

OFERTA TFM CURSO 25-26

MÁSTER EN GENÉTICA MOLECULAR Y BIOTECNOLOGÍA

1. Estudio de los sistemas de secreción de tipo VI de *Pseudomonas putida*

Directora: Patricia Bernal

pbernal@us.es

Se estudiará la regulación de los T6SS, instrumentos que usan algunas bacterias gram-negativas para eliminar a sus competidores mediante la secreción de toxinas.

Departamento de Microbiología, Facultad de Biología de la Universidad de Sevilla

2. Estudio de la regulación de las modificaciones de RNA en cáncer colorectal

Directora: SILVIA JIMENO GONZALEZ

sjimeno@us.es

Los programas transcripcionales desregulados hacen que las células cancerosas se vuelvan altamente dependientes de ciertos reguladores de la expresión génica, lo cual puede proporcionar oportunidades para intervención terapéutica. Este es el caso de las modificaciones de RNA, que permiten a las células responder rápidamente a los cambios en el entorno externo y confieren capacidad de adaptarse a los microentornos cambiantes (como los estímulos y el estrés), lo cual es fundamental para la supervivencia de las células tumorales. Por este motivo, las proteínas reguladoras de las modificaciones del RNA se consideran dianas potenciales para las terapias de precisión contra el cáncer, con la limitación de la falta de conocimiento sobre los mecanismos responsables de la regulación espacial y temporal de esas modificaciones. Se ha demostrado que la modificación del RNA m6A es aberrante en el cáncer colorrectal (CRC), lo que conduce a una desregulación de la transcripción y proliferación global. En nuestro laboratorio, hemos identificado nuevos reguladores de la modificación de m6A que actúan durante la elongación de la transcripción y estamos caracterizando su implicación en CRC. El estudiante se familiarizará con las herramientas necesarias para medir metilación de m6A a nivel genómico y relacionadas con la actividad transcripcional tanto in vitro como in vivo. Además, este trabajo experimental permitirá al estudiante la familiarización con herramientas novedosas como la manipulación del DNA en líneas celulares humanas con CRISPR-Cas9 así como el manejo con técnicas estándar de Biología Molecular y Celular.

CABIMER

3. Función del modificador postraduccional de proteínas SUMO en viabilidad celular y diferenciación: implicaciones en cáncer.

Director: Mario García Domínguez

mario.garcia@cabimer.es

Tutor: Fernando Romero Balestra

Miles de proteínas se modifican postraduccionalmente por unión covalente del polipéptido SUMO, similar a la ubiquitina, en un proceso conocido como sumoilación. La sumoilación modula la función o propiedades de las proteínas diana. Esta modificación regula la mayoría de procesos celulares relevantes y es esencial en vertebrados, ya que su bloqueo conduce a letalidad en estado embrionario. En nuestro grupo estudiamos la función de esta modificación sobre la viabilidad celular y la diferenciación, procesos estrechamente ligados al cáncer cuando se encuentran desregulados. En este contexto, hemos realizado varios estudios proteicos, tanto en condiciones de diferenciación como en condiciones que comprometen la viabilidad celular, como es la falta de oxígeno y glucosa, muy típico del interior de tumores sólidos. Hemos identificado cientos de proteínas sujetas a variaciones en el estado de modificación por SUMO durante estos procesos que estamos investigando para entender, y poder manipular terapéuticamente, cómo SUMO participa en el establecimiento de distintos programas de diferenciación y en la toma de decisión entre sobrevivir o inducir procesos de muerte celular programada en condiciones deletéreas. Para ello contamos con modelos celulares de diferenciación y de distintos tipos de cáncer, así como con modelos embrionarios, sobre los que aplicamos diversas técnicas de biología celular y molecular, así como estudios proteómicos, transcriptómicos y genómicos.

Centro Andaluz de Biología Molecular y Medicina Regenerativa (CABIMER)

4. Estudio de estrategias terapéuticas frente a la radioterapia en el cáncer cerebral infantil

Directora: Vivian Capilla González

vivian.capilla@cabimer.es

Los tumores cerebrales son los tumores sólidos más comunes en los niños y representan la segunda causa de mortalidad por cáncer. Los últimos avances en diagnóstico y tratamientos han mejorado las tasas de supervivencia en estos pacientes. Sin embargo, la recurrencia y los efectos secundarios de los tratamientos oncológicos siguen afectando la salud y calidad de vida de muchos niños que sufren esta enfermedad. En este proyecto, el candidato investigará cómo las terapias avanzadas con células madre pueden ayudar a minimizar las secuelas neurológicas de la radiación. Para ello, el estudiante se formará en el desarrollo de modelos de relevancia clínica (organoides cerebrales, ratones PDX), así como en el uso de técnicas de cultivo (iPSC, células madre mesenquimales, microglia, etc) y técnicas de biología molecular y celular (citotoxicidad, inmunofluorescencia, citometría de flujo, transwell assay, RT-PCR, western blot, etc). Este plan formativo permitirá avanzar en el conocimiento de la biología de las células madre y evaluar su potencial terapéutico en el área del cáncer cerebral. El candidato se formará en un entorno dinámico y participará en las reuniones semanales del grupo de investigación para discutir los resultados obtenidos, en la redacción de informes y en actividades de difusión de resultados. Para más información del proyecto, no dude en ponerse en contacto con la directora del proyecto o visitar la web del grupo: <https://www.cabimer.es/en/research-groups/stem-cells-and-translational-neurology/>

CABIMER

5. Papel de la Ubiquitina en el desarrollo del cáncer.

Director: Román González Prieto

rgonzalez1@us.es

Se caracterizará una ruta de ubiquitinación relacionada con el desarrollo del cáncer y la inestabilidad del genoma. El/La estudiante aprenderá técnicas de cultivos celulares, purificación de proteínas específicas, análisis de proteómica.

CABIMER

6. Interacciones de vesículas extracelulares bacterianas con células vegetales para el desarrollo de tecnologías de vacunación de cultivos

Director: José Manuel Borrero de Acuña

jbdeacuna@us.es

Las interacciones planta-microorganismo influyen en la salud y productividad de los ecosistemas agrícolas, desde enfermedades hasta simbiosis beneficiosas como la promoción del crecimiento vegetal mediada por rizobacterias. Comprender el diálogo molecular que regula estas interacciones es clave para estrategias agrícolas sostenibles. Las vesículas bacterianas (MVs) son vehículos nanoestructurados que transportan proteínas, lípidos, ácidos nucleicos y metabolitos, modulando interacciones entre especies e incluso entre reinos. Las MVs tienen roles opuestos según su origen. En rizobios como *Rhizobium tropici* CIAT 899, favorecen relaciones mutualistas para la fijación de nitrógeno y el crecimiento vegetal. En patógenos como *Pseudomonas syringae*, pueden actuar como factores de virulencia al transportar efectores que suprimen la inmunidad vegetal. Las plantas contrarrestan esto activando la Inmunidad Activada por Efectores (ETI). Sin embargo, los mecanismos de interacción MV-planta siguen poco claros. Estudiaremos la fusión de MVs con células de plantas. Proponemos usar MVs con efectores como AvrRpt2 para inducir ETI y generar una "vacuna vegetal", capaz de conferir resistencia cruzada incluso contra virus. También exploraremos la internalización de MVs en células de leguminosas. Usaremos microscopía confocal y ensayos funcionales para validar esta estrategia innovadora de promoción agrícola.

Departamento de Microbiología, Facultad de Biología

7. Nuevos factores involucrados en el procesamiento de fragmentos de ADN monocatenario y su relevancia en cáncer.

Director: Néstor García Rodríguez

nestor.garcia@cabimer.es

En nuestro laboratorio, ubicado en el Centro Andaluz de Biología Molecular y Medicina Regenerativa (CABIMER), investigamos cómo las células humanas responden al daño en el ADN durante el proceso de replicación, un mecanismo crucial cuya alteración está estrechamente relacionada con enfermedades como el cáncer. Una de las respuestas celulares ante este daño consiste en continuar la síntesis de ADN más allá de la lesión, dejando atrás huecos de ADN monocatenario. Mediante un screening genético, hemos identificado nuevos factores que potencialmente participan en el procesamiento de estos huecos. El objetivo de este TFM será profundizar en la caracterización funcional de estos factores utilizando técnicas avanzadas de biología molecular, cultivo celular y microscopía, entre otras metodologías punteras.

Centro Andaluz de Biología Molecular y Medicina Regenerativa (CABIMER)

8. Optimization of a CRISPR-Cas9-Assisted Recombineering System for Precision Genetic Engineering in Plant-Associated Bacteria

Director: Alejandro Arce Rodríguez

aarce1@us.es

En este trabajo se centrará en un sistema de edición genética diseñado originalmente para el patógeno nosocomial *Pseudomonas aeruginosa*, con la finalidad de ponerlo a punto y optimizarlo para otras bacterias del género *Pseudomonas*, especialmente las cepas fitopatógenas *P. syringae* y *P. savastanoi*. Esta novedosa metodología de ingeniería genética utiliza recombinasas de fago para introducir cualquier tipo de mutación deseada, mientras emplea un sistema de selección directa de las bacterias modificadas mediante “tijeras moleculares” codificadas en un sistema CRISPR-Cas9. De esta forma, el/la estudiante aprenderá técnicas punteras en microbiología y biología molecular, incluyendo cultivo de diversas bacterias en medios de cultivo ricos y selectivos, manipulación de ácidos nucleicos y su amplificación mediante PCR, hibridación y clonaje de fragmentos de ADN en vectores plasmídicos, selección de mutantes por CRISPR/Cas9, expresión y cuantificación de proteínas fluorescentes, y ensayos fenotípicos para comprobar las mutaciones, entre otros.

Departamento de Microbiología, Facultad de Biología. US

9. Caracterización de las respuestas celulares bacterianas a los antibióticos carbapenémicos mediante análisis de células individuales

Directora: María Antonia Sánchez Romero

mtsanchez@us.es

Si te apasiona la microbiología y la biotecnología, te ofrecemos un TFM innovador centrado en la caracterización de respuestas celulares bacterianas frente a antibióticos carbapenémicos, utilizando técnicas avanzadas de análisis a nivel de célula individual. El proyecto combina biología molecular, citometría de flujo, microscopía y análisis de datos para comprender cómo las bacterias responden y sobreviven a estos potentes antibióticos de uso hospitalario, utilizados como último recurso en infecciones por bacterias multiresistentes. Es un trabajo adecuado para estudiantes con interés en microbiología, resistencia antimicrobiana y técnicas de vanguardia. ¡Participa en una investigación con impacto real en salud global!

