

## **OFERTAS TFM CURSO 2020/2021**

Las muestras de interés razonadas han de dirigirse directamente a los e-mails especificados en cada caso con un PDF del expediente académico del Grado cursado.

**1- Título:** Análisis de mutantes dobles de levadura en biogénesis de ribosomas

**Director:** Eduardo Villalobo Polo. [evpolo@us.es](mailto:evpolo@us.es)

**Centro de Trabajo:** Departamento de Microbiología. Facultad de Biología.

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

**Director:** Félix Prado Velasco. [felix.prado@cabimer.es](mailto:felix.prado@cabimer.es)

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

**Centro de trabajo:** Centro Andaluz de Biología Molecular y medicina regenerativa (CABIMER)

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

**Director:** Mario García Domínguez. [mario.garcia@cabimer.es](mailto:mario.garcia@cabimer.es).

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

**Centro de trabajo:** Centro Andaluz de Biología Molecular y medicina regenerativa (CABIMER).

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

**Director:** Fernando Monje Casas. [fernando.monje@cabimer.es](mailto:fernando.monje@cabimer.es)

**Resumen:** El establecimiento de asimetría durante la división celular es esencial para la proliferación de muchos microorganismos y el desarrollo y morfogénesis tisular en animales y plantas. De los múltiples ejemplos de divisiones celulares asimétricas descritos en la naturaleza, quizás el de la levadura de gemación *Saccharomyces cerevisiae* y el de las células madre de animales sean los más representativos, respectivamente, entre los organismos unicelulares y pluricelulares. Un fenómeno extremadamente interesante relacionado con las divisiones asimétricas, descubierto inicialmente en *S. cerevisiae* y que luego se ha demostrado que está conservado evolutivamente y que puede observarse también durante la división de distintas células madre de múltiples organismos desde *Drosophila* hasta humanos, es la distribución no aleatoria de los centros organizadores de microtúbulos (MTOCs) que orquestan la formación del huso mitótico. Específicamente, en el caso de *S. cerevisiae*, tras la duplicación inicial del único MTOC que porta originalmente la célula poco después de iniciar su división, el MTOC pre-existente siempre es heredado por la célula hija, mientras que el nuevamente generado es retenido por la célula madre. Usando una estirpe generada en nuestro laboratorio y que muestra un patrón de herencia constitutivamente invertido de los MTOCs del huso, hemos demostrado recientemente que la herencia asimétrica de estas estructuras es esencial para mantener el potencial replicativo de las células de *S. cerevisiae* (*Nature Cell Biology* (2019). 21(8): 952-965), al permitir la distribución diferencial de moléculas y orgánulos celulares dañados entre la célula madre y la célula hija durante la división asimétrica de este organismo. Este estudio abre la puerta al

conocimiento de nuevos mecanismos que podrían conducir al envejecimiento prematuro de las células madre y, por tanto, estar relacionados con el desarrollo de enfermedades relacionadas con la edad como el cáncer o procesos neurodegenerativos. El trabajo de investigación a desarrollar por el estudiante se centrará en elucidar los mecanismos por los que se establece la asimetría en la distribución de los MTOCs del huso mitótico y en profundizar sobre las causas por las que los problemas en su herencia diferencial determinan un envejecimiento celular prematuro.

**Centro de trabajo:** Centro Andaluz de Biología Molecular y medicina regenerativa (CABIMER)

- 5- **Título:** Desarrollo de estrategias para potenciar el efecto terapéutico de las células madre mesenquimales en cáncer.

**Directora:** Vivian Capilla González. [vivian.capilla@cabimer.es](mailto:vivian.capilla@cabimer.es)

**Resumen:** La terapia celular con células madre mesenquimales (MSCs) es una de las herramientas más empleadas en medicina regenerativa. Sin embargo, el potencial terapéutico de las MSCs en cáncer sigue siendo controvertido. Mientras algunos estudios indican que las MSCs pueden contribuir a la patogénesis del cáncer, otros sugieren que las MSCs pueden suprimir el crecimiento del tumor. El objetivo de este proyecto es comprender cuándo las MSCs promueven o suprimen el tumor con el fin de desarrollar estrategias que potencien su efecto terapéutico en el tratamiento del cáncer. Para ello, realizamos co-cultivos de MSCs humanas y células de glioma y aplicamos técnicas inmunocitoquímicas que nos permitan estudiar la muerte y proliferación celular, ensayos de migración e invasión, y técnicas moleculares para determinar el potencial carcinogénico. Además, evaluamos el potencial terapéutico de las MSCs en modelos de cáncer en ratón.

**Centro de trabajo:** Centro Andaluz de Biología Molecular y medicina regenerativa (CABIMER)

- 6- **Título:** Estudio de la influencia biológica de la inflamación en la iniciación de la tumorigénesis pancreática usando imagen tridimensional de alta resolución

**Director:** Benoit Gauthier/Valentine Comaills. [Benoit.gauthier@cabimer.es](mailto:Benoit.gauthier@cabimer.es)

**Resumen:** La inflamación está considerada como el primer paso en los procesos de generación de cáncer relacionados con el consumo de alcohol y tabaco, entre otros. Para comprender cómo las señales de inflamación pueden afectar a la integridad genómica estudiaremos uno de los cánceres más letales, el PDAC (Adenocarcinoma Ductal de Páncreas), donde las opciones terapéuticas son muy limitadas. Utilizando

varios modelos de pancreatitis en ratones seguiremos la implantación de traumatismos genéticos, centrándose en particular en las disfunciones mitóticas. Usaremos métodos de adquisición de imágenes tridimensionales de alta resolución y la técnica optimizada CLARITY. Esta técnica de clarificación a base de hidrogeles ha sido utilizada con éxito en adquisición de imágenes volumétricas de alta resolución en tejidos de ratones, tales como el páncreas. Llevaremos a cabo inmunostaining para marcar células acinares y evaluar marcadores de inestabilidad genética tales como la presencia de micronúcleos, células binucleadas, roturas de membrana nuclear y activación de cGAS, obteniendo imágenes con microscopio confocal. Este proyecto mejorará la comprensión del rol de la inflamación como origen de la tumorigénesis y calibrará el rol del microambiente en la implantación de traumatismos genéticos.

**Centro de trabajo:** Centro Andaluz de Biología Molecular y medicina regenerativa (CABIMER)

**7- Título:** Desarrollo de estrategias metabólicas para prevenir las enfermedades asociadas con el Envejecimiento.

**Director:** Alejandro Martín-Montalvo Sánchez.

[alejandro.martinmontalvo@cabimer.es](mailto:alejandro.martinmontalvo@cabimer.es)

**Resumen:** En los últimos años ha aumentado la esperanza de vida hasta los 83 años. Sin embargo, durante el envejecimiento aparecen enfermedades neurodegenerativas, metabólicas y fragilidad, lo que hace que las personas mayores sufran una mala calidad de vida. Por tanto, es necesario desarrollar intervenciones que prevengan las enfermedades asociadas al envejecimiento. El objetivo de este proyecto es determinar las consecuencias fisiológicas de la inhibición de la citrato-liasa y la acetil-coenzima A sintasa en la homeostasis metabólica, la neurocognición y la capacidad funcional física durante la etapa adulta y la vejez de roedores. Realizaremos experimentación in vivo con roedores y experimentación mecanística usando tejidos de animales. Para ello, realizaremos experimentos de genómica (RNA-seq), proteómica (iTRAQ) y lipidómica. Entre otras técnicas de biología molecular, realizaremos inmunohistoquímica, western blot, real time PCR y determinaciones por ELISA. Mediante estos estudios podremos determinar si nuestra intervención previene la aparición de marcadores patológicos asociados con el envejecimiento.

