



MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACIÓN

**SUBPROGRAMA RAMON Y CAJAL
CONVOCATORIA 2008**

Nombre: SCHOBER, MARKUS

Referencia: RYC-2008-03744

Area: Biología Molecular, Celular y Genética

Número de orden: 1 **Correo electrónico:** schobem@rockefeller.edu

Título:

Function of TGF-beta Receptor, RAS and Integrin Signaling in the Development of Squamous Cell Carcinoma in the Skin Epithelium

Resumen de la Memoria:

My interest lies in understanding how pro- and anti proliferative signals balance one another during normal development and how their imbalance results in disease such as metastatic cancer. Focal adhesion kinase (FAK), a non receptor tyrosine kinase which associates with integrin mediated cell matrix adhesions, functions as an important transducer and integrator of integrin and receptor tyrosine kinase (RTK) signaling. Consistent with the function of integrins and RTKs in tumorigenesis, Fak expression is elevated in many tumors, including squamous cell carcinomas (SCCs) of the skin, and phospho-proteomic profiling of tumor cell lines identified FAK as the most commonly hyper-activated non receptor tyrosine kinase. My research revealed that FAK is hyper-activated in TGFβ receptor II (TβRII) mutant epidermal keratinocytes, which frequently develop into invasive SCCs. TβRII deficient keratinocytes are invasive and highly motile when compared to their WT counterparts and inhibition of FAK by a small molecule inhibitor reduces KO cell motility. I also generated conditional FAK KO mice and found that epidermal FAK, in contrast to integrins, is largely dispensable for skin development, but critical for cell migration, as well as the initiation and progression of tumors in a chemical tumorigenesis model. I have generated mice which are mutant for FAK, TβRII or both genes simultaneously in order to address 3 fundamental questions: (1) Is FAK function required for the development of Squamous Cell Carcinoma (SCC) in TβRII deficient skin and if so, (2) how does FAK become hyper-activated, and (3) how does hyper-active FAK promote tumorigenesis? A combinatorial approach which compares transcriptional and phospho-proteomic signatures of specific keratinocyte populations isolated from these mice will reveal a limited and therefore experimentally testable set of molecular pathways and target genes which control tumorigenesis in our model.

Resumen del Curriculum Vitae:

My diploma thesis has been done in the laboratory of Dr. Juergen Knoblich at the IMP Vienna on asymmetric cell division of Drosophila neuroblasts. Supported by a fellowship from the Boehringer Ingelheim Fonds I conducted my graduate studies in the Laboratory of Dr. Norbert Perrimon at Harvard Medical School in Boston, where I studied processes regulating epithelial morphogenesis, cell polarity and invasive cell migration in Drosophila. I obtained my PhD from the University of Vienna in 2003. Afterwards, I joined the laboratory of Dr. Elaine Fuchs at Rockefeller University for my post doctoral training, where I study how cell signaling regulates tissue homeostasis and cytoskeletal dynamics in invasive cell migration. My post-doctoral training was supported by the Jane Coffin Childs Memorial Funds for Medical Research. My work has been published in prestigious journals: Schober, M., Schaefer, M., Knoblich, J.A. (1999). Nature 402, 548-551. Schober, M., Perrimon, N. (2002). Unconventional ways to travel. Nature Cell Biology 4, E211-E212. Hrdlicka, L., Gibson, M., Kiger, A., Micchelli, C., Schober, M., Schoeck, F., Perrimon, N. (2002). Genesis 34, 51-57. Bilder, D.*, Schober, M.*, Perrimon, N. (2003). Nature Cell Biology 5, 53-58. * equal contribution Schober, M., Rebay, I. and Perrimon, N. (2005). Development 132, 3493-504. Schober, M., et al. (2006). J Cell Biol. 176:667-80. Guasch, G., Schober, M., et al. (2007). Cancer Cell 12 (4).



Nombre: VALÉS GÓMEZ, MARIA DEL MAR

Referencia: RYC-2008-02206

Area: Biología Molecular, Celular y Genética

Número de orden: 2 Correo electrónico: mv231@mole.bio.cam.ac.uk

Título:

Caracterización bioquímica de los ligandos del receptor activador NKG2D. Implicaciones funcionales.

Resumen de la Memoria:

Antecedentes Los ligandos del receptor activador NKG2D no se expresan de manera constitutiva en las células, sino que se observan en células tumorales y tras estrés celular. Desenmascarar los mecanismos que regulan la presencia de estas moléculas en la superficie celular y en el medio que les rodea, será de crucial importancia para controlar enfermedades como el cáncer y la autoinmunidad. El objetivo principal de la investigación propuesta consiste en analizar el tráfico intracelular de los ligandos de NKG2D (NKG2D-L), así como explorar los mecanismos que resultan en expresión en superficie y liberación al medio de estas moléculas. Datos preliminares • En microscopía confocal y citometría de flujo, MICB tiene una vida media en la membrana plasmática muy corta debido a dos factores: internalización y liberación al medio extracelular (ms enviado). • Experimentos de fraccionamiento de lisados en gradientes de sacarosa demuestran la distribución de MICB en microdominios de la membrana plasmática ricos en colesterol y esfingolípidos, a través de su palmitoilación (en preparación). • MICA/B y los ULBPs forman multímeros a través de puentes disulfuro. • La liberación al medio de MICB está mediada por metaloproteasas. Hemos identificado una enzima implicada y observado que la cantidad de proteína liberada varía dependiendo de factores celulares y alélicos (enviado). Plan de trabajo 1. Caracterización bioquímica de los NKG2D-L: estudio comparativo de los NKG2D-L, MIC y ULBPs, y su impacto en el reconocimiento por parte de las células efectoras. Al tratarse de dos familias de proteínas con características distintas (transmembrana; anclaje GPI), será de gran interés estudiar si, a pesar de sus diferencias a nivel bioquímico, se regulan con mecanismos similares o, por el contrario, poseen mecanismos individuales para los diferentes miembros de la familia. Esto nos puede ayudar a comprender por qué hay tantos ligandos para un solo receptor. Se realizarán ensayos en diferentes modelos celulares, en situaciones fisiológicas y de estrés. 2. Estudio comparativo de la asociación con microdominios de la membrana de MIC y ULBPs, en situaciones de estrés, y su influencia en el reconocimiento por parte de la célula efectora (susceptibilidad a lisis por células NK mediada por NKG2D). 3. Caracterización de las asociaciones macromoleculares en las que participan MIC y ULBPs: multimerización de NKG2D-L y asociación con chaperonas de retículo endoplasmático encargadas del correcto plegamiento de proteínas. Se prepararán mutantes para estudiar la base molecular de estas asociaciones. 4. Estudiar los mecanismos de liberación de NKG2D-L al medio y su papel en la función. Se caracterizarán los NKG2D-L solubles en SDS-PAGE. Los experimentos propuestos abordan el estudio de la función de moléculas del sistema inmune utilizando técnicas "clásicas" desde un punto de vista novedoso: se pretende identificar mecanismos de tráfico celular que repercuten de manera directa en la expresión en superficie de moléculas activadoras del sistema inmune y, por tanto, en la propia supervivencia. Así, la célula diana puede evitar o acelerar su destrucción por parte de la célula efectora. La manipulación de esos mecanismos puede resultar en nuevas aplicaciones terapéuticas. Por otro lado, el estudio de los ULBPs aportará sobre el papel del anclaje GPI en el sistema inmune.

Resumen del Curriculum Vitae:

I. TITULACIÓN 1998-Doctora en Ciencias Biológicas, UAM. Director: Prof. J. Strominger, Harvard University. Premio extraordinario de Doctorado en Ciencias Biológicas, UAM. 1989-Licenciatura en Ciencias Biológicas, Bioquímica y Biología Molecular, UAM. II. ACTIVIDAD CIENTÍFICA University of Cambridge, Department of Pathology 2006-Senior Research Associate (Investigador Principal en proyectos) 1999-2005 Investigador postdoctoral Harvard University, Dept. Biología Molecular y Celular 1998-1999 Investigador postdoctoral 1995-1998 Estudiante de doctorado 1994-1995 Técnico de Biología Molecular Universidad Complutense de Madrid, Dept. de Biología Celular 1988-89 Asistente voluntaria III. FINANCIACIÓN OBTENIDA COMO INVESTIGADORA PRINCIPAL 2007 New Investigator grant, Medical Research Council 2007 International Joint Project, Royal Society 2007 Project grant, Newton Trust 2005 Project grant, Leukaemia Research Fund IV. PARTICIPACIÓN EN PROYECTOS FINANCIADOS POR: Wellcome Trust, MRC, NIH V. PATENTES 2006- GB0622081.7 VI. CONGRESOS Participación habitual en reuniones científicas y congresos; posters, presentaciones orales y seminarios (detallados en cv). VII. TESIS EN MARCHA 2007-L. Fernández 2006-S. Agüera VIII. OTROS MÉRITOS A. Evaluación positiva de la ANECA (Prof. Contratado Doctor y Prof. de U. Privada) B. Supervisión de estudiantes y personal técnico C. Actividad docente: Clases prácticas de Inmunología D. Otra financiación obtenida: FEBS-YTF, EMBO Long Term E. Socio adherido de SEBBMF. Actividad profesional anterior no científica: Profesora secundaria y Técnico de control de calidad G. Formación complementaria, asistente habitual a cursos de formación; entre los más recientes el Programa de formación para Investigadores Principales, Universidad de Cambridge IX. PUBLICACIONES CIENTÍFICAS 24 artículos publicados en revistas internacionales, 11 de los cuales como primer autor y 2 como "corresponding author"; 3 artículos enviados, 2 de ellos como "Senior author"; 1 artículo en preparación. 2 artículos de divulgación publicados. Peer reviewed 1. Agüera, submitted 2. Boutet, submitted 3. Cassidy-Cain, submitted 4. Valés-Gómez, 2008, Cancer Res. 68: 15465. Chisholm, S.E., J. Inf. Dis., 2007, 195: 1160. 6. Valés-Gómez, J. Mol. Biol., 2006, 363: 9087. Roda-Navarro, P., PNAS, 2006, 103: 11258. 8. Valés-Gómez, Cell. Microbiol. 2006, 8: 581. 9. Pozo, D., J. Immunol. 2006, 176: 2397. 10. Valés-Gómez, J. Virol., 2005. 79: 2251. 11. Valés-Gómez, M. BMC Immunol., 2003. 4:4. 12. Valés-Gómez, M. PNAS, 2001. 98: 1734. 13. Valés-Gómez, M. Crit Rev Immunol, 2000. 20: 2231. 14. Richardson, J., Eur J Immunol, 2000. 30: 1480. 15. Valés-Gómez, M., Hum Immunol, 2000. 61: 28. 16. Pazmany, L., J Reprod Immunol, 1999. 43: 127. 17. Valés-Gómez, M., EMBO J, 1999. 18: 4250. 18. Valés-Gómez, M., PNAS, 1998. 95: 14326. 19. Valés-Gómez, M., Immunity, 1998. 9: 337. 20. Mandelboim, O., PNAS, 1997. 94: 14666. 21. Mandelboim, O., PNAS, 1997. 94: 4604. 22. Reyburn, H.T., Nature, 1997. 386: 514. 23. Mandelboim, Immunity, 1997. 6: 341. 24. Reyburn, H., O. Immunol Rev, 1997. 155: 119. 25. Mandelboim, O., Science, 1996. 274: 2097. 26. Pazmany, L., Science, 1996. 274: 792. 27. Mandelboim, O., J Exp Med, 1996. 184: 913. Divulgación 28. Valés Gómez, M. 1998. Investigación y Ciencia 259: 4229. Reyburn and Valés-Gómez. 2008.



MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACIÓN

SUBPROGRAMA RAMON Y CAJAL CONVOCATORIA 2008

Nombre: FERNANDEZ TORNERO, CARLOS

Referencia: RYC-2008-02566

Area: Biología Molecular, Celular y Genética

Número de orden: 3 **Correo electrónico:** tornero@embl.de

Título:

Caracterización estructural de complejos macromoleculares implicados en transcripción

Resumen de la Memoria:

El paso de la información genética contenida en el ADN a ARN, denominado transcripción, es uno de los procesos esenciales de toda célula. La expresión de unos genes y no otros determina, por ejemplo, que una célula se especialice para formar un tejido o bien que se divida indefinidamente. Por tanto, el estudio del mecanismo de transcripción es importante para comprender el funcionamiento celular tanto en situaciones fisiológicas como patológicas. Al igual que ocurre con la mayoría de procesos celulares, las proteínas implicadas en la transcripción no intervienen de manera aislada sino a través de complejos macromoleculares. La combinación de las técnicas de cristalografía de rayos X, criomicroscopía electrónica (crio-ME) e ingeniería de proteínas, en las cuales he adquirido una sólida formación, proporciona una poderosa herramienta para el estudio de dichos complejos. El objetivo principal de este proyecto de investigación es la caracterización estructural de diversos ensamblados macromoleculares implicados en el proceso de transcripción. En este sentido propongo dividir el proyecto en varias etapas que no hay que observar como necesariamente lineales en el tiempo, sino más bien como apartados cuyos resultados serán complementarios. 1. Producción y caracterización bioquímica de las diferentes proteínas. El aislamiento de las proteínas de interés se realizará mediante diferentes estrategias, tales como la expresión individual seguida de reconstitución del complejo, la co-expresión a partir de vectores policistronicos, y el empleo de colas de afinidad como la Tandem Affinity Purification. Se utilizarán tres sistemas de expresión en paralelo: bacterias, levaduras y células de insecto. A continuación se emplearán diversas técnicas biofísicas para caracterizar los complejos a baja resolución. 2. Determinación de estructuras cristalográficas de los componentes individuales o sub-complejos proteicos. La identificación de dominios estables para cristalización se realizará mediante una combinación de estudios bioinformáticos y proteolisis limitada. En aquellos casos en que sea posible crecer cristales de alguna proteína, se procederá a la resolución de su estructura mediante cristalografía de rayos X. 3. Obtención de estructuras por crio-ME de los complejos completos. En primer lugar se visualizarán las especies purificadas mediante ME de tinción negativa y, si la preparación lo permite, se tratará de reconstruir un modelo tridimensional mediante crio-ME y análisis de single-particle. Cuando la estructura cristalográfica de algún componente sea conocida, se utilizarán métodos computacionales de fitting para encajar las estructuras atómicas en el modelo obtenido mediante crio-ME. 4. Finalmente, las estructuras obtenidas se analizarán exhaustivamente con el fin de elucidar las implicaciones funcionales de las diversas proteínas. Dichas estructuras serán sometidas a estudio mediante diseño racional de fármacos con el fin de encontrar compuestos capaces de modular su acción, ya que estas proteínas están relacionadas con diversas enfermedades. Los estudios esbozados en la presente propuesta de investigación proporcionarán una descripción estructural de los componentes claves de la transcripción y de las interacciones entre los mismos. Esto facilitará nuestra comprensión de los mecanismos subyacentes a dicho proceso biológico.

Resumen del Curriculum Vitae:

Cursé estudios de Química y Bioquímica en la Universidad de Granada durante el período 1992-1997, por los que se me concedió el Tercer Premio Nacional de Terminación de Estudios Universitarios. Comencé mi carrera científica a finales de 1997 en el equipo del Prof. Guillermo Giménez y el Dr. Antonio Romero en el Centro de Investigaciones Biológicas del CSIC, con una beca de Introducción a la Investigación seguida de una beca de Formación del Profesorado Universitario para la realización de la Tesis Doctoral. Durante algo más de cuatro años trabajé en el proyecto Estructura cristalográfica del dominio de anclaje a la pared celular de la principal autolisina del neumococo. Conseguimos cristalizar y determinar la estructura del primer dominio de este tipo, compartido por toda una familia de factores de virulencia de dicho patógeno. Además, empleando la estructura resuelta, iniciamos un proyecto de diseño de fármacos para buscar compuestos orgánicos capaces de impedir la interacción con la pared celular. Los resultados de mi etapa predoctoral dieron lugar a siete publicaciones científicas de las que soy primer autor/co-autor. Por uno de dichos artículos, aparecido en la prestigiosa Nature Structural Biology (factor de impacto 11.5), me fue concedido en 2001 el Premio Josep Tormo para investigadores jóvenes en el campo de la Biología Estructural. Además en 2002 recibí dos premios por mi Tesis Doctoral, el Premio Juan Abelló Pascual I de la Real Academia de Doctores y el Premio Extraordinario de Doctorado de la Universidad Autónoma de Madrid. Realicé una primera estancia posdoctoral de cuatro meses en el mismo laboratorio que me permitió completar mi trabajo de doctorado y participar en otros proyectos de investigación, lo que dio lugar a otras dos publicaciones. Inmediatamente después me trasladé al European Molecular Biology Laboratory (EMBL) de Grenoble (Francia), bajo la dirección del Dr. Christoph Müller. Entre 2002 y 2004 disfruté de una beca posdoctoral EMBO Long-Term Fellowship y hasta mediados de 2007 de un contrato financiado por la Comisión Europea, para trabajar en el proyecto Structural studies on yeast transcription system III. Durante casi cinco años me dediqué a la caracterización bioquímica y estructural de la ARN polimerasa III (Pol III), enzima responsable de la producción del ARN de transferencia en la célula eucariota. Empleando la criomicroscopía electrónica determinamos la estructura de la Pol III completa (un enorme complejo macromolecular de diecisiete subunidades) y, mediante cristalografía de rayos X, obtuvimos la estructura de un subcomplejo de uno de sus factores de transcripción (TFIIIC). La descripción de ambas estructuras fue publicada en sendos artículos en la revista Molecular Cell (índice de impacto 14.0) en los que soy primer autor/co-autor, uno de los cuales consiguió ser portada de la revista. Durante este segundo posdoctoral obtuve otras tres publicaciones en revistas internacionales. Desde hace seis meses tengo un puesto de Científico de Plantilla (Staff Scientist) en el EMBL de Heidelberg (Alemania), donde continúo mi trabajo de caracterización del sistema de transcripción de la Pol III. En particular, tratamos de combinar las técnicas de cristalografía de rayos X y criomicroscopía electrónica para profundizar en la comprensión de dicho proceso, esencial para la vida de la célula eucariota.



MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACIÓN

**SUBPROGRAMA RAMON Y CAJAL
CONVOCATORIA 2008**

Nombre: RODRÍGUEZ LEÓN, JOAQUÍN MARÍA

Referencia: RYC-2008-02753

Area: Biología Molecular, Celular y Genética

Número de orden: 4 **Correo electrónico:** jrodriguez@cmrb.eu

Título:

Papel, durante el desarrollo embrionario, de genes involucrados en el mantenimiento de la pluripotencialidad celular

Resumen de la Memoria:

La principal línea de investigación que llevo a cabo actualmente es el estudio de la función de distintos genes envueltos en la pluripotencialidad celular durante el desarrollo embrionario. Los objetivos principales de esta línea de trabajo son dos. En primer lugar, elucidar, en el contexto del desarrollo embrionario, cómo la expresión de los genes involucrados en el mantenimiento de la pluripotencialidad en células madre está controlada por cascadas genéticas que juegan un papel clave en la morfogénesis de los órganos. En segundo lugar, establecer cuál es el papel de estos genes que controlan la pluripotencialidad celular durante el desarrollo embrionario, concretamente en la formación de órganos y el mantenimiento de centros de señalización. La línea de investigación se desdobra en dos acciones principales: Por una parte, estoy estudiando el papel de la organogénesis, concretamente el establecimiento de la asimetría en gónadas de ave, en el mantenimiento de la expresión de genes de pluripotencia en la células germinales primordiales (CGPs). Durante el desarrollo de las aves, la gónada derecha en desarrollo degenera y sólo la izquierda aumenta de tamaño formando eventualmente el único ovario funcional de la hembra. Hemos descrito cómo Pitx2c a través de, al menos CiclinaD1, es capaz de determinar el tamaño, estructura y distribución de las células del cortex de la gónada izquierda. De esta manera, Pitx2c es capaz de dirigir la morfogénesis del órgano proporcionando las condiciones necesarias para que se desarrolle el microambiente responsable del mantenimiento de la expresión de genes como nanog y oct4 en las CGPs. Hemos realizado estudios de expresión génica utilizando microarrays de DNA y hemos comparado dos estadios de desarrollo, antes y después de la quiebra de la asimetría en las gónadas. Además comparamos la gónada izquierda con la derecha. En este momento estamos realizando estudios "in silico" con los datos obtenidos y buscando nuevos genes como posibles candidatos a jugar un papel clave durante la asimetría de las gónadas. La otra parte de la línea de investigación se realiza utilizando como modelos de estudio la extremidad de ratón y pollo en desarrollo. Durante la formación de las extremidades se establece una comunicación celular en el esbozo de la extremidad entre el mesénquima y el ectodermo. De hecho, el ectodermo se engrosa en su extremo distal formando una estructura especializada llamada cresta ectodérmica apical (CEA), siendo ésta un centro organizador esencial para el establecimiento de ésta comunicación y del crecimiento próximo distal del órgano. Señales como los factores de crecimiento fibroblástico o miembros de la familia Wnt son esenciales para mantener el crecimiento próximo distal y se expresan en la CEA. Para esta acción, hemos realizado una serie de hibridaciones "in situ" e inmunodetecciones para definir la expresión de diferentes genes de pluripotencia y estamos comprobando que varios de ellos se detectan en la extremidad en desarrollo. De hecho, hemos comprobado que la expresión de estos genes coincide con áreas de proliferación de la CEA que no habían sido descritas. El proyecto está encaminado ahora a realizar estudios de sobreexpresión y subexpresión de estos genes relacionados con la pluripotencialidad y comprobar su efecto en la función, proliferación celular y estabilidad de la CEA.

