



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

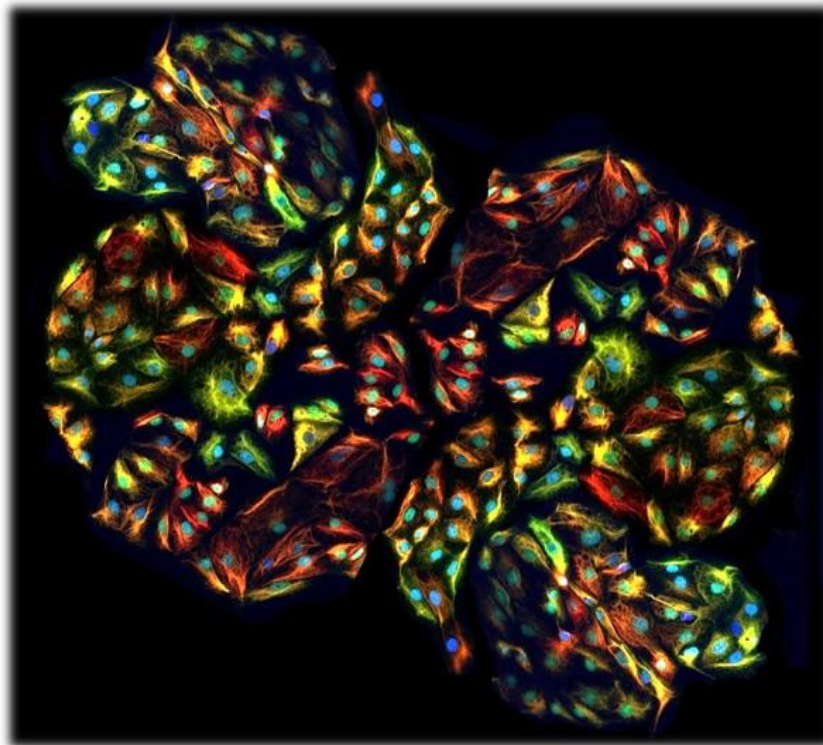
| [uma.es](http://uma.es)

Máster  
**BCM**  
UMA

#JBCM21



# XXII JORNADAS DE BIOLOGÍA CELULAR Y MOLECULAR



10-11 DE JUNIO DE 2021  
Facultad de Ciencias  
Aula B1

Programa de Doctorado y Máster en  
Biología Celular y Molecular

---

## Imagen de portada

Inmunocitoquímica realizada a células progenitoras cardiacas diferenciadas *in vitro* a partir de células madre embrionarias humanas del tipo NKX2-5eGFP/w. NKX2-5 (verde), vimentina (rojo), DAPI (azul).

**Autor:** Juan Antonio Guadix, Universidad de Málaga.

Facultad de Ciencias, aula B1

## Jueves 10 junio

---

08:45 h – 09:00 h	<b>Bienvenida</b>
09:00 h – 10:30 h	<b>Sesión I: MICROBIOLOGÍA I</b>
10:30 h – 11:00 h	<b>Descanso</b>
11:00 h – 12:10 h	<b>Sesión II: MICROBIOLOGÍA II</b>
12:10 h – 12:20 h	<b>Descanso</b>
12:20 h – 13:25 h	<b>Sesión III: INGENERÍA BIOMOLECULAR</b>
13:25 h – 13:35 h	<b>Descanso</b>
13:35 h – 14:30 h	<b>Conferencia</b>
14:30 h – 15:30 h	<b>Descanso</b>
15:30 h – 16:45 h	<b>Sesión IV: NEUROBIOLOGÍA I</b>
16:45 h – 17:00 h	<b>Descanso</b>
17:00 h – 18:40 h	<b>Sesión V: NEUROBIOLOGÍA II</b>

## Viernes 11 junio

---

09:00 h – 10:40 h	<b>Sesión VI: BIOLOGÍA DEL DESARROLLO</b>
10:40 h – 11:10 h	<b>Descanso</b>
11:10 h – 13:55 h	<b>Sesión VII: BIOLOGÍA DE SISTEMAS</b>
13:55 h – 14:10 h	<b>Descanso</b>
14:10 h – 15:10 h	<b>Diálogo científico</b>
15:10 h	<b>Clausura</b>



Jueves 10 junio

Facultad de Ciencias, aula B1

08:45 h Bienvenida: Juan Antonio Guadix y Alicia Rivera

## Sesión I: MICROBIOLOGÍA I

**Moderadores:** Gonzalo Claros y Elena González

- 09:00 h **María Rodríguez García** (*estudiante de máster*)  
Papel de un cluster de genes que codifica para un posible pili tipo IV en la biología de *Pseudomonas chlororaphis* PCL1606 ..... 8
- 09:15 h **Joaquín De La Muela Ortega** (*estudiante de máster*)  
Evaluación *in vitro* de la actividad inmunomoduladora y antiviral del probiótico (*Shewanella putrefaciens* Pdp11) frente a infecciones por betanodavirus ..... 9
- 09:30 h **Khaoula El Meskine** (*estudiante de máster*)  
Analysis of two quorum sensing systems in *Pseudomonas chlororaphis* PCL1606 ..... 10
- 09:45 h **Antonio Manuel Gavira Álvarez** (*estudiante de máster*)  
Estudio del posible potencial postbiótico de la cepa SpPdp11 ..... 11
- 10:00 h **Nisrine Bakhat** (*estudiante de máster*)  
Biosynthesis of sulfur amino acids in powdery mildew fungi ..... 12
- 10:15 h **Wahiba Ahmed-Khodja** (*estudiante de máster*)  
Evaluación de la expresión de inmunogenes en dorada en respuesta a la vacunación frente a linfocistivirus ..... 13

10:30 h Descanso

## Sesión II: MICROBIOLOGÍA II

**Moderadores:** Juan Antonio García y M. Belén Pascual

- 11:00 h **Alba López Laguna** (*estudiante de máster*)  
Uso de aptámeros para la inhibición de la proteína bcsod1 como una nueva estrategia más sostenible en el control de *Botrytis cinérea* ..... 14
- 11:15 h **María Luisa Carrévalo Ríos** (*estudiante de máster*)  
Papel de proteínas amiloides en la funcionalidad de membranas bacterianas ... 15
- 11:30 h **Rafael Villar Moreno** (*estudiante de doctorado*)  
Diseño de una comunidad microbiana sintética para el estudio de las interacciones multitróficas de *Pseudomonas chlororaphis* en la rizosfera de aguacate ..... 16
- 11:50 h **Montserrat Grifé Ruiz** (*estudiante de doctorado*)  
Estudio de la actividad de biocontrol de *Bacillus amyloliquefaciens* UMAF6639 ..... 17

12:10 h Descanso



# Programa #JBCM21

## Sesión III: INGENERÍA BIOMOLECULAR

---

**Moderadores:** David Baglietto y José Lozano

12:20 h	<b>Salvador Martos García</b> ( <i>estudiante de máster</i> ) Regulación de la síntesis de lignina por factores de transcripción .....	18
12:35 h	<b>Cynthia Campos Moreno</b> ( <i>estudiante de máster</i> ) Identificación y caracterización de transportadores de aminoácidos de la familia LHT en <i>Pinus pinaster</i> .....	19
12:50 h	<b>Juan Andrés Collantes García</b> ( <i>estudiante de máster</i> ) Caracterización funcional de transportadores de aminoácidos aromáticos pertenecientes a <i>Pinus pinaster</i> .....	20
13:05 h	<b>José Alberto Urbano Gámez</b> ( <i>estudiante de doctorado</i> ) Biosíntesis de arginina en plantas modelo de investigación .....	21

13:25 h Descanso

## CONFERENCIA

---

13:35 h **Luis Díaz Martínez**  
Yo de mayor quería ser... ¿micro-bio-informático?

14:30 h Descanso

## Sesión IV: NEUROBIOLOGÍA I

---

**Moderadores:** Rafael A. Cañas y Adrián Ruiz

15:30 h	<b>Juan Pedro Pineda Gómez</b> ( <i>estudiante de máster</i> ) Estudio de los mecanismos de acción implicados en la combinación entre la galanina y la fluoxetina en modelos animales de depresión resistentes al tratamiento .....	22
15:45 h	<b>Miriam Bettinetti Luque</b> ( <i>estudiante de máster</i> ) Estudio de la relación entre el tejido adiposo blanco y la progresión de la enfermedad de Alzheimer .....	23
16:00 h	<b>José Muñoz Martín</b> ( <i>estudiante de máster</i> ) Efecto del estrés crónico en la microglía y la neurogénesis hipocampal de ratones sometidos al modelo de estrés por derrota social .....	24
16:15 h	<b>Sonia Melgar Locatelli</b> ( <i>estudiante de máster</i> ) Patología mitocondrial de los astrocitos en modelos animales de la enfermedad de Alzheimer .....	25
16:30 h	<b>Eva María Castillo Zafra</b> ( <i>estudiante de máster</i> ) Traumatismo craneoencefálico leve como desencadenante de enfermedades neurodegenerativas .....	26

16:45 h Descanso



## Sesión V: NEUROBIOLOGÍA II

---

**Moderadores:** Fernando de la Torre y M. Carmen Alonso

<b>17:00 h</b>	<b>Marina Mejías Ortega</b> ( <i>estudiante de doctorado</i> ) Disfunción microglial e infiltración de células mieloides en la enfermedad de Alzheimer: una nueva perspectiva patogénica .....	27
<b>17:20 h</b>	<b>Laura Vegas Gómez</b> ( <i>estudiante de doctorado</i> ) Estudio de la depresión durante la edad adulta como factor de riesgo en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer .....	28
<b>17:40 h</b>	<b>Laura Cáceres Palomo</b> ( <i>estudiante de doctorado</i> ) Generación y caracterización de células microgliales y astrogliales derivadas de IPSCS de pacientes de Alzheimer .....	29
<b>18:00 h</b>	<b>Marina Ponce Velasco</b> ( <i>estudiante de doctorado</i> ) Desarrollo de una nueva estrategia farmacológica para el tratamiento del dolor: estudio preclínico .....	30
<b>18:20 h</b>	<b>Dina Medina Vera</b> ( <i>estudiante de doctorado</i> ) Imbalance of endocannabinoid/lysophosphatidylinositol receptors marks the severity of Alzheimer's disease in a preclinical model: a therapeutic opportunity .....	31

<b>18:40 h Fin de la jornada</b>
----------------------------------

Viernes 11 junio

Facultad de Ciencias, aula B1

## Sesión VI: BIOLOGÍA DEL DESARROLLO

---

**Moderadoras:** Eva Arrebola y Inés Moreno

09:00 h	<b>Maha Benaouicha</b> ( <i>estudiante de máster</i> ) Implicación del gen supresor del tumor del Wilms (WT1) en la respuesta a la cardiotoxicidad inducida por doxorrubicina .....	32
09:15 h	<b>Francisco Jesús León Alba</b> ( <i>estudiante de máster</i> ) Respuesta sistémica en un modelo animal de daño crónico cardíaco .....	33
09:30 h	<b>Alejandro Egea Zorrilla</b> ( <i>estudiante de máster</i> ) Mecanismos celulares y moleculares de la enfermedad de Kawasaki .....	34
09:45 h	<b>Marta Flores Gómez</b> ( <i>estudiante de máster</i> ) Reprogramación celular a iPSCS y estudio de los estados de pluripotencia .....	35
10:00 h	<b>Sandra Díaz Del Moral</b> ( <i>estudiante de doctorado</i> ) Expression of the Wilms' tumor suppressor gene in embryonic cardiomyocytes: novel functions of WT1 in cardiac development .....	36
10:20 h	<b>Ernesto Marín Sedeño</b> ( <i>estudiante de doctorado</i> ) Diversity and specification of the epicardial cell lineages: from the embryo to the adult disease .....	37

10:40 h Descanso
------------------

## Sesión VII: BIOLOGÍA DE SISTEMAS

---

**Moderadora:** Rita Carmona y Alejandro Labella

11:10 h	<b>Isabel Vidal Valenzuela</b> ( <i>estudiante de máster</i> ) Evaluación del potencial antiangiogénico y antitumoral de nuevos compuestos naturales o de síntesis .....	38
11:25 h	<b>Amanda Bullones Pendón</b> ( <i>estudiante de máster</i> ) Exploración funcional y alérgica de los tejidos reproductivos del olivo .....	39
11:40 h	<b>Sandra Pamela Cangui Panchi</b> ( <i>estudiante de máster</i> ) Análisis de variabilidad de genomas del coronavirus SARS-COV-2 .....	40
11:55 h	<b>Teresa Pérez Sánchez</b> ( <i>estudiante de máster</i> ) Caracterización genética de <i>Sardina pilchardus</i> del mar de Alborán y aguas adyacentes mediante microsátélites .....	41
12:10 h	<b>María Merino Gutiérrez</b> ( <i>estudiante de máster</i> ) Minería de datos en TCGA. Aplicación al cáncer de páncreas .....	42
12:25 h	<b>Carmen Victoria Cerecedo Ponce</b> ( <i>estudiante de máster</i> ) Regulación de la proteína señalizadora KSR1 por fosforilación .....	43
12:40 h	<b>Ahmed Khalaf Hashim Nafeaai</b> ( <i>estudiante de máster</i> ) Análisis bioinformático comparativo por RNA-SEQ de pacientes del Hospital Regional Universitario de Málaga con dos tipos de cáncer de pulmón .....	44



## Programa #JBCM21

- 12:55 h **César Lobato Fernández** (*estudiante de doctorado*)  
Estudio de redes multiómicas en el metabolismo del N: la biosíntesis y transporte de aminoácidos esenciales de *Pinus pinaster* ..... 45
- 13:15 h **Carmen González Espinosa** (*estudiante de doctorado*)  
Detección temprana del aumento del quimerismo hematopoyético en pacientes que se han sometido a un trasplante de progenitores hematopoyéticos. Diseño del método de estudio mediante polimorfismos de inserción deleción por secuenciación masiva ..... 46
- 13:35 h **Isabel Brichette Mieg** (*estudiante de doctorado*)  
Evaluación de los receptores de citoquinas solubles y de membrana como biomarcadores no invasivos en EM: descubrimiento y validación ..... 47

13:55 h **Descanso**

### DIÁLOGO CIENTÍFICO

---

- 14:10 h **Melissa García Caballero y Elisa Matas Ruiz**  
Diálogo entre investigadoras: experiencia en el extranjero, volver a casa y seguir investigando

15:10 h **Clausura**





# RESÚMENES

PAPEL DE UN CLUSTER DE GENES QUE CODIFICA PARA UN  
POSIBLE PILI TIPO IV EN LA BIOLOGÍA DE  
*Pseudomonas chlororaphis* PCL1606

María Rodríguez García

Estudiante de máster

Departamento de Microbiología

**Directores:** Francisco Manuel Gazorla López y José Antonio Gutiérrez Barranquero

La cepa modelo *Pseudomonas chlororaphis* PCL1606 (PcPCL1606) es una rizobacteria asociada a las raíces de las plantas de aguacate. Esta bacteria posee fuerte antagonismo frente al hongo fitopatógeno *Rosellinia necatrix*, causante de la podredumbre blanca radicular en plantas de aguacate, y muestra actividad de control biológico. La capacidad de control biológico de PcPCL1606 es consecuencia de la producción del metabolito antimicrobiano 2-hexil 5-propil resocinol (HPR), que además presenta actividad reguladora, modulando la colonización y formación de biopelículas sobre las raíces, así como las interacciones multitróficas planta-hongo-bacteria.

