



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



**CSIC**  
CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS

VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

## EXPRESIONES DE INTERÉS PARA RECIBIR ESTUDIANTES PREDOCTORALES Y DOCTORES EN EL MARCO DEL PROGRAMA EMHE - 2016

Estaría interesado en recibir: PhD  Doctores  Ambos

**Título de la tesis doctoral o proyecto postdoctoral:** Interrelación entre la Estructura de la Cromatina, la Replicación del DNA y la Elongación de la Transcripción para mantener la Estabilidad Genómica

**Palabras clave:** Biología molecular, genética, genómica, bioinformática, parasitología, replicación del DNA, cromatina, nucleosomas, transcripción, estabilidad genómica

**Instituto /Centro CSIC:** Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CSIC/UAM), Madrid

**Departamento:** Dinámica y Función del Genoma

**Supervisor del doctorando/Doctor:** María Gómez Vicentefranqueira

**Correo electrónico de contacto:** mgomez@cbm.csic.es

**Página Web del Laboratorio:** <http://www.cbm.uam.es/joomla-rl/index.php/en/scientific-departments/genome-dynamics-and-function?id=%201720>

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

Uno de los grandes retos en biología genómica es descifrar el paisaje no codificante de nuestro genoma, ya que la mayoría de la complejidad de los eucariotas está escrita en los elementos reguladores del mismo. Los estudios que realizamos en el laboratorio tratan de elucidar la relación funcional existente entre las regiones que regulan la iniciación de la replicación y la iniciación de la transcripción, y cómo ocurren estos procesos nucleares en el contexto de una estructura de cromatina altamente compleja y compacta.

Durante los últimos años en nuestro laboratorio hemos estudiado como los nucleosomas (las unidades básicas de la cromatina) y su organización genómica influyen en la activación de los sitios de síntesis del DNA utilizando dos sistemas experimentales complementarios: (i) sistemas genéticos de mamíferos con una relación DNA-nucleosomas alterada y (ii) la peculiar organización genómica del parásito humano *Leishmania major*. En conjunto hemos encontrado que la configuración de la cromatina ejerce un gran impacto en el paisaje de iniciación de la replicación y que el programa replicativo, tanto el espacial como el temporal, está íntimamente relacionado con la cinética de la transcripción de la RNA polimerasa II. A partir de estos resultados, actualmente estamos interesados en explorar en detalle como las células en división responden a alteraciones en la organización de la cromatina en sus genomas y, específicamente, como se establece la interrelación entre la transcripción y la replicación en estos escenarios para asegurar la estabilidad genética. Este conocimiento es de vital importancia porque errores en la coordinación entre ambos procesos son una de las principales fuentes de



inestabilidad genómica, como ocurre durante el proceso de envejecimiento celular y en ciertas enfermedades asociadas al desarrollo que presentan cromatina alterada. Para realizar estos estudios utilizamos una variedad de sistemas genéticos con modificaciones en la estructura de la cromatina y analizamos la respuesta replicativa, transcripcional y al daño en el DNA con una combinación de aproximaciones que van desde análisis genómicos y computacionales a estudios en moléculas individuales.

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

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

El empaquetamiento del DNA genómico en cromatina influye profundamente en todos los procesos nucleares: transcripción génica, replicación, reparación y recombinación. Una de las principales cuestiones sin resolver en biología es entender como la estructura de la cromatina modula la expresión, el mantenimiento y la transferencia de la información codificada en el genoma eucariótico y cómo estos procesos ocurren en el contexto de un ambiente de cromatina altamente complejo y compacto.

Para abordar esta cuestión emplearemos una variedad de sistemas genéticos con distintos grados de alteraciones en la estructura de la cromatina y analizaremos la respuesta celular a estos defectos desde el punto de vista de la replicación, la transcripción y la estabilidad genómica, empleando para ello una combinación de aproximaciones experimentales de última generación, desde análisis de molécula única a análisis genómicos y bioinformáticos. Una de las características únicas y novedosas de este proyecto es la integración de dos líneas de investigación tradicionalmente separadas: la regulación que ejerce la cromatina sobre la dinámica de la replicación del DNA y la que ejerce sobre la cinética de la RNA polimerasa II. Otra característica importante es la utilización de una diversidad de modelos eucarióticos, desde células pluripotentes y primarias de ratón hasta células transformadas humanas y promastigotes del parásito *Leishmania major*. El proyecto se sustenta, además, en unos sólidos resultados preliminares y en la gran inversión en tecnologías genómicas y análisis computacionales que hemos realizado en los últimos años. Por estas razones, nuestra expectativa es que los abordajes experimentales que realizaremos en este proyecto generarán resultados importantes y novedosos acerca de los mecanismos por los que las células responden de manera integral a los defectos en la organización de la cromatina. Este conocimiento integral es esencial para futuras intervenciones terapéuticas en situaciones de pérdida de histonas, como ocurre durante el envejecimiento celular o en algunas enfermedades del desarrollo, como el síndrome de Wolf-Hirschhorn o la anemia diseritropoyética congénita tipo I. Además, en el caso del parásito *L. major*, este conocimiento podría facilitar el diseño de inhibidores específicos de la división celular de este organismo y de otros tripanosomátidos, como alternativa a las aproximaciones actuales de desarrollo de vacunas.

El proyecto propuesto tiene un marcado carácter multidisciplinar, por lo que contribuirá a la formación científica de los estudiantes de doctorado o doctores en diversos aspectos de la investigación actual en biología. Su desarrollo implica el uso de técnicas estándar de biología molecular, celular y genética, así como técnicas más específicas como inmunoprecipitación de cromatina, análisis del posicionamiento de los nucleosomas y PCR en tiempo-real, aproximaciones genómicas de secuenciación masiva y sofisticados análisis computacionales y análisis de la replicación y dinámica de elongación en molécula única mediante microscopía de alta resolución. Además, los estudiantes de doctorado o doctores realizarán estancias en laboratorios extranjeros, incluyendo los de nuestros colaboradores directos,



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

atenderán a congresos nacionales e internacionales, o a cursos de formación si fuera necesario, y participarán en las actividades docentes del departamento de Biología Molecular de la Universidad Autónoma de Madrid, lo que completará su formación como futuros científicos.

### Referencias:

Lombraña, R., Álvarez, A., Fernández-Justel, J. M., Almeida, R., Poza-Carrión, C., Gomes, F., Calzada, A., Requena, J. M. and Gómez, M. 2016. Transcriptionally driven DNA replication programme of the human parasite *Leishmania major*. **Cell Rep**, 16: 1-13.

Lombraña, R., Álvarez, A., Almeida, R. and Gómez, M. 2015. R-loops and initiation of DNA replication: a missing link? **Front Genet.** 6: 158.

Lombraña, R., Almeida, R., Revuelta, I., Madeira, S., Herranz, G., Saiz, N., Bastolla, U. and Gómez, M. 2013. High-resolution analysis of DNA synthesis start sites and nucleosome architecture at efficient mammalian replication origins. **EMBO J.** 32: 2631-2644.

Sequeira-Mendes, J. and Gómez, M. 2012. On the opportunistic nature of transcription and replication initiation in the metazoan genome. **Bioessays.** 34: 119-125.

Sequeira-Mendes, J., Diaz-Uriarte, R., Apedaile, A., Huntley, D., Brockdorff, N. and Gómez, M. 2009. Transcription initiation activity sets replication origin efficiency in mammalian cells. **PLoS Genet.** 5: e1000446.

Gómez, M. and Antequera, F. 2008. Overreplication of short DNA regions during S phase in human cells. **GenesDev.** 22: 375-38.

### Perfil esperado del candidato:

Buscamos a graduados con Máster/licenciados o doctores en Biología, Biotecnología, Bioquímica, Genética, Farmacia, Química, Bioinformática o Biofísica con alta motivación e interés en realizar una carrera investigadora descifrando la información reguladora codificada en el genoma eucariótico para unirse a nuestro equipo en el CBMSO (<http://www.cbm.uam.es/joomla-rl/index.php/es/>), un instituto de investigación multidisciplinar con una entusiasta atmósfera internacional y excelentes infraestructuras científicas.

### Contacto:

María Gómez, PhD

Grupo de Organización Funcional del Genoma  
Centro de Biología Molecular "Severo Ochoa" (CSIC/UAM)

Nicolás Cabrera 1, 28049-Madrid, España

mgomez@cbm.csic.es

[http://www.cbm.uam.es/joomla-rl/index.php/es/index.php?option=com\\_content&view=article&id=1719](http://www.cbm.uam.es/joomla-rl/index.php/es/index.php?option=com_content&view=article&id=1719)

Phone: +34 911964702 (lab) +34 911964724 (office)

FAX: +34 911964420



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 snRNAs 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 protranscripcional.



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. Deregulation of gene expression in fetal oocytes exposed to doxorubicin. *Biochem Pharmacol* 65:1701-1707;2003.



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

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**



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 interaccionar 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 reparadoras/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\*, Escribese 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.- Escribese 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 EMHE - 2016

Estaría interesado en recibir: PhD  Doctores  Ambos

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

Aproximación estructural a la formación de complejos nucleoproteicos durante la segregación de ADN

### Palabras clave:

Sistema de partición, proteína con motivos HTH, complejos nucleoproteicos, segrosoma, complejo de partición

### Instituto /Centro CSIC:

Centro de Investigaciones Biológicas

### Departamento:

Biología Físico-Química

### Supervisor del doctorando/Doctor:

Dr. María A. Oliva

### Correo electrónico de contacto:

marian@cib.csic.es

### Página Web del Laboratorio:

Investigador RyC asociado al grupo del Dr. José Manuel Andreu

<http://www.cib.csic.es/es/grupo.php?idgrupo=43>

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

Soy investigadora Ramón y Cajal adscrita al laboratorio del Dr. José Manuel Andreu.

La línea de investigación que llevo a cabo se centra en comprender el mecanismo de acción de los sistemas de segregación de ADN tipo III, localizados en plásmidos de virulencia de bacterias patógenas como *Clostridium botulinum* o *Bacillus anthracis*. Esta línea principal se divide en varias sub-líneas atendiendo a el estudio del mecanismo de acción de cada uno de los componentes del sistema:

- Ensamblaje de la proteína motora TubZ y bases moleculares de la dinamicidad de los polímeros.
- Formación del complejo de partición (complejo nucleoproteico TubR-centrómero).
- Interacción del complejo de partición con la proteína motora.
- Regulación del sistema de segregación mediante la proteína TubY.

El grupo de acogida se centra en el estudio de la modulación del ensamblaje de proteínas de la familia de Tubulina y el nexo común con el grupo es el estudio de la proteína motora del sistema de partición, que pertenece a esta familia de proteínas

### Descripción del Proyecto propuesto:

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

Los sistemas de partición intervienen en la correcta distribución del material genético entre las células hijas durante el proceso de división celular. Estos sistemas están formados por 3 elementos: una región



centromérica, una proteína de unión a la región centromérica (CBP) y una proteína motora. Los sistemas tipo III están codificados en elementos de virulencia de bacterias patógenas que incluyen toxinas letales. Debido a su reciente descubrimiento (el primer sistema se describió en 2007), se sabe poco de las bases moleculares de su funcionamiento y regulación. En un trabajo previo demostramos que los sistemas tipo III, además de la región centromérica (*tubC*), la proteína CBP (TubR) y la proteína motora (TubZ), existe una tercera proteína conservada que podría tener una función reguladora (TubY). El conocimiento de cómo se orquestan estos componentes es fundamental para el desarrollo de nuevas herramientas que eviten la diseminación de estos elementos de virulencia en las poblaciones bacterianas.

Una de las etapas fundamentales en el proceso de partición es la formación del segrosoma, que implica la interacción de la proteína CBP (TubR) con la región centromérica (*tubC*). Estudios recientes han mostrado que la región centromérica en 2 plásmidos que incluyen sistemas de partición tipo III se extiende unos 100 pb y está formada por repeticiones directas conservadas y separadas en 2 o 3 bloques (de 3 – 4 repeticiones cada uno). TubR es una proteína pequeña que incluye un motivo de unión a ADN de tipo HTH-alado y es dimérica tanto en solución como unida a la región centromérica.

Nuestro modelo de estudio es el sistema tipo III codificado en el fago c-st de *Clostridium botulinum*, que también incluye la toxina botulínica tipo C. En él, la secuencia centromérica es > 400pb y está compuesta por múltiples repeticiones directas e invertidas. Además TubR es monomérica en solución y se desconoce cómo se une al ADN. Mediante una aproximación multidisciplinar hemos identificado la región primaria de interacción de TubR y cómo se une a distintas regiones de la secuencia centromérica. Además, disponemos de información estructural de TubR que ha puesto de manifiesto claras diferencias con proteínas homólogas de otros sistemas de partición tipo III y estamos trabajando en el mecanismo molecular de interacción de TubR con el ADN.

Por otro lado, la proteína reguladora TubY también contiene un motivo de interacción con el ADN de tipo HTH. Hemos visto que interacciona con la proteína motora, regulando la dinamicidad y la despolimerización de los filamentos ensamblados. Pero también es capaz de interactuar con el ADN y regular la transcripción del sistema de partición.

El candidato se incorporaría a la aproximación estructural del análisis de la interacción de las proteínas TubR y TubY con sus correspondientes dianas en la región centromérica y promotoras, respectivamente. Será necesario trabajar en la expresión y purificación de las proteínas objeto de estudio, así como en el análisis de la interacción proteína – ADN. Se combinarán estudios de difracción de rayos X y microscopía electrónica. Mediante cristalografía de macromoléculas se pretende determinar las bases moleculares del reconocimiento proteína – ADN y cómo se genera flexibilidad en dicha interacción, ya que tanto TubR como TubY son capaces de reconocer distintas secuencias. En paralelo, se estudiará la unión de la proteína a toda la secuencia centromérica/promotora para analizar mediante microscopía electrónica (tinción negativa, shadowing y/o crio-microscopía) qué tipo de complejo/s se forma.

## **Referencias:**

Del grupo:



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

- Oliva MA, Martín-Galiano AJ, Sakaguchi Y, Andreu JM. (2012) Tubulin homolog in a phage-encoded partition system. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 109 (20): 7711 – 6.
- Oliva MA. (2016). Segrosome complex formation during DNA trafficking in bacterial cell division. *Frontiers in Molecular Bioscience*. To be publish
- Fuentes – Pérez ME, Núñez – Ramírez R, Martín – González A, Juan – Rodríguez D, Llorca O, Moreno – Herrero F, Oliva MA. (2016). Structural basis of TubZ filament assembly dynamics. Submitted

De otros grupos:

- Ni L, Xu W, Kumaraswami M, Schumacher MA. (2010). Plasmid protein TubR uses a distinct mode of HTH-DNA binding and recruits the prokaryotic tubulin homolog TubZ to effect DNA partition. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 107 (26): 11763 – 8.
- Aylett CH, Löwe J. (2012). Superstructure of the centromeric complex of TubZRC plasmid partitioning systems. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 109 (41): 16522 – 7.
- Ge Y, Zhao N, Hu X, Shi T, Cai Q, Yuan Z. (2014). A novel transcriptional activator, tubX, is required for the stability of *Bacillus sphaericus* mosquitocidal plasmid pBsph. *J Bacteriol* 196 (24): 4304 – 14.

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

Se busca a una persona dinámica, con capacidad de trabajar en equipo y con grado/licenciatura en Química, Bioquímica, Biología o similar. Imprescindible conocimientos en biología molecular, expresión y purificación de proteínas mediante el uso de sistemas cromatográficos. Se valorarán conocimientos en biología estructural (cristalografía de rayos X y/o microscopía electrónica).

#### **Contacto:**

María A. Oliva  
CSIC-Centro de Investigaciones Biológicas  
c/ Ramiro de Maeztu, 9  
28040 Madrid (España)

marian@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 EMHE - 2016

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

**Título de la tesis doctoral o proyecto postdoctoral:** *Mejora de materiales metálicos biodegradables con polímeros de origen natural con actividad bactericida para su aplicación como biomateriales: Evaluación de las propiedades, de la respuesta celular y molecular.*

**Palabras clave:** Biomateriales, materiales metálicos biodegradables, polímeros naturales, bioplásticos, interacción célula-biomaterial, biocompatibilidad, biología celular y molecular, respuesta inflamatoria, infección, bactericida.

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

**Departamento:** Biología Celular y Molecular

**Supervisor del doctorando/Doctor:** Dra. Rosa M<sup>a</sup> Lozano Puerto y Dra. Blanca Teresa Pérez Maceda

**Correo electrónico de contacto:** [rlozano@cib.csic.es](mailto:rlozano@cib.csic.es) / [bpm@cib.csic.es](mailto:bpm@cib.csic.es)

**Página Web del Laboratorio:** <http://www.cib.csic.es/es/grupo.php?idgrupo=67>

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

El grupo "Reconocimiento Célula-Biomaterial" investiga la respuesta celular y molecular que se desencadena en la célula al interactuar con un biomaterial. En concreto, es objeto de estudio ciertos materiales metálicos y cerámicos para la aplicación en situaciones en las que es necesaria una reparación ósea. Entre los materiales metálicos se estudian aleaciones de Cobalto-Cromo con alto contenido en carbono para su uso como prótesis de cadera y materiales biodegradables de base Magnesio y, entre los cerámicos, las hidroxiapatitas. En el caso de los materiales metálicos se analiza especialmente los efectos que tienen sobre las células los productos (partículas e iones metálicos) que se generan como consecuencia del proceso de desgaste y corrosión que experimenta el biomaterial una vez implantado. En estos estudios se utilizan tanto partículas comerciales como, en el caso de las aleaciones de Cobalto-Cromo con alto contenido en carbono, partículas que proceden de ensayos de tribocorrosión en los que simula el proceso de desgaste del material. Con los materiales de base Magnesio, además del estudio de la interacción de las células con las micropartículas de magnesio, la investigación tiene como objetivo la aplicación de nuevos tratamientos sobre el material con el fin de controlar la velocidad de degradación del mismo para conseguir que la reabsorción del material



biodegradable esté sincronizada con la regeneración del tejido a reparar. Otro de nuestros objetivos es la obtención de nuevas superficies sobre materiales cerámicos mediante la funcionalización de las hidroxiapatitas modificadas con ciertas proteínas que promueven la vascularización del tejido para de esta forma favorecer el proceso de regeneración y potenciar el efecto de otros péptidos implicados en el crecimiento del tejido óseo.

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

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

*En la actualidad un número significativo de pacientes hospitalarios se ve afectado por procesos infecciosos asociados a aquellas intervenciones quirúrgicas en las que se implanta un biomaterial. Si bien las condiciones de alta esterilidad que se emplean en los quirófanos y las técnicas quirúrgicas han mejorado, la contaminación por microorganismos presentes en el aire del quirófano, en el instrumental quirúrgico, en la ropa del personal médico así como en la flora de la piel y en el interior del paciente continúan siendo las vías más comunes de contaminación de los biomateriales implantados. Aunque la infección no es la complicación más frecuente en las intervenciones quirúrgicas sí es probablemente una de las más temidas.*

*En el caso concreto de la cirugía ortopédica y maxilofacial, la infección persistente en la zona del implante desencadena el fallo del mismo que hace necesaria la eliminación del material implantado. En ciertas aplicaciones traumatológicas, la presencia de infección obliga a una segunda intervención más agresiva para la sustitución del material implantado, llegando incluso a situaciones en las que corre peligro la vida del paciente. En España, sobre un total estimado de 30.000 artroplastias/año se calcula una tasa de infección entre 3-4% (1) siendo aún mayor en los países en vías de desarrollo.*

*El diseño de implantes metálicos biodegradables (IMB) que se reabsorben a la vez que se repara el hueso ha abierto una gran esperanza en el campo de traumatología ya que su carácter biodegradable y bioabsorbible reducirá al menos la aparición de las infecciones postoperatorias al no ser necesaria una segunda intervención quirúrgica. Esto supone un gran beneficio para el paciente ortopédico que requiere menos tiempo de recuperación, disminuyendo además el coste sanitario. Entre los IMB que han atraído mucho la atención por sus aplicaciones en traumatología y ortopedia está el magnesio y sus aleaciones, debido fundamentalmente a sus propiedades mecánicas, su biocompatibilidad, su biodegradabilidad y su capacidad de estimular la formación de hueso.*

*Aunque para el magnesio se han descrito propiedades antibacterianas, relacionadas con la alcalinización que produce en el entorno cuando se degrada, el proceso de corrosión de este metal produce cambios en su superficie que permiten y facilitan la adhesión de bacterias, que podrían dar lugar a la aparición de un proceso infeccioso no deseado en la zona del implante con consecuencias negativas para el paciente (2,3). Es también además relevante la necesidad de controlar la velocidad de degradación del material de base magnesio de forma que no pierda sus propiedades mecánicas antes de que la reparación total tenga lugar (4).*

*Ante este problema sanitario que supone la infección asociada a implantes metálicos, el proyecto solicitado en el marco del programa EMHE-2016, propone la obtención de un nuevo material o composite en el que se combine el material metálico de base magnesio con compuestos poliméricos naturales y biodegradables que tienen actividad bactericida, en concreto se presentan como alternativas un polihidroxialcanoato funcionalizado de origen bacteriano (PHACOS) (5) y un compuesto obtenido por*



*electropolimerización de un componente (carvacrol) de los aceites esenciales de orégano y tomillo (6,7). Se analizarán las propiedades que le confiere al nuevo material el polímero natural añadido, evaluando la velocidad de degradación, el comportamiento electroquímico y la actividad antibacteriana. Además, se estudiará la respuesta celular y molecular del nuevo composite utilizando líneas celulares que se encuentran en el entorno en donde el material es implantado, estudiando en detalle la respuesta inflamatoria.*

*El estudio propuesto pretende finalmente obtener un material de base magnesio totalmente biodegradable en el que se mejore su actividad antibacteriana manteniendo una velocidad de degradación controlada y suficiente para su potencial aplicación biomédica en reparación ósea.*

### **Referencias:**

1. Gázquez Gázquez G, Rodrigo Pérez JL, Chuliá Carrasco V, Camarena JJ, Bautista Rentero D, González R, Morales M. 2014. Estudio epidemiológico y factores pronóstico de la infección en artroplastias, durante un periodo de 6 años. Revista Española de Cirugía Osteoarticular. No 259. Vol. 49. 129-134.
2. Charyeva O, Neilands J, Svensäter G, Wennerberg A. 2015. Bacterial biofilm formation on resorbing magnesium implants. Open Journal of Medical Microbiology, 2015, 5, 1-11.
3. Rahim MI, Rohde M, Rais B, Seitz J-M, Mueller PP. 2016. Susceptibility of metallic magnesium implants to bacterial biofilm infections. J Biomed Mater Res Part A 2016:104 A:1489–1499.
4. Myrissa A, Agha NA, Lu Y, Martinelli E, Eichler J, Szakács G, Kleinhans C, Willumeit-Römer R, Schäfer U, Weinberg AM. 2016. *In vitro* and *in vivo* comparison of binary Mg alloys and pure Mg. Materials Science and Engineering C 61 (2016) 865–874.
5. Dinjaski N, Fernández-Gutiérrez M, Selvam S, Parra-Ruiz FJ, Lehman SM, San Román J, García E, García JL, García AJ, Prieto MA. 2014. PHACOS, a functionalized bacterial polyester with bactericidal activity against methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Biomaterials 35 (2014) 14-24.
6. Bakkali F, Averbeck S, Averbeck D, Idaomar M. 2008. Biological effects of essential oils – A review. Food and Chemical Toxicology 46 (2008) 446–475.
7. Bertuola M, Grillo CA, Fernández Lorenzo de Mele M. 2016. Reduction of copper ions release by a novel ecofriendly electropolymerized nanolayer obtained from a natural compound (carvacrol). Journal of Hazardous Materials 313 (2016) 262–271.