Departamento de Microbiología y Parasitología (Facultad de Farmacia, US)

10. Revelando la red molecular de señalización del centrosoma en reparación de daño al DNA

Director: Fernando Romero Balestra

fromero17@us.es

Nuestras investigaciones recientes han revelado una función del centrosoma (CTR) en la regulación de la reparación de las roturas de la doble cadena de ADN, favoreciendo la recombinación homóloga como mecanismo de reparación (Rodríguez-Real et al. EMBO Report 2023). Este es uno de los pocos casos caracterizados en células humanas en el que se describe una función clara del CTR como plataforma de señalización regulando procesos celulares en principio ajenos al CTR. Nuestra hipótesis actual postula que el CTR funciona como un centro de señalización fundamental, integrando diversas señales celulares para regular múltiples funciones. El trabajo propuesto para este TFM pretende ampliar nuestra comprensión del papel de señalización que desempeña el CTR en las células humanas poniendo el foco en la reparación del daño a DNA.

CABIMER (Centro Andaluz de Biología Molecular y Medicina Regenerativa)

11. Factors and mechanisms underlying manganese-induced cell damage

Directora: Helene Gaillard

gaillard@us.es

Manganese (Mn) is a trace element that is essential for life by acting, among other mechanisms, as a divalent metal cofactor for enzymes such as the mitochondrial enzyme superoxide dismutase 2, the apical activator of the DNA damage response serine/threonine kinase ATM or the Mn-activated glutamine synthetase. However, Mn becomes toxic when enriched in the human body. Overexposure to Mn leads to oxidative stress and alteration of enzymatic activities including DNA polymerases, telomerase and TORC1 signalling, among others. Despite the relevance of these functions in disease state such as cancer and neurodegenerative disorders, the molecular mechanisms underlying Mn-induced cell death or 'manganatosis' (from manganese and thanatos) are yet poorly studied. In this project, budding yeast will be used as eukaryotic model organism to explore manganatosis pathways and improve our knowledge on the factors and mechanistic causes underlying Mn-induced cell damage.

CABIMER, Avenida Américo Vespucio 24, 41092 Sevilla

12. Papel de la topoisomerasa Top3 en la prevención de la inestabilidad genética asociada a roturas en las horquillas de replicación

Director: Félix Prado

felix.prado@cabimer.es

Tutora: María Luisa García Rubio

Parte de la inestabilidad genética asociada a los procesos tumorales se genera durante la fase S como consecuencia de roturas de las horquillas de replicación ante diferentes tipos de estrés. Apenas conocemos los mecanismos que reparan las horquillas rotas y las consecuencias genéticas de una reparación defectuosa. Esto se debe fundamentalmente a la ausencia de sistemas in vivo que permitan inducir roturas en la horquilla de replicación. En nuestro grupo hemos generado en la levadura *Saccharomyces cerevisiae* una estirpe que expresa una quimera de la subunidad mayor del complejo RPA con la nucleasa micrococcal (Rfa1-MN). RPA se une al DNA de cadena sencilla que se acumula en la horquilla de replicación. Hemos demostrado que estas células son funcionales en replicación y reparación, pero requieren la maquinaria de recombinación homóloga (HR) para ser viables. Estos datos indican que la quimera introduce roturas de doble cadena (DSB) en la horquilla que son reparadas por HR. Hemos utilizado este sistema para buscar genes implicados en la reparación de horquillas de replicación rotas, identificando 50 genes, cuya caracterización genética ha sido recientemente publicada (1) y donde se resalta la importancia del proceso de replicación inducida por corte (BIR). Entre los factores identificados destaca Top3, una topoisomerasa que participa con la helicasa Sgs1 en la disolución de estructuras de Holiday durante la HR. Sin embargo, el papel de Top3 en el rescate de horquillas rotas es independiente de Sgs1. In vitro, Top3 es capaz de desestabilizar las estructuras D-loop que inician la HR. Dado que la HR es esencial para el rescate de las horquillas rotas, nuestra hipótesis es que Top3 sería necesario para evitar que se produzcan cambios de molde durante el proceso de BIR. Se ha propuesto que estos cambios de molde serían responsables de parte de la inestabilidad genética asociada al cáncer. Para caracterizar Top3 se utilizará tanto el ensayo con Rfa1-MN como ensayos con mutantes de Cas9 que permiten inducir un corte de cadena sencilla en el ADN que se convierte en un DSB cuando se lo encuentra la horquilla de replicación. La alta frecuencia de este tipo de eventos permitirá no sólo realizar ensayos funcionales sino también moleculares para analizar la acumulación de intermediarios de replicación y recombinación. Este proyecto permitirá al estudiante familiarizarse con los procesos que controlan la integridad genómica y el ciclo celular, así como con diferentes ensayos genéticos, bioquímicos y moleculares conceptualmente válidos para cualquier organismo modelo desde levaduras a humanos, esenciales para entender los mecanismos que protegen al genoma de los reordenamientos deletéreos asociados a enfermedades genéticas y cáncer. 1.

Ana Amiama-Roig, Marta Barrientos-Moreno et al. A Rfa1-MN-based system reveals new factors involved in the rescue of broken replication forks. *PLoS Genet* 21(4): e1011405. (2025)

Centro Andaluz de Biología Molecular y Medicina Regenerativa (CABIMER)

13. Aislamiento y aplicación como bioaumentación de cepas bacterianas degradadoras específicas para la eliminación de fármacos en lodos de depuradora.

Director: Jaime Villaverde Capellán

j.villaverde@csic.es

La gestión de lodos que se producen en las Estaciones Depuradoras de Aguas Residuales (EDARs) constituye un importante problema medioambiental. En Andalucía, más del 90% de los lodos generados se aplican como enmienda orgánica en agricultura. Existe una gran preocupación por las concentraciones de contaminantes orgánicos que los lodos aportan a los suelos agrícolas, pero su contenido no está todavía regulado por ley, a pesar de que hay muchas evidencias de su acumulación en suelos, contaminación de aguas y su concentración en plantas y animales. Plaguicidas, productos industriales, farmacéuticos y de higiene personal, hormonas y otros contaminantes orgánicos están presentes en los lodos usados en agricultura. El objetivo último de las investigaciones del grupo CONSOWAT en el IRNAS-CSIC es la puesta a punto de una tecnología para la reducción del contenido de contaminantes orgánicos en lodos de depuradora antes de que sean usados como enmienda agrícola, para evitar su diseminación en los suelos agrícolas donde se aplican. El trabajo a desarrollar por la persona seleccionada se centrará en una de las líneas de investigación del grupo de investigación en el que se adscribe el contrato, es decir, en la biorrecuperación de lodos contaminados por diferentes fármacos. El plan de formación se basará en las siguientes tareas: - El aislamiento de cepas bacterianas degradadoras de los diferentes contaminantes emergentes se llevará a cabo a través de técnicas de cultivo de enriquecimiento con los contaminantes seleccionados en diferentes lodos recolectados en diferentes estaciones depuradoras (colaboración con la empresa pública EMASESA). Identificación molecular y obtención del genoma completo si se aísla una bacteria degradadora eficiente. - Se realizarán experimentos de adsorción y desorción para determinar la biodisponibilidad de los contaminantes seleccionados presentes en los lodos de estaciones de depuradora. - Aplicación de bioaumentación y bioestimulación con diferentes nutrientes inorgánicos esenciales y cepas aisladas degradadoras para evaluar la capacidad degradadora en solución y en presencia de los lodos. - Finalmente, se realizarán pruebas de ecotoxicidad para determinar la viabilidad de las técnicas de biorrecuperación aplicadas.

IRNAS-CSIC

14. Unravelling the link between inflammation and lysosomal proteases: IL-6/CtsL Axis

Director: Jonathan Martinez Fabregas

jonathan.martinez@cabimer.es

Task 1.1. Role of IL-6 in the regulation of the lysosomal compartment. To characterize the role that chronic inflammation plays in the regulation of lysosomal proteases in both murine primary hepatocytes and HHC cell lines we will stimulate both cell types with IL-6 for different times³²⁻³⁴ (0, 12, 24, 48 and 72 hours) and analyze by immunoblotting, qPCR and in vitro activity assays, using specific fluorogenic substrates, the levels of expression and activity of lysosomal proteases¹⁷, with particular interest in CtsL. Previously, we have shown STAT3 directly binds to the promoter region of lysosomal proteases inducing their expression¹⁷. Thus, to validate whether the changes at the mRNA and protein levels are directly regulated through IL-6/STAT3, and not due to secondary effects, we plan to use STAT3 inhibitors and specific siRNAs against STAT3. Furthermore, we plan to transform primary hepatocytes and HCC cell lines with STAT3c-YFP (a kind gift from Prof. Valeria Poli, University of Torino, IT) to further explore the role of the IL-6/STAT3 axis in the regulation of CtsL. The implementation of this first task will allow us to explore the connection between chronic inflammation and the expression levels of CtsL to unravel the role the IL-6/CtsL axis plays in the onset and progression of liver diseases.

Task 1.2. Role of IL-6 in regulating the nuclear localization of CtsL. Different molecular mechanisms have been proposed to explain the nuclear localization of lysosomal proteases. Specifically, transient lysosomal leakiness³⁸ and the existence of transcript variants devoid of the lysosomal localization signal^{52, 53} have been proposed as the mechanisms controlling the nuclear localization of CtsL. To advance our understanding of the molecular mechanisms controlling the nuclear localization of CtsL we will resort to molecular and cellular biology techniques. First, we will characterize the subcellular localization of CtsL in both primary hepatocytes and HCC cancer cells by subcellular fractionation approaches and confocal microscopy. Next, we will interrogate the role inflammation plays in the nuclear localization of CtsL. To tackle this question, we will carry out time course IL-6 stimulation experiments in both cell types using MagicRed Cathepsin L (a CtsL specific fluorogenic substrate for in cell experiments that allow for the subcellular localization of CtsL¹⁷), the galectin puncta assay³⁸, as well as confocal microscopy and subcellular fractionation to assess for lysosomal leakiness. Furthermore, we will explore whether different CtsL transcript variants are expressed upon IL-6 stimulation. For this, we will design specific qPCR primers for the identification of the different transcript variants described in UniProt and recently reported in vivo^{52, 53}. In this case, upon stimulation of primary hepatocytes and HCC cell lines with IL-6 for different times we will isolate mRNA and perform qPCR experiments to determine whether inflammatory conditions increase the expression levels of these transcript variants, thus explaining the nuclear translocation of CtsL. This approach will allow to determine whether the nuclear localization of CtsL is due to controlled increased leakiness of the lysosomal compartment and/or to the transcription of variants devoid of the lysosomal signal peptide, and to evaluate the putative role chronic inflammation plays in determining the subcellular localization of CtsL.