Un estudio previo de expresión RNA-seq comparando la cepa silvestre PcPCL1606 y un mutante deficiente en la producción de HPR ( $\Delta darB$ ) durante la interacción con la planta, puso de manifiesto la posible importancia de una región génica, compuesta por 11 genes, presuntamente relacionada con la síntesis un pili tipo IV. Así, en este Trabajo de Fin de Máster se plantea como objetivo el diseño de distintas aproximaciones para profundizar en el papel de esta región génica regulada por HPR en la biología de PcPCL1606. En primer lugar, se hará uso de técnicas moleculares para la construcción de mutantes y la caracterización del clúster de genes. Una vez generados los mutantes, se valorará el papel del pili en la biología de PcPCL1606 mediante ensayos de motilidad, adhesión y formación de biopelículas.

#### Referencias bibliográficas

- Arrebola, E., *et al.* *Frontiers in microbiology*, 10: 719. (2019). Fitness features involved in the biocontrol interaction of *Pseudomonas chlororaphis* with host plants: the case study of PcPCL1606.
- Calderón, C. E., *et al.* *FEMS Microbiology Ecology*, 89: 20-31. (2014). Role of 2-hexyl, 5-propyl resorcinol production by *Pseudomonas chlororaphis* PCL1606 in the multitrophic interactions in the avocado rhizosphere during the biocontrol process.
- Polonio, Á., *et al.* *International Microbiology*, 20: 95-104. (2017). Impact of motility and chemotaxis features of the rhizobacterium *Pseudomonas chlororaphis* PCL1606 on its biocontrol of avocado white root rot.

---

#### Financiación

- AGL2017-83368-C2-1-R (Estrategias de control biológico eficientes contra *Rosellinia necatrix* de la genómica funcional al campo).
- UMA18-FEDERJA-046 (Estudio de una comunidad microbiana sintética como modelo de interacción multitrófica durante el control biológico en la rizosfera frente a hongos fitopatógenos).

## EVALUACIÓN *IN VITRO* DE LA ACTIVIDAD INMUNOMODULADORA Y ANTIVIRAL DEL PROBIÓTICO (*Shewanella putrefaciens* Pdp11) FRENTE A INFECCIONES POR BETANODAVIRUS

Joaquín De La Muela Ortega

Estudiante de máster

Departamento de Microbiología

**Directora:** Patricia Moreno García; **Tutora:** Esther García Rosado

El agente etiológico de la necrosis nerviosa viral (VNN) es el virus de la necrosis nerviosa (NNV), familia *Nodaviridae*, género *Betanodavirus*, cuyo genoma está compuesto por dos segmentos, RNA1 y RNA2. Los betanodavirus se clasifican en cuatro especies: SJNNV, TPNNV, RGNNV, y BFNNV, siendo las especies RGNNV y SJNNV las causantes de elevadas mortalidades en lubina, dorada y lenguado; sin embargo, no existen métodos efectivos para el tratamiento o la prevención de esta enfermedad. La utilización de piensos funcionales es una estrategia novedosa en acuicultura para prevenir enfermedades de etiología infecciosa. Por tanto, el objetivo del presente trabajo es evaluar la capacidad inmunoestimulante y antivírica de una bacteria probiótica, Pdp11 (*Shewanella putrefaciens*) aislada de dorada. Pdp11 ha sido ampliamente utilizada con éxito como probiótico en dorada y lenguado, habiéndose demostrado su eficacia frente a infecciones bacterianas.

En este trabajo se va a evaluar la actividad de extractos de Pdp11 frente a la infección por el virus de la necrosis nerviosa (especie RGNNV). El análisis se realizará *in vitro* mediante el estudio de la posible interferencia de Pdp11 sobre las distintas fases del proceso de replicación vírica. En cada ensayo se analizará la supervivencia celular y la replicación viral, mediante cuantificación de genoma vírico y el título de partículas víricas infectivas, a diferentes tiempos post-inoculación (p.i.). En un ensayo paralelo se evaluará la capacidad de inmunoestimulación de estos extractos mediante la cuantificación de la transcripción de diferentes genes implicados en la respuesta inmune antiviral.

### Referencias bibliográficas

- Díaz-Rosales P, *et al.* Fish Shellfish Immunol, 20: 482 (2006) Gilthead seabream (*Sparus aurata* L.) innate immune response after dietary administration of heat-inactivated potential probiotics.
- Sahul Hameed AS, *et al.* J Gen Virol. 100:3 (2019) Ictv Report Consortium. ICTV Virus Taxonomy Profile: Nodaviridae.
- Tapia-Paniagua ST, *et al.* Fish Shellfish Immunol, 46: 449 (2015) Dietary administration of the probiotic SpPdp11: Effects on the intestinal microbiota and immune-related gene expression of farmed *Solea senegalensis* treated with oxytetracycline.

---

### Financiación

- P18-RT-1067 (Proyecto de Excelencia de la Junta de Andalucía).

## ANALYSIS OF TWO QUORUM SENSING SYSTEMS IN *Pseudomonas chlororaphis* PCL1606

**Khaoula El Mesquine**

Estudiante de máster

*Departamento de Microbiología*

**Directores:** Francisco M. Cazorla López y Eva M. Arrebola Díez

Quorum sensing (QS) is a communication system used by bacteria to monitor their population density through the production of small signalling molecules such as acylated homoserine lactone (AHL). Being the principal molecule involved in mostly all QS systems of Gram-negative bacteria, the level of concentration of AHL determines the regulation of several intracellular processes. Indeed, once the extracellular level of AHL reaches a specific threshold, this signal molecule returns into the bacteria as genetic regulator and alter the expression of target genes. In fact, QS system has been proved to have a crucial role in regulatory aspects of *Pseudomonas chlororaphis* PCL1606. PCL1606 is a soil rhizobacterium that was first isolated from an avocado root located in a crop infected by soil fungus *Rosellinia necatrix*. Among the beneficial traits of PcPCL1606, this antagonist bacterium shows an antifungal activity by producing the antibiotic compounds 2 hexyl, 5-propyl\_resorcinol (HPR), as well as an efficient avocado root colonization. The silico analysis of its complete genome showed two QS systems homologous to the QS systems rhlRI and afmRI. The Rhl system consists of a putative transcriptional activator, RhlR, and RhlI, which directs the synthesis of N-butyryl homoserine lactone. While the Afm system is firmly implicated in the N-(3-Oxohexanoyl)-L-homoserine lactone synthesis. Deletion mutations in complete QS systems, in Rhl/Afm combined and in single genes apart were performed previously as in my current study to elucidate the role displayed by these two QS systems in biocontrol activity of PcPCL1606, and in genes regulation.

### Referencias bibliográficas

- Arrebola, E. *et al.* Front. Microbiol.10: 719. (2019). Fitness Features Involved in the biocontrol interaction of *pseudomonas Chlororaphis* with host plants: the case study of PcPCL1606.
- Vittorio Venturi. Federation of European Microbiological societies FEMS Microbial Rev 30: 274-291. (2005). Regulation of quorum sensing in *Pseudomonas*.

---

### Financiación

- UMA18-FEDERJA-046 (Programa Operativo FEDER 2014-2020, Junta de Andalucía).

## ESTUDIO DEL POSIBLE POTENCIAL POSTBIÓTICO DE LA CEPA SpPdp11

**Antonio Manuel Gavira Álvarez**

Estudiante de máster

*Departamento de Microbiología*

**Directores:** Miguel Ángel Moriñigo Gutierrez y Silvana Teresa Tapia Paniagua

*Shewanella putrefaciens* Pdp11 es una bacteria que fue aislada a partir de muestras de piel de doradas cultivadas sanas y a la que se le han asignado propiedades probióticas en especies acuícolas como *S. aurata* y *S. senegalensis*. Dado que hoy en día los postbióticos, o el uso de productos o metabolitos secretados por bacterias vivas, u obtenidos después de su lisis, se consideran una posible alternativa al uso de probióticos. En este trabajo se pretende determinar el potencial postbiótico de *S. putrefaciens* Pdp11. Para ello se realizarán estudios bioinformáticos predictivos, *in silico*, a partir del estudio del genoma de la bacteria y posterior comprobación de dichas actividades *in vivo*. Para la consecución de estos objetivos se hará uso de programas bioinformáticos disponibles en línea, así como del uso de técnicas microbiológicas y bioquímicas.

### Referencias bibliográficas

- Lobo, C. *et al.* *Aquaculture Nutrition*, 24: 548–561. (2018). *Shewanella putrefaciens* Pdp11 probiotic supplementation as enhancer of Artemia n-3 HUFA contents and growth performance in Senegalese sole larviculture.
- Kang, C.H., So, J.S. *Marine Pollution Bulletin*, 112: 111–116. (2016). Antibiotic and heavy metal resistance in *Shewanella putrefaciens* strains isolated from shellfishes collected from West Sea, Korea.
- Ventura, M., *et al.* *Nature Reviews Microbiology*, 7: 61–71. (2009). Genome-scale analyses of health-promoting bacteria: Probiogenomics.

---

### Financiación

- AGL2017-83370-C3-3-R

## BIOSYNTHESIS OF SULFUR AMINO ACIDS IN POWDERY MILDEW FUNGI

**Nisrine Bakhat**

Estudiante de máster

*Departamento de Microbiología*

**Directores:** Alejandro Pérez García y Dolores Fernández Ortuño

Powdery mildew fungi are obligate biotrophic parasites that grow on the plant surface and develop a specialized structure of parasitism termed haustorium. In Spain, *Podosphaera xanthii* is the main causal agent of powdery mildew in cucurbits and one of the most important limiting factors for crop production. Comparative analysis of powdery mildew genomes has shown that sulfur assimilation pathways leading to the synthesis of sulfur-containing amino acids have been reduced dramatically. However, in a previous study, we showed that commercial fungicides targeting cystathionine  $\beta$ -lyase, an enzyme that catalyzes the biosynthesis of homocysteine from cystathionine, such as cyprodinil, have a certain effect on fungal development. To address this controversy, this work aims to investigate the presence of the cystathionine  $\beta$ -lyase gene in the genome of *P. xanthii* and to determine its role in fungal development. BLAST searches using *BcmetC* of *Botrytis cinerea* as a query sequence identified a deduced protein in the *P. xanthii* genome with an identity of 85.7%; being the *P. xanthii* gene designated as *PxMetC*. The role of this gene in *P. xanthii* development was analyzed by RNAi technology using the so-called spray-induced gene silencing (SIGS). The system is based on the direct application of dsRNA synthesized *in vitro* on the plant surface designed to suppress the expression of the target gene. Our results have shown a strong decrease in fungal growth, which indicates the key role of *PxMetC* in the development of *P. xanthii* and proves that SIGS technology can be a valuable tool for powdery mildew diseases control.

### Referencias bibliográficas

- Nerva, L. *et al.* *Biomolecules*, 10: 200. (2020). Double-Stranded RNAs (dsRNAs) as a Sustainable Tool against Gray Mold (*Botrytis cinerea*) in Grapevine: Effectiveness of Different Application Methods in an Open-Air Environment.
- Pérez-García, A., *et al.* *Molecular Plant Pathology*, 10: 153–160. (2009). The powdery mildew fungus *Podosphaera fusca* (synonym *Podosphaera xanthii*), a constant threat to cucurbits.
- Qiao, L., *et al.* *Microbiology*. (2021). Spray-induced gene silencing for disease control is dependent on the efficiency of pathogen RNA uptake.

---

### Financiación

- NEWCROPPROTOOLS (Diseño racional de nuevas herramientas de Fito protección).

## EVALUACIÓN DE LA EXPRESIÓN DE INMUNOGENES EN DORADA EN RESPUESTA A LA VACUNACIÓN FRENTE A LINFOCISTIVIRUS

Wahiba Ahmed-Khodja

Estudiante de máster

Departamento de Microbiología

**Directores:** Alejandro Manuel Labella Vera y Dolores Castro López

El objetivo de mi trabajo es analizar la respuesta inmune de ejemplares de dorada cultivada (*Sparus aurata*) infectadas con el virus de la enfermedad de linfocistis (LCDV) que previamente habían sido vacunadas con una vacuna DNA desarrollada en el grupo de investigación de la UMA. Para el estudio de los inmunogenes de dorada se ha desarrollado una herramienta molecular basada en la qPCR denominada OpenArray® (ThermoFisher™) que permite analizar 56 genes (49 inmunogenes de dorada, 4 genes endógenos, y 3 genes virales), de manera simultánea usando volúmenes de reacción pequeños.

Se realizaron cuatro grupos experimentales con doradas juveniles (5-10 g): (A) ejemplares vacunados (0.1 µg/pez); (B) inoculados con plásmido control (0.1 µg/pez); (C) inoculados con LCDV-Sa (10<sup>6</sup> TCID<sub>50</sub>/pez); (D) grupo control inoculado con PBS. A los 30 días post-vacunación (p.v.) del grupo A y del grupo B con el plásmido control, ambos grupos (A y B) y el grupo C fueron inoculados con LCDV-Sa (10<sup>6</sup> TCID<sub>50</sub>/pez). Se analizaron muestras de riñón cefálico y bazo, como principales órganos hematopoyéticos, el intestino, para analizar la respuesta inmune de la mucosa, y aleta que es el tejido diana de la enfermedad, a partir de 6 peces a 1, 2 y 3 días post-inoculación (p.i.).

Los resultados de amplificación y expresión relativa de los genes se analizarán usando el método  $2^{-\Delta\Delta C_t}$ , permitiendo estudiar la desregulación génica en los diferentes grupos experimentales, y visualizando los resultados mediante volcano plot para ver los genes que se sobre-expresan y los que se sub-expresan con el objetivo de identificar los inmunogenes relacionados con la protección inducida por la vacuna en peces inoculados con el virus.

### Referencias bibliográficas

- Leiva-Rebollo, R. *et al.* Journal of Applied Microbiology 128: 41-53. (2020). Immune gene expression in gilthead seabream (*Sparus aurata*) after Lymphocystis disease virus (LCDV-Sa) challenge resulting in asymptomatic infection.

---

### Financiación

- P12-RNM-2261 (Junta de Andalucía)

## USO DE APTÁMEROS PARA LA INHIBICIÓN DE LA PROTEÍNA Bcsod1 COMO UNA NUEVA ESTRATEGIA MÁS SOSTENIBLE EN EL CONTROL DE *Botrytis cinerea*

Alba López Laguna

Estudiante de máster

*Departamento de Microbiología*

**Directores:** Dolores Fernández Ortuño y Álvaro Polonio Escalona

La producción agrícola sigue siendo afectada por una gran cantidad de plagas y enfermedades que reducen considerablemente el rendimiento de los cultivos. Para tratar de evitar estas pérdidas, en algunos cultivos es imprescindible el uso de agroquímicos sintéticos. Sin embargo, la diversidad de pesticidas disponibles podría verse muy restringida debido al actual Pacto Verde Europeo, que pretende reducir al 50% el uso de estos compuestos para 2030. Aunque lo más sostenible y deseable sería una agricultura libre de pesticidas, la realidad es que hay enfermedades como la botritis, causada por el hongo *Botrytis cinerea* en más de 1.000 especies de plantas<sup>1</sup>, cuyo control es muy dependiente de fungicidas. Sin embargo, este hongo tiene la gran capacidad de desarrollar resistencia a la mayoría de los compuestos registrados, generando problemas de control a nivel mundial muy importantes<sup>2,3</sup>.

