

## Oferta para Estudiantes Predoctorales

	Investigador responsable CSIC	Título del proyecto	e-mail	Centro/Instituto CSIC
1	David Pozo	Mecanismos de acción derivados del exposoma en esclerosis lateral amiotrófica: estudios <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> sobre el sistema inmunológico	david.pozo@cabimer.es	Centro Andaluz de Biología Molecular y Medicina Regenerativa (CABIMER)
2	Diego Moreno Fernández	Evaluación del efecto neuroprotector del extracto de maqui Berry ( <i>Aristotelia chilensis</i> ) en un modelo de estrés oxidativo por exposición crónica a ozono	dmoreno@cebas.csic.es	Centro de Edafología y Biología Aplicada del Segura (CEBAS)
3	Jesús del Mazo Martínez	Efectos transgeneracionales de reprotóxicos ambientales mediados por cambios epigenéticos en rnas pequeños no-codificantes sobre células germinales y la reproducción de mamíferos.	jdelmazo@cib.csic.es	Centro de Investigaciones Biológicas (CIB)
4	Ángel L. Corbí López	Identificación de factores ambientales (xenobióticos) y microbianos con capacidad de alterar el estado inflamatorio de macrófagos humanos a través de su interacción con el factor de transcripción AhR	acorbi@cib.csic.es	Centro de Investigaciones Biológicas (CIB)
5	Francisco García del Portillo	Influencia del espacio geográfico y sanitario de Iberoamérica en la evolución y diseminación de <i>Salmonella</i>	fgportillo@cnb.csic.es	Centro Nacional de Biotecnología (CNB)
6	Olga Rodríguez Largo	Eliminación de metales tóxicos y pesados en efluentes contaminados mediante nanotecnología.	olgarodriguez@cenim.csic.es	Centro Nacional de Investigaciones Metalúrgicas (CENIM)
7	Ismael Galván Macías	Consecuencias fisiológicas del perfil de pigmentación en humanos	galvan@edb.csic.es	Estación Biológica de Doñana (EBD)
8	Jesús Miguel Avilés Regodón	Relajación de la selección natural y pérdida de resistencia	javiles@eeza.csic.es	Estación Experimental de Zonas Áridas (EEZA)

9	Diego Rubiales Olmedo	Resistencia a enfermedades en leguminosas	diego.rubiales@ias.csic.es	Instituto Agricultura Sostenible (IAS)
10	Oscar Herreras Espinosa	Detección de actividad cerebral anómala asintomática en adulto sometido a infección aguda o malnutrición en fases tempranas del desarrollo.	herrerass@cajal.csic.es	Instituto Cajal
11	Laura López Mascaraque	Especificación clonal de progenitores neurales	mascaraque@cajal.csic.es	Instituto Cajal
12	Fernando de Castro Soubriet	Ambiente, mielinización y esclerosis múltiple	fdecastro@cajal.csic.es	Instituto Cajal
13	Sergi Puig Todolí	Estudio del efecto de la deficiencia de hierro sobre las células eucariotas	spuig@iata.csic.es	Instituto de Agroquímica y Tecnología de Alimentos (IATA)
14	José María Lagarón Cabello	Desarrollo y caracterización de capas electroestiradas con propiedades activas conferidas por nanopartículas sintetizadas sobre nanocelulosa para envase alimentario	lagaron@iata.csic.es	Instituto de Agroquímica y Tecnología de Alimentos (IATA)
15	Jose Manuel Guisán Seijas	Biorefinería de biodiesel enzimático	jmguisan@icp.csic.es	Instituto de Catálisis y Petroquímica (ICP)
16	Sonia de Pascual-Teresa Fernández	Actividad de polifenoles de vino liofilizado porcedente de excedentes: efecto sobre microbiota e influencia en inflamación y enfermedad cardiovascular.	s.depascualteresa@csic.es	Instituto de Ciencia y Tecnología de Alimentos y Nutrición (ICTAN)
17	Begoña de Ancos y Concepción Sánchez-Moreno	Reducción del impacto ambiental producido por la eliminación de residuos de la industria agroalimentaria mediante su valorización para la obtención de ingredientes alimentarios saludables	csanchezm@ictan.csic.es	Instituto de Ciencia y Tecnología de Alimentos y Nutrición (ICTAN)

18	Luis M. Rodríguez Lorenzo	Geles biológicos híbridos sintetizados a partir del ácido hialurónico y sulfato de condroitina con potencial aplicación en el reemplazo y regeneración de cartílago	luis.rodriguez-lorenzo@ictp.csic.es	Instituto de Ciencia y Tecnología de Polímeros (ICTP)
19	Miren López de Alda Villaizán	Estudio de la presencia e impacto de contaminantes emergentes en aguas residuales y superficiales de México	mllaqam@cid.csic.es	Instituto de Diagnóstico Ambiental y Estudios del Agua (IDAEA)
20	M. Dolores del Castillo Bilbao	Valorización de subproductos de la industria agroalimentaria. Estrategia para lograr una agricultura y salud sostenible	mdolores.delcastillo@csic.es	Instituto de Investigación en Ciencias de la Alimentación (CIAL)
21	M. Dolores del Castillo Bilbao	Influencia del clima en el valor nutricional y el efecto en la salud del arroz. Estrategias innovadoras para reducir la digestibilidad del almidón.	mdolores.delcastillo@csic.es	Instituto de Investigación en Ciencias de la Alimentación (CIAL)
22	Pablo Noriega Blanco	Modelos de movilidad para ciudades con alta concentración de tráfico	pablo@iiaa.csic.es	Instituto de Investigación en Inteligencia Artificial (IIIA)
23	María Monsalve Pérez	Estudio de la contribución de los factores foxo en la protección de la función mitocondrial frente al estrés oxidativo mediada por diphenyl diselenide	mpmonsalve@iib.uam.es	Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols (IIB)
24	María Roca	Impacto de la dieta en la salud humana	mroca@ig.csic.es	Instituto de la Grasa (IG)
25	Isabel Haro Villar	Estudio de la presencia de anticuerpos anti- péptidos citrulinados y/o homocitrulinados con la exposición al tabaco y posterior desarrollo de artritis reumatoide	isabel.haro@iqac.csic.es	Instituto de Química Avanzada de Cataluña (IQAC)
26	Christophe Dardonville	Towards new drugs for parasitic diseases of developing countries: design, synthesis and evaluation of AT-hook mimetic drugs as antileishmanial agents	dardonville@iqm.csic.es	Instituto de Química Médica (IQM)

27	Marcelo E. Domine	Oxidación catalítica de compuestos de azufre presentes en efluentes y aguas residuales empleando zeolitas modificadas	mdomine@itq.upv.es	Instituto de Tecnología Química (ITQ)
28	Fiona Tomas Nash y Jorge Terrados Muñoz	Compresión holística del funcionamiento y resiliencia de una fanerógama marina a perturbaciones locales: de escalas moleculares a escalas biogeográficas	fiona@imedea.uib-csic.es	Instituto Mediterráneo de Estudios Avanzados (IMEDEA)
29	Marta Santalla Ferradas	Control genético del desarrollo del fruto y la respuesta al fotoperíodo del cultivo de judía común	msantalla@mbg.csic.es	Misión Biológica de Galicia (MBG)



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

## EXPRESIONES DE INTERÉS PARA RECIBIR ESTUDIANTES PREDOCTORALES Y DOCTORES EN EL MARCO DEL PROGRAMA CSIC-EMHE

Estaría interesado en recibir: PhD  Doctores  Ambos

**Título de la tesis doctoral o proyecto postdoctoral:** *Oxidación Catalítica de Compuestos de Azufre presentes en Efluentes y Aguas Residuales empleando Zeolitas Modificadas*

**Palabras clave:** *Oxidación, sulfuros, benzotiazoles, zeolitas, catálisis heterogénea*

**Instituto /Centro CSIC:** Instituto de Tecnología Química, ITQ (UPV – CSIC)

**Departamento:**

**Supervisor del doctorando/Doctor:** Marcelo E. Domine

**Correo electrónico de contacto:** [mdomine@itq.upv.es](mailto:mdomine@itq.upv.es)

**Página Web del Laboratorio:** [itq.upv-csic.es/](http://itq.upv-csic.es/)

### **Presentación del Laboratorio y de sus principales líneas de investigación**

El Instituto de Tecnología Química (ITQ) es un centro de investigación mixto creado en 1990 por la Universitat Politècnica de València (UPV) y el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) con sede en el Campus de la UPV. El ITQ es un centro de referencia en el área de catálisis, nuevos materiales (especialmente zeolitas) y fotoquímica. Gracias a su excelente nivel de investigación fundamental y orientada y a su carácter multidisciplinar, el ITQ tiene la capacidad de actuar en interfases entre disciplinas teniendo así una amplia flexibilidad y rápida adaptación a nuevas líneas y retos.

El ITQ cuenta con recursos humanos especializados, así como con instalaciones de vanguardia para desarrollar la investigación en el campo de las tecnologías químicas y de nuevos materiales. Está formado por más de doscientos profesionales de todo el mundo divididos en, Profesores de Investigación, Investigadores y Científicos Titulares del CSIC, Catedráticos y Profesores Titulares de la UPV, Profesores Invitados, técnicos superiores, personal administrativo y de apoyo, así como becarios y contratados pre y post doctorales. Además, el centro ofrece un ambiente adecuado para la formación de personal técnico y de investigación, en la elaboración de tesis, proyectos de fin de carrera y estancias postdoctorales.

Las líneas generales de trabajo se centran en cuatro grandes campos: energía, sostenibilidad, salud y agua. Son campos muy diversos, pero si algo caracteriza al Instituto es que ante cualquier interés que se despierte en la sociedad, es capaz de reorientar las investigaciones para intentar solucionar los problemas existentes. Los procesos catalíticos intervienen en alrededor del 90% de todos los procesos químicos en el mundo, lo que da una idea de la importancia que tiene la catálisis dentro de la química. En el caso del grupo de investigación del Dr. Marcelo E. Domine, este centra sus actividades en el



desarrollo de catalizadores y procesos catalíticos en el área de refino de petróleo, petroquímica y química fina. En particular, el grupo abarca tanto la síntesis y caracterización de materiales nanoestructurados y tamices moleculares, así como su aplicación como catalizadores heterogéneos en reacciones ácido-base y redox en distintos procesos químicos empleados en la transformaciones de compuestos orgánicos presentes en fases acuosas y en transformaciones de biomasa y sus derivados en productos de mayor valor añadido.

### **Descripción del Proyecto propuesto:**

*Los benzotiazoles y tiazoles raramente se encuentran como productos naturales, pero son productos manufacturados mundialmente utilizados para una amplia variedad de aplicaciones, tales como adelgazantes y antimohos en la industria del papel, fungicidas, herbicidas, antialgas, inhibidores de la corrosión en sistemas de refrigeración y anticongelantes de automóviles [1], entre otros. Debido al gran volumen de producción, se han encontrado benzotiazoles y sus derivados contaminando ríos cercanos a industrias de manufactura de neumáticos, y estudios recientes revelan su toxicidad hacia los peces, lo cual puede repercutir en la salud humana mediante su posterior ingesta a través de la cadena alimenticia. La oxidación selectiva de benzotiazoles y derivados a sus correspondientes sulfóxidos y sulfonas es de gran importancia, ya que estos productos oxidados tienen una biodegradabilidad mayor que los sustratos de partida, con lo cual se reducirían los efectos nocivos antes mencionados.*

*Los sulfuros son intermediarios en la síntesis de moléculas de importancia química y biológica, siendo aplicados principalmente en la preparación de sulfóxidos y sulfonas por distintos métodos [2,3], utilizándose también en una amplia gama de síntesis orgánicas [4]. Se encuentran presentes en efluentes industriales y su eliminación es necesaria con el fin de cumplir con la legislación medioambiental [5].*

*Teniendo en cuenta que en las reacciones de oxidación es necesario el uso de donantes de oxígeno, uno de los métodos preferidos implica el uso de tecnología basada en la transferencia catalítica de oxígeno con donantes ambientalmente limpios como el peróxido de hidrógeno [6,7]. El uso de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> es de bajo costo, posee seguridad en el almacenamiento y operación y es reconocido su carácter ecológico. Estas ventajas han fomentado el desarrollo de procedimientos para la oxidación de sulfuros con H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Dado que la oxidación de sulfuros con H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> acuoso en ausencia de cualquier catalizador es lenta, varios compuestos de metales de transición se han utilizado como catalizadores para esta reacción [8]. En este sentido, la Catálisis Heterogénea ofrece infinitas posibilidades para la producción sustentable y la química o procesos de remediación medio-ambiental. Además, la sustitución de catalizadores peligrosos ambientalmente en los procesos industriales ya existentes, es una tendencia que va ganando terreno no sólo en la academia sino también en la industria, siendo el empleo de catalizadores sólidos no sólo una alternativa innovadora sino también una necesidad.*

*Las zeolitas consisten en una red tridimensional de tetraedros metal-oxígeno, donde los sitios activos son parte de la estructura. Estos resultan del desbalance que surge de la coordinación tetraédrica del metal con los tetraedros de silicio (principal constituyente de la red). Una red constituída únicamente por tetraedros de Si-O es eléctricamente neutra. Reemplazando un Si<sup>4+</sup> por Al<sup>3+</sup> (heteroátomo), aparece una carga formal de 1- sobre el tetraedro. Esta carga negativa será neutralizada por un protón o catión metálico fácilmente intercambiable, formando un sitio ácido. Esta conjunción de red eléctricamente cargada, elevada área superficial, conformación estructural de poros y canales bien definidos y estables, las hacen altamente atractivas como materiales catalíticos. La posibilidad de controlar las propiedades texturales junto con la modificación de la acidez (tipo, concentración y fuerza de los sitios*



ácidos) son las características más importantes de las zeolitas [9]. Se propone como objetivo la oxidación selectiva de sulfuros y benzotiazoles presentes en efluentes acuosos a sulfóxidos y sulfonas, productos más biodegradables y de interés industrial, trabajando en condiciones suaves de reacción y con H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> como oxidante empleando zeolitas como catalizadores heterogéneos. En particular, se utilizarán zeolitas de poro medio tipo ZSM-5 y/o ZSM-11, poro grande tipo Y y/o Beta modificadas con metales de transición (Fe, Cu, V, Ti, etc.), y también se podrán incluir metales nobles, como Au, Pd y/o Pt.

#### **Referencias:**

- [1] B. Meding, K.Toren, A.T. Karlberg, S. Hagberg, K. Wass, Am. J. Industrial. Med. 23 (1993) 721.
- [2] A. Rostami, J. Akradi, Tetrahedron Lett. 51 (2010) 3501.
- [3] A. Rezaeifard, I. Sheikshoae, M. Monadi, H. Stoeckli-Evans, Eur. J. Inorg. Chem. 1 (2010) 799.
- [4] R. Coughlin, K. Kawakami, A. Hasan, P. Buu, Stud. Surf. Sci. Catal. 11 (1982) 307.
- [5] A. Al-Ajlouni, T. Daiafla, M. El-Khateeb, J. Molec. Catal. A 275 (2007) 139.
- [6] L. Pierella, C. Saux, S. Caglieri, H. Bertorello, P. Bercoff, Appl. Catal. A 347 (2008) 55.
- [7] Y. Mahha, L. Salles, J. Piquemal, E. Briot, A. Atlamsani, J. Brégeault, J. Catal. 249 (2007) 33.
- [8] S.M. Islam, A. Singha Roy, P. Mondal, K. Tuhina, Tetrahedron Letters 53 (2012) 127.
- [9] J. Cejka, G. Centi, J. Perez-Pariente, W. Roth, Catal. Today 179 (2012) 2.

#### **Perfil esperado del candidato:**

Preferentemente se aspira que el candidato haya concluido con su Tesis Doctoral (o se encuentre como mínimo en la segunda mitad de su período doctoral), en áreas relacionadas directamente con la Ingeniería Química, Procesos, Síntesis de Materiales Sólidos, Química Ambiental, Catálisis Heterogénea y/o Química Fina. Que posea manejo de técnicas de caracterización de sólidos, y también de líquidos y gases. Que tenga la capacidad de relacionarse e integrarse a nuevos equipos de trabajo, que sea activo y resolutivo. Que manifieste interés y disponibilidad de radicarse entre 4-6 meses en la Institución adoptante. Se priorizarán candidatos (post-doctorales) procedentes de Argentina.

**Contacto:** Marcelo E. Domine (Científico Titular del CSIC)  
Instituto de Tecnología Química, ITQ (UPV – CSIC)  
Avda. Los Naranjos S/N – 46022 – Valencia – España  
E-mail: [mdomine@itq.upv.es](mailto:mdomine@itq.upv.es)  
TE: +34 963879696 – Fax: +34 963877809



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

## EXPRESIONES DE INTERÉS PARA RECIBIR ESTUDIANTES PREDOCTORALES Y DOCTORES EN EL MARCO DEL PROGRAMA CSIC-EMHE

**Estaría interesado en recibir:** PhD  Doctores  Ambos

**Título de la tesis doctoral o proyecto postdoctoral:** Estudio de la contribución de los factores FoxO en la protección de la función mitocondrial frente al estrés oxidativo mediada por diphenyl diselenide

**Palabras clave:** Mitocondria, FoxO, estrés oxidativo, ROS, diphenyl diselenide

**Instituto /Centro CSIC:** Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols

**Departamento:** Metabolismo y Señalización Celular

**Supervisor del doctorando/Doctor:**

En Uruguay:

Dr. Rafael Radi.

Departamento de Bioquímica, Universidad de la República, Montevideo Uruguay.

Center for Free Radical and Biomedical Research, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo Uruguay.

En el IIBm (CSIC)

María Monsalve

**Correo electrónico de contacto:** [mpmonsalve@iib.uam.es](mailto:mpmonsalve@iib.uam.es)

**Página Web del Laboratorio:**

**En la Universidad de la República, Uruguay:**

<http://www.bioquimica.fmed.edu.uy/Integrantes%20English%20G5.html>

**En el CSIC (IIBm)**

[https://www.iib.uam.es/portal/investigacion/grupos?p\\_p\\_id=APGIportlet\\_WAR\\_APIIBportlet\\_INSTANCE\\_2Veq&p\\_p\\_lifecycle=0&p\\_p\\_state=normal&p\\_p\\_mode=view&p\\_p\\_col\\_id=column-3&p\\_p\\_col\\_count=1&APGIportlet\\_WAR\\_APIIBportlet\\_INSTANCE\\_2Veq\\_action=detail&APGIportlet\\_WAR\\_APIIBportlet\\_INSTANCE\\_2Veq\\_id=1001&APGIportlet\\_WAR\\_APIIBportlet\\_INSTANCE\\_2Veq\\_idJefe=2007&APGIportlet\\_WAR\\_APIIBportlet\\_INSTANCE\\_2Veq\\_menu=intro](https://www.iib.uam.es/portal/investigacion/grupos?p_p_id=APGIportlet_WAR_APIIBportlet_INSTANCE_2Veq&p_p_lifecycle=0&p_p_state=normal&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-3&p_p_col_count=1&APGIportlet_WAR_APIIBportlet_INSTANCE_2Veq_action=detail&APGIportlet_WAR_APIIBportlet_INSTANCE_2Veq_id=1001&APGIportlet_WAR_APIIBportlet_INSTANCE_2Veq_idJefe=2007&APGIportlet_WAR_APIIBportlet_INSTANCE_2Veq_menu=intro)

### Presentación del Laboratorio y de sus principales líneas de investigación



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

### Laboratorio Dr. Radi

Dr. Radi's research activities focus on the production, chemical biology, cell signaling actions and pathological effects of oxidants and free radicals (transient reactive species produced biologically and which participate in disease processes). He has made seminal observations regarding the biochemical mechanisms of the pathogenic actions of nitric oxide through its interaction with superoxide radicals and the formation of peroxynitrite. These events in turn have relevance to disease processes including atherogenesis, hypertension, neurodegeneration and inflammation. Dr. Radi's lab has pioneered the concept that oxygen radicals serve to "shift" the physiological signaling actions of nitric oxide towards pathophysiology. In response to this new insight, he has participated in the development, testing and chemical characterization of synthetic antioxidant molecules that serve as peroxynitrite decomposition catalysts to attenuate peroxynitrite-dependent toxicity (e.g. manganese porphyrins; mitochondrial-targeted antioxidants). In addition, his lab has shown that peroxynitrite and L-arginine metabolism play central roles during the cellular immune response to pathogens and in particular to the causative agent of Chagas disease, *Trypanosoma cruzi*. Novel anti-parasitic drug developments from these studies are now in progress. Overall, Dr. Radi's research activities are directed toward defining the biochemistry of cell and tissue redox reactions and their role in disease states.

### Laboratorio Dr. Monsalve

El síndrome metabólico lleva asociado un riesgo aumentado de un número importante de patologías que van desde la enfermedad vascular al cáncer. Debido a la naturaleza pandémica del síndrome metabólico y su enorme coste social y sanitario, es fundamental entender los mecanismos que llevan a este riesgo aumentado y desarrollar terapias correctoras.

El coactivador transcripcional PGC-1 $\alpha$ , es un regulador maestro del metabolismo oxidativo, que controla a su vez mecanismos fundamentales de respuesta a situaciones de estrés.

Nuestro trabajo se basa en la hipótesis de que la inactivación de PGC-1 $\alpha$  en situaciones de sobrealimentación y otras disfunciones metabólicas reduce la capacidad de respuesta a diversos tipos de insultos y favorece la aparición de situaciones patológicas.

Nos proponemos evaluar el papel de PGC-1 $\alpha$  en diversas patologías, entender los mecanismos moleculares implicados y desarrollar terapias correctoras basadas en la activación selectiva de PGC-1 $\alpha$ .

### **Descripción del Proyecto propuesto:**

*(1 página, letra Arial tamaño 11: 600 palabras en total)*

Increased production of reactive nitrogen (RNS) and oxygen (ROS) species and its detrimental effect to mitochondria are associated with endothelial dysfunction. This study was designed to determine the effect of a peroxynitrite flux, promoted by 1,3-morpholinosydnonimine(SIN-1), in mitochondrial function and some redox homeostasis parameters in bovine aortic endothelial cells (BAEC). Moreover, the effect of diphenyl diselenide (PhSe)<sub>2</sub>, a simple organic selenium compound, in preventing peroxynitrite-



mediated cytotoxicity was also investigated. Dr. Radi group results showed that overnight exposure to SIN-1 (250  $\mu$  M) caused a profound impairment of oxygen consumption, energy generation and reserve capacity in mitochondria of BAEC. Mitochondrial dysfunction resulted in an additional intracellular production of peroxynitrite, amplifying the phenomenon and leading to changes in redox homeostasis. Moreover, we observed an extensive decline in mitochondrial membrane potential ( $\Delta\Psi_m$ ) induced by peroxynitrite and this event was associated with apoptotic-type cell death. Alternatively, the pretreatment of BAEC with (PhSe)<sub>2</sub> hindered peroxynitrite-mediated cell damage by preserving mitochondrial and endothelial function and consequently preventing apoptosis. The protective effect of (PhSe)<sub>2</sub> was related to its ability to improve the intracellular redox state by increasing the expression of different isoforms of peroxiredoxins (Prx – 1 – 3), efficient enzymes in peroxynitrite detoxification. Taking into account previous results from Dr. Monsalve group showing that Prx regulation is mediated by the FoxO family of transcription factors, we now aim to evaluate the contribution of those factors to the protective role of PhSe.

### **Referencias:**

1.- Impact of SIN-1-derived peroxynitrite flux on endothelial cell redox homeostasis and bioenergetics: protective role of diphenyl diselenide via induction of peroxiredoxins. B. Fiuza, N. Subelz, P. Calcerrada, M. R. Stralio, L. Piacenza, A. Cassina, J. B. T. Rocha, **R. Radi**, A. F. de Bem & G. Peluffo. *Free Radical Research*, 2015; 49: 122–132.

2.- Foxo3a is both upstream and downstream of PGC-1 $\alpha$  in the induction of oxidative stress genes Valle, I., Olmos, Y., Borniquel, S. Tierrez, A., Soria, E., Lamas S., and **Monsalve, M.** *JBC*, 2009; 284: 14476-14484.

### **Perfil esperado del candidato:**

Licenciado en el area de Biomedicina, Master en el area de la Biomedicina.

### **Contacto:**

[mpmonsalve@iib.uam.es](mailto:mpmonsalve@iib.uam.es)  
[rafael.radi@gmail.com](mailto:rafael.radi@gmail.com)



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

## EXPRESIONES DE INTERÉS PARA RECIBIR ESTUDIANTES PREDOCTORALES Y DOCTORES EN EL MARCO DEL PROGRAMA CSIC-EMHE

Estaría interesado en recibir: PhD  Doctores  Ambos

Título de la tesis doctoral o proyecto postdoctoral: **Impacto de la dieta en la salud humana**

Palabras clave: **Fitoquímico, antioxidante, alimento saludable**

Instituto /Centro CSIC: **Instituto de la Grasa**

Departamento: **Fitoquímica de los Alimentos**

Supervisor del doctorando/Doctor: **María Roca**

Correo electrónico de contacto: **mroca@ig.csic.es**

Página Web del Laboratorio: <https://sites.google.com/site/mariarocalopezcepero/home>

### **Presentación del Laboratorio y de sus principales líneas de investigación**

La recién estrenada nueva sede del Instituto de la Grasa pone a disposición del estudiante unas instalaciones de primer nivel con servicios comunes de biología molecular, cultivos celulares, RMN y espectrometría de masas. Específicamente, el laboratorio cuenta con una amplia infraestructura, incluyendo HPLCs, cámaras de cultivos celulares, cabina de extracción y el equipamiento completo de un laboratorio de bioquímica.

En la actualidad las principales líneas de investigación de mi laboratorio abarcan desde la química analítica clásica de componentes en alimentos, su bioaccesibilidad y asimilación, y los beneficios saludables que se derivan de su ingesta. En la actualidad se cuenta con financiación tanto a nivel nacional como regional para el desarrollo de proyectos en el área de alimentos, y hemos participado en el proyecto europeo PLACES que busca transmitir ciencia a la sociedad a través de las entidades locales.

### **Descripción del Proyecto propuesto:**

*(1 página, letra Arial tamaño 11: 600 palabras en total)*

La herramienta principal de la OMS para fomentar un medio ambiente más saludable se centra en la formulación y promoción de políticas e intervenciones preventivas eficaces, basadas en un mejor conocimiento científico de los determinantes ambientales de la salud humana. Se entiende por inequidades sanitarias las desigualdades evitables en materia de salud entre grupos de población de un mismo país, o entre países. Las condiciones sociales y económicas, y sus efectos en la vida de la población, determinan el riesgo de enfermar y las medidas que se adoptan para evitar que la población enferme, o para tratarla. En este sentido, la salud y el desarrollo tienen una relación directa. Tanto el



desarrollo insuficiente que conduce a la pobreza como el desarrollo inadecuado que redundaría en el consumo excesivo, combinados con el crecimiento de la población mundial, pueden motivar graves problemas de salud relacionados con el medio ambiente en los países desarrollados y en los países en desarrollo (Cristina Frers). La política comercial que fomenta activamente la producción, el comercio y el consumo de alimentos ricos en grasas y azúcares en detrimento de la fruta y las verduras está en contradicción con los actuales criterios saludables. La obesidad supone cada vez más un auténtico problema de salud pública en los países con economías de transición. Para prevenir la obesidad se requieren planteamientos que garanticen el abastecimiento sostenible de alimentos adecuados y nutritivos; un hábitat que propicie la ingesta de alimentos más sanos; actividad física, y un entorno familiar, docente y laboral que refuerce positivamente los modos de vida sanos.

Uno de los indicadores más directos del impacto del medio ambiente en la salud es el estrés oxidativo. Éste se produce cuando hay un desequilibrio en nuestras células debido a un aumento en los radicales libres y/o una disminución en los antioxidantes. Con el tiempo, este desajuste en el equilibrio entre los radicales libres y los antioxidantes puede dañar nuestros tejidos. Fuentes comunes de radicales libres son el humo del tabaco, partículas contaminantes del aire, la radiación, la radiación UV (como la luz solar) y por el consumo excesivo de alcohol y otras drogas. A la contra, fuentes comunes de antioxidantes son determinados alimentos como el chocolate oscuro, el té y el café, frutas y verduras, nueces, condimentos y frijoles, como algunos ejemplos. Numerosos estudios demuestran que altos niveles de estrés oxidativo en el organismo producen un deterioro de los tejidos y por tanto se favorece la aparición de diferentes patologías graves, entre las que cabe destacar las enfermedades cardiovasculares o incluso el cáncer, además del envejecimiento prematuro de la piel o la aparición de diferentes trastornos neurológicos, y numerosas enfermedades relacionadas con el envejecimiento.

Teniendo en cuenta la multitud de factores medioambientales que implicados en el equilibrio oxidativo del organismo, resulta esencial de cara a futuras políticas de prevención realizar un estudio objetivo que valore el verdadero impacto de los distintos elementos medioambientales sobre el estrés oxidativo. El objetivo del presente proyecto es desarrollar un estudio epidemiológico en dos zonas geográficas con muy diferente nivel de desarrollo, tanto a nivel económico como social, y valorar el distinto efecto medioambiental sobre la salud de los ciudadanos. Se determinarán como potenciales efectores medioambientales en ambas zonas: la pureza del aire, los niveles de radiación, la calidad del agua, y en relación a los sujetos, si es fumador, grado de ejercicio físico, situación familiar y laboral, nivel económico, y hábitos alimenticios (suplementos vitamínicos, nivel de alcohol/drogas, ingesta de frutas/verduras/carnes/hidratos de carbono/etc...). Estos datos se correlacionarán con diferentes determinaciones de los niveles de estrés de los sujetos tanto en sangre como en orina así como la determinación de antioxidantes en su organismo (vitaminas, tocoferoles, etc.).

#### Referencias:

Environmental Oxidative Stress – Environmental Sources of ROS. Peter Schröder et al. Reactions, Processes. Volume 2 of the series The Handbook of Environmental Chemistry pp 19-31

Ultrafine Particulate Pollutants Induce Oxidative Stress and Mitochondrial Damage. Ning Li et al. Environmental Health Perspectives • VOLUME 111 | NUMBER 4 | April 2003

Oxidative stress: its role in air pollution and adverse health effects. Frank J Kelly. Occup Environ Med 2003;60:612-616 doi:10.1136/oem.60.8.612

Environmental Pollutants-Induced Oxidative Stress: A Role for Antioxidants in Health Promotion and Aging Prevention. Borut Poljsak and Uros Glavan. ISBN: 978-1-62417-769-9



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA  
Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

Free radicals, oxidative stress, and antioxidants in human health and disease. Okezie I. Aruoma. Journal of the American Oil Chemists' Society. February 1998, Volume 75, Issue 2, pp 199-212.

Commentary Oxidative Stress, Nutrition and Health. Experimental Strategies for Optimization of Nutritional Antioxidant Intake in Humans. Barry Halliwell. Free Radical Research Volume 25, Issue 1, 1996.

**Perfil esperado del candidato:**

Independientemente del grado (nutrición, biología, medio ambiente, química) se valorará positivamente sus capacidades en el desarrollo y aplicación de metodologías diversas, así como un amplio conocimiento en el diseño experimental y uso de modelos estadísticos.

**Contacto:** [mroca@ig.csic.es](mailto:mroca@ig.csic.es)



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

## EXPRESIONES DE INTERÉS PARA RECIBIR ESTUDIANTES PREDOCTORALES Y DOCTORES EN EL MARCO DEL PROGRAMA CSIC-EMHE

Estaría interesado en recibir: PhD  Doctores  Ambos

**Título de la tesis doctoral o proyecto postdoctoral:** Control genético del desarrollo del fruto y la respuesta al fotoperíodo del cultivo de judía común

**Palabras clave:** Genética, mejora, *Phaseolus vulgaris*, marcadores moleculares, genómica

**Instituto /Centro CSIC:** Misión Biológica de Galicia

**Departamento:** Grupo de biología de agrosistemas

**Supervisor del doctorando/Doctor:** Marta Santalla

**Correo electrónico de contacto:** msantalla@mbg.csic.es

**Página Web del Laboratorio:** www.bas-group.es

### Presentación del Laboratorio y de sus principales líneas de investigación

La Misión Biológica de Galicia (MBG) es un Instituto fundado en 1921 y situado en el noroeste de España. El Instituto lleva a cabo programas de investigación sobre cultivos agrícolas, centrándose en la conservación y caracterización de los recursos genéticos, la genética, la genómica, la mejora y la resistencia al estrés biótico y abiótico.

El Grupo de Biología de Agro - Sistemas (BAS) en la MBG realiza enfoques genéticos para ampliar el conocimiento sobre la biología básica de los procesos importantes de desarrollo de las plantas, utilizando la judía común como un sistema modelo. El grupo tiene una gran colección de germoplasma de judía común de más 2000 variedades cultivadas y silvestres, con datos a nivel fenotípico y genético, así como los datos de la secuenciación del genoma y transcriptoma de la especie debido a su participación en el Consorcio Internacional PhasIbeAm - CYTED.

### Descripción del Proyecto propuesto:

(1 página, letra Arial tamaño 11: 600 palabras en total)

La judía común (*Phaseolus vulgaris* L.) constituye uno de los cultivos de leguminosas más importantes para el consumo humano en todo el mundo. En los últimos años ha sido considerada una especie



modelo debido a la integración de enfoques genéticos clásicos y de nuevas metodologías moleculares y genómicas, siempre orientados a la mejora de la productividad y calidad de un cultivo de notable carácter social. La judía representa una fuente esencial de calorías, proteínas, fibra dietética, minerales y vitaminas para millones de personas en los países desarrollados y, más aún en países en vías de desarrollo (Broughton et al. 2003, Gepts et al. 2005).

Cabe reseñar la amplia gama de fuentes de variación intra-específica existente en los bancos de germoplasma de judía común, tanto en formas cultivadas como silvestres, pudiéndose diferenciar dos acervos genéticos domesticados, denominados andino y mesoamericano (Gepts y Debouck 1991; Gepts 1998), que se caracterizan por aislamiento geográfico y parcialmente reproductivo (Paredes y Gepts 1995). La experimentación científica con esta especie se ve favorecida al tratarse de una especie diploide ( $2n = 22$ ), con un ciclo de vida relativamente corto y un elevado potencial reproductivo. Además, su genoma es pequeño (587 Mpb) y recientemente se encuentra disponible la secuencia del genoma en los acervos descritos (Schmutz et al. 2014, Vlasova et al. 2014). Pese a estas ventajas, nuestros conocimientos acerca del control genético de la mayoría de los caracteres de interés agronómico en esta especie, y en concreto los que regulan el desarrollo del fruto, son muy escasos, lo que supone una dificultad para el desarrollo de programas de mejora genética y genómica más rentables. Es de esperar que, en los próximos años, la identificación y el análisis funcional de los genes que regulan estos caracteres permitan aprovechar las fuentes de variación natural más eficientemente y optimizar las metodologías de selección asistida por marcadores, entre otras muchas aplicaciones. Lo que actualmente conocemos de los mecanismos genéticos que regulan el desarrollo de frutos secos y dehiscentes ha sido obtenido de la especie modelo *Arabidopsis thaliana*, y gran parte de los datos generados tienen una gran relevancia para otras especies que producen vainas con características similares, como las leguminosas. Sin embargo, aunque existen algunos estudios en *Medicago spp.* (Fourquin et al. 2013) y soja (Dong et al. 2014), poco se sabe acerca de la conservación y divergencia de los mecanismos genéticos implicados en el desarrollo del fruto en leguminosas, y en concreto de la judía común.