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

Los candidatos predoctoral y postdoctoral que se solicitan en esta expresión de interés tienen que tener formación académica en Ciencias Biológicas, Bioquímica u otras licenciaturas/doctorados afines dentro del ámbito de las ciencias de la salud. Se requieren candidatos con conocimientos en: técnicas de



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

laboratorio, cultivos celulares, biología celular y molecular, proteómica, materiales metálicos así como en deposición de compuestos sobre superficies metálicas por técnicas electroquímicas. Se valora muy especialmente la experiencia en materiales metálicos especialmente en biodegradables y bioabsorbibles, en cultivos celulares, en la interacción célula-biomaterial, en ensayos de viabilidad y de citotoxicidad así como en la obtención de extractos de degradación de metales.

Como Argentina es uno de los países que participa en el programa EMHE-2016 y el equipo del CIB solicitante de esta expresión de interés ha colaborado de forma exitosa con el equipo de investigación de la Dra. Mónica Fernández Lorenzo de la Facultad de Ingeniería–UNLP e investigadora del INIFTA-CONICET, Facultad de Ciencias Exactas, La Plata (Argentina), se solicita ESTUDIANTES PREDOCTORALES Y DOCTORES EN EL MARCO DEL PROGRAMA EMHE–2016 que procedan de este grupo de investigación, para avanzar en el conocimiento científico en el campo de los biomateriales metálicos biodegradables pudiendo mantener con la ayuda de este programa la colaboración iniciada.

Fruto de la colaboración entre los equipos España-Argentina se ha realizado una estancia en nuestro laboratorio de la doctoranda Dña. Florencia Alvarez, cofinanciada por una beca del Consejo Nacional de Investigaciones (CONICET) y la Agencia Nacional de Promoción Científica y Técnica de Argentina para desarrollar tareas de investigación (Marzo 2012) y una estancia en el laboratorio de la Dra. Natalia Soledad Fagali. Programa de Visitas Científicas al Extranjero (PVCE) Convocatoria 2013 CONICET-CSIC (Ejecución Noviembre 2014). Fruto de estas estancias y como resultado de esta colaboración, hasta el momento, se han publicado: 4 artículos científicos, 1 capítulo de libro, un capítulo relevante en la tesis doctoral de la Dra. Florencia Alvarez y se ha participado en 8 ponencias en congresos de ámbito internacional.

**Contacto:** Dra. Rosa M<sup>a</sup> Lozano Puerto/ Dra. Blanca Teresa Pérez Maceda 91-8373112 Ext: 4208



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 EMHE - 2016

Estaría interesado en recibir: PhD  Doctores  Ambos

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

Estudios sobre la adecuación, funcionalidad e incremento de versatilidad de vectores plasmídicos para marcaje y expresión génica regulada en bacterias Gram-positivas con interés en salud humana

### Palabras clave:

*Firmicutes*, bacterias lácticas, probióticos, bacterias patógenas, vectores plasmídicos, plásmidos promiscuos

### Instituto /Centro CSIC:

Centro de Investigaciones Biológicas (CIB)

### Departamento:

Microbiología Molecular y Biología de las Infecciones

### Supervisor del doctorando:

Gloria del Solar Dongil (CIB)

### Correo electrónico de contacto:

gdelsolar@cib.csic.es

### Página Web del Laboratorio:

<http://www.cib.csic.es/es/grupo.php?idgrupo=41>

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

El laboratorio de Biología Molecular de Bacterias Gram-positivas estudia diversos aspectos de la biología de estos microorganismos, como la producción de metabolitos, la interacción con células eucarióticas y la replicación de sus plásmidos. Las bacterias objeto de estudio por parte de este grupo de investigación incluyen una variedad de *Firmicutes* con relevancia para la salud humana, ya sea por su patogenicidad o incidencia en infecciones nosocomiales (*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*), o por sus propiedades beneficiosas como potenciales



probióticos (especies de los géneros *Lactobacillus*, *Pediococcus* y *Leuconostoc*, pertenecientes al grupo de bacterias del ácido láctico, BAL).

En el marco de una de sus líneas de investigación, liderada por la Dra. del Solar, el grupo ha llevado a cabo la caracterización de una familia de replicones plasmídicos que exhiben un amplio rango de hospedador. Esta gran promiscuidad hace que dichos replicones resulten idóneos en la construcción de vectores para su utilización: i) como herramientas genéticas para la caracterización de promotores y terminadores, así como para la expresión regulada de genes [1-3], y ii) para el marcaje fluorescente de las bacterias hospedadoras [4-6], de gran utilidad para el estudio de las interacciones entre bacterias y células eucarióticas (interactómica). Varios de estos vectores se han licenciado a la compañía SOLMEGLAS para su comercialización (<http://solmeclas.com/es/118-vectores-de-expresion-genica>).

El grupo de Biología Molecular de Bacterias Gram-positivas tiene sobrada experiencia en biología molecular y celular, agentes causantes de enfermedades infecciosas, genética, microbiología y salud-ambiente-sociedad, áreas todas ellas en las que el Programa EMHE pretende fomentar la formación científica de los estudiantes que se reciban.

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

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

La utilización de vectores plasmídicos ha potenciado el desarrollo de la biología molecular y la biotecnología en bacterias Gram-negativas, especialmente *Escherichia coli*. Sin embargo, el uso de estas herramientas genéticas es aún escaso en *Firmicutes* debido, principalmente, al limitado conocimiento de replicones funcionales en dichos microorganismos. En los últimos 20 años, no obstante, se ha producido un avance significativo en el estudio de plásmidos capaces de replicar en bacterias Gram-positivas con interés industrial o con repercusión en la salud humana y animal, ya sea por su patogenicidad o por sus efectos beneficiosos y probióticos. Los plásmidos aislados de estas bacterias, y que se han caracterizado y empleado en la construcción de vectores, replican o bien por un mecanismo tipo theta [7-9] o mediante círculo rodante [1, 3, 10]. Entre estos últimos cabe destacar los plásmidos de la familia de replicones tipo pMV158, a partir de los cuales se han desarrollado diversos vectores no integrativos para la clonación y expresión génica regulada [3], o para la caracterización funcional de promotores y terminadores [1, 2]. Además, la clonación de genes que codifican proteínas fluorescentes, como la GFP o la mCherry, permite el marcaje de las células hospedadoras para análisis interactómicos.

El vector pLS1ROM fue inicialmente diseñado para la clonación y expresión inducible de genes en neumococos [3]. Contiene el replicón del plásmido pMV158, que fue aislado de *Streptococcus agalactiae* y ha demostrado poseer un amplísimo rango de huésped. PLS1ROM expresa constitutivamente el gen *malR*, que codifica el represor MalR inducible por maltosa. El vector contiene, asimismo, el promotor/operador  $P_M$  del sistema de utilización de maltosacáridos en *S. pneumoniae*, seguido por un sitio de multiclonado (MCS). La funcionalidad de pLS1ROM se confirmó mediante la clonación del gen que codifica la GFP, dando lugar al plásmido pLS1ROM-GFP [3].

El objetivo global de la presente “Expresión de Interés” consiste en el análisis de las características de pLS1ROM y pLS1ROM-GFP en distintas bacterias hospedadoras, así como la ampliación de la versatilidad de uso de estos vectores.

El objetivo previsto se llevará a cabo mediante el desarrollo de los siguientes objetivos específicos:



- Introducción de pLS1ROM y pLS1ROM-GFP en distintos *Firmicutes*, tanto potencialmente patógenos (*E. faecalis*, *S. aureus*), como con interés industrial (*Lactococcus lactis*), o con potencial probiótico (*Streptococcus thermophilus* y especies de *Lactobacillus*, *Pediococcus* y *Leuconostoc*).
- Determinación del número de copias y de la estabilidad estructural y segregacional de ambos vectores en las distintas bacterias huéspedes, así como de la variación del “fitness” de las mismas.
- Sustitución del gen que codifica la GFP en pLS1ROM-GFP por el que codifica la mCherry, para mejorar la detección de las bacterias portadoras y facilitar el análisis de la funcionalidad del sistema inducible en los distintos huéspedes.
- Determinación de la funcionalidad del sistema de inducción de pLS1ROM en las distintas bacterias hospedadoras, empleando para ello pLS1ROM-GFP o pLS1ROM-CHERRY
- Eliminación del gen malR de los plásmidos pLS1ROM-GFP y pLS1ROM-CHERRY para la expresión constitutiva de proteínas fluorescentes.
- Construcción de variantes en el replicón de pLS1ROM y determinación del fenotipo de número de copias en los distintos huéspedes.
- Diseño y construcción de un vector derivado de pLS1ROM que permitirá la producción de pequeños RNAs para el silenciamiento de genes diana y para el estudio de los mecanismos de inhibición de la expresión génica por RNAs antisentido. Esta parte del proyecto contará con la colaboración de la Dra. Mónica Amblar (Instituto de Salud Carlos III), quien posee gran experiencia en RNAs reguladores [11].

El estudiante seleccionado adquirirá formación científica en las áreas de biología molecular y celular, genética, microbiología, agentes infecciosos y salud-ambiente-sociedad, prioritarias en el Programa EMHE.

## Referencias:

1. Mohedano, M.L., et al., *Construction and validation of a mCherry protein vector for promoter analysis in Lactobacillus acidophilus*. J Ind Microbiol Biotechnol, 2015. **42**(2): p. 247-53.
2. Ruiz-Cruz, S., et al., *Novel plasmid-based genetic tools for the study of promoters and terminators in Streptococcus pneumoniae and Enterococcus faecalis*. J. Microbiol. Methods, 2010. **83**(2): p. 156-163.
3. Ruiz-Masó, J.A., et al., *Construction of a plasmid vector based on the pMV158 replicon for cloning and inducible gene expression in Streptococcus pneumoniae*. Plasmid, 2012. **67**(1): p. 53-59.
4. Letiembre, M., et al., *Toll-Like receptor 2 deficiency delays pneumococcal phagocytosis and impairs oxidative killing by granulocytes*. Infect. Immun., 2005. **73**(12): p. 8397-8401.
5. Ribes, S., et al., *Toll-Like receptor stimulation enhances phagocytosis and intracellular killing of nonencapsulated and encapsulated Streptococcus pneumoniae by murine microglia*. Infect. Immun., 2010. **78**(2): p. 865-871.
6. Russo, P., et al., *Zebrafish gut colonization by mCherry-labelled lactic acid bacteria*. Appl Microbiol Biotechnol, 2015. **99**(8): p. 3479-90.
7. Alvarez-Martin, P., et al., *Improved cloning vectors for bifidobacteria, based on the Bifidobacterium catenulatum pBC1 replicon*. Appl Environ Microbiol, 2008. **74**(15): p. 4656-65.
8. Bruand, C., S.D. Ehrlich, and L. Janniere, *Unidirectional replication of the structurally stable Enterococcus faecalis plasmid pAMβ1*. EMBO J, 1991. **10**: p. 2171-2177.
9. Domingues, S., et al., *A new tool for cloning and gene expression in Streptococcus pneumoniae*. Plasmid, 2013. **70**(2): p. 247-53.



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

10. Muñoz, R., R. López, and E. and García, *Construction of a new Streptococcus pneumoniae–Escherichia coli shuttle vector based on the replicon of an indigenous pneumococcal cryptic plasmid*. Int. Microbiol., 1999. **2**(1): p. 23-28.
11. Wilton, J., et al., *Small regulatory RNAs in Streptococcus pneumoniae: discovery and biological functions*. Front Genet, 2015. **6**: p. 126.

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

Personal investigador en formación que esté iniciando la Tesis Doctoral o esté matriculado (antes del 15 de octubre de 2016 que finaliza el plazo de solicitud de la ayuda EMHE-CSIC), en algún programa de inicio de estudios doctorales.

Se valorarán los criterios de expediente académico y de experiencia previa en microbiología, manipulación de bacterias Gram-positivas, así como conocimientos de técnicas microbiológicas y de biología molecular.

### **Contacto:**

Gloria del Solar  
Departamento de Microbiología Molecular y Biología de las Infecciones  
Centro de Investigaciones Científicas (CIB, CSIC)  
Ramiro de Maeztu 9. 28040 Madrid  
Tel.: +34-918373112. Ext. 4413  
e-mail: gdelsolar@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 EMHE - 2016**

Estaría interesado en recibir: PhD  Doctores  Ambos

**Título de la tesis doctoral o proyecto postdoctoral:** La proliferación bacteriana como un modelo de Biología Sintética aplicable a combatir los patógenos

**Palabras clave:** División bacteriana/ Escherichia coli/ Streptococcus pneumoniae/ Mycobacterium /

**Instituto /Centro CSIC:** Centro Nacional de Biotecnología (CNB)

**Departamento:** Biotecnología Microbiana

**Supervisor del doctorando/Doctor:** Miguel Vicente/ Ana Isabel Rico/ Susanne Gola

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

**Página Web del Laboratorio:**

<http://wwwuser.cnb.csic.es/~mvicente/Home.html>

<http://www.cnb.csic.es/index.php/es/investigacion/departamentos-de-investigacion/biotecnologia-microbiana/control-genetico-del-ciclo-celular>

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

El laboratorio de Control Genético del Ciclo Celular, es un grupo bien reconocido internacionalmente en el campo de la División Bacteriana y mantiene contactos con los principales grupos de investigación que trabajan en el tema. El Investigador Principal ha coordinado cuatro proyectos europeos y un HFSP y organizado reuniones internacionales de distintos niveles, entre las más recientes un EMBO Workshop, un HFSP-CNB workshop conjunto y el Congreso de la sección BAM de IUMS en Montreal. Asimismo ha organizado los retiros bianuales de la European Academy of Microbiology. El grupo incluye dos investigadores con amplia experiencia, tres técnicos y un predoctoral. Asimismo recibe con frecuencia visitantes internacionales para realizar proyectos en colaboración. El CNB ha obtenido la mención de calidad Severo Ochoa, está ubicado en un agradable campus universitario en la zona norte de Madrid, cercano al aeropuerto y bien comunicado con el centro de la ciudad.

**Descripción del Proyecto propuesto:**

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



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

Nuestra investigación tiene como objetivo final reproducir parcialmente en el tubo de ensayo las funciones de los componentes del divisoma, un conjunto dedicado de proteínas que se reúnen en el centro de la bacteria y la dividen en dos hijas iguales. Las herramientas y el conocimiento que obtenemos lo aplicamos asimismo para sondear dianas en las funciones bacterianas esenciales, a saber, el crecimiento y la división celular, y comprobar si son inhibibles con el fin de diseñar ensayos para identificar nuevos agentes antimicrobianos. Para ello estudiamos primero la proliferación de una bacteria Gram-negativa, *Escherichia coli*, en la que existen cepas comensales y otras patógenas. La división se regula con gran precisión, tanto en el tiempo como en el espacio, y la bacteria se asegura de que no se produce una división a menos que todos los componentes de la madre se hayan duplicado y distribuido por igual a cada hija.

Varias investigaciones las realizamos utilizando componentes del divisoma de *Streptococcus pneumoniae*, una bacteria Gram-positiva que produce enfermedades graves como la neumonía y la otitis media. Su mecanismo de división utiliza elementos comunes con otras bacterias, en particular algunos componentes del proto-anillo como FtsZ y FtsA, y otros como DivIVA que no aparecen en *E. coli*. También investigamos los mecanismos de proliferación de las Mycobacterias, entre las que *Mycobacterium smegmatis* es un modelo inocuo y *M. tuberculosis* es un patógeno grave y muy extendido. También utilizan para dividirse proteínas que, como FtsZ participan en la división de la mayoría de las bacterias, y otras que como SepF son de distribución más limitada pero que en las Mycobacterias es imprescindible.

Con formato: Español (alfab. internacional)

Con formato: Español (alfab. internacional)

#### Referencias:

C. Ortiz, P. Natale, L. Cueto and M. Vicente. 2015. The Keepers of the Ring: regulators of FtsZ assembly. *FEMS Micro. Revs.* doi: 10.1093/femsre/fuv040

S. Gola, T. Munder, S. Casonato, R. Manganelli and M. Vicente. 2015. The essential role of SepF in mycobacterial division. *Mol. Microbiol.* 97: 560–576.

M. Krupka, E.J. Cabré, M. Jiménez, G. Rivas, A.I. Rico, and M. Vicente. 2014. Role of the FtsA C terminus as a switch for polymerization and membrane association. *mBio* 5 (6): e02221-14. doi:10.1128/mBio.02221-14. Highlighted in *Nature Rev. Microbiol.* 13: 67.

M. Pazos, M. Casanova, P. Palacios, W. Margolin, P. Natale, and M. Vicente. 2014. FtsZ placement in nucleoid-free bacteria. *PLoS ONE* 9(3): e91984. doi:10.1371/journal.pone.0091984.

M. Pazos, P. Natale and M. Vicente. 2013. A specific role for the ZipA protein in cell division: stabilization of the FtsZ protein. *J. Biol. Chem.* 288: 3219-3226.

Con formato: Inglés (Estados Unidos)

Con formato: Inglés (Estados Unidos)

Con formato: Inglés (Estados Unidos)

#### Perfil esperado del candidato:

Se requiere una importante motivación y perseverancia en el trabajo, un espíritu curioso y aventurero unido a una mente crítica. Si a esto se le une un cierto sentido del humor, el candidato podrá seguramente disfrutar de su trabajo en un ambiente informal, relajado y no muy jerarquizado en donde



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

podrá desarrollar sus iniciativas, siendo de todas formas supervisado para que aproveche su esfuerzo de manera óptima.

**Contacto: [mvicente@cnb.csic.es](mailto:mvicente@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 EMHE - 2016

Estaría interesado en recibir: PhD  Doctores  Ambos

**Título de la tesis doctoral o proyecto postdoctoral:** Generación de anticuerpos humanos para inmunoterapia de agentes infecciosos.

**Palabras clave:** infección, neutralización, inmunoglobulina, anticuerpo, epítipo, estructura, librería

**Instituto /Centro CSIC:** Centro Nacional de Biotecnología, CNB-CSIC

**Departamento:** Estructura de Macromoléculas

**Supervisor del doctorando/Doctor:** José Luis Torán y José M<sup>a</sup> Casasnovas

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

**Página Web del Laboratorio:** <http://www.cnb.csic.es/index.php/es/investigacion/departamentos-de-investigacion/estructura-de-macromoleculas/interacciones-celula-celula-y-virus-celula>

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

Grupo de Biología Estructural que desarrolla líneas de investigación sobre moléculas de la superficie celular que participan en la regulación del sistema inmune y en la entrada de los virus en la célula huésped. El grupo investiga familias de proteínas relacionadas con trastornos del sistema inmune y con la infección de virus respiratorios. Asimismo, en la actualidad el grupo está implicado en el estudio de procesos de neutralización de virus humanos por anticuerpos. Nuestra investigación combina estudios estructurales con análisis funcionales generados mediante la aplicación de técnicas de Biología Estructural, Molecular y Celular.

Líneas de investigación: Caracterización de la función inmunológica de las proteínas TIM; obtención y caracterización de anticuerpos neutralizantes de diversos virus humanos (virus del ébola, virus de la inmunodeficiencia humana y virus del sarampión).

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

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

La inmunidad contra infecciones está mediada por respuestas inmunes humorales y celulares [1]. La eficacia de la respuesta humoral depende de la producción de anticuerpos (Ac), que impiden la entrada del patógeno en el huésped y la infección. Los Ac dirigidos contra patógenos extracelulares inhiben la infección inicial y la transmisión célula-célula; los Ac también puede unirse a las proteínas expuestas en la superficie de células infectadas y eliminarlas a través de la citotoxicidad celular dependiente de Ac [2]. Entre los Ac generados durante la infección o después de una vacunación, un conjunto es altamente protector y neutraliza el patógeno. Los Ac neutralizantes (Acn) se unen a proteínas expuestas en



patógenos. En el caso de los virus con envuelta estudiados en nuestro laboratorio, las espículas son las dianas principales de los Acn; reconocen regiones proteicas constantes esenciales para la unión del virus a moléculas de la superficie celular y la entrada de la célula. La vacunación puede generar Acn potentes contra virus con baja tasa de mutación, como el virus del sarampión (VS) o del virus del ébola o ebolavirus (EBOV). Por el contrario, los virus que evolucionan rápidamente, como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), son difíciles de neutralizar y la vacunación no genera protección duradera [3].

Los Ac son importantes moléculas terapéuticas y en la actualidad un área relevante de investigación y de colaboración entre la industria y la academia. La mayoría de los Ac terapéuticos se utilizan para el tratamiento del cáncer (51%) y enfermedades autoinmunes (38%), pero todavía pocos para el tratamiento de enfermedades infecciosas (2,4%). El número de Ac terapéuticos en el mercado es pequeño, pero se espera que representen la mitad de las ventas de fármacos en el futuro próximo. Por lo tanto, este es un sector en rápido crecimiento. El desarrollo de la biotecnología sobre Ac y el diseño de Ac terapéuticos tendrán un impacto relevante en los próximos años. Los recientes informes sobre el uso terapéutico de Ac para el tratamiento del VIH mostraron que pueden ser eficaces para el tratamiento de infecciones virales complejas. El presumible alto impacto social y económico de la investigación biotecnológica sobre Ac en el futuro cercano, nos llevó al desarrollo de una línea encaminada a generar Ac con potencial terapéutico, principalmente dirigidos contra virus humanos. No obstante, las tecnologías implementadas pueden ser aplicadas para la obtención de inmunoglobulinas terapéuticas dirigidas contra otro tipo de patógenos.

El objetivo principal de este proyecto es la obtención y desarrollo de anticuerpos monoclonales humanos con una futura aplicación clínica como agentes terapéuticos en enfermedades humanas. Nuestro grupo se ha centrado en la generación de Acn humanos dirigidos contra proteínas de las envueltas del VS, EBOV y HIV-1, así como en el desarrollo de procedimientos biotecnológicos para la obtención de Ac.

A partir de muestras de donantes, se obtendrán Acn dirigidos contra proteínas clave para la infección. Se aplicarán tecnologías de "phage display" o de clonaje a partir de selección de células B individuales [4,5,6]. Se generarán librerías combinatoriales de Ac a partir del RNA de linfocitos humanos, que permitirán definir el repertorio de Ac y la evolución de la respuesta humoral en humanos [3,5,7], proporcionando importantes datos para la generación de vacunas. Los Acn serán seleccionados por afinidad contra la diana de interés, se expresarán en sistemas eucariotas y se caracterizarán en términos de estructura-función. Finalmente, se procederá a la optimización de su actividad biológica como agentes terapéuticos.