**Centro de trabajo:** Centro Andaluz de Biología Molecular y medicina regenerativa (CABIMER)

**8- Título:** Evaluación de los cambios epigenéticos y las diferentes modificaciones posttranscripcionales que se asocian con un envejecimiento más saludable

**Director:** Alejandro Martín-Montalvo Sánchez.

[alejandro.martinmontalvo@cabimer.es](mailto:alejandro.martinmontalvo@cabimer.es)

**Resumen:** Envejecer con buena salud es uno de los principales retos que tenemos en la actualidad. La identificación de marcadores asociados con un envejecimiento saludable puede proporcionar nuevas dianas terapéuticas para prevenir las enfermedades asociadas con la vejez. Nuestro grupo está definiendo ciertos tipos de modificaciones posttranscripcionales en proteínas nucleares (histonas) y no nucleares que ocurren en los individuos que mantienen una óptima salud durante el envejecimiento. El objetivo de este proyecto es determinar los cambios de acetilación de histonas que están asociados a conseguir un envejecimiento más saludable y la evaluación del efecto que tienen modificaciones posttranscripcionales que han sido descubiertas recientemente (sulfihidración y lactilación). La experimentación se realizará estudiando tejidos de ratones que, mediante distintas aproximaciones experimentales, han tenido un envejecimiento con buena salud. Utilizaremos muestras de varios tejidos con el objetivo de conocer los factores que producen un mejor envejecimiento a nivel sistémico. Entre otras técnicas de biología molecular realizaremos RNAseq, ChIP-seq, inmunohistoquímica, western blot, real time PCR y determinaciones por ELISA.

**Centro de trabajo:** Centro Andaluz de Biología Molecular y medicina regenerativa (CABIMER).

**9- Título:** IR-dependent phosphorylation of *C. elegans* BRD-1 by ATR/ATM during meiosis

**Directora:** Tatiana García Muse. [tatiana.muse@cabimer.es](mailto:tatiana.muse@cabimer.es)

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

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

**Centro de trabajo:** Centro Andaluz de Biología Molecular y medicina regenerativa (CABIMER)

**10- Título:** Fluctuaciones epigenéticas a lo largo del ciclo celular y su relación con enfermedades humanas.

**Directora:** Cristina González Aguilera. [cristina.gonzalez@cabimer.es](mailto:cristina.gonzalez@cabimer.es)

**Resumen:** El mantenimiento de la información epigenética es esencial para una correcta expresión génica y un buen funcionamiento celular. Sin embargo, cada vez que la célula se divide y el ADN se replica, las histonas viejas se mezclan con histonas nuevas para mantener la densidad de nucleosomas en las dos cadenas de ADN nacientes. Dado que las histonas nuevas no tienen las mismas modificaciones que las viejas, esto produce fluctuaciones de la información epigenética a lo largo del ciclo celular. En nuestro laboratorio utilizamos cultivos celulares humanos y las más novedosas técnicas de inmunoprecipitación de cromatina y secuenciación masiva para estudiar las consecuencias de esas fluctuaciones epigenéticas en el mantenimiento de la identidad celular y su posible papel en la generación y progresión de enfermedades humanas ligadas a una alta tasa de división como el cáncer. La participación en este proyecto es una excelente oportunidad para poder combinar aprendizaje en técnicas de biología molecular y herramientas bioinformáticas de análisis de datos genómicos de secuenciación masiva.

**Centro de trabajo:** Centro Andaluz de Biología Molecular y medicina regenerativa (CABIMER).

**11- Título:** Análisis de autofagia en células expuestas a estrés oxidativo

**Director:** Ralf Wellinger. [ralf.wellinger@cabimer.es](mailto:ralf.wellinger@cabimer.es)

**Resumen:** La vía de señalización TOR (Target Of Rapamycin, o diana de la rapamicina) coordina los procesos metabólicos y anabólicos en respuesta a señales exógenas y endógenas. TOR inhibe la autofagia (reciclaje de los residuos y moléculas dañadas de la célula), estimula la síntesis de proteínas, ADN y ARN, inhibe la apoptosis y regula el metabolismo de la glucosa. De esta manera TOR evita el envejecimiento prematuro, la diabetes, la obesidad, las enfermedades cardiovasculares y el cáncer. Notablemente, la restricción calórica modula los niveles de TOR, aumenta la autofagia y amplía la vida cronológica. Un factor importante que acelera el envejecimiento celular es el estrés oxidativo. En este proyecto queremos estudiar nuevas conexiones entre estrés oxidativo, TOR y autofagia.

**Centro de trabajo:** Centro Andaluz de Biología Molecular y medicina regenerativa (CABIMER)

**12- Título:** Papel del complejo del poro nuclear en la respuesta a los daños en el ADN

**Directora:** Hélène Gaillard. [helene.gaillard@cabimer.es](mailto:helene.gaillard@cabimer.es)

**Resumen:** La respuesta a daños en el DNA (DDR) es un mecanismo evolutivamente conservado cuya función es preservar la integridad genómica. Esta ruta se encarga de coordinar la reparación de los daños en el DNA y la resolución de problemas de replicación con el control del ciclo celular, siendo un proceso clave para evitar la tumorigénesis. La vía de señalización mTOR regula los procesos metabólicos y anabólicos en respuesta a señales exógenas y endógenas. Evidencias recientes sugieren un vínculo entre las vías mTOR y DDR, aunque los mecanismos subyacentes quedan aún por resolver. El complejo del poro nuclear (NPC) se ha propuesto recientemente como plataforma de regulación de la organización nuclear y de la respuesta a daños en el DNA. En el Trabajo de Fin de Máster propuesto, se utilizará la levadura *Saccharomyces cerevisiae* como organismo modelo eucariota y se llevarán a cabo aproximaciones genéticas, celulares y moleculares con el objeto de explorar las bases moleculares de la coordinación entre la señalización de DDR y mTOR, y descubrir el papel del NPC en dicho proceso.

**Centro de trabajo:** Centro Andaluz de Biología Molecular y medicina regenerativa (CABIMER).

**13- Título:** Nuevos abordajes experimentales en la búsqueda de tratamientos terapéuticos en cáncer

**Director:** Jose F. Ruiz. [jose.ruiz@cabimer.es](mailto:jose.ruiz@cabimer.es)

**Resumen:** La inmortalidad celular es un sello distintivo de las células cancerosas. Se logra cuando estas células son capaces de revertir el proceso natural de acortamiento de los telómeros inherente a cada ciclo de replicación del DNA, manteniendo la longitud de esos telómeros a pesar de la continua proliferación celular. A nivel molecular, esto se puede lograr de dos maneras: (re)activando o manteniendo activa la proteína telomerasa o iniciando un mecanismo llamado “alargamiento alternativo de los telómeros” (ALT). Este mecanismo es característico de algunos tipos de cáncer, que suponen un 10-15% de los que se identifican en la población anualmente. Pese a ello, la mayor parte de los estudios en biología del cáncer se han centrado en la inmortalización por reactivación de la telomerasa, y apenas existen herramientas para contrarrestar la aparición o el desarrollo de las células tumorales ALT+. Estas células poseen una serie de características diferenciales con respecto a otras células cancerosas y, sobre todo,

con respecto a las células sanas. En este trabajo evaluaremos si alguna de estas particularidades pueden ser utilizadas para contrarrestar específicamente la proliferación de estas células ALT+ y promover su muerte. En el trabajo propuesto, se utilizarán técnicas de bioquímica y biología molecular, y se generarán herramientas que serán evaluadas en cultivos de líneas celulares humanas. El trabajo se desarrollará en el seno del grupo de Inestabilidad del Genoma & Cáncer bajo mi supervisión. Más información sobre el grupo y publicaciones recientes: <http://www.cabimer.es/web3/en/research-groups/genome-instability-cancer/#research-lines>, <http://www.cabimer.es/web3/en/jose-francisco-ruiz-perez/>