En este proyecto, pretendemos, como Objetivo 1, conocer si la hebra es una estructura indispensable para la dehiscencia, o si por el contrario, el patrón de lignificación involucra otros tejidos y células específicas de la vaina, que se requieren para la apertura de la misma. En el Objetivo 2, y utilizando una estrategia RNA-Seq, identificaremos marcadores SNP asociados a la dehiscencia y desarrollo de la hebra, a partir de la saturación de regiones genómicas o QTLs previamente conocidas. Junto a ello, el Objetivo 3, estudiaremos si los principales genes reguladores de la dehiscencia del fruto de *Arabidopsis* se conservan en una leguminosa modelo como es la judía, lo que no sólo permitiera conocer la función de dichos genes durante la formación del fruto, sino incluirlos como los mejores marcadores para selección genotípica de líneas élite. Además, la pérdida de la dehiscencia es un carácter adquirido durante la domesticación, pero poco se conoce sobre las bases genéticas que subyacen la evolución y diversificación de este carácter, lo que abordaremos en el Objetivo 4 mediante estudios de variación en la secuencia y en los niveles de expresión, de los genes implicados en el desarrollo del fruto, en una colección de germoplasma seleccionada para este fin.

Los resultados esperados incluirán la disección genética de los caracteres de desarrollo de la vaina, lo que ayudara a las estrategias de mejora para controlar la hebra y dispersión de las semillas, y en consecuencia el rendimiento y calidad en un cultivo de importancia económica como es la judía. A la vez que entendemos los mecanismos genéticos que regulan estos caracteres, será también posible investigar su evolución durante el proceso de domesticación acontecido en judía común.



## Referencias:

- Aliboh et al. 1996. *Afr Crop Sci J* 4:283–288.  
Bailey et al. 1997. *J Hered* 88:152-154.  
Bennett et al. 2011. *New Phyt* 190:838-853.  
Boersma et al. 2007. *Genet Mol Biol* 30:623–9.  
Bradbury et al. 2007. *Bioinformatics* 23: 2633-2635.  
Caviness. 1969. *Crop Sci* 9: 207–209.  
Dardick y Callahan. 2014. *F Plant Sci* 5:284.  
De La Fuente et al. 2013. *Mol Breed* 31:501–516  
Diamond. 2002. *Nature* 418:700–707.  
El-Moneim. 1993. *Plant Breed* 110:168-171.  
Fahn, Zohary. 1955 *Phytomorphology* 5:1-4.  
Fay, Wu. 2000. *Genetics* 155:1405-1413.  
Ferrándiz. 2002. *J Exp Botany* 53 (377):2031-2038.  
Ferrándiz et al. 2010. In *Advances in Botanical*  
Fourquin et al. 2013. *Plant Phys* 162: 907-917.  
Fu, Li. 1993. *Genetics* 133:693-709.  
Gepts. 1998. *Hortic Sci.* 33:1124–1130.  
Gepts et al. 2005. *Plant Phys* 137: 1228-1235.  
Hecht et al. 2005. *Plant Phys* 137: 1420-1434.  
Hyten et al. 2010. *BMC Genomics* 11:38..  
Kadkol. 1985. *Euphytica* 34:915-924.  
Ladizinsky. 1979. *J Hered* 70:135-137.  
Li et al. 2006a. *Science* 311: 1936–1939.  
Librado, Rozas. 2009. *Bioinformatics* 25:1451-1452.  
Liu et al. 2007. *Ann Bot* 100:1027–1038.  
Liljegren et al. 2004. *Cell* 116: 843-853.  
Meyer, Purugganan. 2013. *Nat Genet Rev* 14:840–  
Mitsuda et al. 2008. *Plant J* 56:768-778.  
Mohammed et al. 2014. *J Crop Improv* 28:17-26.  
Nei. 1987. *Molecular evolutionary genetics.* New  
Pabón-Mora et al. 2014. *Frontiers in Plant Sci* 5:1-24.  
Peakall, Smouse. 2006. *Mol Ecol Notes* 6: 288–295.  
Poncet et al. 2000. *Theor and App Genet* 100:147–  
Purugganan, Fuller. 2009. *Nature* 457: 843–848.  
Roeder, Yanofsky. 2006. *Fruit development in*  
Romero. 1961. *Ministerio de Agricultura* 11.  
Santalla et al. 2002. *Theor Appl Genet* 104:934-944.  
Santalla et al. 2010. *Theor and App Genet* 120: 1635-  
Savidge et al. 1995. *The Plant Cell* 7, 721–733.  
Schmutz et al. 2014. *Nature Genetics* 46:707-713.  
Suzuki et al. 2010. *Mol Breeding* 25, 407–418.  
Tiwari, Bhatia. 1995. *Ann Bot* 76:483–485.  
Tukamuhabwa. 2002. *Afr Crop Sci J* 10:203-209.  
Vlasova et al. 2014. *Genome Res (revision)*.  
Watterson. 1975. *Theor Popul Bios* 7:256-276.  
Weeden et al. 2002. *Cell Mol Biol Lett* 7:657–663  
Yanofsky et al. 1990. *Nature* 346: 35-39.  
Yu et al. 2006. *Nat Genet* 38:203-208.  
Arnaud et al. 2011. *Curr Biol* 21:1215–1219.  
Bao et al. 2004. *Plant Cell* 16: 1478-1489.  
Blixt 1972. *Agri Hort Genetica* 30:1–293.  
Boersma et al. 2009. *Mol Breed* 23:259–67.  
Broughton et al. 2003. *Plant Soil* 252: 55-128.  
Christiansen et al. 2002. *Plant, Cell Env* 25:479-  
De Ron et al. 2004. *GenRes Crop Ev* 51:883-894.  
Donq et al. 2014. *Nature comm*: 1-10.  
Evanno et al. 2005. *Mol Ecol* 14:2611-2620.  
Ferrándiz et al. 1999. *Annual Rev in Biochemistry*  
Ferrándiz et al. 2000. *Science* 289: 436–438.  
Flanagan et al. 1996. *Plant Journal* 10: 343-353.  
Funatsuki et al. 2006. *Plant Breed* 125:195–197.  
Fuller. 2007. *Ann Bot* 100:903–924.  
Gepts, Debouck. 1991. In *Oxon (UK), CAB*  
Gioia et al. 2013. *J Hered* 104(2):273-286.  
Hammer. 1984. *Kulturpflanze.* 32:11–34.  
Isemura et al. 2007. *Ann Bot* 100:1053-1071.  
Koinange et al. 1996. *Crop Sci* 36:1037–1045.  
Lamprecht 1938. *Der Ziichter* 10.  
Li et al. 2006b. *New Phytologist* 170: 185–194.  
Liu, Muse. 2005. *Bioinf Appl Notes* 21(9): 2128–  
Liljegren et al. 2000. *Nature* 404: 766-769.  
Meakin, Roberts. 1990. *J Exp Botany* 41: 995-  
McConnell et al. 2010. *Theor Appl Genet*  
Menéndez-Sevillano et al. 1999. *XXII C A Hort.*  
Mohammed et al. 2010. *Euphytica* 171:397–407.  
Nanni et al. 2011. *Theor Appl Genet* 123:1341-  
Nelson et al. 2006. *Theor Appl Genet* 113: 225–  
Paredes, Gepts. 1995. *J Hered* 86:98-106.  
Peng et al. 2003. *PNAs USA* 100:2489–2494.  
Pritchard et al. 2000. *Genetics* 155: 945–959.  
Rodiño et al. 2006. *Crop Sci* 46: 2540-2546  
Roeder et al. 2003. *Current Biology* 13: 1630–  
Rozen, Skaletsky. 2000. *Methods in Molecular*  
Santalla et al. 2004. *Euphytica* 135: 75-87.  
Santalla et al. 2012. *BMC Plant Biology* 12 (136):  
Saxe et al. 1996. *Soybean Genet Newsl* 23: 250–  
Suzuki et al. 2009. *Plant Prod Sci* 12:217–223.  
Tajima. 1989. *Genetics* 123:585-595.  
Tsuchiya. 1987. *Japan Agricultural Research*  
Van Ooijen. 2006. *Kyazma BV, Wageningen,*  
Voorrips. 2002. *J Hered* 93:77-78.  
Weeden. 2007. *Ann Bot* 100:1017–1025  
Xiong et al Q. 1999. *Theor and App Genet*  
Yang et al. 2008. *Bioinformatics* 24(5):721-723.  
Zhou et al. 2012. *Plant Cell* 24: 1034–1048.  
Zhong et al. 2010. *Plant Phys* 152:1044-1055



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

### **Perfil esperado del candidato:**

Los candidatos deberán tener un perfil e interés en genética y mejora con interés en biología del desarrollo, genómica y biotecnología de plantas.

### **Contacto:**

Marta Santalla (msantalla@mbg.csic.es)  
Investigadora Titular  
Grupo de Biología de Agrosistemas (www-bas-group.es)  
MBG-CSIC



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

## EXPRESIONES DE INTERÉS PARA RECIBIR ESTUDIANTES PREDOCTORALES Y DOCTORES EN EL MARCO DEL PROGRAMA CSIC-EMHE

Estaría interesado en recibir: PhD  Doctores  Ambos

Título de la tesis doctoral o proyecto postdoctoral: ESTUDIO DE LA PRESENCIA E IMPACTO DE CONTAMINANTES EMERGENTES EN AGUAS RESIDUALES Y SUPERFICIALES DE MÉXICO.

Palabras clave: fármacos, contaminantes orgánicos, ciclo del agua, tratamiento de aguas.

Instituto /Centro CSIC: Instituto de diagnóstico Ambiental y Estudios del Agua (IDAEA)

Departamento: Química Ambiental

Supervisor del doctorando/Doctor: Miren López de Alda Villaizán

Correo electrónico de contacto: mlaqam@cid.csic.es

Página Web del Laboratorio: <http://www.idaea.csic.es/>

### Presentación del Laboratorio y de sus principales líneas de investigación

El principal **objetivo** de la actividad investigadora llevada a cabo por la **Unidad de Calidad del Agua y Suelos** es contribuir a eliminar los vacíos cognitivos que existen en torno a la presencia, destino e impacto de los contaminantes orgánicos en el medio ambiente acuático, y contribuir con ello a proteger al hombre y al medio ambiente frente a las posibles consecuencias de la exposición a estos compuestos, procurando al mismo tiempo una mejora de la calidad de las aguas y el desarrollo sostenible del medio ambiente acuático.

Para la consecución de este objetivo la **actividad investigadora** llevada a cabo se centra en:

- desarrollar métodos de análisis sensibles y fiables para la determinación de diversas clases de contaminantes orgánicos, fundamentalmente contaminantes emergentes, en matrices ambientales,
- aplicar dichos métodos de análisis en zonas de interés,
- determinar los niveles de contaminación existentes en las zonas de estudio,
- investigar el destino de los contaminantes en los distintos compartimentos ambientales,
- evaluar el riesgo asociado a la presencia de estos compuestos en el ciclo del agua,
- investigar los procesos (biodegradación, fotodegradación, etc.) y las condiciones en que se degradan, y los metabolitos y productos de degradación que se forman,
- avanzar en el tratamiento de aguas,



- identificar los compuestos y las zonas geográficas que merecen especial atención y aquellos sobre los cuales se puede actuar tomando medidas que permitan mejorar la calidad de las aguas y/o optimizar la explotación de los recursos hídricos disponibles, y,
- transferir el conocimiento y los resultados adquiridos a las autoridades competentes o interesadas en ellos.

Los contaminantes investigados, por la falta de información disponible en torno a los mismos o por la preocupación que suscitan, incluyen: retardantes de llama, compuestos perfluorados, nanopartículas, plaguicidas, fármacos y productos para el cuidado y la higiene personal, drogas, hormonas, plastificantes, detergentes, disruptores endocrinos, etc., y metabolitos y/o productos de degradación de las clases de sustancias anteriores.

Las matrices ambientales estudiadas incluyen aguas (residuales, superficiales, subterráneas, potables..), sedimentos y suelos, biota, y aire.

La metodología utilizada se basa en el empleo de técnicas sofisticadas y avanzadas entre las que destacan los sistemas de extracción-on-line para el tratamiento de muestra, y la cromatografía de gases y de líquidos acopladas a espectrometría de masas en tándem con analizadores híbridos de tipo triple cuadrupolo, cuadrupolo-trampa iónica y cuadrupolo-orbitrap para la identificación y la cuantificación de los compuestos en las muestras.

El estado del arte y el tipo de estudios y contribuciones del grupo en cada una de las líneas de investigación anteriormente mencionadas se encuentran resumidas, por ejemplo, en (Mastroianni y col. 2010). Los distintos trabajos originales producidos y publicados por el grupo en revistas incluidas en el Science Citation Index pueden consultarse en <http://www.researcherid.com/rid/E-3357-2014>.

#### **Descripción del Proyecto propuesto:**

*(1 página, letra Arial tamaño 11: 600 palabras en total)*

El principal objetivo del proyecto propuesto es investigar la presencia y el impacto ambiental de los fármacos en aguas residuales y superficiales de México, utilizando como zona de estudio el área de Cuernavaca. La importancia de realizar este estudio radica en el hecho de que la información a este respecto en México es prácticamente nula, el uso de fármacos cada vez mayor, y las depuradoras poco avanzadas (Gibson y col. 2007, Durán-Álvarez y col. 2008, Gibson y col. 2010). Para ello, el plan de trabajo contempla el desarrollo de metodología analítica para la determinación de fármacos en aguas y su aplicación en muestras de México. Los objetivos últimos son tener una primera estimación de la contaminación por fármacos en las citadas aguas, estudiar la eficacia de las depuradoras en su eliminación, evaluar el posible impacto de estos compuestos en el medio acuático y sobre la salud humana, y contribuir en un futuro a la toma de decisiones en torno a la posible regulación de estos contaminantes o a la adopción de otro tipo de medidas que permitan evitar en lo posible o al menos



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

reducir la presencia de estos contaminantes en el ciclo del agua. Estas actividades ya se encuentran en marcha en el marco de la Tesis Doctoral del investigador en formación José Abraham Rivera Jaimes, cuya defensa está prevista en 2017, con la co-dirección de la Dra Rosa María Melgoza Alemán, Profesora Investigadora de la Universidad Autónoma de Morelos y la IP del CSIC, Miren López de Alda Villaizán.

### **Referencias:**

Mastroianni N. et al. (2010) Contributions to Science 6 (2): 191.  
Durán-Álvarez JC et al. (2009) Talanta 78 (3): 1159.  
Gibson R et al. (2007). Journal of Chromatography A 1169 (1-2): 31.  
Gibson R et al. (2010) Chemosphere 81 (11): 1437.

### **Perfil esperado del candidato:**

La presente solicitud tiene por objeto consolidar y dar viabilidad a la colaboración recientemente iniciada entre la Unidad de Calidad del Agua y Suelo del CSIC y de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos (UAEM) a través de la directora la Facultad de Ciencias Químicas e Ingeniería, la Dra Rosa María Melgoza Alemán, con la cual está ya en marcha una tesis doctoral conjunta. El candidato, por tanto, sería el doctorando cuya tesis se encuentra en curso, o bien otros estudiantes del mismo organismo mexicano, que trabajan en temas similares, relacionados con la presencia de fármacos en el ciclo del agua, y que han expresado su deseo de realizar parte de sus investigaciones en nuestro grupo.

### **Contacto:**

Miren López de Alda Villaizán  
Unidad de Calidad del Agua y Suelos  
Departamento de Química Ambiental  
Instituto de Diagnóstico Ambiental y Estudios del Agua (IDAEA-CSIC)  
C/ Jordi Girona 18, 08034 Barcelona, España  
E-mail: mlaqam@cid.csic.es  
Tel.: +34 93 4006134  
Fax: +34 93 2045904  
ResearcherID E-3357-2014



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

## EXPRESIONES DE INTERÉS PARA RECIBIR ESTUDIANTES PREDOCTORALES Y DOCTORES EN EL MARCO DEL PROGRAMA CSIC-EMHE

Estaría interesado en recibir: PhD  Doctores  Ambos

**Título de la tesis doctoral o proyecto postdoctoral:** Eliminación de metales tóxicos y pesados en efluentes contaminados mediante nanotecnología.

**Palabras clave:** metales tóxicos, metales pesados, nanotecnología, nanotubos, nanofibras

**Instituto /Centro CSIC:** Centro Nacional de Investigaciones Metalúrgicas (CENIM)

**Departamento:** Metalurgia Primaria y Reciclado

**Supervisor del doctorando/Doctor:** Olga Rodríguez Largo

**Correo electrónico de contacto:** olgarodriguez@cenim.csic.es

**Página Web del Laboratorio:** [www.facebook.com/grupotecnoco.csic](http://www.facebook.com/grupotecnoco.csic)

### **Presentación del Laboratorio y de sus principales líneas de investigación**

El Grupo de Investigación Tecnologías Ecoinnovadoras aplicadas a Procesos Medioambientales, Reciclado de Materiales y Aprovechamiento Energético (TecnoEco), está compuesto por Francisco José Alguacil, Profesor de Investigación, Félix A. López, Investigador Científico, Manuel Alonso Gámez, Investigador Científico, Esther Escudero Baquero, Investigador Titular OPI, Irene García Díaz, Contratado Doctor, Olga Rodríguez Largo, Contratado Doctor, Carlos Pérez Román, Titulado Técnico Especializado, Jesús Medina Orera, Ayudante I+D, y Antonio Delgado Vinuesa, Técnico.

El Grupo cuenta con distinto equipamiento, como:

- Analizador térmico diferencial acoplado a espectrómetro de masas de alta resolución "Setaram"
- Calorímetro diferencial de barrido con sensor 3D "Setaram"
- Espectrómetro de infrarrojo por transformada de Fourier "Varian"
- Espectrómetro de infrarrojo por transformada de Fourier "Nicolett"
- Espectrómetro de absorción atómica "Perkin Elmer"
- Espectrometría de masas de cromatografía de gases "Shimadzu"
- Ultrasonidos "Badelin"
- Autoclave "Parr"
- ICP Plasma "Agilent"

Las principales líneas de investigación se engloban dentro de las principales líneas propuestas en Horizonte 2020:

\* Materias Primas y Residuos

1. - Tecnologías avanzadas de separación, que incluyen la extracción líquido-líquido, las membranas líquidas, procesos de cambio iónico y adsorción y aplicación de nano-tecnologías, todas ellas enfocadas



a la recuperación de metales y metales estratégicos. Tecnologías basadas en la utilización de líquidos iónicos.

2.- Procesos hidrometalúrgicos aplicados a materias primas, incluyendo tecnologías de lixiviación de materiales metálicos, minerales y residuos minerales; tecnologías de separación: (filtración, operaciones unitarias de separación y concentración y últimos procesos para la obtención de productos metálicos valiosos: precipitación, cementación y procesos electrolíticos.

3.- Residuos: estudio y tratamiento de residuos, incluyendo los residuos emergentes, mediante técnicas de separación, inertización, estabilización/solidificación, encapsulamiento y vitrificación. Recuperación de metales mediante técnicas hidro y piro metalúrgicas. Diseño y obtención de materiales de valor añadido.

**\* Energía**

Aprovechamiento energético de materias primas y residuos mediante tecnologías de pirólisis. Bio-gases; bio-combustibles y materiales de carbono.

**Aire y Atmósfera**

- 1.- Física de aerosoles.
- 2.- Aerosoles ambientales.

Indicadores de producción científica del Grupo:

*Índice h:* F.J. Alguacil: 31; M. Alonso: 26; F.A. López: 23;; E. Escudero: 7; I. García-Díaz: 9; O. Rodríguez: 9

*Citas totales:* 7479

*Citas en los últimos 5 años:* 751

**Descripción del Proyecto propuesto:**

*(1 página, letra Arial tamaño 11: 600 palabras en total)*

El Proyecto propone el uso de la nanotecnología, más concretamente el empleo de nanotubos y nanofibras de carbono para su utilización en el tratamiento de efluentes contaminados, contribuyendo así a salvaguardar la calidad del agua.

El objetivo de este proyecto es la aplicación de estos materiales en la eliminación de un grave problema medioambiental que tiene un efecto nocivo en la salud, como es la contaminación de efluentes contaminados con metales tóxicos y pesados como Hg, Pb, As y Cd.

Estos metales actúan como disruptores endocrinos, que son sustancias químicas capaces de alterar el equilibrio hormonal, pudiendo provocar diferentes efectos adversos sobre la salud de las personas, animales o de sus descendientes (cáncer, alteraciones del comportamiento y anomalías reproductivas). Los efectos dependen del sistema hormonal al que afecten (estrogénico, tiroideo, etc.) y del momento de la exposición (durante el desarrollo fetal, niñez, pubertad, etc.) y son diferentes según el sexo.

Encontrar, por tanto, una tecnología eficiente en la eliminación de este tipo de sustancias en efluentes contaminados, es de gran importancia para la salud, tanto humana como animal.

El proyecto propone el uso de nanotubos y nanofibras de carbono, para adsorber este tipo de metales presentes en los efluentes contaminados.



Estos materiales se encuentran en auge en las últimas décadas debido a sus buenas características, entre las que se destacan: alta conductividad eléctrica y térmica, alta resistencia a la tracción, alto módulo elástico, baja densidad, bajo coeficiente de expansión térmica, propiedades anticorrosivas, alta superficie específica y gran capacidad de adsorción y de lubricación. Además este tipo de materiales son altamente reciclables, lo que aumenta su atractivo. Todas estas propiedades hacen que los estos materiales sean utilizados en numerosas aplicaciones dentro de diferentes sectores industriales.

En este caso la propiedad de interés es su alta superficie específica la que las hace atractivas para su uso como adsorbentes, ya presentan áreas superficiales muy altas (de 300 a 700 m<sup>2</sup>/g para la nanofibras y de 300 a 1300 m<sup>2</sup>/g para los nanotubos) donde casi la totalidad de su superficie es activa.

Las propiedades adsorbentes de las nanofibras de carbono pueden mejorarse, habitualmente mediante oxidación de las mismas, como por ejemplo con HNO<sub>3</sub>, mediante microondas, etc., pero también existe la posibilidad de impregnar estas nanofibras con determinados componentes que le doten de una mayor selectividad frente a la adsorción de determinados metales.

Los ensayos se realizarán a partir de soluciones sintéticas conteniendo los metales correspondientes. En todos los casos se realizarán diferentes ensayos variando tanto la concentración de los cationes, como la relación solución/nanomateriales y el tiempo de residencia. El contenido de estos metales tanto en los efluentes contaminados de partida, como en las disoluciones tratadas con los nanomateriales se evaluará mediante espectrometría de emisión de plasma acoplado inductivamente (ICP-OES). Este equipo ha sido recientemente adquirido recientemente por el Laboratorio de Análisis Químico del Centro Nacional de Investigaciones Metalúrgicas gracias a la subvención por parte de los fondos FEDER. El uso de esta técnica resulta crucial para el análisis de los metales tóxicos y pesados objeto del futuro proyecto.

#### **Referencias:**

- M.S. Dresselhaus, M.S., Dresselhaus, G. Avouris, Ph. (2001), Carbon Nanotubes: Synthesis, Structure, Properties and Applications, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, Germany.
- Figueiredo, J.L., Bernardo, C.A., Baker, R.T.K. Hüttinger, K.J. (1990), Carbon Fibers Filaments and Composites, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht. Netherlands.
- Latorre, N., Ubieto, T., Royo, C., Romeo, E., Villacampa, J.I., Sánchez Blas, E., Monzón, A. (2004), Materiales nanocarbonosos: nanotubos y nanofibras de carbono: Aspectos básicos y métodos de producción, Ingeniería Química 417, 200-208.
- Rodríguez, N.M. (1993), A review of catalytically grown carbon nanofibers, Journal of Materials Research, 8(12) 3233-3250.
- Martin-Gullón, I., Vera, J., Conesa, J.A., González, J.L., Merino, C. (2006), Differences between carbon nanofibers produced using Fe and Ni catalysts in a floating catalyst reactor, Carbon 44, 1572-1580.
- Merino, N. (2010), Fabricación y caracterización de materiales compuestos de matriz metálica reforzados con nanofibras de carbono, Tesis Doctoral, UCM, Madrid.
- Al-Khaldi, F.A., Abusharkh, B., Khaled, M., Atieh, M.A., Nasser, M.S., Iaoui, T., Saleh, T.A., Agarwal, S., Tyagi, I., Gupta, V.K. (2015), Adsorptive removal of cadmium(II) ions from liquid phase using acid modified carbon-based adsorbents, Journal of Molecular Liquids, 204, 255-263.



- Al-Khaldi, F.A., Abusharkh, B., Abulkibash, A.M., Ali Atieh, M. (2015), Cadmium removal by activated carbon, carbon nanotubes, carbon nanofibers, and carbon fly ash: a comparative study, *Desalination and Water Treatment*, 53, 1417-1429.
- Ahmed, Y.M., Al-Mamun, A., Al Khatib, M.R., Jameel, A.T., AlSaadi, M. (2015), Efficient lead sorption from wastewater by carbon nanofibers, *Environmental Chemistry Letters*, 13, 341-346.
- Faghihian, H., Kooravand, M., Atarodi, H. (2013), Synthesis of a novel carbon nanofiber structure for removal of lead, *Korean Journal of Chemical Engineering*, 30, 357-363.
- Chen, S., Zhan, X., Lu, D., Yang, M. (2008), Study on adsorption behavior of Mn (II) and Mn (VII) on modified carbon nanofibers and their determination by inductively coupled plasma mass spectrometry, *Atomic Spectroscopy* 29, 45-50.
- Li, H.B., Pan, L.K., Zhang, Y.P., Sun, Z. (2009), Ferric ion adsorption and electrodesorption by carbon nanotubes and nanofibres films, *Water Science and Technology*, 59, 1657-1663.
- Luu, S.T., Nguyen, H.V., Rakov, E.G. (2014), Ion-exchange iron sorption by carbon nanotubes and nanofibers, *Inorganic Materials*, 50, 992-996.
- Chen, S.H., Xiao, M.F., Lu, D.B., Hu, Z.X., Zhan, X.L. (2007), Preconcentration and separation of gold and palladium in geological samples via solid-phase extraction on carbon nanofibers prior to sample analysis by ICP-MS, *Atomic Spectroscopy*, 90-94.
- Chen, S.Z., Xiao, M.F., Lu, D.B., Zhan, X.L. (2007), Carbon nanofibers as solid-phase extraction adsorbent for the preconcentration of trace rare-earth elements and their determination by inductively coupled plasma mass spectrometry, *Analytical Letters* 40, 2105-2115.
- Park, C., Engel, E.S., Crowe, A., Gilbert, T.R., Rodriguez, N.M. (2000), Use of carbon nanofibers in the removal of organic solvent from water, *Langmuir* 16, 8050-8056.
- Niu, D.F., Ding, Y., Ma, Z.X., Wang, M.H., Liu, Z., Zhang, B.W., Zhang, X.S. (2015), Effects of Surface Modification of Carbon Nanofibers on Their Electrocatalytic Activity for Hydrogen Evolution Reaction of Water Electrolysis, *Acta Chimica Sinica*, 73, 729-734.
- Mao, X.W., Yang, X.Q., Wu, J., Tian, W.D., Rutledge, G.C., Hatton, T.A. (2015), Microwave-Assisted Oxidation of Electrospun Turbostratic Carbon Nanofibers for Tailoring Energy Storage Capabilities, *Chemistry of Materials*, 27, 4574-4585.
- Lai, C.C., Lo, C.T. (2015), Plasma oxidation of electrospun carbon nanofibers as supercapacitor electrodes, *RSC Advances*, 5, 38868-38872.
- F.J. Alguacil, I. García-Díaz, F.A. López, O. Rodríguez, (2015), Liquid-liquid extraction of cadmium (II) by TIOACI (tri-iso-octylammonium chloride) ionic liquid and its application to a TIOACI impregnated carbon nanotubes system, *Revista de Metalurgia*, 51, 1-5.
- Alguacil F.J., Lopez F.A., García-Díaz I. (2015), Extracting metals from aqueous solutions using Ti-based nanostructures: a review, *Desalination and Water Treatment*, *in press*.
- Alguacil F.J., López F.A., Rodriguez O., Martinez-Ramirez., Garcia-Diaz I. (2015), Multi-Walled carbon nanotubes new adsorbent of indium(III), *Journal Industrial Engineering Chemistry*, under revision.
- I. García-Díaz, F.J. Alguacil, M.A. Valdés, O. Rodríguez, F.A. López, (2015), Application of carbon nanofibers to recovery gold (III) from waste PCBs, in: *NanoSpain Chemistry 2015*
- F.J. Alguacil, I. García-Díaz, F.A. López (2015), Liquid-liquid extraction of cadmium(II) by TIOACI (Tri-iso-octylammonium chloride) ionic liquid and its application to a TIOACI impregnated carbon nanotubes system, in: *Fourth International Conference on Multifunctional, Hybrid and Nanomaterials*.
- F.J. Alguacil, I. Garcia-Diaz, F.A. Lopez, O. Rodriguez, (2015), Functionalized multi-walled carbon nanotubes orifices for their recovery of valuable anions and pollutants, in: *Fifth International Conference on Environmental Management, Engineering, Planning and Economics ((CEMEPE 2015) and SECOTOX Conference)*.



F.A.Lopez, F.J.Alguacil, O.Rodriguez, M.J.Sierra, R.Millan (2015), Mercury leaching from hazardous industrial wastes stabilized by sulfur polymer encapsulation, *Waste Management*, 35, 301-306.

Alguacil, F.J., Cerpa, A., Lado, I., Lopez, F.A. (2014), Technologies for the 21st century: carbon nanotubes as adsorbents of metals, *Revista de Metalurgia*, 50 (e025).

F.J. Alguacil, F.A. López, I. García-Díaz (2014), Extracting metals from aqueous solutions using Ti-based nanostructures, in: *Trends in Nanotechnology (TNT2014)*.

M.Regel-Rosocka, F.J.Alguacil (2013), Recent trends in metals extraction, *Revista Metalurgia*, 49, 292-315.

F.J.Alguacil, I.Garcia-Díaz, F.A.Lopez (2013), Modeling of facilitated transport of Cr(III) using (RNH<sub>3</sub>+HSO<sub>4</sub><sup>-</sup>) ionic liquid and pseudo-emulsion hollow fiber strip dispersion (PEHFSD) technology, *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*, 19, 1086-1091.

F.J.Alguacil, I.Garcia-Díaz, F.A.Lopez, A.P.de los Rios, F.J.Hernandez-Fernandez, L.J.Lozano, A.Giniesta, S.Sanchez-Segado, C.Godinez (2012), On the use of imidazolium and ammonium-based ionic liquids as green solvents for the selective recovery of Zn(II), Cd(II), Cu(II) and Fe(III) from hydrochloride aqueous solutions, *Separation and Purification Technology*, 97, 150-157.

N.Diban, V.Garcia, F.Alguacil, I.Ortiz, A.Urtiaga (2012), Temperature enhancement of zinc and iron separation from chromium(III) passivation baths by emulsion pertraction technology, *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 51, 9867-9874.

I.Padilla, I.Garcia-Díaz, A.Urien, O.Rodríguez, F.Lopez, F.J.Alguacil (2012), Membrane-based extraction with strip/organic dispersion methodologies for metals removal and recovery from wastewaters, *Desalination and Water Treatment*, 40, 282-297.

F.J.Alguacil, I.Garcia-Díaz, F.A.Lopez (2012), Transport of Cr(VI) from HCl media using (PJMTH+Cl<sup>-</sup>) ionic liquid as carrier by advanced membrane extraction processing, *Separation Science and Technology*, 47, 555-561.

L.J.Lozano, C.Godinez, A.P.de los Rios, F.J.Hernandez-Fernandez, S.Sanchez-Segado, F.J.Alguacil (2011), Recent advances in supported ionic liquid membrane technology, *Journal of Membrane Science*, 376, 1-14.

F.J.Alguacil, M.Alonso, F.A.Lopez, A.Lopez-Delgado (2010), Pseudo-emulsion membrane strip dispersion (PEMSD) pertraction of chromium (VI) using Cyphos IL101 ionic liquid as carrier, *Environmental Science and Technology*, 44, 7504-7508.

O.Ruiz, C.Clemente, M.Alonso, F.J.Alguacil (2007), Recycling of an electric arc furnace flue dust to obtain high grade ZnO, *Journal of Hazardous Materials*, 141, 33-36.

**Perfil esperado del candidato:**

El candidato requerido para la realización del proyecto será preferiblemente un Licenciado/Ingeniero/Diplomado en Ciencias (Química, Física, Medioambientales, Ciencias de la Salud, Ingeniería de Materiales...).

**Contacto:**

Olga Rodríguez Largo  
Grupo TecnoEco, Dpto. Metalurgia Primaria y Reciclado  
Centro Nacional de Investigaciones Metalúrgicas (CENIM)  
Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC)  
Tlf: +34 91 553 89 00, Ext. 317  
olgarodriguez@cenim.csic.es



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

## EXPRESIONES DE INTERÉS PARA RECIBIR ESTUDIANTES PREDOCTORALES Y DOCTORES EN EL MARCO DEL PROGRAMA CSIC-EMHE

Estaría interesado en recibir: PhD  Doctores  Ambos

**Título de la tesis doctoral o proyecto postdoctoral:**

**Detección de actividad cerebral anómala asintomática en adulto sometido a infección aguda o malnutrición en fases tempranas del desarrollo.**

**Palabras clave: déficit cognitivo, actividad cerebral anómala, factores ambientales, infección, malnutrición, patología neurodegenerativa, LFP, córtex, hipocampo, registro intracerebral, descomposición ciega de fuentes**

**Instituto /Centro CSIC: Instituto Cajal**

**Departamento: Neurociencia Funcional y de Sistemas**

**Supervisor del doctorando/Doctor: Oscar Herreras**

**Correo electrónico de contacto: herreras@cajal.csic.es**

**Página Web del Laboratorio: <http://www.cajal.csic.es/departamentos/herreras-espinoza/datos.html>**

### **Presentación del Laboratorio y de sus principales líneas de investigación**

El laboratorio de neurofisiología experimental y computacional del Itto. Cajal está formado por miembros con formación en biología, física y matemáticas, y tiene gran experiencia en electrofisiología de actividad cerebral en modelo animal, tanto de mecanismos fisiológicos (propiedades neuronales y de red en circuitos neuronales cortico-hipocámpicos, biofísica de LFPs, oscilaciones) como patológicos (epilepsia, ictus, migraña, neurodegeneración). El grupo es referencia internacional en electrofisiología de ictus y migraña y en biofísica de LFPs, y publicamos nuestro trabajo en revistas de primer cuartil. Combinamos registros cerebrales con nuevas herramientas de análisis de señales por discriminación espacial, y modelos matemáticos (neurocomputación). Nuestro grupo ha optimizado una técnica biomatemática para "leer" por separado la actividad de las distintas poblaciones que contribuyen al LFP/EEG y la aplica tanto al estudio de procesos cognitivos como sus alteraciones en patología con el objetivo de detectar actividad anómala en fases tempranas o asintomáticas. Trabajamos en modelos de roedor anestesiado o crónico con registros multielectrodo (Michigan). Las temáticas actuales del laboratorio son:

1. Transmisión de actividad normal y anómala en circuitos cortico-hipocámpicos: actividad basal irregular y rítmica en poblaciones neuronales identificadas y vías neurales.
2. Bases celulares y subcelulares de LFPs/EEG: contribución de los distintos generadores neuronales (diferentes tipos de neuronas y subregiones de las mismas).
3. Aplicación al estudio electrofisiológico de neuropatologías y disfunción cerebral (Alzheimer, ictus, epilepsia, migraña).
4. Modelado computacional de neuronas y circuitos.