La formación del estudiante o postdoctoral en biotecnologías sobre preparación y caracterización de Ac humanos, permitirá la aplicación de estas tecnologías a dianas similares en su laboratorio de origen.

## **Referencias:**

1. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S (2011) Cellular and Molecular Immunology. Philadelphia: Elsevier Health Sciences. 545 p.
2. Picker LJ, Deeks SG (2013) HIV: Antibodies advance the search for a cure. Nature 503: 207–208.
3. Klein F, Mouquet H, Dosenovic P, Scheid JF, Scharf L, et al. (2013) Antibodies in HIV-1 Vaccine Development and Therapy. Science 341: 1199-1204.



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

4. Burton DR, Barbas CF, 3rd, Persson MA, Koenig S, Chanock RM, et al. (1991) A large array of human monoclonal antibodies to type 1 human immunodeficiency virus from combinatorial libraries of asymptomatic seropositive individuals. Proc Natl Acad Sci U S A 88: 10134-10137.
5. Scheid JF, Mouquet H, Feldhahn N, Seaman MS, Velinzon K, et al. (2009) Broad diversity of neutralizing antibodies isolated from memory B cells in HIV-infected individuals. Nature 458: 636-640.
6. Scheid JF, Mouquet H, Feldhahn N, Walker BD, Pereyra F, et al. (2009) A method for identification of HIV gp140 binding memory B cells in human blood. J Immunol Methods 343: 65-67.
7. Toran JL, Kremer L, Sanchez-Pulido L, Moreno de Alboran I, del Real G, et al. (1999) Molecular analysis of HIV-gp120 antibody response using isotype IgM and IgG phage display libraries from a long-term non-progressor HIV-1-infected individual. Eur J Immunol 29: 2666-2675.

**Perfil esperado del candidato:**

Graduado o Doctor en Biología Molecular, Biotecnología o Biomedicina.

Será importante aunque no necesario contar con experiencia en técnicas de preparación de DNA recombinantes, cultivos celulares, técnicas inmunológicas y/o preparación de proteínas.

**Contacto:**

Dr. José M Casasnovas  
Centro Nacional de Biotecnología (lab. B16)  
CSIC, Campus Cantoblanco  
Darwin 3  
28049 Madrid  
Spain  
Ph. 34 915854917(8)  
Fax. 34 915854506  
email: jcasasnovas@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 EMHE - 2016

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

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

*Transmetabolismo: incorporación de compuestos xenobióticos a las redes metabólicas de los microorganismos ambientales*

**Palabras clave:** Biorremediación, *Pseudomonas putida*, nitrotoluenos, haloalcanos, biología sintética, especies reactivas de oxígeno, evolución dirigida

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

**Departamento:** Biología de Sistemas

**Supervisor del doctorando/Doctor:** Víctor de Lorenzo

**Correo electrónico de contacto:** [vdlorenzo@cnb.csic.es](mailto:vdlorenzo@cnb.csic.es)

**Página Web del Laboratorio:** <http://www.cnb.csic.es/~synbio>

Lab video: <https://goo.gl/On8gPi>

Twitter: [@vdlorenzo\\_CNB](https://twitter.com/vdlorenzo_CNB)

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

Nuestro Laboratorio intenta entender cómo las bacterias que viven en el suelo detectan y procesan las señales ambientales para activar programas específicos de expresión génica y cómo podemos aprovechar ese conocimiento para fines biotecnológicos. El caballo de batalla y sistema experimental por excelencia en nuestro laboratorio es la bacteria Gram-negativa *Pseudomonas putida*, en particular, la cepa llamada KT2440. Pero, en realidad, no estamos tan interesados en el estilo de vida de esta bacteria en sus nichos naturales como en sus impresionantes propiedades de resistencia fisiológica y su tolerancia a muchos tipos de estreses físico-químicos. En este contexto, tratamos de controlar y cambiar la finalidad de estas características con un objetivo biotecnológico, utilizando las herramientas de la biología sintética contemporánea. Mientras *Escherichia coli* constituye un modelo óptimo en Biología, muchas reacciones y procesos de interés industrial y medioambiental dan lugar a la acumulación de productos intermedios tóxicos que *E. coli* no puede hacer frente. Por el contrario, *P. putida* parece cumplir casi todas las condiciones requeridas en una *Factoria Celular* ideal, ya que esta bacteria se adapta fácilmente a distintas condiciones materiales y nichos nutricionales y está bien equipada para soportar tensiones endógenas y exógenas. El origen de esta robustez se encuentra en su red bioquímica central, que está bien adaptada para producir la *monedas metabólicas* requeridas para superar todo de insultos físicos y químicos. Nuestro punto de partida es, pues, una bacteria natural que



estamos intentando domesticar para beneficio de la industria y el medio ambiente. Esto se concreta en un conjunto de líneas de investigación:

1. Refactorización profunda del metabolismo central de *Pseudomonas putida*
2. *Pseudomonas putida* como un micro-fábrica de productos químicos
3. Ingeniería de una *Pseudomonas putida* celulolítica
4. Origamis catalíticos: auto-ensamblaje de biopelículas estructuradas de *Pseudomonas putida*
5. Sistemas Operativos (genéticos) para programar *Pseudomonas putida*
6. Hacia un sistema inmunológico artificial a base de bacterias
7. El Estándar Europeo de Arquitectura de Vectores (SEVA)
8. El estrés oxidativo como motor de la evolución metabólica
9. El plásmido TOL
10. Herramientas para el análisis y construcción de fenotipos complejos en bacterias Gram (-)

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

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

La visión más habitual de metabolismo evoca una red de reacciones que permiten a los seres vivos poder cambiar químicamente la naturaleza de ciertas sustancias para ejecutar a escala molecular las diversas actividades de las células: crecer, reproducirse, mantener sus estructuras y responder a estímulos, entre otras. En su práctica totalidad, el metabolismo biológico natural se basa en unos pocos elementos: C, O, P, N con una pequeña participación de Fe, Co, Cu, Zn y Mo. Sin embargo, la Química de síntesis viene poniendo en el medio ambiente desde hace algo más de un siglo especies moleculares que incorporan especies químicas no-biológicas, por ejemplo una gran variedad de compuestos nitrados y halogenados así como tipos de enlaces y grupos funcionales nunca antes existentes en la Biosfera (p.e. los líquidos iónicos). Desde un punto de vista evolutivo, la existencia de estos compuestos xenobióticos (*ajenos a la vida*) es tan reciente que las redes metabólicas existentes en los microorganismos ambientales son en muchos casos incapaces de integrarlos en los grandes ciclos de los elementos y por tanto acaban frecuentemente en la naturaleza como contaminantes recalcitrantes. Este proyecto intenta diseccionar los mecanismos a través de los cuales las bacterias que habitan sitios con una historia de contaminación por productos xenobióticos son capaces de evolucionar para finalmente utilizarlos como recursos para su propio crecimiento. El objetivo final del proyecto es el recrear ese proceso en el Laboratorio de forma automatizada para así acelerarlo y romper de forma dirigida la barrera existente entre el metabolismo familiar (basado en los elementos vitales mencionados arriba) y el metabolismo xenobiótico, en lo que hemos llamado *transmetabolismo*.

El punto de partida de este trabajo es el sistema experimental, ya existente en nuestro Laboratorio del CNB, basado en la cepa DNT de la bacteria ambiental *Burkholderia cepacia*. Este aislado de un vertedero de residuos explosivos es capaz de utilizar parcialmente 2,4 dinitrotolueno (DNT) como fuente de nitrógeno y en menor medida de carbono a través de un itinerario metabólico que ha evolucionado desde otra ruta pre-existente para degradación de naftaleno. Estudios previos revelaron que este proceso de conversión de una ruta para un producto natural (naftaleno) a otra xenobiótico (DNT) está estimulado por el estrés oxidativo y eventualmente mutagénico causado por las especies reactivas de oxígeno que resultan de las reacciones fallidas de las dioxigenasas sobre los nuevos substratos. El proyecto ofertado examinará en detalle este proceso desde un punto de vista bioquímico y genético, transplantándolo a un hospedador microbiano mas manejable como *E. coli* o *Pseudomonas putida*.



Simultáneamente, intentaremos construir una plataforma mili-fluídica que permita realizar experimentos controlados de evolución dirigida con el objetivo de mapear el itinerario seguido por los microorganismos bajo estudio desde un metabolismo familiar a un metabolismo xenobiótico. De esta información esperamos derivar principios y metodologías generales que permitan generar muy rápidamente nuevos agentes biológicos capaces de incorporar a su metabolismo compuestos y elementos (por ejemplo, silicio) que hasta ahora se han considerado completamente foráneos al mundo vivo. Estas tecnologías tendrán una enorme importancia para facilitar la transición de nuestras sociedades desde una economía e industria no sostenible basada en el petróleo a una *economía circular* donde el ciclo materias primas-producción-reciclado estará favorecido por un considerable componente biotecnológico.

## Referencias:

- de Lorenzo V, Marlière P, Solé R** (2016) Bioremediation at a global scale: from the test tube to planet Earth. *Microb Biotechnol*. doi: 10.1111/1751-7915.12399. [Epub ahead of print]
- Nikel PI, Pérez-Pantoja D, de Lorenzo V.** (2016) Pyridine nucleotide transhydrogenases enable redox balance of *Pseudomonas putida* during biodegradation of aromatic compounds. *Environ Microbiol*. 2016 doi: 10.1111/1462-2920.13434. [Epub ahead of print]
- Benedetti, I., de Lorenzo, V. and Nikel, P.I.** (2015) Genetic programming of catalytic *Pseudomonas putida* biofilms for boosting biodegradation of haloalkanes. *Metab. Eng.* **33**: 109-118
- Nikel, P.I., Chavarría, M., Führer, T., Sauer, U. and de Lorenzo V.** (2015) *Pseudomonas putida* KT2440 metabolizes glucose through a cycle formed by enzymes of the Entner-Doudoroff, Embden-Meyerhof-Parnas, and pentose phosphate pathways. *J Biol Chem* **290**: 25920-25932
- Wierckxn, N., Prieto, A., Pomposiello, P., de Lorenzo, V., O'Connor, K., Blank, L. M.** (2015) Plastic waste as novel substrate for Industrial Biotechnology. *Microb Biotechnol* **8**: 900-903
- Martínez-García, E., Aparicio, T., Goñi-Moreno, A., Fraile, S. and de Lorenzo, V.** (2015) SEVA 2.0: an update of the Standard European Vector Architecture for de-/re-construction of bacterial functionalities. *Nucl Acids Res* **43**: D1183-1189.
- Nikel, P.I. Martínez-García, E. and de Lorenzo, V.** (2014) Biotechnological domestication of pseudomonads using synthetic biology. *Nature Microbiol Revs.* **12**: 368-379
- de Lorenzo, V.** (2014) From the *selfish gene* to *selfish metabolism*: revisiting the central dogma. *BioEssays* **36**: 226–235
- Pérez-Pantoja, D., Nikel P.I., Chavarría M. and de Lorenzo, V.** (2013) Endogenous stress caused by faulty oxidation reactions fosters evolution of 2,4-dinitrotoluene-degrading bacteria. *PLoS Genetics* **9**: e1003764



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

### Perfil esperado del candidato:

El candidato/la candidata debe de tener formación acreditada en Biología Fundamental y Microbiología Molecular y tener un muy alto expediente académico con referencias excelentes. Debe de estar dispuesto/a integrarse en un equipo internacional extraordinariamente activo (para lo que debe hablar inglés fluido) y estar motivado/a para desarrollar su trabajo en un escenario global de enorme competitividad.

### Contacto:

**V. de Lorenzo**, Systems Biology Program  
Centro Nacional de Biotecnología, CSIC  
C/ Darwin, 3 (Campus de Cantoblanco)  
Madrid 28049, Spain. Email: [vdlorenzo@cnb.csic.es](mailto:vdlorenzo@cnb.csic.es)  
Pho +34 91-585 4536, Lab +34 91-585 4573. Fax +34 91-585 4506  
Cellular (+34) 609 062 062. <http://www.cnb.csic.es/~synbio>  
<http://seva.cnb.csic.es> <http://www.empowerputida.eu>  
EMBO/iBio SynBio Course: <http://goo.gl/B7n26m>  
Twitter [@vdllorenzo\\_CNB](https://twitter.com/vdllorenzo_CNB) Lab video: <https://goo.gl/On8gPj>



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 EMHE - 2016

Estaría interesado en recibir: PhD  Doctores  Ambos

**Título de la tesis doctoral o proyecto postdoctoral:** Identificación y papel de redes de señalización que conectan inflamación y cáncer

**Palabras clave:** Señalización, p38MAPK, cáncer de colon, inflamación, colitis, microbiota, regeneración, modelos animales

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

**Departamento:** Inmunología y Oncología

**Supervisor del doctorando/Doctor:** Dr. Ana Cuenda

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

**Página Web del Laboratorio:** <http://www.cnb.csic.es/index.php/es/investigacion/departamentos-de-investigacion/inmunologia-y-oncologia/papel-de-la-proteina-kinasa-p38mapk-activada-por-estres-en-las-enfermedades-humanas>

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

<http://www.cnb.csic.es/index.php/es/investigacion/departamentos-de-investigacion/inmunologia-y-oncologia/papel-de-la-proteina-kinasa-p38mapk-activada-por-estres-en-las-enfermedades-humanas>

### Descripción del Proyecto propuesto:

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

La inflamación es una respuesta defensiva frente a patógenos y también un mecanismo del sistema inmune para reparar el daño tisular. La inflamación descontrolada es patológica y es la causa de muchas enfermedades, incluyendo cáncer. Por ello, la comprensión de los mecanismos de regulación de la respuesta inflamatoria es importante para diseñar nuevas estrategias terapéuticas.

La vía de las p38MAPKs regula la síntesis de citoquinas, por lo que componentes de esta vía son potenciales dianas para el tratamiento de enfermedades inflamatorias. Hay cuatro p38MAPK, p38 $\alpha$ , p38 $\beta$ , p38 $\gamma$  y p38 $\delta$ . La implicación de p38MAPKs en inflamación y en cáncer se ha atribuido principalmente a la p38 $\alpha$ ; sin embargo, se sabe menos sobre el papel de las p38 $\gamma$  y p38 $\delta$  (p38 $\gamma$ /p38 $\delta$ ). Nuestro grupo ha mostrado que las quinasas p38 $\gamma$ /p38 $\delta$  son esenciales en la respuesta inmune por lo que su inhibición farmacológica podría ser beneficiosa en el tratamiento de enfermedades inflamatorias.



También hemos mostrado el papel oncogénico de las p38 $\gamma$ /p38 $\delta$  en modelos de cáncer de piel o de cáncer de colon asociado a colitis (CAC).

En la actualidad estamos estudiando los mecanismos implicados en la respuesta inflamatoria en el contexto de: (i) inflamación crónica que conduce al desarrollo de tumores en CAC y (ii) las vías de resolución inflamatoria tras el daño tisular. Nos centramos en el estudio de las funciones de p38 $\gamma$ /p38 $\delta$ .

Nuestra hipótesis es que, en el colon, p38 $\gamma$ /p38 $\delta$  tienen diferentes funciones dependiendo del tipo de célula (células intestinales epiteliales (IEC), células inmunes o fibroblastos intestinales); y que las p38 $\gamma$ /p38 $\delta$  controlan el desarrollo de CAC a cuatro niveles: (a) la respuesta inflamatoria, (b) la función de barrera intestinal, (c) la infección por microbiota tras el daño de la barrera intestinal y (d) la activación y la dinámica de las células progenitoras implicadas en la reparación epitelial. Todos estos aspectos podrían afectar a la transformación de las células epiteliales, mediante la regulación de la vías de señalización y procesos oncogénicos.

El objetivo de nuestro proyecto es responder cuestiones sobre cómo las p38 alternativas regulan funciones específicas en procesos inflamatorios. Basándonos en resultados previos estamos:

1. Investigando el papel de p38 $\gamma$ /p38 $\delta$  en la respuesta inflamatoria del colon implicada en el desarrollo de CAC, usando modelos de ratón knock-out condicionales específicos para p38 $\gamma$ /p38 $\delta$  en diferentes tipos de células intestinales.
2. Estudiando el papel de p38 $\gamma$ /p38 $\delta$  en el control de la infección por microbiota en la colitis.
3. Analizando el papel de p38 $\gamma$ /p38 $\delta$  en la función e integridad de la barrera intestinal, y en su mantenimiento durante la homeostasis y su reparación después del daño.

#### Referencias:

- (1) Cerezo-Guisado MI, del Reino P., Remy G., Kuma Y., Gallego-Ortega D. and **Cuenda A.** (2011) Evidence of p38 $\gamma$  and p38 $\delta$  involvement in cell transformation processes. *Carcinogenesis*. **32**(7), 1093-1099.
- (2) Risco A. and **Cuenda A.** (2011) New insights into the p38 $\gamma$  and p38 $\delta$  MAPK pathways. *Journal of Signal Transduction* 2012: 520289
- (3) Risco A, Del Fresno C, Mambol A, Alsina-Beauchamp D, Mackenzie KF, Yang HT, Barber DF, Morcelle C, Arthur JS, Ley SC, Ardavin C, **Cuenda A.** (2012) p38 $\gamma$  and p38 $\delta$  kinases regulate the Toll-like receptor 4 (TLR4)-induced cytokine production by controlling ERK1/2 protein kinase pathway activation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012 Jul 10;109(28):11200-5.
- (4) Aguilera-Montilla N, Chamorro S, Nieto C, Sánchez-Cabo F, Dopazo A, Fernández-Salguero PM, Rodríguez-Fernández JL, Pello OM, Andrés V, **Cuenda A.** Alonso B, Domínguez-Soto A, Sánchez-Ramón S, Corbí AL. (2013) Aryl hydrocarbon receptor contributes to the MEK/ERK-dependent maintenance of the immature state of human dendritic cells. *Blood*. 2013 Apr 11;121(15):e108-17. doi: 10.1182/blood-2012-07-445106.



- (5) Criado G, Risco A, Alsina-Beauchamp D, Pérez-Lorenzo MJ, Escós A and **Cuenda A** (2014). Alternative p38 mitogen-activated protein kinases are essential for collagen-induced arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2014 May;66(5):1208-17. doi: 10.1002/art.38327.
- (6) del Reino P, Alsina-Beauchamp D, Escós A, Cerezo-Guisado MI, Risco A, Aparicio N, Zur R, Fernandez-Estévez M, Collantes E, Montans J and **Cuenda A** (2014) Pro-oncogenic role of alternative p38 mitogen-activated protein kinases p38g and p38d. *Cancer Research* 74(21):6150-60. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-14-0870.
- (7) Arechederra M, Priego N, Vazquez-Carballo A, Sequera C, Gutierrez-Uzquiza A, Cerezo-Guisado MI, Ortiz-Rivero S, Roncero C, **Cuenda A**, Guerrero C, Porras A. p38 MAPK down-regulates fibulin 3 expression through methylation of gene regulatory sequences. Role in migration and invasion. (2015) *J Biol Chem.* 290(7):4383-97
- (8) Zur R, Garcia-Ibanez L, Nunez-Buiza A, Aparicio N, Liappas G, Escós A, Risco A, Page A, Saiz-Ladera C, Alsina-Beauchamp D, Montans J, Paramio JM and **Cuenda A**. (2015) Combined deletion of p38g and p38d reduces skin inflammation and protects from carcinogenesis *Oncotarget* 6(15):12920-35
- (9) Cerezo-Guisado MI, Zur R, Lorenzo MJ, Risco A, Martín-Serrano MA, Alvarez-Barrientos A, **Cuenda A\***, Centeno F. Implication of Akt, ERK1/2 and alternative p38MAPK signalling pathways in human colon cancer cell apoptosis induced by green tea EGCG (2015) *Food Chem Toxicol.* 2015 Aug 21;84:125-132. doi: 10.1016/j.fct.2015.08.017. (\*) corresponding autor
- (10) Alsina-Beauchamp, D., Reino, P. d. and Cuenda, A. (2015). Isolation and Flow-cytometric Analysis of Mouse Intestinal Crypt Cells. *Bio-protocol* 5(21): e1635. <http://www.bio-protocol.org/e1635>
- (11) González-Terán B, Matesanz N, Nikolic IG, Verdugo MA, Sreeramkumar V, Hernández-Cosido L, Mora A, Crainiciuc G, Sainz ML, Bernardo E, Leiva-Vega L, Rodríguez E, Bondía V, Torres JL, Perez-Sieira S, Ortega L, **Cuenda A**, Sanchez-Madrid F, Nogueiras R, Hidalgo A, Marcos M, Sabio G. (2016) p38 $\gamma$  and p38 $\delta$  reprogram liver metabolism by modulating neutrophil infiltration. *EMBO J* 35(5):536-52
- (11) Escós A, Risco A, Alsina-Beauchamp D and **Cuenda A** (2016) p38 $\gamma$  and p38 $\delta$  Mitogen Activated Protein Kinases (MAPKs), New Stars in the MAPK Galaxy. *Front. Cell Dev. Biol.* 4:31. doi: 10.3389/fcell.2016.00031
- (12) Rajamäki K, Mäyränpää MI, Risco A, Tuimala J, Nurmi K, **Cuenda A**, Eklund KK, Öörni K, Kovanen PT (2016) p38 $\delta$  MAPK: A Novel Regulator of NLRP3 Inflammasome Activation With Increased Expression in Coronary Atherogenesis.. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016 Sep;36(9):1937-46.
- (13). Dayalan Naidu S, Sutherland C, Zhang Y, Risco A, de la Vega L, Caunt CJ, Hastie CJ, Lamont DJ, Torrente L, Chowdhry S, Benjamin IJ, Keyse SM, **Cuenda A**, Dinkova-Kostova AT. Heat Shock Factor 1 Is a Substrate for p38 Mitogen-Activated Protein Kinases. *Mol Cell Biol.* 2016 Aug 26;36(18):2403-17.

### Perfil esperado del candidato:



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

Investigador altamente motivado, realizando su tesis o su trabajo posdoctoral en el área de señalización en procesos relacionados con la inflamación, infección y/o cáncer. Se valorará experiencia en modelos animales y conocimiento de inglés.

