

**PROGRAMA RAMON Y CAJAL  
CONVOCATORIA 2007**

**Nombre:** Gil Lamaignere, Cristina

**Referencia:** RYC-2007-01240

**Area:** Medicina Clínica y Epidemiología

**Número de orden:** 1 **Correo electrónico:** crisgil@scripps.edu

**Título:**

Factores genéticos que participan en la adquisición de resistencia a agentes antifúngicos

**Resumen de la Memoria:**

Durante los 14 últimos meses, en el laboratorio del Dr. Romesberg, he desarrollado un método para estudiar la adquisición adaptativa de resistencia a 5-fluorocitosina (5FC) en *S. cerevisiae*. Este agente es usado en combinación con otros antifúngicos debido a la frecuente aparición de cepas resistentes en pacientes. Al incubar las células con concentraciones terapéuticas de 5FC, el 40% entran en un estado quiescente y con el tiempo mutan, adquiriendo resistencia genética al antifúngico. Un proceso similar, llamado mutagénesis en fase estacionaria o mutagénesis adaptativa, se ha descrito para la carencia de aminoácidos esenciales. Al incubar las levaduras en ausencia de un aminoácido esencial, las células aumentan su tasa de mutación. De este modo, adquieren mutaciones que les confieren la capacidad de proliferar en ausencia de dicho aminoácido (ver, por ejemplo, Heidenreich 2006 Mutat Res:593). Como resultado del estudio realizado he hallado varios genes - implicados en reparación de ADN y en control de ciclo celular- cuya delección da lugar a un aumento en la tasa de mutación. Así pues, un número mayor de células en estas cepas delecionadas adquieren resistencia a 5FC, lo que indica que la actividad de estos genes inhibe la adquisición de resistencia. Además, 3 de los genes estudiados son necesarios para entrar en quiescencia, puesto que su delección da lugar a una muerte rápida (24 horas) del 99% de las células, en lugar de entrar en quiescencia. Estos genes constituyen, pues, dianas farmacológicas potenciales. A lo largo del presente proyecto voy a desarrollar un método de exploración de alto rendimiento (high throughput screen) para buscar, en una librería de delección de *S. cerevisiae*, qué genes son responsables de la adquisición de resistencia mediante mutación adaptativa. La identificación de dichos genes es fundamental para desarrollar fármacos que inhiban la adquisición de resistencia mediante mutagénesis. También estudiaré la adquisición de resistencia mediante mutagénesis adaptativa en levaduras clínicamente relevantes (*Candida* spp., *Cryptococcus* spp.) frente a antifúngicos clínicamente más relevantes, como azoles y candinas. A continuación evaluaré la relevancia de los genes encontrados en *S. cerevisiae* delecionando los homólogos en estas levaduras infecciosas. Por fin, validaré los resultados in-vivo mediante modelos murinos de micosis, ya sea usando el animalario de la institución que me reciba o en colaboración con el Dr. Roilides, en la Univ. Aristotle de Thessaloniki.