**Descripción del Proyecto propuesto:**

*(1 página, letra Arial tamaño 11: 600 palabras en total)*

*Procesos de infección aguda, exposición a tóxicos ambientales, o malnutrición en fases críticas del desarrollo postnatal e infancia pueden alterar la conectividad y función cerebral. En muchas patologías, los síntomas pueden no ser aparentes hasta etapas muy avanzadas, generalmente irreversibles, en el adulto. Su detección y diagnóstico es muy difícil dada la extrema variedad cognitiva y comportamental de una población. Por otro lado, causas y efectos son fácilmente confundibles en patologías que afectan sistemas tan complejos e interrelacionados como el Inmune y el Nervioso. Por ejemplo, en la última década se han acumulado evidencias que relacionan ciertos tipos de epilepsia y patología neurodegenerativa de desarrollo lento como el Alzheimer o el Parkinson con Neuroinflamación, y se admiten como posibles causas agresiones exógenas puntuales o sostenidas en etapas tempranas como las mencionadas<sup>1-6</sup>.*

Aunque la actividad eléctrica cerebral es extremadamente sensible a variaciones estructurales micro o macroscópicas<sup>7</sup>, su uso en diagnóstico clínico mediante el electroencefalograma (EEG) es muy limitado, generalmente útil sólo en fases severas, ya irreversibles, de determinadas patologías. Esto se debe a que tanto el EEG como su correlato intracerebral, el potencial de campo local o LFP, son señales compuestas generadas por la mezcla de actividades de muchas poblaciones neuronales, lo que impide conocer y cuantificar los rangos normales y patológicos de poblaciones específicas<sup>8</sup>. Su interpretación apenas ha avanzado en un siglo, limitándose su uso a la descomposición en bandas de frecuencia, que no tienen fundamento biológico, y a la búsqueda de coherencias interregionales de difícil y dudosa interpretación<sup>8,9</sup>. Nuestro laboratorio ha desarrollado una tecnología que descompone mapas espaciales del LFP mediante discriminación espacial de los campos eléctricos producidos por las diversas vías anatómicas que convergen en un núcleo cerebral<sup>10,11</sup> (generadores de LFP)<sup>9</sup>. Los generadores LFP por su origen único permiten una interpretación simple y directa en función de la tasa y patrón temporal de actividad de una población neuronal concreta, y así, delimitar el rango de actividad normal de cada población en función de las distintas actividades o estados del animal<sup>12</sup>. Hemos realizado numerosos tests de validación mediante experimentación y neurocomputación, ya publicados en revistas de alto impacto<sup>13-16</sup>. Además de conseguir evidencias empíricas de los factores estructurales y funcionales que son relevantes en cada estructura cerebral para definir la amplitud de los LFPs, hemos aplicado la tecnología en estudios de larga duración para observar y cuantificar cambios plásticos o sostenidos en la actividad basal inducidos eléctricamente (LTP)<sup>16</sup> o por modificación estructural de las vías anatómicas<sup>17</sup>. En la actualidad estamos aplicando la técnica para discriminar actividad normal y anómala en distintas poblaciones y estructuras cerebrales durante focos epilépticos y en modelos de migraña, para determinar qué circuitos propagan la actividad anómala desde su origen en hipocampo hasta regiones remotas en corteza, con resultados preliminares que ya podemos calificar de éxito.

Proponemos un estudio mediante generadores LFP específicos de vía con el objetivo de detectar actividad cerebral anómala en fases asintomáticas de roedores adultos que fueron sometidos a episodios de infección o malnutrición aguda en fases tempranas de su desarrollo. Se utilizarán grupos de animales (rata Sprague) control y sometidos en el primer mes de vida a (1) infección bacteriana severa o (2) dieta hipocalórica, con o sin enriquecimiento cognitivo. Los registros se harán en distintos relés de los circuitos hipocampocorticales a los 3-4 meses de edad. En paralelo se realizarán tests cognitivos y otros de susceptibilidad a agresiones leves secundarias (modelo de migraña inducida, foco epiléptico leve, infección por LPS) que permitan expandir la etiología de patologías de desarrollo lento en humanos.



## Referencias:

- 1 Tan, et al., 2007 *Neurology* 68:1902–8.
- 2 Vezzani & Granata, *Epilepsia*, 2005, 46:1724–43;
- 3 Hirsch & Hunot, 2009, *Lancet Neurol.* 8:382-97;
- 4 Xu et al. *Front Cell Neurosci.* 2013, 7:195;
- 5 Liu & Chan 2014, *Ageing Res Rev.* pii: S1568-37(13)00097-4;
- 6 Marchetti & Pluchino, 2014, *Trends Mol. Med.* 19:144-56;
- 7 Gómez-Galán M, Makarova J, Llorente-Folch I, Saheki T, Pardo B, Satrústegui J, Herreras O (2012) Altered postnatal development of cortico-hipocampal neuronal electric activity in mice deficient for the mitochondrial aspartate-glutamate transporter. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 32:306–317.
- 8 Herreras O, Makarova J, Makarov VA. (2015) New uses for LFPs: pathway-specific threads obtained through spatial discrimination. *Neuroscience Frontiers review.* <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.09.054>
- 9 Fernández-Ruiz A, Herreras O\*. (2013) Identifying the synaptic origin of ongoing neuronal oscillations through spatial discrimination of electric fields. *Front. Comput. Neurosci.* 7:5.
- 10 Makarov VA, Makarova J, Herreras O\*. (2010) Disentanglement of local field potential sources by independent component analysis. *J. Comput. Neurosci.*, 29:445-457.
- 11.- Makarova J, Ibarz JM, Makarov VA, Benito N, Herreras O\*. (2011). Parallel Readout of Pathway-Specific Inputs to Laminated Brain Structures. *Front. Syst. Neurosci.*, 5:77.
- 12 Fernández-Ruiz A, Makarov VA, Benito N, Herreras O\*. (2012) Schaffer-specific local field potentials reflect discrete excitatory events at gamma-frequency that may fire postsynaptic hippocampal CA1 units. *J. Neurosci.* 32(15):5165-5176.
- 13 Benito N, Fernández-Ruiz A, Makarov VA, Makarova J, Korovaichuk A, Herreras O\*. (2014) Spatial modules of coherent activity in pathway-specific LFPs in the hippocampus reflect topology and different modes of presynaptic synchronization. *Cerebral Cortex*, 24(7):1738-1752.
- 14 Fernández-Ruiz A, Muñoz S, Sancho M, Makarova J, Makarov VA, Herreras O\*. (2013) Cytoarchitectonic and dynamic origins of giant positive LFPs in the Dentate Gyrus. *J. Neurosci.* 33(39):15518-32.
- 15 Martín-Vázquez G, Makarova J, Makarov VA, Herreras O\*. (2013) Determining the true polarity and amplitude of synaptic currents underlying gamma oscillations of local field potentials. *PLoS ONE*, 8(9):e75499.
- 16 Martín-Vázquez et al., (2015) Diversity of LFPs activated in different target regions by a common CA3 input. *Cerebral Cortex* (in press). doi:10.1093/cercor/bhv211
- 17 Fernández-Ruiz A, Makarov VA, Herreras O\*. (2012) Sustained increase of spontaneous input and spike transfer in the CA3-CA1 pathway following long term potentiation in vivo. *Front. Neural Circuits*, 6:71.
- 18 Enríquez-Barreto L, Cuesto G, Domínguez-Iturza N, Gavilán E, Ruano D, Sandi C, Fernández-Ruiz A, Martín-Vázquez G, Herreras O, Morales M. (2013) Learning improvement after PI3K activation correlates with de novo formation of functional small spines. *Front. Mol. Neurosci.*, 6:54.

## Perfil esperado del candidato:

**Predoctoral:** licenciado/a en ciencias biomédicas, ambientales, o física, con nivel académico elevado y una motivación claramente decantada hacia la investigación experimental.

**Postdoctoral:** conocimiento en técnicas de registro cerebral en modelo animal, anestesiado o crónico. Background en neuropatologías del desarrollo, manejo de software de análisis (MATLAB, etc).

## Contacto:

Dr. Oscar Herreras  
Instituto Cajal – CSIC  
Dpt Neurociencia Funcional y de Sistemas  
Av. Dr. Arce 37, Madrid 28034, España  
[herreras@cajal.csic.es](mailto:herreras@cajal.csic.es)  
Tf 34 91 5854725



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

## EXPRESIONES DE INTERÉS PARA RECIBIR ESTUDIANTES PREDOCTORALES Y DOCTORES EN EL MARCO DEL PROGRAMA CSIC-EMHE

Estaría interesado en recibir: PhD  Doctores  Ambos

**Título de la tesis doctoral o proyecto postdoctoral: Modelos de Movilidad para Ciudades con Alta Concentración de Tráfico**

**Palabras clave: Estrés; Contaminación; Transporte público; Smart-Cities; Modelos sociales basados en agentes; Inteligencia Social**

**Instituto /Centro CSIC: Instituto de Investigación en Inteligencia Artificial**

**Departamento: Sistemas Multiagente**

**Supervisor del doctorando/Doctor: Pablo Noriega B.V.**

**Correo electrónico de contacto: pablo@iia.csic.es**

**Página Web del Laboratorio: www.iia.csic.es**

### Presentación del Laboratorio y de sus principales líneas de investigación

El IIA es un centro dedicado a la investigación en Inteligencia Artificial (IA). El Instituto actualmente cuenta con veinticinco investigadores (16 permanentes), ocho ingenieros y programadores y once estudiantes de doctorado (que están adscritos a diversas universidades en España y el extranjero). La actividad está organizada en tres departamentos: razonamiento y lógica, aprendizaje, y sistemas multiagente. El IIA tiene además una "unidad de desarrollo tecnológico" encargada de sistematizar los productos derivados de la investigación y hace labores de transferencia de tecnología. El IIA participa en numerosos proyectos nacionales y europeos y mantiene colaboración estable con más de veinte centros de excelencia en todo el mundo. Los investigadores del IIA forman parte de los comités editoriales de las principales revistas de los temas cultivados en el instituto y son también miembros de los comités directivos de las asociaciones, conferencias y congresos más importantes del área de inteligencia artificial y de las áreas de especialización del IIA.

Los temas centrales de investigación son: Sistemas de Aprendizaje, Agentes Inteligentes, Razonamiento Lógico y Búsqueda, Mercados Electrónicos, Robots Autónomos, Música con IA. Dentro del área de sistemas multiagente el grupo ha estado particularmente activo en "tecnologías del acuerdo" (ontologías, sistemas normativos, instituciones y organizaciones electrónicas, negociación, y normas sociales); en simulación basada en agentes y, en general lo que se denomina "inteligencia social" (fenómenos sociales que involucran agentes racionales que pueden ser humanos o artificiales).. Dentro del área de sistemas



### **Descripción del Proyecto propuesto:**

*(1 página, letra Arial tamaño 11: 600 palabras en total)*

#### **Modelos de Movilidad para Ciudades con Alta Concentración de Tráfico**

**Objetivo:** Desarrollo de modelos basados en sistemas de agentes inteligentes que permitan entender procesos de movilidad colectiva en grandes ciudades y los efectos en el bienestar de la población. Los modelos tienen el doble propósito de, por una parte, entender los factores que afectan el nivel de estrés de la población debidos a la contaminación y transporte en una gran ciudad; y, por otra parte, usar tales modelos para la definición de políticas urbanas de transporte y su monitoreo.

#### **Descripción**

Entre los factores que afectan la salud mental de los habitantes de grandes ciudades se encuentra el estrés ocasionado por la necesidad de recorrer grandes distancias entre su hogar y su lugar de trabajo o estudio. Dicha actividad puede realizarse de distintas maneras, entre las que se encuentran el uso de transporte público (metro, autobús, taxi) o privado (automóvil, transporte escolar). Cada persona debe evaluar los costos y el tiempo invertido de cada una de las opciones, así como su repercusión en el medio ambiente (e.g. contaminación por CO<sub>2</sub>), el cual a la larga puede ser causante del detrimento físico de su salud. Dicho análisis a su vez puede hacerse no sólo desde una perspectiva individual sino colectiva (familiar) que conlleve una optimización de costos (e.g. compartir vehículo).

La propuesta de investigación consiste en modelar a través de sistemas multiagente las diversas formas en que puede realizarse dicha actividad y las conductas sociales de los actores involucrados. Se parte del modelado complementario tanto de los agentes –ya sean individuos o grupos de agentes– como el del entorno social y normativo en el que se dan los procesos de movilidad. El fundamento teórico para la modelación del entorno social –acoplado a modelos clásicos del entorno físico y socio-económico– se basa en los sistemas normativos multiagente y los meta-modelos de coordinación social que han aparecido en los últimos años para implementar tales sistemas normativos. En lo que respecta al modelado de los agentes, se parte de las ideas de agentes socio-cognitivos en los que la actividad racional de un agente supone la consideración de aspectos sociales como pueden ser las expectativas sobre los efectos en la salud de la actividad propia y la de otros agentes, la emergencia de normas sociales, la adopción y observancia de normas e incentivos.

Se pretende que el modelo se calibre a partir de datos reales de movilidad utilizando información proveniente de sensores instalados en la ciudad y en los dispositivos móviles del usuario y que permitan dar seguimiento a la ejecución de la actividad. Tal observación de la actividad aunada a modelos agregados de contaminación y coste se utilizaría para entrenar un modelo ecuacional que permita comparar el comportamiento agregado del tráfico con el comportamiento emergente de la actividad resultante del modelo multiagente.

El propósito ulterior del proyecto es desarrollar una tecnología que provea información al usuario relevante para su salud que le permita ajustar el desarrollo de la actividad, e idealmente, hacer recomendaciones sobre planes alternativos y tomando en cuenta la información actual del ambiente (ej. tomar una ruta alterna si hay un congestionamiento en la ruta actual).

**CONTRIBUCIÓN TEORICA:** desarrollo de arquitecturas socio-cognitivas; simulación de fenómenos sociales con emergencia de segundo grado; metodología para el diseño y seguimiento de políticas.



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

**CONTRIBUCIÓN PRACTICA:** Herramienta para modelar e implementar sistemas para Smart Cities asistidos por agentes inteligentes. Tecnología para medir el impacto en salud de la movilidad urbana y el coste/beneficio de medidas públicas como normas dispositivos de monitorización e incentivos

### **Referencias:**

- [Andrighetto 2013] Giulia Andrighetto; Guido Governatore; Pablo Noriega; Leendert van der Torre "Normative Multi-Agent Systems", Dagstuhl Follow-Ups, no. 4, 2013.
- [Castelfranchi, 2013] Cristiano Castelfranchi (2013). Minds as social institutions, Phenomenology and the Cognitive Sciences, Published online: DOI 10.1007/s11097-013-9324-0
- [Ceballos 2015] Hector Ceballos, Victor Flores-Solorio, and Juan Pablo García-Vázquez. A probabilistic BPMN normal form to model and advise Human Activities. 3rd International Workshop Engineering Multiagent Systems (EMAS 2015). pp 10-36. May 2015.
- [d'Inverno, 2012] Mark d'Inverno, Michael Luck, P. Noriega, J.A. Rodriguez-Aguilar and Carles Sierra (2012). Communicating Open Systems. Artificial Intelligence 186 (0); 38-94.
- [Noriega, 2013]. Pablo Noriega; Amit K. Chopra; Nicoletta Fornara; Henrique Lopes Cardoso; Munindar P. Singh "Regulated MAS: Social Perspective", Normative Multi-Agent Systems. Dagstuhl Follow-Ups, no. 4: Schloss Dagstuhl--Leibniz-Zentrum fuer Informatik, pp. 93--133, 2013.
- [Osman, 2011] Nardine Osman, Jordi Sabater-Mir, and Carles Sierra. Simulating research behaviour. In Daniel Villatoro, Jordi Sabater-Mir, and Jaime Simao Sichman, editors, Multi-Agent-Based Simulation XII , volume 7124 of Lecture Notes in Computer Science , pages 15{30. Springer, 2011. International Workshop, MABS 2011, Taipei, Taiwan, May 2-6, 2011, Revised Selected Papers.
- [Ossowski, 2013] Sascha Ossowski (Editor). Agreement Technologies. Springer 2013
- [Sun, 2005] Sun, R. (2005). The CLARION Cognitive Architecture: Extending Cognitive Modeling to Social Simulation, pages 79–100. Cambridge University Press.
- [Villatoro, 2012] Villatoro, D. (2012). Social norms for self-policing multi- agent systems and virtual societies. Number 48 in Monografies de l'institut d'investigació en intel.ligència artificial. IIIA-CSIC

### **Perfil esperado del candidato:**

**Doctorando:** Licenciatura en informática, matemáticas, economía o equivalente. Experiencia en programación.

**Postdoc:** Experiencia en inteligencia artificial, sistemas multiagente, simulación.

### **Contacto:**

Pablo Noriega. IIIA-CSIC. Campus UAB-Bellaterra; 08193 Barcelona. Tel 93 580 9570



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

## EXPRESIONES DE INTERÉS PARA RECIBIR ESTUDIANTES PREDOCTORALES Y DOCTORES EN EL MARCO DEL PROGRAMA CSIC-EMHE

Estaría interesado en recibir: PhD  Doctores  Ambos

**Título de la tesis doctoral o proyecto postdoctoral:**

Estudio de los efectos de la deficiencia de hierro sobre las células eucariotas.

**Palabras clave:** deficiencia de hierro, levadura, humanos, síntesis de ADN

**Instituto /Centro CSIC:** Instituto de Agroquímica y Tecnología de Alimentos (IATA)

**Departamento:** Biotecnología de Alimentos

**Supervisor del doctorando/Doctor:** Sergi Puig Todolí

**Correo electrónico de contacto:** spuig@iata.csic.es

**Página Web del Laboratorio:** [www.iata.csic.es/spuig](http://www.iata.csic.es/spuig) y [www.iata.csic.es/sergipuigtodoli](http://www.iata.csic.es/sergipuigtodoli)

### Presentación del Laboratorio y de sus principales líneas de investigación

El laboratorio de Homeostasis de Hierro, situado en el IATA (CSIC) está dirigido por el Dr. Sergi Puig (Científico Titular) y la Dra. María T. Martínez-Pastor (Profesora de la Universitat de València). Forman parte del grupo de investigación dos estudiantes predoctorales, una postdoc (a partir de Marzo) y una técnico de laboratorio. El principal interés del grupo consiste en descifrar los mecanismos que regulan la respuesta a la deficiencia de hierro en los organismos eucariotas y, de esta forma, (i) descifrar los múltiples efectos que la falta de hierro produce a nivel molecular sobre la salud, y (ii) desarrollar estrategias que ayuden a prevenir y paliar los efectos nocivos de esta deficiencia nutricional sobre la salud de las plantas, los animales y las personas.

En la actualidad se desarrollan en el grupo las siguientes líneas de investigación:

(1) Caracterización de los mecanismos que regulan la respuesta a la deficiencia de hierro mediante la utilización de la levadura *Saccharomyces cerevisiae* como organismo eucariota modelo. Se presta especial atención a la proteína reguladora Cth2, que promueve un cambio metabólico global que permite la utilización óptima del hierro en las células y, por tanto, la adaptación a la deficiencia de hierro (Puig et al., 2005; Puig et al., 2008).

(2) En colaboración con el grupo del Dr. Hossein Ardehali (Northwestern University, USA), estudiamos los mecanismos que utiliza la proteína homóloga a Cth2 en humanos (denominada TTP) para promover la supervivencia de las células en condiciones de deficiencia de hierro (Bayeva et al., 2012).



(3) Estudiamos la regulación de la síntesis del ADN en función de la disponibilidad de hierro, mediante la caracterización de los mecanismos que regulan la enzima ribonucleótido reductasa o RNR (dependiente de hierro), sin perder de vista el papel de las ADN polimerasas (también dependientes de hierro) (Sanvisens et al., 2011; Premio Fisher otorgado por la SEBBM al mejor artículo del año).

(4) Estudiamos cepas de *Saccharomyces cerevisiae* aisladas de distintas fuentes, ambientes y entornos geográficos para caracterizar la biodiversidad de las respuestas a alteraciones en la biodisponibilidad de hierro, y de esta forma obtener levaduras enriquecidas en hierro que puedan utilizarse como suplemento nutricional o para la producción de alimentos ricos en hierro.

(5) Utilizamos la proteína Cth2 para el estudio de los mecanismos de regulación post-transcripcional que controlan la expresión génica en los organismos eucariotas (Pedro-Segura et al., 2008; Vergara et al., 2008; Martínez-Pastor et al., 2013).

#### **Descripción del Proyecto propuesto:**

*(1 página, letra Arial tamaño 11: 600 palabras en total)*

El hierro es un nutriente esencial para los seres vivos debido a que participa como cofactor redox en un gran número de procesos metabólicos. El hierro es esencial para la síntesis de las principales macromoléculas que componen la célula (ADN, proteínas y lípidos), así como para la generación de energía. Además, el hierro es clave para muchos procesos que afectan al medioambiente y la salud. Por ejemplo, en plantas el hierro es imprescindible para la fotosíntesis, en bacterias para la fijación de nitrógeno y en animales para el transporte de oxígeno. A pesar de ser uno de los elementos más abundantes en la corteza terrestre, la disponibilidad del hierro para los seres vivos está altamente restringida debido a que se encuentra en su estado oxidado, altamente insoluble a pH fisiológico.

En humanos, su baja biodisponibilidad provoca deficiencia de hierro, defecto nutricional más extendido y común en el mundo, y única deficiencia nutricional significativamente frecuente en países desarrollados. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que la anemia por deficiencia de hierro (IDA) afecta a más del 25% de la población mundial, siendo los grupos más vulnerables los niños y las mujeres embarazadas o en edad fértil (OMS Report 2002; Zimmermann y Hurrell, 2007). Las consecuencias de la IDA son diversas y afectan al rendimiento (provoca cansancio), desarrollo mental y puede causar la muerte principalmente durante el parto. La suplementación de la dieta con sales de hierro suele ocasionar molestias gastrointestinales, por lo que la utilización de levaduras de uso alimentario enriquecidas en hierro se considera una opción más aceptable (Gaensly et al., 2011).

En agricultura, los suelos calcáreos (alcalinos) provocan la aparición de clorosis férrica que disminuye la productividad y calidad nutricional de las cosechas. Meta-análisis recientes indican que los elevados niveles de CO<sub>2</sub> debidos al cambio climático y la utilización de abonado ternario con macronutrientes aumenta la producción agrícola, pero exacerba la deficiencia de hierro (Myers et al., 2014; Loladze, 2014).



En este proyecto de investigación pretendemos utilizar la levadura *S. cerevisiae* para caracterizar los mecanismos moleculares que regulan la respuesta de los organismos eucariotas a la deficiencia de hierro y de esta forma diseñar estrategias para paliar los efectos de la deficiencia de hierro en la salud.

(1) Estudiaremos los mecanismos moleculares que la proteína Cth2 utiliza para coordinar una respuesta óptima de la célula a la deficiencia de hierro. Para ello realizaremos varias aproximaciones experimentales:

- 1a) Determinaremos las proteínas que interactúan con Cth2 mediante su inmunoprecipitación y análisis por espectrometría de masas.
- 1b) Determinaremos los niveles de expresión de proteínas en condiciones de deficiencia de hierro para una cepa silvestre y una cepa sin *CTH2* mediante i-TRAQ (Casado-Vela et al., 2010).
- 1c) Estudiaremos los mecanismos que regulan el incremento en la expresión de las subunidades catalíticas de la enzima RNR, denominadas Rnr1 y Rnr3, en respuesta a la deficiencia de hierro (Sanvisens et al., 2014).
- 1d) Expresaremos la proteína humana TTP en *S. cerevisiae* mediante un promotor de expresión constitutiva y un promotor inducido en deficiencia de hierro, y estudiaremos el efecto de TTP sobre los niveles de mRNA.

(2) Estudiaremos las características de cepas de *S. cerevisiae* que hemos identificado como resistentes a exceso de hierro con una capacidad reducida de adquisición de hierro frente a levaduras sensibles al exceso de hierro con un incremento en su capacidad de adquisición. Para ello analizaremos el genoma y el patrón de expresión génica de estas cepas con el objetivo de averiguar las características que les permiten incrementar la adquisición y la tolerancia a niveles elevados de hierro. Estas levaduras podrían utilizarse por sus elevados niveles de hierro.

### Referencias:

Bayeva M, Khechaduri A, **Puig S**, Chang HC, Patial S, Blackshear PJ, Ardehali H. mTOR regulates cellular iron homeostasis through tristetraproline. **Cell Metab.** 2012. 16(5):645-657.

Casado-Vela J, Martínez-Esteso MJ, Rodríguez E, Borrás E, Elortza F, Bru-Martínez R. iTRAQ-based quantitative analysis of protein mixtures with large fold change and dynamic range. **Proteomics.** 2010. 10(2):343-347.

Gaensly F, G. W, Brand D, Bonfim TM. Iron enriched *Saccharomyces cerevisiae* maintains its fermentative power and bakery properties. **Ciencia e Tecnología de Alimentos** 2011. 31: 980-983.

Loladze I. Hidden shift of the ionome of plants exposed to elevated CO<sub>2</sub> depletes minerals at the base of human nutrition. **Elife.** 2014. 3:e02245.



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

Martínez-Pastor MT, de Llanos R, Romero AM, **Puig S**. Post-transcriptional regulation of iron homeostasis in *Saccharomyces cerevisiae*. **Int J Mol Sci**. 2013. 14(8):15785-15809

Myers SS, Zanobetti A, Kloog I, Huybers P, Leakey AD, Bloom AJ, Carlisle E, Dieterich LH, Fitzgerald G, Hasegawa T, Holbrook NM, Nelson RL, Ottman MJ, Raboy V, Sakai H, Sartor KA, Schwartz J, Seneweera S, Tausz M, Usui Y. Increasing CO<sub>2</sub> threatens human nutrition. **Nature**. 2014. 510(7503):139-142

Pedro-Segura E, Vergara SV, Rodríguez-Navarro S, Parker R, Thiele DJ, **Puig S**. The Cth2 ARE-binding protein recruits the Dhh1 helicase to promote the decay of succinate dehydrogenase SDH4 mRNA in response to iron deficiency. **J Biol Chem**. 2008. 283(42):28527-35

**Puig S**, Askeland E, Thiele DJ. Coordinated remodeling of cellular metabolism during iron deficiency through targeted mRNA degradation. **Cell** 2005. 120: 99-110.

**Puig S**, Vergara SV, Thiele DJ. Cooperation of two mRNA-binding proteins drives metabolic adaptation to iron deficiency. **Cell Metab**. 2008. 7(6):555-564

Sanvisens N, Bañó MC, Huang M, **Puig S**. Regulation of ribonucleotide reductase in response to iron deficiency. **Mol Cell**. 2011. 44(5):759-69

Sanvisens N, Romero AM, An X, Zhang C, de Llanos R, Martínez-Pastor MT, Bano MC, Huang M, **Puig S**. Yeast Dun1 kinase regulates ribonucleotide reductase inhibitor Sml1 in response to iron deficiency. **Mol Cell Biol** 2014. 34: 3259-3271.

Vergara SV, **Puig S**, Thiele DJ. Early recruitment of AU-rich element-containing mRNAs determines their cytosolic fate during iron deficiency. **Mol Cell Biol**. 2011. 31(3):417-412

Zimmermann MB, Hurrell RF. Nutritional iron deficiency. **Lancet**. 2007. 370(9586):511-520.

#### **Perfil esperado del candidato:**

Estudiante predoctoral o postdoctoral en las áreas de la Biología, Biotecnología, Bioquímica, Genética o Biología Molecular.

#### **Contacto:**

*Sergi Puig Todolí*  
*Ave. Agustín Escardino 7*  
*Paterna, 46980 (Valencia)*  
*Tel. 96 390 0022*



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

## EXPRESIONES DE INTERÉS PARA RECIBIR ESTUDIANTES PREDOCTORALES Y DOCTORES EN EL MARCO DEL PROGRAMA CSIC-EMHE

Estaría interesado en recibir: PhD  Doctores  Ambos

**Título de la tesis doctoral o proyecto postdoctoral: Actividad de polifenoles de vino liofilizado porcedente de excedentes: efecto sobre microbiota e influencia en inflamación y enfermedad cardiovascular.**

**Palabras clave: polifenoles, subproductos vinificación, microbiota, inflamación, salud cardiovascular**

**Instituto /Centro CSIC: ICTAN**

**Departamento: Metabolismo y Nutrición**

**Supervisor del doctorando/Doctor: Sonia de Pascual-Teresa Fernández**

**Correo electrónico de contacto: s.depascualteresa@csic.es**

**Página Web del Laboratorio: <http://www.ictan.csic.es/investigacion/grupos-de-investigacion/polifenoles-y-salud-polyhealth/>**

### **Presentación del Laboratorio y de sus principales líneas de investigación**

El grupo de polifenoles y salud del ICTAN tiene como objetivo el estudio de las propiedades beneficiosas para la salud de los polifenoles de la dieta. Para ello nos centramos en el estudio de biodisponibilidad y metabolismo de polifenoles, actividad antioxidante, inflamación y sistema cardiovascular. Así mismo nos centramos en la búsqueda de nuevas fuentes de polifenoles, ya sea mediante el uso de frutos cuya comercialización no está aún extendida en España o Europa, o bien a partir de subproductos de la industria alimentaria, con el fin de servir como base en el diseño de nuevos alimentos ricos en este tipo de compuestos.

Las líneas principales de investigación son:

Actividad de polifenoles sobre marcadores de inflamación y enfermedad cardiovascular.

Interacciones entre polifenoles y otros compuestos bioactivos de la dieta y microbiota.

El grupo tiene amplia experiencia en el trabajo con polifenoles, tanto desde el punto de vista analítico como en ensayos en cultivos celulares e intervenciones en humanos.



**Descripción del Proyecto propuesto:**

*(1 página, letra Arial tamaño 11: 600 palabras en total)*

La incorporación de productos derivados de los subproductos o excedentes de la industria agroalimentaria como ingredientes saludables en nuevos alimentos resulta una estrategia altamente explotable tanto desde el punto de vista del bienestar de la población como desde el punto de vista económico<sup>1&2</sup>. Los polifenoles del vino, en este sentido, han demostrado un elevado potencial saludable a varios niveles pero sobre todo a nivel inflamatorio con todas las implicaciones que este proceso tiene en diversas patologías, incluidas las gastrointestinales y las cardiovasculares<sup>3</sup>. El proyecto propuesto tendría como objeto principal la caracterización de un extracto de vino obtenido a partir de excedentes de la industria vitivinícola liofilizados y su inclusión como ingrediente en una bebida que sería utilizada en un estudio de intervención en voluntarios con un estado inflamatorio y de su microbiota relativamente alterado dentro de la salubridad, y en concreto por la incorporación de un factor de estrés (trabajadores por turnos o estudiantes en periodo de exámenes). De esta forma se podrá establecer el efecto beneficioso para la salud de la inclusión de este tipo de producto como parte de la dieta, a través de su efecto sobre marcadores de inflamación, cardiovasculares y posibles cambios a nivel de microbiota.

Es generalmente aceptado que la investigación in vitro relativa a los compuestos bioactivos de los alimentos puede llevar a conclusiones equivocadas o no extrapolables, básicamente por dos razones fundamentales, una las limitaciones inherentes a este tipo de ensayos, que aíslan, por así decirlo, un determinado proceso enzimático o bioquímico del "todo" fisiológico, y otra fundamental, en este tipo de compuestos, que es la formación de metabolitos, últimos responsables de esa actividad biológica deseable y que en muchos casos han sido ignorados en este tipo de estudios<sup>4</sup>.

Por otra parte a la hora de diseñar un nuevo producto, en este caso una bebida, resulta fundamental optimizar las condiciones y la forma en la que será incluido el principio activo en dicho producto. Por otro lado hay que considerar los distintos factores que van a afectar la aceptabilidad del producto por parte del potencial consumidor. Aun más cuando el producto tenga una población diana concreta, por ejemplo por tratarse de estudiantes en periodo de exámenes o profesionales que por las características de su profesión deben realizar turnos.<sup>5,6&7</sup>

Es importante tener en cuenta que se ha demostrado que distintos estreses, como patologías como la celiaquía, obesidad, etc pueden influir en la distribución o el equilibrio entre poblaciones bacterianas presentes en la microbiota intestinal humana. En este sentido algunos autores han demostrado que existe, además, una clara influencia del estado de salud sobre la composición de la microbiota intestinal y una clara influencia de la dieta sobre dicha microbiota.<sup>8</sup> En este sentido nuestra hipótesis se basa en estudios que han demostrado un efecto sobre marcadores de inflamación por disrupción del ciclo sueño-vigilia que podría estar mediado por cambios en la microbiota<sup>9</sup>, y que en última instancia afectarían al metabolismo bacteriano y a los metabolitos finales susceptible de ser absorbidos y por tanto de ejercer su acción en los tejidos diana.

El presente proyecto permitirá la formación del candidato seleccionado tanto en técnicas de análisis químico como HPLC-MS para la determinación de metabolitos secundarios de los polifenoles del vino, como GC para detectar los cambios en ácidos grasos de cadena corta (SCFA) relacionados con cambios en la microbiota. Por otro lado permitirá su participación en ensayos en humanos, la determinación de diversos parámetros bioquímicos y el uso de software de análisis estadístico aplicado a los resultados obtenidos. Los resultados obtenidos permitirán el diseño de una bebida basada en vino liofilizado y su caracterización tanto química como desde el punto de vista de su potencial efecto saludable en una población concreta.