### Contacto:

Dr. Ana Cuenda  
Centro Nacional de Biotecnología  
C/ Darwin 3  
Campus de Cantoblanco-UAM  
28049-Madrid  
Spain

e-mail: [acuenda@cnb.csic.es](mailto:acuenda@cnb.csic.es)

Telefono: + 34 91 585 5451



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 EMHE - 2016

Estaría interesado en recibir: PhD  Doctores  Ambos

**Título de la tesis doctoral o proyecto postdoctoral:** Interacción del *Virus de la Bursitis Infecciosa* (IBDV) con organelas celulares y su papel en la replicación y ensamblaje de las partículas virales

**Palabras clave:** BIRNAVIRUS; IBDV; REPLICACION; ENSAMBLAJE; TRAFICO INTRACELULAR

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

**Departamento:** Biología Molecular y Celular

**Supervisor del doctorando/Doctor:** José F. Rodríguez

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

**Página Web del Laboratorio:** <http://www.cnb.csic.es/index.php/es/investigacion/departamentos-de-investigacion/biologia-molecular-y-celular/biologia-molecular-de-birnavirus>

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

La familia *Birnaviridae* agrupa virus icosaédricos desnudos con genomas de RNA de doble cadena bipartitos. Los miembros de esta familia infectan una amplia variedad de especies animales incluyendo insectos, fauna acuática y aves siendo responsables de enfermedades gran importancia socioeconómica. Nuestro modelo principal de trabajo es el virus de la bursitis infecciosa (IBDV), agente etiológico de una enfermedad inmunosupresora aguda que afecta a formas juveniles de gallina doméstica (*Gallus gallus*) provocando enormes pérdidas a la industria avícola mundial. Nuestro grupo de investigación se centra en dos áreas fundamentales de la biología de IBDV: (i) la caracterización del proceso de replicación y morfogénesis viral; y (ii) el estudio de las bases moleculares de la patogénesis inducida por IBDV, con un especial énfasis en la caracterización de genes virales implicados en virulencia. Nuestro trabajo, con una clara vocación multidisciplinar, se basa en el empleo de una gran variedad de aproximaciones experimentales así como en la colaboración con otros grupos de investigación.

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

Estudios realizados por diferentes laboratorios, incluido el nuestro, han demostrado la existencia de grandes diferencias entre los birnavirus y el resto de virus con genomas formados por RNA bicatenario



(dsRNA). La diferencia más sobresaliente desde un punto de vista evolutivo y funcional se encuentra en la maquinaria transcripcional y replicativa. Mientras que el genoma de los virus dsRNA prototípicos (miembros de la familia Reoviridae) permanece enclaustrado en una estructura icosaédrica, denominada genéricamente “transcriptional core”, que permanece inalterada durante el ciclo de replicación viral proporcionando tanto los enzimas necesarios para la transcripción y replicación del genoma viral como una protección efectiva frente a sensores de dsRNA celulares, el genoma de los birnavirus es liberado al citoplasma celular en forma de complejos ribonucleoproteicos (RNPs) filamentosos asociado a la RNA polimerasa dependiente de RNA viral (RdRP; VP1) y a una proteína de unión a dsRNA (VP3). Esta disparidad indica que los Birnavirus utilizan una estrategia de replicación radicalmente distinta de la caracterizada para los virus dsRNA prototípicos. El objetivo de nuestro proyecto se centra en el estudio del mecanismo de replicación de birnavirus, en particular la caracterización de la interacción de las RNPs con diversas organelas celulares así como su papel en la biogénesis de las factorías replicativas del virus, empleando como modelo el virus de la bursitis infecciosa (IBDV).

### **Referencias:**

- Ferrero D, Garriga D, Navarro A, Rodríguez JF, Verdaguer N. 2015. Infectious Bursal Disease Virus VP3 Upregulates VP1-Mediated RNA-Dependent RNA Replication. *Journal of Virology* 89:11165-8.
- Dalton, R.M., Rodríguez, J.F. 2014. Rescue of infectious birnavirus from recombinant ribonucleoprotein complexes. *PLoS One* 9(1):e87790
- Delgui, L., Rodríguez, J.F. Chapter 11: Virus maturation. 2013. *Subcellular Biochemistry. Structure and Physics of Viruses*. Ed. Mauricio G. Mateu. Springer 68: 395-415
- Delgui, L.R., Rodríguez J.F., Colombo, M.I. 2013. The endosomal pathway and the Golgi complex are involved in the infectious bursal disease virus life cycle. *Journal of Virology* 87: 8993-9007
- Valli, A., Busnadiego, I., Maliogka, V., Ferrero, D., Castón, J.R., Rodríguez, J.F., García, J.A. 2012. The VP3 factor from viruses of Birnaviridae family suppresses RNA silencing by binding both long and small RNA duplexes. *PLoS One* 7(9):e45957
- Busnadiego, I., Maestre, A.M., Rodríguez, D., Rodríguez, J.F. 2012. The infectious bursal disease virus RNA-binding VP3 polypeptide inhibits PKR-mediated apoptosis. *PLoS One* 7(10):e46768
- Luque, D., Saugar, I., Rejas, M.T., Carrascosa, J.L., Rodríguez, J.F., Castón, J.R. 2009. Infectious Bursal Disease Virus: Ribonucleoprotein Complexes of a Double-Stranded RNA Virus. *Journal of Molecular Biology* 386: 891-901
- Luque, D., Rivas, G., Alfonso, C., Carrascosa, J.L., Rodríguez, J.F., Castón, J.R. Infectious Bursal Disease Virus: An Icosahedral polypliod dsRNA Virus. 2009. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 106: 2148-52
- Irigoyen, N., Garriga, D., Navarro, A., Verdaguer, N., Rodríguez, J.F., Castón, J.R. 2009. Autoproteolytic Activity Derived From The Infectious Bursal Disease Virus Capsid Protein. *Journal of Biological Sciences*. 284: 8064-72
- Casañas, A., Navarro, A., Ferrer-Orta, C., González, D., Rodríguez, J.F., Verdaguer, N. 2008. Structural insights into the multifunctional protein VP3 of Birnaviruses. *Structure* 16: 29-37



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

Castón, J.R., Rodríguez, J.F., Carrascosa, J.L. 2008. Infectious Bursal Disease Virus (IBDV): A Segmented Double-Stranded RNA Virus With a T=13 Capsid That Lacks a T=1 Core. Segmented Double-stranded RNA Viruses: Structure and Molecular Biology. Ed. John T. Patton. Caister Academic Press. Páginas: 133-46

Luque, D., Saugar, I., Rodríguez, J.F., Verdaguer, N., Garriga, D., Martín, C.S., Velazquez-Muriel, J.A., Trus, B.L., Carrascosa, J.L., Castón, JR. 2007. Infectious bursal disease virus capsid assembly and maturation by structural rearrangements of a transient molecular switch. Journal of Virology 81: 6869-7.

Garriga, D., Navarro, A., Querol-Audi, J., Abaitua, F., Rodríguez, J.F., Verdaguer, N. 2007. Activation mechanism of a non-canonical RNA-dependent RNA polymerase. Proceedings of the National Academy of Sciences. 104: 20540-5

Garriga, D., Querol-Audí, J., Abaitua, F., Saugar, I., Pous, J., Verdaguer, N., Castón, J.R., Rodríguez, J.F. 2006. The 2.6 Å Structure of Infectious Bursal Disease Virus Derived T=1 Particles Reveals New Stabilizing Elements of the Virus Capsid. Journal of Virology 80: 6895-05.

**Perfil esperado del candidato:** Conocimiento de técnicas avanzadas de biología molecular y celular. Dominio del inglés.

**Contacto:**

José F. Rodríguez  
Departamento de Biología Molecular y Celular  
Centro Nacional de Biotecnología-CSIC  
Darwin 3  
28049 Madrid  
España  
Email: jfrodrig@cnb.csic.es  
Telf: 34 91 5854558  
Fax: 34 91 5854506



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 EMHE - 2016

Estaría interesado en recibir: PhD  Doctores  Ambos

Título de la tesis doctoral o proyecto postdoctoral:

p21 como supresor de las células T autoinmunes y de los macrófagos inflamatorios vía la regulación de ROS mitocondrial

**Palabras clave:** Células T, memoria, inflamación, macrófagos, M1, M2, p21, ROS, mitocondria

**Instituto /Centro CSIC:** Centro Nacional de Biotecnología (CNB)

**Departamento:** Inmunología Y Oncología

**Supervisor del doctorando/Doctor:** Dimitrios Balomenos

**Correo electrónico de contacto:** [dbalomenos@cnb.csic.es](mailto:dbalomenos@cnb.csic.es)

**Página Web del Laboratorio:** <http://www.cnb.csic.es/index.php/es/investigacion/departamentos-de-investigacion/inmunologia-y-oncologia/identificacion-de-la-activacion-y-regulacion-de-la-apoptosis-para-el-control-de-la-memoria-de-celulas-t-autoinmunes-y-la-inflamacion>

[http://www.cnb.csic.es/documents/memoria/Memoria13\\_14/3\\_IO13\\_14.pdf](http://www.cnb.csic.es/documents/memoria/Memoria13_14/3_IO13_14.pdf)

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

#### **Identification of specific regulators for targeting autoimmune T cell memory and excessive inflammation**

##### **NOVEL P21 AND FAS FUNCTIONS IN NORMAL AND AUTOIMMUNE T MEMORY RESPONSES**

T cell responses are required to respond and eliminate external microorganisms and protect humans from infections. Genetic or environmental factors may cause aberrant T responses against the same organism that are designed to protect, generating autoreactive memory T cells. Autoreactive T cells present unique features as compared to normal memory T cells due to their repetitive encounter with autoantigens. We work in identifying differences between normal and autoimmune memory T cells.

##### **ENHANCED P21 EXPRESSION SUPPRESSES AUTOIMMUNE BUT NOT NORMAL T CELL MEMORY RESPONSES.**

We have previously identified p21 as a regulator of autoimmune manifestations. Although several posterior studies from our group or other laboratories addressed the effect of p21 in T cells and autoimmunity, the mechanism by which p21 directs its autoimmunity suppressing effect has been a point of debate. We showed that p21 overexpression by T cells of autoimmune lupus-prone Fas-deficient (lpr) mice reduces autoimmunity independently of the effect of p21 as a cell cycle inhibitor. Instead, p21 limited the activation of autoreactive B6-lpr memory T cells and its ability to produce IFN-gamma. We are



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA  
Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

addressing the therapeutic potential of p21, since it reduces autoreactive T cell activation but does not affect normal protective immunity.

### **AN ALTERNATIVE FUNCTION FOR THE FAS/FASL APOPTOSIS SYSTEM**

Our analysis of memory T cell activation, apoptosis and cell cycle regulation events in immunity and autoimmune disease, have revealed a previously unknown role for Fas, establishing an attenuating role in the response of persistently activated T cells. We now focus on the mechanistic aspects of this new role of the Fas/FasL system on preactivated T cells.

### **P21 REGULATES MACROPHAGE ACTIVATION AND POLARIZATION**

Independently of its cell cycle inhibitory capacity, p21 regulates macrophage activation by controlling the NF- $\kappa$ B pathway and decreases sensitivity to septic shock. We also find that p21 enables the polarization of M1 to M2 macrophages by promoting p50/p50 formation, and thus inhibits IFN-beta production, STAT1 phosphorylation and iNOS production after persistent inflammation. We are studying how p21 controls macrophage activation and polarization.

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

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

#### **p21 como supresor de las células T autoinmunes y de los macrófagos inflamatorios vía la regulación de ROS mitocondrial**

p21 (WAF1) ha sido conocido por inhibir la kinasa dependiente de ciclinas CDK2 y la eliminación de p21 se esperaba que condujera al desarrollo de tumores, pero los ratones p21<sup>-/-</sup> prácticamente no presentan cáncer. Por otra parte, nuestro trabajo relacionó p21 con la autoinmunidad y las células T y con la inflamación y los macrófagos.

Abordamos dos objetivos principales; primero un nuevo papel de p21 en la activación de células T, y segundo, su efecto esencial en la estimulación y polarización de los macrófagos. En general, se ha asumido que la ausencia de p21 provoca autoinmunidad debido a la falta de regulación del ciclo de las células T por p21. Recientemente demostramos que la sobreexpresión de p21 en células T de ratones autoinmunes reducía la enfermedad, las características de activación de las células T y la producción de IFN-gamma, mientras que su sobreexpresión no afectaba a células T normales. Ello nos animó a examinar una alternativa a regulación del ciclo celular por p21 relacionada con la regulación de las células T autoinmunes. Nuestros resultados preliminares sugirieron que la carencia de p21 está asociada a la activación de NF- $\kappa$ B y ERK, incrementando la producción de IFN-gamma en un sistema de activación repetitiva de células T, lo que refleja el encuentro recurrente de células T autoreactivas con autoantígenos. Aún más, la carencia de p21 estimuló la producción de ROS mitocondriales (mROS) en células T repetidamente estimuladas, indicando que de forma inesperada, p21 regula la activación mitocondrial. Examinamos este nuevo papel de 21 en la activación de células T.

En un el segundo objetivo, analizamos el papel de p21 en macrófagos y en síndromes relacionados con inflamación. Hemos publicado que la deficiencia en p21 aumenta la respuesta de los macrófagos estimulados por LPS controlando el mecanismo de activación de NF- $\kappa$ B y sensibilizando los ratones al choque séptico. Tal como ocurre en las células T de memoria, lo datos preliminares indican que la falta



de p21 conduce a un extraordinario incremento de mROS en macrófagos estimulados por LPS y conectan p21 con la activación mitocondrial. Examinamos cómo p21 regula la activación por LPS en macrófagos.

Recientemente, demostramos un papel de p21 en el control de la reprogramación de macrófagos M1 a M2 durante la tolerancia a LPS, un estado refractario al tratamiento repetido con LPS que se parece a la hiporesponsividad en la sepsis (Rackov et al. 2016) (VIDEO : <https://www.jci.org/posts/487>). La ausencia de p21 redujo la unión de p50/p50 en macrófagos re-estimulados e impidió su capacidad de producción de IFN-beta y la polarización a células M2. Nuestro objetivo es determinar, como p21 puede controlar estos complejos eventos. Debido a que los monocitos de pacientes de sepsis muestran niveles elevados de p21 y disminución de IFN-beta, ampliaremos nuestro estudios a monocitos de estos pacientes. Analizaremos los mecanismos por los cuales p21 puede controlar la activación de macrófagos y células T concentrándonos en sus elementos comunes, como el efecto de p21 sobre las mitocondrias.

## Referencias

Rackov G, Hernández-Jiménez E, Shokri R, Carmona-Rodríguez L, Mañes S, Álvarez-Mon M, López-Collazo E, Martínez-A C, **Balomenos D.** (2016). p21 mediates macrophage reprogramming through regulation of p50-p50 NF- $\kappa$ B and IFN- $\beta$ . J Clin Invest. 126(8):3089-103. doi: 10.1172/JCI8340.

VIDEO available: <https://www.jci.org/posts/487>

Notas de prensa:

Cadena SER,

[http://cadenaser.com/emisora/2016/07/20/ser\\_madrid\\_norte/1469033443\\_001479.html](http://cadenaser.com/emisora/2016/07/20/ser_madrid_norte/1469033443_001479.html)

Europa press, <http://www.infosalus.com/salud-investigacion/noticia-guerra-paz-sistema-inmunitario-20160719113218.html>

<http://www.publico.es/sociedad/guerra-y-paz-sistema-inmune.html>

p21 downregulates IFN- $\beta$  to modulate macrophage reprogramming. J Clin Invest. Aug 1. EDITOR'S PICKS. [https://asci\\_content\\_assets.s3.amazonaws.com/impact/pdf/45/jci\\_tm\\_2016\\_08.pdf](https://asci_content_assets.s3.amazonaws.com/impact/pdf/45/jci_tm_2016_08.pdf)

Daszkiewicz L, Vázquez-Mateo C, Rackov G, Ballesteros-Tato A, Weber K, Madrigal-Avilés A, Di Pilato M, Fotedar A, Fotedar A, Flores JM, Esteban M, Martínez-A C and **Balomenos D.** (2015) Distinct p21 requirements for regulating normal and self-reactive T cells through IFN-gamma production. Scientific Reports 5:7691.

Nota de prensa: [http://elpais.com/elpais/2015/02/28/ciencia/1425140935\\_562043.html](http://elpais.com/elpais/2015/02/28/ciencia/1425140935_562043.html)

Mavers M, Alexander V, Misharin, Carla M Cuda, Angelica K Gierut, Hemant Agrawal, Evan Weber, G. Kenneth Haines III, **Balomenos D,** Perlman H. (2012) The Cyclin Dependent Kinase Inhibitor p21(WAF1/CIP1/SDI1) Suppresses and Mediates Resolution of Inflammatory Arthritis via its C-Terminal Domain. *Arthritis and Rheumatism*. 64: 141-152.

**Balomenos D.** 2011. Cell Cycle regulation and systemic lupus erythematosus. In: Systemic Lupus Erythematosus (5th Edition). LAHITA/ELSEVIER. Chapter 11. Pages 191-197.



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA  
Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

Rackov G, Vázquez-Mateo C, Weber K and and **Balomenos D.** 2011. Effect of different stimulatory agents on number and activation phenotype of macrophages derived from murine peritoneal cavity. *MD-Medical Data.* 3:147-149.

Trakala M, Arias CF, García MI, Moreno-Ortic MC, Fernández PJ, Mellado M, Díaz-Meco MT, Moscat J, Serrano M, Martínez-A C and **Balomenos D.** (2009) Regulation of macrophage activation and septic shock susceptibility via p21(WAF1/CIP1). *European J. Immunology.* 39: 810-819.

Ballesteros-Tato A, Arias CF, **Balomenos D.** (2007) Cell cycle regulation controls tolerance and autoimmunity *Inmunología* 26:184- 192.

Arias CF, Ballesteros-Tato A, García MI, Martín-Caballero J, Flores JM, Martínez-A C, and **Balomenos D.** (2007) p21CIP1/WAF1 controls proliferation of activated/memory T cells and affects homeostasis and memory T cell responses. *J Immunol;* 178: 2296-2306.

**Perfil esperado del candidato:** Licenciado o Doctor en Biología, Biomedicina, o disciplinas afines en Inmunología y Microbiología

**Contacto:** Dimitrios Balomenos, PhD  
Científico Titular  
Centro Nacional de Biotecnología/CSIC  
Darwin, 3  
Campus Cantoblanco  
Madrid E-28049 Spain  
Email: [dbalomenos@csic.cnb.es](mailto:dbalomenos@csic.cnb.es)  
Office +34-91-585-5449  
Lab +34-91-585-4656



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 EMHE - 2016

Estaría interesado en recibir: PhD  Doctores  Ambos

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

MEJORA DE LA COMUNICACIÓN QUÍMICA PLANTA-MICROORGANISMO EN LA RIZOSFERA: UNA NUEVA ESTRATEGIA PARA UNA AGRICULTURA SOSTENIBLE

**Palabras clave:** Micorrizas arbusculares, biofertilizantes, agentes de bioprotección, señalización química, estrigolactonas, flavonoides, simbiosis mutualista

**Instituto /Centro CSIC:** Estación Experimental del Zaidín (Granada)

**Departamento:** Microbiología del Suelo y Sistemas Simbióticos

**Supervisor del doctorando/Doctor:** Juan Antonio López Ráez

**Correo electrónico de contacto:** [juan.lopezraez@eez.csic.es](mailto:juan.lopezraez@eez.csic.es)

**Página Web del Laboratorio:** <https://www2.eez.csic.es/mycorrhizaandbioticstresslab/>

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

Juan A. López Ráez es Científico Titular del CSIC en la Estación Experimental del Zaidín (EEZ) en Granada, donde lidera la línea de investigación sobre comunicación química entre plantas y microorganismos beneficiosos (micorrizas arbusculares) en la rizosfera, dentro del Departamento de Microbiología del suelo y Sistemas Simbióticos. Esta línea se enmarca en el grupo de investigación sobre Micorrizas establecido por el profesor José Miguel Barea hace más de 40 años, siendo uno de los grupos pioneros en Europa sobre este tema. El grupo tiene amplia experiencia en aspectos fisiológicos, bioquímicos, moleculares, ecológicos y biotecnológicos de la aplicación de micorrizas y otros organismos beneficiosos en sistemas agrícolas y naturales. El laboratorio y el Instituto están dotados de instalaciones modernas y con todo el equipamiento y material necesario para los estudios analíticos, bioquímicos y moleculares requeridos para la realización del trabajo. Además, la EEZ tiene una extensa red de colaboraciones nacionales e internacionales, así como una estrecha colaboración con la Universidad de Granada de modo que el ambiente es muy dinámico e



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

internacional, y ofrece un excelente contexto multidisciplinar para la realización de una tesis doctoral o una estancia postdoctoral.

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

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

Gran parte de los microorganismos del suelo son capaces de conferir importantes beneficios a las plantas con las que interactúan a través de diversos mecanismos, entre ellos modulando sus mecanismos de defensa y estimulando su capacidad de responder eficientemente a estreses ambientales como sequía o salinidad, o al ataque por organismos perjudiciales, incrementando así la capacidad de resistencia/tolerancia de la planta frente a los diferentes estreses. Sin embargo, para que todos estos beneficios tengan lugar, es necesario que tenga lugar un buen establecimiento de la simbiosis, y para ello es fundamental que exista una buena comunicación/señalización pre-simbiótica planta-microorganismo. En esta comunicación juegan un papel fundamental metabolitos secundarios de la planta hospedadora como las estrigolactonas y los flavonoides, que son producidas y secretadas a la rizosfera en condiciones de estrés. En nuestro grupo de investigación se pretende conocer y entender los mecanismos fisiológicos, bioquímicos y moleculares que regula la producción de estos metabolitos y la comunicación planta-microorganismo beneficioso con el objetivo de favorecer y mejorar el establecimiento de la simbiosis. El objetivo final es la utilización de este tipo de simbiosis en una agricultura más sostenible mediante la reducción del uso de agroquímicos.

### **Referencias:**

- Peláez-Vico MA, Bernabéu-Roda L, Kohlen W, Soto MJ, López-Ráez JA. Strigolactones in the *Rhizobium*-legume symbiosis: stimulatory effect on bacterial surface motility and down-regulation of their levels in nodulated plants (2016). *Plant Science* 245: 119-127
- López-Ráez JA. How drought and salinity affect arbuscular mycorrhizal symbiosis and strigolactone biosynthesis? (2016). *Planta* 243:1375–1385
- Ruiz-Lozano JM, Aroca R, Zamarreño AM, Molina S, Andreo-Jiménez B, Porcel R, García-Mina JM, Ruyter-Spira C, López-Ráez JA. Arbuscular mycorrhizal symbiosis induces strigolactone biosynthesis under drought and improves drought tolerance in lettuce and tomato (2016). *Plant, Cell & Environment* 39 (2): 441-52



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

- Andreo-Jiménez B, Ruyter-Spira C, Bouwmeester HJ, López-Ráez JA. Ecological relevance of strigolactones in nutrient uptake and other abiotic stresses, and in plant-microbe interactions below-ground (2015). *Plant & Soil* 394 (1): 1-19
- Pozo MJ, López-Ráez JA, Azcón-Aguilar C, García-Garrido JM. Phytohormones as integrators of environmental signals in the regulation of mycorrhizal symbioses (2015). *New Phytologist* 205(4):1431-1436
- López-Ráez JA, Pozo MJ, García-Garrido JM. Strigolactones: a cry for help in the rhizosphere (2011). *Botany* 89(8): 513-522
- López-Ráez JA, Charnikhova T, Gómez-Roldán V, Matusova R, Kohlen W, de Vos R, Verstappen F, Puech-Pages V, Bécard G, Mulder P, Bouwmeester H. Tomato strigolactones are derived from carotenoids and their biosynthesis is promoted by phosphate starvation (2008). *New Phytologist* 178 (4): 863-874

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

Buena formación en fisiología vegetal, microbiología, fitopatología o biología molecular. Se valorará experiencia en laboratorio y buen nivel de inglés. Se espera que el candidato muestre curiosidad, iniciativa, capacidad de trabajo en grupo y espíritu crítico.