**Centro de trabajo:** Centro Andaluz de Biología Molecular y medicina regenerativa (CABIMER).

**14- Título:** Regulación de la elongación de la transcripción en respuesta a daño en el DNA en células humanas

**Directora:** Silvia Jimeno González. [silvia.jimeno@cabimer.es](mailto:silvia.jimeno@cabimer.es).

**Resumen:** Poco después del inicio de la elongación de la transcripción, la RNA polimerasa II (RNAPII) se somete a la llamada "pausa próxima al promotor". La presencia de la RNAPII pausada en el 5' de un gen es importante para diferentes procesos tales como el mantenimiento de una arquitectura de cromatina abierta en promotores, la activación rápida y sincrónica de genes regulados o el acoplamiento entre la elongación y el procesamiento del 5' del pre-mRNA. En nuestro laboratorio disponemos de datos preliminares que relacionan al complejo NELF, factor negativo de elongación y principal responsable de la pausa de la RNAPII, con la respuesta al daño en el DNA. El trabajo que se propone profundizará en esta nueva conexión y permitirá al estudiante familiarizarse con técnicas de Biología Molecular y Celular y de Genética como inmunofluorescencia, inmunoprecipitación de cromatina (ChIP) o manipulación de DNA con CRISPR-Cas9 en cultivos celulares humanos.

**Centro de trabajo:** Centro Andaluz de Biología Molecular y medicina regenerativa (CABIMER).

**15- Título:** Metabolismo y señalización celular del cáncer: nuevas terapias dirigidas

**Director:** Raúl V. Durán. [raul.duran@cabimer.es](mailto:raul.duran@cabimer.es)

**Resumen:** El Grupo de Metabolismo y Señalización Celular dirige sus investigaciones a comprender la interacción biológica entre el metabolismo y la señalización celular en células humanas, un aspecto fundamental para conocer



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

**Centro de trabajo:** Centro Andaluz de Biología Molecular y medicina regenerativa (CABIMER).

**16. Título:** Desarrollo de una nueva terapia de remplazo celular para la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) basada en células pluripotentes inducidas (iPSC).

**Director:** Francisco Javier Díaz Corrales. [francisco.diaz@cabimer.es](mailto:francisco.diaz@cabimer.es)

**Resumen:** La terapia celular está surgiendo como una herramienta segura y eficaz para el trasplante de epitelio pigmentario de la retina (EPR) en pacientes con DMAE. Nuestro grupo de investigación tiene amplia experiencia en la producción de EPR a partir de iPSC humanas. En este proyecto el estudiante aprenderá a cultivar iPSC y aplicará protocolos de diferenciación de EPR a partir de células obtenidas de pacientes con diferentes polimorfismos en el gen *CFH*, principal polimorfismo de riesgo asociado a la DMAE. Posteriormente caracterizará el EPR y evaluará la viabilidad de los trasplantes en un modelo murino de DMAE. Al culminar sus experimentos se espera concluir si el trasplante de EPR con polimorfismos de riesgo en el gen *CFH* es eficaz y seguro para revertir el fenotipo de la enfermedad en el modelo experimental. Durante las practicas del TFM el estudiante aprenderá técnicas de cultivo celular, biología molecular y protocolos de experimentación en modelos

murinos de DMAE incluyendo inyecciones intraoculares y pruebas *in vivo* para el estudio morfológico y funcional de la retina.

**Centro de trabajo:** Centro Andaluz de Biología Molecular y medicina regenerativa (CABIMER).

**17. Título:** Estudio preclínico para evaluar la terapia combinada de edición génica *ex vivo* mediante CRISPR/Cas9 y terapia celular para retinosis pigmentaria

**Directora:** Berta de la Cerda . [berta.delacerda@cabimer.es](mailto:berta.delacerda@cabimer.es)

**Resumen:** La retinosis pigmentaria (RP) es una enfermedad hereditaria debida a mutaciones en diferentes genes que produce una degeneración progresiva en los fotorreceptores de la retina y cuya manifestación clínica es un deterioro progresivo de la capacidad visual hasta la ceguera. Tiene un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes y carecía de opciones terapéuticas hasta el desarrollo de la terapia génica.

Existen genes de gran tamaño implicados en ceguera hereditaria que no son candidatos a terapia génica por la dificultad de su empaquetamiento en vectores virales. Entre ellos se encuentra el gen *EYS* y el gen *CRB1* cuyas mutaciones afectan a la viabilidad de los fotorreceptores en la retina humana. Además de la terapia génica, para enfermedades degenerativas de la retina se está avanzando en la terapia celular de sustitución, especialmente para el epitelio pigmentario de la retina, pero con poco desarrollo aún en la sustitución de los fotorreceptores dañados.

En este proyecto se pretende probar una posible vía de tratamiento para pacientes afectados por mutaciones en estos genes. Esta aproximación incluiría la terapia celular de reemplazo de fotorreceptores, partiendo de células del propio paciente para evitar el rechazo inmune. Previamente, será necesario editar el genoma de las células para corregir su defecto genético. En concreto, un ensayo de posible terapia requerirá la preparación de células iPS a partir de material biológico de los pacientes, su edición génica mediante CRISPR, la diferenciación *in vitro* a fotorreceptores y la selección de las células a trasplantar en un modelo animal. El objetivo último será evaluar a nivel preclínico la seguridad y la viabilidad de esta aproximación para el tratamiento de la RP.

**Centro de trabajo:** Centro Andaluz de Biología Molecular y medicina regenerativa (CABIMER).

**18. Título:** El antígeno prostático específico de membrana (PSMA, N-acetil-L-aspartil-glutamato peptidasa I, GCPII) en sistema nervioso central: nuevo papel en la homeostasia de la glía y herramienta de intervención en procesos neurodegenerativos

**Directores:** Zaira González-Sánchez/David Pozo. [david.pozo@cabimer.es](mailto:david.pozo@cabimer.es)

**Resumen:** La neuroinflamación es un proceso complejo, regulado y con implicaciones tanto fisiopatológicas como fisiológicas en el SNC. Uno de los contribuyentes al proceso de inflamación en el SNC y en las enfermedades neurodegenerativas, muy poco estudiado, es el receptor GCPII, también conocido como hidrolasa de folato I, prostate specific membrane antigen (PSMA), N-acetylated-linked acidic dipeptidase o NAALADasa. Es una enzima inicialmente encontrada en las células epiteliales de próstata, sobreexpresada en las condiciones de cáncer de este mismo órgano, de ahí que la proteína se llamara PSMA. Además de en próstata, PSMA está implicado en muchas otras patologías y en la progresión de determinados cánceres en los que la inhibición de este receptor supone un abordaje terapéutico. De forma independiente, este receptor se observó en las células de glía del SNC, donde su papel biológico es desconocido. Esta proteína posee actividad hidrolítica sobre el N-acetil-aspartilglutamato (NAAG) y ha sido asociada con la neuroinflamación y contribución al daño neuronal mediado por el metabolismo del glutamato. En este contexto, esta línea de investigación trata de entender cuál es la dinámica de los receptores GCPII-III en astrocitos y microglía en relación a las respuestas mediadas por la inmunidad innata. Además de la caracterización del papel biológico de GCPII-III, el receptor nos sirve como plataforma para dirigir específicamente mediante ligandos modificados en la superficie de nanomicelas y nanoliposomas moléculas hidrófobas o hidrófilas capaces de regular las respuestas de microglía/astrocitos y su metabolismo como herramienta de intervención en modelos de estudio relacionados con la esclerosis lateral amiotrófica (ELA). Las aproximaciones experimentales incluyen modelos in vitro primarios de microglía, astrocitos y motoneuronas, así como el modelo preclínico (ratón transgénico SOD1G93A) de investigación en ELA.