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

## Referencias:

1. Trail, W.B. & Pitts, E. Competitiveness in the food industry. 1998. Blackie Academic & Professional, London, UK.
2. Gonzalez-Paramas, A.; Esteban-Ruano, S.; Santos-Buelga, C.; de Pascual-Teresa, S.; Rivas-Gonzalo, J.C. Flavanol content and antioxidant activity in winery by-products. *J. Agric. Food Chem.* 52(2), 234-238 (2004).
3. de Pascual-Teresa, S.; Moreno, D.A.; Garcia-Viguera, C. Flavanols and Anthocyanins in Cardiovascular Health: A Review of Current Evidence. *Int. J. Mol. Sci.*, 11(4), 1679-1703 (2010).
4. Somoza V, Molyneux RJ, Chen ZY, Tomás-Barberán F, Hofmann T. Guidelines for Research on Bioactive Constituents - A Journal of Agricultural and Food Chemistry Perspective. *J Agric Food Chem.* 2015 ;63(37):8103-5.
5. Rocha Parra, D., Galmarini, M., Chirife, J., & Zamora, M.C. 2015a. Influence of Information, Gender and Emotional Status for Detecting Small Differences in the Acceptance of a New Healthy Beverage. *Food Research International* (In press).
6. Rocha Parra, D., Garcia Burgos, D., Munsch, S., Chirife, J., & Zamora, M.C., 2015b. The Dynamic Acceptance and Different Emotions Evoked Between Genders by a New Healthy Powdered Wine Beverage. 11th Pangborn Sensory Science Symposium, Gothenburg, Sweden, 23-27 August
7. Sánchez, V., Baeza, R., Galmarini, M.V., Zamora, M.C., & Chirife, J. 2013. Freeze-drying encapsulation of red wine polyphenols in an amorphous matrix of maltodextrin. *Food and Bioprocess Technology*, 6(5), 1350-1354.
8. Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S, Power SE, O'Connor EM, Cusack S, Harris HM, Coakley M, Lakshminarayanan B, O'Sullivan O, Fitzgerald GF, Deane J, O'Connor M, Harnedy N, O'Connor K, O'Mahony D, van Sinderen D, Wallace M, Brennan L, Stanton C, Marchesi JR, Fitzgerald AP, Shanahan F, Hill C, Ross RP, O'Toole PW. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature.* 2012, 488(7410):178-84.
9. Wright KP Jr, Drake AL, Frey DJ, Fleshner M, Desouza CA, Gronfier C, Czeisler CA. Influence of sleep deprivation and circadian misalignment on cortisol, inflammatory markers, and cytokine balance. *Brain Behav Immun.* 2015;47:24-34.

## Perfil esperado del candidato:

Estudiante realizando su tesis doctoral, preferiblemente con formación de ingeniero agroindustrial y/o master en ciencia de alimentos e higiene. Conocimientos de química, higiene y salud pública y disponibilidad para realizar estancias de al menos 6 meses en el laboratorio ICTAN-CSIC.

## Contacto:

Sonia de Pascual-Teresa  
Departamento de Metabolismo y Nutrición  
ICTAN-CSIC  
[s.depascualteresa@csic.es](mailto:s.depascualteresa@csic.es)  
+34915492300 ext 231309



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

## EXPRESIONES DE INTERÉS PARA RECIBIR ESTUDIANTES PREDOCTORALES Y DOCTORES EN EL MARCO DEL PROGRAMA CSIC-EMHE

Estaría interesado en recibir: PhD  Doctores  Ambos

**Título de la tesis doctoral o proyecto postdoctoral:** *Identificación de factores ambientales (xenobióticos) y microbianos con capacidad de alterar el estado inflamatorio de macrófagos humanos a través de su interacción con el factor de transcripción AhR.*

**Palabras clave:** Xenobióticos; Probióticos; Inflamación; Macrófagos; Respuesta inmunitaria

**Instituto /Centro CSIC:** Centro de Investigaciones Biológicas

**Departamento:** Microbiología Molecular y Biología de la Infección

**Supervisor del doctorando/Doctor:** Dr. Angel L. Corbí López

**Correo electrónico de contacto:** acorbi@cib.csic.es

**Página Web del Laboratorio:** <http://www.cib.csic.es/es/grupo.php?idgrupo=23>

### Presentación del Laboratorio y de sus principales líneas de investigación

El grupo de "Biología de las células mieloides" del Centro de Investigaciones Biológicas centra su actividad en el estudio de las bases moleculares y celulares de la inflamación, y especialmente en el papel esencial que los macrófagos tienen en la prevención y el desarrollo de patologías de origen inflamatorio y de relevancia clínica y social (obesidad, artritis reumatoide, cáncer, depresión). Para responder preguntas relevantes en estas patologías, el grupo utiliza muestras biológicas humanas, y tanto aproximaciones experimentales *in vitro* como modelos animales de enfermedad (*in vivo*).

**Macrófagos como célula clave en el proceso inflamatorio.** Los macrófagos exhiben una gran plasticidad funcional y adquieren funciones pro-inflamatorias o anti-inflamatorias dependiendo del microambiente tisular. En respuesta a estímulos bacterianos (e.g., LPS) los macrófagos adquieren actividades pro-inflamatorias, bactericidas y tumoricidas. Por contra, otra serie de factores promueven la adquisición de actividades pro-tumorales, de reparación tisular y anti-inflamatorias. El mejor ejemplo de la relevancia fisiopatológica del balance entre ambos estados de polarización es la inflamación. Los macrófagos pro-inflamatorios (M1) predominan en las etapas iniciales de una respuesta inflamatoria, mientras que los macrófagos anti-inflamatorios (M2) promueven su resolución. La ocurrencia secuencial de ambos tipos de macrófagos es precisa para el inicio y la terminación de las respuestas inflamatorias, y para la reparación del tejido después de una lesión. La desregulación del equilibrio entre macrófagos pro- y anti-inflamatorios en un determinado tejido desencadena patologías inflamatorias crónicas y trastornos metabólicos tan relevantes como la artritis reumatoide, la fibrosis, la obesidad e incluso la depresión. La importancia de una apropiada regulación de la polarización de macrófagos viene ejemplificada por el hecho de que los tumores que progresan fuerzan su desregulación para así escapar de la inmunovigilancia y promover su diseminación.



En consecuencia, la determinación de los mecanismos que subyacen a las diferencias entre los estados de polarización de macrófagos es del máximo interés científico y clínico, por cuanto permitirá la identificación de moléculas que sirvan como "predictores" de las funciones efectoras de macrófagos en un determinado tejido o circunstancia, y posibilitará el desarrollo de estrategias terapéuticas para modular dicha funciones en condiciones homeostáticas o patológicas.

En los últimos años el grupo de "Biología de las células mieloides" ha llevado a cabo la determinación de las firmas genómicas de macrófagos humanos con propiedades pro-inflamatorias o anti-inflamatorias (generados *in vitro* o aislados *ex vivo* de pacientes con cáncer o artritis reumatoide), e identificado genes y proteínas que son de utilidad como biomarcadores diagnósticos (CCR2, INHBA, MMP12, EGLN3, HTR2B, CD209, FOLR2, HO1). Además, el grupo ha identificado factores/fármacos (activina A, CCL2, serotonina, Inmunoglobulinas intravenosas) con capacidad de alterar el estado inflamatorio de macrófagos humanos y, por tanto, potencialmente útiles en el desarrollo de estrategias terapéuticas anti-inflamatorias (en obesidad o artritis) o anti-tumorales. En este sentido, el grupo ha demostrado recientemente que el tratamiento con Inmunoglobulinas intravenosas (IVIg) inhibe el crecimiento y la diseminación tumoral en modelos animales de cáncer, y que dicha inhibición se asocia a alteraciones en el estado de activación de macrófagos intratumorales. Por otra parte, el grupo ha determinado recientemente el transcriptoma dependiente de serotonina en macrófagos humanos, identificando genes específicamente regulados por serotonina y que justifican su carácter anti-inflamatorio y pro-fibrótico/reparador. Los artículos derivados de estos estudios se indican en el apartado correspondiente (*Referencias 1-10*).

Partiendo de estos hallazgos, nuestro estudios tienen por objeto la identificación de los mecanismos de señalización y transcripción que controlan el estado inflamatorio de macrófagos humanos, y cuya modulación posibilitará el desarrollo de estrategias terapéuticas frente a patologías de base inflamatoria. Para tal fin, las líneas actuales de trabajo (financiadas por los proyectos SAF2014-52423-R de MINECO, S2010/BMD-2350 de la Comunidad de Madrid, y RD12/0009 del ISCIII) abordan los siguientes objetivos:

- 1.- La disección molecular de la contribución de serotonina, y sus receptores HTR2B y HTR7, a la activación de macrófagos humanos *in vitro* e *in vivo*.**
- 2.- La determinación del papel de los receptores de serotonina HTR2B y HTR7 en el desarrollo de modelos animales de sepsis, cáncer, ictus, artritis reumatoide y fibrosis, y la posterior evaluación del papel de ambos receptores en patología humana.**
- 3.- La determinación del papel del factor de transcripción AhR en los efectos anti-inflamatorios de la serotonina *in vitro* e *in vivo*, y su posible utilización en la prevención de respuestas inflamatorias patológicas causadas por alteraciones de la polarización de macrófagos (artritis reumatoide, obesidad).**
- 4.- La identificación de nuevos agentes (fármacos, componentes nutricionales, bacterias) con capacidad de alterar el estado inflamatorio de macrófagos *in vitro* e *in vivo* mediante el empleo de sistemas de "screening" ("microfluidic gene cards" y qRT-PCR) basados en los genes específicos de macrófagos pro- y anti-inflamatorios previamente identificados en el laboratorio.**



### **Descripción del Proyecto propuesto:**

(1 página, letra Arial tamaño 11: 600 palabras en total)

#### **Antecedentes:**

1.- Los macrófagos exhiben una gran plasticidad funcional y adquieren funciones pro-inflamatorias o anti-inflamatorias dependiendo del microambiente tisular. El control del estado de activación de los macrófagos residentes en un tejido es crítico para el mantenimiento de la homeostasis tisular, y su alteración o desequilibrio resulta en la aparición de inflamación crónica (e.g., artritis reumatoide, obesidad, depresión), la promoción de crecimiento tumoral o la aparición de fibrosis. El estado de activación de los macrófagos puede ser modulado tanto *in vitro* como *in vivo*. De hecho, los tumores que progresan son capaces de modificar el estado de polarización de los macrófagos intra-tumorales, reconvirtiéndolos en macrófagos con propiedades pro-tumorales y pro-angiogénicas (que favorecen la diseminación y metástasis tumoral).

2.- Nuestro grupo ha determinado el perfil de expresión génica de macrófagos humanos con propiedades pro-inflamatorias o anti-inflamatorias (generados *in vitro* u obtenidos *ex vivo* de pacientes de cáncer o artritis reumatoide), e identificado genes expresados de forma exclusiva por cada uno de ellos, y que tienen utilidad como biomarcadores en patologías como artritis y cáncer (*Referencia 2*). El análisis bioinformático de dichos resultados ha revelado la expresión preferencial de genes dependientes del factor de transcripción AhR en los macrófagos anti-inflamatorios.

3.- Mediante un sistema de "screening" basado en qRT-PCR, nuestro grupo ha identificado factores que son capaces de alterar el estado de activación de macrófagos, convirtiendo macrófagos pro-inflamatorios en anti-inflamatorios (CCL2, serotonina) o viceversa (activina A, IVIg) (*Referencias 1-4*). De hecho, el grupo ha demostrado que el tratamiento con IVIg modifica el estado de activación de macrófagos intratumorales e inhibe el crecimiento y la diseminación tumoral en modelos de cáncer.

4.- Nuestro grupo ha determinado el transcriptoma dependiente de serotonina en macrófagos humanos, e identificado los genes específicamente regulados por serotonina y que justifican su carácter anti-inflamatorio y pro-fibrótico/reparador (*Referencia 6*). Los análisis bioinformáticos de los genes regulados por serotonina indican la participación del factor de transcripción AhR (Aryl Hydrocarbon Receptor) en el proceso, lo que sugiere la implicación de AhR en la actividad anti-inflamatoria de serotonina.

5.- AhR reconoce específicamente sustancias exógenas ("xenobióticos") como dioxinas e hidrocarburos aromáticos policíclicos que son contaminantes medioambientales y carcinógenos. Implicado en procesos de detoxificación celular, AhR también regula numerosas funciones celulares como la proliferación y la diferenciación de numerosos tipos celulares. Muy recientemente AhR se ha identificado como un receptor de factores de virulencia bacteriana por su capacidad de interactuar con pigmentos bacterianos, y su ausencia aumenta la susceptibilidad a infecciones por *Mycobacterium tuberculosis*. El papel de AhR en la polarización de macrófagos humanos no ha sido aclarada aún, si bien nuestro grupo ha demostrado que la activación de macrófagos modifica la actividad de AhR (*Referencia 5*).

6.- Ciertas bacterias (e.g., probióticos) exhiben la capacidad de modular el estado de polarización de macrófagos, modular sus actividades pro-inflamatorias y potenciar sus actividades reparatoras/reguladoras, pero sus efectos transcripcionales en macrófagos se desconocen.

#### **Objetivos:**

1.- Identificación de los genes regulados por AhR en macrófagos anti-inflamatorios humanos y de ratón.

2.- Determinación de la implicación de AhR en la acción anti-inflamatoria de serotonina en macrófagos humanos y de ratón, mediante el empleo de sistemas experimentales *in vitro* y modelos animales de enfermedades inflamatorias (sepsis, ictus, cáncer) en ratones AhR<sup>-/-</sup> (disponibles en el laboratorio).

3.- Determinación del papel transcriptómico y funcional de AhR en la acción anti-inflamatoria de bacterias probióticas en macrófagos humanos.



## Referencias:

### Publicaciones originales más relevantes del grupo en los últimos 6 años (se indican con asterisco (\*) las más relacionadas con el proyecto propuesto) :

- 1.- Izquierdo E, Cuevas VD, Fernández-Arroyo S, Riera-Borrull M, Orta-Zavalza E, Joven J, Rial E, Corbí AL\*, Escrivese MM\* (*co-senior authors*). Reshaping of Human Macrophage Polarization through Modulation of Glucose Catabolic Pathways. **J Immunol.** 2015; 195(5):2442-51. (\*)
- 2.- Soler Palacios B, Estrada-Capetillo L, Izquierdo E, ..., González-Alvaro I, Sánchez-Mateos P, Pablos JL, Corbí AL\*, Puig-Kröger A\* (*co-senior authors*). Macrophages from the synovium of active rheumatoid arthritis exhibit an activin A-dependent pro-inflammatory profile. **J Pathol.** 2015; 235(3):515-26. (\*)
- 3.- Domínguez-Soto A, de las Casas-Engel M, ..., Toribio ML, Moro MA, Cuartero I, Castrillo A, Sancho D, Sánchez-Torres C, Bruhns P, Sánchez-Ramón S, Corbí AL. Intravenous immunoglobulin promotes antitumor responses by modulating macrophage polarization. **J Immunol.** 2014; 193(10):5181-9. (\*)
- 4.- Sierra-Filardi E, Nieto C, Domínguez-Soto A, Barroso R, Sánchez-Mateos P, Puig-Kroger A, ..., Mellado M, Corbí AL. CCL2 shapes macrophage polarization by GM-CSF and M-CSF: identification of CCL2/CCR2-dependent gene expression profile. **J Immunol.** 2014; 192(8):3858-67.
- 5.- Aguilera-Montilla N, Chamorro S, Nieto C, Sánchez-Cabo F, Dopazo A, Fernández-Salguero PM, ....., Domínguez-Soto A, Sánchez-Ramón S, Corbí AL. Aryl hydrocarbon receptor contributes to the MEK/ERK-dependent maintenance of the immature state of human dendritic cells. **Blood.** 2013; 121(15):e108-17. (\*)
- 6.- de las Casas-Engel M, Domínguez-Soto A, Sierra-Filardi E, ....., Puig-Kroger A, Samaniego R, Loza M, Corcuera MT, Gómez-Aguado F, Bustos M, Sánchez-Mateos P, Corbí AL. Serotonin skews human macrophage polarization through HTR2B and HTR7. **J Immunol.** 2013; 190(5):2301-10. (\*)
- 7.- Escrivese MM, Sierra-Filardi E, Nieto C, Samaniego R, Sánchez-Torres C, ..., Vega MA, Salas A, Sánchez-Mateos P, Corbí AL. The prolyl hydroxylase PHD3 identifies proinflammatory macrophages and its expression is regulated by activin A. **J Immunol.** 2012; 189(4):1946-54.
- 8.- Sierra-Filardi E, Puig-Kröger A, Blanco FJ, Nieto C, Bragado R, Palomero MI, Bernabéu C, Vega MA, Corbí AL. Activin A skews macrophage polarization by promoting a proinflammatory phenotype and inhibiting the acquisition of anti-inflammatory macrophage markers. **Blood.** 2011; 117(19):5092-101. (\*)
- 9.- Domínguez-Soto A, Sierra-Filardi E, Puig-Kröger A, Pérez-Maceda B, Gómez-Aguado F, Corcuera MT, Sánchez-Mateos P, Corbí AL. Dendritic cell-specific ICAM-3-grabbing nonintegrin expression on M2-polarized and tumor-associated macrophages is macrophage-CSF dependent and enhanced by tumor-derived IL-6 and IL-10. **J Immunol.** 2011; 186(4):2192-200.
- 10.- Puig-Kröger A, Sierra-Filardi E, Domínguez-Soto A, Samaniego R, Corcuera MT, Gómez-Aguado F, Ratnam M, Sánchez-Mateos P, Corbí AL. Folate receptor beta is expressed by tumor-associated macrophages and constitutes a marker for M2 anti-inflammatory/regulatory macrophages. **Cancer Res.** 2009; 69(24):9395-403.



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

### **Perfil esperado del candidato:**

El candidato debe tener una gran motivación e interés por la investigación en biomedicina, y en especial por el estudio de la participación del sistema inmunitario en patologías de relevancia clínica (cáncer, enfermedades cardiovasculares, artritis reumatoide). El candidato debe tener conocimientos básicos de bioquímica y biología molecular, y experiencia previa en el laboratorio a nivel de formación. La experiencia en modelos animales de enfermedad y técnicas de inmunología celular y molecular es recomendable pero no imprescindible. Los candidatos pueden ser licenciados en Ciencias Biológicas, Químicas, Farmacia, Medicina o cualquier otra titulación similar que incluya una importante formación en bioquímica o inmunología.

### **Contacto:**

**Prof. Dr. Angel L. Corbi**  
**Myeloid Cell Laboratory**  
**Centro de Investigaciones Biológicas, CSIC**  
**Ramiro de Maeztu, 9**  
**28040 MADRID**  
**SPAIN**  
**Phone: 34-918373112, ext. 4376**  
**acorbi@cib.csic.es**



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

## EXPRESIONES DE INTERÉS PARA RECIBIR ESTUDIANTES PREDOCTORALES Y DOCTORES EN EL MARCO DEL PROGRAMA CSIC-EMHE

Estaría interesado en recibir: PhD  Doctores  Ambos **X**

**Título de la tesis doctoral o proyecto postdoctoral: REDUCCIÓN DEL IMPACTO AMBIENTAL PRODUCIDO POR LA ELIMINACIÓN DE RESIDUOS DE LA INDUSTRIA AGROALIMENTARIA MEDIANTE SU VALORIZACIÓN PARA LA OBTENCIÓN DE INGREDIENTES ALIMENTARIOS SALUDABLES**

**Palabras clave: subproductos, residuos, hortalizas, impacto ambiental, compuestos fenólicos, ingredientes saludables, HPLC-MS-ESI-QTOF**

**Instituto /Centro CSIC: Instituto de Ciencia y Tecnología de Alimentos y Nutrición (ICTAN)**

**Departamento: Caracterización, Calidad y Seguridad (DCCS)**

**Supervisor del doctorando/Doctor: Dras. Begoña de Ancos y Concepción Sánchez-Moreno**

**Correo electrónico de contacto: [ancos@ictan.csic.es](mailto:ancos@ictan.csic.es) y [csanchezm@ictan.csic.es](mailto:csanchezm@ictan.csic.es)**

**Página Web del Laboratorio: <http://www.ictan.csic.es/ictan/>**

### **Presentación del Laboratorio y de sus principales líneas de investigación**

La solicitud la presenta el Grupo de Calidad y Funcionalidad de Alimentos Vegetales (BIOACTIVEG) constituido por sus dos responsables, las Dras. Begoña de Ancos (Investigador Científico) y Concepción Sánchez-Moreno (Científico Titular), un Técnico Superior (Beatriz Herranz), un Técnico de Laboratorio (Lucía Giménez) y un Contratado Predoctoral (Irene Fernández-Jalao).

Las principales líneas de investigación son:

- Calidad y funcionalidad de alimentos de origen vegetal y sus constituyentes
- Actividad biológica de alimentos vegetales
- Nuevos alimentos e ingredientes funcionales
- Tecnologías de procesado y conservación y compuestos bioactivos
- Obtención y aplicación de compuestos bioactivos a partir de residuos y subproductos agroalimentarios.

El ICTAN y el laboratorio del Grupo BIOACTIVEG cuentan con las instalaciones adecuadas para el desarrollo del proyecto.



- **Descripción del Proyecto propuesto:**
- *(1 página, letra Arial tamaño 11: 600 palabras en total)*

El procesado de alimentos vegetales produce millones de toneladas de residuos y subproductos que generan importantes problemas de gestión medioambiental a las empresas. En Europa se producen más de 200 millones de toneladas de residuos de la transformación de frutas y hortalizas que son responsables del 20-30% del impacto medioambiental negativo que soporta esta región (Gustavsson et al., 2011). Los métodos tradicionales de eliminación de los residuos y subproductos, como la alimentación animal, producción de biocombustibles y/o fertilizantes y la destrucción por incineración no aportan a las empresas el suficiente valor económico que aumente su competitividad, y además suele causar un impacto medioambiental negativo (Lenucci et al., 2013). Además, desde un punto de vista económico, los residuos encarecen el producto, cuyo coste es repercutido en el precio final. Por tanto, el aprovechamiento de los residuos y subproductos del procesado de frutas y hortalizas para la obtención de compuestos fitoquímicos con actividad biológica (compuestos fenólicos, carotenoides, fibra dietética, betalainas, pectinas) que pueden ser empleados como ingredientes funcionales naturales, es una solución económicamente rentable para el desarrollo y mejora de la industria de procesado de vegetales, favorece la obtención de alimentos más saludables y ayuda a preservar el medioambiente (Llorach et al., 2002,2004; Balasundram et al., 2006; Ayala-Zabala et al., 2011; O' Shea et al., 2012). Además, el marco legislativo desarrollado en España y Europa establece como prioridad el reciclado y la valorización de los residuos y subproductos frente a su eliminación. La Directiva Europea 2006/12/CEE (CE, 2006) expone la importancia de favorecer la valorización de los residuos y la utilización de los materiales valorizados con el fin de preservar los recursos naturales. En este marco la Directiva 2008/98/CE (CE, 2008) sobre residuos y subproductos establece medidas destinadas a proteger el medio ambiente y la salud humana mediante la prevención o reducción de los impactos globales del uso de los recursos y la mejora de la eficacia de dicho uso. Esta Directiva queda reflejada en España en la Ley 22/2011. Además, el presente proyecto se desarrollaría en el contexto del reto en "Seguridad y calidad alimentaria; actividad agraria productiva y sostenible, sostenibilidad, recursos naturales, investigación marina y marítima" del Plan Estatal de Investigación Científica y Técnica y de Innovación" del Ministerio de Economía y Competitividad Español.

Una fase muy importante de la valorización de los residuos/subproductos es identificar los compuestos fitoquímicos que lo componen. El proyecto propuesto tiene como objetivo la extracción, identificación y cuantificación de compuestos fenólicos en residuos y subproductos del procesado de hortalizas. Se estudiarán los residuos/subproductos agroindustriales de mayor importancia en la región de origen del candidato que serán previamente seleccionados y que serán transportados desecados en condiciones controladas. En primer lugar, se ensayarán distintos tipos de extracción no convencionales (ultrasonidos, microondas, altas presiones hidrostáticas, fluidos supercríticos, etc.) que podrían ayudar a reducir el volumen de disolvente utilizado y mejorar la extracción de compuestos fenólicos en comparación con un proceso de extracción tradicional (sólido/líquido). En una segunda fase, se procederá a la separación, identificación y cuantificación de los compuestos fenólicos presentes en los extractos obtenidos mediante un cromatógrafo de líquidos de alta eficacia (HPLC) acoplado a un detector de UV-Vis (HPLC-DAD) y a un espectrómetro masas cuadrupolo-tiempo de vuelo con fuente de ionización a presión atmosférica por electrospray (HPLC-MS-ESI-QTOF) que permitirá identificar de forma precisa la estructura química de dichos compuestos fenólicos mediante la interpretación de los datos de masas obtenidos utilizando el programa MassHunter Data Acquisition (Dorta et al., 2014).



### Referencias:

- Ayala-Zabala, J.F.; Vega-Vega, V.; Rosas-Dominguez, C.; Palafox-Carlos, H.; Villa-Rodriguez, J.A.; Wasim-Siddiqui, M.W.; Dávila-Aviña, F.E.; González-Aguilar, G.A. 2011. Agro-industrial potential of exotic fruit byproducts as a source of food additives. *Food Research International*, 44(7):1866-1874.
- Balasundram, N.; Sundram, K.; Samman, S. 2006. Phenolic compounds in plants and agri-industrial by-products: Antioxidant activity, occurrence, and potential uses. *Food Chemistry*, 99:191-203.
- CE, 2006b. Reglamento Europeo No 1924/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, relativo a las declaraciones nutricionales y de propiedades saludables de 20 de diciembre de 2006.  
<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2006:404:0009:0025:ES:PDF>
- CE, 2008. Directiva 2008/98/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 19 de noviembre de 2008, sobre los residuos y por la que se derogan determinadas Directivas. DOUE-L-2008-82319. Disponible en: <http://www.boe.es/doue/2008/312/L00003-00030.pdf>
- Dorta, E., González, M., Globo, M.G., Sánchez-Moreno, C., De Ancos, B. (2014). Screening of phenolic compounds in by-product extracts from mangoes (*Mangifera indica* L.) by HPLC-ESI-QTOF-MS and multivariate analysis for use as a food ingredient. *Food Research International*, 57, 51-60.
- Gustavsson, J.; Cederberg, C.; Sonesson, U.; Van Otterdijk, R.; Meybeck A. 2011. Global food losses and food waste. Roma: FAO.1-29.
- Lenucci, M.S.; Durante, M.; Montefusco, A.; Dalessandro, G.; Piro, G. 2013. Possible use of carbohydrates presents in tomato pomace and byproducts of the supercritical dioxide lycopene extraction process as biomass for bioethanol production. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 61(15):3683-3692.
- Llorach, R.; Espín, J.C.; Tomás-Barberán, F.A.; Ferreres, F. 2002. Artichoke (*Cynara scolymus* L.) byproducts as a potential source of health-promoting antioxidants phenolics. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 50(12):3458-3464.
- Llorach, R.; Tomás-Barberán, F.A.; Ferreres, F. 2004. Lettuce and chicory byproducts as a source of antioxidant phenolic extracts. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 52(16):5109-5116.
- O'Shea, N.; Arendt, E.K.; Gallagher, E. 2012. Dietary fibre and phytochemical characteristics of fruit and vegetable by-products and their recent applications as novel ingredients in food products. *Innovative Food Science and Emerging Technologies*, 16:1-10.

### Perfil esperado del candidato:

Doctor o Graduado en Química, Bioquímica, Farmacia, Tecnología o Ingeniería de Alimentos. Conocimientos en ciencia y tecnología de productos vegetales, análisis por cromatografía líquida de alta eficacia, valoración nutricional de alimentos vegetales.

### Contacto:

Dra. Begoña de Ancos: [ancos@ictan.csic.es](mailto:ancos@ictan.csic.es)  
Dra. Concepción Sánchez-Moreno: [csanchezm@ictan.csic.es](mailto:csanchezm@ictan.csic.es)



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

## EXPRESIONES DE INTERÉS PARA RECIBIR ESTUDIANTES PREDOCTORALES Y DOCTORES EN EL MARCO DEL PROGRAMA CSIC-EMHE

**Estaría interesado en recibir:** PhD  Doctores  Ambos

**Título de la tesis doctoral o proyecto postdoctoral:** Design, synthesis and evaluation of AT-hook mimetic drugs as antileishmanial agents

**Palabras clave:** *Leishmania*, quimioterapia antiprotozoaria, enfermedades olvidadas, síntesis de fármacos

**Instituto /Centro CSIC:** Instituto de Química Médica / CENQUIOR

**Departamento:** Química Médica II

**Supervisor del doctorando/Doctor:** Dr Christophe Dardonville

**Correo electrónico de contacto:** dardonville@iqm.csic.es

**Página Web del Laboratorio:** <http://www.iqm.csic.es/antiparasitarios.html>

### Presentación del Laboratorio y de sus principales líneas de investigación

Las enfermedades parasitarias causadas por protozoos patógenos o por helmintos afectan a más de tres mil millones de seres humanos y a un número muy elevado de animales, lo que supone un elevadísimo coste tanto en salud como económico, especialmente en los países menos desarrollados. Centrándonos en el caso de afecciones protozoarias en humanos, los tratamientos asequibles actualmente no resultan satisfactorios: compuestos poco efectivos, con efectos secundarios en ocasiones graves, aparición de frecuentes fenómenos de resistencia, etc. Estos medicamentos entran dentro de la clasificación de "medicamentos huérfanos" debido a que la población a la que van dirigidos (países del tercer mundo) no tiene recursos económicos, lo que produce falta de interés para las grandes empresas farmacéuticas.

El grupo "Antiparasitarios" del Instituto de Química Médica del CSIC centra su actividad en la búsqueda de nuevos agentes quimioterápicos activos contra parásitos protozoarios del género *Trypanosoma* (*T. brucei* y *T. cruzi*), *Plasmodio*, *Leishmania*, y *Trichomonas*.

Entre las familias de compuestos antiparasitarios prometedores estudiados en nuestro grupo están los derivados dicatiónicos (ej. bisguanidinio, bisimidazolinio, sales de fosfonio, etc.) que muestran una potente actividad tripanocida y antimalárica in vitro e in vivo. En particular, estudiamos su interacción con el ADN y otras dianas de la mitocondria del parásito como potencial dianas biológicas.

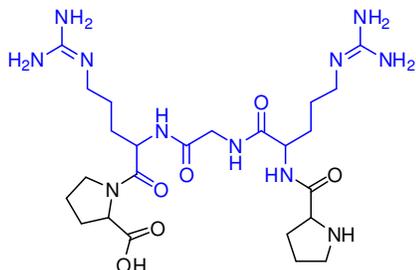


### **Descripción del Proyecto propuesto:**

**Background.** Leishmaniasis is a neglected tropical disease caused by parasites of the genus *Leishmania* which are transmitted by the bite of female phlebotomine sandflies. This disease takes different forms: from the uncomplicated cutaneous leishmaniasis (CL) to the much more severe visceral leishmaniasis (VL) that affects the reticuloendothelial system and can be lethal if untreated. It is mainly distributed in tropical and subtropical areas of Asia, Africa, and Latin America, even though Mediterranean European countries, including Spain, are also affected.

Even though therapeutic options exist for the treatment of leishmaniasis,<sup>1</sup> current therapies are not suitable due essentially to several factors: a) a low therapeutic index which means in most cases poor activities, high toxicities, and unacceptable side-effects, b) the treatments are losing efficacy due to the emergence of resistant parasites, c) difficulty of treatment compliance due to complex protocols, and last but not least, d) high prices that are unaffordable for the affected countries. Thus, the search for new leishmanicidal drugs that are cheaper, less toxic, easy to administer, not prone to drug-resistance, and of rapid onset of action, is necessary.

**Project hypothesis.** AT-rich DNA, and the proteins that bind it (AT-hook proteins) modulate chromosome structure and function in most eukaryotes. AT-hook proteins contain a motif termed the AT-hook that binds the minor groove of AT-rich DNA.<sup>2</sup> The AT-hook motif is typically a short repeat of glycine and arginine flanked by a proline at one or both ends, for example GRGRP, PRGRP, or KRGRP.<sup>3</sup> The central RGR of the AT-hook (Fig. 1, blue amino acids) inserts into the minor groove of AT-rich DNA, where there are interactions between arginine and thymidine.<sup>4</sup>



**AT-hook** sequence of the HMGA protein: PRGRP

**GR repeat** sequences of LmjF06.0720:

GR1: PGRGRGRGRGRGRGRGSGRGRG

GR2: GRGRGRGR

H: KRKRGRP

**Figure 1.** Structure of the AT-hook sequence of the HMGA protein and sequences of the GR repeats of LmjF06.0720

An AT-hook protein from *Leishmania* has been characterized (LmjF06.0720). LmjF06.0720 is expressed in both promastigote and amastigote stages, and its AT-hook domains are functionally equivalent to the AT-hook domains of HMGA1a (Fig. 1). As the GR repeats and AT-hook of LmjF06.0720 are highly conserved in all *Leishmania* species, and these AT-hook proteins are critical for the normal biology of *Leishmania*, AT-hook proteins represent a new target for antileishmanial chemotherapy.<sup>5</sup> Kelly et al used the sequence of LamAT-Y to design a peptidomimetic that inhibits replication of promastigotes and intracellular amastigotes without substantial effects on mammalian cells. This study demonstrates that compounds that displace AT-hook proteins from AT-rich DNA have therapeutic potential in *Leishmania*.

In this project, we will study this innovative leishmanicidal therapeutic strategy by the design and synthesis of small molecules (i.e. non-peptidic) that mimic the AT-hook sequence and can displace the *Leishmania* AT-hook protein from its binding site. Strong and specific AT-sites DNA minor groove binders synthesized in our group<sup>6-9</sup> will be used as templates for the design of new derivatives that can mimic the AT-hook sequence of LmjF06.0720.



### Referencias:

1. Nagle, A. S.; Khare, S.; Kumar, A. B.; Supek, F.; Buchynskyy, A.; Mathison, C. J. N.; Chennamaneni, N. K.; Pendem, N.; Buckner, F. S.; Gelb, M. H.; Molteni, V. Recent Developments in Drug Discovery for Leishmaniasis and Human African Trypanosomiasis. *Chem. Rev.* **2014**, 114, 11305-11347.
2. Reeves, R. Molecular biology of HMGA proteins: hubs of nuclear function. *Gene* **2001**, 277, 63-81.
3. Reeves, R.; Nissen, M. S. The A.T-DNA-binding domain of mammalian high mobility group I chromosomal proteins. A novel peptide motif for recognizing DNA structure. *J Biol Chem* **1990**, 265, 8573-82.
4. Fonfría-Subirós, E.; Acosta-Reyes, F.; Saperas, N.; Pous, J.; Subirana, J. A.; Campos, J. L. Crystal structure of a complex of DNA with one AT-hook of HMGA1. *PLoS ONE* **2012**, 7, e37120.
5. Kelly, B. L.; Singh, G.; Aiyar, A. Molecular and cellular characterization of an AT-hook protein from Leishmania. *PLoS One* **2011**, 6, e21412.
6. Ríos Martínez, C. H.; Lagartera, L.; Trujillo, C.; Dardonville, C. Bisimidazoline arylamides binding to the DNA minor groove: N1-hydroxylation enhances binding affinity and selectivity to AATT sites. *MedChemComm* **2015**, DOI: 10.1039/C5MD00292C
7. Acosta-Reyes, F. J.; Dardonville, C.; de Koning, H. P.; Natto, M.; Subirana, J. A.; Campos, J. L. In and out of the minor groove: interaction of an AT-rich DNA with the drug CD27. *Acta Cryst.* **2014**, D70, 1614-1621.
8. Rodríguez, F.; Rozas, I.; Kaiser, M.; Brun, R.; Nguyen, B.; Wilson, W. D.; García, R. N.; Dardonville, C. New bis(2-aminoimidazoline) and bisguanidine DNA minor groove binders with potent in vivo antitrypanosomal and antiplasmodial activity. *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 909-923.
9. Dardonville, C.; Barrett, M. P.; Brun, R.; Kaiser, M.; Tanious, F.; Wilson, W. D. DNA binding affinity of bisguanidine and bis(2-aminoimidazoline) derivatives with in vivo antitrypanosomal activity. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 3748-3752.