**Resumen del Curriculum Vitae:**

NOMBRE: Cristina Gil Lamaignere. FECHA DE NACIMIENTO: 21-09-1970. Licenciada en Bioquímica y Biología Molecular en la Univ. Autónoma de Madrid (UAM) en Septiembre de 1997. Desde Septiembre de 1997 hasta Noviembre de 1998 trabajé como estudiante en prácticas en el laboratorio del Dr. Silva, en el C.I.B. (CSIC), estudiando la regulación de la proteína de membrana FAS en células dependientes de IL-3 en respuesta a radiación ionizante. La regulación resultó ser tanto a nivel de proteína (FACS) como a nivel de mRNA. Transferí la técnica de Northern Blot desde el laboratorio del Dr. Garcia-Sanz (CNB, CSIC). Desde Diciembre de 1998 hasta Diciembre de 2001 trabajé en el laboratorio del Dr. Roilides en la universidad de Thessaloniki, Grecia, con una beca TMR de la Unión Europea. Aquí estudié la actividad de los fagocitos (neutrófilos, monocitos y macrófagos) frente a hongos filamentosos invasivos oportunistas. También investigué los efectos que citoquinas y agentes antifúngicos tienen sobre la actividad antifúngica de dichas células, datos que son necesarios para mejorar el tratamiento de las infecciones causadas por dichos hongos. Fue por ello que obtuve el primer premio internacional para jóvenes investigadores de micología de Merck, por la "excelencia en la investigación dirigida al tratamiento de infecciones fúngicas en pacientes inmunodeprimidos" anunciado en el 11o ICSH en Halifax, Canadá. Los resultados de este laboratorio fueron los utilizados en mi tesis doctoral que leí en marzo de 2002 en la UAM, con la calificación de Sobresaliente "cum laude". Desde marzo de 2002 hasta mayo de 2004 trabajé en el laboratorio del Dr. Muller, primero en la universidad de Wuerzburg y luego en la universidad de Heidelberg, Alemania. Allí estudié los factores de virulencia de *Candida* y la respuesta inmune contra este hongo. Estudié la secreción de factores de virulencia de *Candida albicans* en pacientes de fibrosis cística, evaluando mediante RT-PCR la transcripción de SAPs en RNA de esputo de pacientes. Estudié el efecto in vitro de varios agentes antifúngicos, solos o combinados, frente a especies de *Candida*, *Cryptococcus* y *Aspergillus*. También desarrollé un modelo de biofilms en catéteres y escribí el proyecto "Effects of Micafungin (FK463) on *Candida* biofilms and pathogenicity factors", que nos fue concedido por Fujisawa Ltd. Finalmente, colaboré con el Dr. Munder (Dpto. Oncología, Universidad Heidelberg) en la caracterización de la actividad antifúngica de la Arginasa I de los fagocitos. Desde julio de 2004 hasta febrero de 2006 trabajé en el laboratorio del Dr. Beutler, en el Scripps Research Institute (TSRI, La Jolla, CA) con una beca MECD/Fulbright. Desarrollé y utilicé métodos de exploración de alto rendimiento para identificar genes de ratón necesarios para la transducción de señales de NOD, TLR y Lethal Toxin de antrax. Desarrollé además un método que me permitió el cuidado y expansión de 35 familias de ratones mutantes mediante el uso de una base de datos. Desde marzo de 2006 hasta ahora, en el laboratorio del Dr. Romesberg (TSRI), estoy estudiando los genes de *S. cerevisiae* implicados en la mutagénesis, espontánea, frente a daños en el ADN, o adaptativa frente a un agente antifúngico de uso clínico, 5-fluorocitosina (5FC). He publicado 24 artículos, 13 como primera autora, y un capítulo de un libro. Dos artículos más están en tramitación. He presentado 17 posters y 8 presentaciones orales en congresos internacionales, dos de ellas como invitada.

## PROGRAMA RAMON Y CAJAL CONVOCATORIA 2007

**Nombre:** FERNANDEZ CABRERA, MARIANA

**Referencia:** RYC-2007-00951

**Area:** Medicina Clínica y Epidemiología

**Número de orden:** 2      **Correo electrónico:** marieta@ugr.es

**Título:**

Desarrollo, estandarización, uso y aplicación de biomarcadores de exposición y efecto en estudios epidemiológicos

**Resumen de la Memoria:**

Etapa Predoctoral EEUU (1993-1996). Estudio de los mecanismos de acción de las hormonas sexuales en cáncer de mama/próstata. Desarrollo de tests de hormono-dependencia con cultivo celulares. Desarrollo de tests de medida de la actividad estrogénica: E-Screen. Demostración de la actividad estrogénica de compuestos químicos medioambientales. Etapa Predoctoral Universidad de Granada (1996-2001). Aplicación de biomarcadores de exposición/efecto en estudios epidemiológicos casos-contrroles en cáncer de mama. Determinación de la carga estrogénica total efectiva-TEXB. Preparación, extracción y cromatografía de muestras humanas (HPLC-GC(EDC)-GC-MS). Identificación y cuantificación de patrones de exposición a COPs en sangre y tejido adiposo e identificación de factores de riesgo en cáncer de mama. Realización del Programa de doctorado en Nutrición y Bromatología y defensa de Tesis Doctoral (27/04/2001). Etapa postdoctoral Universidad de Granada (2001-2003). Aplicación de biomarcadores en estudios epidemiológicos en salud reproductiva masculina, mediante proyectos subvencionados por la UE. Estancias de perfeccionamiento en Copenhague, DK. Base de datos de incidencia de criptorquidismo e hipospadias en recién nacidos. Comparación de la calidad seminal en jóvenes de distintos países. Medida de TEXB e identificación/cuantificación de pesticidas organoclorados en muestras de placenta, cordón umbilical y suero. Medidas de efecto de la exposición a mezclas y bajas dosis de disruptores endocrinos. Etapa postdoctoral. Hospital Clínico San Cecilio. Servicio Andaluz de Salud (2003-2007). Contrato con cargo a la Red de Grupos de investigación cooperativa Infancia y Medioambiente (INMA). Inclusión en la red de excelencia de la UE (NoE) CASCADE. Investigadora principal del proyecto: ¿Evaluación de la Exposición a Xenoestrogenos en Población Infantil de la provincia de Granada, e identificación de factores asociados a la exposición, Junta de Andalucía-SAS-202/04¿. Estancia en EEUU (2005): Estudios de carcinogénesis química inducida en animales de experimentación. Estancias cortas en Londres, Copenhague y Estocolmo. Descripción de la exposición individual a contaminantes ambientales y la dosis interna de químicos durante el embarazo, al nacimiento y durante la infancia en la cohorte de recién nacidos. Identificación de marcadores biológicos para evaluar el impacto de exposiciones a diferentes contaminantes en el crecimiento, desarrollo y salud de los niños. Diseño, redacción de protocolos de trabajo, gestión y administración de proyecto de investigación. Supervisión de trabajos de investigación y de los resultados obtenidos. Creación de bases de datos. Organización y liderazgo de sesiones de trabajo y progreso de proyectos. Redacción de publicaciones científicas. Dirección de tesis doctorales y colaboración en la formación de PhD. Colaboración europea en la evaluación del riesgo de compuestos químicos. Incorporación al Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBER) de Epidemiología y Salud Pública del ISCIII (2007). Continuación del proyecto INMA Otros méritos: Diploma en Epidemiología e Investigación Clínica-Escuela Andaluza de Salud Pública; Supervisor de Instalaciones Radioactivas (Consejo Seguridad Nuclear). Acreditación positiva de ANECA como Profesor Contratado Doctor por el Area de Ciencias de la Salud (2007). La candidata acumula un total de 939 citas, un índice de impacto acumulado de 54,842 y mas de 30 trabajos internacionales publicados.