**Centro de trabajo:** Centro Andaluz de Biología Molecular y medicina regenerativa (CABIMER).

**19. Título:** Señalización celular y mecanismo molecular de la proteína kinasa MAPK/MAK/MRK solapante en esclerosis lateral amiotrófica (ELA)

**Directora:** Cintia Roodveldt. [cintia.roodveldt@cabimer.es](mailto:cintia.roodveldt@cabimer.es)

**Resumen:** La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad rara, de manifestación en adultos, y actualmente incurable, con una esperanza de vida tras el diagnóstico inferior a los 5 años. La ELA forma parte de las denominadas proteinopatías neurodegenerativas caracterizadas por plegamientos de proteínas incorrectos,

agregación y formación de inclusiones de proteínas específicas que se acompañan de neuroinflamación crónica y pérdida neuronal. La proteína TDP-43 se encuentra como inclusiones intracelulares y en líquidos extracelulares (CSF), con un papel emergente en ELA. Sin embargo, las implicaciones de las rutas de señalización dependientes de TDP-43 aún se desconocen. Nuestro laboratorio ha identificado (Leal-Lasarte et al., FASEB J 2017) una kinasa poco caracterizada hasta la fecha de la familia de las MAPKs denominada MOK (MAPK/MAK/MRK overlapping kinase) que se une a agregados de TDP-43 en el interior de las células de la microglia, donde hemos estudiado diferentes mecanismos de regulación de la neuroinflamación.

Mediante técnicas de bioquímica y biología molecular, y aproximaciones de proteómica, interactómica y transcriptómica, estamos identificando proteínas diana de MOK en cultivos celulares y organotípicos de médula espinal, y utilizando muestras humanas y modelos animales transgénicos para el estudio de la ELA. Contamos con colaboradores externos en la Universidad de Cambridge (Reino Unido) y en el Instituto de Neurociencias de Alicante. Las técnicas a utilizar de forma intensiva incluyen microscopía confocal de fluorescencia, cultivos primarios de diferentes células gliales y motoneuronas, análisis de la expresión de proteínas por Western blot, ELISA, qRT-PCR, CHIP-PCR, análisis transcripcional por RNA-Seq, y monitorización de la actividad motora in vivo.

**Centro de trabajo:** Centro Andaluz de Biología Molecular y medicina regenerativa (CABIMER).

20. **Título:** Estudio de la organización espacio-temporal de los receptores de quimioquinas durante la migración linfocitaria.

**Directora:** Laura Martínez Muñoz. [Laura.martinez@cabimer.es](mailto:Laura.martinez@cabimer.es)

**Resumen:** Las quimioquinas y sus receptores están implicados en multitud de procesos fisiopatológicos, desde la recirculación linfocitaria hasta el reclutamiento y la infiltración de leucocitos en enfermedades que cursan con inflamación crónica. Una de las principales funciones de las quimioquinas y sus receptores es dirigir la migración celular. Recientemente, hemos descrito cómo la formación de nanoclusters de estos receptores de quimioquinas en la membrana celular modulan la respuesta celular. El proyecto se centra en el estudio de la organización espacio-temporal de los receptores de quimioquinas durante la migración linfocitaria, cuál es su relevancia funcional y qué mecanismos moleculares están regulando dicha organización. Abordaremos dicho estudio, en células T en migración durante:

- el proceso de extravasación linfocitaria (*quimioquinesis*)
- y en la migración dirigida hacia un tejido inflamado (*quimiotaxis*)

Para realizar este estudio, utilizaremos técnicas punteras tanto de biología molecular y celular como de microscopía, “*single particle tracking-TIRF microscopy*” y microscopía de super-resolución (*STED*), que nos permitirán seguir a nivel nanoscópico partículas individuales y estudiar su organización en la membrana celular.

Con este proyecto entenderemos cuál es la relevancia funcional de la formación de estos agregados en el movimiento linfocitario, y cuál es el mecanismo molecular que los está regulando. Las proteínas implicadas en la agregación de estos receptores en la membrana celular podrían ser potenciales dianas terapéuticas, modulando la agregación de estos receptores, y por tanto la migración del linfocito T. Bloquear el reclutamiento de los linfocitos al tejido inflamado, ayudaría a mejorar la calidad de vida de muchos pacientes que cursan con patologías asociadas a inflamación crónica.

**Centro de trabajo:** Centro Andaluz de Biología Molecular y medicina regenerativa (CABIMER).

21. **Título:** Desarrollo de terapia celular para las encefalopatías infantiles epilépticas.

**Director:** Manuel Álvarez Dolado. [manuel.alvarez@cabimer.es](mailto:manuel.alvarez@cabimer.es)

**Resumen:** Las encefalopatías epilépticas infantiles tempranas agrupan una serie de síndromes y enfermedades raras que se caracterizan por crisis médicamente refractarias, encefalopatía difusa y fuerte retraso en el desarrollo psicomotor. En esta clasificación se incluyen el Síndrome de Dravet (SD), debido a mutaciones en el gen *Scn1a*; el de West (SW), por mutaciones en *Arx*; y el causado por mutaciones en el gen que codifica para la proteína de unión a sintaxina (STXBP1), también conocida como Munc18-1. Desgraciadamente, todas estas patologías están en una fase inicial de estudio y carecen de un tratamiento farmacológico eficaz, bien definido y sin efectos secundarios graves. Nuestro grupo está realizando ensayos pre-clínicos en modelos animales de estas patologías con los que evaluar el efecto del trasplante de precursores neuronales GABAérgicos sobre su sintomatología a nivel de electrofisiología, histología y comportamiento.

**Centro de trabajo:** Centro Andaluz de Biología Molecular y medicina regenerativa (CABIMER)

22. **Título:** Participación de los transportadores de Nitrato de la familia *NRT2* en la regulación de la homeostasis de Cl<sup>-</sup> en plantas.

**Director:** José María Colmenero Flores. [chemacf@irnase.csic.es](mailto:chemacf@irnase.csic.es)

**Resumen:** El Laboratorio de Regulación Iónica e Hídrica en Plantas del Departamento de Biotecnología Vegetal del IRNAS (CSIC) ofrece un puesto para el desarrollo de un Trabajo

Fin de Máster basado en objetivos del Proyecto del Ministerio recientemente financiado en nuestro Laboratorio (RTI2018-094460-B-I00): caracterización funcional de genes involucrados en la homeostasis de Cloruro en plantas. Como resultado del Proyecto anterior (AGL2015-71386-R), hemos determinado que el micronutriente vegetal cloruro (Cl-) se requiere a niveles propios de un macronutriente durante el establecimiento de la plántula y el desarrollo vegetativo temprano. Nos hemos propuesto identificar los componentes moleculares que regulan la homeostasis del anión Cl- durante esta fase del desarrollo. Para identificar y cuantificar la expresión de los transcritos asociados a la deficiencia o aporte de Cl-, hemos realizado un primer estudio de RNAseq en raíces y hojas de *Nicotiana tabacum*, especie que de acuerdo a nuestros resultados presenta una clara afinidad por la acumulación de Cl-. Este estudio ha permitido identificar genes de expresión diferencial por déficit o aporte de Cl-. Uno de los resultados más llamativos ha sido la fuerte inducción por aporte de Cl- en la raíz de tabaco de 3 genes de la familia NRT2 de transportadores activos de nitrato (NO<sub>3</sub>-) de alta afinidad. Estos genes se agrupan en una rama filogenética relacionada con los genes *AtNRT2.1*, *AtNRT2.2* y *AtNRT2.4* de *Arabidopsis thaliana*, que se expresan mayoritariamente en la raíz y se inducen por ayuno de NO<sub>3</sub>-. Esta familia se ha asociado únicamente al transporte de NO<sub>3</sub>-.