Resumen del Curriculum Vitae:

Carrera científica: Durante mi doctorado me enfoqué en el estudio del patrón digital de las extremidades de vertebrados. Concretamente en cómo diferentes cascadas moleculares, específicamente las de los Tgfb y los FGFs, controlan de manera dual la condrogénesis y apoptosis. En estos trabajos se mostró cómo la modulación de estas cascadas por diferentes moléculas extracelulares, así como a través de retinoico, es responsable tanto del correcto patrón digital como del interdigital en diferentes especies de aves como pollos y patos. Los trabajos se plasmaron en la publicación de tres artículos en Development (uno como primer autor) y uno en Nature Cell Biology como primer autor. Además colaboré en la redacción de dos artículos de revisión. Durante la primera fase de mi estancia Postdoctoral en el Instituto Gulbenkian de Ciência seguí interesado en el patrón digital de las extremidades en desarrollo pero enfocándome en el papel de factores de transcripción. Además, mi interés se dirigió hacia el estudio del papel de estos factores y de moléculas que están bajo el control de las cascadas de señalización de Tgfb y FGF durante la inducción del patrón tridimensional de las extremidades. Para ello he trabajado con diferentes animales modelo como pollo, pato, ratón y pez cebra. Entre los trabajos publicados caben destacar la colaboración en diferentes artículos como en la revista Nature y Development, y ser primer co-autor de varios trabajos en publicaciones como Developmental Biology, Nature Cell Biology, Mechanisms of Development e International Journal of Developmental Biology. En los últimos años he dirigido mi propio grupo trabajando en los procesos epigenéticos de control de la asimetría izquierda derecha y del desarrollo y regeneración de extremidades en pollo y pez cebra. Entre los mecanismos que estudio, se encuentran la dinámica iónica y corrientes producidas por la misma como responsable del control del patrón durante el desarrollo. Estos proyectos se han publicado en una colaboración en Nature. Recientemente, en mi fase en el Centro de Medicina Regenerativa, me encuentro estudiando los procesos de crecimiento y regeneración en corazón así como el control de la pluripotencia en células germinales primordiales. Estos trabajos se han plasmado en una revisión científica así como un trabajo en Plos One y PNAS (aceptado recientemente). En resumen, mi carrera científica se plasma en 20 trabajos de investigación (de los cuales 3 son revisiones científicas). Docencia: He sido colaborador en las prácticas de Anatomía y en las clases teóricas del programa de doctorado del Instituto Gulbenkian de Ciência además de dirigir 6 tesis de licenciatura, una de master, codirigido una tesis de doctorado y estar en estos momentos dirigiendo otra tesis de doctorado. También he dirigido a 2 postdocs y soy consejero externo de 8 alumnos de doctorado. Proyectos financiados: Mi posición actual depende del Fondo de Investigación Sanitario (ISC III). Como investigador principal dirijo proyectos como el asociado a mi posición, un proyecto del Instituto de Salud Carlos III, un proyecto de La Marató de TV3, una acción integrada con Portugal, y pertenezco al CIBER-BBN y a una Network of Excellence de la Comunidad Europea. Otras habilidades: Desde Enero de 2007 soy Adjunto a Dirección en el CMRB. Dirijo las plataformas técnicas y soy parte de la directiva del centro.



MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACIÓN

**SUBPROGRAMA RAMON Y CAJAL
CONVOCATORIA 2008**

Nombre: COBOS SILLERO, MARÍA INMACULADA

Referencia: RYC-2008-03085

Area: Biología Molecular, Celular y Genética

Número de orden: 5 **Correo electrónico:** inma.cobos@icrea.es

Título:

Diferenciación de subtipos de interneuronas GABAérgicas en la corteza cerebral del ratón

Resumen de la Memoria:

Las interneuronas GABAérgicas de la corteza cerebral de mamíferos presentan una gran variedad en sus propiedades morfológicas y fisiológicas. Esta variedad parece ser fundamental para el desarrollo y la función de los circuitos corticales maduros. En la actualidad hay un interés enorme en el desarrollo y función de las interneuronas GABAérgicas corticales debido a su reconocida relevancia en el control de la función de la corteza cerebral en condiciones normales y patológicas. Defectos en la inhibición cortical se han implicado en diferentes enfermedades neurológicas y psiquiátricas como la epilepsia, depresión, ansiedad, adicción, esquizofrenia y autismo. Mis líneas de investigación se centran en el estudio de los mecanismos fundamentales que dirigen el desarrollo de las interneuronas GABAérgicas de la corteza cerebral de mamíferos, siendo el ratón el modelo experimental utilizado principalmente. Las interneuronas GABAérgicas se generan en regiones subpaliales (ventrales) del telencéfalo, desde donde migran para alcanzar sus posiciones definitivas en la corteza cerebral y desarrollar localmente sus arborizaciones específicas dendríticas y axonales, y establecer de manera específica conexiones sinápticas. La acción coordinada de estos eventos del desarrollo es necesaria para alcanzar el alto grado de funcionalidad de la circuitería cortical en el cerebro maduro. Al nivel celular, estos mecanismos del desarrollo son regulados a través de la acción coordinada de cascadas de regulación transcripcional, interacciones intercelulares e interacciones de las células con el medio extracelular. Mis líneas de investigación están dirigidas al conocimiento de los mecanismos básicos intrínsecos (regulación transcripcional) que son responsables del desarrollo de las características específicas y definitorias de los distintos subtipos de interneuronas GABAérgicas, y cómo los mecanismos transcripcionales y los mecanismos de comunicación intercelular interactúan para generar diversidad celular. Estos estudios ayudarán a comprender el desarrollo y la función de la corteza cerebral en condiciones normales y situaciones patológicas.

Resumen del Curriculum Vitae:

FORMACION ACADEMICA: 1996: Licenciada en Medicina General y Cirugía, Universidad de Murcia. 1997: Master en Neurociencias, Universidad Internacional de Andalucía; calificación: Excelente Cum Laude. 2000: Doctora en Medicina General y Cirugía, Universidad de Murcia; calificación: Excelente Cum Laude, Premio Extraordinario de Doctorado. EXPERIENCIA PROFESIONAL: 1996-2000: Estudiante Predoctoral; Facultad de Medicina, Universidad de Murcia; Director: Dr. Salvador Martínez; Area: Regionalización y morfogénesis del cerebro anterior de aves. 2001-2007: Investigadora Postdoctoral; Universidad de California, San Francisco; Supervisor: Dr. John Rubenstein; Area: Control genético del desarrollo de la corteza cerebral. BECAS/PREMIOS/PROYECTOS CONCEDIDOS: 1996-2000: Beca predoctoral de la Fundación Séneca (Comunidad de Murcia). 2001-2003: Beca postdoctoral del Ministerio de Educación y Ciencia. 2003-2005: NARSAD Young Investigator Award (Investigadora principal del proyecto "Genetic Regulation of Cortical GABAergic Neuronal Development and Function"); 2004-2006: NAAR Postdoctoral Fellowship (Proyecto: "Regulation of Cortical GABAergic Neuronal Development and Function by the Dlx Family of Transcription Factors"). 2007-2011: Marie Curie International Reintegration Grant, 7th European Community Framework Programme (Proyecto: Differentiation of GABAergic Interneuron Subtypes in the Mouse Cerebral Cortex). PUBLICACIONES MAS RELEVANTES: Cobos I*, Borello U, Rubenstein JL* (*Corresponding authors). Dlx transcription factors promote migration through repression of axon and dendrite growth. *Neuron* 2007, 54:873-88. Cobos I*, Calcagnotto ME, Vilaythong AJ, Thwin MT, Noebels JL, Baraban SC, Rubenstein JL*. Mice lacking Dlx1 show subtype-specific loss of interneurons, reduced inhibition and epilepsy. *Nat Neurosci.* 2005, 8:1059-68. (*Corresponding authors). Cobos I, Long J, Thwin MT, Rubenstein JL. Cellular Patterns of Transcription Factor Expression in Developing Cortical Interneurons. *Cereb Cortex*, 2006 16:i82-8. Xu Q, Cobos I, De La Cruz E, Rubenstein JL, Anderson SA. Origins of cortical interneuron subtypes. *J Neurosci.* 2004, 24:2612-22. Cobos I, Puelles L, Martínez S. The avian telencephalic subpallium originates inhibitory neurons that invade tangentially the pallium (dorsal ventricular ridge and cortical areas). *Dev Biol.* 2001, 239:30-45. Cobos I, Shimamura K, Rubenstein JL, Martínez S, Puelles L. Fate map of the avian anterior forebrain at the four-somite stage, based on the analysis of quail-chick chimeras. *Dev Biol.* 2001, 239:46-67. Olivier C*, Cobos I*, Perez-Villegas EM*, Spassky N, Zalc B, Martínez S, Thomas JL. Monofocal origin of telencephalic oligodendrocytes in the anterior entopeduncular area of the chick embryo. *Development* 2001, 128:1757-69. (*Co-first authors). Martínez S, Crossley PH, Cobos I, Rubenstein JL, Martin GR. FGF8 induces formation of an ectopic isthmus organizer and isthmocerebellar development via a repressive effect on Otx2 expression. *Development* 1999, 126:1189-200.



MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACIÓN

**SUBPROGRAMA RAMON Y CAJAL
CONVOCATORIA 2008**

Nombre: EGEA NAVARRO, JOAQUIN

Referencia: RYC-2008-03342

Area: Biología Molecular, Celular y Genética

Número de orden: 6 **Correo electrónico:** jegea@neuro.mpg.de

Título:

Mecanismos morfogénicos implicados en el desarrollo temprano del embrión de ratón y en el desarrollo del sistema nervioso.