### Perfil esperado del candidato:

Licenciado o Doctor en CC Químicas (o Farmacia) con demostrada experiencia en síntesis orgánica.

Se valora el conocimiento de otras técnicas como:

- modelización molecular (estudios de Docking)
- técnicas biofísicas para el estudio de unión a ADN de moléculas orgánicas (UV, Dicroísmo, SPR, cristalografía, etc.)

### Contacto:

Christophe Dardonville, PhD (Científico Titular)  
Instituto de Química Médica  
Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC)  
C/ Juan de la Cierva, 3  
28006 MADRID-Spain

Tel.: +34 91 2587490 (direct) / 91 5622900 (Ext. 423).

Fax.: +34 91 564 4853



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

## EXPRESIONES DE INTERÉS PARA RECIBIR ESTUDIANTES PREDOCTORALES Y DOCTORES EN EL MARCO DEL PROGRAMA CSIC-EMHE

Estaría interesado en recibir: PhD  Doctores  Ambos

Título de la tesis doctoral o proyecto postdoctoral:

**Mecanismos de acción derivados del exposoma en esclerosis lateral amiotrófica: estudios in vitro e in vivo sobre el sistema inmunológico**

**Palabras clave: Exposoma, ELA, Esclerosis Lateral Amiotrófica, Salud pública, Estilo de vida, Intervenciones nutricionales, Toxicología ambiental**

**Instituto /Centro CSIC: CABIMER**

**Departamento: Señalización**

**Supervisor del doctorando/Doctor: Dr. David Pozo**

**Correo electrónico de contacto: David.pozo@cabimer.es**

**Página Web del Laboratorio:**

<http://www.cabimer.es/web/en/dept/cs/advanced-therapies-in-neuroprotection>

### **Presentación del Laboratorio y de sus principales líneas de investigación**

The overall thrust of Advanced Therapies in Neuroprotection and Immune Regulation (NIR) laboratory at CABIMER is governed, to a large extent, in how to best manipulate or end inadequate immune responses as an approach to cell therapy in neurodegenerative diseases with inflammatory and/or autoimmune components.

Consequently our work has focused on understanding molecular and cellular mechanisms that regulate immune homeostasis and contribute to neuronal dysfunction and death, with particular emphasis on the role of key cell populations as microglia, dendritic cells and different T regulatory cell subsets in the development of Parkinson's disease (PD), Multiple Sclerosis (MS), and Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS). The activities at NIR laboratory merge **basic disease-oriented research** on primary cell cultures and cell line cultures (mouse and human), **preclinical studies** in mouse models of human diseases (PD, MS, ALS) and **patient-driven** research in clinical studies in MS and ALS. NIR laboratory is particularly focused on sensors and transduction systems of endogenous immunomodulators (neuropeptides and specific protein complexes) for innate and adaptive immune responses in MS, PD and ALS neurodegenerative diseases.



### **Descripción del Proyecto propuesto:**

(1 página, letra Arial tamaño 11: 600 palabras en total)

The US National Institute of Environmental Health Sciences (NIEHS) defines environmental exposure quite broadly to include chemical exposures, diet, physical activity, stress, preexisting disease, and use of addictive substances. The exposome includes therefore factors from environmental toxicant exposures to genetic vulnerabilities to human behavior and lifestyle choices in relation to the contribution to a the disease process. Our interest will be focus on external exposures given their potential influence in amyotrophic lateral sclerosis (ALS).

Associations between pesticides and ALS have been described by several studies [1-3], including Australian populations [4] and the Italian region of Reggio Emilia [5]. Also, the exposure to naturally occurring neurotoxin  $\beta$ -N-methylamino-L-alanine has been related to ALS. Many laboratories have observed that  $\beta$ -N-methylamino-L-alanine, an amino acid variant and neurotoxic compound behind the high rate of occurrence of the now called ALS-(Parkinson Disease)PD complex of Guam (lytico-bodig disease), an island belonging to Micronesia in the western Pacific Ocean. Interesting, the neurotoxin  $\beta$ -N-methylamino-L-alanine can also be produced by the phylum cyanobacteria, and given its ubiquity it raises the question of their potential involvement in ALS in extended geographical areas. A recent geolocalisation-based study indicates that paper and cardboard manufacturing industry are significantly associated to ALS risk. This study also suggests an association to water treatment plants [6] which is an interesting fact as the environment created by this activity favors cyanobacteria growth. A different take on this issue is that cyanobacteria and the paper industry have in common the production of formaldehyde, a common carcinogen that has been suggested as the link between  $\beta$ -Methylamino-L-alanine (BMAA), cancer and neurodegenerative disease through miRNA alterations [7].

Our proposal will explore the unknown effects of pesticides, nanoparticles and BMAA in the immune imbalance during ALS onset and progression. The specific environmental context might be tuned depending of the interests and expertise of the receiving staff. We will use the SOD1G93A preclinical model in which we have a first hand experience during the last 3 years. In particular, we will focus on microglial activation and T regulatory cells, aspects largely studied in our laboratory in the past five years [8-

### **Referencias:**

- 1 Malek, A.M., *et al.* (2012) Pesticide exposure as a risk factor for amyotrophic lateral sclerosis: A meta-analysis of epidemiological studies: Pesticide exposure as a risk factor for ALS. *Environmental Research* 117, 112-119
- 2 Vinceti, M., *et al.* (2012) Are environmental exposures to selenium, heavy metals, and pesticides risk factors for amyotrophic lateral sclerosis? *Reviews on Environmental Health* 27, 19-41
- 3 Kamel, F., *et al.* (2012) Pesticide exposure and amyotrophic lateral sclerosis. *Neurotoxicology* 33, 457-462
- 4 Pamphlett, R. (2012) Exposure to environmental toxins and the risk of sporadic motor neuron disease: an expanded Australian case-control study. *European Journal of Neurology* 19, 1343-1348
- 5 Bonvicini, F., *et al.* (2010) Exposure to pesticides and risk of amyotrophic lateral sclerosis: a population-based case-control study. *Annali dell'Istituto superiore di sanita* 46, 284-287
- 6 Boumediene, F., *et al.* (2011) Contribution of geolocalisation to neuroepidemiological studies: incidence of ALS and environmental factors in Limousin, France. *Journal of the Neurological Sciences* 309, 115-122



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

7 Spencer, P., *et al.* (2012) Unraveling 50-Year-Old Clues Linking Neurodegeneration and Cancer to Cycad Toxins: Are microRNAs Common Mediators? *Frontiers in Genetics* Front. Genet., 28 September 2012 | <http://dx.doi.org/10.3389/fgene.2012.00192>

Some Selected references from the host lab related to the proposal:

8. The 'Omics' of Amyotrophic Lateral Sclerosis

Diana Caballero-Hernandez, Miguel G. Toscano, Marta Cejudo-Guillen, Maria L. Garcia-Martin, Soledad Lopez, Jaime M. Franco, Francisco J. Quintana, Cintia Roodveldt, David Pozo

***Trends in Molecular Medicine (2015)*** DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.molmed.2015.11.001>

9. Chaperome screening leads to identification of Grp94/Gp96 and FKBP4/52 as modulators of the  $\alpha$ -synuclein-elicited immune response.

Labrador-Garrido A, Cejudo-Guillén M, Daturpalli S, Leal MM, Klippstein R, De Genst EJ, Villadiego J, Toledo-Aral JJ, Dobson CM, Jackson SE, **Pozo D**, Roodveldt C.

***FASEB J.*** 2015 Oct 6. pii: fj.15-275131.

10. Synthesis of 1D-glyconanomaterials by a hybrid noncovalent-covalent functionalization of single wall carbon nanotubes: a study of their selective interactions with lectins and with live cells.

Pernía Leal M, Assali M, Cid JJ, Valdivia V, Franco JM, Fernández I, **Pozo D**, Khiar N.

***Nanoscale.*** 2015 Dec 7;7(45):19259-72. doi: 10.1039/c5nr05956a.

11. Preconditioning of microglia by  $\alpha$ -synuclein strongly affects the response induced by toll-like receptor (TLR) stimulation.

Roodveldt C, Labrador-Garrido A, Gonzalez-Rey E, Lachaud CC, Williams T, Fernandez-Montesinos R, Benitez-Rondan A, Robledo G, Hmadcha A, Delgado M, Dobson CM, **Pozo D**.

***PLoS One.*** 2013 Nov 13;8(11):e79160

12. Nanoporous silica microparticle interaction with toll-like receptor agonists in macrophages.

Cejudo-Guillén M, Ramiro-Gutiérrez ML, Labrador-Garrido A, Díaz-Cuenca A, **Pozo D**.

***Acta Biomater.*** 2012 Dec;8(12):4295-303.

**Perfil esperado del candidato:**

Experiencia en cultivos celulares, primarios y de líneas establecidas. En particular de células inmunocompetentes, gliales y neuronales. Experiencia en manejo de modelos animales, particularmente murinos. Experiencia en citometría analítica y de separación. Biología molecular básica orientada a análisis de la expresión génica. Conocimientos de técnicas asociadas al estudio de la señalización celular.

**Contacto:**

**Dr. David Pozo Perez**

**Department of Cell Signaling. CABIMER**

**954467841-65641578**



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

## EXPRESIONES DE INTERÉS PARA RECIBIR ESTUDIANTES PREDOCTORALES Y DOCTORES EN EL MARCO DEL PROGRAMA CSIC-EMHE

Estaría interesado en recibir: PhD  Doctores  Ambos

**Título de la tesis doctoral o proyecto postdoctoral:** *Evaluación del efecto neuroprotector del extracto de maqui Berry (Aristotelia chilensis) en un modelo de estrés oxidativo por exposición crónica a ozono.*

**Palabras clave:** Estrés oxidativo, neuroprotección, maqui Berry, ozono

**Instituto /Centro CSIC:** Centro de Edafología y Biología Aplicada del Segura

**Departamento:** Grupo de Calidad, Seguridad y Bioactividad de Alimentos Vegetales

**Supervisor del doctorando/Doctor:** Dr. Diego Moreno Fernández

**Correo electrónico de contacto:** [dmoreno@cebas.csic.es](mailto:dmoreno@cebas.csic.es)

**Página Web del Laboratorio:** [www.cebas.csic.es/dep\\_spain/alimentos/calidad/aliment\\_lineas.html](http://www.cebas.csic.es/dep_spain/alimentos/calidad/aliment_lineas.html)

### Presentación del Laboratorio y de sus principales líneas de investigación

- Seguridad y calidad de frutas y hortalizas.
- Desarrollo científico-tecnológico de alimentos vegetales seguros y saludables.
- Control de los riesgos de contaminación microbiológica durante la producción, procesado y conservación de alimentos vegetales.
- Evaluación del efecto de diferentes factores (agronómicos, genéticos y tecnológicos) en el contenido y biodisponibilidad de sustancias fitoquímicas.
- Desarrollo de ingredientes y alimentos funcionales basados en el contenido en polifenoles bioactivos y biodisponibles.
- Evaluación de la actividad biológica in vitro (cultivos celulares) e in vivo (estudios en animales modelo y ensayos clínicos en humanos) de constituyentes fitoquímicos. Estudio de su biodisponibilidad y metabolismo.
- Estudio del efecto de los metabolitos relevantes in vivo sobre la expresión génica.

### Descripción del Proyecto propuesto:

(1 página, letra Arial tamaño 11: 600 palabras en total)

La investigación sobre la composición y actividad biológica de frutas y vegetales ha establecido que la ingesta de éstas posee un gran impacto sobre la salud humana, bienestar y la prevención de varias



enfermedades. ***Aristotelia chilensis*** o maqui Berry es una planta cuyo fruto es considerado un potente antioxidante natural. Tanto las hojas, como los frutos comestibles de maqui se han utilizado para el tratamiento de diversas dolencias como dolor de garganta, fiebre, inflamación, lesiones, migrañas y para la cura de cicatrices. El jugo de maqui puede inhibir la oxidación de la lipoproteína de baja densidad (LDL) y proteger a las células endoteliales contra el estrés oxidativo intracelular, siendo considerado útil como anti-aterogénico. Entre los contaminantes atmosféricos más comunes a los cuales se encuentran expuesta la población mexicana es el ozono ( $O_3$ ). El  $O_3$  es un gas altamente irritante e incoloro y a pesar de no ser un radical libre, es altamente oxidante. Se forma a partir de reacciones fotoquímicas (presencia de rayos UV) entre óxidos de nitrógeno e hidrocarburos, que pueden provenir de emisiones vehiculares. Aun las concentraciones bajas (0.5 ppm), pueden provocar daño pulmonar en unas pocas horas, induciendo inflamación, activación de macrófagos alveolares y reclutamiento de neutrófilos. El  $O_3$  es capaz de oxidar a las proteínas mediante el ataque de los grupos sulfidrido (-SH), así como los residuos aminoácidos de tirosina, triptófano, histidina y metionina entre otros, los lípidos también pueden ser blanco del ataque del  $O_3$ . El sistema nervioso central (SNC) es especialmente vulnerable al estado de estrés oxidativo producido por la exposición al  $O_3$ . Este efecto depende del tiempo y la concentración de la exposición produciendo lipoperoxidación de la membrana celular, oxidación de proteínas, inactivación enzimática, destrucción del DNA y apoptosis celular. Se han hallado alteraciones en las funciones cerebrales relacionadas con estos eventos en animales expuestos al  $O_3$ . Por ejemplo, recientemente se ha reportado disminución de la percepción olfativa y de la memoria olfativa de reconocimiento, así como un aumento en la lipoperoxidación del tejido cerebral de ratas hembras expuestas a  $O_3$  por largo plazo. El  $O_3$  es uno de los contaminantes presentes con mayor frecuencia en la atmósfera, su gran capacidad oxidante se ha asociado a un aumento en el deterioro de procesos cognitivos como la memoria, es por ello que es de suma importancia la investigación de productos orgánicos con alta capacidad antioxidante que puedan contrarrestar los efectos nocivos de este contaminante en el SNC. En este trabajo se analizará el efecto neuroprotector del extracto de ***Aristotelia chilensis***, sobre la muerte neuronal, el estrés oxidativo y el sistema colinérgico en hipocampo, la amígdala y la corteza prefrontal de ratas macho expuestas a  $O_3$ . Se utilizarán técnicas bioquímicas y de biología molecular para analizar el efecto de este extracto sobre el déficit cognitivo, marcadores de estrés oxidativo, la neurotransmisión colinérgica y la muerte neuronal.

#### Referencias:

- [1] Zafra-Stone S, Yasmin T, Bagchi M, Chatterjee A, Vinson JA, Bagchi D. Berry anthocyanins as novel antioxidants in human health and disease prevention. *Mol Nutr Food Res*. 2007; 51(6):675–83.
- [2] Seeram NP. Bioactive polyphenols from foods and dietary supplements: challenges and opportunities. In *Herbs: Challenges in Chemistry and Biology*; ACS Symposium Series 925 (Herbs); Ho, C. T., Wang, M., Sang, S., Eds.; Oxford University Press: New York, 2006; Chapter 3, pp 25–38.
- [3] Seeram NP, Zhang Y, Nair MG. Inhibition of proliferation of human cancer cell lines and cyclooxygenase enzymes by anthocyanidins and catechins. *Nutr Cancer* 2003; 46:101–106.
- [4] Seeram NP, Nair MG. Inhibition of lipid peroxidation and structure-activity- related studies of the dietary constituents, anthocyanins, anthocyanidins and catechins. *J Agric Food Chem*. 2002; 50:5308–5312.
- [5] Seeram NP, Momin RA, Bourquin LD, Nair MG. Cyclooxygenase inhibitory and antioxidant cyanidin glycosides from cherries and berries. *Phytomedicine*. 2001; 8:362–369.
- [6] Ferreira D, Gross GG, Kolodziej H, Yoshida T. Tannins and related polyphenols: fascinating natural products with diverse implications for biological systems ecology, industrial applications and health protection. *Phytochemistry*. 2005; 66:1969–1971.



- [7] Miranda-Rottmann S, Aspillaga AA, Perez DD, Vasquez L, Martinez ALF, Leighton F.(2002). Juice and phenolic fractions of the berry *Aristotelia chilensis* inhibit LDL oxidation in vitro and protect human endothelial cells against oxidative stress. *J Agric Food Chem*. Vol., 50:7542–7547.
- [8] Bhakuni DS, Silva M, Matlin SA, Sammes PG. (1976). Aristoteline and aristotelone, unusual indole alkaloids from *Aristotelia chilensis*. *Phytochemistry*. Vol., 15:574–575.
- [9] Hoffmann AE. (1991). *Flora Silvestre de Chile: Zona Araucana*. Fundación Claudio Gay, Santiago, p. 94.
- [10] Silva M, Bittner M, Céspedes CL, Jakupovic J (1997). The alkaloids of the genus *Aristotelia*. *Bol Soc Chil Quim*. Vol., 42:39–40.
- [11] Escribano-Bailon MT, Alcalde-Eon C, Munoz O, Rivas-Gonzalo JC, Santos-Buelga C. 2006. Anthocyanins in berries of Maqui (*Aristotelia chilensis* (Mol.) Stuntz). *Phytochem Anal*. 17: 8 - 14.
- [12] Céspedes CL, El-Hafidi M, Pavon N, Alarcon, J. 2008. Antioxidant and cardioprotective activities of phenolic extracts from fruits of Chilean blackberry *Aristotelia chilensis* (Elaeocarpaceae), Maqui. *Food Chem* 107: 820-829.
- [13] Viscaya Ruiz G y Del Razo L, (2008). Daño oxidativo y enfermedades crónico-degenerativas asociadas a la contaminación ambiental. En manual moderno de radicales libres y estrés oxidativo. Pags. 459-460.
- [14] Loomis DP, Borja-Aburto VH, Bangdiwala SI, Shy CM, 1996. Ozone exposure and daily mortality in Mexico City: a time-series analysis; *Res Rep Health Eff Inst.*;39:1-37.
- [15] Rivas-Arancibia S, Vazquez-Sandoval R, Gonzalez-Kladiano D, Schneider-Rivas S, Lechuga-Guerrero A, 1998. Effects of ozone exposure in rats on memory and levels of brain and pulmonary superoxide dismutase. *Environ Res*. 76:33-9.
- [16] Angoa-Pérez M, Jiang H, Rodríguez AI, Lemini C, Levine RA, Rivas-Arancibia S, 2006. Estrogen counteracts ozone-induced oxidative stress and nigral neuronal death, *Neuroreport*. 17:629
- [17] Rivas-Arancibia S, Dorado-Martínez C, Borgonio-Pérez G, Hiriart-Urdanivia M, Verdugo-Diaz L, Durán-Vázquez A, Colin-Baranque L, Avila-Costa MR, 2000. Effects of taurine on ozone-induced memory deficits and lipid peroxidation levels in brains of young, mature, and old rats; *Environ Res*.82:7-17.
- [18] Hironaka N, Tanaka K, Izaki Y, Hori K, Nomura M, 2001. Memory-related acetylcholine efflux from rat prefrontal cortex and hippocampus: a microdialysis study. *Brain Res*. 143-50.
- [19] Rivas-Arancibia S, Dorado-Martínez C, Colin-Barenque L, Kendrick KM, de la Riva C, Guevara-Guzmán R. 2003. Effect of acute ozone exposure on locomotor behavior and striatal function. *Pharmacol Biochem Behav*. 74:891-900.
- [20] Santiago-López D, Bautista-Martínez JA, Reyes-Hernandez CI, Aguilar-Martínez M, Rivas-Arancibia S. 2010. Oxidative stress, progressive damage in the substantia nigra and plasma dopamine oxidation, in rats chronically exposed to ozone. *Toxicol Lett*. 197:193-200.
- [21] Navarrete F, Pérez-Ortiz JM, Femenía T, 2008. Methods to evaluate cognitive disorders in animal models. *Rev Neurol.*, 47:137-45
- [22] Cross, C.E., Resnick, A.Z., Packer, L. 1992. Oxidative damage to human plasma proteins by ozone. *Free Radic. Res. Commun*. 15:347-352
- [23] Hackney JD, Linn WS, Buckley RD. 1995. Experimental studies on human health effects of air pollutants I. Design and considerations. *Arch. Environ. Health*; 30:373-378.
- [24] Kameyama T, Nabeshima T, Kozawa T. Step-down-type passive avoidance- and escape-learning method. Suitability for experimental amnesia models. *J Pharmacol Methods* 1986; 16: 39-52.
- [25] Paxinos, G. & Watson, C. *The rat brain in stereotaxic coordinates*. 2th. Edition. Academic Press Inc, New York, 1986.



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

- [26] Marklund S, Marklund G. Involvement of the superoxide anion radical in the autoxidation of pyrogallol and a convenient assay for superoxide dismutase. Eur J Biochem 1974; 47(Suppl 3): 469–74.  
[27] Beutler E, Duron O, Mikus B. Improved method for determination of blood glutathione. J Lab Clin Med 1963; 61: 882–8.

### **Perfil esperado del candidato:**

El candidato debe tener experiencia en el desarrollo de técnicas bioquímicas y de biología molecular (Western blot, PCR en tiempo real, ensayos enzimáticos, ELISA), así como en manejo de animales de laboratorio y pruebas conductuales de memoria y aprendizaje.

### **Contacto:**

Diego A. Moreno Fernández  
CEBAS-CSIC  
Dpto. Ciencia y Tecnología de los Alimentos  
Campus Universitario de Espinardo – Edificio 25  
30100 Espinardo, Murcia



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

## EXPRESIONES DE INTERÉS PARA RECIBIR ESTUDIANTES PREDOCTORALES Y DOCTORES EN EL MARCO DEL PROGRAMA CSIC-EMHE

Estaría interesado en recibir: PhD        Doctores        Ambos   

Título de la tesis doctoral o proyecto postdoctoral: Resistencia a enfermedades en leguminosas

Palabras clave:

Instituto /Centro CSIC: Instituto Agricultura Sostenible

Departamento: Mejora Genética Vegetal

Supervisor del doctorando/Doctor: Diego Rubiales

Correo electrónico de contacto: diego.rubiales@ias.csic.es

Página Web del Laboratorio:

<http://www.ias.csic.es/mejora-genetica-vegetal/mejora-vegetal-por-resistencia-a-estreses/diego-rubiales-olmedo/>

### **Presentación del Laboratorio y de sus principales líneas de investigación:**

En RESISTLAB cubrimos diversos aspectos de resistencias a enfermedades en cereales y leguminosas, desde la mejora genética clásica hasta la caracterización histoquímica, fisiológica y molecular de los mecanismos de resistencia operativos. Entre las leguminosas nos centramos básicamente en guisante (*Pisum sativum*), pero llevamos también líneas sobre otras leguminosas como *Vicia*, *Phaseolus*, *Medicago*, etc

### **Descripción del Proyecto propuesto:**

El objetivo del proyecto es dar un apoyo biotecnológico a la mejora del guisante (*Pisum sativum*) y haba (*Vicia faba*) por resistencia a enfermedades. Incluye estudios de puesta a punto de métodos de selección, evaluación de colecciones, cruzamientos intra- e interespecíficos, estudios de herencia y caracterización fisiológica y molecular de la resistencia. Se abordarán diversas enfermedades poniendo a punto métodos de evaluación y estudiando su herencia, pero para los estudios de caracterización fisiológica y molecular de la resistencia nos centraremos específicamente en las enfermedades causadas por oidio y roya. Además de la generación de conocimientos, el proyecto tiene claro enfoque aplicado, que es poner en manos del agricultor un paquete de estrategias de control integrado. Se abordará siguiendo los siguiente subobjetivos: 1) Búsqueda de resistencia a enfermedades; 2) cruzamientos e introgresión de la resistencia; 3) Mapeo de genes de resistencia y la identificación de marcadores para su uso en selección asistida por marcadores (MAS); 4) Estudio de la bases fisiológicas y moleculares de la interacción huésped-patógeno; 5) Desarrollo de estrategias de control integrado.

Referencias: [http://www.researchgate.net/profile/Diego\\_Rubiales](http://www.researchgate.net/profile/Diego_Rubiales)



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



**CSIC**

CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS

VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

**Perfil esperado del candidato:** conocimientos de genética y patología vegetal

**Contacto:** [diego.rubiales@ias.csic.es](mailto:diego.rubiales@ias.csic.es)



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

## EXPRESIONES DE INTERÉS PARA RECIBIR ESTUDIANTES PREDOCTORALES Y DOCTORES EN EL MARCO DEL PROGRAMA CSIC-EMHE

Estaría interesado en recibir: PhD  Doctores  Ambos

**Título de la tesis doctoral o proyecto postdoctoral:** Influencia del clima en el valor nutricional y el efecto en la salud del arroz. Estrategias innovadoras para reducir la digestibilidad del almidón.

**Palabras clave:** clima, arroz, composición química, almidón, compuestos fenólicos, índice glicémico, digestibilidad, diabetes tipo 2 (DT2)

**Instituto /Centro CSIC:** Instituto de Investigación en Ciencias de la Alimentación (CIAL)

**Departamento:** BIActividad y Análisis de Alimentos

**Supervisor del doctorando/Doctor:** Dra. M. Dolores del Castillo Bilbao

**Correo electrónico de contacto:** mdolores.delcastillo@csic.es

**Página Web del Laboratorio:** <http://www.cial.uam-csic.es/pagperso/biociencia/>

### Presentación del Laboratorio y de sus principales líneas de investigación

El grupo de Biociencia surge en 2011 e integra en sus investigaciones conocimientos de tecnología de los alimentos y bioquímica. Trabaja en la mejora y desarrollo de procesos tecnológicos que permitan la formulación de alimentos más saludables dirigidos a la prevención del envejecimiento acelerado y patologías relacionadas con la edad. Biociencia estudia cómo el procesado de los alimentos y los procesos fisiológicos tales como la digestión afectan la biodisponibilidad y bioactividad de componentes naturales de alimentos de origen vegetal. Tecnología de los alimentos, alimentación, envejecimiento y salud son las palabras claves que describen las investigaciones que lleva a cabo Biociencia de los Alimentos. El trabajo del grupo se caracteriza por la colaboración intensa con otros científicos del ámbito nacional e internacional de distintas disciplinas para lograr un ambiente de trabajo multidisciplinar acorde con los tiempos actuales.

Objetivos y líneas de investigación:

#### 1. Envejecimiento saludable

Los estudios que lleva a cabo este grupo pretenden avanzar en el conocimiento del efecto de los componentes individuales de productos vegetales comestibles en la prevención del envejecimiento y patologías relacionadas con la edad y consideradas epidemias del siglo XXI tales como la obesidad, la diabetes y el síndrome metabólico. Para alcanzar este objetivo estudia cómo los procesos de glicoxidación influyen en el desarrollo estos procesos fisiopatológicos. Se trabaja en la búsqueda de inhibidores de este evento bioquímico in vivo e in vitro y de otros reguladores del metabolismo de los



carbohidratos, se estudian los mecanismos moleculares de acción de los mismos y se desarrollan y optimizan procesos tecnológicos para lograr alimentos más saludable, seguros y de elevada calidad sensorial destinados a prevenir y/o tratar estas patologías (alimentos funcionales y/o PARNUTS). Alimentos y bebidas de elevado consumo; tales como café, pan, frutas y sus derivados, son los principales sustratos de estudio del grupo.

## 2. Revalorización de sub-productos agroalimentarios de origen vegetal

Se desarrollan nuevos métodos de extracción selectiva de compuestos bioactivos de interés tanto a partir de la materia prima como de los subproductos agroalimentarios generados durante el procesado de vegetales comestibles. Los compuestos extraídos se aplican para desarrollar además cosméticos innovadores y suplementos nutricionales con efecto antienvjecimiento y preventivo de procesos patológicos relacionados con la edad.

## 3. Apoyo a la innovación empresarial empleando conceptos de biociencia.

Uno de los principales objetivos del grupo es la transferencia de conocimientos y tecnología de la academia a la industria y viceversa con el objeto de aumentar la competitividad de ambas partes. Por lo tanto, ofrecemos servicios de asesoramiento a empresas para lograr una mejor y más rentable explotación de sus productos.

## 4. Capacitación y apoyo tecnológico.

Otro objetivo fundamental del grupo es capacitar al personal en las áreas de investigación que se están desarrollando. En este sentido Bioscience colabora con otros grupos de investigación, nacionales e internacionales, de organizaciones públicas y privadas, a través de la co-dirección de tesis de doctorado, así como, MSc. y proyectos fin de carrera y personal de apoyo técnico. La colaboración es apoyada por el Programa Erasmus, los proyectos bilaterales y misiones científicas a corto financiados por proyectos europeos.

Más detalles en relación a las investigaciones y objetivo del grupo pueden encontrarse en los siguientes enlaces: [www.naturage.es](http://www.naturage.es) y <http://www.cial.uam-csic.es/pagperso/biociencia/>

### **Descripción del Proyecto propuesto:**

*(1 página, letra Arial tamaño 11: 600 palabras en total)*

El cambio climático tiene efectos sobre la salud humana. Sin embargo, su impacto puede variar geográficamente en función del medio ambiente, topografía y la vulnerabilidad de las poblaciones locales. El cambio climático puede alterar tanto los sistemas ecológicos y físicos que son parte integral del sistema de vida en la Tierra. Los cambios en el clima pueden tener una implicación directa o indirecta en la salud humana tiendo estos últimos un mayor alcance. En este sentido, el cambio climático puede afectar la transmisión de enfermedades infecciones (contaminación del agua, enfermedades transmitidas por alimentos y vectores) y la productividad regional de alimentos (especialmente de granos de cereales incluidos el arroz).

El arroz es un importante alimento básico de más de la mitad de la población mundial. El arroz es un importante contribuyente a la carga glucémica de la dieta (GL). El consumo de dietas con alto GL durante un tiempo prolongado se ha asociado al desarrollo de enfermedades crónicas como la diabetes mellitus tipo 2. Esta patología constituye una de las epidemias del siglo XXI. A día de hoy la diabetes no



tiene cura. La variaciones en la respuesta glicémica e insulinémica postprandial (PPG e PPI) que causa el arroz depende de varios factores: (1) las características inherentes de almidón (relación amilosa: amilopectina y tipo de cultivo); (2) contenido en compuestos fenólicos; (3) el tratamiento post-cosecha (sobre todo sancochado); (4) el tratamiento de los consumidores (tipo cocción, condiciones de almacenamiento y recalentamiento). El proceso de molienda muestra un efecto claro en comparación a los tiempos de cocción idénticos, con arroz integral siempre que produce una menor respuesta PPG y PPI que el arroz blanco. Por otra parte, la composición química del arroz y la digestibilidad del almidón depende de las condiciones climáticas siendo diferente de una región geográfica a otra. La identificación de cultivos de arroz con elevado contenido en compuestos fenólicos y baja digestibilidad de almidón es esencial de cara a lograr un reducción del riesgo de DT2 y otras patologías crónicas no transmisibles. Por otra parte, el arroz es un alimento libre de gluten; y por tanto, una alternativa interesante al trigo. El diagnóstico de pacientes que sufren tanto intolerancia como alergia al gluten se ha incrementado exponencialmente en los últimos años. Por tanto, el arroz es un alimento de gran interés en todo el globo.

El presente proyecto tiene como objeto evaluar la influencia del clima en la (digestibilidad del almidón) de variedades de arroz que se cultivan en América, Asia y Europa. La variedad con menor índice glicémico (baja digestibilidad de almidón o mayor contenido de almidón resistente) se seleccionará para realizar una caracterización nutricional en profundidad. El contenido en compuestos fenólicos del arroz podría enriquecerse con fracciones recuperadas a partir de salvado de arroz. El salvado es un subproducto del procesado de arroz. Podrían utilizarse como fuente de compuestos fenólicos para reducir la digestibilidad del almidón del arroz otros subproductos agroalimentarios procedentes del procesado de café, olivo, té, uva, maíz, frutos del bosque, frutos secos, soja, etc. Se valorará la adición durante el proceso de elaboración del arroz de otros componentes además de los compuestos fenólicos, recuperados de subproductos agroalimentarios, que permitan reducir de un modo eficaz y significativo el índice glicémico del alimento sin afectar negativamente su valor nutricional y sensorial (inhibidores enzimáticos, fibra dietética). Se investigará el mecanismo de acción de los distintos compuestos en la reducción de la digestibilidad del almidón. Se realizará análisis fitoquímico. La utilización subproductos agroalimentarios para reducir la digestibilidad del almidón y consecuentemente la respuesta glicémica e insulinémica postprandial del arroz es una iniciativa innovadora y eco-sostenible. De este modo se contribuye a la reducción del impacto medio ambiental del sector agrario y a su sostenibilidad. Se determinará el método más adecuado para la cocción del arroz. Se seleccionaran aquellas condiciones que permitan eficazmente reducir el índice glicémico del alimento. Se evaluará la calidad sensorial del alimento listo para el consumo y su efecto en la liberación de hormonas de saciedad; así como, en la respuesta glicémica e insulinémica en adultos. Se realizará experimentación *in vitro* e *in vivo*. El estudio contribuirá a lograr una agricultura y salud más sostenible.

### **Referencias:**

Sar, S; Marks, GC. Estimated effects of white rice consumption and rice variety selection on incidence of type 2 diabetes in Cambodia. PUBLIC HEALTH NUTRITION 18 (14), 2592-2599, 2015

Boers, Hanny M; Seijen Ten Hoorn, Jack; Mela, David J. A systematic review of the influence of rice characteristics and processing methods on postprandial glycaemic and insulinaemic responses. THE BRITISH JOURNAL OF NUTRITION 114 (7), 1035-1045, 2015



Quek, R; Henry, CJ. Influence of polyphenols from lingonberry, cranberry, and red grape on in vitro digestibility of rice. INTERNATIONAL JOURNAL OF FOOD SCIENCES AND NUTRITION 66 (4), 378-382, 2015.

