interna de la Universidad de Navarra, bajo la dirección de los Dres Lasarte y Borrás-Cuesta. Mi proyecto de tesis se basó en el uso de péptidos sintéticos para la inducción de respuestas antitumorales. Para la realización de la tesis conté con una beca predoctoral del Gobierno Vasco. En diciembre de 2001 realicé la defensa de mi Tesis Doctoral titulada: Vacunación contra un cáncer de colon murino utilizando péptidos inductores de respuestas T helper y T citotóxicas. Obtuve la máxima calificación (sobresaliente Cum laude) así como el Premio Extraordinario de Doctorado del curso académico 2001/2002. Los resultados de la tesis dieron lugar a dos publicaciones principales en: European Journal of Immunology y Journal of Immunology. En la etapa predoctoral, colaboré en diferentes proyectos del departamento, centrados en el estudio de los mecanismos inmunes del virus de la Hepatitis C. De estas colaboraciones han surgido diferentes publicaciones en: Hepatology, Journal of Immunology, Journal of Virology y Vaccine. Durante mi tesis, realice una estancia de tres meses en la Clínica Mayo (Rochester, Minesota) en el laboratorio del Dr Celis. El proyecto en que colaboré se basó en la búsqueda de epitopes del antígeno carcinoembriónico humano (CEA) para su posible uso en vacunación antitumoral. Los resultados de este estudio se publicaron en Clinical Cancer Research. Tras la obtención del título de doctor, continué nueve meses más en el mismo laboratorio de la Universidad de Navarra, como becaria postdoctoral. Este periodo me permitió acabar el estudio del papel de los linfocitos T reguladores en el modelo murino utilizado en la tesis. Los resultados se publicaron en Journal of Immunology en 2003 y han constituido la base para el desarrollo del proyecto que se detalla en esta solicitud. Comencé mi estancia post-doctoral en octubre de 2002, gracias a una beca del Gobierno Vasco, en el prestigioso laboratorio del Dr. Guido Kroemer (Institut Gustave Roussy, Francia) estudiando los mecanismos moleculares de la apoptosis y, en concreto, su implicación en la inducción de respuestas antitumorales. Los resultados de este proyecto fueron publicados en Journal of Experimental Medicine en 2005 y la continuación del mismo, del cual soy co-autora, ha sido recientemente publicada en Nature Medicine. El laboratorio del Dr Kroemer esta formado por un equipo multidisciplinar, que permite la estrecha colaboración de todos los miembros del equipo, así como con diferentes grupos del hospital. De estas colaboraciones han surgido varios artículos publicados en: Advances in Immunology, Cancer Research, Molecular Cell Biology, EMBO y Nature Medicine. Tras mi estancia post-doctoral, me incorporé al Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA) en Pamplona, de nuevo bajo la dirección del Dr Lasarte. Mi proyecto actual se detalla en esta solicitud y se centra en la inhibición, mediante péptidos, de las células T reguladoras. En este tiempo en el centro he colaborado en un trabajo sobre la acción de las Treg en la hepatitis C (J Virology, 2007).