**Resumen del Curriculum Vitae:**

Licenciatura en Químicas (Universidad Granada, 1993). Etapa predoctoral en España (1993): Trabajo en I+D de la empresa UNIASA. Etapa predoctoral en EEUU (1993-1996): Incorporación al grupo de investigación de los Profs. Sonnenschein y Soto (Tufts University, Boston) para el estudio de los mecanismos de acción de las hormonas sexuales en cáncer de mama/próstata. Formación en un sistema moderno y competitivo y establecimiento de vínculos de trabajo y relación profesional (Prof Soto es co-directora de mi Tesis Doctoral). Los artículos científicos de esta etapa acumulan 868 citas. Etapa pre-postdoctoral Universidad de Granada (1996-2003): Incorporación al Dpto de Radiología (Prof V. Pedraza) para desarrollar biomarcadores de exposición/efecto en estudios epidemiológicos. Programa de doctorado y tesis doctoral (2001). Trabajo postdoctoral centrado en la aplicación de biomarcadores en estudios epidemiológicos (UE: Environmental Reproductive Health, QLK-CT-1999-01422/Prof. N. Skakkebaek y EDEN, QLK4-CT-2002-00603/Prof A. Kortenkamp). Estancias de perfeccionamiento en Londres y Copenhague. Etapa senior (2003-2006): Incorporación a la unidad apoyo investigación de la Fundación Hospital Clínico/Consejería de Salud de la Junta de Andalucía, e investigador responsable del proyecto: Evaluación de la exposición a xenoestrogenos en población infantil de la provincia de granada, e identificación de factores asociados a la exposición, SAS-202/04. Destacan en este periodo i) contratación con cargo a red de grupos de investigación cooperativa infancia y medioambiente (G03/176-ISCIII), que estableció en mi hospital uno de sus nodos; ii) inclusión de mi grupo en la red de excelencia (NoE) CASCADE (Chemicals as contaminants in the food chain risk assessment) 6<sup>o</sup>PM-UE, iii) inclusión de mi grupo en el CIBER de epidemiología y salud pública (2006). Labor docente: Ligada a los departamentos universitarios donde desarrollé la actividad investigadora: Biología Celular-Tufts University, Radiología-UGR, Environmental Medicine-Instituto Karolinska. En el Dpto de Radiología (UGR) participación centrada en Diplomatura Nutrición y Dietética, y Licenciaturas Medioambiente y Medicina y en el Programa de Doctorado Avances en Radiología y Medicina Física. He tutorizado alumnos del programa que realizaron la tesis doctoral bajo mi dirección. El Programa de Doctorado con mención de calidad se ha transformado en Postgrado en Ciencias Radiológicas (Master UGR) siendo uno de los programas clínicos que cuenta con mayor interés para la formación de expertos en cáncer. Participación como docente en cursos de evaluación del riesgo, actividades NoE CASCADE (KI, suecia) y Comisión de Docencia del Hospital Clínico. Otros méritos: 1. Diplomado en Epidemiología e Investigación Clínica (Escuela Andaluza de Salud Pública-12/03/2004); 2. Supervisor de Instalaciones Radioactivas (Consejo Seguridad Nuclear, 2002). 3. Acreditación positiva de la ANECA como Profesor Contratado Doctor por el Area de Ciencias de la Salud en Enero 2007. La candidata acumula un total 939 citas (índice de impacto acumulado 54,842) y mas de 30 trabajos internacionales publicados