Estos datos indican que la familia NRT2 podría funcionar en las plantas también como transportadores activos de Cl- en el rango de alta o baja afinidad. Hasta la fecha, no se han identificado en plantas los genes implicados en el mecanismo de transporte activo (cotransporte H<sup>+</sup>/Cl-) que media la toma de Cl- en la raíz por lo que la identificación de genes de la familia NRT2 como transportadores involucrados en la nutrición de Cl- en las plantas sería muy relevante y tendría gran impacto en e área.

Se proponen tareas sencillas, técnicamente fáciles de abordar y que garanticen resultados seguros. El estudiante abordará las siguientes tareas: i) Establecer de forma precisa las relaciones filogenéticas de los miembros de la familia NRT2 en las especies relevantes, *Arabidopsis*, arroz y tabaco; ii) diseñar oligonucleótidos y poner a punto la detección mediante PCR en tiempo real (Sybr-Green) de los genes de tabaco *NtNRT2.1*, *NtNRT2.2* y *NtNRT2.4*; iii) cuantificar la expresión génica de los tres genes a lo largo del desarrollo y en respuesta a tratamientos nutricionales de ayuno de Cl- y de aplicación de Cl- tras el ayuno; iv) analizar el fenotipo de la mutante cuádruple de *Arabidopsis thaliana nrt2-1/2-2/2-4/2-5* en cuanto a los niveles de acumulación de Cl- y NO<sub>3</sub>-, así como sus concentraciones en la savia del xilema.

Más información en [chemacf@irnase.csic.es](mailto:chemacf@irnase.csic.es) y en publicaciones adjuntas.

- Franco-Navarro JD, Brumos J, Rosales MA, Cubero-Font P, Talon M, Colmenero-Flores JM (2016) Chloride regulates leaf cell size and water relations in tobacco plants. **J. Exp. Bot.** 67 (3):873-891
- Cubero-Font P, Maierhofer T, Jaslan J, Rosales Miguel A, Espartero J, Díaz-Rueda P, Müller Heike M, Hürter A-L, Al-Rasheid Khaled AS, Marten I, Hedrich R, Colmenero-Flores José M & Geiger D (2016) Silent S-Type Anion Channel Subunit SLAH1 Gates SLAH3 Open for Chloride Root-to-Shoot Translocation. **Curr. Biol.**

26 (16):2213-2220

- Franco-Navarro JD, Rosales MA, Álvarez R, Cubero-Font P, Calvo P, Díaz-Espejo A, Colmenero-Flores JM (2019) Chloride as macronutrient increases water use efficiency by anatomically-driven reduced stomatal conductance and increased mesophyll diffusion to CO<sub>2</sub>. **Plant J.** 99 (5): 815-831
- Rosales MA, Franco-Navarro JD, Peinado-Torrubia P, Díaz-Rueda P, Álvarez R, Colmenero-Flores JM (2020) Chloride Improves Nitrate Utilization and NUE in Plants. **Front. Plant Sci.** 11 (442).

**Centro de trabajo:** Instituto de Recursos Naturales y Agrobiología (IRNAS, CSIC).

23. **Título:** Mecanismo de acción de la ribotoxina alfa-sarcina.

**Director:** Jesús de la Cruz. [jdLCD@us.es](mailto:jdLCD@us.es)

**Grupo de Jesús de la Cruz en el IBiS:**

<https://personal.us.es/jdLCD/ribosome/Home.html>; <https://www.ibis-sevilla.es/investigacion/oncohematologia-y-genetica/sintesis-y-funcion-de-los-ribosomas.aspx>)

**Más información:** <https://www.ibis-sevilla.es/agenda/noticias/2020/06/el-mecanismo-de-las-ribotoxinas-para-detener-la-sintesis-de-proteinas-clave-en-el-estudio-de-enfermedades-relacionadas-con-el-ribosoma.aspx?page=1>

<https://investigacion.us.es/noticias/4412>

**Centro de Trabajo:** Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS)

24. **Título:** Caracterización funcional de FBN7a en la respuesta a estrés de *Arabidopsis thaliana*.

**Directores:** Ángel Mérida, Ángeles Gómez Zambrano **Tutora:** Mercedes García.  
[angel@ibvf.csic.es](mailto:angel@ibvf.csic.es); [angeles.gomez@ibvf.csic.es](mailto:angeles.gomez@ibvf.csic.es)

**Resumen:** Actualmente, la agricultura se enfrenta a un importante desafío dirigido a maximizar el rendimiento de los cultivos en respuesta a la variabilidad del clima. Por tanto, es importante comprender los mecanismos que regulan la respuesta y la adaptación de las especies vegetales a las condiciones ambientales cambiantes. En nuestro grupo trabajamos para caracterizar el papel de las fibrilinas en la defensa de las plantas frente a diferentes estreses abióticos. Las fibrilinas (FBNs) son una familia multigénica muy conservada, desde plantas a cianobacterias. Estas proteínas se encuentran asociadas a los plastoglóbulos, unas vesículas lipoprotéicas que se originan a partir de las membranas tilacoidales del cloroplasto, aunque también pueden localizarse en el estroma. En estudios recientes se ha observado que estas proteínas están implicadas en una gran variedad de procesos metabólicos como la síntesis de vitamina E, síntesis de ácido jasmónico o en la defensa de la planta frente a estreses abióticos, aunque se desconoce sus mecanismos de acción. El

trabajo de fin de master se centrará en la caracterización funcional de FBN7a y su interacción con FBN2, para lo que utilizaremos diversas técnicas de biología molecular y genética, microscopía, etc.

**Centro de trabajo:** Instituto de Bioquímica Vegetal y Fotosíntesis (IBVF-CSIC)

25. **Título:** Papel del supresor de tumores DAF-18/PTEN en el control de la proliferación celular durante el desarrollo de *C. elegans*.

**Directora:** María Olmedo López . [mariaolmedo@us.es](mailto:mariaolmedo@us.es)

**Más información:** Latest Publication: [doi.org/10.1111/accel.13085](https://doi.org/10.1111/accel.13085)

Department of Genetics: <http://departamento.us.es/dgenetica/>

**Centro de trabajo:** Departamento de Genética. Facultad de Biología.

26. **Título:** Papel de la histona H2A.Z en la regulación epigenética de respuestas de las plantas a las condiciones ambientales.

**Directora:** Miriam Calonje Macaya . [myriam.calonje@ibvf.csic.es](mailto:myriam.calonje@ibvf.csic.es). **Tutor:** José María Romero

**Más información:** <https://www.ibvf.us-csic.es/control-epigenetico-del-desarrollo-el-plantas>.

**Centro de trabajo:** Instituto de Bioquímica Vegetal y Fotosíntesis (IBVF-CSIC)

27. **Título:** El equilibrio redox del cloroplasto en la respuesta de las plantas a altas intensidades lumínicas.

**Director:** Juan Manuel Pérez Ruiz. [jperez4@us.es](mailto:jperez4@us.es) , [jmperez@ibvf.csic.es](mailto:jmperez@ibvf.csic.es)

**Más información:** <https://www.ibvf.us-csic.es/category/l2/l2g2-biotecnolog%C3%ADa-de-semillas-de-cereales>

**Centro de trabajo:** Instituto de Bioquímica Vegetal y Fotosíntesis (IBVF-CSIC)

28. **Título:** Análisis transcriptómico y fisiológico en especies claves en la evolución vegetal.