Centro Andaluz de Biología Molecular y Medicina Regenerativa

15. Exploring Molecular Dynamics and Ligand Interactions of Nucleophosmin 1 in Acute Myeloid Leukemia

Directora: Irene Díaz-Moreno

idiazmoreno@us.es

Mutations in the nucleolar protein nucleophosmin 1 (NPM1) represent the most common genetic alteration in adult acute myeloid leukemia. Both understanding how the mutant form of nucleophosmin interacts with its cellular partners and bioactive ligands, and detailed in silico characterization of its conformational dynamics at the atomic level, are essential steps toward elucidating its role in leukemogenesis.

Instituto de Investigaciones Químicas - cicCartuja, Universidad de Sevilla – CSIC

16. Replicación del ADN y plasticidad tumoral. Búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas.

Directora: Cristina González Aguilera

cristina.gonzalez@cabimer.es

Tutor: Francisco Vega Moreno

Los tumores se caracterizan por sufrir procesos de desdiferenciación celular que los hacen más propensos a formar metástasis y desarrollar resistencias a los tratamientos. Aunque aún desconocemos en detalle los mecanismos detrás esos cambios de identidad celular, las evidencias apuntan a alteraciones en los patrones epigenético y en las isoformas génicas expresadas por las células tumorales. En nuestro laboratorio hemos desarrollado una técnica genómica innovadora que ha revelado cómo la replicación del ADN juega un papel clave en estos cambios epigenéticos y de isoformas. Como estudiante de este trabajo de fin de Máster, tendrás oportunidad de trabajar con cultivos celulares humanos, aplicar técnicas de biología molecular y genéticas de última generación y utilizar herramientas bioinformáticas avanzadas para caracterizar los patrones transcripcionales y de isoformas generadas tras la replicación en células tumorales. Nuestro objetivo es identificar nuevos biomarcadores con valor clínico y desarrollar nuevas estrategias terapéuticas más eficaces y con menos efectos secundarios. Todo ello, en el marco de un proyecto que estudia un aspecto inexplorado del cáncer desde un abordaje innovador y el uso de técnicas de vanguardia.

CABIMER

17. Evaluación del papel de las modificaciones en cisteínas en el cáncer y la neurodegeneración.

Director: Alejandro Martín-Montalvo

alejandro.martinmontalvo@cabimer.es

Nuestro grupo está definiendo ciertos tipos de modificaciones post-transcripcionales que ocurren en los individuos que mantienen una óptima salud durante el envejecimiento. Investigaremos el efecto que tiene la modulación de modificaciones post-transcripcionales en las cisteínas en el cáncer y en enfermedades neurodegenerativas. La experimentación se realizará estudiando ratones en vivo y tejidos de ratones de modelos experimentales de cáncer y de Alzheimer. Entre otras técnicas de biología molecular realizaremos RNAseq, ChIP-seq, inmunohistoquímica, western blot, real time PCR y determinaciones por ELISA. El objetivo es definir las modificaciones en cisteínas que son relevantes para proteger contra el cáncer y la neurodegeneración.

CABIMER

18. Herencia asimétrica de centrosomas: relevancia en cáncer y envejecimiento

Director: Fernando Monje Casas

fernando.monje@cabimer.es

Tutora: Ana María Rincón Moreno

Las células madre de animales, que juegan un papel fundamental durante el desarrollo y para el mantenimiento de la homeostasis tisular, constituyen un modelo clásico de células con división asimétrica. Durante una división asimétrica es imprescindible que el huso mitótico, un haz bipolar de microtúbulos que permite la segregación de los cromosomas, se alinee a lo largo de un eje de polaridad pre-establecido. Dicha orientación paralela al eje de polaridad hace que el huso sea utilizado adicionalmente por las células para facilitar un reparto diferencial de componentes celulares durante la mitosis. De hecho, un fenómeno particularmente interesante que se ha descrito durante algunas divisiones asimétricas es la distribución no aleatoria de los propios centros organizadores de microtúbulos (MTOCs) que orquestan la formación del huso. La herencia asimétrica de los MTOCs del huso, denominados centrosomas en eucariotas superiores, es un proceso conservado evolutivamente. Nuestro grupo ha contribuido al descubrimiento de nuevos reguladores clave para la distribución no aleatoria de los MTOCs del huso y, lo que es más importante, también a desvelar la relevancia biológica de este proceso. En concreto, nuestros resultados demuestran que la herencia asimétrica de los MTOCs permite una distribución diferencial de ciertas moléculas y orgánulos celulares dañados entre la célula madre y la célula hija durante mitosis. Estas observaciones abren la puerta al descubrimiento de nuevos procesos que podrían contribuir al mantenimiento del potencial replicativo de las células madre y cuya disfunción podría estar relacionada con la patogénesis de enfermedades relacionadas con el envejecimiento, como el cáncer o ciertos síndromes neurodegenerativos. El trabajo a desarrollar por el estudiante, con el que podrá aprender y aplicar diversas técnicas avanzadas de Biología Celular y Molecular, se enmarcará dentro de esta novedosa línea de investigación de nuestro laboratorio.

CABIMER

19. Microbiología de ambientes urbanos: diversidad microbiana y efectos para la salud

Director: José Enrique Fernández Luque

direccion.irnas@csic.es

Tutor: Pedro M. Martín Sánchez

El TFM se realizará en el marco de alguno de los estudios microbiológicos de ambientes urbanos y edificios (p. ej. hospitales, escuelas, viviendas y espacios verdes) que estamos abordando en el grupo Microbiología Ambiental y Patrimonio Cultural (MAPC) del IRNAS-CSIC. El estudiante de máster recibirá una valiosa formación en microbiología ambiental y aerobiología, realizando las siguientes tareas específicas: muestreos ambientales, técnicas de cultivo, aislamiento e identificación de microorganismos (principalmente hongos y bacterias), mantenimiento de colecciones microbianas, técnicas de biología molecular (extracción de ADN/ARN, PCR, qPCR y secuenciación masiva de amplicones), así como sus correspondientes análisis bioinformáticos. Esta formación mejorará las habilidades del estudiante para puestos de trabajo en centros de investigación y laboratorios microbiológicos, ya sean en áreas académicas o industriales, lo cual contribuirá positivamente a su desarrollo profesional.

Instituto de Recursos Naturales y Agrobiología de Sevilla (IRNAS), CSIC

20. Desarrollo de Plásmidos de Expresión Modulable para la Ingeniería de Condensados Biomoleculares en *Synechococcus elongatus*

Directora: Laura Corrales Guerrero

laucorge@us.es

Este proyecto de fin de máster aborda el desarrollo de herramientas avanzadas de biología sintética para la cianobacteria modelo *Synechococcus elongatus* PCC 7942. Las cianobacterias, como organismos fotosintéticos procariontes, representan una plataforma biotecnológica de considerable interés para la producción sostenible de biocombustibles, bioplásticos y otros productos químicos de alto valor, al aprovechar eficientemente la energía solar y el CO₂. *Synechococcus elongatus* es una cianobacteria unicelular, de crecimiento rápido y pocas copias del cromosoma por célula. Este trabajo fin de máster se enmarca en una línea de investigación que tiene como objetivo producir condensados biomoleculares artificiales, que se conciben como compartimentos subcelulares dedicados a la expresión y acumulación eficiente de compuestos de interés. El objetivo central de este trabajo es el diseño y la construcción de una biblioteca de plásmidos de expresión. Estos vectores incorporarán una diversidad de elementos de biología sintética, tales como promotores de diferente fuerza transcripcional, secuencias reguladoras de la traducción y elementos que influyen en la estabilidad del ARN mensajero, así como fusiones traduccionales a proteínas fluorescentes que nos permitan estudiar la localización celular de las proteínas implicadas. El control diferencial y preciso sobre los niveles de expresión proteica optimizará significativamente la producción y regulación de estos orgánulos artificiales.

Instituto de Bioquímica Vegetal y Fotosíntesis (IBVF)

21. Implicaciones funcionales de la localización de la quinasa SnRK1 en los gránulos de estrés en plantas

Director: Emilio Gutierrez Beltran

egutierrez@us.es

El complejo SnRK1, conservado en todos los organismos eucariotas estudiados, juega un papel clave en la respuesta celular ante situaciones de estrés. Los ortólogos de SnRK1 en levaduras y en mamíferos, conocidos como SNF1 y AMPK respectivamente, se encuentran ampliamente estudiados y se ha descrito que se activan ante situaciones de privación de glucosa o en condiciones de estrés que disminuyen significativamente las reservas energéticas de la célula. En plantas, la caracterización funcional del complejo se encuentra aun en estadios tempranos. En el laboratorio, hemos identificado que, tras una situación de estrés, SnRK1 se localiza en los gránulos de estrés, unos pequeños complejos mRNA-proteínas localizados en el citoplasma celular. Sin embargo, la función que el complejo desempeña en los gránulos de estrés aun se desconoce. En base a los datos disponibles, el trabajo del estudiante se centrará en la caracterización funcional de la proteína SnRK1 de Arabidopsis, aplicando para ello diferentes técnicas en biología celular y molecular. Para una mayor descripción del proyecto no dude en ponerse en contacto con el director a través de la cuenta de correo electrónica proporcionada.