#### **Contacto:**

[juan.lopezraez@eez.csic.es](mailto:juan.lopezraez@eez.csic.es),

+34 958181600 ext. 223



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 EMHE - 2016

Estaría interesado en recibir: PhD  Doctores  Ambos

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

INDUCCIÓN DE RESISTENCIA EN PLANTAS FRENTE A ESTRESSES BIOTICOS POR MICROORGANISMOS BENEFICIOSOS DEL SUELO

**Palabras clave:** Resistencia inducida, microorganismos beneficiosos, micorrizas, patógenos, defensas, fitohormonas, biocontrol

**Instituto /Centro CSIC:** Estación Experimental del Zaidín

**Departamento:** Microbiología del Suelo y Sistemas Simbióticos

**Supervisor del doctorando/Doctor:** María José Pozo Jiménez.

**Correo electrónico de contacto:** mjpozo@eez.csic.es

**Página Web del Laboratorio:** <https://www2.eez.csic.es/mycorrhizaandbioticstresslab/>

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

María José Pozo Jiménez (MJP) es científico titular del CSIC en la Estación Experimental del Zaidín, donde lidera la línea de investigación sobre resistencia inducida por microorganismos beneficiosos del suelo dentro del departamento de Microbiología del suelo y sistemas simbióticos. Esta línea se enmarca en el grupo de investigación sobre Micorrizas establecido por el profesor José Miguel Barea hace más de 40 años, siendo uno de los grupos pioneros en Europa sobre este tema. El grupo tiene amplia experiencia en aspectos fisiológicos, bioquímicos, moleculares, ecológicos y biotecnológicos de la aplicación de micorrizas y otros organismos beneficiosos en sistemas agrícolas y naturales. El laboratorio y el instituto están dotados de instalaciones modernas y todo el equipamiento y material necesario para los estudios bioquímicos y moleculares requeridos para la realización del trabajo. Además el instituto tiene una extensa red de colaboraciones internacionales y una estrecha colaboración con la Universidad de Granada de modo que el ambiente es muy dinámico, internacional y ofrece un excelente contexto multidisciplinar para la realización de una tesis doctoral o estancias postdoctorales.



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

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

Gran parte de los microorganismos del suelo son capaces de conferir importantes beneficios a las plantas con las que interactúan a través de diversos mecanismos, entre ellos modulando sus mecanismos de defensa y estimulando su capacidad de responder eficientemente a estreses ambientales o al ataque por organismos perjudiciales, incrementando la capacidad de resistencia de la planta. Esta inducción de resistencia es de gran interés para el desarrollo de sistemas agrícolas más sostenibles, pero su aplicación depende de conocer los mecanismos responsables para poder maximizar los beneficios de estas interacciones. En el grupo de investigación pretendemos identificar los mecanismos fisiológicos, bioquímicos y moleculares de regulación responsables de dicha inducción de resistencia y como su eficiencia se puede ver modificada por condiciones ambientales. Estamos particularmente interesados en el papel de las fitohormonas en estos procesos.

### **Referencias:**

- \*Martínez-Medina A, Flors V, Heil M, Mauch-Mani B, Pieterse CM, Pozo MJ, Ton J, van Dam NM, Conrath U (2016). Recognizing plant defense priming. *Trends in Plant Science*. In press, doi:10.1016/j.tplants.2016.07.009
- \*Martínez-Hidalgo P, García JM, Pozo MJ (2015) Induced systemic resistance against *Botrytis cinerea* by *Micromonospora* strains isolated from root nodules. *Frontiers in Microbiology*. Volume 6, Issue SEP, Article number 922 .
- \*Pozo MJ, López-Ráez JA, Azcón-Aguilar C, García-Garrido JM (2015). Phytohormones as integrators of environmental signals in the regulation of mycorrhizal symbioses. *New Phytologist* 205: 1431-1436
- \*Selosse MA, Bessis A, Pozo MJ (2014). Microbial priming of plant and animal immunity: symbionts as developmental signals. *Trends in Microbiology* 22(11): 607-613
- \*Martínez-Medina, A., I. Fernández, Sánchez-Guzmán, M.J, Jung, S., Pascual, J. A, Pozo, M. J. (2013). Deciphering the hormonal signalling network behind the systemic resistance induced by *Trichoderma harzianum* in tomato. *Frontiers in Plant Science* 4: 206



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

\*Jung S. C., Martínez-Medina A., López-Ráez J. A., Pozo M. J. (2012) Mycorrhiza-induced resistance and priming of plant defenses (2012). *Journal of Chemical Ecology* 38(6): 651-664

**Perfil esperado del candidato:**

Buena formación en fisiología vegetal, microbiología, fitopatología o biología molecular. Se valorará experiencia en laboratorio y buen nivel de inglés. Se espera que el candidato muestre curiosidad, iniciativa, capacidad de trabajo en grupo y espíritu crítico.

**Contacto:**

[Mjpozo@eez.csic.es](mailto:Mjpozo@eez.csic.es),

+34 958181600 ext. 233



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 EMHE - 2016

Estaría interesado en recibir: PhD  Doctores  Ambos

**Título de la tesis doctoral o proyecto postdoctoral:** Desentrañando la conexión entre alteraciones metabólicas y vasculares en la demencia de Alzheimer

**Palabras clave:** Barrera hemato-encefalica, Alzheimer, glucosa, factores insulínicos

**Instituto /Centro CSIC:** Instituto Cajal

**Departamento:** Neurobiología Funcional y de Sistemas

**Supervisor del doctorando/Doctor:** Ignacio Torres Aleman

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

**Página Web del Laboratorio:**

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

El laboratorio se estableció a finales de 1989 en el Instituto Cajal donde se trabaja desde entonces en la neurobiología de los factores insulínicos. Nuestro trabajo nos ha permitido posicionarnos como referencia a nivel mundial en nuestro campo (ver Nature Review Neuroscience reciente del grupo) y mantenemos un gran número de colaboraciones internacionales. Varios aspectos destacables de los resultados obtenidos hasta ahora son: 1) En base a distintas observaciones en modelos animales y en pacientes afectados de distintas enfermedades neurodegenerativas hemos propuesto que muchas dolencias de este tipo van acompañadas de mecanismos de resistencia/deficiencia a IGF-I. Esta propuesta está siendo confirmada por distintos laboratorios en enfermedades tales como el Alzheimer. 2) Una observación de gran impacto en el campo ha sido que el IGF-I participa en la enfermedad de Alzheimer, a nuestro entender de una forma primaria, constituyendo un actor importante, junto con la insulina, de esta enfermedad. 3) Hemos descrito un mecanismo novedoso de acción neurotrófica por el cual la actividad cerebral determina la entrada de IGF-I (y quizás otros factores neurotróficos), lo que explica en parte por qué la actividad mental ayuda a mantener en buenas condiciones el cerebro. 4) Hemos explicado en parte por qué distintos factores asociados al estilo de vida (actividad física, dieta, estrés) influyen en el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas y en el envejecimiento cerebral en general. 5) Un ejemplo de éxito de nuestro trabajo ha sido trasladar a la práctica clínica el uso del IGF-I como agente terapéutico para la ataxia cerebelosa. En estudios piloto con un total de 45 pacientes el IGF-I ha tenido un efecto benéfico significativo sobre esta devastadora enfermedad. Un tema de gran relevancia es entender la



organización funcional de estas hormonas multifuncionales a nivel central y periférico y como esta regulación se entrecruza.

Utilizamos todas las técnicas de biología celular (cultivos celulares, inmunocitoquímica, electrofisiología en rodajas...etc), bioquímica (inmunoensayos, enzimo-ensayos...etc) molecular (clonajes y transfecciones, sistemas reportero, terapia génica...etc) y fisiológicas (transgénesis, conducta, electrofisiología en animal entero...etc) necesarias para un abordaje global de nuestro tema de trabajo.

**Descripción del Proyecto propuesto:**

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

La enfermedad de Alzheimer (EA) se caracteriza por hipoperfusión cerebral que precede a la demencia (1), que al parecer está asociada a la amiloidosis cerebral cuando ésta viene acompañada de angiopatía amiloide (2), y que podría estarlo a alteraciones metabólicas tempranas (1). Con el fin de determinar si efectivamente hay alteraciones metabólicas que contribuyan al depósito amiloide en vasos, queremos analizar el papel del transporte de glucosa en la unidad neurovascular. Para este proyecto analizaremos tan solo el papel del astrocito, elemento celular esencial en el metabolismo glucídico (3). Para ello hemos desarrollado las herramientas necesarias. Así, estudios recientes del laboratorio indican que el metabolismo cerebral de glucosa se encuentra regulado en parte por el receptor de IGF-I e insulina en astrocitos (García-Caceres et al, Cell, (in press) and Hernández et al Glia (in press)). Hemos eliminado en ratones APP/PS1 (que no presentan angiopatía, ver (4)) el receptor de insulina o de IGF-I en astrocitos con el fin de determinar si las consiguientes alteraciones metabólicas generan angiopatía amiloide en este ratón y ello contribuye a desajustes en la perfusión.

Metodo:

- 1) Determinaremos en primer lugar si las alteraciones metabólicas en ratones APP/PS1 sin receptores IGF-I/IR hacen variar el curso de la enfermedad. Mediremos conducta, plasticidad sináptica y marcadores patognomónicos de la enfermedad.
- 2) Determinaremos perfusión cerebral (PC) mediante SPECT (single-photon emission computed tomography) en ratones APP/PS1 (de 2 a 12 meses) con o sin receptores IGF-IR/IR. Si los animales presentan cambios en perfusión, se analizará la presencia de angiopatía mediante estudios histológicos postmortem.
- 3) Si el objetivo 2 se cumple determinaremos consecuencias funcionales mediante estimulación sensorial. Si en ratones sin receptores IGF-IR/IR la respuesta cortical a la estimulación sensorial (bigotes) está atenuada (la mediremos como fosforilación de receptores IGF-I/insulina en corteza somatosensorial), mediremos si la PC también está reducida. Estudios piloto indican que estos receptores son esenciales para las respuestas somatosensoriales.



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

### Referencias:

1. Love S, Miners JS. Cerebral hypoperfusion and the energy deficit in Alzheimer's disease. *Brain Pathol* 2016;
2. Maier FC, Wehrl HF, Schmid AM, Mannheim JG, Wiehr S, Lerdkrai C, Calaminus C, Stahlschmidt A, Ye L, Burnet M, Stiller D, Sabri O, Reischl G, Staufenbiel M, Garaschuk O, Jucker M, Pichler BJ. Longitudinal PET-MRI reveals beta-amyloid deposition and rCBF dynamics and connects vascular amyloidosis to quantitative loss of perfusion. *Nat Med* 2014; 20:1485-1492
3. Belanger M, Allaman I, Magistretti PJ. Brain energy metabolism: focus on astrocyte-neuron metabolic cooperation. *Cell Metab* 2011; 14:724-738
4. Radde R, Bolmont T, Kaeser SA, Coomaraswamy J, Lindau D, Stoltze L, Calhoun ME, Jaggi F, Wolburg H, Gengler S, Haass C, Ghetti B, Czech C, Holscher C, Mathews PM, Jucker M. Abeta42-driven cerebral amyloidosis in transgenic mice reveals early and robust pathology. *EMBO Rep* 2006; 7:940-946

### Perfil esperado del candidato:

Interesado en realizar una carrera científica en Neurociencia. Formación en Biología, Medicina o Bioquímica. Conocimiento adecuado de inglés y programas informáticos de uso habitual. Conveniente experiencia en técnicas de laboratorio de biología celular y molecular.

**Contacto:** Ignacio Torres Aleman. Instituto Cajal. Avda Dr Arce 37, 28002 Madrid. España



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 EMHE - 2016

Estaría interesado en recibir: PhD  Doctores  Ambos

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

**INDUCCION DE LA SINTESIS DE IGF-I Y ESTRADIOL EN EL HIPOTÁLAMO COMO CENTRO REGULADOR DEL ENVEJECIMIENTO**

**Palabras clave:** IGF-1, Estradiol, Aromatasa, Neuroinflamacion, Terapia génica.

**Instituto /Centro CSIC:** Instituto Cajal

**Departamento:** Neurobiología Funcional y de Sistemas

**Supervisor del doctorando/Doctor:** M<sup>a</sup> Angeles Arévalo Arévalo

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

**Página Web del Laboratorio:** <http://www.cajal.csic.es/departamentos/garcia-segura/garcia-segura.html>

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

#### **Laboratorio de Esteroides neuroactivos**

Los esteroides neuroactivos ocupan un lugar importante entre las señales que afectan al desarrollo y la función cerebral. Nuestro grupo está interesado en las acciones de los esteroides, concretamente de las hormonas gonadales, en el sistema nervioso. Nuestros objetivos en el momento actual son determinar:

- i) los efectos neuroprotectores y anti-inflamatorios de compuestos estrogénicos en modelos experimentales de enfermedades degenerativas e inflamatorias del cerebro
- ii) si el envejecimiento y el tiempo de privación previa de estrógenos puede afectar a su acción neuroprotectora
- iii) los mecanismos celulares y moleculares de la actividad anti-inflamatoria del estrógeno en el cerebro
- iv) los mecanismos neuroprotectores de los moduladores selectivos de los receptores de estrógeno
- v) el significado funcional de la esteroidogénesis cerebral y del metabolismo cerebral de esteroides
- vi) la interacción del estradiol con la vía de Notch y los mecanismos moleculares de la dendritogénesis



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

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

La población mundial está envejeciendo rápidamente. El aumento de la esperanza de vida no es sólo un triunfo para la sociedad sino un gran desafío para los sistemas de salud, los cuales necesitan estar preparados para responder a las necesidades de la población anciana con el consecuente impacto social y económico que esto conlleva<sup>1</sup>.

Es aún un tema de extenso debate el hecho de si existe un programa que guíe el desarrollo del envejecimiento y modifique la esperanza de vida. Recientemente esta pregunta fundamental ha sido respondida por el trabajo de Zhang y col.<sup>2</sup>, que señala al hipotálamo como posible centro regulador. En este trabajo concluyen que el hipotálamo juega un papel fundamental en el envejecimiento tanto sistémico como cerebral y que esta acción estaría mediada por procesos inflamatorios. Los autores muestran que la activación hipotalámica de NFκB aumenta la producción de TNF-α que, a su vez, estimula la actividad de NF-κB en las neuronas cercanas. Esta señalización conduce a la reducción de la liberación de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), lo que se asocia con múltiples cambios fisiológicos relacionados con el envejecimiento, incluyendo la pérdida ósea, atrofia de la piel, debilidad muscular y pérdida de la memoria. Este hallazgo provee un nexo entre inflamación y envejecimiento a nivel sistémico y cerebral, representando el hipotálamo un blanco de estrategias interventoras para contrarrestar el envejecimiento y las enfermedades relacionadas con el mismo.

Una posibilidad terapéutica es el empleo de factores neurotróficos como el factor de crecimiento semejante a la insulina (IGF-I) que restauren la función de las poblaciones neuronales remanentes y la otra posibilidad es aumentar la concentración local de estrógenos que prevengan la neurodegeneración. Existe clara evidencia de que durante el desarrollo y la vida adulta el IGF-I hipotalámico constituye un factor relevante en la regulación de la liberación de GnRH<sup>3</sup>. Es más, las neuronas GnRH-érgicas del hipotálamo anterior co-expresan IGF-I y su receptor. En estudios in vitro se ha demostrado que el IGF-I incrementa la supervivencia celular de cultivos primarios de neuronas hipotalámicas<sup>4</sup> y que modula la respuesta inflamatoria de cultivos de astrocitos tratados con LPS<sup>5</sup>. Por otra parte resulta de sumo interés el hecho de que exista una estrecha coordinación entre el IGF-I, su receptor y el receptor estrogénico<sup>6,7</sup>, lo que sugiere una acción concertada de ambas hormonas en sus acciones regenerativas y neuroprotectoras, por lo que los receptores de estrógeno y los niveles séricos de esta hormona podrían hallarse modificados frente a un aumento del IGF-I a nivel hipotalámico. A su vez la capacidad neuroprotectora de los estrógenos está bien documentada<sup>8,9</sup>. El cerebro es capaz de sintetizar esteroides a partir del colesterol mediante la acción de enzimas esteroideogénicas tales como la aromatasa que transforma la testosterona en estradiol. En condiciones normales, la aromatasa se expresa en neuronas, siendo intensamente inducida en astrocitos en respuesta a diversos tipos de daño<sup>10-12</sup>. En enfermedades neurodegenerativas los estrógenos parecen ser capaces de enlentecer la progresión de la patología, interactuando con ciertos factores neurotróficos como el IGF-I<sup>13</sup>. Así pues la posibilidad de inducir la expresión endógena de IGF-I o de aumentar la expresión local de aromatasa en el cerebro a través de la transferencia de sus respectivos genes, aparece como una estrategia prometedora para el tratamiento de ciertas patologías neurodegenerativas.

**La hipótesis central de este proyecto es que la transferencia de genes neuroprotectores constituye una estrategia efectiva para disminuir la respuesta inflamatoria en el envejecimiento, constituyendo un posible tratamiento de diversos procesos neurodegenerativos asociados a la edad.**



## Referencias:

1. Christensen, K., Doblhammer, G., Rau, R. & Vaupel, J. W. Ageing populations: the challenges ahead. *The Lancet* **374**, 1196–1208 (2009).
2. Zhang, G. *et al.* Hypothalamic programming of systemic ageing involving IKK- $\beta$ , NF- $\kappa$ B and GnRH. *Nature* **497**, 211–6 (2013).
3. Daftary, S. S. & Gore, A. C. IGF-1 in the Brain as a Regulator of Reproductive Neuroendocrine Function. *Exp. Biol. Med.* **230**, 292–306 (2005).
4. Knusel, B., Michel, P. P., Schwaber, J. S. & Hefti, F. Selective and Nonselective Stimulation of Central Cholinergic and Dopaminergic Development in vitro by Nerve Growth Factor, Basic Fibroblast Growth Factor, Epidermal Growth Factor, Insulin and the Insulin-like Growth Factors I and II. *J. Neurosci.* **10**, 558-70 (1990).
5. Bellini, M. J., Hereñú, C. B., Goya, R. G. & Garcia-Segura, L. M. Insulin-like growth factor-I gene delivery to astrocytes reduces their inflammatory response to lipopolysaccharide. *J. Neuroinflammation* **8**, 21 (2011).
6. Garcia-Segura, L. M. *et al.* Interaction of the signalling pathways of insulin-like growth factor-I and sex steroids in the neuroendocrine hypothalamus. *Horm. Res.* **46**,160-4 (1996).
7. Mendez, P., Azcoitia, I. & Garcia-Segura, L. M. Interdependence of oestrogen and insulin-like growth factor-I in the brain: potential for analysing neuroprotective mechanisms. *J. Endocrinol.* **185**, 11–7 (2005).
8. Arevalo, M. A., Azcoitia, I. & Garcia-Segura, L. M. The neuroprotective actions of oestradiol and oestrogen receptors. *Nat. Rev. Neurosci.* **16**, 17-29 (2015).
9. Arevalo, M. A., Santos-Galindo, M., Bellini, M.-J., Azcoitia, I. & Garcia-Segura, L. M. Actions of estrogens on glial cells: Implications for neuroprotection. *Biochim. Biophys. Acta* **1800**, 1106–12 (2010).
10. Garcia-Segura, L. M., Veiga, S., Sierra, A., Melcangi, R. C. & Azcoitia, I. Aromatase: a neuroprotective enzyme. *Prog. Neurobiol.* **71**, 31–41 (2003).
11. Lavaque, E., Sierra, A., Azcoitia, I. & Garcia-Segura, L. M. Steroidogenic acute regulatory protein in the brain. *Neuroscience* **138**, 741–7 (2006).
12. Pietranera, L. *et al.* Increased aromatase expression in the hippocampus of spontaneously hypertensive rats: effects of estradiol administration. *Neuroscience* **174**, 151–9 (2011).
13. Mendez, P., Wandosell, F. & Garcia-Segura, L. M. Cross-talk between estrogen receptors and insulin-like growth factor-I receptor in the brain: cellular and molecular mechanisms. *Front. Neuroendocrinol.* **27**, 391–403 (2006).



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

**Perfil esperado del candidato:**

Graduado en carreras afines con la temática (Biología, Bioquímica, Biotecnología) que está desarrollando tareas de investigación y haya comenzado o esté por comenzar su tesis doctoral. Sería deseable que tuviera experiencia en: técnicas generales de laboratorio, cultivos celulares y trabajo con animales.

**Contacto:** arevalo@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 EMHE - 2016

Estaría interesado en recibir: PhD  Doctores  Ambos

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

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

### 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 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. 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 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 (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 las proteínas Cth2 de levadura y TTP humana utilizan para coordinar una respuesta óptima de la célula a la deficiencia de hierro. Para ello realizaremos varias aproximaciones experimentales:

- 1a) Realizaremos una aproximación ómica que nos permita determinar a nivel global las proteínas que interactúan con Cth2 en levadura. Se inmunoprecipitará Cth2 y se analizarán las proteínas que interactúen por espectrometría de masas.
- 1b) Se estudiará con detalle la interacción de las proteínas identificadas en el apartado anterior con Cth2 mediante la técnica del M-Track con el objetivo de descifrar el mecanismo de acción de esta proteína (Zuzuarregui et al., 2012). Se utilizarán tanto mutantes de *CTH2* como de otros genes.
- 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 y el metabolismo de la célula (homeostasis del hierro, respiración mitocondrial).

(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 (Martínez-Garay et al., 2016). 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 tristetraprolin. **Cell Metab.** 2012. 16(5):645-657.

Gaensly F et al. 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.

Martínez-Garay CA, de Llanos R, Romero AM, Martínez-Pastor MT, **Puig S**. Responses of *Saccharomyces cerevisiae* strains from different origins to elevated iron concentrations. 2016. **Appl. Environ. Microbiol.** 82(6): 1906-1916.

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



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

Myers SS et al. Increasing CO2 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.

Zuzuarregui A et al. M-Track: detecting short-lived protein-protein interactions in vivo. **Nature Methods**. 2012. 9(6): 594-598.

### Perfil esperado del candidato:

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

### 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 EMHE - 2016

Estaría interesado en recibir: PhD  Doctores  Ambos

**Título de la tesis doctoral o proyecto postdoctoral:** Genética de las poblaciones humanas: diversidad, demografía y adaptación en la salud y la enfermedad

**Palabras clave:** diversidad genética, genética de poblaciones, demografía, adaptación, genoma humano

**Instituto /Centro CSIC:** Instituto de Biología Evolutiva

**Departamento:** Instituto de Biología Evolutiva

**Supervisor del doctorando/Doctor:** David Comas

**Correo electrónico de contacto:** david.comas@upf.edu

**Página Web del Laboratorio:** <http://www.biologiaevolutiva.org/dcomas/>

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

El grupo de Diversidad del Genoma Humano (<http://www.biologiaevolutiva.org/dcomas/>) se centra en el análisis de la diversidad genética humana con el fin de establecer los mecanismos demográficos y adaptativos que han modelado el genoma de los grupos humanos. El grupo está formado por investigadores multidisciplinares formados en los campos de la biología y la bioinformática con intereses en biología humana y en genética de poblaciones. Las principales líneas de investigación se centran en la reconstrucción demográfica de grupos humanos específicos (norte de África, gitanos europeos, poblaciones americanas,...) y en la evolución de regiones genómicas específicas relacionadas con la salud y la enfermedad humanas.