**Directores:** Francisco José Romero Campero y Mercedes García González. [fran@us.es](mailto:fran@us.es); [mgonza@us.es](mailto:mgonza@us.es)

**Más información:** <https://www.ibvf.us-csic.es/l1g6-biotecnolog%C3%AD-de-microalgas>

**Centro de trabajo:** Instituto de Bioquímica Vegetal y Fotosíntesis (IBVF-CSIC)



29. **Título:** Señales metabólicas y ambientales que alteran la respuesta foral en la planta modelo *Arabidopsis thaliana*.

**Directores:** Federico Valverde y José María Romero. [federico.valverde@ibvf.csic.es](mailto:federico.valverde@ibvf.csic.es)  
[jmromero@us.es](mailto:jmromero@us.es)

**Más información:** <https://www.ibvf.us-csic.es/category/l2/l2g12-unidad-de-desarrollo-de-plantas/l2g6-bases-moleculares-del-desarrollo-y-metabolism>

**Centro de trabajo:** Instituto de Bioquímica Vegetal y Fotosíntesis (IBVF-CSIC)

30. **Título:** Fotoperiodo y cambio climático: Cómo fortalecer la floración en respuesta al aumento global de temperatura modulando la ruta de señalización dependiente de la longitud del día.

**Directores:** Federico Valverde y José María Romero. . [federico.valverde@ibvf.csic.es](mailto:federico.valverde@ibvf.csic.es)  
[jmromero@us.es](mailto:jmromero@us.es)

**Más información:** <https://www.ibvf.us-csic.es/category/l2/l2g12-unidad-de-desarrollo-de-plantas/l2g6-bases-moleculares-del-desarrollo-y-metabolism>

**Centro de trabajo:** Instituto de Bioquímica Vegetal y Fotosíntesis (IBVF-CSIC).

31. **Título:** Estudio de la diversidad fenotípica mediante la encapsulación de bacterias.

**Directoras:** María Antonia Sánchez Romero y Carolina Sousa Martín. [mtsanchez@us.es](mailto:mtsanchez@us.es)

**Centro de trabajo:** Facultad de Farmacia. Dpto. Microbiología y Parasitología

32. **-Título:** Mechanisms underlying the redox regulation of autophagy in microalgae

**Directora:** M. Esther Pérez Pérez. [eperez@ibvf.csic.es](mailto:eperez@ibvf.csic.es). **Tutor:** F. Javier Florencio

**Resumen:** Autophagy is a major catabolic process by which eukaryotic cells degrade and recycle intracellular material, including proteins, membranes and even entire organelles, not only in response to limiting conditions but also for proper cell differentiation or development. During autophagy, cytosolic components are engulfed in bulk within a double membrane vesicle known as autophagosome and delivered to the vacuole for degradation to recycle needed nutrients or degrade damaged or toxic components. Therefore, this degradative process plays a fundamental role in the control of cellular homeostasis and the response to stress, and must be tightly regulated. The misregulation of autophagy is associated with cellular dysfunction.

Our group has demonstrated that autophagy is negatively controlled by the TOR signaling pathway in the model microalga *Chlamydomonas reinhardtii* and is

upregulated under stress, including oxidative stress, ER stress, chloroplast damage and metal toxicity, among others. We have also shown that there is a strong connection between autophagy activation and ROS production. We are currently interested in elucidating the mechanisms underlying the redox regulation of the ATG8 lipidation system, which plays a main role in autophagosome formation and consequently in autophagy.

**Más información:** <https://www.ibvf.us-csic.es/se%C3%B1alizaci%C3%B3n-celular-en-chlamydomonas>

**Centro de trabajo:** Instituto de Bioquímica Vegetal y Fotosíntesis. (IBVF-CSIC)

33. **Título:** Elucidating the nutrient regulation of cell growth by the TOR kinase in Chlamydomonas

**Director:** Jose Luis Crespo González. [crespo@ibvf.csic.es](mailto:crespo@ibvf.csic.es). **Tutor:** F. Javier Florencio

**Resumen:** Target of rapamycin (TOR) is a kinase that is considered the master regulator of cell growth in all eukaryotes. TOR activates anabolic processes such as protein synthesis and represses catabolic processes such as autophagy according to nutrient availability. Our group has characterized the TOR pathway in the model microalga Chlamydomonas reinhardtii, showing that this kinase negatively regulates autophagy by using rapamycin as a specific TOR inhibitor. Recently, we have demonstrated that TOR perceives phosphorous state through the LST8 protein, a component of TOR complexes, in a signaling pathway that involves PSR1, the main regulator of phosphorous starvation responses in Chlamydomonas. In this study, we will investigate whether other essential nutrients such as carbon and nitrogen are sensed by TOR to regulate cell growth in Chlamydomonas.

**Más información:** <https://www.ibvf.us-csic.es/se%C3%B1alizaci%C3%B3n-celular-en-chlamydomonas>

**Centro de trabajo:** Instituto de Bioquímica Vegetal y Fotosíntesis. (IBVF-CSIC)

34. **Título:** Coordinación de la señalización TOR e Inositoles polifosfato en la producción de carotenoides y lípidos en microalgas.

**Directora:** Inmaculada Couso. [inmaculada.couso@ibvf.csic.es](mailto:inmaculada.couso@ibvf.csic.es)

**Más información:** <https://www.ibvf.us-csic.es/se%C3%B1alizaci%C3%B3n-celular-en-chlamydomonas>

**Centro de trabajo** Instituto de Bioquímica Vegetal y Fotosíntesis. (IBVF-CSIC)

35. **Título:** Identificación de los receptores usados por bacteriófagos para la adsorción en la bacteria *Sinorhizobium fredii* HH103".

**Directora:** Teresa Cubo. [cubo@us.es](mailto:cubo@us.es)

**Centro de Trabajo:** Dpto de Microbiología. Facultad de Biología.

36. **Título:** Regulación intracelular mediada por sulfuro de hidrógeno

**Directores:** Luis C. Romero y Cecilia Gotor. [gotor@ibvf.csic.es](mailto:gotor@ibvf.csic.es)

**Más información:** <https://www.ibvf.us-csic.es/metabolismo-de-ciste%C3%ADna-y-se%C3%B1alizaci%C3%B3n>

**Centro de trabajo:** Instituto de Bioquímica Vegetal y Fotosíntesis. (IBVF-CSIC).

37. **Título:** Regulación de los sistemas de secreción de tipo VI de *Pseudomonas putida*

**Directora :** Patricia Bernal. [pbguzman@us.es](mailto:pbguzman@us.es). **Tutor del trabajo:** Fco. Javier López Baena

**Resumen:** Los sistemas de secreción de tipo VI son armas moleculares usadas por el 25% de bacterias Gram-negativas para eliminar a sus competidores. A través de ellos se secretan efectores al interior de células dianas que son en la mayoría de los casos otras bacterias Gram-negativas pero también pueden ser células eucariotas. Nuestra bacteria modelo, *Pseudomonas putida* es una bacteria del suelo con un metabolismo muy versátil y algunas de sus estirpes como KT2440 con la capacidad de proteger a las plantas del ataque de fitopatógenos. *P. putida* tiene tres sistemas de secreción de tipo VI y recientemente hemos descrito en nuestro laboratorio que KT2440 lo usó como herramienta de biocontrol, eliminando a patógenos de plantas y protegiendo así diferentes cultivos. En este proyecto de TFM, vamos a estudiar la regulación de los sistemas de tipo VI lo que nos permitirá aumentar la capacidad biocontroladora de esta cepa. Para este estudio vamos a construir fusiones transcripcionales y traduccionales al gen reportero que codifica la b-galactosidasa, de los promotores de tipo VI y vamos a estudiar su activación en diferentes fondos mutantes. La estudiante utilizará técnicas de microbiología, biología molecular y bioquímica para el desarrollo de este proyecto.