El objetivo principal del presente trabajo es explorar, por primera vez en el sector agrícola, el uso potencial de los aptámeros como una nueva estrategia para el control de enfermedades en la protección de cultivos. Los aptámeros, son secuencias cortas y sencillas de oligonucleótidos de ADN o ARN, que puedan plegarse tridimensionalmente, de forma que la unión a su molécula diana es muy estable. En este estudio nos vamos a centrar en el diseño de aptámeros frente a la proteína diana superóxido dismutasa (Bcsod1), clave en la patogénesis de *B. cinerea*, para su posible inclusión dentro de los diferentes programas de control de la enfermedad.

### Referencias bibliográficas

1. S. Petrasch *et al.* Molecular Plant Pathology, 20: 877-892. (2019). Grey mould of strawberry, a devastating disease caused by the ubiquitous necrotrophic fungal pathogen *Botrytis cinerea*.
2. D. Fernández-Ortuño *et al.* Plant Disease 98: 825-833 (2014). Fungicide resistance profile in *Botrytis cinerea* from strawberry fields of seven southern U.S. States.
3. D. Fernández-Ortuño *et al.* Plant Disease 100: 2234-2239. (2016). Characterization of resistance to six chemical classes of site-specific fungicides registered for gray mold control on strawberries in Spain.

---

### Financiación

- 806/60.5399 CORTEVA AGRISCIENSER-08.06.00.35.72
- RyC-2016-20776 (Ayudas para la contratación Ramón y Cajal 2016. Ministerio de Economía, Industria y Competitividad).



## PAPEL DE PROTEÍNAS AMILOIDES EN LA FUNCIONALIDAD DE MEMBRANAS BACTERIANAS

**María Luisa Carrégalo Ríos**

Estudiante de máster

*Departamento de Microbiología*

**Director:** Diego Romero Hinojosa

La formación de las biopelículas bacterianas requiere la diferenciación celular y el ensamblaje de una matriz extracelular (MEC), una estructura dinámica que favorece la adhesión celular, regula el flujo de señalización y protege a las células de agresiones externas. En la bacteria Gram positiva *Bacillus subtilis*, la MEC consiste principalmente de exopolisacáridos y las proteínas TasA y BslA. Recientemente, se ha demostrado que la proteína amiloide TasA organiza la MEC y controla la senescencia de la colonia bacteriana en la filosfera. Además, la ausencia de TasA desencadena una serie de cambios fisiológicos (destacando el daño en el ADN, el aumento de la fluidez de la membrana plasmática, la promoción de estrés celular y el descenso general del metabolismo energético) que derivan en un aumento de la muerte celular. Paralelamente, TasA se localizó en la fracción resistente a detergentes de la membrana celular, donde contribuye a la estabilidad y la fluidez de la misma. Todo ello demuestra una nueva funcionalidad dual de esta proteína amiloide bacteriana, destacando ya no solo su papel estructural en la MEC, sino también su papel fisiológico a nivel de membrana. En este trabajo de investigación se pretende analizar cómo afecta la fluidez y composición de la membrana plasmática a la funcionalidad y localización de TasA, generando cepas mutantes en genes implicados en el metabolismo lipídico cuya ausencia altere alguna propiedad de la membrana. Además, se ha logrado atribuir en cepas silvestres el descenso de la viabilidad celular a un aumento de la fluidez de membrana.

### Referencias bibliográficas

- Cámara-Almirón, J. *et al.* Nature Communications, 11. (2020). Dual functionality of the amyloid protein TasA in *Bacillus* physiology and fitness on the phylloplane.
- Rawat, A. *et al.* Biochimica et Biophysica Acta - Biomembranes, 1860: 1863–1875. (2018). Membranes as modulators of amyloid protein misfolding and target of toxicity.
- Romero, D. Research in Microbiology, 164: 788–798. (2013). Bacterial determinants of the social behavior of *Bacillus subtilis*.

---

### Financiación

- BacBio 637971 (European Research Council Starting Grant)
- PID2019-107724GB-I00 (Plan Nacional de I+D+i - Ministerio de Ciencia e Innovación)

## DISEÑO DE UNA COMUNIDAD MICROBIANA SINTÉTICA PARA EL ESTUDIO DE LAS INTERACCIONES MULTITRÓFICAS DE *Pseudomonas chlororaphis* EN LA RIZOSFERA DE AGUACATE

Rafael Villar Moreno

Estudiante de doctorado

*Departamento de Microbiología*

**Directores:** Francisco M. Cazorla López y Antonio de Vicente Moreno

Desde la rizosfera de aguacates sanos localizados en áreas afectadas por el hongo fitopatógeno *Rosellinia necatrix*, se han aislado de forma consistente bacterias de la especie *Pseudomonas chlororaphis* que muestran actividades de biocontrol y PGPR. Con la intención de profundizar en las interacciones multitróficas que pueden tener lugar entre este grupo de microorganismos en la rizosfera, se ha procedido al diseño y caracterización de una comunidad microbiana sintética formado por tres aislados, procedentes de rizosfera de aguacate: *P. chlororaphis* PCL1606, *P. chlororaphis* PCL1601 y *P. chlororaphis subsp. piscium* PCL1607. Por un lado, se han realizado estudios *in silico*, y por otro lado, estudios para la caracterización de la comunidad microbiana. Los estudios de compatibilidad y competitividad han determinado que estas tres cepas son compatibles. La caracterización incluye, además, los estudios de crecimiento en medios con sobrenadantes de otras bacterias, así como con exudados de raíz de aguacate o procedentes de cultivos de *R. necatrix*. Además, se ha evaluado la capacidad de formación de biofilm, la capacidad de movimiento swarming y swimming, tanto individual como en conjunto. Por último, se ha determinado la capacidad de colonización y persistencia en raíces de plántulas de aguacate, observándose el comportamiento individual frente al mostrado en la comunidad sintética.

### Referencias bibliográficas

- Arrebola E *et al.* (2019). *Front. Microbiol.* 10:719. Fitness Features Involved in the Biocontrol Interaction of *Pseudomonas chlororaphis* With Host Plants: The Case Study of PcPCL1606.

---

### Financiación

- AGL2017-83368-C2-1-R (MICINN).
- UMA18-FEDERJA-046 (Junta de Andalucía).
- FPU18/05672 (beca predoctoral del Ministerio de Ciencias, Innovación y Universidades).

## ESTUDIO DE LA ACTIVIDAD DE BIOCONTROL DE *Bacillus amyloliquefaciens* UMAF6639

Montserrat Grifé Ruiz

Estudiante de doctorado

*Departamento de Microbiología*

**Directores:** Diego Romero Hinojosa y Alejandro Pérez García

En las últimas décadas se han incrementado de forma considerable los esfuerzos por obtener mayor rendimiento en los cultivos dedicados a la producción alimentaria. Con ello, ha aumentado también en gran medida el uso de agroquímicos como fertilizantes y fitosanitarios y, en consecuencia, los efectos negativos derivados de su aplicación. El uso de microorganismos para el control biológico, así como para la mejora de la salud de las plantas, surge como una alternativa sostenible a los productos que se han utilizado hasta la fecha<sup>1</sup>.

El desarrollo de esta tesis doctoral se centra en la mejora de características del agente de biocontrol *Bacillus amyloliquefaciens* UMAF6639, así como en el estudio de los mecanismos y factores determinantes de su gran capacidad antagonista frente a distintos fitopatógenos.

El fraccionamiento mediante cromatografía de adsorción y posterior separación por HPLC preparativo del sobrenadante de cultivo de la cepa estudiada, en conjunto con espectroscopía de masas y resonancia magnética nuclear, han permitido identificar moléculas con actividad antifúngica que no había sido descrita con anterioridad. Por otra parte, mediante técnicas de mutagénesis aleatoria se han obtenido cepas mutantes con mayor capacidad de biocontrol frente a patógenos fúngicos. Para determinar qué elementos son los responsables de este aumento de actividad se han secuenciado los genomas de las cepas obtenidas. De forma paralela, se realizará un estudio transcriptómico para identificar los genes diferencialmente expresados en la interacción planta-bacteria, analizando los factores que influyen en el buen funcionamiento de esta cepa como agente de biocontrol dependiendo del hospedador en el que se encuentra.

### Referencias bibliográficas

- Ahmad, M., *et al.* (2018). Perspectives of Microbial Inoculation for Sustainable Development and Environmental Management. 9.

---

### Financiación

- Este proyecto está financiado por el contrato 8.06/60.4086 con la empresa biotecnológica KOPPERT B. V. (Países Bajos).

## REGULACIÓN DE LA SÍNTESIS DE LIGNINA POR FACTORES DE TRANSCRIPCIÓN

**Salvador Martos García**

Estudiante de máster

*Departamento Biología Molecular y Bioquímica*

**Directora:** M<sup>a</sup> Belén Pascual Moreno

Las coníferas son importantes sumideros de carbono y una fuente importante de materiales renovables y productos químicos biodegradables, constituyendo uno de los recursos económicos y ecológicos más importantes de la Tierra. Por ello, comprender la regulación de genes que controlan procesos estrechamente ligados a la productividad forestal y utilizar este nuevo conocimiento para integrarlo en programas de mejora y para la gestión sostenible de los recursos forestales, resulta de vital importancia para nuestra sociedad.

La lignina es uno de los componentes más importantes de la pared celular secundaria, y después de la celulosa, el polímero vegetal más abundante. La lignina deriva de la fenilalanina, aminoácido precursor de una gran variedad de compuestos del metabolismo secundario que son esenciales para el crecimiento, desarrollo y defensa de las plantas<sup>1</sup>. En un trabajo reciente hemos caracterizado un factor de transcripción NAC, PpNAC1, con un papel regulador esencial en la biosíntesis y utilización de fenilalanina en pino marítimo<sup>2</sup>. El objetivo principal de este trabajo es la identificación de nuevos factores de transcripción tipo NAC en *Pinus pinaster*. Para ello se realizará una búsqueda en varias librerías de expresión obtenidas recientemente en nuestro laboratorio a partir de diferentes tejidos y condiciones nutricionales. Estudios filogenéticos, así como estudios de expresión mediante herramientas bioinformáticas *in silico* y mediante PCR cuantitativa nos permitirá identificar nuevos genes con una expresión asociada al proceso de lignificación.

### Referencias bibliográficas

- Pascual MB, et al. *Front Plant Sci*, 7: 1030. (2016). Biosynthesis and metabolic fate of phenylalanine in conifers.
- Pascual MB, et al. *Plant Biotech J* 16: 1094-1104. (2018). PpNAC1, a main regulator of phenylalanine biosynthesis and utilization in maritime pine.

---

### Financiación

- RTI2018-094041-B-I00 (Proyecto de Investigación Nacional)

## IDENTIFICACIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE TRANSPORTADORES DE AMINOÁCIDOS DE LA FAMILIA LHT EN *Pinus pinaster*

**Cynthia Campos Moreno**

Estudiante de máster

*Departamento de Biología Molecular y Bioquímica*

**Director:** Francisco Javier Ruiz Cantón

El nitrógeno es un nutriente esencial y limitante para el crecimiento y desarrollo de las plantas, por lo que una gestión adecuada de este elemento es clave para la supervivencia de estos organismos. El transporte de aminoácidos juega un papel importante en la gestión que las plantas hacen del nitrógeno disponible. La identificación y caracterización funcional de transportadores de aminoácidos se ha llevado a cabo en especies de angiospermas herbáceas, habiéndose mostrado la existencia de distintas familias y subfamilias de transportadores en plantas en base a sus secuencias<sup>1,2</sup>. Sin embargo, a pesar de su importancia ecológica, económica y filogenética, el conocimiento que tenemos de los transportadores de aminoácidos en gimnospermas y, en particular, en coníferas es escaso. Además, las diferencias en su organización anatómica y duración de sus ciclos de vida respecto a las angiospermas herbáceas, podrían determinar desigualdades en la gestión del nitrógeno. Por tanto, el objetivo de este trabajo fin de máster es la caracterización en la conífera *Pinus pinaster* de los transportadores de aminoácidos de la subfamilia LHT<sup>1,2,3</sup>. Para lo cual se utilizarán todos los recursos genómicos y transcriptómicos que hay disponibles en las bases de datos para identificar los posibles genes que codifican para estas proteínas en dicha especie. Con la información que se obtenga se realizarán análisis estructurales de los distintos miembros de la subfamilia, de relaciones filogenéticas y, mediante estudios de complementación de mutantes de la levadura, se intentará comprobar la función transportadora de algunos de los miembros.

### Referencias bibliográficas

1. Tegeder M and Ward JM. *Frontier in Plant Science*, 3: 1-11. (2012). Molecular evolution of plant AAP and LHT amino acid transporters.
2. Wang X, *et al.*, *BMC Plant Biology*. 19: 268. (2019). Disruption of an amino acid transporter LHT1 leads to growth inhibition and low yields in rice.
3. Hirner A, *et al.*, *The Plant Cell* 18 (8): 1931-1946. (2006). Arabidopsis LHT1 Is a High-Affinity Transporter for Cellular Amino Acid Uptake in Both Root Epidermis and Leaf Mesophyll.

---

### Financiación

- RTI2018-094041-B-100 (Ministerio de Economía y Competitividad).

## CARACTERIZACIÓN FUNCIONAL DE TRANSPORTADORES DE AMINOÁCIDOS AROMÁTICOS PERTENECIENTES A *Pinus pinaster*

Juan Andrés Collantes García

Estudiante de máster

*Departamento de Biología Molecular y Bioquímica*

**Director:** Fernando Nicolás de la Torre Fazio

El aminoácido aromático fenilalanina es un componente vital de las proteínas y sirve de precursor versátil de miles de metabolitos indispensables. En plantas nos encontramos que entre el 30% y el 40% del carbono fijado fotosintéticamente se canaliza hacia la producción de este aminoácido junto a sus variados compuestos derivados, entre los cuales destacamos la lignina, los flavonoides y antocianinas. La síntesis de la fenilalanina tiene lugar en el estroma de los cloroplastos y otros plastos y su utilización hacia múltiples rutas de metabolismo especializado ocurre fundamentalmente en el citosol, siendo por tanto necesaria su transporte a través de las membranas internas y externas de estos orgánulos. Recientemente se ha descrito, en pétalos de *Petunia hybrida*, y por primera vez en plantas, un transportador específico implicado en este transporte. Este transportador corresponde a la familia de CAT (*Cationic Amino acid Transporter*) y su función ha sido verificada mediante estudios de transporte en bacteria y mediante estudios de supresión funcional en planta.

La hipótesis central de este trabajo es que en la especie *Pinus Pinaster*, en la que la producción de compuestos derivados de Phe es cualitativa y cuantitativamente muy importante, existen exportadores de fenilalanina plastidiales homólogos a los descritos en *P. hybrida*. Los objetivos que se establecen incluyen la clonación de estos putativos transportadores y su posterior caracterización funcional en bacteria. Este estudio podría dar lugar a una mayor comprensión de la síntesis de la fenilalanina en coníferas, así como de otros compuestos derivados de esta como la lignina.

### Referencias bibliográficas

- Widhalm, J. R. *et al.* Nature Communications, 6: 1–11. (2015). Identification of a plastidial phenylalanine exporter that influences flux distribution through the phenylalanine biosynthetic network.
- El-Azaz, J. *et al.* Journal of Experimental Botany, 71: 3080–3093. (2020). Transcriptional analysis of aroenate dehydratase genes identifies a link between phenylalanine biosynthesis and lignin biosynthesis.