Ridner, E.; Sibio, A. di. Glycemic index of two varieties of pasta and two varieties of rice. ARCHIVOS LATINOAMERICANOS DE NUTRICION 65 (2), 79-85, 2015

Miao, M; Jiang, B; Cui, SW; Zhang, T; Jin, ZY. Slowly Digestible Starch A Review. CRITICAL REVIEWS IN FOOD SCIENCE AND NUTRITION 55 (12), 1642-1657, 2015

Guo, L; Zhang, JJ; Hu, J; Li, XL; Du, XF. Susceptibility of glutinous rice starch to digestive enzymes. CARBOHYDRATE POLYMERS 128, 154-162, 2015

Cai, JW; Man, JM; Huang, J; Liu, QQ; Wei, WX; Wei, CX. Relationship between structure and functional properties of normal rice starches with different amylose contents. CARBOHYDRATE POLYMERS 125, 35-44, 2015

Zhu, F. Interactions between starch and phenolic compound. TRENDS IN FOOD SCIENCE & TECHNOLOGY 43 (2), 129-143, 2015

Sumczynski, D; Bubelova, Z; Fisera. Determination of chemical, insoluble dietary fibre, neutral-detergent fibre and in vitro digestibility in rice types commercialized in Czech markets. JOURNAL OF FOOD COMPOSITION AND ANALYSIS 40, 8-13, 2015

Dhital, S; Dabit, L; Zhang, B; Flanagan, B; Shrestha, AK. In vitro digestibility and physicochemical properties of milled rice. FOOD CHEMISTRY 172, 757-765, 2015

Radhamani, J; Khan, Z; Sahai, S; Tyagi, RK. Nutritional quality analyses of traditional varieties of rice (*Oryza sativa*) collected from tribal areas in eastern India. INDIAN JOURNAL OF AGRICULTURAL SCIENCES 85 (2), 266-269, 2015

Sumczynski, D; Bubelova, Z. Determination of Nutritional Characteristics, Fibre and Digestibility of Colour Rice Types. CHEMICKE LISTY 109 (2), 147-150, 2015

Chen, Q; Yu, HJ; Wang, L; ul Abidin, Z; Chen, YS; Wang, JH; Zhou, WD; Yang, XP; Khan, RU; Zhang, HT, et al. Recent progress in chemical modification of starch and its applications. RSC ADVANCES 5 (83), 67459-67474, 2015

MoSselser, Anne; Vagt, Sandra; Beyersbach, Martin; Kamphues, Josef. Starch Origin and Thermal Processing Affect Starch Digestion in a Minipig Model of Pancreatic Exocrine Insufficiency. GASTROENTEROLOGY RESEARCH AND PRACTICE 2015, 872872, 2015

Hsu, R. J. Development of rice products with slower digestibility. CEREAL FOODS WORLD 59, 6S, A43, 2014

Yaoqi T; Dandan L; Jianwei Z; Xueming X; Zhengyu J. Effect of high hydrostatic pressure (HHP) on slowly digestible properties of rice starches. FOOD CHEMISTRY 152, 225-229, 2014



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

Arranz-Martinez, P.; Srikaeo, K.; Gonzalez-Sanchez, A. L. Effects of non-starch polysaccharides on physicochemical properties and in vitro starch digestibility of rice starches. *Bioactive Carbohydrates and Dietary Fibre* 4 (1), 6-15, 2014

Jiangtao Li; Wenfang Han; Jindong Xu; Shanbai Xiong; Siming Zhao. Comparison of morphological changes and in vitro starch digestibility of rice cooked by microwave and conductive heating. *STARCH/STAERKE* 66 (5-6), 549-557, 2014

de la Hera, E; Gomez, M; Rosell, CM. Particle size distribution of rice flour affecting the starch enzymatic hydrolysis and hydration properties. *CARBOHYDRATE POLYMERS* 98 (1), 421-427, 2013

**Perfil esperado del candidato:** Bioquímicos, Ingenieros de Alimentos, Farmacéuticos, Nutricionistas, Químicos, Agrónomos, Médicos

**Contacto:** mdolores.delcastillo@csic.es



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

## EXPRESIONES DE INTERÉS PARA RECIBIR ESTUDIANTES PREDOCTORALES Y DOCTORES EN EL MARCO DEL PROGRAMA CSIC-EMHE

Estaría interesado en recibir: PhD  Doctores  Ambos

Título de la tesis doctoral o proyecto postdoctoral:

**Valorización de subproductos de la industria agroalimentaria. Estrategia para lograr una agricultura y salud sostenible**

**Palabras clave: subproductos, vegetales, enfermedades crónicas no infecciosas, compuestos bioactivos, AGEs**

**Instituto /Centro CSIC: Instituto de Investigación en Ciencias de la Alimentación (CIAL)**

**Departamento: Biotividad y Análisis de Alimentos**

**Supervisor del doctorando/Doctor: Dra. M. Dolores del Castillo Bilbao**

**Correo electrónico de contacto: mdolores.delcastillo@csic.es**

**Página Web del Laboratorio: <http://www.cial.uam-csic.es/pagperso/biociencia/>**

### Presentación del Laboratorio y de sus principales líneas de investigación

El grupo de Biociencia surge en 2011 e integra en sus investigaciones conocimientos de tecnología de los alimentos y bioquímica. Trabaja en la mejora y desarrollo de procesos tecnológicos que permitan la formulación de alimentos más saludables dirigidos a la prevención del envejecimiento acelerado y patologías relacionadas con la edad. Biociencia estudia cómo el procesado de los alimentos y los procesos fisiológicos tales como la digestión afectan la biodisponibilidad y bioactividad de componentes naturales de alimentos de origen vegetal. Tecnología de los alimentos, alimentación, envejecimiento y salud son las palabras claves que describen las investigaciones que lleva a cabo Biociencia de los Alimentos. El trabajo del grupo se caracteriza por la colaboración intensa con otros científicos del ámbito nacional e internacional de distintas disciplinas para lograr un ambiente de trabajo multidisciplinar acorde con los tiempos actuales.

Líneas de investigación

1. Envejecimiento saludable

Los estudios que lleva a cabo este grupo pretenden avanzar en el conocimiento del efecto de los componentes individuales de productos vegetales comestibles en la prevención del envejecimiento y patologías relacionadas con la edad y consideradas epidemias del siglo XXI tales como la obesidad, la



diabetes y el síndrome metabólico. Para alcanzar este objetivo estudia cómo los procesos de glicosidación influyen en el desarrollo estos procesos fisiopatológicos. Se trabaja en la búsqueda de inhibidores de este evento bioquímico in vivo e in vitro y de otros reguladores del metabolismo de los carbohidratos, se estudian los mecanismos moleculares de acción de los mismos y se desarrollan y optimizan procesos tecnológicos para lograr alimentos más saludable, seguros y de elevada calidad sensorial destinados a prevenir y/o tratar estas patologías (alimentos funcionales y/o PARNUTS). Alimentos y bebidas de elevado consumo; tales como café, pan, frutas y sus derivados, son los principales sustratos de estudio del grupo.

#### 2. Revalorización de sub-productos agroalimentarios de origen vegetal

Se desarrollan nuevos métodos de extracción selectiva de compuestos bioactivos de interés tanto a partir de la materia prima como de los subproductos agroalimentarios generados durante el procesado de vegetales comestibles. Los compuestos extraídos se aplican para desarrollar además cosméticos innovadores y suplementos nutricionales con efecto antienvjecimiento y preventivo de procesos patológicos relacionados con la edad.

#### 3. Apoyo a la innovación empresarial empleando conceptos de biociencia.

Uno de los principales objetivos del grupo es la transferencia de conocimientos y tecnología de la academia a la industria y viceversa con el objeto de aumentar la competitividad de ambas partes. Por lo tanto, ofrecemos servicios de asesoramiento a empresas para lograr una mejor y más rentable explotación de sus productos.

#### 4. Capacitación y apoyo tecnológico.

Otro objetivo fundamental del grupo es capacitar al personal en las áreas de investigación que se están desarrollando. En este sentido Bioscience colabora con otros grupos de investigación, nacionales e internacionales, de organizaciones públicas y privadas, a través de la co-dirección de tesis de doctorado, así como, MSc. y proyectos fin de carrera y personal de apoyo técnico. La colaboración es apoyada por el Programa Erasmus, los proyectos bilaterales y misiones científicas a corto financiados por proyectos europeos.

Más detalles en relación a las investigaciones y objetivo del grupo pueden encontrarse en los siguientes enlaces: [www.naturage.es](http://www.naturage.es) y <http://www.cial.uam-csic.es/pagperso/biociencia/>

### **Descripción del Proyecto propuesto:**

*(1 página, letra Arial tamaño 11: 600 palabras en total)*

La diabetes tipo 2 (DT2) constituye una de las epidemias del siglo XXI. La calidad de vida de las personas afectadas por dicha enfermedad se ve limitada; principalmente, por las complicaciones derivadas del desarrollo de la patología (retinopatía, nefrología y neuropatía) asociadas a la formación y acumulación de productos avanzados de la glicación de proteínas (AGEs, sus siglas en inglés) en tejidos y órganos. A día de hoy la diabetes no tiene cura. La DT2 afecta principalmente a la población adulta, una población creciente como consecuencia de los cambios demográficos que han tenido lugar, de la que depende la economía internacional. La búsqueda de fuentes naturales de inhibidores de la glicación es por tanto una línea estratégica de investigación. Por otra parte, la sociedad actual requiere de una gestión sostenible del sistema productivo para incrementar su productividad y reducir el impacto



medioambiental del mismo siendo la revalorización de subproductos agroalimentarios otra línea de investigación fundamental. La industria biofarmacéutica ha experimentado un importante crecimiento en los últimos años a nivel internacional en respuesta a las demandas de los consumidores actuales con un importante impacto económico. Estudios recientes indican que los subproductos de plantas con elevada producción y consumo en Iberoamérica contienen dosis terapéuticas de compuestos bioactivos que bien pueden ayudar a prevenir la diabetes y/o sus complicaciones. Los subproductos del café, maíz, vinificación de la uva, obtención de glicosidos de esteviol a partir de estevia, cereales y pseudocereales, mate, frutos del bosque son ejemplos de fuentes naturales de inhibidores de AGEs que podrían utilizarse en la producción de fitofármacos eco-sostenibles para prevenir complicaciones de la diabetes y otras patologías asociadas a la glicación avanzada de proteínas y el envejecimiento. El presente propuesta tiene como objeto identificar agentes antiglicantes presentes en los subproductos en matrices alimentarias de elevada producción, cuyo vertido causa problemas medioambientales en países de Iberoamérica, lo que contribuirá a lograr una agricultura más sostenible y competitiva. Por otra parte, la obtención de nuevos productos con potencial aplicación como ingrediente alimentario para reducir la formación de AGEs en los alimentos e *in vivo* es de interés para las industrias de los alimentos y farmacéutica. Los productos se obtendrán aplicando métodos sencillos de escalar a nivel industrial y respetuosos con el medio ambiente contribuirán a reducir el riesgo de enfermedades crónicas y por tanto a una salud pública sostenible. Se avanzará en el conocimiento de la patogénesis de las enfermedades crónicas (obesidad y diabetes) y el impacto de los compuestos antioxidantes y antiglicantes en las mismas; así como, de la eficacia como dianas profilácticas y farmacéuticas. Se pretende aplicar conocimientos en ciencias agrarias y tecnologías de los alimentos para lograr una salud sostenible en la región a través de la obtención de productos naturales eficaces para reducir la incidencia de epidemias. De acuerdo a los datos publicados por la OMS la incidencia de la diabetes entre los años 2000 y 2030 experimentará un crecimiento del 114%. El vertido descontrolado de residuos y subproductos del procesado de alimentos tiene un impacto negativo en el medio ambiente, el clima y la salud. Se evaluará el efecto del clima en la composición de compuestos bioactivos de subproductos que se generan en las diferentes zonas geográficas. Se seleccionarán subproductos de productos de elevada producción y/o consumo en los países interesados en la propuesta. Se abordarán dos subproyectos dentro del proyecto. Un primer subproyecto, dirigido a la extracción, caracterización química del producto y aplicación como ingrediente alimentario, resistencia del mismo al procesado del alimento y a la digestión. El segundo subproyecto, se dedicará a la evaluación del nuevo alimento en la salud y su eficacia terapéutica. Se realizarán estudios *in vitro*, *ex vivo* e *in vivo*.

**Referencias:** Uribarri J, Del Castillo MD, de la Maza MP, Filip R, Gugliucci A, Luevano-Contreras C, Macías-Cervantes MH, Markowicz Bastos DH, Medrano A, Menini T, Portero-Otin M, Rojas A, Sampaio GR, Wrobel K, Garay-Sevilla ME. Dietary advanced glycation end products and their role in health and diseases. *Advances in Nutrition* 6(4):461-473, 2015

**Perfil esperado del candidato:** Bioquímicos, Ingenieros de Alimentos, Farmacéuticos, Nutricionistas, Químicos, Agrónomos, Médicos

**Contacto:** [mdolores.delcastillo@csic.es](mailto:mdolores.delcastillo@csic.es)



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

## EXPRESIONES DE INTERÉS PARA RECIBIR ESTUDIANTES PREDOCTORALES Y DOCTORES EN EL MARCO DEL PROGRAMA CSIC-EMHE

Estaría interesado en recibir: PhD  Doctores  Ambos

**Título de la tesis doctoral o proyecto postdoctoral:** Ambiente, mielinización y esclerosis múltiple

**Palabras clave:** Oligodendrocito, oligodendroglíogenesis, mielinización, mielina, desmielinización, esclerosis múltiple

**Instituto /Centro CSIC:** Instituto Cajal-CSIC

**Departamento:** Departamento de Neurobiología Molecular, Celular y del Desarrollo

**Supervisor del doctorando/Doctor:** Fernando de Castro Soubriet

**Correo electrónico de contacto:** fdecastro@cajal.csic.es

**Página Web del Laboratorio:** www.GNDe.es

### Presentación del Laboratorio y de sus principales líneas de investigación

El Grupo de Neurobiología del Desarrollo-GNDe se fundó en 2003 en el Instituto de Neurociencias de Castilla y León-INCyL (Universidad de Salamanca) y en 2006 se trasladó al Hospital Nacional de Parapléjicos (Toledo) para, recientemente, terminar en el Instituto Cajal-CSIC (Madrid). Sus estudios se han centrado en el desarrollo del sistema nervioso central, con especial atención a la oligodendroglíogenesis/mielinización y el desarrollo del sistema olfativo. Desde su llegada al HNP combina estos estudios básicos con aspectos relacionados con la patogenia de la desmielinización, tanto en modelos animales como en muestras de pacientes con esclerosis múltiple. Las bases moleculares y celulares de la neurogénesis y la oligodendroglíogenesis se están revelando como un futuro prometedor para mejorar el diagnóstico de la citada enfermedad e identificar dianas terapéuticas que puedan ser fundamentales para el desarrollo de nuevas terapias neuro-reparadoras. □□ En la actualidad, los estudios desarrollados en el GNDe cubren desde aspectos de interacciones intermoleculares hasta aspectos relacionados con diagnóstico y posible tratamiento con muestras y precursores de oligodendrocitos humanos. El GNDe es uno de los grupos que integran la **Red Española de Esclerosis Múltiple** (una de las ReTics del Instituto de Salud Carlos III) y colabora activamente y fructíferamente con diversos grupos españoles, alemanes, suizos, italianos y franceses, fundamentalmente.



### **Descripción del Proyecto propuesto:**

(1 página, letra Arial tamaño 11: 600 palabras en total)

La esclerosis múltiple (EM) es la enfermedad desmielinizante más frecuente, la enfermedad neurológica más frecuente que afecta a adultos jóvenes y grave causa de discapacidad, pudiendo llegar a causar ceguera y paraplejía. La EM se debe a la muerte de grupos de oligodendrocitos, lo que da lugar a una pérdida localizada de mielina, formándose placas desmielinizantes que, según su localización en el SNC, da lugar a la sintomatología. La etiología de la enfermedad se desconoce, aunque se barajan componentes genéticos, ambientales, infecciosos y tóxicos. Hasta la fecha, los tratamientos se centran en el aspecto inmunopatológico de la enfermedad (inmunomoduladores que afectan al curso evolutivo de la enfermedad), pero no existen tratamientos curativos (remielinizantes) efectivos. En nuestro grupo nos interesa el estudio de los precursores de oligodendrocitos (OPCs, en inglés), células con capacidad de proliferación y diferenciación en oligodendrocitos mielinizantes, que son hasta el 8% del total de células de cualquier SNC adulto (sano o enfermo). La biología de los OPCs presentes de forma fisiológica en el SNC de un mamífero adulto apenas es conocida y menos aún la de los OPCs presentes en el SNC de los humanos: a pesar de las evidencias sobre la heterogeneidad fisiológica de estas células, los estudios de posibles mecanismos y fármacos remielinizantes se desarrollan fundamentalmente sobre OPCs aislados de la corteza cerebral de roedores recién nacidos (P0). Este tipo de estudios, incluyendo efectos de nuevas moléculas potencialmente promielinizantes y el efecto de diversas condiciones presentes en el medio ambiente, será el proyecto desarrollado por el postdoc y el estudiante predoctoral que acogamos. Los hallazgos más interesantes serán también estudiados en OPCs procedentes de biopsias e intervenciones neuroquirúrgicas, así como modelos animales de lesión desmielinizante, para ponerlos en valor de cara a su posible traslación como prueba de concepto hacia ensayos clínicos futuros.

### **Referencias:**

Murcia-Belmonte V., Esteban P.F., Martínez-Hernández J., Gruart A., Luján R., Delgado-García J.M., y **de Castro F.** (2015) Anosmin-1 over-expression regulates oligodendrocyte precursor cell proliferation, migration and myelin sheath thickness. **Brain Struct. Funct.** *En Prensa* (doi 10.1007/s00429-014-0977-4).

García-González, D., Murcia-Belmonte, M., Esteban, P.F., Ortega, F., Díaz, D., Sánchez-Vera, I., Lebrón-Galán, R., Escobar-Castañondo, L., Martínez-Millán, L., Weruaga, E., García-Verdugo, J.M., Berninger, B., y **de Castro, F.** (2014) Anosmin-1 over-expression increases adult neurogenesis in the subventricular zone and neuroblast migration to the olfactory bulb. **Brain Struct. Funct.** *In Press* (doi 10.1007/s00429-014-0904-8).

Moliné-Velázquez, V., Ortega, M.C., Vila del Sol, V., Melero-Jerez, C., de Castro, F., y Clemente, D. (2014) The synthetic retinoid Am80 delays recovery in a model of multiple sclerosis by modulating myeloid-derived suppressor cell fate and viability. **Neurobiol. Dis.** 67, 149–164 (doi 10.1016/j.nbd.2014.03.017).

Medina-Rodríguez E.M., Arenzana F.J., Pastor J., Redondo M., Palomo V., García de Sola R., Gil C., Martínez A., Bribián\* A., y **de Castro\* F.** (2013) Inhibition of endogenous phosphodiesterase 7 promotes oligodendrocyte precursor differentiation and survival. **Cell. Mol. Life Sci.** 70, 3449-3462. (DOI: 10.1007/s00018-013-1340-2).

**de Castro, F.**, Bribián, A., y Ortega, M.C. (2013) Regulation of oligodendrocyte precursor migration during development, in adulthood and in pathology. **Cell. Mol. Life Sci.** 70, 4355-4368 (DOI: 10.1007/s00018-013-1365-6).



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

Medina-Rodríguez, E.M., Arenzana, F.J., Bribián, A., y **de Castro, F.** (2013) Protocol to isolate a large amount of functional oligodendrocyte precursor cells from the cerebral cortex of adult mice and humans. **PLOS ONE** 8 (11): e81620 (doi:10.1371/journal.pone).

Murcia-Belmonte, V., Medina-Rodríguez, E.M., Bribián, A., **de Castro\*, F.**, y Esteban\*, P.F. (2013) ERK1/2 signalling is essential for the chemoattraction exerted by human FGF2 and human anosmin-1 on newborn rat and mouse OPCs via FGFR1. **Glia** 62, 374-386 (doi: 10.1002/glia.22609).

Clemente\*, D., Ortega, M.,C., Melero-Jerez, C., y **de Castro\*, F.** (2013) The effect of glia-glia interactions on oligodendrocyte precursor cell biology during development and in demyelinating diseases **Front. Cell Neurosci.** 7, 268 (1-15) doi: 10.3389/fncel.2013.00268.

Ortega, M.C., Cases, O., Merchán, P., Kozyraki, R., Clemente\*, D., y **de Castro\*, F.** (2012) Megalin mediates the influence of Sonic Hedgehog on oligodendrocyte precursor cell migration and proliferation during development. **Glia** 60, 851-66 (doi: 10.1002/glia.22316).

Moliné-Velázquez, V., Cuervo, H., Vila del Sol, V., Ortega, M.C., Clemente\*, D., y **de Castro\*, F.** (2011) Myeloid-derived suppressor cells limit the inflammation by promoting T lymphocyte apoptosis in the spinal cord of a murine model of multiple sclerosis. **Brain Pathol.** 21, 678-691 (doi:10.1111/j.1750-3639.2011.00495.x). "Cover page" seleccionada para el volumen 21.

Clemente, D., Ortega, M.C., Arenzana, F.J., y **de Castro, F.** (2011) FGF-2 and Anosmin-1 are selectively expressed in different types of multiple sclerosis lesions. **J. Neurosci.** 31, 14899-14909 (doi: 10.1523/JNEUROSCI.1158-11.2011).

#### **Perfil esperado del candidato:**

Estudiante de doctorado (PhD student); grado en alguna de las áreas de Biomedicina (Medicina, Biología, Farmacia, Bioquímica, etc.) o ingeniería biomédica, preferiblemente.  
Investigador postdoctoral (PhD); lo ideal es que tenga experiencia en cultivo celular, o en modelos de lesión, pero no es fundamental.

#### **Contacto:**

Dr. Fernando de Castro Soubriet  
Instituto Cajal-CSIC  
Avda. Dr. Arce, 37  
E-28002-Madrid  
Teléfono: +34 915854750  
E-mail: [fdecastro@cajal.csic.es](mailto:fdecastro@cajal.csic.es)



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



**CSIC**  
CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS

VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

## EXPRESIONES DE INTERÉS PARA RECIBIR ESTUDIANTES PREDOCTORALES Y DOCTORES EN EL MARCO DEL PROGRAMA CSIC-EMHE

Estaría interesado en recibir: PhD  Doctores  Ambos

**Título de la tesis doctoral o proyecto postdoctoral:** Compresión holística del funcionamiento y resiliencia de una fanerógama marina a perturbaciones locales: de escalas moleculares a escalas biogeográficas

**Palabras clave:** impactos, estresor, ecología marina, biogeografía, herbivoría, dinámica poblacional, plántula, diversidad genética

**Instituto /Centro CSIC:** Instituto Mediterráneo de Estudios Avanzados

**Departamento:** Ecología y Recursos Marinos

**Supervisor del doctorando/Doctor:** Fiona Tomas Nash y Jorge Terrados Muñoz

**Correo electrónico de contacto:** [fiona@imedea.uib-csic.es](mailto:fiona@imedea.uib-csic.es); [terrados@imedea.uib-csic.es](mailto:terrados@imedea.uib-csic.es)

**Página Web del Laboratorio:** <http://imedea.uib-csic.es/erm/macrophytesmarinos/>

### Presentación del Laboratorio y de sus principales líneas de investigación

Nuestro grupo concentra sus estudios en la estructura, el funcionamiento y la conservación de las comunidades bentónicas marinas dominadas por macrófitos, fanerógamas marinas y macroalgas principalmente. Estos macrófitos son el hábitat para un gran número de especies y son críticos para los procesos costeros biogeoquímicos y geológicos. Se consideran especies “fundadoras” en los ecosistemas acuáticos poco profundos, ya que ejercen un fuerte control de la dinámica de la población y de la comunidad y modulan los procesos del ecosistema. Estos hábitats proveen servicios ecológicos esenciales que proporcionan beneficios directos e indirectos para los seres humanos, tales como el mantenimiento de la biodiversidad, la filtración de las aguas costeras, la atenuación del oleaje, la estabilización de sedimentos, el ciclo de nutrientes así como actúan como sumidero de carbono. Muchos de estos hábitats se encuentran gravemente amenazados por las actividades antropogénicas en las zonas costeras así como por el cambio climático. Nuestro grupo estudia cómo muchas de estas actividades humanas impactan el funcionamiento de estos sistemas y cuáles son los mecanismos que permiten su recuperación.

Algunas de las principales líneas de investigación actualmente son:

- Resiliencia en comunidades de fanerógamas marinas
- Interacciones planta - herbívoro



- Especies invasoras
- Dinámica de fluidos en macrófitos
- Ecología de plántulas
- Impactos del cambio climático (tropicalización, acidificación)

### **Descripción del Proyecto propuesto:**

(1 página, letra Arial tamaño 11: 600 palabras en total)

El rendimiento fisiológico y ecológico de 'ingenieros ecosistémicos' (e.g. fanerógamas marinas, kelps, corales) cambia desde escalas locales a biogeográficas, en respuesta a eventos pasados y contemporáneos. La comprensión de la resiliencia de dichos 'ingenieros ecosistémicos' es particularmente importante, ya que el tipo y número de perturbaciones de origen antrópico ha aumentado de manera dramática y el cambio global está, al mismo tiempo, imponiendo altos niveles de estrés. Los elementos que contribuyen a la resiliencia de los 'ingenieros ecosistémicos' son básicamente desconocidos y, por tanto, representan actualmente un desafío para la ecología. El objetivo de esta propuesta es determinar empíricamente si la diversidad genética, la versatilidad fisiológica y la estabilidad y resiliencia de un 'ingeniero ecosistémico' (en este caso, la fanerógama marina *Cymodocea nodosa*) están conectados de escalas locales a biogeográficas. Los principales objetivos son:

- 1: Describir el funcionamiento de los ecosistemas de fanerógamas marinas desde escalas locales a biogeográficas
- 2: Determinar si la diversidad genética de la pradera está ligada a su funcionamiento.
- 3: Entender la influencia de factores locales y biogeográficos en determinar la resiliencia de las praderas a estresores locales
- 4: Comprender el papel de la diversidad genética en determinar la resiliencia de las praderas a estresores locales.
- 5: Entender la relación entre estabilidad y resiliencia a escalas biogeográficas

Esto se realizará mediante aproximaciones correlacionales y experimentales en las cuales se cuantificará la diversidad genética, el funcionamiento (dinámica poblacional, fauna asociada, etc.), y la resiliencia (respuesta y recuperación) a una perturbación (ej. pérdida de luz) de praderas en distintas zonas del rango de distribución de la especie. Los experimentos se realizarán en campo así como en acuarios, donde se cultivarán semillas provenientes de distintas poblaciones del Mediterráneo y el Atlántico.

### **Referencias:**

- Brown JH (1995) Macroecology. University of Chicago Press, Chicago
- Hughes AR, Stachowicz JJ (2004) Genetic diversity enhances the resistance of a seagrass ecosystem to disturbance. *Proc Nat Acad Sci* 101: 8998-9002
- Hughes AR, Inouye BD, Johnson MTJ, Underwood N, Vellend M (2008) Ecological consequences of genetic diversity. *Ecol Lett* 11:609-623.
- Sagarin RD, Gaines SD, Gaylord B (2006) Moving beyond assumptions to understand abundance distributions across the ranges of species. *Trends in Ecol Evol* 21: 524-530
- Sorte JBC, Hofmann GE (2004) Changes in latitudes, changes in aptitudes: *Nucella canaliculata* (Mollusca: Gastropods) is more stressed at its range edge. *Mar Ecol Prog Ser* 274: 263-268



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

Waycott M, Duarte C, Carruthers TRO, Dennison W, Olyarnik S, Fourqurean J, Heck K, Hughes AR, Kendrick GA, Kenworthy W, Short FT, Williams SL (2009) Accelerating loss of seagrasses across the globe threatens coastal ecosystems. Proc Natl Acad Sci U.S. 106: 12377-12381

Wernberg T, Thomsen MS, Tuya F, Kendrick GA, Staehr PA, Toohy BD (2010) Decreasing resilience of kelp beds along a latitudinal temperature gradient: potential implications for a warmer future. Ecol Lett 13: 685–694

### **Perfil esperado del candidato:**

Capacidad de trabajo en equipo, iniciativa e independencia. Experiencia en ecología, preferentemente de plantas marinas o terrestres. Experiencia, familiaridad, o interés en trabajo de campo (preferencia experiencia y título de buceo, aunque no es necesario), trabajo de acuarios (mantenimiento de acuarios), y trabajo de laboratorio (separación de muestras, análisis bioquímicos). Experiencia, familiaridad, o interés en análisis estadístico de datos.

### **Contacto:**

Fiona Tomas Nash; [fiona@imedea.uib-csic.es](mailto:fiona@imedea.uib-csic.es)

Jorge Terrados Muñoz; [terrados@imedea.uib-csic.es](mailto:terrados@imedea.uib-csic.es)



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

## EXPRESIONES DE INTERÉS PARA RECIBIR ESTUDIANTES PREDOCTORALES Y DOCTORES EN EL MARCO DEL PROGRAMA CSIC-EMHE

Estaría interesado en recibir: PhD  Doctores  Ambos

Título de la tesis doctoral o proyecto postdoctoral:

**Influencia del espacio geográfico y sanitario de Iberoamérica en la evolución y diseminación de *Salmonella***

**Palabras clave: *Salmonella*, virulencia, marcador molecular, alimento, ganado, Iberoamérica**

**Instituto /Centro CSIC: Centro Nacional de Biotecnología**

**Departamento: Biotecnología Microbiana**

**Supervisor del doctorando/Doctor: Francisco García del Portillo**

**Correo electrónico de contacto: fgportillo@cnb.csic.es**

**Página Web del Laboratorio:**

<http://www.cnb.csic.es/index.php/es/investigacion/262-patogenos-intracelulares-portillo.html>

### Presentación del Laboratorio y de sus principales líneas de investigación

El "Laboratorio de Patógenos Bacterianos Intracelulares" desarrolla en el Centro Nacional de Biotecnología investigaciones centradas en el análisis molecular de la interacción del patógeno bacteriano *Salmonella enterica* con la célula eucariota. Este patógeno tiene la propiedad de invadir células eucariotas y, dependiendo del tipo celular infectado, permanecer en su interior por un prolongado período de tiempo. Estas infecciones de tipo "persistente" cursan de manera asintomática en la mayoría de los casos y son claves para la diseminación de este patógeno en sus hospedadores naturales, tanto en ganado como en el hombre, además de su diseminación al ambiente.

En nuestro laboratorio hemos realizado estudios de transcriptómica y proteómica para identificar **genes y proteínas de *Salmonella* que se activan en el interior de la célula eucariota** y cumplen un papel esencial en el desarrollo de la infección persistente. Los datos acumulados hasta la fecha indican que existe una "reprogramación" del estado fisiológico de la bacteria una vez se establece en el interior de la célula infectada. La caracterización de la función de estos factores del patógeno permitirá sin duda desarrollar nuevas estrategias de prevención y control de la enfermedad basadas en impedir el establecimiento de la persistencia y, como consecuencia, en reducir la transmisibilidad del patógeno.

El laboratorio realiza también análisis molecular de la interacción con la célula eucariota de otro patógeno bacteriano intracelular, *Listeria monocytogenes*, que al igual que *Salmonella* ingresa en el hospedador por consumo de alimentos ó agua contaminadas.



### Descripción del Proyecto propuesto:

(1 página, letra Arial tamaño 11: 600 palabras en total)

El género conocido como *Salmonella* engloba bacterias Gram-negativas patógenas que invaden y proliferan en el interior de macrófagos y células epiteliales. Este patógeno causa enfermedades conocidas como salmonelosis, que incluyen desde inflamación gastrointestinal a infección sistémica con bacteremia, fiebre y muerte si el individuo infectado no es tratado con antibióticos. Datos obtenidos en el modelo de fibroblastos indican que *Salmonella* también emplea estrategias de **reducción de su tasa de crecimiento intracelular, lo que favorece la persistencia**. Curiosamente, este patógeno produce en un porcentaje del 2-10% de individuos infectados un estado conocido como "portador asintomático" que favorece su transmisión a otros individuos y al ambiente. Este fenómeno se ha descrito tanto en humanos como en ganado. Además de esta condición, la diarrea que se produce en los estados de gastroenteritis facilitan el diseminación del patógeno fuera del hospedador. Dentro del género *Salmonella* se distinguen dos especies: *S. enterica*, que comprende todas las subespecies y serovariedades patógenas, y *S. bongori*, especie ambiental no patógena.

En el área iberoamericana las enfermedades de origen alimentario causadas por *S. enterica* muestran una alta morbilidad, especialmente en zonas rurales y en distritos de las grandes urbes con bajo control sanitario. En este proyecto, utilizaremos la información molecular generada en nuestro laboratorio de Madrid para realizar un **rastreo de los determinantes que se activan en la infección intracelular persistente en colecciones de aislados obtenidos de distintos países de Iberoamérica (Perú, Bolivia, México) y de distintas fuentes ambientales (aislados humanos, aguas, alimentos, ganado)**. La distribución de nuestros marcadores en estas colecciones facilitará su posterior selección y caracterización en modelos de infección de células eucariotas en cultivo. Se realizará además un estudio funcional de estos marcadores para conocer su papel en la interacción patógeno-célula eucariota. Estos objetivos tienen en cuenta la enorme plasticidad del genoma de *Salmonella*, esperando encontrar "patrones" o "combinaciones de factores" que sean compartidos por:

- aislados derivados de distintos ambientes geográficos en el área iberoamericana.
- aislados de distintas fuentes (clínica, alimentos, ganado) en misma región geográfica.
- aislados procedentes de brotes epidémicos con alta agresividad en la patología (bacteremia, enfermedad sistémica en individuos inmunocompetentes) y con múltiples resistencias a antibióticos. Estos aislados han sido identificados en un estudio reciente realizado en varios estados de México.
- aislados obtenidos de individuos sanos y de ganado asintomático.

El proyecto por tanto incide en la necesidad de **predecir** el potencial de un determinado aislado y serovar de *S. enterica* en mostrar un comportamiento agresivo en su patología además de su transmisibilidad a individuos sanos y el ambiente. De encontrar esta correlación, estaremos ante el primer estudio que identifica **marcadores moleculares relacionados con severidad de la enfermedad y tendencia a establecimiento de infecciones persistentes**. Indicar asimismo los dos pilares que garantizan la ejecución del proyecto y obtención de datos de interés biotecnológico:

- 1) **Nuestro laboratorio coordina en el área de Salud una Red del Programa Iberoamericano de Cooperación y Tecnología del Desarrollo (CYTED) sobre esta temática**. Esta Red se inició en 2015 y tendrá una duración de 4 años (2015-2018). La Red, en la que participan México, Uruguay, Argentina, Perú y Bolivia, asegura la obtención y análisis molecular de gran número de aislados de *Salmonella* procedentes de diversas localizaciones geográficas del área iberoamericana.
- 2) Nuestra experiencia de más de 20 años en el estudio a nivel de biología celular y molecular de la infección de células eucariotas por *Salmonella* permitirá por vez primera evaluar su diversidad genómica y sus consecuencias **mediante el propuesto "estudio de campo"** y posterior validación en los **modelos de infección que empleamos en el Centro Nacional de Biotecnología**.



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

## Referencias:

- Rico-Pérez, G., Pezza, A., Pucciarelli, M.G., de Pedro, M.A., Soncini, F.C, García-del Portillo, F. [A novel peptidoglycan D,L-endopeptidase induced by \*Salmonella\* inside eukaryotic cells contributes to virulence.](#) *Molecular Microbiology* (2015) doi: 10.1111/mmi.13248.
- Lobato-Márquez, D., Moreno-Córdoba, I., Figueroa, V., Díaz-Orejas, R., García-del Portillo, F. [Distinct type I and type II toxin-antitoxin modules control \*Salmonella\* lifestyle inside eukaryotic cells.](#) *Scientific Reports* (2015) 5: 9374 / doi: 10.1038/srep09374.
- Núñez-Hernández C, Alonso A, Pucciarelli MG, Casadesús J, García-Del Portillo F. [Dormant intracellular \*Salmonella\* discriminates among SPI-2 effectors to persist inside fibroblasts.](#) *Infection and Immunity* (2014) 82: 221-232.
- Quereda J.J., Ortega, A.D., Pucciarelli, M.G., García-del Portillo. [The \*Listeria\* small RNA Rli27 regulates a cell Wall protein inside eukaryotic cells by targeting a long 5'UTR variant.](#) *PLoS Genetics* (2014) 10:e1004765. doi: 10.1371/journal.pgen.1004765.
- Núñez-Hernández, C., Tierrez,A., Ortega, A.D., Pucciarelli, M.G., Godoy, M., Eisman, B, Casadesús, J., and García-del Portillo, F. [Genome expression analysis of non-proliferating intracellular \*Salmonella\* unravels an acid pH-dependent PhoP-PhoQ response essential for dormancy.](#) *Infection and Immunity* (2013) 81:154-165.
- García-del Portillo, F, Núñez-Hernández, C., Esiman, B. & Ramos-Vivas, J. [Growth control in the \*Salmonella\*-containing vacuole.](#) *Current Opinion in Microbiology* (2008) 11:46-52.
- Cano, D. A., Martínez-Moya, M., Pucciarelli, M. G., Groisman, E. A., Casadesús, J., García-del Portillo, F. [Salmonella enterica serovar Typhimurium response involved in attenuation of pathogen intracellular proliferation.](#) *Infection and Immunity* (2001) 69: 6463-74.