Resumen de la Memoria:

La migración celular y el control de la adhesión intercelular y con la matriz extracelular juegan un papel clave durante la morfogénesis de los organismos multicelulares. Ejemplos de ello son el movimiento de las células del endodermo visceral necesario para el desarrollo del eje anterior-posterior del embrión de mamíferos y la guía axonal durante el desarrollo del sistema nervioso. Defectos en adhesión y/o migración subyacen severas malformaciones, numerosas patologías del sistema nervioso (retardo mental, epilepsia y severas discapacidades de aprendizaje) y la invasión y la metástasis asociadas al cáncer. Sin embargo, el conocimiento de los mecanismos exactos que regulan la migración y la adhesión celular es todavía limitado, especialmente en etapas tempranas del desarrollo. FLRTs (Fibronectin and Leucine Rich Transmembrane proteins) es una familia de proteínas transmembrana de tres miembros (FLRT1, FLRT2 y FLRT3) poco caracterizada pero con un patrón de expresión muy interesante durante el desarrollo. El estudio de los ratones knock-out revela que la función de FLRT3 es clave para la morfogénesis (posiblemente adhesión) del endodermo visceral. Como consecuencia estos embriones desarrollan defectos severos en la parte anterior del embrión, incluyendo la cabeza (Egea et al., en preparación). La función de FLRT3 a nivel celular, los ligandos con los que interacciona y la capacidad de activar vías de transducción de señal no se han analizado en detalle. Para ello se pretende generar por un lado modelos celulares primarios de tipo epitelial a partir de células de los animales knock-out y, por otro, establecer screenings mediante el dos híbridos en levadura o purificación por afinidad en tandem. Recientemente he generado el alelo condicional FLRT3lox. Utilizando líneas Cre específicas se pretende estudiar la función in vivo de la proteína en el patrón y fusión del tubo neural, y en el desarrollo y conectividad del sistema nervioso donde FLRT3 tiene un patrón de expresión especialmente interesante. Parte de este último trabajo se realizará en colaboración con el Prof. Klein. Los ratones knock-out para FLRT1 y FLRT2 están disponibles y se podrán utilizar en caso de redundancia génica.

Resumen del Curriculum Vitae:

Durante mi carrera he adquirido una sólida experiencia en genética, bioquímica, biología molecular y en genética de ratón. La formación se vio reforzada por haber desarrollado mi carrera en varios países (Francia y Alemania) y en varios centros de investigación de renombre mundial (Institut Curie, EMBL y Max-Planck). Durante los últimos años he desarrollado un interés especial por los aspectos moleculares que regulan la morfogénesis durante el desarrollo del embrión de mamífero, concretamente en la adhesión y la migración celular. Publicaciones de alto índice de impacto en los campos de la neurobiología, la bioquímica y la biología del desarrollo demuestran el alto nivel de la investigación desarrollada y la capacidad para desarrollar las líneas de investigación propuestas.



Nombre: **GORFINKIEL HAIM, NICOLE**

Referencia: RYC-2008-02447

Area: Biología Molecular, Celular y Genética

Número de orden: 7 Correo electrónico: ng288@hermes.cam.ac.uk

Título:

Biomecánica de la morfogénesis

Resumen de la Memoria:

Mi línea de investigación se centra en el estudio de la morfogénesis, el proceso por el cual las células se organizan en el espacio para dar lugar a las complejas estructuras tri-dimensionales que constituyen los órganos, y de manera más general, los organismos. Los tejidos, los órganos y los organismos son sistemas complejos, con propiedades que no se derivan de manera sencilla de las propiedades individuales de las células. Se hace cada vez más evidente que se necesitan nuevas herramientas para entender estos sistemas. La morfogénesis es un proceso esencialmente dinámico que necesita ser analizado en cuatro dimensiones. Para ello, se necesitan nuevas técnicas de microscopía acopladas a potentes sistemas de análisis y procesamiento de imagen. Además, la morfogénesis es un proceso biomecánico en el que las células generan y experimentan fuerzas que dan forma al embrión. Para ello, se requieren técnicas que permitan inferir las propiedades físicas de las células y tejidos, así como medir las fuerzas que están presentes en el embrión. La obtención de estos datos cuantitativos permitirá la elaboración de modelos matemáticos y simulaciones computacionales, herramientas fundamentales para poder predecir el comportamiento de un tejido a partir de sus células individuales. Para abordar el problema de la morfogénesis como sistema complejo propongo usar el proceso del Cierre Dorsal (CD) en *Drosophila* como modelo, un proceso que ocurre durante el desarrollo embrionario, en el cual la actividad de dos epitelios, la amnioserosa (AS) en la parte dorsal del embrión y la epidermis lateral, se coordinan para dar lugar a la forma final del embrión. Se han identificado una gran cantidad de genes implicados en este proceso, tanto genes que codifican para vías de señalización como genes que codifican para los componentes básicos de las maquinarias de adhesión y del citoesqueleto. También se han identificado algunas de las fuerzas que están presentes durante el proceso mediante la ablación por laser de grupos de células y el análisis del comportamiento de las células vecinas al sitio de ablación. Estos estudios han permitido generar un modelo físico que describe las fuerzas presentes durante el CD. Sin embargo, no se conoce cómo la actividad de las células da lugar a este sistema de fuerzas. Propongo estudiar el CD usando un enfoque multidisciplinario que permita entender cómo el comportamiento coordinado de las células individuales da lugar a las deformaciones observables a nivel macroscópico. Para ello, usaré mutantes que afectan específicamente la adhesión y la actividad del citoesqueleto para estudiar de qué manera se afecta la dinámica del proceso. El CD en las distintas condiciones mutantes se seguirá mediante microscopía confocal "in-vivo" y se analizarán los fenotipos celulares mediante el uso de herramientas computacionales que permiten cuantificar los cambios en la forma celular y su contribución a la deformación del tejido. Se realizarán experimentos de ablación por laser para determinar de manera precisa las tensiones subyacentes a las células durante las distintas etapas del proceso. Finalmente, se construirán modelos matemáticos, siguiendo las bases de los ya propuestos para otros tejidos epiteliales, que recapitulen el proceso del CD a partir de las propiedades mecánicas de las células y que a su vez, permitirán desarrollar nuevas preguntas

Resumen del Curriculum Vitae:

Realicé mi tesis doctoral en el Centro de Biología Molecular "Severo Ochoa" (Universidad Autónoma de Madrid, 1998), en el laboratorio de Ginés Morata, bajo la supervisión de Isabel Guerrero. Allí trabajé en el control genético del desarrollo embrionario usando la mosca del vinagre *Drosophila melanogaster* como sistema modelo. Mi tesis se centró en el estudio de la función del gen *Distal-less* en la formación de los apéndices ventrales de la mosca, encontrando que este gen actúa como un gen maestro en la determinación de la identidad de estas estructuras. También empecé el estudio del control genético de las estructuras terminales de *Drosophila* encontrando un requerimiento de *Distal-less* para la formación de las estructuras genitales y anales de la mosca. Acepté la oferta de quedarme como becario posdoctoral en el CBMSO en el laboratorio de Isabel Guerrero, donde profundicé en el análisis genético de la genitalia y terminalia de *Drosophila*. Entre los aportes más importantes que realizamos en este área se encuentra el hallazgo de que los genes de determinación sexual interactúan con las vías de señalización canónicas para dar lugar al patrón morfológico específico de cada sexo. En una segunda etapa posdoctoral en este mismo laboratorio, mis intereses se centraron en el estudio de las bases celulares del desarrollo enfocándome en el análisis de la formación de gradientes morfogenéticos en un epitelio. Por un lado, describimos el papel de la endocitosis en la formación del gradiente de la proteína Hedgehog, y por otro, identificamos y caracterizamos un nuevo gen que se requiere para la difusión de esta molécula a través de la matriz extracelular. En el año 2004, me uní como investigadora contratada al grupo de Alfonso Martínez Arias, en el Departamento de Genética de la Universidad de Cambridge, para estudiar las bases celulares de la morfogénesis usando el proceso del Cierre Dorsal en *Drosophila* como sistema modelo. El Cierre Dorsal consiste fundamentalmente en la actividad coordinada de dos epitelios, la amnioserosa y la epidermis, para dar lugar a la forma final de la larva de *Drosophila*. Este proceso tiene similitudes con otros procesos embrionarios que implican movimientos de las capas epiteliales como el cierre del tubo neural en vertebrados, y también con los procesos de cicatrización que ocurren en adultos. En estos últimos años he desarrollado mi propio proyecto, utilizando un enfoque multidisciplinario que implica el uso de la genética como medio para perturbar el sistema, la microscopía "in-vivo" acoplada a sistemas de análisis y procesamiento de imágenes y, la utilización y desarrollo de modelos físicos y matemáticos que permitan obtener una visión de conjunto del proceso. En particular, hemos encontrado un requerimiento para la adhesión entre ambos epitelios que sugiere una dinámica de los complejos de adhesión hasta ahora inesperada. Además, estamos desarrollando un análisis kinemático de las células de la amnioserosa que nos permite cuantificar la deformación de este tejido y la contribución de los cambios en la forma de células individuales a este proceso. Este análisis nos revela propiedades de la actividad del tejido no descritas hasta ahora y sienta las bases para el desarrollo de modelos cuantitativos que describan la actividad del tejido a partir de la actividad de las células.



MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACIÓN

**SUBPROGRAMA RAMON Y CAJAL
CONVOCATORIA 2008**

Nombre: GARCÍA PALMER, HÉCTOR

Referencia: RYC-2008-03441

Area: Biología Molecular, Celular y Genética

Número de orden: 8 **Correo electrónico:** EEETOR@YAHOO.ES

Título:

Células Madre Tumorales y la ruta de Wnt

Resumen de la Memoria:

Descubrimientos recientes indican que células con propiedades de células madre pueden ser el origen de todas las células malignas de un tumor primario, que pueden componer el reservorio de células quimio-resistentes responsables de las recaídas, o dar lugar a metástasis. Terapias contra células madre cancerosas deberían erradicar los tumores más eficientemente y reducir el riesgo de recaída y metástasis. La activación por mutaciones de la ruta de Wnt/ β -catenina promueve la iniciación del cáncer colorectal (CRC), afectando al balance entre la auto-renovación y diferenciación de las células madre intestinales. El reciente aislamiento de células madre tumorales humanas de CRC (CCSC) abre una excelente oportunidad para estudiar el papel de Wnt/ β -catenina en el control de su auto-renovación, diferenciación, potencial tumoral y sensibilidad a agentes anti-tumorales. Aislaremos CCSC a partir de CRC humanos extirpados quirúrgicamente y mediante vectores lentivirales expresaremos la proteína roja fluorescente (DsRed2) bajo el control transcripcional de elementos de respuesta a Wnt/ β -catenina. Mediante este marcaje funcional identificaremos las células tumorales según su grado de activación de la ruta. Inyectaremos estas células subcutáneamente en ratones inmunosuprimidos (NOD-SCID) para generar tumores que recapitulen el fenotipo del tumor humano original. Seguiremos la activación de la ruta Wnt/ β -catenina en las diferentes poblaciones de células cancerosas dentro de estos tumores y la correlacionaremos con su estado de proliferación y diferenciación, prestando especial atención a aquellas que preserven la expresión de marcadores de CCSC (ej. CD133). Purificaremos por citometría de flujo las diferentes poblaciones definidas por DsRed2 (Wnt/ β -catenina) y marcadores de superficie (CD133) y compararemos su capacidad de iniciar tumores re-inyectándolas en ratones NOD-SCID. Analizaremos el perfil de expresión génica propio de la activación de Wnt/ β -catenina comparando estas diferentes poblaciones de células tumorales mediante Microarrays. Así aislaremos nuevos marcadores regulados por Wnt/ β -catenina y analizaremos su patrón de expresión en los tumores humanos originales para correlacionarlo con su estadio y pronóstico. Estudiaremos la relevancia de la ruta de Wnt/ β -catenina en la auto-renovación, proliferación y diferenciación de las CCSC, expresando reguladores de la ruta (β NLEF, DKK1 o APCwt) y analizando la función de nuevas parejas transcripcionales de β -catenina. Expresando de forma inducible la histona H2B fusionada a la proteína verde fluorescente (H2BEGFP) marcaremos CCSC quiescentes. En combinación con DsRed2 bajo el control de Wnt/ β -catenina realizaremos los mismos experimentos ya mencionados y averiguaremos si entre la población de CCSC existe una fracción de células de baja proliferación y cual es su actividad Wnt/ β -catenina. Los resultados obtenidos mostrarán cual es la relevancia de la ruta de Wnt/ β -catenina controlando la capacidad de las CCSC de iniciar y perpetuar los CRC humanos. Analizaremos el efecto de nuevos o conocidos anti-tumorales sobre CCSC. Realizaremos ensayos de citotoxicidad, proliferación, diferenciación y actividad Wnt/ β -catenina en cultivos celulares y tumores subcutáneos. Seleccionaremos aquellos fármacos más eficaces sobre las CCSC y por lo tanto que sean potencialmente mejores anti-tumorales contra el CRC.