---

### Financiación

- RTI2018-094041-B-I00 (Proyecto de Investigación Nacional)

## BIOSÍNTESIS DE ARGININA EN PLANTAS MODELO DE INVESTIGACIÓN

José Alberto Urbano Gámez

Estudiante de doctorado

*Departamento de Biología Molecular y Bioquímica*

**Directores:** Francisco M. Cánovas Ramos y Fernando N. de la Torre Fazio

Los aminoácidos arginina y ornitina son los precursores de un amplio abanico de compuestos nitrogenados en todos los organismos. La conversión metabólica de ornitina en arginina está catalizada por la actividad secuencial de las enzimas ornitina transcarbamilasa (OTC), argininosuccinato sintetasa (ASSY) y argininosuccinato liasa (ASL)<sup>1</sup>. Debido a su participación en el ciclo de la urea, estas enzimas han sido estudiadas ampliamente en una amplia variedad de organismos modelo animales. Sin embargo, la información disponible sobre sus características moleculares, propiedades cinéticas y reguladoras es bastante limitada en plantas<sup>2</sup>. En coníferas, el aminoácido arginina juega un papel crucial como constituyente principal de las proteínas de reserva ricas en nitrógeno, sirviendo como fuente de nitrógeno para el embrión durante la germinación y primeros meses de desarrollo de la plántula<sup>3</sup>, y a partir del cual también se generan otros compuestos de metabolismo secundario, como poliaminas u óxido nítrico, de gran importancia para el correcto desarrollo de los seres vivos. El objetivo de este proyecto es conocer las propiedades cinéticas de las tres enzimas implicadas en los últimos pasos de la biosíntesis de arginina en *Pinus pinaster*, conocer el papel regulador que pudiese ejercer la arginina en estas proteínas, como ocurre en enzimas al principio de esta ruta, y comparar las propiedades de sus ortólogos en otras especies vegetales, como *Arabidopsis thaliana*, *Marchantia polymorpha* y *Physcomitrella patens*.

### Referencias bibliográficas

1. Slocum, R.D. *Plant Phys. Biochem.* 43: 729–745. (2005). Genes, enzymes and regulation of arginine biosynthesis in plants.
2. Winter, G., *et al.* *Front. Plant Sci.*, 6: 534. (2015). Physiological implications of arginine metabolism in plants.
3. Llebrés, M.T., *et al.* *Tree Phys.*, 38: 471–484. (2018). The role of arginine metabolic pathway during embryogenesis and germination in maritime pine (*Pinus pinaster* Ait.).

---

### Financiación

- Sistema Nacional de Garantía Juvenil (FEDER, FSE, Junta de Andalucía) (2018).
- RTI2018-094041-B-I00 (Proyecto de Investigación Nacional).

## ESTUDIO DE LOS MECANISMOS DE ACCIÓN IMPLICADOS EN LA COMBINACIÓN ENTRE LA GALANINA Y LA FLUOXETINA EN MODELOS ANIMALES DE DEPRESIÓN RESISTENTES AL TRATAMIENTO

**Juan Pedro Pineda Gómez**

Estudiante de máster

*Departamento Fisiología Humana, Histología Humana, Anatomía Patológica  
y Educación Física Deportiva*

*Departamento de Biología Celular, Genética y Fisiología Animal*

**Directora:** Zaida Díaz Cabiale, **Tutora:** Maria Ángeles Real Avilés

La depresión es un trastorno mental con una prevalencia muy elevada. Aunque existen tratamientos farmacológicos eficaces para la depresión, uno de los principales problemas es su baja tasa de eficacia en un porcentaje elevado de la población.

Previamente, este grupo demostró que la combinación entre el fragmento N-terminal de la Galanina [GAL(1-15)], péptido presente en el cerebro, y el fármaco Fluoxetina (FLX), antidepresivo, induce una potenciación de los efectos antidepresivos de la FLX en varios modelos animales. Además, se ha evidenciado el papel fundamental del receptor serotoninérgico 5-HT<sub>1A</sub> del hipocampo en la mediación de dichos efectos, a la vez que induce una reducción de los niveles de corticosterona sanguíneos con GAL(1-15)-FLX<sup>1,2</sup>. El objetivo del presente trabajo será estudiar si la combinación de GAL(1-15)-FLX es efectiva en ratas Wistar Kyoto (WKY), modelo animal depresión resistente<sup>3</sup>, analizando los efectos conductuales y mecanismos de acción subyacentes.

Primero, se estudiará el efecto conductual de la combinación GAL(1-15)-FLX mediante el test de suspensión de la cola. Para ello, se administrarán con FLX (10mg/kg) sola o en combinación con GAL(1-15)(1nmol) en grupos de animales WKY. La reducción en el tiempo de inmovilidad respecto al control se analizará como indicador de una conducta antidepresiva.

Posteriormente, se realizará un análisis de los niveles de corticosterona en sangre mediante kits de ELISA y se estudiará la expresión de varios genes (*htr1a*, *GALR1*, *GALR2*) mediante qPCR-rt en distintas regiones cerebrales.

Finalmente, mediante autorradiografía, se analizará el receptor 5-HT<sub>1A</sub> en secciones coronales del cerebro de los animales WKY.

### Referencias bibliográficas

1. Flores-Burgess et al, *Neuropharmacol.* 2017; 118:233-241.
2. Flores-Burgess et al, *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2021 (en revisión).
3. Aleksandrova et al, *Neurosci Biobehav Rev.* 2019; 105: 1-23.

---

### Financiación:

- SAF2016-79008-P (Ministerio de Economía y competitividad).



## ESTUDIO DE LA RELACIÓN ENTRE EL TEJIDO ADIPOSO BLANCO Y LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Miriam Bettinetti Luque

Estudiante de máster

*Departamento de Biología Celular, Genética y Fisiología Animal*

**Directores:** David Baglietto Vargas y Antonia Gutiérrez Pérez

**Antecedentes:** La enfermedad de Alzheimer (EA) es una proteinopatía neurodegenerativa compleja y múltiples mecanismos celulares y moleculares son responsables de su inicio y progresión. Recientemente se ha demostrado que la EA está asociada con la aparición de enfermedades metabólicas periféricas como la diabetes<sup>1</sup>. A su vez, la diabetes y la obesidad son factores de riesgo de la EA<sup>2</sup>, por lo que estos estudios sugieren que existe una comunicación en ambos sentidos entre la EA y estas patologías metabólicas. Un órgano endocrino clave en esta intercomunicación es el tejido adiposo blanco, el cual es capaz de secretar gran cantidad de factores biológicos que tienen diversas funciones metabólicas a nivel periférico, además de participar en la homeostasis del sistema nervioso central<sup>3</sup>. **Hipótesis de trabajo:** planteamos que los factores asociados al tejido adiposo blanco pueden tener un impacto sobre la progresión de la patología de la EA. **Objetivo general:** Estudiar los cambios celulares y moleculares que acontecen en el tejido adiposo blanco y determinar si estas alteraciones influyen en la progresión de la EA. **Metodología:** Se han realizado trasplantes de tejido adiposo visceral de ratones wild-type y ratones transgénicos para la EA (3xTg-AD) adultos jóvenes (4-5 meses de edad) y adultos viejos (22 meses de edad) a ratones 3xTg-AD, de 12 meses de edad. Transcurridas dos semanas, los cerebros fueron analizados mediante técnicas inmunohistoquímicas y tinciones histológicas, en combinación con estudios de imagen cuantitativos, para evaluar los posibles cambios en la patología tanto amiloidea como de formas fosforiladas de tau.

### Referencias bibliográficas

1. Clarke JR, et al. EMBO Mol Med 7: 190-210 (2015). Alzheimer-associated Abeta oligomers impact the central nervous system to induce peripheral metabolic deregulation.
2. Santiago JA, Potashkin JA. Front Aging Neurosci 13: 631770 (2021). The Impact of Disease Comorbidities in Alzheimer's Disease.
3. Parimisetty A, et al. J Neuroinflammation 13: 67 (2016). Secret talk between adipose tissue and central nervous system via secreted factors-an emerging frontier in the neurodegenerative research.

---

### Financiación

- PID2019-108911RA-I00 (Ministerios de Innovación y Ciencia)
- P18/01557 (Instituto de Salud Carlos III) (ISCiii)
- CIBERNED

## EFFECTO DEL ESTRÉS CRÓNICO EN LA MICROGLÍA Y LA NEUROGÉNESIS HIPOCAMPAL DE RATONES SOMETIDOS AL MODELO DE ESTRÉS POR DERROTA SOCIAL

**José Muñoz Martín**

Estudiante de máster

*Departamento de Biología Celular, Genética y Fisiología Animal*

**Directora:** Margarita Pérez Martín, **Tutora:** María Ángeles Real Avilés

La depresión se ha convertido en una de las causas más comunes de invalidez en la sociedad actual, y se espera que su prevalencia siga aumentando. El estrés crónico supone el principal factor desencadenante de los trastornos ansioso-depresivos. Existen diversos modelos animales que se emplean para este tipo de estudios, como el modelo de estrés por derrota social o SDS, (del inglés, Social Defeat Stress)<sup>1,2</sup>. Si bien es conocido que el hipocampo es una de las dianas principales de los efectos del estrés y que tanto la plasticidad como la respuesta inflamatoria pueden verse afectadas, todavía existen incógnitas. El objetivo de este trabajo es analizar la respuesta microglial y la neurogénesis hipocampal en el modelo de SDS.

Para ello, se analizará el hipocampo de ratones C57BL/6J controles y sometidos a SDS, a través de técnicas inmunohistoquímicas para la identificación de la microglía (Anti-Iba-1) y neuronas inmaduras (Anti-DCX). Mediante análisis de imagen con ImageJ, se analizarán diferentes parámetros morfológicos y de distribución de los somas microgliales en la región hipocampal. Así mismo, con el programa de cuantificación estereológica VISIOPHARM, se realizará un conteo de neuronas inmaduras en función de su grado de maduración. La integración de estos datos mediante un análisis de mediación con el programa estadístico SPSS permitirá conocer si existe una relación entre la microglía y la neurogénesis. Los resultados de este trabajo podrían aportar un mayor conocimiento de los cambios que provoca el estrés a nivel celular y contribuir a entender mejor las bases neurobiológicas de la depresión.

### Referencias bibliográficas

1. McKim, D. B. et al. *The Journal of Neuroscience*, 36: 2590–2604. (2016). Neuroinflammatory Dynamics Underlie Memory Impairments after Repeated Social Defeat.
2. Stein, D. J. et al. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 11. (2017). Microglial Over-Activation by Social Defeat Stress Contributes to Anxiety- and Depressive-Like Behaviors.
3. Troubat, R. et al *European Journal of Neuroscience*. (2020). Neuroinflammation and depression: A review.

---

### Financiación

- PSI2017-83408-P (Ministerio de Economía y Competitividad, MINECO).

## PATOLOGÍA MITOCONDRIAL DE LOS ASTROCITOS EN MODELOS ANIMALES DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

**Sonia Melgar Locatelli**

Estudiante de máster

*Departamento de Biología Celular, Genética y Fisiología Animal*

**Directora:** Raquel María Sánchez Varo; **Tutor:** José Carlos Dávila Cansino

La enfermedad de Alzheimer (AD) es una enfermedad neurodegenerativa de mayor prevalencia y para la cual actualmente no existe ningún tratamiento eficaz que frene o retrase la enfermedad. Se caracteriza por una pérdida progresiva de memoria que progresa hasta un cuadro de demencia como consecuencia de la pérdida de sinapsis y neuronas en regiones cerebrales responsables de los procesos cognitivos. Las principales características patológicas de la AD son la presencia de placas amiloides extracelulares, ovillos neurofibrilares intraneuronales, inflamación y atrofia cerebral<sup>1</sup>.

Los astrocitos son importantes células residentes del SNC implicadas en el mantenimiento del equilibrio homeostático, el soporte metabólico neural, la captación y el reciclaje de neurotransmisores, entre otros<sup>2</sup>. En circunstancias patológicas, la respuesta de los astrocitos se denomina reactividad astrogliar y es seguida por cambios importantes en su morfología y fisiología (hipertrofia de los cuerpos y prolongaciones celulares, aumento de la expresión de la proteína ácida fibrilar glial (GFAP), cambios en la captación de glutamato, liberación de citocinas inflamatorias, producción de ROS y formación de cicatrices gliales)<sup>3</sup>. Las funciones de los astrocitos requieren energía, dependiendo por lo tanto de la presencia de mitocondrias eficientes, por lo que alteraciones mitocondriales y/o su capacidad para producir ATP en el astrocito pueden afectar negativamente la función neural. Por otra parte, la función mitocondrial está intrínsecamente ligada a su morfología y a la estructura de la membrana, por lo tanto, es de esperar que los cambios funcionales afectan la ultraestructura mitocondrial.

### Referencias bibliográficas

1. Butterfield D.A., Halliwell B. *Nature Reviews Neuroscience*, 20: 148-160. (2019). Oxidative stress, dysfunctional glucose metabolism and Alzheimer disease.
2. Greenhalgh A.D., et al. *Nature Reviews Neuroscience*, 21: 139-152. (2020). Immune cell regulation of glia during CNS injury and disease.
3. Garwood C., et al. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 43: 281-298. (2017). Review: Astrocytes in Alzheimer's disease and other age-associated dementias; a supporting player with a central role.

---

### Financiación

- P18-RT-2233 (Junta de Andalucía. Proyecto de excelencia).

## TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO LEVE COMO DESENCADENANTE DE ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

**Eva María Castillo Zafra**

Estudiante de máster

*Departamento de Biología Celular, Genética y Fisiología Animal*

**Directora:** Inés Moreno González

Las enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer, suelen aparecer asociadas al envejecimiento, aunque existen múltiples factores de riesgo que pueden inducir el desarrollo de demencias de forma esporádica. Aunque los mecanismos moleculares que desencadenan la enfermedad de Alzheimer todavía no se conocen bien, se ha propuesto que uno de los factores que pueden influir en su aparición son los traumatismos craneoencefálicos que, aunque de forma leve, pueden ocurrir de forma repetida, lo que conllevaría al desarrollo de una inflamación cerebral crónica que desencadenaría el desarrollo de la patología. Los traumatismos leves repetidos (*repetitive mild traumatic brain injury*, rmTBI) pueden provocar un aumento de la densidad de microglía y astrocitos, los principales componentes del sistema inmune en el cerebro. Nuestra hipótesis de trabajo es que una activación crónica microglial y astrogliar conduciría a una disfunción sináptica que podría provocar en último término la muerte neuronal de las células afectadas y, finalmente, ocasionar la disfunción cognitiva que se observa en pacientes que han sufrido rmTBI a lo largo de su vida. Para evaluar la presencia de un proceso neuroinflamatorio tras rmTBI, se analizará la morfología, la densidad y la activación de células gliales (astrocitos y microglía) mediante estudios inmunohistoquímicos en regiones del cerebro que han recibido o no contusiones de forma diferencial. Esto podría determinar zonas que son más propensas o vulnerables a fallos sinápticos y acumulación de proteínas tóxicas asociadas a la enfermedad de Alzheimer, indicando una asociación entre las contusiones cerebrales y el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer.

### Referencias bibliográficas

- Izzy, S. *et al.* International Journal of Molecular Sciences, 22: 1–14. (2021). Repetitive traumatic brain injury causes neuroinflammation before tau pathology in adolescent p301s mice.
- Soria Lopez, J. A. *et al.* Alzheimer's disease. *Handbook of Clinical Neurology*, 167: 231–255. (2019)
- Holmes, C. Inflammation in Alzheimer's disease. *Dementia*, Fifth Edition (Vol. 21). (2017).