Instituto de Bioquímica Vegetal y Fotosíntesis (IBVF)

22. Consecuencias funcionales de la escisión mediada por la ribotoxina alfa-sarcina en Saccharomyces cerevisiae

Directora: Carla Verónica Galmozzi

cgalmozzi@us.es

Las ribotoxinas constituyen una familia de ribonucleasas fúngicas capaces de inactivar ribosomas mediante la escisión específica del bucle sarcina-ricina (SRL) del ARNr de la subunidad mayor, bloqueando de manera efectiva la traducción. Dentro de este grupo, la α -sarcina, secretada por *Aspergillus giganteus*, destaca por su elevada especificidad y eficiencia catalítica, características que la posicionan como un modelo idóneo para el estudio de mecanismos de toxicidad ribosomal. Aunque su actividad bioquímica ha sido ampliamente caracterizada in vitro, sus efectos a nivel celular en organismos eucariotas permanecen insuficientemente explorados. El presente trabajo propone investigar de forma experimental la acción de α -sarcina en la levadura *Saccharomyces cerevisiae* como organismo modelo, con el fin de profundizar en su impacto sobre la viabilidad celular, la traducción y la integridad ribosomal. Asimismo, se abordará su potencial aplicación como herramienta terapéutica en el desarrollo de agentes antitumorales dirigidos, aprovechando su capacidad para actuar de forma altamente específica sobre células diana mediante estrategias de entrega selectiva. Los resultados de este estudio contribuirán a ampliar el conocimiento sobre la viabilidad de las ribotoxinas como base para nuevas aproximaciones de terapia dirigida y liberación controlada de toxinas en contextos oncológicos.

Instituto de Biomedicina de Sevilla

23. Estudio del papel de la palmitoilación en la metástasis de cáncer de mama

Directora: Patricia Altea-Manzano

patricia.altea@cabimer.es

La metástasis es la principal causa de mortalidad en pacientes con cáncer. Nuestro grupo investiga cómo las células tumorales de mama se adaptan metabólicamente para colonizar órganos como el pulmón y el hígado. Hemos descubierto que el ácido graso palmitato, abundante en estos órganos, promueve la metástasis mediante una modificación postraduccional llamada palmitoilación, que afecta a proteínas clave implicadas en la progresión tumoral. En este proyecto, se estudiará una enzima palmitoiltransferasa identificada como esencial para el crecimiento metastásico en entornos ricos en palmitato. Utilizando un análisis de proteómica previamente realizado en el laboratorio, se seleccionará uno de sus principales targets para: Silenciar y sobreexpresar el gen candidato en líneas celulares de cáncer de mama mediante CRISPR-Cas9, y evaluar su función en cultivos 3D. Analizar la localización y función de la proteína en presencia o ausencia de palmitato mediante inmunofluorescencia y microscopía confocal. Este trabajo contribuirá a comprender cómo la palmitoilación regula la señalización celular en células metastásicas, y su potencial como diana terapéutica.

CABIMER

24. Importancia de la Respuesta REDAR en la evolución del cáncer de mama.

Directora: Sonia Jimeno González

sjimeno1@us.es

Durante el TFM se llevarán a cabo experimentos para la profundización en el estudio de la respuesta REDAR inducida por irradiación en diversas líneas celulares relacionadas con tumores de mama. También se podrá profundizar en el papel de la edición del RNA en la reparación del DNA.

CABIMER

25. Biotecnología de cultivos oleaginosos con aplicaciones innovadoras en la industria petroquímica

Directora: Mónica Venegas Calerón

mvc@ig.csic.es

Tutora: Ana María Rincón Romero

¿Te interesa la biotecnología vegetal y quieres participar en un proyecto con aplicaciones reales en la industria? Este Trabajo Fin de Máster te ofrece la oportunidad de trabajar con una planta autóctona del Mediterráneo occidental que produce lípidos inusuales con gran potencial biotecnológico, especialmente para la industria petroquímica sostenible. El objetivo principal será identificar y caracterizar las enzimas clave implicadas en la síntesis y acumulación de triacilglicéridos. Dado que el genoma de esta planta aún no está disponible, utilizarás técnicas de biología molecular como la obtención de cDNA a partir de hojas y semillas en desarrollo, el diseño de cebadores degenerados, y el análisis de transcriptoma para identificar los genes de interés. Una vez identificados, estos genes se clonarán y expresarán en la levadura *Saccharomyces cerevisiae*, lo que permitirá caracterizar funcionalmente las enzimas. Como parte final del proyecto, exploraremos la posibilidad de expresar estos genes en otros cultivos oleaginosos como camelina o ricino, ampliando así el potencial de aplicación industrial. Este TFM combina técnicas modernas de genética molecular, transcriptómica y biotecnología vegetal, y es ideal para estudiantes con interés en investigación aplicada, sostenibilidad y bioproductos.

Instituto de la Grasa (IG-CSIC)

26. Estudio de la capacidad de fijación de N₂ de *Nostoc punctiforme* durante la simbiosis con *Oryza sativa*

Directores: Consolación Álvarez Núñez/ Vicente Mariscal Romero

consolacion@ibvf.csic.es

El proyecto de TFM que se oferta se realizará en el Instituto de Bioquímica Vegetal y Fotosíntesis (CSIC-US) en el grupo de investigación "Simbiosis planta-cianobacteria". El principal objetivo de esta propuesta es determinar en qué medida la cianobacteria *Nostoc punctiforme* es capaz de proporcionar el nitrógeno fijado a la planta durante la simbiosis. Este TFM consistirá en evaluar diferentes estirpes mutantes de *N. punctiforme* afectadas en la capacidad de fijación de N₂. En estas estirpes se estudiará la capacidad de diferenciar heterocistos, el crecimiento con distintas fuentes de nitrógeno, así como la actividad nitrogenasa, entre otras características fenotípicas. Además, se estudiará el efecto de estas estirpes en el crecimiento de la planta con respecto a la estirpe silvestre, así como la competencia simbiótica con arroz. Este trabajo permitirá un mayor control del proceso de simbiosis, proporcionando una alternativa ecológica al uso de agroquímicos en la agricultura. En este proyecto se utilizarán técnicas de biología molecular, fisiología vegetal y microscopía confocal.

Instituto de bioquímica vegetal y Fotosíntesis (IBVF), CSIC y Universidad de Sevilla

27. Inestabilidad Genómica asociada a transcripción

Directores: Fernando Gómez Herreros y Jose F. Ruiz Pérez

fgomezhs@us.es

Nuestro laboratorio se centra en investigar la formación, detección y reparación de lesiones del DNA asociadas con la expresión de los genes. Ésta es una cuestión crucial tanto en la investigación básica como en la biomedicina, ya que la transcripción es una importante fuente endógena de daño al DNA, que conduce a la muerte celular y la inestabilidad del genoma. Estamos especialmente enfocados en la formación y reparación de roturas de doble cadena (DSB) del DNA, que surgen por la acción de las topoisomerasas de DNA, enzimas esenciales que catalizan la liberación de estrés torsional. Estas enzimas son diana de algunos tipos de quimioterapia y su actividad está relacionada con enfermedades neurodegenerativas. Nuestro laboratorio ha contribuido significativamente a comprender el proceso de reparación de los DSB inducidos por las topoisomerasas 1 y 2, revelando la amenaza que representan estos DSB tanto para la expresión génica como para la estabilidad del genoma. El proyecto de este TFM se enmarca en el estudio de nuevos factores que participan en la señalización y reparación de este tipo de daño, y que están relacionados con algunas enfermedades raras. Se generarán mutantes en modelos celulares humanos empleando tecnología CRISPR/cas9, y se realizarán técnicas citogenéticas, microscopía óptica de fluorescencia o análisis de proteínas, entre otras.

Instituto de Biomedicina de Sevilla

28. Regulación de la autofagia en microalgas

Directora: María Esther Pérez Pérez (Científica Titular, CSIC)

eperez@ibvf.csic.es

Tutor: Francisco Javier Florencio Bellido

La autofagia es un proceso degradativo mediante el cual las células eucariotas reciclan parte de su material celular y eliminan compuestos tóxicos o dañados para mantener la homeostasis celular y afrontar situaciones limitantes o de estrés. La autofagia se caracteriza por la formación de vesículas de doble membrana denominadas autofagosomas en las que el contenido que se va a degradar en la vacuola (o lisosoma) es englobado. La proteína ATG8, una de las proteínas ATG de la maquinaria central de autofagia, desempeña una función esencial tanto en la biogénesis del autofagosoma como en la selección del material que será degradado en la vacuola. Por ello, la proteína ATG8 se utiliza como marcador celular y molecular de autofagia en muchos organismos, incluida la microalga modelo *Chlamydomonas reinhardtii*. Nuestro grupo ha demostrado que la autofagia se induce en condiciones de estrés tales como la limitación de nutrientes o el estrés oxidativo en *Chlamydomonas*. En nuestro laboratorio hemos generado un mutante carente de ATG8 mediante la tecnología CRISPR-Cas9 en *Chlamydomonas*. En este trabajo se caracterizará, a nivel fisiológico y molecular, esta estirpe mutante *atg8* en distintas condiciones de crecimiento y de estrés. Para ello, se realizarán análisis de western blot, redox-western blot, así como estudios metabolómicos. Además, realizaremos una aproximación proteómica para identificar el “autofagosiloma” o proteínas que interaccionen con la proteína ATG8, tanto en condiciones óptimas de crecimiento como limitantes.

Instituto de Bioquímica Vegetal y Fotosíntesis (IBVF) (CSIC-US)

29. Evaluación fenotípica y análisis molecular del nexo entre azúcares y vernalización en la regulación de la floración.

Directores: Carolina Camacho Fernández y Federico Valverde

carolina.camacho@ibvf.csic.es y federico.valverde@ibvf.csic.es

Tutora: Gloria Serrano Bueno

El principal objetivo de este trabajo es dilucidar mecanismo que conecta la ruta de la vernalización y el efecto del estado nutricional de la planta en cuanto a la regulación de la floración. De manera natural, los azúcares se acumulan internamente en los tejidos vegetales durante un periodo largo de frío. Nuestra hipótesis es que esta acumulación, debida a un cambio en la dinámica de la fotosíntesis o como protección frente al daño oxidativo que se puede provocar en estas condiciones, es la que sirve de señal internamente para desencadenar los procesos relacionados con la respuesta a bajas temperaturas, como el silenciamiento a nivel epigenético del gen FLC. Resultados previos obtenidos en nuestro laboratorio muestran una estabilización de la proteína FRI en presencia de azúcares, lo cual provoca un retraso de la floración en ausencia de frío por un exceso de activación de represores de la floración. El trabajo a realizar consistirá en una evaluación fenotípica de la floración de genotipos sensibles a vernalización de *Arabidopsis thaliana* para identificar de entre los distintos mutantes de genes candidatos identificados anteriormente cuál sería el que realiza este nexo que estamos buscando. En paralelo, se realizarán pruebas moleculares, como ensayos de monohíbrido en levaduras, para evaluar la unión proteína-promotor del gen identificado con promotores de genes implicados en la regulación de la floración. El estudiante aprenderá técnicas de evaluación fenotípica, biología molecular como generación de construcciones o ensayos en levaduras, así como las posibles pruebas de Western Blot o ensayos con luciferasa por agroinfiltración en *Nicotiana benthamiana* que se puedan realizar en función de los resultados obtenidos y el avance de la investigación.