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

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

El proyecto propuesto se centra en el análisis de marcadores autosómicos a lo largo de todo el genoma así como el análisis de genomas completos en distintos grupos humanos con el fin de describir la diversidad genética existente en las poblaciones humanas y las relaciones entre grupos humanos. La finalidad del proyecto es establecer, mediante análisis computacionales evolutivos, cuál ha sido la historia genómica de las poblaciones y relacionar esta historia con la demografía y los procesos adaptativos asociados a los grupos humanos. Se trata de analizar marcadores genéticos a nivel individual y a nivel haplotípico, teniendo en cuenta la funcionalidad de los marcadores utilizados y el desequilibrio de ligamiento existente. El presente proyecto pretende testar hipótesis evolutivas de las



poblaciones humanas como cambios en el tamaño efectivo de las poblaciones (expansiones, cuellos de botella y efectos fundadores), migraciones y mezcla de poblaciones, así como aislamiento y endogamia en algunos grupos humanos. Además, se analizarán las posibles señales de selección en los genomas de las poblaciones para poder establecer procesos de adaptación a distintos entornos (climáticos, ambientales, patogénicos, culturales,..) que hayan podido modelar la diversidad que actualmente detectamos en las poblaciones humanas.

Respecto a las poblaciones humanas bajo estudio, el proyecto se centra en distintos grupos humanos con historias y problemáticas diferentes, incluyendo: poblaciones del Norte de África, caracterizadas por extensos procesos de mezcla, aislamiento y adaptación; poblaciones americanas, caracterizadas por intensos cuellos de botella y mezcla diferencial con otros grupos humanos; y poblaciones europeas, caracterizadas por una gran homogenización genética y poca estructura poblacional comparadas con otros grupos humanos.

Los datos que se analizarán serán SNPs (Single Nucleotide Polymorphisms) genotipados mediante arrays de alta densidad y secuencias genómicas completas. En ambos casos, es necesario un análisis computacional extensivo con el fin de extraer la información genómica de los distintos grupos humanos. Se prevé que el proyecto pueda dar lugar a una tesis doctoral o a una formación posdoctoral en el campo de la genética de poblaciones humanas, incluyendo publicaciones de relevancia en el campo.

#### Referencias:

1. Henn BM, Botigué LR, Gravel S, Wang W, Brisbin A, Byrnes JK, Fadhlouli-Zid K, Zalloua PA, Moreno-Estrada A, Bertranpetit J, Bustamante CD, Comas D (2012) Genomic Ancestry of North Africans Supports Back-to-Africa Migrations. *PLoS Genetics* 8(1):e1002397
2. Mendizabal I, Marigorta UM, Lao O, Comas D (2012) Adaptive evolution of loci covarying with the human African Pygmy phenotype. *Human Genetics* 131:1305-1317
3. Martínez-Cruz B, Harmant C, Platt DE, Haak W, Manry J, Ramos-Luis E, Soria-Hernanz DF, Bauduer F, Salaberria J, Oyharçabal B, Quintana-Murci L, Comas D\*, the Genographic Consortium (2012) Evidence of pre-Roman tribal genetic structure in Basques from uniparentally inherited markers. *Molecular Biology and Evolution* 29(9):2211-2222
4. Mendizabal I, Lao O, Marigorta UM, Wollstein A, Gusmão L, Ferak V, Ioana M, Jordanova A, Kaneva R, Kouvatsi A, Kučinskas V, Makukh H, Metspalu A, Netea MG, de Pablo R, Pamjav H, Radojkovic D, Rolleston SJ, Sertic J, Macek M Jr, Comas D\*, Kayser M\* (2012) Reconstructing population history of European Romani from genome-wide data. *Current Biology* 22:2342-2349
5. Haber M, Gauguier D, Youhanna S, Patterson N, Moorjani P, Botigué LR, Platt DE, Matisoo-Smith E, Soria-Hernanz DF, Wells S, Bertranpetit J, Tyler-Smith C, Comas D\*, Zalloua PA\* (2013) Genome-wide diversity in the Levant reveals recent structuring by culture. *PLoS Genetics* 9(2):e1003316.
6. Botigué LR, Henn BM, Gravel S, Maples BK, Gignoux CR, Corona E, Atzmon G, Burns E, Ostrer H, Flores C, Bertranpetit J, Comas D\*, Bustamante CD\* (2013) Gene flow from North Africa contributes to differential human genetic diversity in Southern Europe. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 110:11791-11796
7. Martínez-Cruz B, Mendizabal I, Harmant C, de Pablo R, Ioana M, Angelicheva D, Kouvatsi A, Makukh H, Netea MG, Pamjav H, Zalán A, Tournev I, Marushiakova E, Popov V, Bertranpetit J, Kalaydjieva L, Quintana-Murci L, Comas D\*, the Genographic Consortium (2016) Origins, admixture and founder lineages in European Roma. *European Journal of Human Genetics* 24: 937-943

#### Perfil esperado del candidato:



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

El candidato debe tener una formación en biología o similar, con un interés en la genética de poblaciones humanas y conocimientos informáticos de análisis de datos genómicos. Además debe tener aptitudes de integración en un campo de investigación multidisciplinar e internacional sin problemas para comunicarse (oralmente y por escrito) en lengua inglesa y relacionarse de manera fluida en un ambiente multicultural.

**Contacto:**

David Comas, Instituto de Biología Evolutiva (CSIC-UPF), david.comas@upf.edu



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 EMHE - 2016

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

**Título de la tesis doctoral o proyecto postdoctoral:** Mecanismos moleculares y celulares del glutatión en el mantenimiento de la proteostasis.

**Palabras clave:** Agregación de proteínas, *Caenorhabditis elegans*, glutatión, enfermedades neurodegenerativas, proteostasis, control redox

**Instituto /Centro CSIC:** Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS)

**Departamento:** Grupo de Homeostasis Redox

**Supervisor del doctorando/Doctor:** Dr. Antonio Miranda-Vizuet

**Correo electrónico de contacto:** amiranda-ibis@us.es

**Página Web del Laboratorio:** <http://www.ibis-sevilla.es/investigacion/neurociencias/homeostasis-redox/miranda-vizuet-antonio.aspx>



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

El mantenimiento del equilibrio redox (reducción-oxidación) es esencial para la supervivencia de todos los organismos y alteraciones de la homeostasis redox subyacen a muchas patologías humanas. Los sistemas tiorredoxina y glutarredoxina constituyen los dos principales sistemas enzimáticos encargados del mantenimiento de la homeostasis redox. Sin embargo, aún no se conocen en detalle los mecanismos moleculares por los que dichos sistemas regulan la homeostasis redox. Nuestro grupo utiliza el organismo modelo *Caenorhabditis elegans* para profundizar en el conocimiento a nivel molecular de la función de los sistemas tiorredoxina y glutarredoxina, los cuales muestran una alta homología con sus ortólogos humanos. El modelo de *C. elegans* ofrece grandes ventajas como son, entre otras; a) un ciclo de vida corto (de unos tres días); b) el ser un animal transparente a lo largo de todo su desarrollo, lo que permite el estudio de procesos in vivo en el contexto de un organismo completo; c) posee una gran versatilidad de herramientas genéticas y de biología molecular; d) su linaje celular es invariable y su sistema nervioso, incluidas todas las sinapsis y "gap-junctions", está perfectamente mapeado.

Nuestro grupo mantiene dos líneas de trabajo complementarias:

**1) Papel de la homeostasis redox en modelos de enfermedades neurodegenerativas:** Actualmente estamos identificando y caracterizando aquellos miembros de las familias tiorredoxina y glutarredoxina que afectan a los fenotipos de agregación de proteínas, motilidad y deficiencias sensoriales de estirpes de *C. elegans* que expresan proteínas involucradas en las enfermedades de Alzheimer (péptido beta-amiloide), Parkinson (alfa-sinucleína) y Huntington/Ataxias (proteínas con repeticiones de residuos de poliglutamina). Mediante el uso de mutantes y sobreexpresantes de dichas proteínas redox abordaremos la caracterización de los mecanismos moleculares que median su posible papel protector en los modelos transgénicos de proteostasis. Asimismo, estamos llevando a cabo escrutinios genéticos para identificar mutaciones supresoras de la letalidad que causan en estas estirpes diversos agentes oxidantes.

**2) Control redox de la función neuronal:** Nuestro grupo ha identificado dos tiorredoxinas que se expresan exclusivamente en determinadas neuronas de *C. elegans*. Mutantes de estas tiorredoxinas presentan fenotipos a nivel sistémico tales como una disminución de la longevidad o alteraciones en el desarrollo, lo que implica un mecanismo de señalización de tipo endocrino. En este contexto, el principal objetivo de esta línea es identificar los genes y vías de señalización que median esta señal no autónoma desde las neuronas que expresan dichas tiorredoxinas.



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

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

El correcto funcionamiento de los procesos celulares depende de una interacción coordinada de las proteínas. Alteraciones de la homeostasis proteica (proteostasis) han sido relacionadas con la patogénesis de varias enfermedades humanas, principalmente enfermedades neurodegenerativas [1,2]. Nuestro grupo ha encontrado que bajos niveles de glutatión reducido (GSH) provocan dramáticos fenotipos de desarrollo y motilidad en modelos de enfermedades asociadas a agregación proteica en *Caenorhabditis elegans*, tales como modelos de Alzheimer, Huntington o Distrofias Musculares [3-5]. El objetivo principal del presente proyecto es demostrar que el glutatión es un modulador clave de la agregación proteica y de la proteostasis, dentro del contexto general del control redox de la proteostasis [6]. Para validar esta novedosa hipótesis nos centraremos inicialmente en el uso del nematodo *C. elegans*, sólidamente implementado en nuestro laboratorio y con numerosos modelos de proteostasis disponibles [7]. Así, los experimentos propuestos en los modelos de *C. elegans* nos permitirán la identificación y caracterización de los mecanismos moleculares y celulares que median el efecto protector del GSH en el mantenimiento de la proteostasis en metazoos. En una fase posterior del proyecto, extrapolaremos los resultados obtenidos en *C. elegans* a modelos celulares de agregación proteica para demostrar la universalidad del papel protector del GSH en la proteostasis. El presente proyecto se articula en dos hitos principales:

1) El sistema glutatión como modulador de la proteostasis. Nuestros datos preliminares han identificado un papel protector de la glutatión reductasa (GSR-1) y, por tanto, el GSH en varios modelos de agregación de proteínas en células musculares de *C. elegans*. Para determinar si este efecto es consecuencia de un mecanismo más general de protección, los objetivos son:

- 1.1. Demostrar que la acción del GSH es independiente del tipo celular evaluando su efecto en modelos de *C. elegans* que expresan proteínas tendentes a agregar en neuronas y células intestinales.
- 1.2. Determinar si el efecto protector del GSH es independiente del tipo de proteína que agrega.
- 1.3. Determinar si el aumento de agregación proteica correlaciona con la posible toxicidad de dichos agregados, mediante ensayos de motilidad (como indicativo de la funcionalidad muscular y/o neuronal).
- 1.4. Evaluar el papel protector del GSH en dos modelos independientes de agregación proteica en células de ratón y humanas.

2) Identificación de los mecanismos moleculares que median el efecto protector del GSH en el mantenimiento de la proteostasis celular. En este apartado proponemos cinco aproximaciones principales.

- 2.1. Identificación por RNAseq de los genes que alteran su expresión en mutantes *gsr-1*.
- 2.2. Inhibición mediante ARNi de todos los genes que participan en el metabolismo del glutatión y de aquellos que regulan la agregación de proteínas.
- 2.3. Determinar cuales de las principales vías de señalización de la proteostasis (autofagia, proteasoma, UPR mitocondrial y de retículo endoplásmico, ruta de la insulina, señalización mediada por SKN-1/Nrf2 y HSF-1) está alterada en mutantes *gsr-1* o con bajos niveles de GSH por tratamiento farmacológico.
- 2.4. Efecto de la mutación *gsr-1* en las modificaciones oxidativas de proteínas en las distintas estirpes de agregación proteica.
- 2.5. Escrutinio genético para buscar supresores de la letalidad inducida por dietilmaleato (agente que inactiva el GSH celular) en modelos de proteostasis en *C. elegans*.



## Referencias:

- 1) [The biology of proteostasis in aging and disease.](#)  
Labbadia J, Morimoto RI. Annu Rev Biochem. 2015;84:435-64.
- 2) [A chaperome subnetwork safeguards proteostasis in aging and neurodegenerative disease.](#)  
Brehme M, Voisine C, Rolland T, Wachi S, Soper JH, Zhu Y, Orton K, Vilella A, Garza D, Vidal M, Ge H, Morimoto RI. Cell Rep. 2014 Nov 6;9(3):1135-50.
- 3) [Expression of human beta-amyloid peptide in transgenic \*Caenorhabditis elegans\*.](#)  
Link CD. Proc Natl Acad Sci U S A. 1995 Sep 26;92(20):9368-72.
- 4) [The threshold for polyglutamine-expansion protein aggregation and cellular toxicity is dynamic and influenced by aging in \*Caenorhabditis elegans\*.](#)  
Morley JF, Brignull HR, Weyers JJ, Morimoto RI. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002 Aug 6;99(16):10417-22.
- 5) [Reduced IGF signaling prevents muscle cell death in a \*Caenorhabditis elegans\* model of muscular dystrophy.](#)  
Oh KH, Kim H.  
Proc Natl Acad Sci U S A. 2013 Nov 19;110(47):19024-9.
- 6) [Redox Status and Proteostasis in Ageing and Disease.](#)  
Rizzi F, Trougakos IP, Pintus G, Sykiotis GP. Oxid Med Cell Longev. 2016;2016:7476241.
- 7) [Caenorhabditis elegans as a model system to study intercompartmental proteostasis: Interrelation of mitochondrial function, longevity, and neurodegenerative diseases.](#)  
Kirstein-Miles J, Morimoto RI. Dev Dyn. 2010 May;239(5):1529-38.



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 EMHE - 2016

Estaría interesado en recibir: PhD  Doctores  Ambos

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

Producción, purificación y estudios funcionales y biofísicos de enzimas proteolíticas y sus inhibidores proteínicos

**Palabras clave:**

Proteolysis, biología molecular, bioquímica, química de proteínas, enzimas, regulación

**Instituto /Centro CSIC:**

Instituto de Biología Molecular de Barcelona, CSIC

**Departamento:**

Unidad de Excelencia "María de Maeztu" — Structural Biology Unit

**Supervisor del doctorando/Doctor:**

F. Xavier Gomis-Rüth, Profesor de Investigación CSIC

**Correo electrónico de contacto:** [xgrcri@ibmb.csic.es](mailto:xgrcri@ibmb.csic.es)

**Página Web del Laboratorio:** <http://www.sbu.csic.es/research-groups/proteolysis/>

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

The work carried out in the Proteolysis Lab is centered on the analysis of the molecular determinants of function and regulation of proteolysis at the protein level. We study peptidases and their zymogens, as well as their complexes with small-molecule and protein inhibitors. Another line of research deals with the molecular analysis of our interactions with our microbiome. Employed techniques include molecular biology, biochemistry, biophysics, and X-ray crystallography, among others. Our lab is fully furnished with state-of-the-art equipment, which enables us to carry out cutting-edge science projects.



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

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

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

The Ph.D.-student or Postdoctoral Researcher will carry out a project within the lines of research of the lab under the supervision of an experienced Postdoctoral Researcher if required to guarantee a successful stay and training. This will include from the cloning and recombinant overexpression of the protein of interest over its purification and biophysical assessment to functional studies employing fluorometric and colorimetric techniques.

### **Referencias**

- Pallarés, R. Bonet, R. García-Castellanos, S. Ventura, F.X. Avilés, J. Vendrell & **F.X. Gomis-Rüth** (2005). Structure of human carboxypeptidase A4 with its endogenous protein inhibitor, latexin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **102**, 3978-3983.
- L. Sanglas, Z. Valnickova, J.L. Arolas, I. Pallarés, T. Guevara, M. Solà, T. Kristensen, J.J. Enghild, F.X. Avilés & **F.X. Gomis-Rüth** (2008). Structure of activated thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor, a molecular link between coagulation and fibrinolysis. *Mol. Cell*, **31**, 598-606.
- **F.X. Gomis-Rüth** (2008). Structure and function of metallo-carboxypeptidases. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.*, **43**, 319-345.
- L. Sanglas, F.X. Avilés, R. Huber, **F.X. Gomis-Rüth** & J.L. Arolas (2009). Mammalian metallopeptidase inhibition at the defense barrier of *Ascaris* parasite. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **106**, 1743-1747.
- H. Wójtowicz, T. Guevara, C. Tallant, M. Olczak, A. Sroka, J. Potempa, M. Solà, T. Olczak & **F. X. Gomis-Rüth** (2009). Unique structure and stability of HmuY, a novel heme-binding protein of *Porphyromonas gingivalis*. *PLoS Pathog.*, **5**, e1000419.
- A.M. Houghton, W.O. Hartzell, C.S. Robbins, **F.X. Gomis-Rüth** & S.D. Shapiro (2009). Macrophage elastase (MMP-12) kills bacteria within murine macrophages. *Nature*, **460**, 637-641.
- T. Goulas, J.L. Arolas & **F.X. Gomis-Rüth** (2011). Structure, function and latency regulation of a bacterial enterotoxin potentially derived from a mammalian adamalysin/ADAM xenolog. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **108**, 1856-1861.
- J.L. Arolas, T.O. Botelho, A. Vilcinskas & **F.X. Gomis-Rüth** (2011). Structural evidence for standard-mechanism inhibition in metallopeptidases from a complex poised to re-synthesize a peptide bond. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **50**, 10357-10360.
- A. Marrero, S. Duquerroy, S. Trapani, T. Goulas, T. Guevara, G.R. Andersen, J. Navaza, L. Sottrup-Jensen & **F.X. Gomis-Rüth** (2012). The crystal structure of human  $\alpha_2$ -macroglobulin reveals a unique molecular cage. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **51**, 3340-3344 (chosen by the journal as a *Very Important Paper* and for the issue cover; comment in C. Meyer, W. Hinrichs & U. Hahn, Human  $\alpha_2$ -macroglobulin—another variation on the venus flytrap, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **51**, 5045-5047).
- J.L. Arolas, C. Broder, T. Jefferson, T. Guevara, E.E. Sterchi, W. Bode, W. Stöcker, C. Becker-Pauly & **F.X. Gomis-Rüth** (2012). Structural basis for the sheddase function of human meprin  $\beta$  metalloproteinase at the plasma membrane. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **109**, 16131-16136.



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

- M. López-Peigrín, N. Cerdà-Costa, A. Cintas-Pedrola, F. Herranz-Trillo, P. Bernadó, J.R. Peinado, J.L. Arolas & **F.X. Gomis-Rüth** (2014). Multiple stable conformations account for reversible concentration-depedent oligomerization and autoinhibition of a metamorphic metallopeptidase. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **53**, 10624-10630 (chosen for the frontispiece of the section on communications).
- P.F. Huesgen, P.F. Lange, L.D. Rogers, N. Solis, U. Eckhard, O. Kleifeld, T. Goulas, **F.X. Gomis-Rüth** & C.M. Overall (2015). LysargiNase mirrors trypsin for identification of protein C-termini and methylation sites. *Nat. Meth.*, **12**, 55-58.
- I. Garcia-Ferrer, P. Arêde, J. Gómez-Blanco, D. Luque, S. Duquerroy, J.R. Castón, T. Goulas & **F.X. Gomis-Rüth** (2015). Structural and functional insights into *Escherichia coli*  $\alpha_2$ -macroglobulin endopeptidase snap-trap inhibition. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **112**, 8290-8295 (highlighted by the Spanish Biophysical Society as one of four Papers of the Month by SBE Members in July; *Biofísica Magazine*, issue #2, May-August 2015, <http://www.sbe.es/ph2015-07.asp>; selected by the Spanish Society of Biochemistry and Molecular Biology as The Article of the Month, January 2016, <http://www.sebbm.es/web/en/science-for-society/article-of-the-month>).

#### Perfil esperado del candidato:

Persona altamente motivada, con gran dedicación, capacidad de trabajo y ambición. Experiencia en laboratorio de bioquímica, biología molecular, en concreto en purificación y manipulación de proteínas.

#### Contacto:

F. Xavier Gomis-Rüth: [xgrcri@ibmb.csic.es](mailto:xgrcri@ibmb.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 EMHE - 2016

Estaría interesado en recibir: PhD  Doctores  Ambos

**Título de la tesis doctoral o proyecto postdoctoral: Papel de la autofagia no convencional en homeostasis intestinal: mecanismos moleculares e implicaciones fisiopatológicas**

**Palabras clave: Autofagia, xenofagia, enfermedad de Crohn, señalización intracelular, apoptosis, inmunidad innata, ATG16L1, TMEM59, tráfico intracelular de endosomas**

**Instituto /Centro CSIC: Instituto de Biología Molecular y Celular del Cáncer (IBMCC)**

**Supervisor del doctorando/Doctor: Dr. Felipe X. Pimentel Muiños**

**Correo electrónico de contacto: fpx@usal.es**

**Página Web del Laboratorio:**

**<http://www.cicancer.org/es/investigador/310/dr-felipe-xpimentel-muinos>**

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

El laboratorio está interesado en estudiar los mecanismos moleculares que regulan y coordinan la autofagia celular, un proceso esencial para la supervivencia y el bienestar de las células, así como en caracterizar las implicaciones que este fenómeno presenta en la salud humana.

De forma genérica, nuestros objetivos son:

- Identificación de nuevas moléculas implicadas en la inducción y regulación de la autofagia celular
- Caracterización de los mecanismos moleculares a través de los cuales estas moléculas ejercen su acción
- Utilización de modelos celulares y animales para estudiar las implicaciones de estas moléculas en fisiopatología humana, con énfasis en la regulación de la inmunidad innata, enfermedades inflamatorias y cáncer
- Manipulación artificial de la autofagia con fines terapéuticos en neurodegeneración, inflamación y cáncer.



**Descripción del Proyecto propuesto:**

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

El tema central de investigación de nuestro grupo es el estudio de la autofagia como mecanismo implicado en la defensa contra las infecciones bacterianas intracelulares, y su relación con la homeostasis intestinal y enfermedades inflamatorias intestinales graves y crónicas como la enfermedad de Crohn.