Resumen del Curriculum Vitae:

FORMACIÓN ACADÉMICA- 1992/1997: Licenciado en biología. Facultad de Ciencias, Universidad Autónoma de Barcelona. EXPERIENCIA PROFESIONAL- 1997-2001. Doctorado Instituto de Investigaciones Biomédicas. CSIC - Universidad Autónoma de Madrid. Supervisor: Prof. Alberto Muñoz. Título: Efecto de la vitamina D en células de cáncer de colon.- 2001-2003. Postdoctoral Instituto de Investigaciones Biomédicas. CSIC - Universidad Autónoma de Madrid. España. Supervisor: Prof. Alberto Muñoz. Proyecto: Regulación del VDR y E-cadherina por Snail en cáncer colorectal humano.- 2004-2007. Postdoctoral Cancer Research UK. London Research Institute. Keratinocyte Laboratory. United Kingdom. Supervisor: Prof. Fiona Watt. Proyecto: Regulación por Wnt y vitamina D en epidermis.- 2008-presente. Investigador principal Fundació Vall d'Hebrón Institut d'Oncologia – Institut de Recerca Vall d'Hebrón. Proyecto Ruta de Wnt y cáncer colorectal INTERNATIONAL MEETINGS- 17th Meeting of the European Association for Cancer Research. July, 2002. Granada, Spain. Poster presentation.- British Society for Developmental Biology (BSDB). Wnt Signalling in Development, Disease and Cell Biology. BSDB Meeting, September, 2005. Aberdeen, UK. Poster presentation.- Keystone Symposia. Wnt and beta-Catenin Signaling. April, 2006. Snowbird Resort, Utah, USA. Poster presentation- Satellite Stem cell symposium. Lausanne. Switzerland. September, 2006. Invited speaker.- EuroStemCell Annual Consortium Meeting. Bellagio, Italy. April 2007. Invited speaker.- Wnt signalling in development and disease. Berlin-Buch, Germany. Sep 2007. Poster presentation.- Barcelona Biomed Conference Stem Cells and Cancer. Barcelona, Spain. Oct 2007. Invited speaker. PUBLICACIONES 1. Ordoñez P, Palmer HG, Larriba MJ, Valero RA, Barbáchano A, Duñach M, García de Herreros A, Villalobos C, Berciano MT, Lafarga M, Muñoz A. Journal of Cell Biology. Submitted. 2. Pendás-Franco N, García JM, Peña C, Valle N, Palmer HG, Matilainen M, Carlberg C, Jimenez B, Bonilla F, Muñoz A, González-Sancho JM. Oncogene. 2008. Accepted. 3. Palmer HG, Martínez D, Carmeliet G, Watt FM. J Invest Dermatol. 2008 In press. 4. Palmer HG, Anjos-Afonso F, Carmeliet G, Takeda H, Watt FM. PLoS ONE. 2008 Jan 23;3(1):e1483. 5. Larriba MJ*, Valle N*, Palmer HG*, Ordoñez-Morán P, Alvarez-Díaz S, Becker KF, Gamallo C, de Herreros AG, González-Sancho JM, Muñoz A. *MJL, NV and HGP contributed equally to this work. Endocr Relat Cancer. 2007 Mar;14(1):141-51. 6. Gonzalez-Sancho JM, Larriba MJ, Ordoñez-Moran P, Palmer HG, Munoz A. Anticancer Research. 2006 Jul-Aug;26(4A):2669-81. 7. Fernandez-Garcia NI, Palmer HG, Garcia M, Gonzalez-Martin A, Del Rio M, Baretino D, Volpert O, Munoz A, Jimenez B. Oncogene. 2005 Sep 29;24(43):6533-44. 8. Palmer HG, Larriba MJ, Garcia JM, Ordonez-Moran P, Pena C, Peiro S, Puig I, Rodriguez R, de la Fuente R, Bernad A, Pollan M, Bonilla F, Gamallo C, de Herreros AG, Munoz A. Nat Med. 2004 Sep;10(9):917-9. 9. Palmer HG, Sanchez-Carbajo M, Ordonez-Moran P, Larriba MJ, Cordon-Cardo C, Munoz A. Cancer Res. 2003 Nov 15;63(22):7799-806. 10. Piedra J, Miravet S, Castano J, Palmer HG, Heisterkamp N, Garcia de Herreros A, Dunach M. Mol. Cell Biol. 2003 Apr;23(7):2287-97. 11. Palmer HG, Gonzalez-Sancho JM, Espada J, Berciano MT, Puig I, Baulida J, Quintanilla M, Cano A, de Herreros AG, Lafarga M, Munoz A. J Cell Biol. 2001 Jul; 154:1-22.



MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACIÓN

**SUBPROGRAMA RAMON Y CAJAL
CONVOCATORIA 2008**

Nombre: LARA PEZZI, ENRIQUE

Referencia: RYC-2008-02091

Area: Biología Molecular, Celular y Genética

Número de orden: 9 **Correo electrónico:** e.lara@imperial.ac.uk

Título:

Transformación de señales mecánicas en señales bioquímicas en el corazón

Resumen de la Memoria:

Las células responden a estímulos externos mediante la activación de complejas cascadas de transducción de señales que controlan la expresión génica, la morfología celular y el crecimiento, entre otros. Mientras que la respuesta a señales químicas y bioquímicas es bien conocida, la respuesta a fuerzas mecánicas, o mecanotransducción, no se comprende por completo. Las fuerzas mecánicas regulan gran cantidad de procesos celulares, incluyendo la proliferación, diferenciación, crecimiento, migración o apoptosis y desempeñan un papel importante en la morfogénesis de distintos órganos. En el corazón adulto, la capacidad de los cardiomiocitos de responder a estímulos físicos tiene profundas implicaciones en la patología cardíaca. Se piensa que hay distintos mecanosensores que desempeñan un papel clave en la respuesta a la sobrecarga cardíaca de presión, induciendo una hipertrofia adaptativa que posteriormente se descompensa y desemboca en fallo cardíaco. Recientemente se ha sugerido que la mecanotransducción puede desempeñar también un papel en el desarrollo embrionario del corazón, aunque los mecanismos moleculares son desconocidos. En este proyecto, propongo identificar y analizar los mecanismos que regulan la respuesta a las fuerzas mecánicas durante el desarrollo del corazón y su posible implicación en la patología cardíaca. Propongo los siguientes objetivos: 1. Estudiar el papel en el desarrollo cardíaco de mecanosensores ya conocidos en otros sistemas. Inhibiremos su expresión y/o función mediante el uso de morfolinos, RNA de interferencia, inhibidores químicos o deleciones génicas (knockout) y estudiaremos el desarrollo cardíaco en pollo y/o ratón mediante tomografía óptica, hibridación in situ e inmunohistoquímica. 2. Identificación de nuevas moléculas de señalización implicadas en la transducción de señales durante el desarrollo cardíaco. Estudiaremos los perfiles génicos y de fosfoproteínas del tubo cardíaco de pez cebra y de pollo tras alterar las fuerzas mecánicas que regulan su desarrollo. Estudiaremos la distribución tisular y localización de aquellas proteínas que muestren distinta fosforilación y/o expresión. 3. Estudio de la función de las proteínas candidatas en el contexto del desarrollo cardíaco. Se bloqueará la expresión en pez cebra y ratón de los mecanosensores identificados (como en el objetivo 1) y se estudiará el desarrollo cardíaco. 4. Determinación del papel de estos mecanosensores en la hipertrofia cardíaca. Estudiaremos la respuesta de ratones knockout para estos genes a la oclusión parcial de la aorta. 5. Desarrollo de sistemas de imagen para monitorizar la respuesta del corazón a las fuerzas mecánicas durante el desarrollo embrionario basadas en los nuevos mecanosensores identificados en los objetivos 1-3. El estudio de las rutas de señalización activadas por mecanotransducción aumentará nuestro conocimiento de la embriogénesis del corazón, desvelarán posibles defectos cardíacos congénitos y puede facilitar el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas para el tratamiento de la hipertrofia y fallo cardíacos. Considero que la experiencia que he adquirido durante mi carrera científica, especialmente en señalización celular, y mis logros en distintos campos muestran mi capacidad como investigador y contribuirán al éxito del proyecto propuesto.