## Perfil esperado del candidato:

Interés y entusiasmo por la investigación y trabajo en equipo. Excelente registro de calificaciones académicas. Experiencia en técnicas microbiológicas y manipulación genética de microorganismos patógenos. No absolutamente necesaria: experiencia en técnicas de infección bacteriana de cultivos de células eucariotas.

## Contacto:

Francisco García del Portillo  
Centro Nacional de Biotecnología-CSIC  
Tel. (34) 91 5854923  
Fax (34) 91 5854506  
E-mail: [fgportillo@cnb.csic.es](mailto:fgportillo@cnb.csic.es)



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

## EXPRESIONES DE INTERÉS PARA RECIBIR ESTUDIANTES PREDOCTORALES Y DOCTORES EN EL MARCO DEL PROGRAMA CSIC-EMHE

Estaría interesado en recibir: PhD  Doctores  Ambos

Título de la tesis doctoral o proyecto postdoctoral: *“Estudio de la presencia de anticuerpos anti-péptidos citrulinados y/o homocitrulinados con la exposición al tabaco y posterior desarrollo de Artritis Reumatoide”*

Palabras clave: artritis reumatoide, anticuerpos, péptidos sintéticos, citrulina, homocitrulina, tabaco

Instituto /Centro CSIC: Instituto de Química Avanzada de Cataluña (IQAC)

Departamento: Química Biomédica. Unidad de Síntesis y Aplicaciones Biomédicas de Péptidos

Supervisor del doctorando/Doctor: Dra. Isabel Haro Villar

Correo electrónico de contacto: [isabel.haro@iqac.csic.es](mailto:isabel.haro@iqac.csic.es)

Página Web del Laboratorio:

### Presentación del Laboratorio y de sus principales líneas de investigación

El grupo de investigación de la Unidad de Síntesis y Aplicaciones Biomédicas del IQAC-CSIC lleva trabajando en péptidos desde hace más de 25 años, siendo su principal objetivo la obtención por síntesis química de péptidos con aplicación en Biomedicina. Se han mantenido colaboraciones con grupos españoles y extranjeros en diversos campos tales como péptidos morfomiméticos, nuevas alternativas para el tratamiento del cáncer, inhibición de vitreoretinopatías proliferativas, vacunas peptídicas y péptidos en el diagnóstico de la esclerosis múltiple, la artritis reumatoide o las causadas por el virus de la hepatitis A y el GB virus C.

Actualmente, se trabaja en química de péptidos desde tres perspectivas distintas: diseño (lipoderivados, péptidos cíclicos, multiméricos, coordinados a oro), síntesis (fase sólida y solución) y estudio de su posible aplicación tanto terapéutica (inhibidores de entrada de HIV, nanosistemas peptídicos de liberación controlada para la administración ocular de fármacos) como en el diagnóstico de enfermedades humanas (artritis reumatoide, coinfección HIV/GVB-C).

Las principales líneas de investigación que se están desarrollando en la actualidad son:

#### PEPTIDOS INHIBIDORES DE LA ENTRADA DEL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

El interés actual por los inhibidores peptídicos de fusión y entrada viral, como nuevos futuros fármacos anti-HIV-1, está creciendo exponencialmente dado que, por un lado, tienen aplicabilidad en terapias



combinadas o cuando aparecen resistencias a otros fármacos antirretrovirales y por otro, al actuar antes de que se produzca la entrada del virus a la célula, podrían tener el mismo potencial, como profilaxis preexposición, que la inducción de inmunidad que aporta una vacuna. Por otra parte, ha sido descrito el efecto beneficioso de la coinfección por el GB virus C (GBV-C) en el curso de la enfermedad de los pacientes infectados por HIV-1, no habiéndose determinado, hasta el momento, su mecanismo de acción. Tampoco existe en la actualidad ningún sistema disponible comercialmente que permita el diagnóstico de infección por GBV-C.

Los objetivos futuros de esta línea de investigación pretenden continuar el estudio ya iniciado para intentar comprender mejor la interacción entre los virus GBV-C y HIV-1. Se propone el estudio de nuevos agentes terapéuticos para el tratamiento del SIDA, así como el desarrollo de una plataforma biosensora útil para la detección de anticuerpos anti-GBV-C en pacientes coinfectados con HIV-1.

#### PEPTIDOS CITRULINADOS PARA EL DIAGNOSTICO Y PRONÓSTICO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

Existe un creciente interés por mejorar la precisión de los tests, basados en péptidos citrulinados, para el diagnóstico de la artritis reumatoide (AR), así como para su diferenciación temprana de otras enfermedades reumáticas que afectan a las articulaciones y al tejido conectivo.

Como objetivo, se plantea la identificación de nuevos péptidos antigénicos, derivados de proteínas citrulinadas presentes en la sinovial reumatoide (fibrina, filagrina, vimentina y enolasa) para tratar, de este modo, de identificar aquellos pacientes que requieren terapias más agresivas desde el mismo momento del diagnóstico de la enfermedad, lo que permitirá un mayor control de ésta y, consecuentemente, conseguir menores daños articulares y una mejor prognosis. Por otra parte, la detección de un único biomarcador no siempre es suficientemente sensible o precisa para la discriminación entre pacientes de AR con distinta clínica, distinto pronóstico o distinta respuesta terapéutica. Mediante el análisis simultáneo de los péptidos diana, incorporados en un ensayo multiplex, se pretende obtener huellas biológicas de autoanticuerpos en suero que puedan identificar subconjuntos de pacientes con determinadas características clínicas, distintos pronósticos o que respondan bien o tengan efectos adversos a determinadas intervenciones terapéuticas. Estos resultados podrían tener importantes implicaciones prácticas en la instauración de la estrategia terapéutica más adecuada a los pacientes de AR.

#### NANOSISTEMAS PEPTÍDICOS DE LIBERACIÓN CONTROLADA PARA LA ADMINISTRACIÓN OCULAR DE FÁRMACOS

La administración de fármacos en tejidos oculares es problemática debido a la baja biodisponibilidad de los mismos en las actuales formulaciones tópicas.

El objetivo de esta línea aborda la obtención de nuevos sistemas de administración basados en liposomas y nanopartículas, que empleen péptidos para su direccionamiento, y que puedan asegurar una baja irritación, una biodisponibilidad adecuada, así como una compatibilidad con los tejidos oculares.

#### **Descripción del Proyecto propuesto:**

*(1 página, letra Arial tamaño 11: 600 palabras en total)*

La artritis reumatoide (AR) es la enfermedad reumática inflamatoria crónica más común, de naturaleza autoinmune, con un origen desconocido y que afecta al 0.5-1% de la población. Se trata de una enfermedad de curso progresivo, con tendencia a la deformación y destrucción articular, lo que se asocia a una marcada discapacidad y pérdida de calidad de vida, además de producir otras



complicaciones sistémicas (1,2). El 50% del riesgo para el desarrollo de la AR es atribuible a factores genéticos, siendo el tabaquismo el principal riesgo ambiental (3). En el suero de pacientes afectados de AR se detectan, de forma muy específica y sensible, anticuerpos dirigidos contra proteínas y/o péptidos que han sufrido un proceso de deiminación postraducciona (citrulinación); anticuerpos que son conocidos como ACPAs. En este sentido, se han reportado varias proteínas o péptidos citrulinados con distintos patrones de reactividad frente a los sueros de los pacientes, lo que indica que la inducción de la respuesta ACPA está causada por más de un único epitopo citrulinado.

Recientemente, se ha puesto de manifiesto la relación entre otra modificación postraducciona (carbamilación del aminoácido Lisina que genera Homocitrulina) y la AR (4). Durante los procesos inflamatorios, se libera mieloperoxidasa de los neutrófilos y ésta cataliza la conversión de tiocianato a cianato, lo que produce la carbamilación u homocitrulinación de las proteínas. De igual modo, el tabaco (considerado como el mayor riesgo ambiental para desarrollar AR), incrementaría los procesos de carbamilación de las proteínas, ya que aumenta la concentración de cianato. Muy recientemente, ha sido publicada la presencia de proteínas homocitrulinadas en las articulaciones de los pacientes de AR y reportado que, alrededor de un 16% de aquéllos que son ACPA negativos, tienen anticuerpos dirigidos contra proteínas y/o péptidos homocitrulinados (“*anti-homocitrullinated protein/peptide antibodies*”, AHCPA), lo que abre las puertas a la posibilidad de obtener nuevos biomarcadores que complementarían los sistemas actuales de diagnóstico y/o pronóstico de esta enfermedad autoinmune basados en la detección de ACPAs.

En nuestro grupo de trabajo nos planteamos llevar a cabo el estudio de la homocitrulinación de los péptidos citrulinados, que seleccionamos tras realizar un “*scanning*” de las proteínas citrulinadas Fibrina y Vimentina (5,6). La finalidad de este estudio sería tratar de incrementar los valores de sensibilidad hasta ahora alcanzados con los péptidos citrulinados. Para ello, se estudiarán todas las posibles combinaciones Citrulina/HomoCitrulina en las secuencias y se trabajará con muestras de pacientes de AR que son ACPA negativas. Asimismo, se plantea llevar a cabo el *scanning* de las proteínas, totalmente homocitrulinadas, abundantes en la sinovial reumatoide Fibrina y Vimentina, siguiendo los procedimientos de análisis y selección de las secuencias más reactivas, ya publicados con anterioridad, para la versión citrulinada de estas dos proteínas. Se prevé llevar a cabo la síntesis múltiple en paralelo de un número muy elevado de análogos peptídicos, empleando un sintetizador semiautomático (Multisyntech GmbH) y la estrategia Fmoc/tBu. Asimismo, se obtendrán péptidos quiméricos cíclicos que contengan en una misma molécula los análogos más reactivos, de las proteínas sinoviales analizadas, combinando estrategias de síntesis en fase sólida y en solución. El objetivo último sería analizar la frecuencia y niveles de ACPAs/AHCPAs en el suero de individuos sin AR con una gran exposición al tabaco (con y sin enfermedad pulmonar obstructiva crónica, EPOC) y comparar los resultados con los de un grupo control sano (donantes del banco de sangre) y un grupo de pacientes con AR, para tratar de correlacionar la prevalencia de la presencia de estos autoanticuerpos con la exposición al tabaco y con el posterior desarrollo de AR.

#### Referencias:

- (1) Klareskog, L. et al *Lancet* **373**, 659-672, (2009)
- (2) Sanmartí, R. et al *Curr Top Med Chem* **13**, 698-704, (2013)
- (3) Scott D.L. et al *Lancet* **376**, 1094-1108, (2010)
- (4) Shi, J. *P Natl Acad Sci USA* **108**, 17372-17377, (2011)
- (5) Pérez M.L. et al *J Med Chem* **50**, 3573-3584, (2007)
- (6) Malakoutikhah, M. et al *J Med Chem* **54**, 7486-7492, (2011)



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



**CSIC**

CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS

VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

**Perfil esperado del candidato:**

Químico, Bioquímico o Farmacéutico

**Contacto:**

Dra. Isabel Haro  
Unidad de Síntesis y Aplicaciones Biomédicas de Péptidos  
IQAC-CSIC  
Jordi Girona, 18-26  
08034 Barcelona  
Tel.: 934006109  
e-mail: [isabel.haro@iqac.csic.es](mailto:isabel.haro@iqac.csic.es)



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

## EXPRESIONES DE INTERÉS PARA RECIBIR ESTUDIANTES PREDOCTORALES Y DOCTORES EN EL MARCO DEL PROGRAMA CSIC-EMHE

Estaría interesado en recibir: PhD  Doctores  Ambos

**Título de la tesis doctoral o proyecto postdoctoral:** Consecuencias fisiológicas del perfil de pigmentación en humanos.

**Palabras clave:** cisteína, coloración de la piel, estrés oxidativo, eumelanina, feomelanina, glutatión, melanoma.

**Instituto /Centro CSIC:** Estación Biológica de Doñana

**Departamento:** Ecología Evolutiva

**Supervisor del doctorando/Doctor:** Ismael Galván Macías

**Correo electrónico de contacto:** galvan@ebd.csic.es

**Página Web del Laboratorio:** <http://www.ebd.csic.es/biologia-evolutiva>

### Presentación del Laboratorio y de sus principales líneas de investigación

En el departamento de Ecología Evolutiva de la Estación Biológica de Doñana investigamos la intersección entre la ecología y biología evolutiva mediante una gran variedad de sistemas modelo, desde plantas a insectos, anfibios, aves y mamíferos. Recientemente, el Dr. Ismael Galván ha establecido una colaboración con dermatólogos de otros centros de investigación para iniciar una serie de estudios con el objetivo de trasladar conceptos y conocimientos adquiridos durante investigaciones de biología evolutiva con modelos animales al análisis de la pigmentación humana, que es abordada por tanto desde una novedosa perspectiva multidisciplinar.

Nuestro interés abarca gran variedad de preguntas, desde "el cómo" y "el por qué" de los rasgos de organismos de cualquier clase a los patrones que gobiernan los procesos de especiación y coevolución. Nuestro trabajo abarca desde la genética demográfica y filogenética hasta la ecología comparativa y ecología de poblaciones. Nuestras investigaciones abordan preguntas sobre las fuerzas históricas y ecológicas que modelan la evolución de las historias vitales, diferenciación genética, comportamiento, fisiología, interacciones planta-animal y parásito-hospedador mediante una combinación de observaciones de campo, experimentos y disciplinas de laboratorio.



### **Descripción del Proyecto propuesto:**

La pigmentación del tegumento es fundamental para evitar los efectos mutagénicos de la radiación ultravioleta (UV) procedente de la luz solar (1). En humanos, la pigmentación es casi exclusivamente generada por polímeros denominados melaninas, de las que existen dos grandes formas químicas (eumelanina y feomelanina) que producen diferentes coloraciones y que son sintetizadas en melanocitos mayormente situados en la epidermis. Diferencias en la composición química y abundancia de melaninas crean la diversidad existente en los perfiles de pigmentación humanos. Actualmente, esta diversidad se describe a través de la denominada escala de Fitzpatrick, un sistema de clasificación numérico desarrollado en 1975 que considera la intensidad de coloración de la piel, el cabello y los ojos y la capacidad para broncearse (2). Sin embargo, esta clasificación ignora la química de melaninas responsables de la variación en pigmentación y, particularmente, el hecho de que la síntesis de las diferentes formas químicas de melaninas tiene consecuencias fisiológicas. La escala de Fitzpatrick es por tanto, a pesar de ser actualmente aceptada como referencia para determinar el riesgo de melanoma (3), ambigua y problemática para describir toda la diversidad existente en el perfil de pigmentación humana y además ignora las limitaciones impuestas por la síntesis de ciertas melaninas bajo determinadas condiciones ambientales como ponen de manifiesto recientes estudios evolutivos con modelos animales (4-6). La síntesis de feomelanina, abundante en humanos pelirrojos (7), requiere especial atención como demuestran recientes estudios con ratones en que una alta producción de feomelanina se relaciona con un mayor riesgo de melanoma independientemente de los niveles de radiación UV (8). La causa de esta asociación entre síntesis de feomelanina y melanoma es probablemente el hecho de que la feomelanogénesis en los melanocitos conlleva el consumo de cisteína, cuyo azufre se incorpora en la estructura del pigmento, y la cisteína es integrante del glutatión (GSH), que es el principal antioxidante intracelular y juega por tanto un papel clave al combatir el estrés oxidativo celular. La cisteína que se incorpora al proceso de síntesis de feomelanina no puede ser recuperada una vez formado el pigmento, por lo que este proceso representa un consumo de cisteína/GSH y, como consecuencia, una disminución de la capacidad antioxidante que probablemente contribuya a determinar el riesgo de melanoma de piel y a generar la limitación impuesta por la síntesis de feomelanina ante determinados procesos fisiológicos o condiciones ambientales (9,10). Por otra parte, la cisteína es un aminoácido semiesencial pero tóxico cuando se encuentra en exceso, por lo que la síntesis de feomelanina podría tener un beneficio adaptativo al ejercer en cierto modo como sistema de excreción de cisteína y evitar así su toxicidad (9). El que la base genética de la pigmentación basada en feomelanina sea una limitación fisiológica o un beneficio adaptativo dependerá del estrés oxidativo ambiental, que determinará los requerimientos de cisteína para protección antioxidante (9). Esta información nunca ha sido descrita en función del perfil de pigmentación en humanos, lo que sería útil para diseñar tratamientos preventivos de melanoma y otras limitaciones fisiológicas. El objetivo de este proyecto consiste por tanto en desarrollar una nueva clasificación de los fenotipos humanos en relación a la pigmentación determinando la asociación entre los valores de la escala de Fitzpatrick y el contenido en diferentes formas químicas de melaninas y los niveles de cisteína, GSH y estrés oxidativo celular, así como determinar cómo ciertos factores ambientales que generan estrés oxidativo (hábitos de consumo de tabaco y exposición a radiación UV) afectan a esta asociación. El proyecto se enmarcará dentro de la colaboración establecida entre el Dr. Ismael Galván y el Dr. José Bernabéu Wittel (Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla).

### **Referencias:**



- 1- Ichihashi M., Ueda M., Budiyo A., Bito T., Oka M., Fukunaga M., Tsuru K., Horikawa T. 2003. UV-induced skin damage. *Toxicology* 189: 21-39.
- 2- Fitzpatrick T.B. 1988. The validity and practicality of sun-reactive skin Types I through VI. *Archives of Dermatology* 124: 869-871.
- 3- Watts C.G., Dieng M., Morton R.L., Mann G.J., Menzies S.W., Cust A.E. 2015. Clinical practice guidelines for identification, screening and follow-up of individuals at high risk of primary cutaneous melanoma: a systematic review. *British Journal of Dermatology* 172: 33-47.
- 4- Karell P., Ahola K., Karstinen T., Valkama J., Brommer J.E. 2011. Climate change drives microevolution in a wild bird. *Nature Communications* 2: 208.
- 5- Galván I., Erritzøe J., Wakamatsu K., Møller A.P. 2012. High prevalence of cataract in birds with pheomelanin-based colouration. *Comparative Biochemistry and Physiology, Part A* 162: 259-264.
- 6- Galván I., Bonisoli-Alquati A., Jenkinson S., Ghanem G., Wakamatsu K., Mousseau T.A., Møller A.P. 2014. Chronic exposure to low-dose radiation at Chernobyl favours adaptation to oxidative stress in birds. *Functional Ecology* 28: 1387-1403.
- 7- Ito S., Nakanishi Y., Valenzuela R.K., Brilliant M.H., Kolbe L., Wakamatsu K. 2011. Usefulness of alkaline hydrogen peroxide oxidation to analyze eumelanin and pheomelanin in various tissue samples: application to chemical analysis of human hair melanins. *Pigment Cell & Melanoma Research* 24: 605-613.
- 8- Mitra D., Luo X., Morgan A.M. et al. 2012. An ultraviolet-radiation-independent pathway to melanoma carcinogenesis in the red hair/fair skin background. *Nature* 491: 449-453.
- 9- Galván I., Ghanem G., Møller A.P. 2012. Has removal of excess cysteine led to the evolution of pheomelanin? *BioEssays* 34: 565-568.
- 10- Morgan A.M., Lo J., Fisher D.E. 2013. How does pheomelanin synthesis contribute to melanomagenesis? *BioEssays* 35: 672-676.

#### **Perfil esperado del candidato:**

Predocctoral: licenciado en Biología, Bioquímica o Medicina. Deberá tener un alto rendimiento académico probado, elevado nivel de inglés y capacidad de abordar cuestiones científicas desde una perspectiva multidisciplinar.

Postdoctoral: conocimientos avanzados de bioinformática. Experiencia en técnicas de química analítica y genética molecular.

#### **Contacto:**

**Dr. Ismael Galván**  
**Departamento de Ecología Evolutiva**  
**Estación Biológica de Doñana - CSIC**  
**Avda. Américo Vespucio s/n**  
**41092 Sevilla (España)**  
**Teléfono: +34 954466700 ext. 1380. Fax: +34 954621125.**



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

## EXPRESIONES DE INTERÉS PARA RECIBIR ESTUDIANTES PREDOCTORALES Y DOCTORES EN EL MARCO DEL PROGRAMA CSIC-EMHE

Estaría interesado en recibir: PhD  Doctores  Ambos

Título de la tesis doctoral o proyecto postdoctoral: “*Efectos transgeneracionales de reprotóxicos ambientales mediados por cambios epigenéticos en RNAs pequeños no-codificantes sobre células germinales y la reproducción de mamíferos.*”

Palabras clave: *reprotóxicos ambientales, disruptores endocrinos, gametogénesis, reproducción, espermatozoide, ovocito, embrión preimplantacional, expresión génica, RNAs no-codificantes, microRNAs, piRNAs*

Instituto /Centro CSIC: Centro de Investigaciones Biológicas (CIB)

Departamento: Biología Celular y Molecular

Supervisor del doctorando/Doctor: Jesús del Mazo Martínez

Correo electrónico de contacto: [jdelmazo@cib.csic.es](mailto:jdelmazo@cib.csic.es)

Página Web del Laboratorio: <http://www.cib.csic.es/es/grupo.php?idgrupo=18>

### Presentación del Laboratorio y de sus principales líneas de investigación

Nuestro interés se ha centrado en los últimos años en la biogénesis y función de diferentes RNAs reguladores, no-codificantes, de pequeño tamaño (tales como miRNAs, piRNAs, endo-siRNAs, snoRNAs) en el desarrollo y la diferenciación de la línea germinal y la reproducción en mamíferos y su papel en la desregulación genética y epigenética mediada por algunos reprotóxicos ambientales.

Los RNAs pequeños no-codificantes (sncRNAs) son considerados como importantes reguladores postranscripcionales en el desarrollo de las células germinales. Además de microRNAs (miRNAs) endo-siRNAs y PIWI-RNAs (piRNAs), otros sncRNAs: RNA nucleolar (snoRNAs), o derivados de tRNAs o rRNAs parecen desempeñar importantes funciones reguladoras en la gametogénesis y la fertilización. Combinando secuenciación masiva (NGS), bioinformática y biología celular y molecular estamos caracterizando el panorama de expresión de sncRNAs en la diferenciación desde células germinales primordiales (PGC) hasta gametos y sus implicaciones en la fertilización y el desarrollo de preimplantación temprano. Por ejemplo, mientras algunos snoRNAs y miRNAs se expresan abundantemente en PGCs son reemplazados por piRNAs en espermatozoides y por endo-siRNAs en



ovocitos y cigotos. Es interesante comprobar como las secuencia de variantes de miRNA son mas abundantes en la espermatogéneis que sus correspondientes formas canónicas.

Otras alternativas funcionales de miRNAs como los mecanismos de edición de sncRNAs también se están analizando en nuestro sistema. Asi, la sustitución mediante ADAR de Adenosina por Inosina (reconocida como guanosina por la maquinaria celular [A-to-I]) en precursores de miRNAs, afecta el procesamiento de miRNAs. Descubrimos que la edición activa y la degradación de moléculas de precursor de RNAs editados ocurre durante el período de perifertilization.

También estamos aplicando estos estudios de regulación génica a la valoración del efecto de reprotóxicos. Múltiples estudios han demostrado la asociación entre exposición a sustancias tóxicas ambientales, tales como los llamados disruptores endocrinos, y disfunciones del desarrollo en las células germinales. Estamos estudiando cómo la exposición prenatal, incluso a bajos niveles de exposición, a estos compuestos puede inducir cambios epigenéticos en la expresión de miRNAs en PGCs en las siguientes generaciones no expuestas.

**Descripción del Proyecto propuesto:**

*(1 página, letra Arial tamaño 11: 600 palabras en total)*

En los organismos con reproducción sexual, la diferenciación de células germinales en gametos es crucial para la perpetuación de la especie. En mamíferos, el proceso se inicia en etapas tempranas de la embriogénesis mediante la diferenciación de las células primordiales germinales (PGCs).

Estudios epidemiológicos demuestran una disminución progresiva de la capacidad reproductiva en poblaciones humanas y animales, así como un incremento de cáncer testicular [1, 2]. En la actualidad, existe un gran cantidad de compuestos químicos, sintéticos y naturales que forman parte de nuestra vida cotidiana y que pueden actuar como reprotóxicos, tales como los denominados disruptores endocrinos (DEs), interfiriendo en la homeostasis del sistema endocrino. El efecto de tales compuestos sintéticos o naturales (Vg: micotoxinas) se acentúa en etapas tempranas del desarrollo, incluida la etapa fetal. Es más, algunas de estas sustancias parecen ser capaces de alterar genéticamente las células germinales y transmitir las alteraciones a las generaciones sucesivas. Sin embargo, todavía no se conocen los mecanismos moleculares por los que se pueden inducir disfunciones persistentes en el desarrollo y función de las gónadas. Distintos trabajos, incluidos los de nuestro grupo (3-8), han descrito patrones de desregulación génica en el desarrollo ovárico y testicular asociados a la exposición a diferentes compuestos. Esta desregulación, podría estar condicionada por la alteración de elementos reguladores de la expresión génica prostrancricional.



Los denominados RNAs de pequeño tamaño no codificantes (ncRNAs) son componentes del sistema de regulación génica que participan en el silenciamiento de mRNAs y RNAs transcritos a partir de regiones repetitivas del DNA. En eucariotas se conocen tres tipos: miRNAs (microRNAs), piRNAs (Piwi-interacting RNAs), considerados inicialmente como específicos de la línea germinal; y endo-siRNAs (endogenous small interfering RNAs). Todos ellos tienen en común ser de cadena simple, participar en el silenciamiento génico, tener un tamaño similar (~20-30 nucleótidos) y estar asociados a proteínas de la familia Argonauta. El primer RNA de estas características, lin-4, fue descubierto y caracterizado en *C. elegans* en 1993 (9-10). Desde entonces, el número y funcionalidad de estos RNAs ha crecido exponencialmente. Una hipótesis, aportada recientemente (11-12), indica que la exposición a reprotóxicos produce cambios persistentes en los RNAs de pequeño tamaño, como los microRNAs (miRNAs).

Tanto en la literatura, como en estudios recientes de nuestro grupo, se ha demostrado el papel funcional y la dinámica de reprogramación de estos tipos de ncRNAs, tanto en la formación de gametos como en estadios del desarrollo embrionario preimplantacional (13-15). Recientemente (16), hemos podido demostrar que un conocido DE: vinclozolina (ampliamente usado como antifúngico en agricultura y contaminante medioambiental que actúa como antiandrogénico) es capaz de inducir desregulación de genes implicados en la formación de células germinales ocasionando apoptosis de PGCs mediante desregulación de miRNAs que actúan sobre los mRNAs de tales genes. Es más, esa desregulación es transmitida vía paterna a tres generaciones no expuestas y por mecanismos epigenéticos en los que no hay modificaciones de los patrones de metilación del DNA .

En este proyecto pretendemos evaluar, usando ratón como modelo experimental y tecnologías de secuenciación masiva de RNAs, el efecto de diversos reprotóxicos contaminantes medioambientales que potencialmente actúan sobre distintos tipos de ncRNA reguladores: miRNAs, piRNAs y endo-siRNAs en la diferenciación de células germinales y el desarrollo. La finalidad de dichos estudios es conocer los mecanismos de acción de tales compuestos sobre la fertilidad y el desarrollo de cáncer testicular en individuos expuestos. Dichos estudios se llevarían a cabo a través de aproximaciones experimentales *in vivo* en varias generaciones transgeneracionalmente e *in vitro* en cultivos celulares de explantos tisulares (17) que hemos iniciado en el laboratorio.

#### Referencias:

- 1.Cheng, C.Y., et al., *Environmental toxicants and male reproductive function*. Spermatogenesis, 2011. **1**(1): p. 2-13.
- 2.Crain, D.A., et al., *Female reproductive disorders: the roles of endocrine-disrupting compounds and developmental timing*. Fertil Steril, 2008. **90**(4): p. 911-40.
- 3.Bonilla, E., et al. Dereglulation of gene expression in fetal oocytes exposed to doxorubicin. *Biochem Pharmacol* 65:1701-1707;2003.



4. Bonilla, E., et al. Deregulation of the Sod1 and Nd1 genes in mouse fetal oocytes exposed to mono-(2-ethylhexyl) phthalate (MEHP). *Reprod Toxicol* 30:387-392;2010.
5. del Mazo, J., et al. Endocrine disruptors, gene deregulation and male germ cell tumors. *Int J Dev Biol* 57:225-239;2013.
6. Iguchi, T., et al. Toxicogenomics and ecotoxicogenomics for studying endocrine disruption and basic biology. *Gen Comp Endocrinol* 153:25-29;2007.
7. Lopez-Casas, P.P., et al. The effects of different endocrine disruptors defining compound-specific alterations of gene expression profiles in the developing testis. *Reprod Toxicol* 33:106-115;2012.
8. Mizrak, S.C., et al. Expression of stress inducible protein 1 (Stip1) in the mouse testis. *Mol Reprod Dev* 73:1361-1366;2006.
9. Lee, R.C., et al. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell* 75:843-854;1993.
10. Wightman, B., et al. Posttranscriptional regulation of the heterochronic gene *lin-14* by *lin-4* mediates temporal pattern formation in *C. elegans*. *Cell* 75:855-862;1993.
11. Singh, S., et al. Epigenetic effects of environmental chemicals bisphenol a and phthalates. *Int J Mol Sci* 13:10143-10153;2012.
12. Tilghman, S.L., et al. Endocrine disruptor regulation of microRNA expression in breast carcinoma cells. *PLoS One* 7:e32754;2012.
13. García-López, J., et al. MicroRNA biogenesis and variability. *BioMolecular Concepts* 4:367-380;2013.
14. Garcia-Lopez, J., et al. Expression dynamics of microRNA biogenesis during preimplantation mouse development. *Biochim Biophys Acta. Gene Regulatory Mechanisms* 1819:847-854;2012.
15. Garcia-Lopez, J., et al. Reprogramming of microRNAs by adenosine-to-inosine editing and the selective elimination of edited microRNA precursors in mouse oocytes and preimplantation embryos. *Nucleic Acids Res* 41:5483-5493;2013.
16. Brieno-Enriquez, M.A., et al., *Exposure to endocrine disruptor induces transgenerational epigenetic deregulation of microRNAs in primordial germ cells*. *PLoS One*, 2015. **10**(4): p. e0124296.
17. Sato, T., et al., *In vitro production of functional sperm in cultured neonatal mouse testes*. *Nature*, 2011. **471**(7339): p. 504-7.

#### **Perfil esperado del candidato:**

Conocimientos básicos prácticos y alguna experiencia en Biología Molecular, experimentación con animales, cultivos celulares y recomendable conocimientos de análisis bioinformático.

#### **Contacto:**

**Jesús del Mazo, Ph.D.**  
**Centro de Investigaciones Biológicas C.I.B. (CSIC)**  
**Ramiro de Maeztu , 9**  
**28040- Madrid. Spain**  
**Phone+34 918373112#4324**  
**Fax +34 915360432**  
**e-mail [jdelmazo@cib.csic.es](mailto:jdelmazo@cib.csic.es)**



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

## EXPRESIONES DE INTERÉS PARA RECIBIR ESTUDIANTES PREDOCTORALES Y DOCTORES EN EL MARCO DEL PROGRAMA CSIC-EMHE

Estaría interesado en recibir: PhD  Doctores  Ambos

Título de la tesis doctoral o proyecto postdoctoral: **RELAJACIÓN DE LA SELECCIÓN NATURAL Y PÉRDIDA DE RESISTENCIA**

Palabras clave: **Selección natural, coevolución, parasitismo de cría, variación fenotípica**

Instituto /Centro CSIC: **Estación Experimental de Zonas Áridas**

Departamento: **Departamento de Ecología Funcional y Evolutiva**

Supervisor del doctorando/Doctor: **Jesús Miguel Avilés Regodón**

Correo electrónico de contacto: **javiles@eeza.csic.es**

Página Web del Laboratorio:  
**[http://www.eeza.csic.es/es/d\\_morf.aspx](http://www.eeza.csic.es/es/d_morf.aspx)**

### **Presentación del Laboratorio y de sus principales líneas de investigación**

Los estudiantes de doctorado y postdoctorado se incorporarían al departamento de Ecología Evolutiva y Comportamental de la Estación Experimental de Zona Áridas. En este departamento se estudian de manera genérica los mecanismos implicados en los cambios evolutivos a distintos niveles (individuos, poblaciones, especies, comunidades) como consecuencia de procesos ecológicos. El **programa adaptacionista**, por tanto, constituye una parte central de la base teórica y metodológica de nuestras investigaciones. También intentamos conocer las causas próximas o fisiológicas de las variaciones fenotípicas y para ello exploramos la influencia de características del fenotipo sobre la **eficacia biológica** de los organismos.

Para comprender los **patrones actuales de biodiversidad** es necesario conocer la historia evolutiva de las especies y la de sus interacciones. En ese sentido nuestros objetivos permiten profundizar en el estudio de los mecanismos y procesos evolutivos responsables de la biodiversidad actual. Conocerlos nos ayudará a entender e incluso predecir las respuestas de los organismos a los cambios ambientales que están teniendo lugar en el planeta (**cambio global**). De este modo nuestras investigaciones pretenden ser de utilidad directa a la sociedad y contribuir a un planteamiento de políticas de conservación más adecuadas. En definitiva, nuestro plan de investigación pretende la integración de las ciencias básicas y aplicadas, haciendo énfasis en las implicaciones que puede tener para el diseño de planes y políticas de conservación.



### **Descripción del Proyecto propuesto:**

Las poblaciones naturales experimentan frecuentemente la debilitación o incluso eliminación de algunas de las fuerzas selectivas que fueron importantes para el mantenimiento de uno o varios rasgos del fenotipo. El estudio de estas situaciones, denominadas de “relajación de la selección natural”, constituyen una oportunidad única para entender como evolucionan los rasgos en ausencia de esas fuentes de selección (1). Charles Darwin (1859) en *el Origen de la Especies* argumentó que el “uso y desuso” impondría un “efecto considerable” sobre la evolución de los rasgos mantenidos por la selección natural. La principal predicción que se deriva de esta argumentación es que los rasgos adaptativos tenderán a menguar o desaparecer si se producen cambios en las presiones de selección que conduzcan a su pérdida de funcionalidad. Darwin también apuntó, sin embargo, que los rasgos podrían tener varias funciones, o podrían cambiar de funciones, y que estas nuevas funciones podrían contribuir al mantenimiento de esos rasgos aunque sus funciones originales se hubiesen ya perdido.