Estas líneas de investigación derivan del descubrimiento en el laboratorio de una nueva molécula transmembrana (llamada TMEM59) capaz de causar una forma atípica de autofagia que está implicada en la primera línea de defensa celular frente a infecciones bacterianas (Boada-Romero et al. EMBO Journal. 2013). TMEM59 induce esta actividad a través de la unión directa a ATG16L1, un efector autofágico crítico cuya disfunción introducida por una variante codificante de esta proteína (T300A) incrementa el riesgo de sufrir la enfermedad de Crohn. Esta es una enfermedad inflamatoria intestinal crónica que carece actualmente de tratamiento verdaderamente curativo, y cuyas bases moleculares permanecen sin caracterizar en su totalidad. Recientemente hemos visto que TMEM59 se une defectivamente al alelo de riesgo ATG16L1-T300A y ello altera la actividad autofágica de TMEM59 así como su capacidad de controlar la infección bacteriana intracelular (Boada-Romero et al. Nature Communications, 2016). Estos resultados sugieren una interesante conexión entre TMEM59, la autofagia no convencional inducida por esta molécula y la susceptibilidad a la enfermedad de Crohn, aspectos que nos proponemos estudiar en los próximos años con el objetivo de avanzar en la caracterización de los mecanismos moleculares que subyacen a esta patología.

El proyecto de investigación a desarrollar por el candidato incluye:

-Determinación de la función *in vivo* de TMEM59 mediante la generación de un ratón deficiente en la expresión de esta molécula a través de la novedosa tecnología CRISPR/Cas9 de manipulación del genoma. Evaluación de un posible papel directo de TMEM59 en la enfermedad de Crohn. Para ello se generará el ratón modificado genéticamente y se explorará si la arquitectura, integridad y homeostasis del epitelio intestinal se ve específicamente alterada tanto en condiciones basales como tras la inducción de inflamación leve con agentes irritantes dispensados en el agua de bebida, tal y como ocurre en algunos paradigmas experimentales para la enfermedad inflamatoria intestinal. Posteriormente se analizarán diferentes parámetros inflamatorios, tanto sistémicos como intestinales, para evaluar hasta qué punto la ausencia de TMEM59 puede recapitular los síntomas más característicos de la enfermedad de Crohn y, por tanto, podría constituir un sistema modelo para el estudio de la enfermedad.

-Identificación de moléculas capaces de inducir fenómenos de autofagia no convencional mecanísticamente similares a TMEM59, y caracterización de su posible disfunción en presencia del alelo de riesgo para la enfermedad de Crohn ATG16L1-T300A. Para ello se realizarán estudios de mutagénesis extensiva de la región activa de TMEM59 para lograr identificar un motivo aminoacídico implicado en la unión a ATG16L1. El objetivo es utilizar este motivo peptídico para abordar búsquedas bioinformáticas de moléculas que lo contengan, y se determinará si efectivamente ese elemento peptídico es capaz de interactuar con ATG16L1 en sistemas celulares. Posteriormente, se estudiarán las implicaciones de este fenómeno en la fisiología normal de cada uno de los candidatos identificados, y cómo esa función normal se podría ver alterada en presencia del alelo ATG16L1-A300 que incrementa el riesgo de sufrir inflamación intestinal y enfermedad de Crohn.



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

### **Referencias:**

-Boada-Romero, E; Serramito-Gómez, I; Sacristán MP; Boone, DL; Xavier, RJ; Pimentel-Muiños FX. The T300A Crohn's disease risk polymorphism impairs function of the WD40 domain of ATG16L1. **Nat. Commun.**, 7:11821. 2016

-Pimentel-Muiños, FX; Boada-Romero, E. Selective autophagy against membranous compartments. Canonical and unconventional purposes and mechanisms. **Autophagy**, 10:397. 2014.

-Boada-Romero, E; Letek, M; Fleischer, A; Pallauf, K; Ramón-Barros, C; Pimentel-Muiños FX. TMEM59 defines a novel ATG16L1-binding motif that promotes local activation of LC3. **EMBOJ**, 32:566. 2013.

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

Buena formación teórica y práctica en biología molecular.

Intenso interés en la investigación biomédica.

### **Contacto:**

Felipe X. Pimentel Muiños, Ph.D.  
Científico Titular-CSIC  
Instituto de Biología Molecular y Celular del Cáncer (IBMCC)  
Centro de Investigación del Cáncer, Lab 18  
Campus Miguel de Unamuno  
Universidad de Salamanca  
37007-Salamanca  
ESPAÑA

Teléfono: (34) (923) 294818

Fax: (34) (923) 294743

e-mail: [fxp@usal.es](mailto:fxp@usal.es)

<http://www.cicancer.org/es/investigador/310/dr-felipe-xpimentel-muiños>



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 EMHE - 2016

Estaría interesado en recibir: PhD  Doctores  Ambos

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

**Bioinformática y genómica funcional integrativas aplicadas a la identificación de proteínas marcadoras de patologías complejas.**

**Palabras clave:** bioinformatics; functional genomics; medical genomics; driver gene; causal gene; complex disease; cancer metastasis; Alzheimer; drug target; R algorithms; computational biology.

**Instituto /Centro CSIC:** Instituto de Biología Molecular y Celular del Cáncer (IBMCC, Salamanca)

**Departamento:** Grupo de Investigación en Bioinformática y Genómica Funcional (Lab. 19)

**Supervisor del doctorando/Doctor:** Dr. Javier De Las Rivas (IP, Investigador Científico)

**Correo electrónico de contacto:** [jrivas@usal.es](mailto:jrivas@usal.es)

**Página Web del Laboratorio:** <http://www.i-m.mx/jdelasrivas/BioinfoFuncGenomicsCiC/>

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

El Grupo de **Bioinformática y Genómica Funcional** del Centro de Investigación del Cáncer (CiC-IBMCC, CSIC/USAL) de Salamanca trabaja en el desarrollo y aplicación de métodos y herramientas bioinformáticas y de biología computacional a la genómica, transcriptómica y proteómica especialmente dentro del campo de la biomedicina en cáncer. De modo particular, en los últimos años ha trabajado en estudios sobre hemopatías malignas y onco-hematología, y también en estudios sobre metástasis aplicando técnicas bioinformáticas. También recientemente, con motivo de la concesión de un Proyecto Europeo JPND Fly-SMALS (ver: <http://www.neurodegenerationresearch.eu/supported-projects/>), el grupo está desarrollando estudios de genómica funcional sobre datos de enfermedades neurodegenerativas para buscar marcadores asociados a los estadios primarios de estas patologías. Finalmente, también desarrolla una importante línea de trabajo dentro de la biología de sistemas estudiando el interactoma humano y desarrollando métodos integrativos de análisis de redes de interacción de proteínas y otras redes moleculares para identificar interactores específicos de genes causales ("causal genes" & "driver genes") en estas enfermedades.

### Descripción del Proyecto propuesto:

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



El proyecto propuesto se titula: **Bioinformática y genómica funcional integrativas aplicadas a la identificación de proteínas marcadoras de patologías complejas**; y plantea la aplicación de técnicas bioinformáticas para análisis e integración de datos ómicos derivados de muestras de pacientes que sufren alteraciones complejas de etiología no conocida. En particular, el proyecto se quiere centrar sobre algunos procesos patológicos complejos que actualmente no disponen de ningún "drug target" específico, pero sobre los que se dispone de datos genómicos, transcriptómicos y proteómicos amplios. Particularmente, como modelos iniciales nos interesa abordar dos casos de enfermedades o patologías aparentemente diversas pero cada vez más frecuentes y para las que la medicina actual no ha podido encontrar dianas moleculares ni tampoco se han identificado genes causales específicos. Dichos modelos patológicos van a ser la *enfermedad neurodegenerativa de Alzheimer* (de tipo "late-onset" que es el más frecuente) y el *cáncer metastásico* (derivado de los tumores más frecuentes que son adenocarcinomas). El abordaje en paralelo de estas dos enfermedades puede resultar sorprendente o arriesgado por parecer muy dispares, ya que ambas corresponden a procesos patológicos complejos que afectan a múltiples productos génicos (proteínas) y para los que hasta ahora no se ha conseguido identificar dianas farmacológicas específicas ("specific drug-targets"). Sin embargo, en los últimos años se han encontrado algunas pistas que apuntan a ciertos procesos que parecen estar afectados en ambas patologías, como son: "inflammation", "hypoxia", "oxidative stress", "mitochondrial dysfunction", "plasma membrane homeostasis and traffic". De hecho, por ejemplo, la pérdida o disfunción de caveolin-1 (CAV1, proteína implicada en vesiculación y tráfico en membrana plasmática) analizada en modelos "caveolin-1 knockout" se ha relacionado tanto con el desarrollo de metástasis [Sloan et al., 2004; Nimri et al., 2013] como con el desarrollo de Alzheimer [Head et al., 2010]. También sucede que para ambas patologías complejas la inmuno-terapia se ha propuesto como una vía de abordaje terapéutico muy prometedora. Además, como se ha indicado, en ambos casos existen disponibles una gran cantidad de datos genómicos y transcriptómicos públicos que pretendemos integrar y analizar con herramientas bioinformáticas robustas para establecer grupos de genes y proteínas ("protein signatures") que marquen de un modo coherente y repetitivo patrones de morbilidad asociados a estas patologías. A su vez los genes/proteínas no se buscarán de modo independiente sino en un esquema relacional basado en el uso de redes de interacción física de proteínas derivadas de la integración de gran cantidad de datos proteómicos (ver: <http://apid.dep.usal.es>). El trabajo de investigación se iniciará una recopilación e integración de series de estudios realizados para cada una de las dos patologías complejas que se van a abordar. Además en ambos casos el proyecto estará también basado en la colaboración directa con grupos expertos en la producción de datos asociados a dichas patologías.

#### Bibliografía:

- Sloan EK, Stanley KL, Anderson RL. **Caveolin-1 inhibits breast cancer growth and metastasis**. *Oncogene*. 2004 23(47):7893-7. PubMed PMID: 15334058.
- Nimri L, Barak H, Graeve L, Schwartz B. **Restoration of caveolin-1 expression suppresses growth, membrane-type-4 metalloproteinase expression and metastasis-associated activities in colon cancer cells**. *Mol Carcinog*. 2013 52(11):859-70. PubMed PMID: 22674854.
- Head BP, Peart JN, Panneerselvam M, Yokoyama T, Pearn ML, Niesman IR, Bonds JA, Schilling JM, Miyanojara A, Headrick J, Ali SS, Roth DM, Patel PM, Patel HH. **Loss of caveolin-1 accelerates neurodegeneration and aging**. *PLoS One*. 2010 5(12):e15697. PubMed PMID: 21203469.

#### Referencias:

Algunos artículos destacados publicados por el grupo en los últimos 3 años que muestran el trabajo científico desarrollado en las líneas descritas:



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

- Alonso-López D, Gutiérrez MA, Lopes KP, Prieto C, Santamaría R, De Las Rivas J. **APID interactomes: providing proteome-based interactomes with controlled quality for multiple species and derived networks.** Nucleic Acids Res. 2016 44(W1):W529-35. PMID: 27131791. **Indice de impacto ISI: 9.112 / D1**
- Ferrer-Mayorga G, Alvarez-Díaz S, Valle N, De Las Rivas J, Mendes M, Barderas R, Canals F, Tapia O, Casal JI, Lafarga M, Muñoz A. **Cystatin D locates in the nucleus at sites of active transcription and modulates gene and protein expression.** J Biol Chem. 2015 290(44):26533-48. PMID: 26364852. **Indice de impacto ISI: 4.573 / Q1**
- Díez P, Droste C, Décano RM, González-Muñoz M, Ibarrola N, Pérez-Andrés M, Garin-Muga A, Segura V, Marko-Varga G, LaBaer J, Orfao A, Corrales FJ, De Las Rivas J, Fuentes M. **Integration of Proteomics and Transcriptomics Data Sets for the Analysis of a Lymphoma B-Cell Line in the Context of the Chromosome-Centric Human Proteome Project.** J Proteome Res. 2015 14(9):3530-40. PMID: 26216070. **Indice de impacto ISI: 5.001 / Q1**
- Aibar S, Fontanillo C, Droste C, De Las Rivas J. **Functional Gene Networks: R/Bioc package to generate and analyse gene networks derived from functional enrichment and clustering.** Bioinformatics. 2015 31(10):1686-8. PMID: 25600944. **Indice de impacto ISI: 4.981 / D1**
- Castellanos-Martín A, Castillo-Lluva S, Sáez-Freire Mdel M, Blanco-Gómez A, Hontecillas-Prieto L, Patino-Alonso C, Galindo-Villardón P, Pérez Del Villar L, Martín-Seisdedos C, Isidoro-García M, Abad-Hernández Mdel M, Cruz-Hernández JJ, Rodríguez-Sánchez CA, González-Sarmiento R, Alonso-López D, De Las Rivas J, García-Cenador B, García-Criado J, Lee do Y, Bowen B, Reindl W, Northen T, Mao JH, Pérez-Losada J. **Unraveling heterogeneous susceptibility and the evolution of breast cancer using a systems biology approach.** Genome Biol. 2015 16:40. PMID: 25853295. **Indice de impacto ISI: 10.465 / D1**
- Aibar S, Fontanillo C, Droste C, Roson-Burgo B, Campos-Laborie FJ, Hernandez-Rivas JM, De Las Rivas J. **Analyse multiple disease subtypes and build associated gene networks using genome-wide expression profiles.** BMC Genomics. 2015 16 Suppl 5:S3. PMID: 26040557. **Indice de impacto ISI: 3.990 / Q1**
- Rolland T, Taşan M, Charlotheaux B, Pevzner SJ, Zhong Q, Sahni N, Yi S, Lemmens I, Fontanillo C, Mosca R, ... Barabási AL, Iakoucheva LM, Aloy P, De Las Rivas J, Tavernier J, Calderwood MA, Hill DE, Hao T, Roth FP, Vidal M. **A proteome-scale map of the human interactome network.** Cell. 2014 159(5):1212-26. PMID: 25416956. **Indice de impacto ISI: 33.116 / D1**
- Luis-Ravelo D, Antón I, Zanduetta C, Valencia K, Ormazábal C, Martínez-Canarias S, Guruceaga E, Perurena N, Vicent S, De Las Rivas J, Lecanda F. **A gene signature of bone metastatic colonization sensitizes for tumor-induced osteolysis and predicts survival in lung cancer.** Oncogene. 2014 33(43):5090-9. PMID: 24166494. **Indice de impacto ISI: 7.357 / Q1**
- Roson-Burgo B, Sanchez-Guijo F, Del Cañizo C, De Las Rivas J. **Transcriptomic portrait of human Mesenchymal Stromal/Stem Cells isolated from bone marrow and placenta.** BMC Genomics. 2014 15:910. PMID: 25326687. **Indice de impacto ISI: 4.041 / Q1 ("Highly accessed" article)**
- Garcia-Gomez A, De Las Rivas J, Ocio EM, Díaz-Rodríguez E, Montero JC, Martín M, Blanco JF, Sanchez-Guijo FM, Pandiella A, San Miguel JF, Garayoa M. **Transcriptomic profile induced in bone marrow mesenchymal stromal cells after interaction with multiple myeloma cells: implications in myeloma progression and myeloma bone disease.** Oncotarget. 2014 5(18):8284-305. PMID: 25268740. **Indice de impacto ISI: 6.627 / Q1**
- González-González M, Fontanillo C, Abad MM, Gutiérrez ML, Mota I, Bengoechea O, Santos-Briz Á, Blanco O, Fonseca E, Ciudad J, Fuentes M, De Las Rivas J, Alcazar JA, García J, Muñoz BL, Orfao A, Sayagués JM. **Identification of a characteristic copy number alteration profile by high-resolution single nucleotide polymorphism arrays associated with metastatic sporadic colorectal cancer.** Cancer. 2014 120(13):1948-59. PMID: 24668684. **Indice de impacto ISI: 5.201 / Q1**
- Luis-Ravelo D, Antón I, Zanduetta C, Valencia K, Pajares MJ, Agorreta J, Montuenga L, Vicent S, Wistuba II, De Las Rivas J, Lecanda F. **RHOB influences lung adenocarcinoma metastasis and resistance in a host-sensitive manner.** Mol Oncol. 2014 8(2):196-206. PMID: 24321314. **Indice de impacto ISI: 6.701 / D1**

Para mas detalles ver:

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=De Las Rivas J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=De+Las+Rivas+J)

<https://scholar.google.com/citations?user=VY2k-EQAAAAJ&hl>



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

**Perfil esperado del candidato:**

**Doctorando/a** joven de **Argentina** (AR) que tenga una mínima experiencia en investigación y que esté interesado/a en el área de la **Bioinformática y Genómica Funcional** aplicadas a estudios biomoleculares sobre **enfermedades humanas** (principalmente sobre cáncer o sobre enfermedades neurodegenerativas según las líneas de investigación del grupo y el proyecto propuesto). Para el candidato/a se propone la codirección de su Tesis Doctoral por parte del doctor del CSIC y de un doctor de la Universidad Argentina donde inicie sus estudios de doctorado.

También, en caso de que sea conveniente para la convocatoria del CSIC, el perfil esperado puede ser de un/una joven doctor/a que quiera obtener una especialización mediante un trabajo postdoctoral en el campo propuesto de **Bioinformática y Genómica Funcional** en el centro del CSIC.

**Contacto:**

**Dr. Javier De Las Rivas**

Bioinformatics and Functional Genomics Group

Cancer Research Center (CiC-IBMCC, CSIC/USAL)

Campus Miguel de Unamuno s/n

E37007 - Salamanca - SPAIN

Telefono: +34 923 294819

[jrivas@usal.es](mailto:jrivas@usal.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 EMHE - 2016

Estaría interesado en recibir: PhD  Doctores  Ambos

**Título de la tesis doctoral o proyecto postdoctoral:** Sensores electroquímicos para la monitorización semi-continua de arsénico en aguas

**Palabras clave:** arsénico, sensores electroquímicos

**Instituto /Centro CSIC:** Instituto de Ciencia de Materiales de Barcelona

**Departamento:** Cristalografía

**Supervisor del doctorando/Doctor:** Martí Gich Garcia

**Correo electrónico de contacto:** mgich@icmab.es

**Página Web del Laboratorio:** <http://departments.icmab.es/nn/>

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

El Grupo Nanoparticles & Nanocomposites está constituido por tres investigadores permanentes y un promedio de 4 estudiantes predoctorales y un investigador postdoctoral. La actividad del laboratorio se centra en la síntesis de nanopartículas y nanocompuestos inorgánicos o híbridos (orgánico-inorgánico) así como del estudio de su estructura y sus propiedades funcionales enfocadas a aplicaciones en los sectores de la salud y el medio ambiente y las tecnologías de la información. Actualmente estamos investigando en la estabilización de fases metastables, la preparación de nanocompuestos porosos, dispersiones coloidales, nanopartículas con estructura core-shell. Entre los métodos de síntesis que utilizamos destacamos la técnica sol-gel, el uso de fluidos supercríticos, la descomposición térmica y las microondas.

En relación con el proyecto propuesto, el laboratorio ha desarrollado materiales híbridos C-SiO<sub>2</sub> para la determinación electroquímica de la concentración de metales en aguas.

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

**A-Motivación:** La calidad del agua es uno de los mayores determinantes ambientales de la salud y el acceso universal a agua apta para el consumo es uno de los retos de presentes y futuros de la humanidad.<sup>1</sup> Entre los múltiples agentes que afectan la calidad del agua potable, las sustancias químicas inorgánicas que entran en los acuíferos por procesos naturales de disolución de los minerales y menas que los contienen son los contaminantes más relevantes en determinadas regiones. Este es el caso de los elevados contenidos en Arsénico (As) en acuíferos de muchas zonas del planeta y en concreto de amplias regiones de América del sur.<sup>2</sup> La exposición prolongada al As a través del consumo



de agua y alimentos contaminados causa cáncer, lesiones cutáneas y se ha asociado a problemas de desarrollo, enfermedades cardiovasculares, neurotoxicidad y diabetes. Así pues, por sus efectos sobre la salud y por la dimensión territorial de este tipo de contaminación la Organización Mundial de la Salud incluye el As entre las 10 sustancias químicas más preocupantes para la salud pública y ha establecido una concentración máxima de 10  $\mu\text{g/l}$  en su *Guía para la calidad del agua potable*.<sup>1</sup> Sin embargo, el verdadero alcance de las consecuencias de beber agua contaminada con As todavía se desconoce por la manifestación tardía de las enfermedades y porque no se han implementado protocolos de análisis sencilla, de bajo coste y que permita hacer medidas *in-situ*. En este sentido la necesidad de tener dispositivos que permitan hacer una monitorización semi-continua de la calidad del agua suministrada es fundamental para minimizar el impacto del As en las comunidades afectadas, tomando medidas para controlar y reducir la exposición.<sup>3</sup>

Los sensores electroquímicos son especialmente apropiados para este tipo de análisis gracias a su simplicidad y instrumental operacional. En efecto, se han desarrollado equipos de pequeñas dimensiones y bajo consumo que pueden funcionar de forma autónoma alimentados por baterías o bien gracias al trabajo de operadores que no expertos. En estos sistemas, los electrodos de trabajo son el elemento esencial para obtener una elevada selectividad respecto al analito de interés una buena precisión y reproducibilidad y unos bajos límites de detección. Además, es deseable contar con electrodos que permitan llevar a cabo gran cantidad de análisis sin necesidad de mantenimiento.

**B-Objetivo:** En este contexto **el objetivo del proyecto es desarrollar sistemas electroquímicos autónomos de análisis de As en aguas basados en electrodos de C en capa fina en celdas de flujo.**

**C- Plan de trabajo:** Para ello nos basaremos en nuestra experiencia en el desarrollo por el método sol-gel de materiales composites de carbono poroso con nanopartículas para el análisis de metales pesados en aguas.<sup>4-5</sup> Concretamente el proyecto se estructura en 2 bloques consecutivos de preparación de materiales y un tercer bloque de caracterización:

1-En la primera fase utilizaremos el método sol-gel para fabricar capas híbridas C-SiO<sub>2</sub> que se espera que tengan una buena adherencia sobre sustratos como Si o el cuarzo para hacer la deposición sobre obleas que serán procesadas por fotolitografía para obtener centenares de microelectrodos. Una síntesis de partida para conseguir este objetivo puede ser la descrita por et al.<sup>6</sup> También se fabricarán capas con nanopartículas de Au, para aumentar los límites de detección de As.<sup>7</sup>

2-En la segunda fase del proyecto se integrarán estos electrodos en celdas de flujo para obtener un demostrador de sistema autónomo de análisis de As.

3- A lo largo de toda la tesis se llevará a cabo la caracterización estructural y electroquímica de los materiales así como el análisis de As en muestras reales.

## **Referencias:**

- 1- WHO. Guidelines for drinking water quality; 4<sup>th</sup> Edition; World Health Organization: Geneva, 2011.
- 2- M. Amini *et al.* Statistical Modelinf of Global Geogenic arsenic Contamination in Groundwater, 2008 *Environ. Sci. Technol.* 42, 3669.