---

### Financiación

- AZ160106/W81XWH-17-1-0632 (Departamento de Defensa de EEUU)
- RYC-2017-21879 (Programa Ramón y Cajal)

## DISFUNCIÓN MICROGLIAL E INFILTRACIÓN DE CÉLULAS MIELOIDES EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER: UNA NUEVA PERSPECTIVA PATOGENICA

Estudiante de doctorado

**Marina Mejías Ortega**

*Departamento de Biología Celular, Genética y Fisiología Animal*

**Directoras:** Antonia Gutiérrez Pérez y Elisabeth Sánchez Mejías

La activación microglial es una característica de la enfermedad de Alzheimer (AD), sin embargo, su papel en la fisiopatología de la enfermedad aún no está esclarecido<sup>1</sup>. Al contrario de lo observado en modelos amiloidogénicos, hemos descrito un proceso degenerativo de la microglía en el hipocampo de pacientes<sup>2,3</sup>. Hipótesis de trabajo: proponemos que la disfunción microglial podría ser responsable de la progresión de la patología, contribuyendo a la infiltración de células mieloides y al proceso neurodegenerativo. Objetivo general: descifrar la implicación de la disfunción glial en el desarrollo de la patología del Alzheimer. Metodología: técnicas inmunohistoquímicas, tinciones histológicas, estudios moleculares y estudios de imagen cuantitativos en muestras humanas *postmortem* y modelos animales de disfunción microglial. Resultados: la corteza frontal de los pacientes exhibe una fuerte activación microglial, contraria al fenotipo degenerativo microglial en el hipocampo de los mismos individuos. En paralelo, existe un proceso de infiltración de células mieloides periféricas en el parénquima cerebral que correlaciona con la gravedad de la patología. Estos resultados muestran una compleja respuesta microglial en el proceso patológico de la AD. **Además**, los modelos murinos de disfunción microglial (APP-Trem2KO) muestran un incremento de la patología y una disminución de la activación microglial. Conclusión: el presente trabajo pretende dar respuesta al continuo fracaso traslacional de los modelos animales a la clínica humana, y más importante, aportar nuevas herramientas para el desarrollo de terapias efectivas dirigidas a restaurar la homeostasis microglial y modificar el curso de la enfermedad.

### Referencias bibliográficas

- Gutierrez & Vitorica. J. Alzheimer's Dis. 1-10. (2018).
- Navarro *et al.* Front. Aging Neurosci. 10: 140. (2018).
- Sanchez-Mejias *et al.* Acta Neuropathol. 132: 897-916. (2016).

---

### Financiación

- P18/01557 (Instituto de Salud Carlos III cofinanciado con fondos FEDER de la Unión Europea)
- UMA18-FEDERJA-21
- P18-RT-2233 (Junta de Andalucía-Consejería de Economía co-financiados por el Programa Operativo FEDER 2014-2020)
- CIBERNED.

## ESTUDIO DE LA DEPRESIÓN DURANTE LA EDAD ADULTA COMO FACTOR DE RIESGO EN EL DESARROLLO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Laura Vegas Gómez

Estudiante de doctorado

*Departamento de Biología Celular, Genética y Fisiología Animal*

**Directora:** Inés Moreno González, **Tutora:** Antonia Gutiérrez Pérez

Múltiples estudios sugieren que la depresión podría considerarse como un factor de riesgo importante para el futuro desarrollo de deterioro cognitivo e incluso la enfermedad de Alzheimer (EA), ya que existe una asociación entre ambas enfermedades<sup>4</sup>. Se ha demostrado que la edad de inicio de la EA se acelera en pacientes con deterioro cognitivo leve (DCL) con antecedentes de depresión. Además, los individuos con DCL que presentan síntomas depresivos tienen una carga elevada de beta-amiloide ( $A\beta$ ), principal proteína tóxica asociada a la EA, así como un mayor riesgo de desarrollar la EA en comparación con los pacientes con DCL no deprimidos<sup>2,3</sup>. Este proyecto se enfoca en comprender el impacto de la depresión durante la vida adulta en la agregación de proteínas amiloides para analizar los posibles mecanismos involucrados en la iniciación y desarrollo de la EA. Nuestro objetivo principal es determinar si un estado depresivo durante la edad adulta puede desencadenar el inicio y o incluso acelerar la progresión de la EA. Nuestra hipótesis de trabajo es que la depresión puede inducir un aumento de la carga de proteínas tóxicas en el cerebro y, por tanto, estar implicada en el desarrollo de esta demencia. Para probar esta hipótesis, evaluaremos si el estrés leve impredecible crónico, una forma común de inducir síntomas depresivos, puede acelerar la patología en modelos animales. Además, estos modelos serán tratados con antidepresivos para evaluar su efectividad como terapia tanto preventiva como paliativa en este tipo de demencia.

### Referencias bibliográficas

- Barnes DE, *et al* Archives of general psychiatry, 69: 493–498. (2012). Mid-life versus late-life depressive symptoms and risk of dementia: Differential effects for Alzheimer's disease and vascular dementia.
- De Oliveira FF, *et al*. Neurol India. 62: 625-630. 2014 Assessment of risk factors for earlier onset of sporadic Alzheimer's disease dementia.
- Steenland K, *et al* Journal of Alzheimer's disease. 31: 265-75. (2012). Late-life depression as a risk factor for mild cognitive impairment or Alzheimer's disease in 30 US Alzheimer's disease centers.

---

### Financiación

- 27565 2018 NARSAD (Brain and Behavior Research Foundation).
- RYG-2017-21879 (Programa Ramón y Cajal).

## GENERACIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE CÉLULAS MICROGLIALES Y ASTROGLIALES DERIVADAS DE iPSCS DE PACIENTES DE ALZHEIMER

**Laura Cáceres Palomo**

Estudiante de doctorado

*Departamento de Biología Celular, Genética y Fisiología Animal*

**Directores:** Juan Antonio García León y Antonia Gutiérrez Pérez

En la actualidad no existe una cura para la enfermedad de Alzheimer (AD). Este fracaso terapéutico es debido, en parte, a las limitaciones de los modelos animales usados en los estudios preclínicos para recapitular la patología de los pacientes. Actualmente, el uso de células madre pluripotentes inducidas (iPSCs) humanas supone un novedoso modelo en investigación para estudiar mecanismos patogénicos y evaluar fármacos para la AD<sup>1</sup>. Existe un importante número de evidencias recientes que indican que el sistema inmune innato cerebral tiene un papel clave en la patogénesis de esta enfermedad, siendo la hipótesis de partida de este proyecto, y en base a resultados previos de este grupo<sup>2,3</sup>, que la microglía y los astrocitos presentan un fenotipo disfuncional en los pacientes con AD. Por ello, este proyecto de Tesis Doctoral tiene como objetivos: 1) generar astrocitos y células microgliales a partir de iPSCs de pacientes de AD, así como de individuos controles sin demencia; 2) caracterizar a nivel celular, subcelular y funcional estas células gliales; 3) analizar el impacto del alelo E4 de APOE, principal factor de riesgo de la AD esporádica, en la biología/fisiología de estas células. La metodología incluye estudios in vitro, técnicas inmunocitoquímicas y moleculares, microscopía confocal y electrónica, así como ensayos de validación funcional. Este proyecto pretende implementar nuevas herramientas para una mejor comprensión de los mecanismos patogénicos asociados a la disfunción glial en la AD, así como identificar dianas terapéuticas y, proporcionar una plataforma para evaluar potenciales terapias para restaurar la función glial.

### Referencias bibliográficas

1. Garcia-Leon, J. A., *et al.* Int J Mol Sci, 21: 1–44. (2020).
2. Gutierrez, A., Vitorica, J. J Alzheimer's Dis, 64: S329–S338. (2018).
3. Sanchez-Mejias, E. *et al.* Acta Neuropathol, 132: 897–916. (2016).

### Financiación

- P18/01557 (Instituto de Salud Carlos III).
- UMA18-FEDERJA-211 (Fondos FEDER de la Unión Europea).
- P18-RT-2233 (Junta de Andalucía-Consejería de Economía).
- CIBERNED.
- PI-0276-2018 (Consejería de Salud, Junta de Andalucía).
- Contrato de garantía juvenil (Sistema Nacional de Garantía Juvenil y del Programa Operativo de Empleo Juvenil 2014-2020).

## DESARROLLO DE UNA NUEVA ESTRATEGIA FARMACOLÓGICA PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR: ESTUDIO PRECLÍNICO

**Marina Ponce Velasco**

Estudiante de doctorado

*Departamento de Biología Celular, Genética y Fisiología Animal*

**Directoras:** M<sup>a</sup> Ángeles Real Avilés y Alicia Rivera Ramírez

El dolor es un problema de salud muy relevante debido a su alta prevalencia y el gran impacto físico, emocional y social que provoca en las personas que lo padecen. La morfina es el fármaco opioide más efectivo para el tratamiento del dolor, pero su uso reiterado produce efectos adversos tales como adicción, tolerancia e hiperalgesia, por lo que su utilización está limitada. Los efectos analgésicos de la morfina están mediados en parte por los receptores  $\mu$  opioides (MOR) que inducen mecanismos inhibitorios presinápticos y postsinápticos en las vías aferentes primarias y en el asta dorsal de la médula espinal<sup>1</sup>. Los estudios previos del grupo de investigación han demostrado que la activación del receptor dopaminérgico D<sub>4</sub> (D<sub>4</sub>R) previene los efectos adictivos de la morfina y parece no alterar sus propiedades analgésicas<sup>2</sup>. El objetivo de este trabajo será determinar los mecanismos mediante los que D<sub>4</sub>R preserva los efectos analgésicos de la morfina. Este estudio se realizará mediante dos aproximaciones metodológicas. En primer lugar, se realizarán estudios de comportamiento en tres modelos de dolor agudo: térmico (*tail-flick*), mecánico (*Von Frey*) y químico (test de formalina). En segundo lugar, se estudiarán las posibles alteraciones neuroquímicas en el circuito primario implicado en el procesamiento del dolor agudo utilizando técnicas de inmunohistoquímica, western blot y qPCR. Los resultados preliminares indican que la activación de D<sub>4</sub>R previene el desarrollo de tolerancia a morfina prolongando el efecto analgésico de esta droga en el modelo del dolor térmico. Los resultados obtenidos de este proyecto podrían contribuir al desarrollo de una nueva estrategia farmacológica para el tratamiento del dolor.

### Referencias bibliográficas

- Kline IV RH, Wiley RG. *J Neurosci*, 28: 904–913. (2008). Spinal  $\mu$ -opioid receptor-expressing dorsal horn neurons: Role in nociception and morphine antinociception.
- Rivera A, *et al*. *Addict Biol*, 22: 1232–45.(2017). Dopamine D<sub>4</sub> receptor stimulation prevents nigrostriatal dopamine pathway activation by morphine: relevance for drug addiction.

---

### Financiación

- CTS-161 (junta de Andalucía)



## IMBALANCE OF ENDOCANNABINOID/LYSOPHOSPHATIDYLINOSITOL RECEPTORS MARKS THE SEVERITY OF ALZHEIMER'S DISEASE IN A PRECLINICAL MODEL: A THERAPEUTIC OPPORTUNITY

**Dina Medina Vera**

Estudiante de doctorado

*Grupo de Neuropsicofarmacología, IBIMA, Hospital Regional Universitario de Málaga*

*Departamento de Biología Celular, Genética y Fisiología Animal*

**Directores:** Fernando Rodríguez de Fonseca y Cristina Rosell del Valle;

**Tutora:** Alicia Rivera Ramírez

Alzheimer's disease (AD) is the most common form of neurodegeneration and dementia. AD remains a major challenge for the healthcare system worldwide and, to date, no curative treatment is available. This disease is an irreversible progressive dementia that harms memory and cognitive functions, weakening the ability to carry out tasks by themselves. Among the potential targets for developing innovative therapies for AD, the endocannabinoid system has aroused much interest in the scientific community, since it is involved in multiple processes related to AD pathology. A major challenge to understand the role of the cannabinoid system in AD is to characterize how it contributes to the expression of a specific phenotype, from neuropathology to behavior. In the present study, we addressed this challenge by evaluating the expression of the endocannabinoid system in a transgenic mouse model of AD, bearing five familial AD mutations, the 5xFAD (FAD: family Alzheimer's disease). Our data suggest that there is an association between the cannabinoid receptors and both the cognitive function and inflammatory response characterizing the disease. Moreover, this association is aggravated by genetic factors. From these data, the expression of endocannabinoid and G protein-coupled 55 receptors (GPR55), and endocannabinoid-related enzymes might be candidate markers for the detection of the severity of this neurodegenerative disease, eventually arising as potential therapeutic targets capable of modifying the course of this incapacitating dementia. These results therefore highlight the importance of the ECB signaling for the AD pathogenesis development beyond beta-amyloid deposition.

### Referencias bibliográficas

- Crews, L.; Masliah, E. *Hum. Mol. Genet.*, 19: R12–R20. (2010). Molecular mechanisms of neurodegeneration in Alzheimer's disease.
- Aso, E.; Ferrer, I. *Front. Pharmacol.*, 5: 37. (2014). Cannabinoids for treatment of Alzheimer's disease: Moving toward the clinic.
- Koppel, J.; Davies, P. J. *Alzheimers. Dis.*, 15: 495–504. (2008). Targeting the endocannabinoid system in Alzheimer's disease.

---

### Financiación

- Regional Development Funds–European Union (ERDF-EU) Fondos FEDER.
- EULACH16/T010131 (Fatzheimer Project EULAC-HEALTH H2020).

## IMPLICACIÓN DEL GEN SUPRESOR DEL TUMOR DEL WILMS (WT1) EN LA RESPUESTA A LA CARDIOTOXICIDAD INDUCIDA POR DOXORRUBICINA

Estudiante de máster

**Maha Benaouicha.**

*Departamento de Biología Animal*

**Directores:** Ramón Muñoz-Chápuli Oriol y Rita Carmona Mejías

El gen supresor del tumor de Wilms (*Wt1*) codifica una proteína de tipo dedos de zinc que tiene múltiples funciones en el desarrollo embrionario, en tejido adulto y procesos patológicos. *Wt1* se expresa en varios tejidos y órganos de mamíferos, incluidos los riñones, las gónadas, el corazón y el sistema nervioso. Su expresión correcta es importante para asegurar la homeostasis del tejido adulto. Durante el desarrollo cardiaco, WT1 se expresa en el epicardio y en las células mesenquimáticas derivadas del epicardio, por lo cual tiene un papel fundamental en el proceso de transformación epicardio-mesenquima y el desarrollo de las células derivadas del epicardio (EPDCs) que contribuyen con fibroblastos y músculo liso a los tejidos conectivo y vascular cardiaco. La expresión del gen *Wt1* se ha demostrado recientemente en los cardiomiocitos durante el desarrollo embrionario, sin embargo, su hipotética función en el miocardio adulto sigue desconocida. Por lo tanto, el objetivo de este trabajo es conocer cuál podría ser la función de WT1 en cardiomiocitos adultos en respuesta al daño. Utilizando un *driver* Cre inducible por tamoxifeno, se indujo una delección condicional del gen *Wt1* en el miocardio, tras lo cual se administró a los ratones un tratamiento de Doxorubicina, un fármaco utilizado en oncología, pero que tiene efectos secundarios cardiotoxicos a largo plazo. Previamente y posteriormente a este tratamiento se realizaron electrocardiogramas a los animales control y mutantes, y se analizaron los corazones para evaluar el grado de fibrosis sufrida por los mismos, en presencia o ausencia de expresión de WT1. Este experimento puede revelar nuevas funciones de WT1 en la respuesta al daño cardiaco.