**Centro de trabajo:** Departamento de Microbiología (Facultad de Biología).

38. **Título:** Papel de la microbiota del líquido amniótico en la degradación de los péptidos de gluten

**Directora:** M<sup>a</sup> de Lourdes Moreno Amador. [lmoreno@us.es](mailto:lmoreno@us.es)

**Resumen:** En los últimos años el interés de la avena para el consumo humano ha aumentado considerablemente debido al reconocimiento de su valor nutricional y sus beneficios para la salud. La incorporación de la avena a la dieta sin gluten (DSG) podría

mejorar la calidad de la nutrición de los celíacos y por tanto, su calidad de vida. Sin embargo, existe controversia sobre la seguridad de la avena y la conveniencia de ser o no incluida en una DSG. Mediante técnicas inmunológicas se han identificado variedades de avena que podrían ser potencialmente seguras para los celíacos así como otras cuyo uso podría perjudicar seriamente la salud de este colectivo. El objetivo de este trabajo es caracterizar mediante genómica funcional la variabilidad de proteínas inmunotóxicas mediante secuenciación masiva del transcriptoma del grano de dos variedades de avena: una potencialmente tóxica y otra inocua.

**Centro de trabajo:** Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Farmacia

39. -**Título:** Caracterización de las proteínas inmunotóxicas de la avena mediante genómica funcional y su relación con la enfermedad celíaca

**Directora:** M<sup>a</sup> de Lourdes Moreno Amador . [lmoreno@us.es](mailto:lmoreno@us.es)

**Resumen:** En los últimos años el interés de la avena para el consumo humano ha aumentado considerablemente debido al reconocimiento de su valor nutricional y sus beneficios para la salud. La incorporación de la avena a la dieta sin gluten (DSG) podría mejorar la calidad de la nutrición de los celíacos y por tanto, su calidad de vida. Sin embargo, existe controversia sobre la seguridad de la avena y la conveniencia de ser o no incluida en una DSG. Mediante técnicas inmunológicas se han identificado variedades de avena que podrían ser potencialmente seguras para los celíacos así como otras cuyo uso podría perjudicar seriamente la salud de este colectivo. El objetivo de este trabajo es caracterizar mediante genómica funcional la variabilidad de proteínas inmunotóxicas mediante secuenciación masiva del transcriptoma del grano de dos variedades de avena: una potencialmente tóxica y otra inocua.

**Centro de trabajo:** Departamento de Microbiología y Parasitología. Facultad de Farmacia.

40. **Título:** Estudio de efectores de los sistemas de secreción tipo III de Salmonella en su interacción con proteínas de la bacteria

**Directores:** Joaquín Bernal Bayard y Francisco Ramos Morales. [jbayard@us.es](mailto:jbayard@us.es) y [framos@us.es](mailto:framos@us.es)

**Resumen:** Salmonella enterica serovar Typhimurium es un patógeno intracelular de humanos y otros animales que utiliza dos sistemas de secreción tipo III para inyectar proteínas llamadas efectores a las células hospedadoras a las que infecta. Estos efectores interfieren con diversos procesos y vías de transducción de señales del hospedador y son fundamentales para la invasión y la supervivencia intracelular de la bacteria [1]. Algunos efectores requieren la ayuda de proteínas chaperonas para su secreción [2]. Además, recientemente se ha descrito que la actividad enzimática de un efector puede tener como sustrato una proteína bacteriana [3].

En este trabajo se propone la realización de un escrutinio con alguno de los efectores de los sistemas de secreción tipo III de Salmonella estudiados en el laboratorio para identificar proteínas de la propia bacteria con las que pudiera interactuar. Se empleará una genoteca de expresión de Salmonella fabricada en un vector del sistema de doble híbrido bacteriano [4]. Las interacciones que se detecten se intentarán confirmar mediante metodologías independientes. Se espera así llegar a tener una idea más clara del funcionamiento del efector estudiado.

[1] F. Ramos-Morales, "Impact of Salmonella enterica type III secretion system effectors on the eukaryotic host cell," ISRN Cell Biol., vol. 2012, pp. 1–36, 2012.

[2] M. F. Feldman and G. R. Cornelis, "The multitasking type III chaperones: all you can do with 15 kDa," FEMS Microbiol. Lett., vol. 219, no. 2, pp. 151–158, Feb. 2003.

[3] S. El Qaidi, N. E. Scott, M. P. Hays, B. V. Geisbrecht, S. Watkins, and P. R. Hardwidge, "An intra-bacterial activity for a T3SS effector," Sci. Rep., vol. 10, no. 1, p. 1073, Dec. 2020.

[4] G. Karimova, E. Gaudiard, M. Davi, S. P. Ouellette, and D. Ladant, "Protein–protein interaction: Bacterial two-hybrid," in Methods in Molecular Biology, vol. 1615, Humana Press Inc., 2017, pp. 159–176.

**Centro de trabajo:** Facultad de Biología. Departamento de Genética.

41. **Título:** Caracterización de lípidos polares de arqueas halófilas extremas.

**Director:** Rafael Ruiz de la Haba. [rrh@us.es](mailto:rrh@us.es)

**Centro de trabajo:** Facultad de Farmacia. Departamento de Microbiología y parasitología

42. **Título:** Genómica comparativa de especies halófilas del género *Chromohalobacter*:

**Directora:** Cristina Sánchez-Porro Álvarez. [sanpor@us.es](mailto:sanpor@us.es)

**Centro de trabajo:** Facultad de Farmacia. Departamento de Microbiología y parasitología.

43. **Título:** Estudio filogenómico de nuevas arqueas halófilas y su papel ecológico.

**Director:** Antonio Ventosa Uceró. [ventosa@us.es](mailto:ventosa@us.es)

**Centro de trabajo:** Facultad de Farmacia. Departamento de Microbiología y parasitología.

44. **Título:** Lucha contra microorganismos resistentes a antibióticos de interés sanitario: empleo de bacteriófagos y enzibióticos derivados.

**Director:** Francisco Merchán Ignacio. [fmerchan@us.es](mailto:fmerchan@us.es)

**Descripción:** La creciente necesidad de desarrollar alternativas al empleo de antibióticos frente a las infecciones producidas por bacterias patógenas Gram positivas y negativas para hacer frente al creciente fenómeno de resistencia bacteriana, ha despertado el interés por los bacteriófagos y sus derivados, los enzibióticos. En el TFM propuesto se pretende aislar e identificar y caracterizar bacteriófagos activos frente a cepas multiresistentes a antibióticos y de interés clínico. Analizaremos el genoma fágico para identificar posibles enzibióticos de interés.

**Centro de trabajo:** Departamento de Microbiología y Parasitología. Facultad de Farmacia.

45. **Título:** Priming inducido por cianuro en la respuesta de plantas a bacterias

**Directora:** Irene García Fernández. [irene.garcia@ibvf.csic.es](mailto:irene.garcia@ibvf.csic.es) **Tutora:** M<sup>a</sup> José Huertas

**Centro de Trabajo:** Instituto de Bioquímica Vegetal y Fotosíntesis. ((IBVF-CSIC).

46. **Título:** Procesos de inestabilidad genética asociada a cambios epigenéticos.