IBVF

30. Bases moleculares de un fenómeno de heterogeneidad fenotípica programada en la cianobacteria *Anabaena*

Director: Ignacio Luque Romero

ignacio.luque@ibvf.csic.es

Tutora: LAURA CORRALES GUERRERO

El trabajo de fin de máster se enmarcaría en la investigación de un fenómeno de heterogeneidad fenotípica programada que hemos descubierto recientemente en la cianobacteria *Anabaena*. Este fenómeno está regulado por un circuito genético complejo que determina que las células oscilen permanentemente entre un estado OFF y un estado ON, aparentemente asociado a la activación de sistemas de defensa. Actualmente nuestra investigación se centra en la identificación de componentes del circuito regulador, su caracterización y el análisis de la fisiología de células en ambos estados.

Instituto de Bioquímica Vegetal y Fotosíntesis

31. Identificación de nuevas proteínas que se asocian a p21 CIP1 y su papel en la inducción de senescencia

Directora: María del Mar Mora Santos

marmora@us.es

Actualmente, uno de los tratamientos más utilizados contra las células tumorales es el uso de agentes químicos que causan daño en el ADN, como el cisplatino. Sin embargo, se ha observado que, tras finalizar el tratamiento, el cisplatino puede permanecer retenido en ciertos órganos a dosis subletales, generando un daño prolongado en el ADN. Esto puede conducir a la aparición de células senescentes. La senescencia es un estado celular irreversible que impide la proliferación celular; no obstante, dependiendo del contexto, las células senescentes pueden favorecer la transformación tumoral, lo que da lugar a tumores más agresivos y resistentes. Este trabajo se centrará en el estudio de p21 CIP1, una proteína con un papel clave en la inducción de la senescencia. Mediante una amplia variedad de técnicas de biología molecular, celular, bioquímica y microscopía, se investigarán proteínas que puedan regular a p21 CIP1, ya sea a través de su degradación o su localización subcelular, con el objetivo de identificar nuevas dianas terapéuticas de tipo senolítico.

Departamento de Microbiología. Facultad de Biología. Universidad de Sevilla

32. BIOOXIDACION CON MICROORGANISMOS EXTREMOFILOS PARA EL DESARROLLO SOSTENIBLE EN EL ENTORNO MINERO-METALURGICO

Director: ALFONSO MAZUELOS ROJAS

mazuelos@us.es

La biooxidación con extremófilos de especies reducidas de Fe y/o S es una biotecnología emergente, aún en fase de desarrollo, con potenciales aplicaciones industriales y medioambientales relacionadas con el sector minero-metalúrgico. El interés que suscita se ha visto recientemente incrementado por la expansiva demanda de metales, metaloides y tierras raras. No obstante, varias son las dificultades técnicas a superar para su definitiva implementación industrial. En este contexto se define este trabajo de Fin de Máster. Este TFM tiene un marcado carácter multidisciplinar por combinar conocimientos y métodos de la microbiología, ingeniería química y tecnología de medioambiente con el objetivo de diseñar biorreactores de biooxidación con de catálisis desde microorganismos extremófilos. Todo ello desde una proyección hacia la implementación industrial de esta biotecnología en la mejora de métodos productivos en el sector minero metalúrgico hacia un desarrollo más sostenible.

DEPARTAMENTO DE INGENIERIA QUIMICA, FACULTAD DE QUIMICA

33. Aplicaciones de glucósidos cianogénicos como estimulantes de la resistencia a patógenos en Arabidopsis y tomate.

Directora: Irene García Fernández

irene.garcia@ibvf.csic.es

Tutora: Ángeles Aroca Aguilar

La alta plasticidad fenotípica desarrollada por las plantas incluye una señalización muy eficaz que genera rápidas respuestas de adaptación a entornos agresivos o cambiantes. Entre las respuestas de adaptación de las plantas, el fenómeno denominado priming promueve la capacidad defensiva de las plantas con un coste mínimo para su fisiología, ya que la respuesta de defensa se inicia sólo si es necesario. Nuestro trabajo de los últimos años ha mostrado que el cianuro de hidrógeno (HCN) es una molécula señalizadora que desempeña un papel en la defensa y la respuesta al estrés en plantas. Además, hemos demostrado el papel del HCN en la respuesta de priming contra patógenos. El TFM propuesto tiene como objetivo explorar los mecanismos de acción del HCN para extender sus posibles aplicaciones al tomate. Nuestra hipótesis inicial es que el HCN y moléculas relacionadas, como los glucósidos cianogénicos (CGs), pueden actuar como agentes de priming y utilizarse en cultivos para mejorar la respuesta a patógenos. El trabajo propuesto está centrado en el priming de resistencia a patógenos mediado por HCN en Arabidopsis y tomate tras tratamientos con GCs en plantas y semillas. Para analizarlo, se realizarán tratamientos con GCs en plantas adultas por riego y en semillas, y se determinarán parámetros agronómicos, fisiológicos, moleculares y funcionales asociados con el priming defensivo inducido por HCN.

Instituto de Bioquímica Vegetal y Fotosíntesis

34. Estudio de la relación entre el metabolismo de nucleótidos y expresión de PD-L1 en cáncer de pulmón

Directora: Miriam Yagüe Capilla

myague-ibis@us.es

Este proyecto contempla un primer análisis exploratorio bioinformático de bases de datos públicas para analizar la posible relación de genes implicados en el metabolismo de nucleótidos y la respuesta a inmunoterapias en cáncer de pulmón. A continuación, se utilizarán herramientas químicas y genéticas para validar estos resultados y analizar los posibles cambios de expresión en PD-L1 en líneas establecidas de cáncer de pulmón.

Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS)

35. Micovirus (virus de hongos) como estrategia de control de enfermedades fúngicas del almendro

Directora: Nieves Capote Maínez

marian.capote@juntadeandalucia.es

Tutor: José María Vinardell, Departamento Microbiología , Facultad de Biología

El trabajo aborda un problema crítico para la agricultura, centrándose en enfermedades fúngicas de madera de dos cultivos de elevada importancia social y económica: almendro y vid. El decaimiento por *Botryosphaeria* (DB), causado por hongos de la familia *Botryosphaeriaceae*, es una de las enfermedades más graves en estos cultivos, afectando a la madera y ocasionando pérdidas de la producción y económicas. El control del DB es un desafío debido a la falta de medidas curativas efectivas, y a la prohibición por normativa europea de fungicidas químicos dañinos para la salud humana y el medioambiente. Por ello, es necesario desarrollar estrategias innovadoras y sostenibles. En este trabajo se propone una estrategia de control sostenible y biotecnológica basada en el uso de micovirus como agentes de hipovirulencia. Los micovirus, o virus de hongos, infectan a los principales grupos de hongos fitopatógenos generalmente de forma asintomática. Sin embargo, en algunos casos su presencia reduce la patogenicidad del hongo infectado. Este fenómeno, conocido como hipovirulencia, puede transmitirse verticalmente durante la producción de esporas y horizontalmente mediante anastomosis o fusión de hifas entre hongos. Se buscará desarrollar cepas hipovirulentas de *Neofusicoccum parvum*, la especie más agresiva en ambos cultivos, que sean capaces de reducir la agresividad de dicho patógeno y transmitir esta característica a otras cepas, dentro de una estrategia de control sostenible del DB en almendro y vid. Se proponen las siguientes tareas: Tarea 1. Generar cepas hipovirulentas de *N. parvum* mediante transmisión de micovirus: 1.1. Generación de aislados Np-HV resistentes a higromicina: Se generarán de *N. parvum* aislados de alta patogenicidad resistentes al antibiótico higromicina como marcador de selección (Np-hyg) mediante transformación mediada por *Agrobacterium*. Estos aislados serán los receptores de micovirus. 1.2. Transmisión de micovirus entre cepas compatibles y evaluación del fenotipo: Se realizarán confrontaciones duales entre el aislado donante de hipovirulencia (Np-HV) y los aislados receptores (Np-hyg) altamente patógenos de almendro y vid. También se cuenta con cepas de otros géneros fúngicos portadoras de hipovirus. Las cepas donante y receptora se inocularán en extremos opuestos de una placa de PDA e incubarán a 25 °C hasta que ambas confluyan. Se realizarán repeticiones en PDA suplementado con higromicina para seleccionar colonias, las cuales se analizarán mediante RT-PCR para confirmar la presencia del micovirus. Para la evaluación fenotípica, ambas cepas se cultivarán en placas de PDA, y se comparará diariamente el crecimiento y la morfología de las colonias midiendo el diámetro hasta que una cubra completamente la placa. Se evaluarán las diferencias en la tasa de crecimiento entre cepas. 1.3. Ensayos de patogenicidad de los aislados receptores del micovirus: Para evaluar posibles reducciones en la virulencia, se realizarán ensayos de patogenicidad in planta. Los ensayos iniciales se llevarán a cabo en ramillas de almendro (cv. Lauranne) y sarmientos de vid (cv. Tempranillo), midiendo el tamaño de las lesiones causadas por las cepas portadoras de micovirus frente a las silvestres. Se combinarán ensayos enmarcados en las áreas de Microbiología, Fitopatología y Biología molecular.