### Referencias bibliográficas

- Carmona, R. *et al* Cells, 9: 1257. (2020). Contribution of a GATA4-expressing hematopoietic progenitor lineage to the adult mouse endothelium.
- Hastie, N. D. Development, 144: 2862–2872 (2017). Wilms' tumour 1 (WT1) in development, homeostasis and disease.
- Wagner, N. *et al* Int. J.Mol Sci, 22: 4346. (2021). Implications of the Wilms' Tumor Suppressor *Wt1* in Cardiomyocyte Differentiation.

---

### Financiación

- BFU2017-83907-P (Ministerio de Ciencia e Innovación).

## RESPUESTA SISTÉMICA EN UN MODELO ANIMAL DE DAÑO CRÓNICO CARDÍACO

**Francisco Jesús León Alba**

Estudiante de máster

*Departamento de Biología Animal*

**Director:** Juan Antonio Guadix Domínguez

La fibrosis es el proceso por el cual se produce una deposición excesiva de componentes procedentes de la matriz extracelular, estas sustancias son principalmente: el colágeno y la fibronectina, las cuales se depositan en torno al tejido afectado y son producidas por los llamados miofibroblastos. Este tipo de células surge a partir de células endoteliales y células epiteliales, las cuales sufren un proceso llamado transición epitelio-mesénquima. Esta deposición excesiva puede dar lugar a un aumento en la rigidez de los órganos afectados originando fallos en estos y, como caso extremo, la muerte. La fibrosis se produce principalmente como una consecuencia de algún tipo de daño tisular. Este trabajo se centra en estudiar el efecto producido por las sustancias llamadas Angiotensina II e Isoproterenol a nivel de otros órganos ya que se sabe que produce daño a nivel cardíaco, pero nada a nivel sistémico. Mediante el uso de diferentes técnicas histológicas, tinciones y el uso de herramientas estadísticas se comprobará si dichas sustancias producen algún tipo de daño fibrótico sobre los diferentes órganos que se estudiarán.

### Referencias bibliográficas:

- Wynn, T. A., Ramalingam, T.R. *Nature Medicine*, 18: 1028–1040. (2012). Mechanisms of Fibrosis: Therapeutic Translation for Fibrotic Disease.
- Wynn, T.A. *The Journal of Pathology*, 214: 199–210. (2008). Cellular and Molecular Mechanisms of Fibrosis.
- Stempien-Otero, A. *et al. Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 97: 153–161. (2016). Molecular Networks Underlying Myofibroblast Fate and Fibrosis.

---

### Financiación:

- PIER-0084-2019 (Proyectos de Investigación en Salud de Junta de Andalucía)

## MECANISMOS CELULARES Y MOLECULARES DE LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI

Estudiante de máster

**Alejandro Egea Zorrilla**

*Departamento de Biología Animal*

**Directores:** José María Pérez Pomares y Adrián Ruíz Villalba

La vasculitis es un término que engloba una serie de enfermedades reumáticas poco frecuentes y cuya característica principal es la inflamación de los vasos sanguíneos. Un tipo de vasculitis es la enfermedad de Kawasaki (KD), que se caracteriza por una vasculitis sistémica, que afecta mayormente a la población pediátrica, y que ha sido reconocida como una de las causas más comunes de cardiopatías adquiridas en niños, ejerciendo por lo tanto un impacto muy significativo en la salud pública. Se ha visto que una alta dosis de inmunoglobulinas por vía intravenosa (IVIG) es capaz de llegar a producir una regresión de los aneurismas que se pueden dar como consecuencias de la vasculitis. No obstante, alrededor de un 20% de los pacientes con esta enfermedad no solo no responden al tratamiento, sino que además tienen una predisposición más alta de desarrollar un fenotipo de la enfermedad más agresivo.

Hoy en día, existen una serie de modelos animales que permiten el estudio del fenotipo. Siendo el más usado el modelo murino producido por una inyección de un extracto de la pared celular de *Lactobacillus casei*. El desarrollo y estudio en este modelo es muy necesario, ya que todavía no se tiene información del agente o agentes etiológicos que pueden estar relacionados con la aparición de esta patología ni se conocen los mecanismos por los cuales el tratamiento con IVIG reduce la tasa de desarrollo de problemas cardiovasculares.

### Referencias bibliográficas

- Lehman TJ, *et al*. Arthritis and rheumatism. 28: 652-9. (1985). Coronary arteritis in mice following the systemic injection of group B *Lactobacillus casei* cell walls in aqueous suspension.
- Noval Rivas M, Ardití M. Nature Reviews Rheumatology, 16: 391-405. (2020). Kawasaki disease: pathophysiology and insights from mouse models.
- Phuong LK, *et al*. Vaccine. 35:1770-9. (2017). Kawasaki disease and immunisation: A systematic review.

---

### Financiación

- RTI2019-095410-B-I00 (Proyecto del Plan Estatal de Investigación).
- UMA18-FEDERJA-146 (Programa Operativo FEDER 2014-2020, Junta de Andalucía).

## REPROGRAMACIÓN CELULAR A iPSCS Y ESTUDIO DE LOS ESTADOS DE PLURIPOTENCIA

**Marta Flores Gómez**

Estudiante de máster

*Departamento de Biología Celular, Genética y Fisiología Animal*

**Directora:** Elena González Muñoz

La reprogramación celular, en el contexto de obtención de células pluripotentes inducidas (iPSCs), consiste en la transformación de una célula somática en una célula pluripotente, mediante la expresión ectópica de una combinación de factores específicos. De esta forma, se ha demostrado la adquisición de un estado pluripotente a partir de células somáticas de adultos donde, posteriormente, se puede inducir la diferenciación en tipos celulares específicos. Este fenómeno fue desarrollado por primera vez gracias a los estudios realizados por los profesores Shinya Yamanaka y John Thomson en fibroblastos humanos, mediante la sobreexpresión de cuatro factores de transcripción implicados en el desarrollo temprano del epiblasto (OCT 3/4, SOX2, KLF4 y c-Myc) y (OCT 3/4, SOX2, NANOG y LIN28), respectivamente. Este proceso de transformación es aún muy ineficiente y comprende una serie de mecanismos moleculares implicados que son objetos de estudio en la investigación. Actualmente, varios grupos, entre los que se incluye donde se realiza este trabajo, respaldan la noción de que el estudio de los productos génicos del ovocito en metafase II sin fertilizar como fuente de información permite comprender y mejorar la adquisición de pluripotencia. Este trabajo está centrado en la reprogramación de células somáticas mediante combinaciones canónica y basada en factores del ovocito y su posterior caracterización para el estudio de los estados de pluripotencia adquiridos.

Una de las aplicaciones más importantes de la reprogramación celular es el uso de las iPSCs en el modelado de enfermedades neurodegenerativas, mediante el desarrollo de modelos *in vitro* que se puedan utilizar para experimentación o incluso la generación de organoides para descubrir el origen de estados patológicos tales como la esclerosis múltiple, la enfermedad de Huntington o el síndrome de West.

### Referencias bibliográficas

- Gonzalez-Munoz, E., Cibelli, J. B. (2018). Somatic cell reprogramming informed by the oocyte. *Stem Cells and Development*, 27: 871—887.
- Takahashi, K. *et al.* *Cell*, 131: 861-872. (2007). Induction of Pluripotent Stem Cells from Adult Human Fibroblasts by Defined Factors.
- Zimmerlin, L., *et al.* *Stem Cells and Development*, 26: 1141-1161. (2017). Capturing Human Naive Pluripotency in the Embryo and in the Dish.

---

### Financiación

- Proyecto UMA-Federja107

## EXPRESSION OF THE WILMS' TUMOR SUPPRESSOR GENE IN EMBRYONIC CARDIOMYOCYTES: NOVEL FUNCTIONS OF WT1 IN CARDIAC DEVELOPMENT

**Sandra Díaz del Moral**

Estudiante de doctorado

*Departamento de Biología Animal*

**Directores:** Rita Carmona Mejías y Ramón Muñoz-Chápuli Oriol

The Wilms' tumor suppressor gene (*Wt1*) is expressed in several cell types in the heart, such as epicardial cells, fibroblasts and endothelial cells. Its systemic deletion in mice causes embryonic lethality at midgestation, attributed to defects in cardiac development. The expression of *Wt1* in the embryonic epicardium is essential for normal cardiac development, and its expression during cardiomyocyte differentiation has been recently described. We focused on the study of the functions that WT1 could be performing in the myocardium during heart development. To assess that, we developed a transgenic mice line with conditional deletion of *Wt1* in the myocardium, and analysed the histological and molecular consequences of its ablation. Furthermore, we evaluated possible changes in the morphology and function of the adult mutant mice. We observed that the embryonic myocardial deletion of *Wt1* caused abnormal sinus venosus and atrium development, thin ventricular myocardium and lack of pectinate muscles, between other features. RNASeq analysis allowed the identification of genes differentially expressed. These genes were mainly related to the homeostasis of calcium and the expression of potassium channels, both highly altered in the mutant embryos. Adult mutant mice showed defective compaction of the ventricular wall, fibrosis and increased RR and QRS intervals and decreased PR intervals in the electrocardiogram. Taken together, our results suggest that myocardial expression of *Wt1* is essential for normal cardiac development.

### Referencias bibliográficas

- Carmona, R., *et al* Cells, 9: 1257. (2020). Contribution of a GATA4-expressing hematopoietic progenitor lineage to the adult mouse endothelium.
- Díaz del Moral, S., *et al*. (2021). Deletion of the Wilms' tumor suppressor gene in the cardiac troponin-T lineage reveals novel functions of WT1 in heart development. *Manuscrito en segunda revisión*.
- Wagner, N., *et al* Int. J. Mol. Sci., 22: 4346. (2021). Implications of the Wilms' Tumor Suppressor *Wt1* in Cardiomyocyte Differentiation.

---

### Financiación

- BFU2017-83907-P (Ministerio de Ciencia e Innovación)

## DIVERSITY AND SPECIFICATION OF THE EPICARDIAL CELL LINEAGES: FROM THE EMBRYO TO THE ADULT DISEASE

**Ernesto Marín Sedeño**

Estudiante de doctorado

*Departamento de Biología Animal*

**Directores:** Adrián Ruíz Villalba y José María Pérez Pomares

The epicardium is the epithelial layer that covers the external surface of the myocardium and comes from the proepicardium, a group of mesothelial progenitor cells. During development, the proepicardium attaches to the naked myocardium and forms the primitive epicardium, which provides paracrine signals critical for heart morphogenesis. Additionally, a subset of epicardial cells undergoes an epithelial-to-mesenchymal transition to give rise to a population of epicardial-derived cells (EPDCs). These EPDCs differentiate into fibroblasts, smooth muscle cells and endothelial cells and contribute to the coronary vascular system and the cardiac interstitium. Recent data suggest that EPDCs could also differentiate in other connective cell types like adipocytes. However, it is unclear whether all these cell types differentiate *in situ* from a common multipotent progenitor or derive from previously specified cell lineages. This latter hypothesis is partially supported by studies that confirm the early compartmentalization of the proepicardium. In this project, we will study whether the embryonic epicardium represents a mosaic of cells with distinct differentiation potential that follow a clonal expansion pattern. Moreover, we will evaluate if this epicardial heterogeneity has an impact on the specific response of adult EPDC-derived cells to different pathological stimuli. Our experimental approaches include *in vivo* and *in vitro* assays to study the cellular and molecular mechanisms that control epicardial differentiation and growth.

### Referencias bibliográficas

- Acharya, A., *et al.* Dev. 139: 2139-49. (2012). The bHLH transcription factor Tcf21 is required for lineage-specific EMT of cardiac fibroblast progenitors.
- Katz, T.C., *et al.* Dev Cell. 22: 639-50. (2012). Distinct compartments of the proepicardial organ give rise to coronary vascular endothelial cells
- Ruiz-Villalba, A., *et al.* J Am Coll Cardiol 65: 2057-66. (2015). Interacting resident epicardium-derived fibroblasts and recruited bone marrow cells form myocardial infarction scar.

---

### Financiación

- FPU18/05219 (Ernesto Marín Sedeño es beneficiario de una beca de formación de personal universitario del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades).
- RTI2019-095410-B-I00 (Proyecto del Plan Estatal de Investigación).
- UMA18-FEDERJA-146 (Programa Operativo FEDER 2014-2020, Junta de Andalucía).

## EVALUACIÓN DEL POTENCIAL ANTIANGIOGÉNICO Y ANTITUMORAL DE NUEVOS COMPUESTOS NATURALES O DE SÍNTESIS

Isabel Vidal Valenzuela

Estudiante de máster

*Departamento de Biología Molecular y Bioquímica*

**Directores:** Miguel Ángel Medina Torres y Beatriz Martínez Poveda

La angiogénesis es el proceso por el que se forman nuevos vasos sanguíneos a partir de otros preexistentes. Este proceso se da en condiciones fisiológicas, como la cicatrización de heridas, aunque normalmente se asocia con procesos patológicos, entre los que destaca el cáncer. Los tumores, mediante dicho proceso, consiguen un aporte constante de nutrientes, así como la excreción del material de desecho, lo que es fundamental para la proliferación celular, la reprogramación metabólica, invasión y metástasis. Por tanto, el desarrollo de terapias que impidan o limiten la angiogénesis podría conducir a una mayor supervivencia de los pacientes con cáncer. Para ello, es esencial el estudio de las características antiangiogénicas de diferentes fármacos o compuestos, que sería el principal objetivo de este proyecto. Entre estas características destacaría la inhibición o represión de la proliferación celular, la migración e invasión celular; así como la inhibición de la formación de estructuras tubulares por células endoteliales y la modificación de la actividad de enzimas proteolíticas. Por ello, el principal objetivo de este Trabajo de Fin de Máster consiste en probar si determinados compuestos naturales o de síntesis presentan las propiedades antiangiogénicas nombradas, y proporcionar un significado biológico a los resultados obtenidos.

### Referencias bibliográficas

- Carrillo, P., et al. *Biochemical Pharmacology*; 168: 366 – 383. (2019). The Strigolactone Analog GR-24 Inhibits Angiogenesis in Vivo and in Vitro by a Mechanism Involving Cytoskeletal Reorganization and VEGFR2 Signalling.
- Martínez-Poveda, B., et al. *Marine drugs*, 15: 325. (2017). Pleiotropic Role of Puupehenones in Biomedical Research.
- García-Caballero, M., et al. *Frontiers in Pharmacology*; 8: 802. (2017). The Natural Antiangiogenic Compound AD0157 Induces Caspase-Dependent Apoptosis in Human Myeloid Leukemia Cells.

---

### Financiación

- PID2019-105010RB- I00 (Plan Estatal de Investigación).
- UMA18-FEDERJA-220 (Junta de Andalucía).



## EXPLORACIÓN FUNCIONAL Y ALERGÉNICA DE LOS TEJIDOS REPRODUCTIVOS DEL OLIVO

**Amanda Bullones Pendón**

Estudiante de máster

*Departamento de Biología Molecular y Bioquímica*

**Director:** M. Gonzalo Claros Díaz

El olivo (*Olea europaea* L.) tiene una gran importancia económica y su cultivo está muy extendido en regiones de clima mediterráneo. En el año 2019, se estimaba que la superficie cultivada a nivel mundial era de 11.7 millones de ha, ocupando en España una superficie de 2.6 millones de ha. España se sitúa a la cabeza de la producción de aceitunas con unos 6 millones de toneladas en 2019, siendo Andalucía la comunidad autónoma con mayor producción del país. Por ello, y sabiendo que en su hueso hay sustancias químicas de interés tanto para la salud como para la alimentación, es conveniente realizar una caracterización de los genes que se expresan en la semilla del olivo para poder conocer mejor cómo se sintetizan dichos compuestos. Este trabajo de investigación estará centrado en estudiar el genoma de la variedad Picual, para lo que ha sido necesario un análisis de RNA-Seq con muestras de semilla (control, testa+endospermo y embrión). De esta forma, se podrán detectar los genes únicos y se podrá hacer un análisis funcional, además de ver cómo se acumulan los compuestos en las semillas. Dado que las distintas variedades de olivo proceden del acebuche, también se empleará este genoma como referencia para detectar diferencias de interés entre este y la variedad Picual. Tras esto, se procesarán los datos generados usando herramientas bioinformáticas.