Resumen del Curriculum Vitae:

NOMBRE: Enrique Lara Pezzi. FECHA Y LUGAR DE NACIMIENTO: 28/1/1972, Madrid, España. POSICION ACTUAL: Contratado postdoctoral senior (Contrato Marie Curie EIF), Imperial College London, Heart Science Centre, Hill End Road, Harefield, Middlesex, UB9 6JH, Reino Unido. e.lara@imperial.ac.uk. EDUCACION SUPERIOR: Graduado en Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de Madrid (Jun. 1995). Doctorado en Bioquímica y Biología Molecular, Universidad Autónoma de Madrid (Sobresaliente Cum Laude, Nov. 2000). CARRERA CIENTIFICA: Contratado postdoctoral senior (Marie Curie), Imperial College London, Reino Unido (Dic. 2006-Nov. 2008). Contratado postdoctoral (3+3 Award, CNIC), Lab. Nadia Rosenthal, European Molecular Biology Laboratory, Roma, Italia (Oct. 2003-Nov. 2006). Becario postdoctoral (Comunidad de Madrid), Lab. Manuel López Cabrera, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid (Dic. 2000-Oct. 2003). Becario predoctoral (Comunidad de Madrid), Lab. Manuel López Cabrera, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid (Jul.1995-Nov.2000). PUBLICACIONES ORIGINALES COMO PRIMER O ULTIMO AUTOR: Martín-Vílchez S (...) and Lara-Pezzi E, The hepatitis B virus X protein induces paracrine activation of hepatic stellate cells, *Hepatology*. 2008, in press. Lara-Pezzi E, et al. A naturally occurring calcineurin variant inhibits FoxO activity and enhances skeletal muscle regeneration, *J Cell Biol*. 2007;179(6):1205-18. Lara-Pezzi E, et al. Evidence of a transcriptional co-activator function of cohesin STAG/SA/Sc3, *J Biol Chem*. 2004;20:279(8):6553-9. Yáñez-Mó M*, Lara-Pezzi E*, et al. (*co-primeros autores), Peritoneal dialysis and epithelial-to-mesenchymal transition of mesothelial cells, *N Engl J Med*. 2003;348(5):403-13. Lara-Pezzi E, et al. The hepatitis B virus X protein promotes tumor cell invasion by inducing membrane-type matrix metalloproteinase-1 and cyclooxygenase-2 expression, *J Clin Invest*. 2002;110(12):1831-8. Lara-Pezzi E, et al. The hepatitis B virus HBx protein induces adherens junction disruption in a src-dependent manner, *Oncogene*. 2001;20(26):3323-31. Lara-Pezzi E, et al. The hepatitis B virus X protein (HBx) induces a migratory phenotype in a CD44-dependent manner: possible role of HBx in invasion and metastasis, *Hepatology*. 2001;33(5):1270-81. Lara-Pezzi E, et al. Effect of the hepatitis B virus HBx protein on integrin-mediated adhesion to and migration on extracellular matrix. *J Hepatol*. 2001;34(3):409-15. Lara-Pezzi E, et al. The hepatitis B virus X protein activates nuclear factor of activated T cells (NF-AT) by a cyclosporin A-sensitive pathway. *EMBO J*. 1998;17(23):7066-77. Lara-Pezzi E, et al. The hepatitis B virus X protein up-regulates tumor necrosis factor alpha gene expression in hepatocytes. *Hepatology*. 1998;28(4):1013-21. PATENTES: N. Rosenthal and E. Lara-Pezzi. Methods of Using a Calcineurin Variant. WO/2007/071363. M. Yáñez-Mó, E. Lara-Pezzi, R. Selgas, V. Alvarez-Chiva, F. Sánchez Madrid and M. López-Cabrera. Method of identifying the epithelial-to-mesenchymal transition of mesothelial cells (EMTMC) and identifying EMTMC-modulating compounds, pharmaceutical compositions and use thereof in the diagnosis and treatment of diseases associated with EMTMC. WO/2004/065602. CONGRESOS: 13 congresos internacionales, con 6 comunicaciones orales y 7 pósters.



MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACIÓN

**SUBPROGRAMA RAMON Y CAJAL
CONVOCATORIA 2008**

Nombre: mortuza , gulnaha

Referencia: RYC-2008-03366

Area: Biología Molecular, Celular y Genética

Número de orden: 10 **Correo electrónico:** gmortuza@cniio.es

Título:

Molecular mechanisms regulating the centrosome maturation process

Resumen de la Memoria:

El centrosoma juega un papel fundamental en la polaridad celular y la progresión del ciclo celular al ser el orgánulo encargado de organizar la red de microtubulos, tanto en interfase como en mitosis. Al inicio de la mitosis varias proteínas como tubulinas y quinasas se localizan en el material pericentriolar y alteran la capacidad de nuclear microtubulos. Este proceso se denomina como proceso de maduración centrosomal. Una de las proteínas implicadas en la regulación de este proceso es Aurora-A. Aunque la estructura de Aurora-A es conocida, los mecanismos moleculares por los que este enzima controla la maduración del centrosoma no son comprendidos en profundidad. El reciente descubrimiento de la interacción entre Aurora-A y TACC3 (transforming acidic coiled-coil protein) indica que esta quinasa regula la maduración centrosomal. En particular la fosforilación de TACC3 por Aurora-A facilita la localización de TACC3 en el centrosoma mediante la formación de un complejo con la proteína asociada a microtubulos XMAP215. Esta interacción favorece el crecimiento de microtubulos en ambos extremos como se observa en "asters" mitóticos. Por lo tanto TACC3, Aurora-A and XMAP215 están implicadas no solo en el proceso de maduración centrosomal sino también en mitosis. El objetivo de este proyecto es obtener estructuras a resolución atómica de estas proteínas y sus complejos por cristalografía de rayos-X. Las propiedades biofísicas y estructurales de los complejos y subcomplejos de estas proteínas se centraran en el estudio de los homólogos de Xenopus (TACC3 y Aurora-A se denominan Maskin y Eg2 en este organismo) donde ya hay datos bioquímicos previos disponibles (ver datos preliminares). Los dominios implicados en el complejo maskin/Eg2/XMAP215 serán identificados mediante medios bioquímicos y biofísicos y su interacción será analizada mediante estudios de localización tanto in vivo como in vitro. Estos análisis identificarán mutantes o construcciones truncadas que pueden facilitar la cristalización y la formación de complejos multiproteicos. Los datos estructurales y funcionales obtenidos en este estudio nos ayudaran a comprender en mayor profundidad la activación y regulación del proceso de maduración centrosomal.

Resumen del Curriculum Vitae:

The candidate is currently working at the CNIO in the laboratory of Dr. Guillermo Montoya. She is a structural biologist with experience in biophysical characterisation of proteins and structure determination by X-ray crystallography. She has a solid background in molecular biology and protein biochemistry, gained from working at the National Institute for Medical Research (NIMR, UK), leading London University research groups and industry (GSK, UK). In particular, she has expertise in recombinant protein expression and purification, protein characterisation using spectroscopic methods, analysis of protein secondary structural elements, determination of tertiary structure and the development of functional assays using "state of the art" methods (see CV). The candidate wishes to further develop her career in Cancer research, enhance her knowledge and skills with regard to multiprotein complexes. She enjoys challenging projects, working both independently and as part of a multi-disciplinary team. PUBLICATIONS1. Mortuza, G.B., Haire L.F., Stevens A, Smerdon S.J, Stoye, J.P and Taylor I.A., High-resolution structure of a retroviral capsid hexameric amino-terminal domain. *Nature*, 2004 Sep 23;431(7007):481-52. Mortuza, G.B., Dodding, M, Haire L.F, Stoye, J.P and Taylor I.A. Structure of B-MLV capsid amino terminal domain reveals key features of viral tropism, Gag assembly and core formation. *Journal of Molecular Biology*. 2008 Mar 7;376(5):1493-508 Epub 2007 Dec 28.3. Mortuza, G.B., Dodding, M, Haire L.F, Stoye, J.P and Taylor I.A. Amino terminal domain of HIV capsid is responsible for Gag assembly, *Journal of Virology*, submitted 20084. Mortuza, G.B., Haire L.F, Ruml, T. and Taylor I.A. Structural consideration of Mason Pfizer Monkey Virus (MPMV) capsid protein and implications to retroviral core assembly *Journal of Virology*, in preparation5. Echalié A, Brittain T, Wright J, Boycheva S, Mortuza GB, Fülöp V, Watmough NJ. Redox-linked structural changes associated with the formation of a catalytically competent form of the diheme cytochrome c peroxidase from *Pseudomonas aeruginosa*. *Biochemistry* 2008 Feb 19;47(7):1947-56. Epub 2008 Jan 25.6. Yap M.W, Mortuza, G.B., S.J, Stoye, J.P and Taylor I.A. The design of artificial retroviral restriction factors. *Virology*, 2007, Sep 1;365(2):302-14. Epub 2007 May 97. Mortuza, G.B., Yap M.W, S.J, Stoye, J.P and Taylor I.A. Characterisation of an amino-terminal dimerization domain from the retroviral restriction factor, Fv1. *Journal of Virology*: 2006 80 (16):8225-35.8. Mortuza, G.B., Neville, W.A., Delaney, J., Waterfield, C.J. and Camilleri, P. Characterisation of a Potential Biomarker of Phospholipidosis from Amiodarone-Treated Rats *Biochim Biophys Acta. (BBA)*.2003 Mar 17;1631(2):136-46.9. Mortuza, G.B., Fadhl, A. 38(43):14352-62.11. Mortuza, G.B. & Whitford, D. Structure, Stability and Folding of Cytochrome b5. *FASEB Journal*, 1997, 11 (9), 1.12. Mortuza, G.B. & Whitford, D. Mutagenesis of Residues 27 and 78 Modulates Haem Orientation in Cytochrome b5. *FEBS Letters*, (1997, 412, 610-614.



MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACIÓN

**SUBPROGRAMA RAMON Y CAJAL
CONVOCATORIA 2008**

Nombre: GODER, VEIT

Referencia: RYC-2008-02016

Area: Biología Molecular, Celular y Genética

Número de orden: 11 **Correo electrónico:** veit_goder@hms.harvard.edu

Título:

Molecular Mechanism and Regulation of Endoplasmic Reticulum Associated Protein Degradation (ERAD) in the yeast *S.cerevisiae*

Resumen de la Memoria:

The long term goal of my project is to understand how a eukaryotic cell controls and regulates the degradation of proteins that become terminally misfolded in the endoplasmic reticulum (ER). Soluble proteins destined for secretion are first translocated into the ER where they acquire their three-dimensional fold before traveling along the secretory pathway to be finally secreted. Similarly, membrane proteins destined for different organelles or the plasma membrane are first integrated into the ER membrane where they fold, before leaving the ER in membrane bound vesicles. In both cases, the folding process can fail, leaving the cell with non-functional and potentially hazardous misfolded proteins. Those misfolded proteins are transported back into the cytosol, a step called "retro-translocation", become ubiquitinated and are finally degraded by the proteasome. The entire process is called ERAD (for ER-associated protein degradation). A variety of human diseases are directly or indirectly linked to ERAD; prominent examples are cystic fibrosis, alpha-1-antitrypsin deficiency and a variant of diabetes insipidus. Furthermore, certain viruses, such as the cytomegalovirus (CMV), or toxins, such as cholera toxin or shiga toxin, use the cellular machinery for ERAD to avoid the immune system or to enter the cytosol, respectively. The main components of the ERAD machinery are conserved amongst eukaryotes. The yeast *S.cerevisiae* constitutes therefore an ideal model organism to address the basic molecular mechanisms of ERAD. We have recently found that the ERAD machinery components are assembled in two distinct protein complexes at the ER membrane. These complexes are named after their membrane integrated ubiquitin ligases, Hrd1p-complex and Doa10p-complex, respectively. The ligases modify misfolded proteins through attachment of ubiquitin moieties during or after their retro-translocation. Another hallmark of both complexes is their association with a cytosolic ATPase, Cdc48p (p97 in mammals). This ATPase likely provides the energy for the retro-translocation step. The identities of all the various components in each of the two complexes suggest a pathway for transporting substrates from the ER into the cytosol and to the proteasome, but mechanistic details remains unknown. I will focus on questions regarding the coupling of protein retro-translocation and degradation and its regulation. As mentioned before, certain toxins and viruses can become retro-translocated but will escape proteasomal degradation. This suggests that the decision to destroy a protein is made at later stages of ERAD, even after retro-translocation. One such late stage would be when substrates are bound to the cytosolic ATPase Cdc48p. It is known that regulatory proteins associated with the ATPase, so-called "co-factors", modulate the localization and precise molecular function of Cdc48p. By using biochemical methods in yeast I have recently isolated a variant of the Hrd1p-complex, where Cdc48p is associated with a pair of uncharacterized co-factors. I assume, that the assembly and disassembly of distinct co-factors with Cdc48p provides the link between protein retro-translocation and degradation. The goal is to characterize and understand the molecular function of these and other Cdc48p/co-factor complexes in association with the ERAD machinery.