IFAPA Las Torres

36. Estudio del papel de Trichoderma en el control sostenible de la podredumbre radical de la encina

Directora: David Ruano Rosa

david.ruano@juntadeandalucia.es

Tutor: José María Vinardell

Introducción La dehesa forma parte del paisaje de la península ibérica, teniendo una gran relevancia socio-económica en las zonas donde se distribuye. En los últimos años, este ecosistema se está viendo gravemente amenazado por la pérdida de salud de su especie arbórea dominante, la encina (*Quercus rotundifolia*). El principal agente biótico causante de dicha pérdida de salud es el oomiceto exótico *Phytophthora cinnamomi* Rands. Se trata de un patógeno edáfico causante de la enfermedad de podredumbre radical, que implica la muerte de las raíces finas de los árboles, limitando su capacidad de absorción de agua y nutrientes, conduciendo eventualmente a la muerte del árbol. Ante la ausencia de productos fitosanitarios efectivos y autorizados, la búsqueda de alternativas de control que aseguren la sostenibilidad de dichos ecosistemas se ha convertido en uno de los puntos clave para hacer frente a este problema biótico. Entre dichas alternativas, destaca la búsqueda de agentes de control biológico (como el hongo *Trichoderma*), siendo el propio ecosistema afectado el lugar más adecuado para su búsqueda. En proyectos recientemente finalizados (DIVERSIFICA PY18-777; SUMHAL LIFEWATCH-2019-09-CSIC-13), se ha analizado mediante técnicas de metabarcoding el microbioma asociado a suelos y raíces de cientos de encinas sintomáticas y asintomáticas en diversas dehesas de Andalucía, poniéndose de manifiesto la presencia de especies del género *Trichoderma* principalmente asociadas a encinas «escape» (encinas sanas en zonas afectadas por la enfermedad). Sin embargo, por el momento no se ha podido determinar tanto las especies del género implicadas, como su posible potencial como agentes de biocontrol de la enfermedad de podredumbre radical. **Objetivo** Este trabajo propone estudiar el potencial de *Trichoderma* sp., presente en zonas de dehesa afectadas, como agente de control biológico frente a la podredumbre radical de la encina ocasionada por *P. cinnamomi*. Para ello, a partir de muestras de suelo tomadas de árboles «escape», se llevará a cabo: 1. Aislamiento de *Trichoderma* en medio de cultivo selectivo (TSM). 2. Identificación a nivel de especie mediante secuenciación multilocus (secuenciación de la región ITS y de fragmentos de los genes *tef1* y *rpb2*). 3. Estudio in vitro del antagonismo *Trichoderma*-*P. cinnamomi* (cultivos duales y en celofán).

IFAPA Las Torres

37. Identificación genética y molecular de mecanismos de toma activa de Cloruro en plantas y su interacción con Nitrato

Director: José Manuel Colmenero Flores

chemacf@irnase.csic.es

El Laboratorio de Regulación Iónica e Hídrica en Plantas del Dept de Biotecnología Vegetal del IRNAS (CSIC, Av Reina Mercedes), ofrece un puesto para el desarrollo de un Trabajo Fin de Máster basado en objetivos del Proyecto del Plan Nacional actualmente financiado en nuestro Laboratorio (PID2021-125157OB-I00). Pese a la relevancia del Cloruro (Cl⁻) para el adecuado desarrollo y crecimiento de las plantas, se desconocen los mecanismos que regulan la toma de Cl⁻ desde la raíz. Por tratarse de un anión, su entrada en las células vegetales requiere de un cotransporte activo con protones (H⁺). La familia NPF (Nitrate Transporter 1/Peptide transporter Family) de plantas incluye diversos mecanismos de transporte activo de aniones, oligopéptidos, hormonas y metabolitos. En la planta modelo *Arabidopsis thaliana*, el transportador AtNPF6.3 constituye el principal mecanismo de sensado y transporte de de NO₃⁻ del suelo en el rango de la baja afinidad. Por otra parte, se consideran que miembros de la familia NRT2 (Nitrate Transporter 2) codifican transportadores de NO₃⁻ de alta afinidad, responsables de la captación activa de nitrato cuando su concentración en el suelo es baja (típicamente en el rango micromolar). Se ha descrito además que cuando los niveles de NO₃⁻ del suelo son escasos, la fosforilación de AtNPF6.3 por la kinasa AtCIPK23 convierte al transportador de baja afinidad en un mecanismo de alta afinidad para la toma de de NO₃⁻. Nuestro grupo de investigación ha tenido una participación relevante en la identificación y caracterización funcional de transportadores de Cl⁻ en plantas superiores, pero principalmente a nivel del transporte a larga distancia en la planta. Recientemente hemos comprobado que NO₃⁻ regula negativamente la toma de Cl⁻ desde la raíz y que, cuando hay poco NO₃⁻ en el suelo, la estimulación de la toma de Cl⁻ depende de la actividad de AtNPF6.3 y de miembros de la familia AtNRT2. Se produce así la paradoja de que en condiciones en las que deben activarse los mecanismos de toma de NO₃⁻ en la alta afinidad, estos mismos mecanismos están aparentemente involucrados en la toma de Cl⁻. El objetivo es avanzar en la caracterización funcional de la toma de Cl⁻ a través de estos mecanismos de transporte utilizando herramientas genéticas (líneas mutantes simples y múltiples de *Arabidopsis thaliana*), moleculares (expresión génica mediante qPCR) y electrofisiológicas (expresión funcional de transportadores de membrana y coexpresión con partners regulatorios, en ovocitos de *Xenopus laevis* y caracterización de sus propiedades cinéticas mediante TEVC (Two Electrodes Voltage Clamp). Más información en chemacf@irnase.csic.es.

Instituto de Recursos Naturales y Agrobiología (IRNAS, CSIC). Av. Reina Mercedes 10

38. Epidemiología de enfermedades de madera en el cultivo de la vid

Directora: Nieves Capote Maínez

marian.capote@juntadeandalucia.es

Tutor: Francisco Pérez Montaña

Las enfermedades de madera ocasionadas por hongos de la familia Botryosphaeriaceae afectan a numerosos cultivos leñosos de gran importancia económica, como la vid. Estos hongos producen infecciones latentes que les permiten introducirse de manera «silenciosa» en los campos de cultivo, donde se induce su patogenicidad y el desarrollo de la enfermedad, ocasionando numerosas pérdidas de producción y económicas. Este trabajo plantea estudiar la epidemiología de las especies de la familia Botryosphaeriaceae mediante el uso de herramientas biotecnológicas basadas en PCR cuantitativa en tiempo real (qPCR) en formato multiplex. Se pretende determinar la abundancia y distribución estacional de las esporas de Botryosphaeriaceae en el cultivo de la vid, para aplicar de manera adecuada las medidas pertinentes de control. Las actividades incluyen: 1. Extracción de ADN de muestras de agua de lluvia y trampas de esporas 2. Triplex qPCR para detectar y cuantificar la especie más abundante, la más agresiva y cualquier especie de la familia Botryosphaeriaceae usando cebadores específicos y sondas TaqMan marcadas con distintos fluoróforos 3. Análisis de correlación de resultados con datos meteorológicos. IFAPA Las Torres

39. Desarrollo de nuevas estrategias genéticas para seleccionar plásmidos replicativos en cianobacterias

Directora: María del Rocío López Igual

mligual@us.es

Los plásmidos son unidades genéticas que se replican de forma independiente al cromosoma bacteriano. Además de la capacidad intrínseca de estas unidades genéticas para codificar información esencial para la adaptación bacteriana, los plásmidos son herramientas clave en ingeniería genética y biología sintética. La manera clásica de selección de plásmidos utilizados en la manipulación genética son los genes de resistencia a antibióticos. Sin embargo, si de forma natural un plásmido porta un gen esencial, éste (el plásmido) se mantendrá en la población para asegurar la supervivencia del individuo. La biología sintética consiste en la construcción de herramientas genéticas o la manipulación de organismos con el fin de crear nuevas funciones que no existan en la naturaleza. Esta disciplina está menos avanzada en cianobacterias, que son bacterias fotoautótrofas, en comparación con bacterias heterótrofas. Las cianobacterias son organismos con un alto potencial biotecnológico debido a este metabolismo fotoautotrófico. Con el fin de desarrollar herramientas que sirvan para avanzar en el progreso de utilización de cianobacterias en biotecnología, hemos decidido desarrollar nuevos métodos para el mantenimiento de plásmidos replicativos en cianobacterias. El número de genes de resistencia a antibióticos que existen para cianobacterias es escaso si comparamos con otras bacterias heterótrofas. Así, en el TFM se construirán sistemas basados tanto en genes de resistencia a antibióticos como en genes esenciales, para asegurar el mantenimiento de estos plásmidos. Así, desarrollaremos ciertos aspectos de la biología sintética de estos interesantes microorganismos.

Instituto de Bioquímica Vegetal y Fotosíntesis

40. El metabolismo como temporizador del desarrollo en Drosophila

Director: Daniel Sobrido Cameán

dsobrido@us.es

¿Qué marca el ritmo del desarrollo? En biología del desarrollo, entender cómo los organismos coordinan el tiempo en el que ocurren los distintos eventos es una cuestión central. En animales ectotermos como *Drosophila melanogaster*, ese ritmo está fuertemente influido por factores tanto internos como externos. En este trabajo nos centraremos en el papel del metabolismo como regulador del ritmo de desarrollo, explorando cómo cambios en el estado metabólico pueden alterar la velocidad a la que se suceden los eventos del desarrollo embrionario y larvario. Utilizando *Drosophila* como modelo experimental, se aplicarán herramientas genéticas y manipulaciones ambientales básicas para estudiar posibles vínculos entre rutas metabólicas clave y la temporización del desarrollo. Este proyecto permitirá al estudiante familiarizarse con conceptos fundamentales de biología del desarrollo, fisiología y metabolismo, así como con técnicas de manejo y análisis en *Drosophila*.

Departamento de Genética. Facultad de Biología. Universidad de Sevilla

41. Desarrollo de nuevas herramientas CRISPR en cianobacterias

Director: Luis Lopez Maury

llopez1@us.es

La tecnología CRISPR se ha utilizado en diferentes cianobacterias para manipulaciones genómicas e ingeniería metabólica. Sin embargo, la edición del genoma en cianobacterias está muy por detrás de la de otras bacterias principalmente por la falta de herramientas genéticas adecuadas sigue siendo un factor limitante. Entre las limitaciones se encuentra la dificultad del manejo de los plásmidos que portan los genes CRISPR debido a su gran tamaño, bajo número de copias o los marcadores tanto de lección positiva como negativa o el reducido espectro de antibióticos disponibles. En este trabajo pretendemos generar plásmidos y estirpes optimizadas para la manipulación utilizando CRISPR en cianobacterias.