El presente proyecto tiene por **objetivo fundamental** estudiar la variación en la expresión de un rasgo defensivo con base genética seleccionado para combatir a los parásitos de cría en las aves (la apariencia de los huevos), en poblaciones con distinto grado de contacto entre parásitos y hospedadores y especies con distinta historia de contacto con los parásitos, como una base para entender el papel de la selección natural en el mantenimiento de la variación fenotípica.

Para ello estudiaremos la variación en la apariencia de los huevos en once especies de aves paseriformes que se reproducen en Islandia, donde hay evidencia inequívoca de la ausencia de cuco europeo *Cuculus canorus* desde hace más de 1000 años (2), y en el continente europeo. Tres de esas especies (el bisbita común *Anthus pratensis*, la lavandera blanca *Motacilla alba* y el chochín europeo *Troglodytes troglodytes*) presentan poblaciones en que son parasitadas por el cuco europeo en Europa, y las restantes ocho (Collaba gris *Oenanthe oenanthe*, zorzal alirrojo *Turdus iliacus*, zorzal real *Turdus pilaris*, cuervo *Corvus corax*, estornino pinto *Sturnus vulgaris*, gorrión común *Passer domesticus*, pardillo sizerín *Carduelis flammea* y escribano nival *Plectophenas nivalix*), no son hospedadores habituales del cuco, por presentar rasgos de historia vital que hacen inviable el parasitismo.

El estudio de la trayectoria evolutiva del fenotipo ante una relajación de la selección natural constituye un paradigma esencial para entender la evolución de la diversidad animal y vegetal (3). Más concretamente, el estudio de la pérdida de resistencia en ausencia de selección que se acomete en este proyecto constituye la base de los planes actuales de investigación encaminados a resolver problemas con implicaciones socioeconómicas fundamentales, como la elevada resistencia a antibióticos de algunos patógenos, o frente a insecticidas por plantas e insectos en cultivos agrícolas (39). Por lo tanto, los resultados de este proyecto contribuirán a incrementar nuestro conocimiento sobre un problema fundamental de la teoría evolutiva (la trayectoria evolutiva del fenotipo en ausencia de selección), y desde el punto de vista más aplicado, nos ayudará a tomar decisiones informadas sobre problemas ambientales, agrícolas y sanitarios sobrevenidos de una gran repercusión socioeconómica.

**Referencias:** 1. Endler, J. A. (1986) *Natural selection in the wild* (Princeton University Press. 2. Avilés, J. M. & Møller, A. P. (2003) *Biological Journal of the Linnean Society* 79, 543-549. 3. Lahti, D. C., Johnson, N. A., Ajie, B. C., Otto, S. P., Hendry, A. P., Blumstein, D. T., Coss, R. G., Donohue, K., & Foster, S. A. (2009) *Trends in Ecology & Evolution* 24, 487-496.



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA  
Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

**Perfil esperado del candidato: Licenciados o Doctorados en Biología y/o Zoología.**

**Contacto: Jesús Miguel Avilés Regodón, Departamento de Ecología Funcional y Evolutiva, Estación Experimental de Zonas Áridas (CSIC). Carretera de Sacramento s/n, La Cañada de San Urbano, 04120, Almería (España)  
Telf:0034 950 281045 (Ext. 319); Fax: 0034 950 277100**



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

## EXPRESIONES DE INTERÉS PARA RECIBIR ESTUDIANTES PREDOCTORALES Y DOCTORES EN EL MARCO DEL PROGRAMA CSIC-EMHE

Estaría interesado en recibir: PhD  Doctores  Ambos

Título de la tesis doctoral o proyecto postdoctoral: **BIOREFINERIA DE BIODIESEL ENZIMATICO**

Palabras clave: **medioambiente, biocombustibles, biodiesel, biocatálisis, derivados de glicerina**

Instituto /Centro CSIC: **Instituto de Catálisis y Petroleoquímica, CSIC**

Departamento: **Biocatálisis, Grupo de Ingeniería Enzimática**

Supervisor del doctorando/Doctor: **Jose Manuel Guisán Seijas**

Correo electrónico de contacto: **jmguisan@icp.csic.es**

Página Web del Laboratorio: **<http://www.icp.csic.es/personal.php?id=34&lang=2>**

### Presentación del Laboratorio y de sus principales líneas de investigación

La actividad investigadora del grupo del Prof Guisán se ha centrado en la **IMPLANTACION DE ENZIMAS COMO CATALIZADORES INDUSTRIALES**. Esto es, en el desarrollo de estrategias que permitan superar las limitaciones de las enzimas (inestabilidad, baja actividad hacia sustratos no naturales, dificultad de la purificación, etc) para poder utilizar sus excelentes propiedades catalíticas. Las principales líneas de investigación exploradas han sido:

**i.- INGENIERIA ENZIMATICA** (purificación, inmovilización, estabilización y reactivación de enzimas industriales) (BIOTECNOLOGIA ENZIMATICA DE SUPERFICIES),

**ii.- INGENIERIA DE LAS BIOTRANSFORMACIONES ENZIMATICAS:** a.- Química Fina (síntesis de antibióticos y péptidos bioactivos, catálisis enzimática asimétricas, etc.)

b.- Química de Alimentos (ingredientes funcionales: prebióticos, omega-3, lípidos, etc.)

c.- Química Analítica (enzimas anticuerpos, sondas de ADN, etc) d.- QUIMICA Y ENERGIA: síntesis enzimática de biodiesel

El Prof. Guisán ha publicado más de 400 artículos en libros y revistas internacionales (en el 90% de ellos como Corresponding Author). Ha sido inventor de 25 patentes nacionales e internacionales, ha dirigido 35 Tesis doctorales y ha sido supervisor de 200 investigadores españoles y extranjeros. Ha publicado 378 artículos ISI con un total de 15000 citas (38 citas/artículo) y unos índices H de 57 (SCOPUS), 56 (ISI WEB OF SCIENCE) y 64 (GOOGLE SCHOLAR).

Algunos de los desarrollos (ciencias de la ingeniería enzimática) más relevantes han sido:

a.- una estrategia original para estabilizar la mayoría de las enzimas por inmovilización covalente multipuntual sobre soportes altamente activados con grupos glioxil,



- b.- una estrategia original de purificación, inmovilización e hiperactivación de lipasas por adsorción selectiva sobre soportes hidrofóbicos,
- c.- una estrategia original de inmovilización-estabilización de enzimas en varias etapas utilizando soportes heterofuncionales,
- d.- estrategias de reactivación de derivados de enzimas inmovilizados después de una inactivación parcial, etc.

**Descripción del Proyecto propuesto:**

*(1 página, letra Arial tamaño 11: 600 palabras en total)*

La contaminación atmosférica en las ciudades y zonas rurales de todo el mundo provoca cada año 3,7 millones de defunciones prematuras. Esto representa actualmente uno de los mayores riesgos sanitarios mundiales, comparable a los riesgos relacionados con el tabaco, y superado únicamente por los riesgos sanitarios relacionados con la hipertensión y la nutrición. Una proporción importante de los contaminantes del aire provienen de las emisiones de los combustibles generadas por el transporte<sup>1</sup>. El biodiesel constituye una alternativa a los combustibles fósiles tradicionales ya que logra una performance similar a los combustibles convencionales y menores emisiones de monóxido de carbono, óxidos de azufre y material particulado fino con respecto al diesel derivado del petróleo<sup>2</sup>. La utilización de este tipo de biocombustibles de forma generalizada permitiría mantener y mejorar la salud humana y el medioambiente.<sup>3</sup> El Biodiesel está formado por mono alquil ésteres de ácidos grasos de cadena larga producidos por reacciones de transesterificación a partir de aceites vegetales o grasas animales. Las reacciones de transesterificación pueden ser clasificadas de manera amplia en dos categorías: las químicas y las enzimáticas. La transesterificación catalizada químicamente es muy intensiva en términos de energía consumida. El aumento en los precios del crudo y la preocupación creciente por el medio ambiente ha facilitado la producción de Biodiesel mediada por transesterificación enzimática utilizando lipasas. La alternativa enzimática genera productos de alta pureza y permite una fácil separación del subproductos glicerol, es amigable con el medio ambiente, químicamente selectiva y se lleva a cabo a bajas temperaturas. A pesar de que variadas preparaciones de lipasas han sido utilizadas en la producción de biodiesel<sup>4</sup> aún se necesitan nuevos métodos de inmovilización innovadores con alta actividad y estabilidad que proporcionen alternativas rentables para su comercialización. Este proyecto propone como característica innovadora el desarrollo de nuevos biocatalizadores de lipasas para obtener inmovilizados con propiedades mejoradas para la síntesis de biodiesel. Para ello, se desarrollarán nuevos protocolos de inmovilización enzimática utilizando soportes acrílicos macroporosos y se ensayarán estrategias de estabilización para lograr preparaciones inmovilizadas muy activas y muy estables. Además, abordaremos la producción de biodiesel con un enfoque de Biorefinería agregando valor al co-producto Glicerol mediante transformación a ácido-L-láctico. El glicerol es un subproducto inevitable de la producción de biodiesel<sup>5</sup>. Una gran cantidad de este producto es generado durante la transesterificación de grasas y aceites con alcohol. El exceso de oferta y la limitada demanda afectan directamente los costos de producción del biodiesel. Sin embargo, el glicerol puede ser convertido a productos de más alto valor agregado mediante procesos puramente químicos o mediante biotransformaciones<sup>6</sup>. Las biotransformaciones se realizan bajo condiciones suaves con menores requerimientos energéticos ofreciendo tecnologías medioambientalmente limpias. Las nuevas tendencias en bioconversiones marcan el acoplamiento de procesos biocatalíticos enzimáticos a procesos fermentativos como una solución de gran potencial en la biosíntesis secuencial de productos biotecnológicos. En



este trabajo se propone una ruta biosintética novedosa para la síntesis de ácido L-láctico a partir de glicerol crudo, subproducto de la industria del biodiesel. Nuestro enfoque incluirá el uso de biocatalizadores inmovilizados microbiológicos y enzimáticos mediante estrategias que aporten estabilidad y reutilización en aras de conversiones más verdes y económicas. El ácido L-láctico presenta aplicaciones en biomedicina que incluyen la liberación controlada de medicamentos, y la preparación de cubiertas biocompatibles para prótesis humanas. Así de una manera holística, verde y sustentable, pretendemos proponer una vía para la solución de los problemas sanitarios generados por contaminación proveniente de combustibles fósiles, reduciendo las emisiones contaminantes por generación verde de biodiesel y generando un producto de uso en biomedicina por conversión del subproducto glicerol.

#### **Referencias:**

- 1 M. Mofijur, A. E. Atabani, H. H. Masjuki, M. A. Kalam and B. M. Masum, *Renew. Sustain. Energy Rev.*, 2013, **23**, 391–404.
- 2 W. G. Wang, D. W. Lyons, N. N. Clark, M. Gautam and P. M. Norton, *Environ. Sci. Technol.*, 2000, **34**, 933–939.
- 3 M. Mofijur, M. G. Rasul, J. Hyde, A. K. Azad, R. Mamat and M. M. K. Bhuiya, *Renew. Sustain. Energy Rev.*, 2016, **53**, 265–278.
- 4 A. Macario, F. Verri, U. Diaz, A. Corma and G. Giordano, *Catal. Today*, 2013, **204**, 148–155.
- 5 M. Ayoub and A. Z. Abdullah, *Renew. Sustain. Energy Rev.*, 2012, **16**, 2671–2686.
- 6 F. Yang, M. a Hanna and R. Sun, *Biotechnol. Biofuels*, 2012, **5**, 13.

#### **Perfil esperado del candidato:**

El candidato deberá poseer una Maestría en el área de las Ciencias con experiencia en aplicaciones biocatalíticas e inmovilización de enzimas.

#### **Contacto: Prof. Jose M. Guisan**

Instituto de Catalisis. CSIC

Campus Cantoblanco. 28049 Madrid. SPAIN

Tel: 34 91 585 48 09 // Fax: 34 91 585 47 60

e-mail: [jmguisan@icp.csic.es](mailto:jmguisan@icp.csic.es)

academic google: <http://scholar.google.com/citations?user=AVXRWkKAAAAJ&hl=es>



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

## EXPRESIONES DE INTERÉS PARA RECIBIR ESTUDIANTES PREDOCTORALES Y DOCTORES EN EL MARCO DEL PROGRAMA CSIC-EMHE

**Estaría interesado en recibir:** PhD  Doctores  Ambos

**Título de la tesis doctoral o proyecto postdoctoral:** Desarrollo y caracterización de capas electroestiradas con propiedades activas conferidas por nanopartículas sintetizadas sobre nanocelulosa para envase alimentario

**Palabras clave:** envase alimentario, nanopartículas, envase activo, biodegradable, nanocelulosa, subproductos

**Instituto /Centro CSIC:** Instituto de Agroquímica y Tecnología de Alimentos (IATA)

**Departamento:** Conservación y Calidad de Alimentos

**Supervisor del doctorando/Doctor:** José María Lagarón Cabello

**Correo electrónico de contacto:** lagaron@iata.csic.es

**Página Web del Laboratorio:** <http://www.iata.csic.es/IATA/dcon/nuem/>

### **Presentación del Laboratorio y de sus principales líneas de investigación**

El grupo de investigación en el que se incorporará el estudiante predoctoral incluye tres científicos con experiencia y 7 estudiantes de doctorado y realiza investigación fundamental y aplicada en las áreas de nuevos materiales y tecnologías activas, bioactivas e inteligentes, con un enfoque especial a la aplicación de distintas nanotecnologías. Las principales líneas de investigación son las siguientes:

- Micro y nanoencapsulación de componentes activos, incluyendo antimicrobianos, absorbentes de oxígeno, antioxidantes y materiales de cambio de fase.
- Micro y nanoencapsulación de ingredientes funcionales de valor añadido para el diseño de envase bioactivo y alimentos más sanos.
- Caracterización de propiedades barrera, térmicas y mecánicas y de liberación controlada de materiales de envase.
- Desarrollo de nuevas nanotecnologías, nanocomposites y nanobiocomposites basados en filosilicatos laminares y tubulares, hidróxidos dobles laminares, nanocelulosa y nanofibras electroestiradas.
- Materiales activos y tecnologías de recubrimiento.
- Formulación de nuevos materiales de envase, mezclas y recubrimientos con propiedades mejoradas de barrera a gases y vapores, térmicas y mecánicas.
- Desarrollo e implementación de polímeros biodegradables y sostenibles para aplicaciones de bioenvases.



### **Descripción del Proyecto propuesto:**

En los últimos tiempos existe una cierta preocupación acerca del uso de materiales de envase no biodegradables por el agotamiento de los recursos naturales y otros problemas medioambientales como la gestión de los residuos generados. Por ello hay una demanda creciente de materiales de envase biodegradable (biopolímeros) obtenidos de fuentes renovables como una alternativa a los plásticos convencionales, especialmente para aplicaciones desechables o envases con poco tiempo de vida. Sin embargo, los bioplásticos son actualmente más caros y tienen un peor rendimiento, especialmente en lo que concierne a sus propiedades barrera. Una opción es crear nanocomposites para mejorar las propiedades barrera y crear materiales activos que le confieran un valor añadido para compensar su coste más elevado [1].

En el presente proyecto se pretende desarrollar un nuevo material biodegradable con propiedades activas (antioxidantes y/o de absorción de etileno) para su utilización en envase alimentario, obtenido a partir de fuentes renovables y en gran parte derivado de subproductos, haciéndolo así más sostenible. Entre los polímeros biodegradables los polihidroxicanoatos (PHAs), un grupo de poliésteres sintetizados por un amplio rango de microorganismos tienen un especial interés [2]. Entre ellos el polihidroxibutirato *co*-valerato (PHBV) es ideal para el envase, por su menor rigidez, pero tiene bajas propiedades barrera a gases. La estructura del material de envase estará hecha de PHA comercial, bien comprada como un film o extruida a partir de pellets comerciales.

A los films optimizados en la etapa anterior, se añadirá por electroestirado una capa conteniendo nanocelulosa bacteriana (CNW), obtenida a partir de subproductos, para mejorar sus propiedades barrera. El uso de residuos de la industria agroalimentaria para la obtención de fibras de celulosa es muy interesante por su gran disponibilidad y su bajo precio, siendo al mismo tiempo una estrategia para la valorización de residuos [3]. El film de PHA se recubrirá con una sub-capa de polímeros sintéticos de alta barrera y biopolímeros, proteínas o polisacáridos que contendrán la nanocelulosa mediante electroestirado. Los films obtenidos serán caracterizados fisicoquímicamente y tanto las condiciones de deposición como la composición de las disoluciones serán optimizadas para conseguir las propiedades barrera esperadas.

Se depositará una segunda capa, con propiedades activas para crear un material antioxidante en la que se añadirán nanopartículas de Pd y CeO<sub>2</sub>, [4-6]. Se utilizará la nanocelulosa como *carrier* de las nanopartículas en la mezcla de polímero antes de electroestirar. Se estudiará por un lado el uso de nanopartículas comerciales o nanopartículas sintetizadas en el laboratorio por métodos descritos en la bibliografía [7, 8], en cuyo caso se llevará a cabo una caracterización morfológica por SEM y TEM; y por otro la formación del nanocomposite de nanocelulosa y nanopartículas, bien depositando las nanopartículas obtenidas en el paso anterior o bien llevando a cabo una síntesis *in situ* sobre los nanocristales de celulosa. Se prepararán distintas concentraciones y ratios Pd/CeO<sub>2</sub>/CNW.

Se estudiarán las propiedades mecánicas, térmicas, barrera y la capacidad de absorber oxígeno, radicales libres y etileno de los distintos materiales obtenidos, tanto de cada capa individual por separado como en el caso de multicapas. Se llevará a cabo una caracterización morfológica por microscopía electrónica (SEM y TEM) acoplada a EDX. Las propiedades térmicas se caracterizarán por TGA y DSC y la composición e interacciones se estudiarán por FTIR. Se evaluarán la permeabilidad, solubilidad y difusión de los materiales.

La eficacia del material activo se evaluará por su capacidad de eliminar de la atmósfera aquellas moléculas que son la causa del deterioro de los alimentos. Así, se medirá la capacidad de absorción de oxígeno y etileno de los distintos materiales mediante sensores específicos y por el método DPPH para cuantificar la absorción de radicales libres [9]. Además se llevará a cabo un análisis de la seguridad alimentaria de los materiales realizando estudios de migración global y específica de acuerdo con la normativa europea utilizando distintos simulantes alimentarios y condiciones de ensayo.



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

### **Referencias:**

- [1] Echegoyen Y (2015). Nano-developments for food packaging and labeling applications. In: Mahendra Rai, Caue Ribeiro, Luiz Mattoso, Nelson Duran (Eds.). Nanotechnologies in Food and Agriculture. Springer, pp. 141-166.
- [2] Reddy, C.S.K., et al. (2003) Polyhydroxyalkanoates: An overview. Bioresource Technology, 87(2), 137-146.
- [3] Delmer, D.P. et al. (1995) Cellulose biosynthesis. Plant Cell, 7(7), 987-1000.
- [4] Roucoux A, et al. (2002) Reduced transition metal colloids: a novel family of reusable catalysts? Chem Rev 102, 3757–3778.
- [5] Yoshihisa Y, et al. (2010) Protective effects of platinum nanoparticles against UV-light-induced epidermal inflammation. Exp Dermatol 19, 1000–1006.
- [6] Lei M, et al. (2013). Self-assembled mesoporous carbon sensitized with ceria nanoparticles as durable catalyst support for PEM fuel cell. International Journal of Hydrogen Energy, 38, 205-211.
- [7] Harraz FA et al (2009) Synthesis and characterisation of palladium nanoparticles for catalytic applications. J. Nanoparticles, 2, 361-371.
- [8] Chen Y (2014) Controllable synthesis of ceria nanoparticles with uniform reactive [100] exposure planes. J. Phys. Chem. C, 118, 4437-4443.
- [9] Blois MS (1958) Antioxidant determinations by the use of a stable free radical. Nature, 181, 1199

**Perfil esperado del candidato:** Licenciado o graduado en química, ciencia de materiales o ciencia y tecnología de alimentos

**Contacto:** [lagaron@iata.csic.es](mailto:lagaron@iata.csic.es)



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

## EXPRESIONES DE INTERÉS PARA RECIBIR ESTUDIANTES PREDOCTORALES Y DOCTORES EN EL MARCO DEL PROGRAMA CSIC-EMHE

Estaría interesado en recibir: PhD      Doctores      Ambos **x**

**Título de la tesis doctoral o proyecto postdoctoral: Especificación clonal de progenitores neurales**

**Palabras clave: linaje, clonal, progenitor, NG2, glia**

**Instituto /Centro CSIC: Instituto Cajal-CSIC**

**Departamento: Departamento de Neurobiología Molecular, Celular y del Desarrollo**

**Supervisor del doctorando/Doctor: Dra. Laura López Mascaraque**

**Correo electrónico de contacto: mascaraque@cajal.csic.es**

**Página Web del Laboratorio:**

<http://www.cajal.csic.es/departamentos/lopezmascaraque/lopezmascaraque.html>

### **Presentación del Laboratorio y de sus principales líneas de investigación**

Nuestro objetivo general es trazar la progenie de células progenitoras individuales en el cerebro del ratón, con el propósito de conocer tanto su destino como su estirpe. Para ellos hemos generado un método de análisis clonal de las distintas poblaciones gliales (StarTrack), con el que hemos demostrando que el desarrollo tiene un papel fundamental en la determinación de la heterogeneidad astrocitaria (García Marqués-López-Mascaraque, 2013; García Marqués et al., 2014; Martín-López et al., 2014). En general, las **líneas de investigación del laboratorio son:**

- 1 Análisis clonal de progenitores neurales en sistema olfativo y corteza de ratón.
- 2 Análisis de la identidad y funcionalidad de las células dentro de un clon.
- 3 Patrón de dispersión final de distintos linajes
- 4 Heterogeneidad de las células NG2 en adulto
- 5 Determinación de la existencia de dominios funcionales astrogliales.

Para ello tenemos puesto a punto diversas técnicas, las cuales describimos a continuación:

- Electroporación tras la inyección de vectores transponibles intrauterino y en animal postnatal temprano (StarTrack).
- Embriología experimental mediante ecografía por ultrasonidos.
- Microscopía confocal y time-lapse.
- Cultivos celulares y organotípicos.
- Co-cultivos de explantes en redes de colágeno.
- Síntesis de sondas génicas, hibridación in situ, construcción de vectores.
- Sobreexpresión-represión de genes utilizando tecnología retro- y lenti-viral



### **Descripción del Proyecto propuesto:**

En el cerebro, la diversidad celular emerge como consecuencia de la especificación diferencial de células progenitoras neurales (NPC), agrupadas en dominios. Las NPCs embrionarias pueden proliferar, mantener un pool de NPC indiferenciadas o diferenciarse en neuronas y glía. La sucesión temporal de especificación de los diferentes tipos neurales comienza con la neurogénesis, seguida por la astrogénesis y finalmente la oligodendrogénesis. Nuestro objetivo principal se basa en trazar la progenie de células progenitoras individuales con el propósito de conocer tanto su destino como su estirpe. En primer lugar analizamos clonalmente la población astrocitaria en el cerebro adulto. Debido a la escasez de métodos de análisis clonal in vivo para células gliales y a la poca eficacia de los que existían, se decidió construir una nueva herramienta que permitiese seguir el linaje astrocitario en el cerebro mediante la generación de marcas específicas heredables en los progenitores, que al dividirse expandirían la población de células con esa marca específica. Esta aproximación, llamada StarTrack (García-Marques&López-Mascaraque, 2013; Martín-López et al., 2013; García-Marques et al., 2014) se basó en la electroporación con vectores que codifican para seis proteínas fluorescentes distintas, expresadas en núcleo y citoplasma reguladas bajo el promotor hGFAP. Con esta herramienta hemos demostrado que el desarrollo tiene un papel fundamental en la determinación de la heterogeneidad astrocitaria, ya que se pudo identificar que existen NPCs que dan lugar específicamente a un tipo determinado de astrocitos: protoplásmicos, fibrosos, piales, astrocitos que rodean vasos sanguíneos y por otro lado, también se observaron células NG2.

Las células NG2 o polidendrocitos son una población del SNC que presenta características diferentes al resto de poblaciones neurales. Son muy abundantes en el cerebro adulto y presentan propiedades de progenitores inmaduros (proliferan y migran durante el desarrollo y en el adulto). Se caracterizan por la expresión de NG2 y del receptor PDGFR, ambos exclusivos del linaje oligodendrocitario (Nishiyama et al., 2009). Además, presentan propiedades activas de membrana y expresan canales iónicos dependientes de corriente y receptores de neurotransmisores (AMPA/kainato y GABA). Está ampliamente aceptado que las células NG2 son progenitores de oligodendrocitos, continuándose así su generación en el cerebro adulto en situaciones normales y tras un daño en el SNC, aunque diversos grupos han demostrado que son una población muy heterogénea, tanto en su progenie como morfológica y electrofisiológicamente (Dimou et al., 2008; Káradóttir et al., 2008; Hill et al., 2013). Varios estudios reportan generación de neuronas y astrocitos a partir de células NG2 (Dimou et al., 2008; Zhu et al., 2008; Guo et al., 2010; Richardson et al., 2011), aunque otros afirman que las células NG2 permanecen restringidas al linaje oligodendrocitario (Guo et al., 2010). Sin embargo, también existe la posibilidad de que las células NG2 sean células bipotenciales que pueden generar tanto oligodendrocitos como astrocitos (Nishiyama et al., 2009), ya que ni los estudios inmunohistoquímicos ni electrofisiológicos permiten la distinción entre diversidad funcional dentro del linaje y heterogeneidad del linaje (Trotter et al., 2011).

La relación entre el origen y la heterogeneidad de las células NG2 que se encuentran en el cerebro maduro no se conoce, ya que es realmente difícil obtener un conocimiento preciso del desarrollo de este linaje celular, debido a la ausencia de herramientas para hacer una aproximación in vivo para trazar su linaje (Rowitch&Kriegstein 2010). Por ello, en este proyecto nos planteamos **adaptar la herramienta StarTrack al estudio del linaje que comprende a las células NG2**, ya que una de sus principales ventajas es su fácil modificación para el rastreo de distintos tipos celulares. Para ello adaptaremos los plásmidos generados para el estudio previo del linaje astrocitarios por el promotor NG2. De este modo, podemos **continuar el estudio de la progenie clonal de progenitores gliales individuales con el propósito de conocer tanto su destino como su estirpe y aclarar el origen común de los precursores astrocitarios y de las células NG2 durante el desarrollo y en el SNC adulto.**



### **Referencias:**

Dimou, L., Simon, C., Kirchhoff, F., Takebayashi, H. & Götz, M. Progeny of Olig2- expressing progenitors in the gray and white matter of the adult mouse cerebral cortex. *The Journal of neuroscience*: 28, 10434–42 (2008).

García-Marqués, J. & López-Mascaraque, L. Clonal identity determines astrocyte cortical heterogeneity. *Cerebral Cortex* 23(6):1463-72 (2013).

García-Marqués J, Núñez-Llaves R, López-Mascaraque L. NG2-glia from pallial progenitors produce the largest clonal clusters of the brain: time frame of clonal generation in cortex and olfactory bulb. *J Neurosci.* 34(6):2305-2313. (2014).

Guo, F. et al. Pyramidal neurons are generated from oligodendroglial progenitor cells in adult piriform cortex. *The Journal of neuroscience*: 30, 12036–49 (2010).

Hill, R. a., Patel, K. D., Medved, J., Reiss, a. M. & Nishiyama, a. NG2 Cells in White Matter But Not Gray Matter Proliferate in Response to PDGF. *Journal of Neuroscience* 33, 14558– 14566 (2013)

Káradóttir, R., Hamilton, N. B., Bakiri, Y. & Attwell, D. Spiking and nonspiking classes of oligodendrocyte precursor glia in CNS white matter. *Nature neuroscience* 11, 450–6

Martin-López, E., García-Marqués, J., Nuñez-Llaves and López-Mascaraque, L. 2013. *PlosOne*, 8: e74039-e74039. □

Nishiyama, A., Komitova, M., Suzuki, R. & Zhu, X. Polydendrocytes (NG2 cells): multifunctional cells with lineage plasticity. *Nature reviews. Neuroscience* 10, 9–22 (2009). □

Trotter, J., Karram, K. & Nishiyama, A. NG2 cells: properties, progeny and origin. *Brain research reviews* 63, 72–82 (2011).

Richardson, W. D., Young, K. M., Tripathi, R. B. & McKenzie, I. NG2-glia as multipotent neural stem cells – fact or fantasy? *Neuron* 70, 661–673 (2011)

Rowitch DH, Kriegstein AR Developmental genetics of vertebrate glial-cell specification. *Nature.* 468(7321):214-22, (201).

Zhu, X., Bergles, D. E. & Nishiyama 2010, A. NG2 cells generate both oligodendrocytes and gray matter astrocytes. *Development* 135, 145–57 (2008).

### **Perfil esperado del candidato:**

El perfil del candidato a incorporar en el grupo debe cumplir lo siguientes requisitos. Estar en posesión de una licenciatura de ciencias de la salud, o del título de doctor en los últimos 3 años. Deberá también estar en posesión de la certificación de manipulación de animales de experimentación, ya que el proyecto presentado está basado en la electroporación intraútero de diferentes plásmidos y su posterior análisis histológico.

Se valorará positivamente experiencia previa en técnicas inmunohistoquímicas, cultivos celulares (cultivos primarios y líneas celulares) y biología molecular (clonaje, aislamiento ácidos nucleicos, PCR etc). Así mismo es recomendable tener conocimientos previos de Neurociencia.



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



**CSIC**

CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS

VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

**Contacto:**

Dra. Laura López Mascarque  
El Sistema Olfativo y su Desarrollo  
Departamento de Neurobiología Molecular, Celular y del Desarrollo  
Avda. Dr. Arce 37  
28002 Madrid  
Tfno: 915854707  
Email: [mascarque@cajal.csic.es](mailto:mascarque@cajal.csic.es)



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

## EXPRESIONES DE INTERÉS PARA RECIBIR ESTUDIANTES PREDOCTORALES Y DOCTORES EN EL MARCO DEL PROGRAMA CSIC-EMHE

Estaría interesado en recibir: PhD  **X** Doctores  Ambos

**Título de la tesis doctoral o proyecto postdoctoral:** *Geles biológicos híbridos sintetizados a partir del ácido hialurónico y sulfato de condroitina con potencial aplicación en el reemplazo y regeneración de cartílago*

**Palabras clave:** regeneración cartílago, híbridos, geles biológicos

**Instituto /Centro CSIC:** Ciencia y Tecnología de Polímeros

**Departamento:** Nanomateriales poliméricos y biomateriales

**Supervisor del doctorando/Doctor:** Luis M. Rodríguez Lorenzo

**Correo electrónico de contacto:** luis.rodriguez-lorenzo@ictp.csic.es

**Página Web del Laboratorio:** <http://www.ictp.csic.es/npb/biomat/>

### Presentación del Laboratorio y de sus principales líneas de investigación

El grupo de biomateriales del Instituto de Ciencia y Tecnología de Polímeros CSIC, lleva más de 15 años dedicado al estudio y preparación de formulaciones poliméricas de interés farmacológico, así como al diseño y preparación de sistemas de aplicación en cirugía e Ingeniería de Tejidos.

Las principales líneas de investigación incluyen:

El desarrollo de nuevos soportes porosos de matriz compuesta cerámica-polímero para ingeniería de tejido óseo/cartilaginoso. El objetivo es obtener materiales nanoestructurados a partir de una amplia variedad de materiales orgánicos e inorgánicos con una elevada relación superficie/volumen y porosidad. La segunda línea es el estudio de las propiedades superficiales de los materiales que favorecen la adsorción de factores de crecimiento osteogénicos que permitan la adhesión, diferenciación y crecimiento celular y por tanto favorezcan los procesos de formación y remodelación de hueso o cartílago y la tercera La preparación y modificación de fosfatos de calcio. El objetivo es la preparación de materiales adecuados a diferentes aplicaciones clínicas. Las aplicaciones en las que se está trabajando son rellenos óseos para cirugía maxilofacial y aplicaciones dentales.

### Descripción del Proyecto propuesto:

*(1 página, letra Arial tamaño 11: 600 palabras en total)*

### OBJETIVO DEL PROYECTO



Desarrollar y estudiar un gel biológico híbrido tridimensional que se capaz de imitar la matriz extracelular natural del cartílago a partir de un hidrogel poroso inyectable a base de ácido hialurónico (HA) y sulfato de condroitina (SC) modificados con 3-aminopropil trietoxisilano para disminuir su hidrofiliicidad natural, reforzándolo con fibras de colágeno fabricadas por electrohilado y sembrado con células mesenquimales que deriven en condrocitos y reproduzcan las propiedades físicas, químicas y mecánicas del cartílago nativo.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Modificar químicamente el hialuronato de sodio y sulfato de condroitina para preparar hidrogeles no tóxicos y con una cinética de degradación lenta mediante la amidación de los grupos carboxilos del ácido hialurónico (AH) y del sulfato de condroitina con los grupos amino del 3-aminopropil trietoxisilano (APS).
2. Variar el grado de gelación en los hidrogeles para estudiar sus propiedades degradativas y mecánicas.
3. Preparar sistemas porosos mediante criopolimerización.
4. Reforzar el hidrogel con fibras de colágeno (algunas calcificadas) con distinta orientación y fabricadas mediante la técnica de electrohilado.
5. Sembrar y cultivar células mesenquimales y condrocitos en los andamios.
6. Evaluar la bioactividad, degradabilidad, biocompatibilidad, citotoxicidad, diferenciación y proliferación celular y propiedades mecánicas.

### **Referencias:**

- D. Puppi, F. Chiellini, A.M. Piras, E. Chiellini, "Polymeric materials for bone and cartilage repair", *Progress in Polymer Science*, (2010), 35: 403 – 440.
- A. K. Gaharwar, P. J. Schexnailder, G. Schmidt, "Chapter 24: Nanocomposite polymer biomaterials for tissue repair of bone and cartilage: a material science perspective", *Nanomaterials Handbook (24-1 – 24-20)*, USA: Taylor and Francis Group, LLC (2011).
- H. Tan, K. G. Marra, "Injectable, biodegradable hydrogels for tissue engineering applications", *Materials*, (2010) 3: 1746 – 1767.
- J. Maciulaitis, M. Deveikyte, S. Rekstyle, M. Bratchikov, A. Darinskas, A. Simbelyte, G. Daunoras, A. Laurinaviciene, A. Laurinavicius, R. Gudas, M. Malinauskas, R. Maciulaitis, "Preclinical study of SZ20180 material 3D microstructured scaffolds for cartilage tissue engineering made by femtosecond direct laser writing lithography", *Biofabrication*, 2015. 7[1]:015015.
- Sánchez-Télez DA, Télez-Jurado L, Rodríguez-Lorenzo LM. Optimization of the CaO and P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> contents on PDMS-SiO<sub>2</sub>-CaO-P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> hybrids intended for bone regeneration. *Journal of Materials Science* 2015; 50:5993-6006.

### **Perfil esperado del candidato:**



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



**CSIC**

CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS

VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

Estudiante de doctorado en el área de materiales para la salud

**Contacto:**

[Luis.rodriguez-lorenzo@ictp.csic.es](mailto:Luis.rodriguez-lorenzo@ictp.csic.es)