Resumen del Curriculum Vitae:

Name: Veit Goder, PhD; Nationality: Germany; Current Address: Harvard Medical School; Department of Cell Biology; 240 Longwood Ave, Boston, MA 02114; USA; veit_goder@hms.harvard.edu; Academic Background: 1989-1992, undergraduate studies and pre-diploma in Biology at Humboldt-University of Berlin, Germany; 1993-1995, undergraduate studies and diploma thesis in Biology at Humboldt-University of Berlin, Germany, title of thesis: 'Expression and biophysical characterization of a mitochondrial adrenodoxin'; 1996, pre-doctoral research fellow at Max-Delbrueck-Centrum for Molecular Medicine in Berlin-Buch, Germany, laboratory of Dr. Rita Bernhardt, research subject: 'Electron Transport in Human Cytochrome P450s'; 1996-1997, trainee at Novartis Institute of Biomedical Research (NIBR) in Basel, Switzerland, laboratory of Dr. Graeme Bilbe, research subject: 'Structure-function studies on purinergic P2Y receptors'; 1997-2001, graduate studies and doctorate at Biozentrum, University of Basel, Switzerland, laboratory of Dr. Martin Spiess, title of thesis: "Membrane protein topogenesis in the mammalian endoplasmic reticulum"; 2001-2003, post-doctoral research fellow at Biozentrum, University of Basel, Switzerland, laboratory of Dr. Martin Spiess, research subject: 'Molecular mechanisms of membrane protein topogenesis'; 2003-present, post-doctoral research fellow at Harvard Medical School, Boston, USA, laboratory of Dr. Tom A. Rapoport, current research subjects: (1) Identification and characterization of cellular components responsible for the recognition of misfolded proteins in the endoplasmic reticulum and their retro-translocation into the cytosol for degradation by the proteasome, a process called ERAD (for endoplasmic reticulum associated protein degradation), (2) Functional dissection of a novel endoplasmic reticulum membrane protein complex that interacts with the luminal protein oxidase Ero1 and has a role in controlling reactive oxygen species (ROS). Publications: (1) Goder V., Beckert V., Pfeil W., Bernhardt R., (1998), Arch Biochem Biophys, 359, 31-41; (2) Goder V., Bieri C., Spiess M., (1999), J Cell Biol, 147, 257-66; (3) Goder V., Spiess M., (1999), Encycl. Mol. Biol., edit. T.E. Creighton, 2561-7; (4) Rosch K., Naehre D., Laird V., Goder V., Spiess M., (2000), J Biol Chem, 275, 14916-22; (5) Goder V., Crottet P., Spiess M., (2000), EMBO J, 19, 6704-12; (6) Goder V., Spiess M., (2001), FEBS Lett, 504, 87-93; (7) Goder V., Spiess M., (2003), EMBO J, 22, 3645-53; (8) Goder V., Junne T., Spiess M., (2004), Mol Biol Cell, 15, 1470-8; (9) Rapoport T.A., Goder V., Heinrich S.U., Matlack K.E., (2004), Trends Cell Biol, 14, 568-75; (10) Junne T., Schwede T., Goder V., Spiess M., (2006), Mol Biol Cell, 17, 4063-8; (11) Carvalho P., Goder V., Rapoport T.A., (2006), Cell, 126, 361-73; (12) Junne T., Schwede T., Goder V., Spiess M., (2007), J Biol Chem, 282, 33201-9; (13) Goder V., Carvalho P., Rapoport T.A., (2008), under revision.



MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACIÓN

**SUBPROGRAMA RAMON Y CAJAL
CONVOCATORIA 2008**

Nombre: CALLEN MOREU, ELSA

Referencia: RYC-2008-03637

Area: Biología Molecular, Celular y Genética

Número de orden: 12 **Correo electrónico:** elsacallen@hotmail.com

Título:

Interacción entre ATM y DNA-PK en procesos inmunológicos, reparación del ADN y señalización celular

Resumen de la Memoria:

El mantenimiento de la estabilidad genómica depende del funcionamiento preciso de la maquinaria de reparación frente al daño en el DNA. Una respuesta al daño defectuosa o inexistente provoca transformación oncogénica y neoplasia. Esta maquinaria, esta presente durante varios de los procesos fisiológicos que ocurren durante el desarrollo linfocitario y la generación de la diversidad de anticuerpos. En una fase temprana del desarrollo de las células B y T, la recombinación V(D)J y más adelante en las células B maduras la recombinación de cambio de clase, son los mecanismos que ayudan en la generación de un abundante repertorio de anticuerpos altamente específicos en su respuesta contra antígeno. Las roturas de doble cadena de ADN, una de las lesiones más deletéreas que pueden padecer las células, ocurren continuamente durante estos procesos y si no son adecuadamente reparadas, son un sustrato idóneo para translocar con otro cromosoma, rasgo distintivo de la mayoría de linfomas. En relación con lo anterior, las proteínas de reparación juegan un papel vital a la hora de detener el ciclo celular para reparar la lesión o activar la vía de apoptosis y muerte celular. ATM (Ataxia Telangiectasia Mutated) y DNAPKcs son proteínas con actividad quinasa con un papel central en la respuesta a las dobles roturas y en su ausencia, se observan un gran número de anomalías como fallos en el checkpoint celular, sensibilidad a radiación, infertilidad y defectos inmunitarios. Ambas son activadas con similares cinéticas y poseen sustratos comunes, aunque divergen en su papel en la reparación del daño. Aunque existe una vasta literatura en relación a este campo, hay cierta controversia con respecto al papel concreto de cada una de estas quinasas, sus sustratos y jerarquía celular frente al daño en el genoma. Durante los cinco años de este contrato, el objetivo principal de mi investigación residiría en el análisis detallado del papel que cada una de estas quinasas ejerce en el control del ciclo celular, la interacción entre ellas en respuesta a las lesiones en el ADN tanto con origen externo como son las producidas por radiación ionizante como las dobles roturas de carácter endógeno producidas durante procesos inmunológicos como recombinación V(D)J y de cambio de clase. El sistema principal que utilizaría para llevar a cabo estos estudios serían los ya existentes modelos murinos deficientes en estas rutas de reparación y a los cuales tendría acceso debido a las líneas de investigación en las que actualmente estoy involucrada. Ello me permitiría investigar con tejidos primarios y directamente in vivo para solventar los problemas derivados del proceso de inmortalización celular que conlleva el trabajar con algunas líneas celulares in vitro.

Resumen del Curriculum Vitae:

Durante el periodo predoctoral en la universidad Autónoma de Barcelona el solicitante participo en varios proyectos de investigación centrados en el síndrome genético de Anemia de Fanconi, y desarrollo y puso a punto diversas técnicas que le permitieron la publicación de varios artículos en la mayoría como autor principal. Igualmente el candidato ha trabajado en proyectos de colaboración que han resultado en varias publicaciones (J Med Genet 2006, Am J Hum Genet 2007) y ha realizado estancias en los laboratorios de la Dra. Maria Blasco en el CNB (Madrid) y el Dr. Christopher Mathew (Londres) fruto de las cuales han surgido varias publicaciones (Hum Mol Genet 2002, Cytog Genome Res 2004, Blood 2005). Igualmente el investigador ha sido autor de artículos de reviews en el campo (Mut Res 2004) y ha participado en numerosos congresos a nivel nacional e internacional. En estos años, el candidato trabajó activamente en el establecimiento y creación de una base de datos y biobanco de muestras de material genético de los pacientes FA del territorio español, en colaboración con otros centros de investigación básica y hospitales y financiado por la red temática de investigación cooperativa del ministerio de sanidad y consumo, lo cual supone una gran experiencia no solo a nivel científico sino como colaboración y establecimiento de contactos con otros especialistas y centros. El solicitante se encuentra actualmente realizando una estancia postdoctoral en el laboratorio del Dr. André Nussenzweig en el NIH (National Institutes of Health). El laboratorio es pionero en el estudio y generación de modelos murinos de rutas de reparación del ADN, y su principal interés es entender cómo las células controlan y reparan el daño en el ADN y cómo los defectos en la detección, señalización y reparación del daño provocan inestabilidad cromosómica y cáncer. Esto le ha permitido el acceso a los últimos avances en generación de ratones transgénicos, técnicas citogenéticas, bioquímicas y moleculares así como colaboraciones con otros grupos de reconocido prestigio internacional. El trabajo postdoctoral queda reflejado en publicaciones de gran interés como Nature (Nature, 2006). En el año 2007, el candidato publicó un trabajo en la revista Cell en el cual se describe un nuevo checkpoint dependiente de ATM que previene la persistencia y transmisión a largo plazo de las roturas en el ADN. El silenciamiento de esta vía permite una forma de inestabilidad genómica retardada que explicaría la etiología de las fusiones que aparecen en la mayoría de los linfomas de células B. Este mismo año el solicitante fue primer autor en una revisión publicada en la revista "Oncogene" en la que se detallan los fatales efectos de la disfunción de ATM debido al crítico papel que ejerce en la reparación de dobles roturas y control del ciclo celular. Debido al interés en estos mecanismos y rutas moleculares, el aspirante ha asistido igualmente y de forma continuada a distintas charlas y congresos internacionales en alguno de los cuales como conferenciante invitado, y su trabajo ha sido objeto de revisión y destacado en varias publicaciones.



MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACIÓN

**SUBPROGRAMA RAMON Y CAJAL
CONVOCATORIA 2008**

Nombre: SANCHEZ FERNANDEZ, MARIA DEL CARMEN

Referencia: RYC-2008-02352

Area: Biología Molecular, Celular y Genética

Número de orden: 13 **Correo electrónico:** sanchez@embl.de

Título:

Fisiopatología molecular de las alteraciones del metabolismo del hierro en humanos.