IBVF

42. Redox regulation of lipid metabolism: a strategy for climate-resilient plants

Directora: María Luisa Hernández Jiménez

mhjimenez@us.es

Chloroplasts, the specific organelles of plants and algae that perform oxygenic photosynthesis, contain an extensive internal membrane network, the thylakoid membranes, in which pigments, proteins and redox-active cofactors are assembled to perform the photochemical and electron transport reactions of photosynthesis. The lipid composition of chloroplast membranes is unique and highly conserved, having glycolipids as the main constituents. An additional specific feature of chloroplast membrane lipids is their distinctive fatty acid composition, enriched in trienoic fatty acids. The modification of the unsaturation degree of chloroplast lipids is a common mechanism of plants in response to environmental stress. However, the molecular mechanisms underlying the regulation of these processes are still not well understood. A central hub in plant perception of environmental changes and adaptation mechanisms is redox regulation. Our group has established the central role of 2-Cys peroxiredoxins (Prxs) controlling the chloroplast redox homeostasis, and thus, regulating fundamental processes of chloroplast metabolism. Recently, we have identified a novel function of 2-Cys Prxs in lipid metabolism as the content of these enzymes determines the level of thylakoid lipids unsaturation, this effect being exerted primarily through the prokaryotic pathway of glycerolipids biosynthesis. These results suggest that the two pathways of glycerolipid biosynthesis are subjected to different regulatory mechanisms, with the redox state of the chloroplast primarily affecting lipids synthesised exclusively in the organelle. In this project, we aim to investigate the contribution of 2-Cys Prxs to the unsaturation degree of thylakoid lipids synthesised by both glycerolipid biosynthetic pathways. To this end, we are generating Arabidopsis mutant lines to investigate the effect of blocking either chloroplast biosynthetic pathways in plants lacking 2-Cys Prxs on the unsaturation degree of chloroplast membranes and its implications for vegetative and reproductive development of Arabidopsis plants. We will use an interdisciplinary approach, combining genetics, biochemistry, cell biology, and analytical methods.

Instituto de Bioquímica Vegetal y Fotosíntesis (Universidad de Sevilla-CSIC)

43. The impact of chloroplast proteostasis on plant tolerance to temperature stress. Possible biotechnological applications.

Director: JUAN MANUEL PÉREZ RUIZ

jperez4@us.es

The chloroplast is the organelle where photosynthesis and other vital processes are performed, thus playing an essential role on plant growth and development, hence in crop yields. Chloroplast protein homeostasis, i.e., proteostasis, involves several pathways determining the fate of proteins, from synthesis and trafficking to correct folding, assembly and final degradation. Therefore, proteostasis mechanisms balance the composition of the chloroplast proteome, about three thousand proteins, in response to developmental and environmental signals. In addition, thiol-dependent redox regulation, based on thiol-disulfide exchange between well-conserved cysteine residues of proteins, constitutes a rapid mechanism that adjust chloroplast performance to light availability. Our group has made important contributions for understanding the molecular basis of redox regulation of chloroplast metabolism in the model plant *Arabidopsis thaliana* (reviewed in Cejudo et al., 2021). Notably, we have proposed the central role of 2-Cys peroxiredoxins (2-Cys Prxs), multifunctional enzymes that show peroxidase and chaperone activity, in the activation of chloroplast enzymes (Perez-Ruiz et al., 2017; Ojeda et al., 2018; Casatejada et al., 2023). Our previous results suggest that 2-Cys Prxs contribute to protein homeostasis within plastids (Ojeda et al., 2021), this novel function of the enzyme being markedly relevant under temperature stress conditions. In support of this possibility, seedlings devoid of 2-Cys Prxs are not viable under heat stress, whereas 2-Cys Prxs overexpression confers thermotolerance. In this study, we will combine genetic, biochemical, and physiological approaches to explore the contribution of 2-Cys Prxs to chloroplast proteostasis under temperature stress. Since the biosynthetic potential of chloroplasts has a great impact on plant productivity, a better understanding of proteostasis mechanisms could potentially have an important impact on crop yields, which is of particular interest under the unpredictable environmental fluctuations caused by global climate change.

Instituto de Bioquímica Vegetal y Fotosíntesis (Universidad de Sevilla-CSIC)

44. Studying the regulation of protein complex assembly using RIP and NanoBiT technologies.

Director: Alberto Elías Villalobos

aelias1@us.es

Most proteins form part of protein complexes, many of them composed of dozens of subunits, yet, little is known about how cells orchestrate their proper assembly in large macromolecules. This is crucial to avoid unspecific interactions or aggregation of proteins, which compromise cell homeostasis and favor disease appearance. Moreover, whether the assembly process can be regulated, to control or expand the functions of multimeric complexes, depending on external conditions or specific cellular requirements, remains unknown. This work will explore the rules of protein complex assembly and regulation using the transcription complex SAGA, made up of 19 subunits, as a paradigm. It will use two state-of-the-art techniques in the field: (i) RNA immunoprecipitation followed by quantitative PCR (RIP-qPCR), which will allow identifying co-translationally assembly steps; and (ii) NanoLuc Binary Technology (NanoBiT), a structural complementation reporter system based on the NanoLuc luciferase, which will allow studying changes in protein-protein interactions depending on external conditions. The selected candidate will thus get a strong expertise in the techniques above, as well as in routine molecular and cell biology techniques.

Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS)

45. Papel del factor de transcripción HLH-30 en el control nutricional de la quiescencia celular en el nematodo *C. elegans*

Directores: María Olmedo López y Alejandro Mata Cabana

mariaolmedo@us.es, amata@us.es

Todos los organismos durante su vida tienen que hacer frente a periodos de escasez de alimentos, por lo que han desarrollado durante la evolución diferentes mecanismos de resistencia. Las rutas de señalización nutricional permiten ajustar los procesos de desarrollo, crecimiento y reproducción en respuesta a cambios en la disponibilidad de nutrientes. El nematodo *Caenorhabditis elegans* es capaz de ajustar su velocidad de desarrollo a las condiciones nutricionales, siendo incluso capaz de parar el desarrollo en ausencia de nutrientes y reanudarlo cuando el alimento vuelve a estar disponible. Justo después de la eclosión del embrión hay un primer punto de control nutricional. Si la larva recién eclosionada no encuentra comida detendrá su desarrollo y entrará en un estado de quiescencia celular, llamado “parada en L1”, hasta que vuelva a encontrar alimentos. En nuestro laboratorio hemos demostrado que el factor de transcripción HLH-30 juega un papel vital en el control de la quiescencia durante la entrada en “parada en L1”. El mutante carente de este factor de transcripción no es capaz de parar las divisiones celulares propias del estadio L1 del desarrollo larvario y además muestra un fenotipo severo de mortalidad durante la parada en L1 prolongada. Sin embargo, todavía queda pendiente dilucidar cómo HLH-30 ejerce dicho control. El estudiante de TFM que elija esta propuesta estará involucrado en este proyecto. Para la realización de este trabajo utilizará técnicas de biología molecular, de microscopía de fluorescencia y utilizará una técnica basada en luminometría que nos permite la cuantificación precisa de cada estadio del desarrollo de *C. elegans*.

Departamento de Genética, Facultad de Biología

46. Respuesta a daños en el ADN durante meiosis

Directora: Tatiana García-Muse

tatiana.muse@cabimer.es

Usando *C. elegans* como organismo modelo el objetivo del trabajo es caracterizar la dinámica de la respuesta a daños en el ADN (DDR) en respuesta a IR durante la división meiótica en distintos mutantes de reparación, mediante el análisis de la activación del checkpoint, parada de ciclo celular, acumulación de daño e inducción de apoptosis.

CABIMER.

47. Función del criptocromo CryD en la respuesta a la luz de *Fusarium fujikuroi*

Directora: María del Carmen Limón Mirón

carmenlimon@us.es

El hongo *Fusarium fujikuroi* posee varios fotorreceptores encargados de detectar luz de distinta longitud de onda que le permiten regular la respuesta a la luz. En nuestro grupo hemos estudiado el criptocromo DASH (CryD) y el complejo White Collar (WCC) formado por las proteínas WcoA y WcoB. El WCC regula la expresión de multitud de genes entre los que se encuentran los implicados en la síntesis de metabolitos secundarios. En *F. Fusarium* existe un segundo criptocromo, CryP cuya delección afecta a la síntesis de carotenoides. En este trabajo se complementará un mutante del gen cryP mediante CRISPR/Cas con el fin de estudiar el papel de este gen en la regulación de la síntesis de carotenoides y metabolitos secundarios como fusarinas. Se caracterizarán molecular y fenotípicamente los mutantes obtenidos y se compararán con los mutantes ya descritos de otros fotorreceptores.

Facultad de Biología, Departamento de Genética

47. Descifrando la dinámica funcional del complejo TOR en microalgas.

Director: Manuel Jesús Mallén Ponce

manuelj.mallen@ibvf.csic.es

Tutora: María José Huertas Romera

La quinasa TOR (Target Of Rapamycin) es un regulador clave del crecimiento celular, altamente conservado en eucariotas, incluidas las microalgas. TOR forma un complejo con LST8 y Raptor, y promueve el crecimiento en respuesta a la luz y a la disponibilidad de nutrientes, aunque sus mecanismos moleculares aún no se comprenden del todo. Este TFM se centrará en estudiar la dinámica funcional del complejo y el papel de la proteína LST8 en su formación, estabilización y/o regulación, utilizando la estirpe silvestre y varios mutantes de la microalga modelo *Chlamydomonas reinhardtii*. Para ello, se utilizarán herramientas de Microbiología, Bioquímica, Biología Molecular para abordar el estudio. En concreto: (1) cultivo de *Chlamydomonas* bajo distintas condiciones de luz y nutrientes; (2) evaluación del crecimiento celular en medios líquidos y sólidos; (3) detección de proteínas del complejo TOR, su actividad y de otras proteínas

relevantes mediante Western blot; (4) análisis de metabolitos mediante cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas (LC-MS); y (5) Análisis de distintos parámetros fotosintéticos utilizando el fluorímetro Dual-PAM 100.