### Referencias bibliográficas

- Carmona-Muñoz, R.M. Universidad de Málaga. (2020). Estudio bioinformático del transcriptoma reproductivo de olivo (*Olea europaea* L.) y aplicaciones (Tesis doctoral no publicada).
- Carmona R., et al. *Frontiers in Plant Science*. 6: 1-14. (2015). ReprOlive: a database with linked data for the olive tree (*Olea europaea* L.) reproductive transcriptome.
- Maestri, D., et al. *Journal of Food Science and Technology*. 56: 4359-4370. (2019). Nutritional profile and nutraceutical components of olive (*Olea europaea* L.) seeds.

---

### Financiación

- Junta de Andalucía
- Unión Europea

## ANÁLISIS DE VARIABILIDAD DE GENOMAS DEL CORONAVIRUS SARS-COV-2

Estudiante de máster

**Sandra Pamela Cangui Panchi**

*Departamento de Biología Celular, Genética y Fisiología en la Universidad de Málaga*

**Directores:** Enrique Viguera Mínguez y Ana Grande Pérez

Las investigaciones sobre el genoma del coronavirus causante del Síndrome Respiratorio Agudo Severo de tipo 2 (SARS-CoV-2) son de gran importancia para poder conocer su variabilidad y la implicación de esta en la transmisión y patología de la enfermedad. El SARS-CoV-2 es un virus ARN monocatenario conformado por proteínas estructurales y no estructurales que son codificadas por su genoma compuesto por 29 903 nucleótidos. La secuenciación del genoma del virus mediante NGS permite determinar las mutaciones existentes para conocer la evolución del virus, dar un seguimiento a la enfermedad y encontrar posibles dianas terapéuticas. En este estudio se realiza la retrotranscripción y amplificación de ARN extraído de muestras positivas para SARS-CoV-2 de pacientes del Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga, utilizando un protocolo que incluye cebadores alternativos y ofrece mejorar la calidad y cobertura de los genomas proporcionando menos sitios gaps en su fase de secuenciación para el posterior análisis bioinformático e interpretación de los resultados. Además, se realiza una investigación bibliográfica y bioinformática de las mutaciones existentes en los sitios de interfaz e interacción entre los dímeros nsp10-nsp14 y nsp10- nsp16 del sitio activo de la ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp), específicamente de la actividad correctora del ARN por la subunidad exonucleasa nsp14 como posibles dianas terapéuticas para futuros estudios de mutagénesis dirigida.

### Referencias bibliográficas

- Cotten, M. *et al.* *Virus Evolution*, 7. (2021). Alternate primers for whole-genome SARS-CoV-2 sequencing.
- Hillen, H. S. *Current Opinion in Virology*, 48: 82. (2021). Structure and function of SARS-CoV-2 polymerase.

---

### Financiación

- Por parte del departamento de investigación.

## CARACTERIZACIÓN GENÉTICA DE *Sardina pilchardus* DEL MAR DE ALBORÁN Y AGUAS ADYACENTES MEDIANTE MICROSATÉLITES

Teresa Pérez Sánchez

Estudiante de máster

*Departamento de Microbiología, Centro Oceanográfico de Málaga y Centro Oceanográfico de Vigo*

**Directoras:** Carolina Johnstone España y María del Carmen Alonso Sánchez

La sardina europea es un pez de gran importancia para el sector pesquero, por lo que es esencial gestionarla adecuadamente para evitar fenómenos como su sobreexplotación. Es de las especies ícticas más capturadas a nivel mundial y estudiarla genéticamente es de gran interés. Para ello se utiliza la genética de poblaciones, que permite identificar las poblaciones de un recurso pesquero y el flujo genético que hay entre ellas. A raíz de esto surge TRANSBORÁN bajo coordinación y apoyo de CopeMedII y la Comisión General de Pesca del Mediterráneo (GFCM). Este proyecto consiste en una aproximación multidisciplinar cuyo objetivo es describir la estructura espacial de poblaciones de sardina, junto a merluza y voraz, y determinar si los límites actuales de las áreas de gestión son las apropiadas para su adecuada explotación y conservación. Nuestro estudio se centrará en el estudio de las subáreas geográficas del mar de Alborán, partiendo de la hipótesis de que no hay diferencias genéticas entre sus poblaciones de sardinas. Para ello se toman muestras de músculo de sardina de 17 puertos repartidos entre España, Marruecos, Argelia y Túnez; que serán caracterizadas genéticamente en 9 loci microsatélites (Sp8, SpIII93, Sp2, SAR1D06, SpI5, SpI7, SARB-A07, SAR-1.12 y Sp22). Los resultados del análisis de la diversidad genética indican que no hay diferencias significativas entre las poblaciones del mar de Alborán, lo que además puede ser consistente con la hidrografía de la zona.

### Referencias bibliográficas

- Beaumont, A., *et al.* (2010). *Biotechnology and genetics in fisheries and aquaculture*. John Wiley & Sons.
- Food and Agriculture Organization of the United Nations (2021). *Sardina pilchardus*.
- Guichoux, E., *et al.* *Molecular ecology resources*, 11: 591-611. (2011). *Current trends in microsatellite genotyping*.

---

### Financiación

- Coordination to Support Fisheries Management in the Western and Central Mediterranean (Departamento de Pesca de la FAO y DG-MARE de la Comisión Europea).

## MINERÍA DE DATOS EN TCGA. APLICACIÓN AL CÁNCER DE PÁNCREAS

**María Merino Gutiérrez**

Estudiante de máster

Departamento de Biología Molecular y Bioquímica

**Director:** Miguel Ángel Medina Torres

Actualmente, el cáncer de páncreas presenta unos datos de supervivencia poco esperanzadores. En este estudio se desea investigar mediante minería de datos (TCGA) cómo características del microambiente tumoral pueden influir en el desarrollo de la enfermedad y su prognosis. Estas características se engloban en las puntuaciones obtenidas de células estromales y autoinmunes y la relación de éstas con la expresión de determinados genes. Para la realización de este estudio se ha usado el programa "estimate" y se han dividido los datos en dos grandes grupos; uno con altos valores y otro con valores más bajos. Se ha comparado la expresión de los genes mutados más frecuentes y se ha establecido una relación entre la expresión de dichos genes y la prognosis. El objetivo es conseguir un listado de los principales genes involucrados en el microambiente tumoral relacionados con un mal pronóstico de la enfermedad.

### Referencias bibliográficas

- Lan, Q, *et al.* Journal of Cellular and Molecular Medicine, 24: 11120-11132. (2020). Mining TCGA database for genes of prognostic value in gastric cancer microenvironment.

---

### Financiación

- Universidad de Málaga

## REGULACIÓN DE LA PROTEÍNA SEÑALIZADORA KSR1 POR FOSFORILACIÓN

**Carmen Victoria Cerecedo Ponce**

Estudiante de máster

*Departamento de Biología Molecular y Bioquímica*

**Director:** José Lozano Castro

Las proteínas KSR (Kinase Suppresor of Ras) funcionan como *scaffolds* moleculares que modulan la activación de la vía de señalización Ras, gracias a su capacidad para unir simultáneamente las proteínas cinasa Raf, MEK y ERK. Varios estudios han identificado diferentes sitios de fosforilación en KSR que regulan su actividad *scaffold*. Sin embargo, hasta la fecha, solo se conocen algunas de las cinasas responsables. Con la ayuda de herramientas bioinformáticas, en el presente TFM se analizarán estas y otras potenciales modificaciones postraduccionales de KSR para, en la medida de lo posible, realizar predicciones sobre su impacto funcional e identificar las potenciales enzimas responsables.

---

### Financiación

- Universidad de Málaga

## ANÁLISIS BIOINFORMÁTICO COMPARATIVO POR RNA-SEQ DE PACIENTES DEL HOSPITAL REGIONAL UNIVERSITARIO DE MÁLAGA CON DOS TIPOS DE CÁNCER DE PULMÓN

**Ahmed Hashim**

Estudiante de máster

*Departamento de Biología Molecular y Bioquímica*

**Director:** M. Gonzalo Claros Díaz

El concepto general del proyecto de investigación gira en torno a dos tipos de cáncer de pulmón, que son el adenocarcinoma de pulmón y el cáncer epidermoide de pulmón. La investigación se basa en un análisis comparativo entre los dos tipos en función del análisis de expresión génica diferencial, enriquecimiento funcional, red de interacción proteína-proteína, así como genes hub. El análisis se basó en datos de RNA-seq de pacientes con cáncer de pulmón en el Hospital Regional Universitario de Málaga. En nuestro análisis se han utilizado varias herramientas aprobadas en muchos estudios e investigaciones. Para el análisis exploratorio, el análisis diferencial de expresión génica y las vías de KEGG, se adoptó la herramienta iDEP, para la ontología de los genes se adoptó la herramienta ToppGene Suite. Para crear la red PPI se utilizó la herramienta STRING. Para visualización de redes y para identificar los genes hub, se utilizó Cytoscape app y para la validación de la expresión aberrante y el valor clínico de los genes hub, se utilizó cBioPortal. Los resultados se discutieron y compararon de acuerdo con referencias recientes y aprobadas. El proyecto de investigación estará escrito en inglés pero la jornada y la exposición final serán en español.

### Referencias bibliográficas

- Steven Xijin Ge, et al. BMC Bioinformatics, 19:534. (2018). iDEP: an integrated web application for differential expression and pathway analysis of RNA-Seq data.
- M. Arroyo, et al. Clin Transl Oncol, 22: 1867-1874. (2020). Expression-based, consistent biomarkers for prognosis and diagnosis in lung cancer.

---

### Financiación

- Universidad de Málaga

# ESTUDIO DE REDES MULTIÓMICAS EN EL METABOLISMO DEL N: LA BIOSÍNTESIS Y TRANSPORTE DE AMINOÁCIDOS ESENCIALES DE *Pinus pinaster*

**César Lobato Fernández**

Estudiante de doctorado

*Departamento de Biología Molecular y Bioquímica*

**Directores:** Francisco M. Cánovas Ramos y Concepción Ávila Sáez

En los últimos años, el concepto de bioeconomía ha cobrado un papel cada vez más importante dentro del marco económico y ecológico en el que vivimos, considerándola un pilar fundamental para el crecimiento sostenible, por lo que en muchos países se han implementado medidas para fomentar su investigación e innovación<sup>1</sup>.

La adquisición de nitrógeno(N) y el metabolismo son objetivos importantes para mejorar la producción de biomasa forestal, y se han estudiado genes clave involucrados en la adquisición de N del suelo y la asimilación en aminoácidos<sup>2</sup>. Además, los procesos de almacenamiento y reciclaje de N son particularmente relevantes en especies forestales con ciclos de vida largos que exhiben períodos estacionales de crecimiento y desarrollo<sup>3</sup>.

El objetivo principal de esta tesis es comprender la arquitectura génica del metabolismo nitrogenado en plantas de interés forestal aplicando la biología de sistemas y los análisis bioinformáticos y ómicos generados gracias a los proyectos BIO2015-69285-R y RTI2018-094041-B-I00 para la búsqueda de redes de interacción génicas relacionadas con mecanismos de regulación de la biosíntesis y transporte de aminoácidos esenciales, en la conífera modelo, *Pinus pinaster*. Una vez obtenidas estas redes de expresión se podrán estudiar los cambios producidos bajo las diferentes condiciones experimentales, así como la producción de diferentes metabolitos y el papel de los RNAs no codificantes en la regulación y en la función génica del metabolismo del nitrógeno en coníferas.

## Referencias bibliográficas

1. Allen B, *et al.* (2015). International review of Bio-economy Strategies with a Focus on Waste Resources. Report prepared for the UK Government Department for Business, Innovation and Skills. London: Institute for European Environmental Policy.
2. Cánovas FM, *et al.* J Exp Bot, 58: 2307–2318. (2007). Ammonium assimilation and amino acid metabolism in conifers.
3. Cañas RA, *et al.* J Exp Bot, 66: 3113-3127. (2015) Understanding developmental and adaptive cues in pine through metabolite profiling and coexpression network analysis.

---

## Financiación

- RTI2018-094041-B-I00 (Proyecto Plan Nacional de Investigación)

DETECCIÓN TEMPRANA DEL AUMENTO DEL QUIMERISMO EN  
PACIENTES QUE SE HAN SOMETIDO A UN TRASPLANTE DE  
PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS.  
DISEÑO DEL MÉTODO DE ESTUDIO MEDIANTE POLIMORFISMOS  
DE INSERCIÓN-DELECIÓN POR SECUENCIACIÓN MASIVA

**Carmen González Espinosa**

Estudiante de doctorado

*Grupo B03. Hematología y Hemoterapia IBIMA*

*Departamento de Biología Molecular y Bioquímica*

**Director:** Manuel Barrios; **Tutor:** Miguel Ángel Medina

El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) está dirigido a pacientes que presentan una enfermedad hematopoyética, la cual es tratada en primer lugar con quimio y/o radioterapia a altas dosis. Posteriormente se transfieren los precursores hematopoyéticos de un donante sano a un receptor, ambos tienen que tener un sistema de antígenos de histocompatibilidad (HLA) idéntico o compatible. El estudio del seguimiento del TPH se realiza mediante la técnica de quimerismo hematopoyético (QH), en la cual se pretenden cuantificar las células hematopoyéticas del receptor que aún se encuentran presente en el paciente post-TPH. Para ello, estudiamos diferente tipo de polimorfismos, VNTR, STR, SNP, alelos nulos o InDels. Estos polimorfismos deben estar presente en el receptor pre-TPH pero no en el donante.

Actualmente el *gold standar* del QH se realiza mediante el estudio de polimorfismos de pequeñas repeticiones en tandem (STR). La técnica se lleva a cabo mediante PCR convencional y posteriormente análisis de fragmentos, se ha comprobado que la técnica presenta una serie de limitaciones. Este trabajo de tesis pretende comparar e identificar técnicas más modernas, como es la secuenciación de nueva generación (NGS), para establecer un posible nuevo *gold standar* que se pueda implantar y permita un seguimiento más sensible, preciso y optimizado que favorezca la supervivencia y estabilidad del paciente.

#### Referencias bibliográficas

1. Bader P, *et al.* Bone Marrow Transplant. 35:107 (2005) How and when should we monitor chimerism after allogeneic stem cell transplantation?
2. Barrios M, *et al.* (2019) Earlier relapse detection after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation by chimerism assays: Digital PCR versus quantitative real-time PCR of insertion / deletion polymorphisms.
3. Aloisio M, *et al.* Mol Med Rep. 14:2967-74 (2016) A technical application of quantitative next generation sequencing for chimerism evaluation.

---

#### Financiación

- Pendiente de solicitud de Beca para la próxima convocatoria de proyecto del SAS.