Resumen de la Memoria:

El hierro es un nutriente esencial para la vida y un correcto equilibrio en la homeostasis del hierro es crítico para la salud. La homeostasis celular del hierro está controlada por el sistema regulador IRP/IRE (Iron Regulatory Proteins/ Iron Responsive Element), el cual coordina la expresión post-transcripcional de genes involucrados en el metabolismo del hierro. En humanos, mutaciones en el IRE de la ferritina-L o de la ferritina-H causan el síndrome de hiperferritinemia asociado a cataratas y el síndrome de sobrecarga de hierro, respectivamente; y mutaciones en el gen HFE son la principal causa de la enfermedad genética de sobrecarga de hierro Hemocromatosis Hereditaria. Mis intereses se engloban dentro del estudio del metabolismo del hierro y las enfermedades humanas relacionadas con la desregulación del mismo, centrándome en tres líneas de investigación principales. 1. Fisiopatología molecular de las alteraciones del metabolismo del hierro en humanos mediante estudios de proteómica y transcriptómica comparativa. Se investigarán cuales son los genes modificadores causantes de la diferente gravedad clínica asociada con enfermedades de sobrecarga de hierro. Se implementará una metodología de diagnóstico mutacional en individuos con anomalías bioquímicas de hierro. 2. Regulación de la homeostasis del hierro por los factores de transcripción HIF α . Debido a la conexiones moleculares entre el metabolismo del hierro y la hipoxia, reforzadas por nuestro reciente descubrimiento de un elemento IRE en el 5' UTR de HIF2 α , se estudiará la contribución específica de cada factor HIF α (1 α , 2 α y 3 α) en la regulación transcripcional de los genes involucrados en el metabolismo del hierro mediante técnicas de biología molecular y celular. 3. Caracterización funcional de nuevos mRNAs con elementos IRE. Nuestros estudios del sistema IRP/IRE a nivel genómico han revelado mRNAs adicionales con elementos IREs. Se completará la caracterización funcional de dichos genes, su regulación por hierro y especialmente se estudiará las posibles implicaciones de dichos genes en enfermedades humanas que cursan con trastornos del metabolismo del hierro y/o trastornos de los procesos celulares donde dichos genes hayan sido implicados.

Resumen del Curriculum Vitae:

María del Carmen Sánchez Fernández, 39719110L. Fecha de nacimiento: 21-10-1974. Nacionalidad: Española. Posición actual: Investigador Postdoctoral. Molecular Medicine Partnership Unit (MMPU) Heidelberg, Alemania. Licenciada en Bioquímica por la Universidad de Barcelona (Junio 2006). Doctorada en Biología por la Universidad de Barcelona (Marzo 2002) Excelente cum laude por unanimidad, director de tesis Dr. Rafael Oliva. Estancias en centros internacionales de Alemania: EMBL (2002-2005); Universidad de Heidelberg (2005-2007), Molecular Medicine Partnership Unit (2007-2009). Ganadora de 5 becas y contratos competitivos [1. PhD: Beca de "Recerca i Docencia". Universidad de Barcelona, Barcelona, España. 2. Visitor: European Molecular Biology Organization (EMBO) short fellowship (Junio-Agosto 2001). 3. Post-doc: Marie Curie EU Fellowship. Quality of Life Programme, CORDIS FP5 (Junio 2002- Junio 2004). 4. Post-doc: Young Investigator Award der Medizinischen Fakultät Heidelberg. Universidad de Heidelberg, Heidelberg, Alemania (Contrato TV-L, Julio 2005-Junio 2007). 5. Post-doc: Postdoctoral Fellowship "Beatriu de Pinós" (2006 BP-A 10149). "Generalitat de Catalunya" (Julio 2007-Junio 2009)] y 2 premios [Premio Antonio Caparrós UB, 2nd best oral presentation EIC Barcelona 2006]. Líneas de investigación: metabolismo del hierro, hemocromatosis hereditaria y estudio del sistema de regulación post-transcripcional IRP/IRE. Experiencia en técnicas de biología molecular, genética molecular y biología celular, microarrays y bioinformática. 13 publicaciones en revistas internacionales con "peer-review" (en 9 de ellos como primera autora): (1) Sánchez M et al. Nat Protoc. 2007. (2) Percy MJ*, Sánchez M*, Swierczek S*, et al. [equal contribution authors] Blood 2007. (3) Sánchez M et al. Nat. Struct. Mol. Biol. 2007. (4) Sánchez M et al. JBC 2006. (5) Roy CN, et al. Nat. Genet. 2004. (6) Oliva R et al., Endocrine 2004. (7) Sánchez M et al, J. Hepatol. 2003. (8) Sánchez M et al., BCMD 2001. (9) Sánchez M et al. Genet. Test. 2000. (10) Sánchez M et al., J. Hepatol. 1998. (11) Sánchez M et al., Gene 1998. (12) Margarit E et al. BBRC 1998. (13) Vidal-Taboada JM et al., BBRC 1998. Total de citas recibidas de los artículos "peer-reviewed": 221 (a fecha 1 de Marzo 2008). Una publicación de un capítulo de libro, 4 publicaciones en revistas de divulgación científico-médico. Contribuciones a congresos internacionales: 18; presentaciones orales: 5, pósters: 10, participación en el comité científico organizador de congresos: 1 (EIC2006 BCN). Participación en 8 proyectos de investigación; investigador principal: Dr. Rafael Oliva; o Dr. Matthias Hentze y Dra. Martina Muckenthaler. Miembro de 7 asociaciones nacionales e internacionales de carácter científico. Formación de estudiantes universitarios de Medicina, UB. Cursos Académicos: 1998-1999, 1999-2000, 2000-2001 y 2001-2002. Formación de estudiantes de doctorado del programa Internacional de PhD del EMBL. Cursos Académicos: 2003-2004, 2004-2005 y 2005-2006. Ayudante en el curso EMBO: "Practical Course on Quantification of gene expression by realtime qRT-PCR"; 9-13 Mayo 2004, 28 Mayo - 2 Junio 2005, 17-22 Junio 2006 y 23-28 Junio 2007. Supervisión de un técnico de laboratorio y de 2 "visitors" (Laboratorio del Dr. Hentze, EMBL).



MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACIÓN

**SUBPROGRAMA RAMON Y CAJAL
CONVOCATORIA 2008**

Nombre: SOTILLO ROMAN, ROCIO

Referencia: RYC-2008-03684

Area: Biología Molecular, Celular y Genética

Número de orden: 14 **Correo electrónico:** sotillor@mskcc.org

Título:

La inestabilidad cromosómica en la iniciación, progresión y reparación tumoral

Resumen de la Memoria:

El checkpoint mitótico es una vía de señalización altamente regulada que pospone la separación de las cromátidas hermanas hasta que todos los cromosomas están unidos al huso mitótico de manera bipolar. Defectos en su regulación pueden producir una segregación errónea de los cromosomas y aneuploidía y esto finalmente inducir la formación de tumores. De hecho, recientemente hemos demostrado (Sotillo et al. 2007) que el incremento en los niveles de la proteína del checkpoint mitótico Mad2 provoca un aumento en la inestabilidad cromosómica una vez que las células escapan de la mitosis retardada e impuesta por los altos niveles de Mad2 y esto a su vez induce la formación de tumores en modelos animales. Además, la continua sobre expresión de Mad2 no es necesaria para mantener la progresión tumoral, al contrario que la mayoría de oncogenes conocidos. Estos resultados demuestran que la sobre expresión transitoria de Mad2 y la inestabilidad cromosómica constituyen un estímulo importante en la iniciación y la progresión de diferentes tipos de cáncer. Una pregunta clave es si la sobre expresión de Mad2 coopera con otros oncogenes en incrementar la agresividad tumoral. Hemos demostrado que la combinación de la sobre expresión del oncogén Kras con la de Mad2 resulta en una rápida y agresiva formación tumoral y que mientras que los tumores desaparecen tras la de-inducción de Kras (como consecuencia de la adicción oncogénica), los tumores previamente expuestos a una sobre expresión transitoria de Mad2 reaparecen con una frecuencia mucho mayor. Por ello proponemos, utilizando este modelo inducible por doxiciclina, estudiar e identificar los mecanismos que llevan a la resistencia y reparación tumoral in vivo

Resumen del Curriculum Vitae:

Nombre: ROCIO SOTILLO ROMAN. Licenciada en FARMACIA (1998) Universidad San Pablo-CEU. Doctora en Biología Molecular (Cum Laude por unanimidad) por la Universidad Autónoma de Madrid (2002). Tesis doctoral realizada en el Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas bajo la dirección de los Drs. M. Barbacid y M. Malumbres. EDUCACION POSTDOCTORAL: 2003-2005 becario postdoctoral en Memorial Sloan Kettering Cancer Center, MSKCC, (beca de colaboración de la Fundación Caja Madrid y el CNIO); de 2005-2007 becario postdoctoral (Charles D. Revson Foundation) en MSKCC (New York, USA) bajo la supervisión del Dr. Robert Benezra. Premio 2008 al mejor Research postdoctoral fellow de Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Profesora en los cursos de Doctorado del programa Gerstner de Sloan-Kettering Graduate School of Biomedical Sciences. PUBLICACIONES: Latres E, Malumbres M, Sotillo R, Martin J, Ortega S, Martin-Caballero J, Flores JM, Cordon-Cardo C, Barbacid M. EMBO J. (2000) 19: 3496-3506. Sotillo R, Dubus P, Martín J, de la Cueva E, Ortega S, Malumbres M, Barbacid M. EMBO J. (2001) 20: 6637-6647. Sotillo R, García J. F, Ortega S, Martín J, Dubus P, Barbacid M, Malumbres M. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. (2001) 98:13312-13317. Martin J, Hunt SL, Dubus P, Sotillo R, Nehme-Pelluard F, Magnuson MA, Parlow AF, Malumbres M, Ortega S, Barbacid M. Oncogene (2003) 34:5261-5269. Malumbres M, Hunt SL, Sotillo R, Martin J, Odajima J, Martin A, Dubus P, Ortega S, Barbacid M. Adv Exp Med Biol. (2003) 532:1-11. Ortega S, Prieto I, Odajima J, Martin A, Dubus P, Sotillo R, Barbero JL, Malumbres M, Barbacid M. Nat Genetics. (2003) 1:25-31. Malumbres M, Sotillo R, Santamaría D, Galan J, Cerezo A, Ortega S, Dubus P, Barbacid M. Cell (2004) 118: 1-20. Sotillo R, Renner O, Dubus P, Ruiz-Cabello J, Martín-Caballero J, Barbacid M, Carnero A, Malumbres M. Cancer Res. (2005) 9:3846-3852. Sotillo R, Hernando E, Diaz-Rodriguez E, Teruya-Feldstein J, Cordon-Cardo C, Lowe SW, Benezra R. Cancer Cell (2007) 1:9-23. Nialt T, Hached K, Sotillo R, Sorger P, Maro B, Benezra R, Wassmann K. PLOS ONE (2007) 28:2(11).