Instituto de Bioquímica Vegetal y Fotosíntesis - CSIC/US

48. Estudio del papel de las enzimas glucolíticas en la biogénesis de piRNAs en *Drosophila melanogaster*

Directora: Patricia Rojas Ríos

projas@us.es

Estudios previos indican que algunas enzimas de la glucólisis actúan como proteínas de unión a ARN y regulan procesos como la síntesis de piRNAs, pequeños ARN no codificantes esenciales para la regulación de la expresión génica y la estabilidad del genoma, mediante la represión de los transposones en las células de la línea germinal. Asimismo, se ha demostrado que estas enzimas interactúan con proteínas clave de la ruta de los piRNAs. En este contexto biológico, nos planteamos la hipótesis de que interacciones específicas entre enzimas glucolíticas y piRNAs desempeñan un papel activo en la regulación de la expresión génica y el metabolismo celular. El estudiante de máster participará en el estudio genético y molecular de dichas interacciones en las células germinales de *Drosophila melanogaster*. Instituto de Bioquímica Vegetal y Fotosíntesis - CSIC/US.

Departamento de Genética, Facultad de Biología

49. Análisis de la microbiota intestinal y su relación con la permeabilidad intestinal: identificación de perfiles microbianos asociados a disfunción de la barrera epitelial

Directoras: Carolina Sousa Martín, Isabel María Comino Montilla

csoumar@us.es, icomino@us.es

El correcto funcionamiento de la barrera epitelial intestinal es esencial para mantener la homeostasis y prevenir la aparición de enfermedades gastrointestinales e inmunomediadas. Un aumento de la permeabilidad intestinal, comúnmente conocido como "intestino permeable", se ha vinculado con patologías como la enfermedad celíaca, el síndrome de intestino irritable, la enfermedad inflamatoria intestinal y otras condiciones sistémicas. La microbiota intestinal desempeña un papel central en la regulación de esta barrera, a través de la producción de metabolitos, la modulación del sistema inmune y la integridad de las uniones estrechas.

Sin embargo, aún no se han caracterizado completamente los perfiles microbianos asociados a un aumento de la permeabilidad intestinal ni se han establecido marcadores microbianos que permitan predecir o monitorizar esta alteración funcional. El objetivo de este trabajo es analizar la composición de la microbiota intestinal en sujetos con diferente grado de permeabilidad intestinal, evaluada mediante biomarcadores no invasivos, e identificar posibles correlaciones entre la disbiosis intestinal y el estado de la barrera epitelial.

Este estudio permitirá avanzar en la comprensión del eje microbiota-barrera intestinal y podría contribuir al desarrollo de estrategias diagnósticas o terapéuticas dirigidas a modular la microbiota para restaurar la función de barrera y mejorar la salud intestinal.

Departamento de Microbiología y Parasitología (Facultad de Farmacia, US)

50. Estudio genómico de la localización funcional del regulador de ciclo Whi5

Directores: María de la Cruz Muñoz Centeno y Sebastián Chávez de Diego

mcmunoz@us.es y schavez@us.es

Whi5 es un inhibidor de la transición G1/S en levaduras con un papel relevante en el acoplamiento entre el crecimiento y la división celular. Es el ortólogo de la proteína humana retinoblastoma, igualmente implicada en la inhibición de la transición G1/S en humanos. La inhibición de la entrada en un nuevo ciclo, asegura que esta entrada se realice en el momento adecuado. En levaduras, se conocen muy bien los factores de transcripción que son inhibidos mediante la localización Whi5 en sus regiones diana promotoras, impidiendo la expresión de genes necesarios para el paso de START hasta que es excluido del núcleo. Por otro lado, en nuestro laboratorio se ha demostrado recientemente que los niveles de Whi5 juegan un papel relevante en la capacidad proliferativa que una célula presenta en función del número de divisiones que ha realizado previamente. En resumen, sólo las células vírgenes, que no han realizado ninguna división, mantienen el mayor potencial proliferativo que se asociaría a bajos niveles de Whi5. Sin embargo, al aumentar en número de divisiones realizadas, hay una menor probabilidad de mantener el potencial proliferativo y esto se asocia a mayores niveles de Whi5. Los genes diana que median esta función, no se conocen hasta el momento. Algunos análisis preliminares parecen indicar que, además de las dianas conocidas en regiones promotoras, Whi5 también se une a la región codificante de ciertos genes. A fin de entender los mecanismos moleculares que subyacen a este papel de Whi5 en acoplar la capacidad proliferativa y la edad replicativa en levaduras, planteamos como objetivo de este TFM el estudio mediante Chip (Chromatine InmunoPrecipitation) del posicionamiento de WHI5 en condiciones de baja y alta expresión mediante el uso de una estirpe con Whi5 bajo el control de un promotor regulable. Estas condiciones de bajos y elevados niveles de Whi5, correlacionan con mayor y menor capacidad proliferativa, respectivamente. Comprender el mapa de interacciones físicas en el genoma de la proteína Whi5, puede esclarecer los mecanismos que permiten relacionar ambos fenómenos. Estos mecanismos podrían suponer nuevas funciones para Whi5 además de las ya descritas.

Centro de trabajo: Instituto de Biomedicina de Sevilla, IBIS

51. Análisis de nuevos mecanismos reguladores de la estabilidad y la elongación de telómeros en cáncer

Directora: Emilia Herrera Moyano

emiherrera@us.es

Los telómeros desempeñan funciones esenciales para el mantenimiento de la integridad del genoma, previniendo el reconocimiento de los extremos de los cromosomas como daño en el ADN. No obstante, su naturaleza repetitiva y heterocromática los convierte en zonas frágiles del genoma, representando un desafío para la progresión de la horquilla de replicación. Las células tumorales dependen de mecanismos de mantenimiento de telómeros para contrarrestar el acortamiento de estos y lograr la inmortalidad replicativa. En la mayoría de los casos, la elongación de telómeros se lleva a cabo mediante la re-expresión de la enzima telomerasa. Sin embargo, en alrededor del 10-15% de los tipos de cáncer, la elongación de estas estructuras depende de un mecanismo conocido como elongación alternativa de los telómeros o "ALT" (Alternative Lengthening of Telomeres). La elongación tipo ALT se basa en el uso de un mecanismo de recombinación inducido por rotura para extender las repeticiones teloméricas. Investigaciones recientes sugieren que la inestabilidad telomérica necesaria para el mantenimiento de ALT se origina como consecuencia de un elevado nivel de estrés replicativo asociado a un estado alterado de la cromatina. A pesar de los avances recientes en el estudio del mantenimiento de ALT, aún desconocemos los detalles de los eventos moleculares que desencadenan su activación, así como los reguladores del estrés replicativo en telómeros que utilizan distintos mecanismos de elongación. En este proyecto, desarrollado en el laboratorio de Inestabilidad Genómica y Cáncer en CABIMER, estamos interesados en conocer el mecanismo molecular por el que varios factores participan en la activación de ALT. Para ello se utilizarán modelos de cultivos de líneas celulares humanas, así como abordajes de biología molecular y celular, tales como el silenciamiento génico de posibles factores implicados, análisis de expresión de proteínas, análisis de inestabilidad genómica o ensayos citogenéticos. Más información en: <https://www.cabimer.es/en/emilia-herrera-moyano/#Information>; <https://www.cabimer.es/en/research-groups/genome-instability-cancer/>.

Centro de trabajo: CABIMER

52. Evaluación de la inmunogenicidad de péptidos del gluten sintéticos en un modelo in vitro de la enfermedad celíaca

Directores: Luis Alejandro Rodríguez Foley y Carolina Sousa Martín

lrodriguez8@us.es y csoumar@us.es

El proyecto se centrará en el estudio de la enfermedad celíaca y en los péptidos inmunogénicos del gluten, los cuales desempeñan un papel clave en el desarrollo de esta patología. La enfermedad celíaca es una condición crónica de base autoinmune que puede manifestarse tanto con síntomas gastrointestinales como extraintestinales, y que, sin un diagnóstico y tratamiento adecuados, puede acarrear consecuencias graves para la salud del paciente.

En el marco del proyecto, el alumno trabajará con péptidos sintéticos derivados del gluten y desarrollará experimentos in vitro para analizar sus características físicas y biológicas. El objetivo es identificar las propiedades que participan en los procesos de agregación y en la actividad celular de dichos péptidos, aportando información relevante para comprender los mecanismos moleculares implicados en la enfermedad.

En definitiva, este trabajo no solo contribuirá al conocimiento científico sobre los péptidos inmunogénicos del gluten, sino que también reforzará la importancia de la investigación básica en el diseño de estrategias terapéuticas que permitan mejorar la calidad de vida de los pacientes con enfermedad celíaca.

Departamento de Microbiología y Parasitología (Facultad de Farmacia, US)

53. Estudio de dos bombas de eflujo de y de sus genes reguladores de *S. fredii* HH103.

Directores: José María Vinardell González/Catherine N. Jacot

jvinar@us.es/cjacott@us.es

Sinorhizobium fredii HH103 es un rizobio capaz de establecer una simbiosis fijadora de nitrógeno con numerosas leguminosas. Los genes nod son los responsables de la producción de moléculas señal implicadas en la simbiosis. Mediante RNAseq se ha comprobado que el regulón nod de *S. fredii* HH103 está compuesto por 100 genes diferencialmente expresados con genisteína, de los cuales unos 30 se desconocen cómo son regulados. Entre ellos se encuentran dos reguladores transcripcionales de la familia TetR (SFHH103_03749 y SFHH103_05321) que regulan la expresión de bombas de expulsión de tóxicos. Dado que estos genes están regulados por flavonoides, compuestos tóxicos y candidatos a ser sustrato de dichas bombas de eflujo, en este TFM se propone estudiar estos dos reguladores TetR así como los genes que parecen estar bajo su control. Estos estudios ya se iniciaron en un trabajo previo con resultados preliminares prometedores. En este TFM se pretende profundizar en sus patrones de expresión por qPCR y en el fenotipo simbiótico con soja de mutantes (ya disponibles) tanto en los genes reguladores como en genes que codifican componentes de las bombas presuntamente reguladas por ellos. Además, se quiere estudiar la unión del producto codificado por SFHH103_03749 a la zona

intergénica situada entre su gen codificante y los genes codificantes de componentes de una de las bombas mediante ensayos de retardo en gel.

Departamento de Microbiología, Facultad de Biología, US