**Director:** Iván Valle Rosado. [ivrosado@us.es](mailto:ivrosado@us.es)

Avoidance of chemical modification of DNA bases is essential to maintain genome stability. 5-methylcytosine (5mC) and 5-hydroxymethylcytosine (5hmC) play key roles during transcription regulation, however very little is known about the toxicity of these cytosine analogues during replication. Our work is focused in the molecular understanding of the intertwined role of Fanconi Anaemia (FA), homologous recombination (HR) and Base Excision Repair pathways during replication fork recovery. Our findings uncover natural epigenetic nucleosides as genotoxic sources that threaten replication dynamics and genome integrity.

**Centro de Trabajo:** Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS)

47. **Título:** Complejos transcripcionales reguladores de la diferenciación celular en *Arabidopsis thaliana*.

**Directores:** Javier Pérez Hormaeche y José Manuel Pardo. [jphormaeche@ibvf.csic.es](mailto:jphormaeche@ibvf.csic.es)

**Centro de Trabajo:** Instituto de Bioquímica Vegetal y Fotosíntesis. ((IBVF-CSIC).

48. **Título:** Desarrollo de herramientas para la manipulación genética de la cianobacteria *Anabaena* sp. PCC 7120.

**Director:** Ignacio Luque. [ignacio.luque@ibvf.csic.es](mailto:ignacio.luque@ibvf.csic.es)

**Breve descripción:** Las cianobacterias son bacterias peculiares en muchos sentidos. Por ejemplo, son los únicos procariotas que realizan fotosíntesis oxigénica, y en algunas especies se observan fenómenos poco frecuentes entre las bacterias como la multicelularidad o la diferenciación celular. Algunas especies de cianobacterias se cultivan con facilidad en condiciones de laboratorio y son susceptibles de manipulación genética, por ello se utilizan como organismos modelo para el estudio de numerosos fenómenos, incluyendo los que se mencionan arriba. En nuestro laboratorio estamos interesados en la investigación de la multicelularidad, la diferenciación celular, la comunicación intercelular, la división celular, la estabilidad del genoma y la traducción de la información genética, y para ello utilizamos como organismo modelo *Anabaena* sp. PCC 7120, una cianobacteria filamentosa multicelular, que fija nitrógeno en células especializadas denominadas heterocistos. Esta cianobacteria se ha utilizado durante décadas como organismo modelo y existen herramientas genéticas para su manipulación. No obstante, en los últimos años se han desarrollado numerosas herramientas en otras bacterias que requieren una adaptación para su utilización en *Anabaena*. El tema de trabajo que se propone incluye la generación de vectores plasmídicos cuya estabilidad se basa en la presencia de sistemas toxina-antitoxina, evitando el uso clásico de genes de resistencia a antibióticos. También se contempla el desarrollo de promotores artificiales regulados, para cuyo diseño nos basaremos en promotores utilizados en otros sistemas y promotores de *Anabaena* caracterizados en nuestro laboratorio. Otro objetivo del trabajo es la puesta a punto de un sistema de inactivación génica que reemplace al que se utiliza actualmente basado en la sustitución por doble recombinación. Para ello se probará la utilidad en *Anabaena* de sistemas CRISPR-Cas que se usan con éxito en otras bacterias.

**Publicaciones recientes del grupo:**

Corrales-Guerrero L, Camargo S, Valladares A, Picossi S, Luque I, Ochoa de Alda JAG and Herrero A (2018) FtsZ of Filamentous, Heterocyst-Forming Cyanobacteria Has a Conserved N-Terminal Peptide Required for Normal FtsZ Polymerization and Cell Division. *Front Microbiol* 9, 2260. doi: 10.3389/fmicb.2018.02260

Santamaría-Gómez, J., Mariscal, V., & Luque, I. (2018). Mechanisms for protein redistribution in thylakoids of *Anabaena* during cell differentiation. *Plant and Cell Physiology* 59, 9: 1860–1873. doi:10.1093/pcp/pcy103

Bru-Martínez, R., Martínez-Márquez, A., Morante-Cariel, J., Sellés-Marchart, S., Martínez-Esteso, M. J., Pineda-Lucas, J. L., & Luque, I. (2018). Targeted Quantification of Isoforms of a Thylakoid-Bound Protein: MRM Method Development BT - Plant Membrane Proteomics: Methods and Protocols. In H.-P. Mock, A. Matros, & K. Witzel (Eds.) (pp. 147–162). New York, NY: Springer New York. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7411-5\\_10](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7411-5_10)

Santamaría-Gómez J, Ochoa de Alda JAG, Olmedo-Verd E, Bru-Martínez R and Luque I (2016) Sub-Cellular Localization and Complex Formation by Aminoacyl-tRNA Synthetases in Cyanobacteria: Evidence for Interaction of Membrane-Anchored ValRS with ATP Synthase. *Front. Microbiol.* 7:857. doi: 10.3389/fmicb.2016.00857

Rubio, M.A., Napolitano, M., Santamaría-Gómez, J., Ochoa de Alda, J. A. G, Patterson, C.J., Foster, A.W., Bru-Martínez, R., Robinson, N.J. and Luque, I. (2015) Trans-oligomerization of duplicated aminoacyl-tRNA synthetases maintains genetic code fidelity under stress. *Nucleic Acids Research* 43: 9905-9917. doi: 10.1093/nar/gkv1020

Sein-Echaluze VC, González A, Napolitano M, Luque I, Barja F, Peleato ML, Fillat MF (2015) Zur (FurB) is a key factor in the control of the oxidative stress response in *Anabaena* sp. PCC 7120. *Environ Microbiol.* 17: 2006-2017 (doi: 10.1111/1462-2920.12628).

Morante-Cariel J, Sellés-Marchart S, Martínez-Márquez A, Martínez-Esteso MJ, Luque I and Bru-Martínez R. (2014) RNA isolation from loquat and other recalcitrant woody plants with high quality and yield. *Anal Biochem.* 452:46-53. doi: 10.1016/j.ab.2014.02.010.

Luque, I. and Ochoa de Alda, J. A. G (2014) CURT1, CAAD-containing aaRSs, thylakoid curvature and gene translation. *Trends in Plant Science.* 19: 63–66. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tplants.2013.12.004>

**Centro de Trabajo:** Instituto de Bioquímica Vegetal y Fotosíntesis. (IBVF-CSIC).

**49. Título:** Efecto del Sulfuro en la fotorrespiración de las plantas: herramientas frente al cambio climático.

**Directores:** Ángeles Aroca, Luis Carlos Romero. [aaroca@us.es](mailto:aaroca@us.es)

**Resumen:** Como consecuencia del cambio climático y el uso de fertilizantes nitrogenados que tienen un efecto negativo medioambiental por las emisiones de gases, están aumentando los niveles de CO<sub>2</sub> en la atmosfera, lo cual tiene una consecuencia en la regulación de la fotorrespiración. Dada la importancia de este proceso como ruta metabólica central de organismos fotosintéticos, hay un reciente interés científico de conocer cómo se lleva a cabo la regulación redox de la fotorrespiración y otras rutas asociadas. Además, en los últimos años se han realizado un intenso estudio tanto en sistemas de animales y plantas, que han demostrado el papel regulador del sulfuro como una molécula de señalización, implicado en procesos de autofagia y del movimiento estomático dependiente de ácido abscísico, así como otras rutas. Por lo tanto, el objetivo general de este TFM es ampliar el rango de dianas de la persulfuración implicadas en la fotorrespiración de la planta y profundizar en los mecanismos subyacentes. Por lo que se determinarán las dianas moleculares de persulfuración en Arabidopsis en condiciones de alto CO<sub>2</sub> y aire normal en plantas WT de Arabidopsis, y se estudiará la implicación del sulfuro en la regulación de la fotorrespiración.

**Centro de Trabajo:** Instituto de Bioquímica Vegetal y Fotosíntesis. (IBVF-CSIC).