## EVALUACIÓN DE LOS RECEPTORES DE CITOQUINAS SOLUBLES Y DE MEMBRANA COMO BIOMARCADORES NO INVASIVOS EN EM: DESCUBRIMIENTO Y VALIDACIÓN

Estudiante de doctorado

**Isabel Brichette Mieg**

*Departamento de Biología Celular, Genética y Fisiología Animal*

*Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA)*

**Directoras:** Laura Leyva Fernández y Begoña Oliver Martos; **Tutor:** Enrique Viguera Mínguez

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica inflamatoria y desmielinizante del SNC, en la que se produce una alteración en la respuesta inmune<sup>1</sup>. Es una enfermedad compleja con un alto grado de heterogeneidad clínica para la que no existe ningún biomarcador adecuadamente validado hasta la fecha<sup>2</sup>. Es por ello que se hace necesaria la búsqueda de biomarcadores que contribuyan al diagnóstico de la enfermedad y que predigan el curso de la misma. Nuestro objetivo es identificar biomarcadores de EM mediante técnicas -ómicas: transcriptómica y proteómica, en células mononucleares de sangre periférica (PBMC) y suero, respectivamente, siguiendo un esquema clásico que incluye una fase exploratoria y posteriores fases de validación. Se realizó una secuenciación RNAsec de transcritos que codifican para isoformas de citoquinas, quimioquinas, sus receptores y los componentes involucrados en sus vías de señalización, y un análisis proteómico de alta sensibilidad. En las muestras se incluyeron 19 pacientes con EM no tratados y 9 individuos control. En el análisis de secuenciación hemos encontrado que una de las vías que presentan mayor valor discriminativo entre grupos es la cascada de señalización del inflamosoma NLRP3. En el análisis proteómico hemos encontrado una serie de proteínas expresadas de forma diferencial entre los distintas formas clínicas y el grupo control: S100A6, ELANE y PRDX6 entre otras. En este momento estamos analizando en una fase de validación, las isoformas de procesamiento alternativo y las proteínas diferencialmente expresadas en la fase exploratoria, sobre una cohorte independiente de pacientes, mediante PCR a tiempo real y enzimoimmunoensayos (ELISA).

### Referencias bibliográficas

- Hauser SL. N Engl J Med. 359: 1838-41. (2008). Multiple Lessons for Multiple Sclerosis.
- Thompson A. J., et al. Lancet Neurol, 17: 162-73. (2018). Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria.

---

### Financiación

- PI18/00551 (Instituto de Salud Carlos III).
-



## Participantes #JBCM21

Nombre	Email	Grupo
Ahmed Khodja, Wahiba	<a href="mailto:wahibakhodja@yahoo.fr">wahibakhodja@yahoo.fr</a>	Estudiante de máster
Alonso Sánchez, M <sup>a</sup> Carmen	<a href="mailto:mdalonso@uma.es">mdalonso@uma.es</a>	Docente
Arrebola Diez, Eva María	<a href="mailto:ead@uma.es">ead@uma.es</a>	Docente
Ávila Sáez, Concepción	<a href="mailto:cavila@uma.es">cavila@uma.es</a>	Docente
Baglietto Vargas, David	<a href="mailto:d.baglietto@uma.es">d.baglietto@uma.es</a>	Docente
Balebona Accino, M <sup>a</sup> Carmen	<a href="mailto:balebona@uma.es">balebona@uma.es</a>	Docente
Benaouicha, Maha	<a href="mailto:benaouicha.maha@gmail.com">benaouicha.maha@gmail.com</a>	Estudiante de máster
Bettinetti Luque, Miriam	<a href="mailto:athenea_miri@hotmail.com">athenea_miri@hotmail.com</a>	Estudiante de máster
Borrego García, Juan José	<a href="mailto:jjborrego@uma.es">jjborrego@uma.es</a>	Docente
Brichette Mieg, Isabel	<a href="mailto:ibrichette@uma.es">ibrichette@uma.es</a>	Estudiante de doctorado
Bullones Pendón, Amanda	<a href="mailto:amandabullones@gmail.com">amandabullones@gmail.com</a>	Estudiante de máster
Cáceres Palomo, Laura	<a href="mailto:lauracaceres@uma.es">lauracaceres@uma.es</a>	Estudiante de doctorado
Calo Vila, Ana	<a href="mailto:anacalovila@gmail.com">anacalovila@gmail.com</a>	Estudiante de máster
Campos Moreno, Cynthia	<a href="mailto:cynthiacamor@gmail.com">cynthiacamor@gmail.com</a>	Estudiante de máster
Cánovas Ramos, Francisco M.	<a href="mailto:canovas@uma.es">canovas@uma.es</a>	Docente
Cangui Panchi, Pamela	<a href="mailto:sp_cangui@hotmail.com">sp_cangui@hotmail.com</a>	Estudiante de máster
Cañas Pendón, Rafael Antonio	<a href="mailto:rcanas@uma.es">rcanas@uma.es</a>	Docente
Carmona Mejías, Rita	<a href="mailto:rita@uma.es">rita@uma.es</a>	Docente
Carrégalo Ríos, María Luisa	<a href="mailto:luisacarregalo.98@gmail.com">luisacarregalo.98@gmail.com</a>	Estudiante de máster
Castillo Zafra, Eva	<a href="mailto:ecastillozafra@gmail.com">ecastillozafra@gmail.com</a>	Estudiante de máster
Castro López, M <sup>a</sup> Dolores	<a href="mailto:dcastro@uma.es">dcastro@uma.es</a>	Docente
Cazorla López, Francisco	<a href="mailto:cazorla@uma.es">cazorla@uma.es</a>	Docente
Cerecedo Ponce, Carmen Victoria	<a href="mailto:victoria_c25@yahoo.com">victoria_c25@yahoo.com</a>	Estudiante de máster
Claros Díaz, M. Gonzalo	<a href="mailto:claros@uma.es">claros@uma.es</a>	Docente
Collantes García, Juan Andrés	<a href="mailto:jacg1998@uma.es">jacg1998@uma.es</a>	Estudiante de máster
Dávila Gansino, José Carlos	<a href="mailto:davila@uma.es">davila@uma.es</a>	Docente
De La Muela Ortega, Joaquín	<a href="mailto:joabasscovers@gmail.com">joabasscovers@gmail.com</a>	Estudiante de máster
De La Torre Fazio, Fernando N.	<a href="mailto:fdelatorre@uma.es">fdelatorre@uma.es</a>	Docente
De Vicente Moreno, Antonio	<a href="mailto:adevicente@uma.es">adevicente@uma.es</a>	Docente
Díaz Cabiale, Zaida	<a href="mailto:zaida@uma.es">zaida@uma.es</a>	Docente
Díaz Del Moral, Sandra	<a href="mailto:sandradiaz@uma.es">sandradiaz@uma.es</a>	Estudiante de doctorado
Díaz Martínez, Luis	<a href="mailto:luisdiaz@uma.es">luisdiaz@uma.es</a>	Conferenciante
Egea Zorrilla, Alejandro	<a href="mailto:alejandroegezor@gmail.com">alejandroegezor@gmail.com</a>	Estudiante de máster
Elmeskine, Khaoula	<a href="mailto:0610867157@uma.es">0610867157@uma.es</a>	Estudiante de máster
Fernández Ortuño, Dolores	<a href="mailto:dfernandez-ortuno@uma.es">dfernandez-ortuno@uma.es</a>	Docente
Flores Gómez, Marta	<a href="mailto:marta.fg28@hotmail.com">marta.fg28@hotmail.com</a>	Estudiante de máster



## Participantes #JBCM21

García Caballero, Melissa	<a href="mailto:melissa@uma.es">melissa@uma.es</a>	Conferenciante
García León, Juan Antonio	<a href="mailto:jgarleon@uma.es">jgarleon@uma.es</a>	Docente
García Rosado, María Esther	<a href="mailto:megarciar@uma.es">megarciar@uma.es</a>	Docente
García-Gutiérrez Fdez, Ángel	<a href="mailto:aggtez@uma.es">aggtez@uma.es</a>	Docente
Gavira Álvarez, Antonio Manuel	<a href="mailto:antonio_gavira_94@outlook.com">antonio_gavira_94@outlook.com</a>	Estudiante de máster
Grande Pérez, Ana	<a href="mailto:agrande@uma.es">agrande@uma.es</a>	Docente
Grifé Ruiz, Montserrat	<a href="mailto:montsegrife@uma.es">montsegrife@uma.es</a>	Estudiante de doctorado
Guadix Domínguez, Juan Antonio	<a href="mailto:jaguadix@uma.es">jaguadix@uma.es</a>	Docente
Guirado Hidalgo, Salvador	<a href="mailto:guirado@uma.es">guirado@uma.es</a>	Docente
Gutiérrez Pérez, Antonia	<a href="mailto:agutierrez@uma.es">agutierrez@uma.es</a>	Docente
González Espinosa, M. del Carmen	<a href="mailto:maikagles@gmail.com">maikagles@gmail.com</a>	Estudiante de doctorado
González Muñoz, Elena	<a href="mailto:egonmu@uma.es">egonmu@uma.es</a>	Docente
Gutiérrez Barranquero, J. Antonio	<a href="mailto:jagutierrez@uma.es">jagutierrez@uma.es</a>	Docente
Hashim Nafeaai, Ahmed Khalaf	<a href="mailto:0610709884@uma.es">0610709884@uma.es</a>	Estudiante de máster
Johnstone España, Carolina	<a href="mailto:carolina.johnstone@ieo.es">carolina.johnstone@ieo.es</a>	Docente
Labella Vera, Alejandro Manuel	<a href="mailto:amlabella@uma.es">amlabella@uma.es</a>	Docente
León Alba, Francisco	<a href="mailto:franciscoleonalba1397@gmail.com">franciscoleonalba1397@gmail.com</a>	Estudiante de máster
Leyva Fernández, Laura	<a href="mailto:laura.leyva@ibima.eu">laura.leyva@ibima.eu</a>	Docente
Lobato Fernández, César	<a href="mailto:ceslobfer95@uma.es">ceslobfer95@uma.es</a>	Estudiante de doctorado
López Laguna, Alba	<a href="mailto:albalop@hotmail.com">albalop@hotmail.com</a>	Estudiante de máster
Lozano Castro, José	<a href="mailto:jlozano@uma.es">jlozano@uma.es</a>	Docente
Marín Sedeño, Ernesto	<a href="mailto:ernestomarinse@gmail.com">ernestomarinse@gmail.com</a>	Estudiante de doctorado
Martínez Poveda, Beatriz	<a href="mailto:bmpoveda@uma.es">bmpoveda@uma.es</a>	Docente
Martos García, Salvador	<a href="mailto:martosgar@gmail.com">martosgar@gmail.com</a>	Estudiante de máster
Matas Rico, Elisa	<a href="mailto:ematas@uma.es">ematas@uma.es</a>	Conferenciante
Medina Torres, Miguel Ángel	<a href="mailto:medina@uma.es">medina@uma.es</a>	Docente
Medina Vera, Dina	<a href="mailto:dinamedina@uma.es">dinamedina@uma.es</a>	Estudiante de doctorado
Mejías Ortega, Marina	<a href="mailto:marinamejias@uma.es">marinamejias@uma.es</a>	Estudiante de doctorado
Melgar Locatelli, Sonia	<a href="mailto:soniaml1998@hotmail.com">soniaml1998@hotmail.com</a>	Estudiante de máster
Merino Gutiérrez, María	<a href="mailto:mmerinogutierrez@gmail.com">mmerinogutierrez@gmail.com</a>	Estudiante de máster
Moreno García, Patricia	<a href="mailto:patriciamgarcia@uma.es">patriciamgarcia@uma.es</a>	Docente
Moreno González, Inés	<a href="mailto:inesmoreno@uma.es">inesmoreno@uma.es</a>	Docente
Moriñigo Gutiérrez, Miguel Ángel	<a href="mailto:morinigo@uma.es">morinigo@uma.es</a>	Docente
Muñoz Martín, José	<a href="mailto:pepe_63_98@hotmail.com">pepe_63_98@hotmail.com</a>	Estudiante de máster
Muñoz-Chápoli Oriol, Ramón	<a href="mailto:chapuli@uma.es">chapuli@uma.es</a>	Docente
Navas Delgado, Ismael	<a href="mailto:ismael@uma.es">ismael@uma.es</a>	Docente
Oliver Martos, Begoña	<a href="mailto:boliver@ibima.eu">boliver@ibima.eu</a>	Docente
Pascual Moreno, María Belén	<a href="mailto:bpascual@uma.es">bpascual@uma.es</a>	Docente
Pérez García, Alejandro	<a href="mailto:aperez@uma.es">aperez@uma.es</a>	Docente
Pérez Martín, Margarita	<a href="mailto:marper@uma.es">marper@uma.es</a>	Docente



## Participantes #JBCM21

Pérez Pomares, José María	<a href="mailto:jmperezp@uma.es">jmperezp@uma.es</a>	Docente
Pérez Sánchez, Teresa	<a href="mailto:teresapsanchez97@gmail.com">teresapsanchez97@gmail.com</a>	Estudiante de máster
Pineda Gómez, Juan	<a href="mailto:juanpepineda@gmail.com">juanpepineda@gmail.com</a>	Estudiante de máster
Polonio Escalona, Álvaro	<a href="mailto:polonio@uma.es">polonio@uma.es</a>	Docente
Ponce Velasco, Marina	<a href="mailto:mponce@uma.es">mponce@uma.es</a>	Estudiante de doctorado
Real Avilés, M <sup>a</sup> Ángeles	<a href="mailto:mra@uma.es">mra@uma.es</a>	Docente
Rivera Ramírez, Alicia	<a href="mailto:arivera@uma.es">arivera@uma.es</a>	Docente
Rodríguez García, María	<a href="mailto:mariiarodriguez098@gmail.com">mariiarodriguez098@gmail.com</a>	Estudiante de máster
Rodríguez De Fonseca, Fernando	<a href="mailto:fernando.rodriguez@ibima.eu">fernando.rodriguez@ibima.eu</a>	Docente
Romero Hinojosa, Diego F.	<a href="mailto:diego_romero@uma.es">diego_romero@uma.es</a>	Docente
Rosell Del Valle, Cristina	<a href="mailto:cristinarosell@uma.es">cristinarosell@uma.es</a>	Docente
Ruiz Cantón, Francisco Javier	<a href="mailto:frcanton@uma.es">frcanton@uma.es</a>	Docente
Ruiz Villalba, Adrián	<a href="mailto:adruiz@uma.es">adruiz@uma.es</a>	Docente
Sánchez Mejías, Elisabeth	<a href="mailto:elisanchez@uma.es">elisanchez@uma.es</a>	Docente
Sánchez Varo, Raquel María	<a href="mailto:raquelsv@uma.es">raquelsv@uma.es</a>	Docente
Seoane Zonjic, Pedro	<a href="mailto:seoanezonjic@uma.es">seoanezonjic@uma.es</a>	Docente
Tapia Paniagua, Silvana Teresa	<a href="mailto:stapia@uma.es">stapia@uma.es</a>	Docente
Urbano Gamez, Jose Alberto	<a href="mailto:jalbertourbano@gmail.com">jalbertourbano@gmail.com</a>	Estudiante de doctorado
Urdiales, José Luis	<a href="mailto:jlurdial@uma.es">jlurdial@uma.es</a>	Estudiante de máster
Vegas Gomez, Laura	<a href="mailto:lauravegas@uma.es">lauravegas@uma.es</a>	Doctorado
Vidal Valenzuela, Isabel	<a href="mailto:isabel25.vidal@gmail.com">isabel25.vidal@gmail.com</a>	Estudiante de máster
Viguera Mínguez, Enrique	<a href="mailto:eviguera@uma.es">eviguera@uma.es</a>	Docente
Villar Moreno, Rafael	<a href="mailto:r.villar@uma.es">r.villar@uma.es</a>	Estudiante de doctorado