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

- 3 A. Gómez Caminero. *Arsenic and arsenic compounds*. Criterios de Salud Ambiental, Nº 224, 2ª edición, Organización Mundial de la Salud, 2001.
- 4- M. Gich et al. Facile synthesis of porous bismuth-carbon nanocomposites for the sensitive detection of heavy metals. *Journal of Materials Chemistry A* 2013, 1, 11410-11418.
- 5- P. Niu et al. Electroanalytical Assesment of Heavy Metals in Waters with Bismuth Nanoparticle-Porous Carbon Paste Electrodes, *Electrochimica Acta* 2015, 155-161.
- 6- L. Ye et al. Synthesis and Characterization of Silica/Carbon Composite Aerogels. *Journal of the American Ceramic Society* 2010, 93 , 1156-1163.
- 7- R. Feeny, S Kounaves, Voltammetric measurement of As in natural waters, *Talanta* 2002, 58, 23-31.

**Perfil esperado del candidato:**

Estudiante en posesión de un máster en las áreas de química, ingeniería química, ciencia de materiales o ciencia y tecnología ambiental.

**Contacto:**

\_Dr. Martí Gich ([mgich@icmab.es](mailto:mgich@icmab.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 EMHE - 2016

Estaría interesado en recibir: PhD  Doctores  Ambos

**Título de la tesis doctoral o proyecto postdoctoral:** APLICACIÓN DE LA FOTOCATÁLISIS SOLAR PARA EL TRATAMIENTO DE AGUAS RESIDUALES DE ORIGEN AGRICOLA CON CATALIZADORES BASADOS EN  $TiO_2$

**Palabras clave:** fotocatalisis, óxido de titanio, pesticidas, tratamiento de aguas, diseño de fotoreactores

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

**Departamento:** Ingeniería de Procesos Catalíticos

**Supervisor del doctorando/Doctor:** Dra. Ana M<sup>a</sup> Bahamonde Santos

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

**Página Web del Laboratorio:** <http://www.icp.csic.es/grupo-de-investigacion.php?id=15>

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

El grupo de Ingeniería de Catálisis Ambiental (GICA) del Instituto de Catálisis y Petroleoquímica, está especializado en el campo de la Tecnología de Catálisis, la Ingeniería Química, la Ingeniería Ambiental, y la Catálisis Heterogénea. Concretamente uno de sus principales objetivos radica en la preparación y estudio de las propiedades de catalizadores heterogéneos, mediante diversas técnicas de caracterización químico-física de sólidos, así como el análisis de su actividad catalítica para su aplicación al diseño de procesos catalíticos de ingeniería ambiental, tanto en el tratamiento de aguas residuales como en el control de la contaminación atmosférica. Por tanto, sus líneas principales de investigación están enmarcadas dentro de diferentes proyectos orientados al estudio y desarrollo de procesos catalíticos de descontaminación ambiental. En el campo del tratamiento catalítico de aguas residuales se han estudiado y desarrollado diferentes procesos de oxidación avanzada mediante fotocatalisis heterogénea con catalizadores de  $TiO_2$  y sistemas mixtos de  $TiO_2-Fe_2O_3$  ó  $C-TiO_2$ ; así como procesos tipo Fenton-Heterogéneo con catalizadores de hierro soportados en carbones activos. Actualmente se están diseñando, preparando y estudiando nuevos catalizadores basados en  $TiO_2$  y/o composites con grafeno para su aplicación a la eliminación de contaminantes orgánicos en fase acuosa mediante procesos fotocatalíticos con acción directa de la luz solar. A lo largo de estos años el equipo mantiene una política activa de colaboración internacional y participación conjunta en convocatorias de proyectos, programas y ayudas internacionales. Los miembros del grupo de investigación, a lo largo de su carrera científica, han trabajado con varios grupos internacionales relevantes en el campo de la catálisis, la ingeniería química y la ingeniería ambiental: Prof. M.A. Anderson, University of Wisconsin-Madison (USA); Prof. K. Sobolev, University of Wisconsin-Milwaukee; Prof. R. Scotti, University of Milano-Bicocca (Italy); Prof. J.A. Anderson, University of Aberdeen (Scotland, UK); Prof. J.L. Faria y Dr.



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

A.M.T. Silva, University of Porto (Portugal); Prof. K.E. Kurtis, Georgia Institute of Technology, Atlanta (USA), y en España: Dr. S. Malato, PSA-CIEMAT; Prof. J.J. Rodríguez y J.A. Casas, UAM; Dr. C. Pecharromás, ICMM-CSIC; Prof. C. Durán Valle, UNEX; Dra. M. Castellote, IETCC-CSIC, etc.

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

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

En el siglo XXI denominado “siglo del agua”, parte de la población se enfrentará a graves problemas de escasez como consecuencia de la pérdida del equilibrio entre la cantidad y la calidad del agua disponible, y su demanda. Hoy en día se está empezando a asumir una idea clave para el enfoque de la gestión hídrica, la de considerar el problema de forma global, lo que se denomina “ciclo integral del agua”. Por todo ello es esencial el desarrollo de nuevas tecnologías que permitan el tratamiento de aguas residuales no solo para su descontaminación, sino fundamentalmente para su reutilización, como una de las claves para conseguir un uso sostenible del agua. En este contexto, la Fotocatálisis Heterogénea se presenta como una Tecnología Catalítica de Oxidación Avanzada muy prometedora, que al operar en condiciones atmosféricas de presión y temperatura, alcanza una notoria eficiencia en el tratamiento de sustancias difícilmente biodegradables, siendo un claro ejemplo del empleo con éxito de catalizadores sólidos.

Por tanto el objetivo principal del proyecto de investigación consistirá en el desarrollo de un tratamiento terciario basado en fotocatalisis solar con catalizadores basados en dióxido de titanio, como un proceso alternativo y sostenible para la eliminación de mezclas de contaminantes de origen agrícola en aguas residuales. Se plantearán distintas estrategias para introducir mejoras importantes en sistemas catalíticos basados en  $TiO_2$  que reduzcan considerablemente la recombinación del par electrón-hueco fotogenerado, y generen una adecuada cantidad y calidad de centros activos que sean altamente eficientes en la eliminación de la contaminación de vertidos acuosos con pesticidas. La destrucción de pesticidas es una de las aplicaciones más adecuadas y competitivas de la tecnología de fotocatalisis, ya que se trata de mezclas multi-componente relativamente diluidas con volúmenes determinados que pueden recircularse hasta conseguir mineralización total. Todo esto conduce a plantear el uso de una fuente de energía natural como la del sol, que además de ser económica y ecológica, es una fuente sensible de luz, donde catalizadores mejorados de  $TiO_2$  extiendan sensiblemente su absorción hasta la región del visible, mejorando su fotoeficiencia final con luz solar. Se evaluará, además, cómo afecta el tipo de matriz acuosa y la selectividad inducida por la presencia de distintos cationes, aniones y materia orgánica disuelta, entre otros factores, en la fotodegradación de mezclas diluidas de pesticidas. Se llevarán a cabo estudios cinéticos con los fotocatalizadores seleccionados en la reacción de foto-oxidación de la mezcla de pesticidas elegida. Se plantearán distintos modelos cinéticos de reacción, basados en el conocimiento de los posibles mecanismos de formación de los distintos tipos de radicales eficientes en la oxidación de la materia orgánica con los catalizadores seleccionados, y de los procesos de inhibición con sales inorgánicas, para analizar los datos experimentales obtenidos, y mediante el estudio de la discriminación de modelos llegar a seleccionar la ecuación cinética que mejor reproduzca los resultados experimentales obtenidos. En una última etapa se llevara a cabo un estudio de la intensificación del proceso fotocatalítico para lo cual se realizará un análisis de las condiciones óptimas de reacción con los catalizadores seleccionados, y se llevara a cabo el diseño y simulación de distintos tipos de fotoreactores catalíticos (slurry, Captadores Parabólicos Compuestos (CPC), etc.) tanto a escala de laboratorio con radiación simulada, como a nivel de planta piloto con acción directa de la luz solar. Todo esto aportará un gran avance en el desarrollo tecnológico de este tipo de Procesos de Oxidación Avanzada basados en fotocatalisis solar para su aplicación al tratamiento de aguas reales de origen agrícola.



## Referencias:

### Proyectos de Investigación del equipo de trabajo:

1. "Empleo de carbones activos como catalizadores y soportes catalíticos: aplicación a procesos de interés en ingeniería ambiental". Ref. PPQ2000-1763-C03-01. Ministerio de Ciencia y Tecnología. 2001-2003. IP: J. J. Rodríguez Jiménez.
2. "Eliminación de contaminantes fenólicos en aguas con H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> utilizando catalizadores de hierro sobre carbón activo". Ref. CTQ2004-02912/PPQ. Ministerio de Ciencia y Tecnología. 2004-2007. IP: Dr. J. A. Casas de Pedro.
3. "Tratamientos combinados de Oxidación Avanzada para Descontaminación de Aguas Residuales Industriales: Foelectrocatalisis-Fenton Heterogéneo". Ref. 200880AO34. CSIC. 2008. IP: Dra. M<sup>a</sup> Soledad Faraldos Izquierdo.
4. "Tratamientos catalíticos de oxidación avanzada para la eliminación de contaminantes aromáticos en aguas residuales". Ref. CTM2007-60577/TECNO. MICINN. 2008-2010. IP: Dra. Ana M<sup>a</sup> Bahamonde Santos.
5. "Foelectrocatalisis: Tratamiento de Depuración de aguas". Ref. PR2009-0092. Ministerio de Educación y Ciencia. 2009-2010. IP: Dra. M<sup>a</sup> Soledad Faraldos Izquierdo.
6. "Photoelectrocatalysis: Advancing in new Technologies for waste water remediation". Ref. PA1002402. CSIC. 2010. IP: Dra. M<sup>a</sup> Soledad Faraldos Izquierdo.
7. "Development of titanium dioxide based composite materials with high prospects for photocatalytic treatment of phenolic pollutants in waste waters". Ref. PT2009-0148. MICINN. Acción Integrada con Portugal. 2010-2012. IP: Dra. Ana M<sup>a</sup> Bahamonde Santos.
8. "Descontaminación de aguas residuales mediante fotocatalisis solar". Ref. CTM2010-14883/TECNO. MICINN. 2011-2014. IP: Dra. Ana Bahamonde Santos.
9. "Collaborative research: photocatalytic NO<sub>x</sub> oxidation and ion exchange: new strategies towards functional, corrosion resistant concrete infrastructure". Ref. NSF Number 1362843-GT No. 2006v72. National Science Foundation, NSF, USA. 2014-2016. IP: Prof. K. E. Kurtis.
10. "Aplicación de catalizadores grafeno-TiO<sub>2</sub> para la eliminación de contaminantes orgánicos en aguas mediante fotocatalisis solar". Ref. CTM2015-64895-R. MINECO. 2016-2018. IP: Dra. Ana M<sup>a</sup> Bahamonde Santos.

### Publicaciones Científicas:

1. C. Adán, J. Carbajo, A. Bahamonde, I. Oller, S. Malato, A. Martínez-Arias. "Solar light assisted photodegradation of phenol with hydrogen peroxide over iron-doped titania catalysts: role of iron leached/readsorbed species". Applied Catalysis B: Environmental 108 (1-2) 168-176 (2011).
2. J. Carbajo, C. Adán, A. Rey, A. Martínez-Arias, A. Bahamonde. "Optimization of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> use during photocatalytic degradation of ethidium bromide with TiO<sub>2</sub> and iron-doped TiO<sub>2</sub> catalysts". Applied Catalysis B: Environmental 102 (1-2) 85-93 (2011).
3. A. Rey, J. Carbajo, C. Adán, M. Faraldos, A. Bahamonde, J. A. Casas, J. J. Rodriguez. "Improved mineralization by combined advanced oxidation processes". Chemical Engineering Journal 174 (1) 134-142 (2011).
4. M. D'Arienzo, J. Carbajo, A. Bahamonde, M. Crippa, S. Polizzi, R. Scotti, L. Wahba, F. Morazzoni. "Photogenerated defects in shape controlled TiO<sub>2</sub> anatase nanocrystals: a probe to evaluate the role of crystals facets in the photocatalytic processes". Journal of the American Chemical Society 133 (44) 17652-17661 (2011).



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

5. C. Adán, A. Bahamonde, I. Oller, S. Malato, A. Martínez-Arias. "Influence of iron leaching and oxidising agent employed on solar photodegradation of phenol". Applied Catalysis B: Environmental, Applied Catalysis B: Environmental 144, 269-276 (2014).
6. J. Carbajo, P. García-Muñoz, A. Tolosana-Moranchel, M. Faraldos, A. Bahamonde. "Effect of water composition on the photocatalytic removal of pesticides with different TiO<sub>2</sub> catalysts". Environmental Science and Pollution Research 21 (21) 12233-12240 (2014).
7. J. Carbajo, M. Jiménez, S. Miralles, S. Malato, M. Faraldos, A. Bahamonde. "Study of application of titania catalysts on solar photocatalysis: influence of type of pollutants and water matrices". Chemical Engineering Journal 291, 64-73 (2016).
8. A. Rey, A. B. Hungría, C. J. Duran-Valle, M. Faraldos, A. Bahamonde, J. A. Casas, J. J. Rodríguez. "On the optimization of activated carbon-supported iron catalysts in catalytic wet peroxide oxidation process". Applied Catalysis B: Environmental 181, 249-259 (2016).
9. E. Díaz, M. Cebrián, A. Bahamonde, M. Faraldos, A. F. Mohedano, J. A. Casas, J. J. Rodríguez. "Degradation of organochlorinated pollutants in water by catalytic hydrodechlorination and photocatalysis". Catalysis Today 266, 168-174 (2016).
10. A. Tolosana-Moranchel, J. A. Casas, J. Carbajo, M. Faraldos, A. Bahamonde. "Influence of TiO<sub>2</sub> optical parameters in a slurry photocatalytic reactor: kinetic modelling". Applied Catalysis B: Environmental 200, 164-173 (2017).

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

Estudiante de doctorado en Ingeniería Química, Ingeniería Ambiental, Química ó Materiales, u otra rama de ciencias afín con la temática propuesta.

Postdoctoral de Ingeniería Química, Ingeniería Ambiental, Química o Materiales con formación en catálisis heterogénea.

#### **Contacto:**

Dra. Ana M<sup>a</sup> Bahamonde Santos

[abahamonde@icp.csic.es](mailto:abahamonde@icp.csic.es)

Tel. +34 91 585 54 75

Fax. +34 91 585 47 60

Ingeniería de Catálisis Ambiental  
Instituto de Catálisis y Petroleoquímica (CSIC)  
C/ Marie Curie, 2  
28049 Madrid



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 EMHE - 2016

Estaría interesado en recibir: PhD  Doctores  Ambos

Título de la tesis doctoral o proyecto postdoctoral:

**Bases reactivas de la toxicidad de nanopartículas presentes en el ambiente**

Palabras clave: **toxicidad, nanopartícula, salud, ambiente, reactividad, superficie,**

Instituto /Centro CSIC:

**Instituto de Catálisis y Petroleoquímica**

Departamento:

**Estructura y Reactividad**

Supervisor del doctorando/Doctor:

**Miguel Angel BAÑARES GONZALEZ**

Correo electrónico de contacto:

**[miguel.banares@csic.es](mailto:miguel.banares@csic.es)**

Página Web del Laboratorio: **<http://www.icp.csic.es/banares/banares/Welcome.html>**

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

El grupo de "Espectroscopia y catálisis industrial" (SpelCat, Spectroscopy and Industrial Catalysis) surge de la fusión de los grupos de Espectroscopía catalítica, liderado por el Dr. Miguel Ángel Bañares ([www.icp.csic.es/banares](http://www.icp.csic.es/banares)), y el grupo de Ingeniería de procesos catalíticos medioambientales, liderado por el Dr. Pedro Ávila, de manera que el equipo actual combina la investigación de procesos químicos a nivel fundamental con la aplicación de los conocimientos a desarrollos orientados a las necesidades de la industria, siendo ésta integración su mayor fortaleza.

El grupo se apoya en el entendimiento de la relación entre los resultados de caracterización ex-situ, in-situ y operando, especialmente mediante espectroscopia, y la actividad y selectividad obtenidas en procesos catalíticos y de adsorción para el desarrollo de materiales funcionales optimizados. Su aplicación va dirigida tanto a la producción de consumibles, como a las áreas de química fina, energía y medio ambiente.

Esta experiencia se abre a una nueva línea de entender la toxicidad de nanopartículas a partir de su reactividad, y se encuentra en la participación activa de M. A. Bañares como co-proponente y vice-Chairman de la Acción COST TD1204, MODENA (MODELing of Nanotoxicity), debido a su gran relevancia con el ambiente y la relación estructura-propiedad.



A través del estudio de las propiedades físico-químicas de materiales, tanto sintetizados en el laboratorio como comerciales, mediante su caracterización detallada, se trata de mejorar su funcionalidad mediante la introducción de modificaciones en la composición y estructuración de los soportes y catalizadores, prestando especial atención al conocimiento del mecanismo de actuación de las fases activas, así como al estudio de las superficies reactivas y de los fenómenos de difusión, de manera que se pueda optimizar el rendimiento catalítico de los materiales para cada proceso.

Se trata por tanto de abordar los problemas planteados de una manera global, partiendo desde el estudio de los aspectos básicos del proceso hasta el desarrollo del catalizador operativo a escala industrial, lo cual supone la necesidad de un equipo de investigación multidisciplinar, en el que se combinen personas con conocimientos en técnicas de caracterización espectroscópicas, de carácter más fundamental, y personas con una especialización ingenieril, con capacidad de afrontar temas tales como diseño de reactores y escalado, que permitan afrontar el desarrollo de catalizadores y procesos con una visión integral.

De esta manera puede decirse que las investigaciones de este grupo tienen su base en dos grandes pilares:

A) Estudio de la superficie de los materiales por técnicas espectroscópicas “operando”, centrando la atención en el empleo de la espectroscopia Raman y eventualmente UV-Vis e Infrarrojo.

B) Diseño, fabricación, caracterización y estudio del comportamiento de catalizadores en condiciones escalables, con especial atención al empleo y estudio de los catalizadores monolíticos con estructura de panal de abeja.

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

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

La toxicidad es un fenómeno asociado a la superficie de las nanopartículas, ya que es por donde interactúa con las células del organismo. Conforme los materiales funcionales van a la escala nano, la cantidad de los mismos liberado al medio ambiente es cada vez mayor, y así también las vías de incorporación a los humanos. Esta puede ser por vía aérea, transcutánea o por ingesta, entre otros. Para un material, cuando está presente en forma nanoescalada, la superficie se convierte en su principal característica. Por este motivo una caracterización de la reactividad de superficie es mucho más relevante que las caracterizaciones que se suelen realizar, éstas enfocadas en propiedades de la estructura de la nanopartícula en general, aunque ésta o se encueste asociada con la superficie expuesta.

En nuestro grupo hemos puesto particular énfasis en entender la toxicidad de nanopartículas, para ello hemos articulado una red de laboratorios a través de la Acción COST TD1204 MODENA (MODELing Nanotoxicity, <http://www.modena-cost.eu>), que co-preside Bañares, en la que se aborda el entendimiento de la toxicidad de las nanopartículas en el ambiente y cómo estas afectan a la salud. Nuestra especialización consiste en determinar las características físico-químicas (descriptores) que permitan correlacionarlas con la propiedad toxicológica; ésta es determinada por grupos activos en estas medidas. Así, la combinación de estudio de descriptores y de toxicidad permite al grupo de modelización desarrollar modelos que conecten las características físico-químicas de las nanopartículas con su toxicidad.



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

El aporte característico de nuestro grupo consiste en un estudio del número de centros reactivos en la superficie del catalizador y la distribución de la naturaleza y reactividad de dichos centros reactivos superficiales. Esto proporciona un mapa de reactividades de nanomateriales que permitirá entender las causas de la toxicidad y definir estrategias para obtener materiales nanoescalados más seguros en su diseño, manteniendo la propiedad funcional deseada y minimizando los riesgos asociados a su toxicidad.

Para ello, se abordará una caracterización de todas las propiedades de nanopartículas, con especial énfasis en aquellas asociadas a la superficie, área BET, punto isoeléctrico, acidez, basicidad y distribución del número y fuerza de centros ácidos y básicos, capacidad oxidativa y reactividad frente a moléculas sonda relevantes al entorno biológico. Este trabajo se realizará en colaboración con grupos que miden toxicidad de nanopartículas, proporcionando datos para los modelos QSAR de toxicidad de nanopartículas.

#### **Referencias:**

1. Acción COST TD1204, MODENA, MODELing of Nanotoxicity <http://www.modena-cost.eu>
2. Godwin, H., Nameth, C., Avery, D., Bergeson, L. L., Bernard, D., Beryt, E., et al. (2015). Nanomaterial Categorization for Assessing Risk Potential To Facilitate Regulatory Decision-Making. *ACS Nano*, 9(4), 3409–3417. <http://doi.org/10.1021/acsnano.5b00941>
3. Burello, E., & Worth, A. P. (2011). QSAR modeling of nanomaterials. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology*, 3(3), 298–306. <http://doi.org/10.1002/wnan.137>
4. Puzyn, T., Leszczynska, D., & Leszczynski, J. (2009). Toward the Development of “Nano-QSARs”: Advances and Challenges. *Small* 22, 2494-2509

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

Doctor en química o ingeniería química o farmacia que debe tener experiencia en el estudio de reacciones químicas, ya que estas se utilizarán como reacción sonda a fin de correlacionar las propiedades reactivas de las nanopartículas con su toxicidad.

#### **Contacto:**

Prof. Miguel A. Bañares,  
CSIC-INSTITUTO DE CATALISIS  
Marie Curie 2  
28049-MADRID

[Miguel.banares@csic.es](mailto:Miguel.banares@csic.es), 915854788



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 EMHE - 2016

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

**Título de la tesis doctoral o proyecto postdoctoral:** Aplicación de la fotocatalisis solar a la mejora de la calidad del aire: Preparación de recubrimientos fotocatalíticos y evaluación de su fotoeficiencia

**Palabras clave:** recubrimiento fotocatalítico (*coating*), fotocatalisis, superficie autolimpiable (*self-cleaning*), fotodegradación, decoloración, contaminación ambiental, infraestructuras urbanas fotocatalíticas

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

**Departamento:** Ingeniería de Procesos Catalíticos

**Supervisor del doctorando/Doctor:** Dra. Marisol Faraldos Izquierdo

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

**Página Web del Laboratorio:** <http://www.icp.csic.es/grupo-de-investigacion.php?id=15>

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

El grupo de Ingeniería de Catálisis Ambiental (GICA) está especializado en el campo de la Tecnología de Catálisis, la Ingeniería Química, la Ingeniería Ambiental, y la Catálisis Heterogénea. Concretamente uno de sus principales objetivos radica en la preparación y estudio de las propiedades de catalizadores mediante diversas técnicas de caracterización químico-física de sólidos, y su análisis en la actividad catalítica de procesos de ingeniería ambiental. Por tanto, sus líneas principales de investigación están enmarcadas dentro de diferentes proyectos orientados al estudio y desarrollo de procesos catalíticos de descontaminación ambiental.

En cuanto a la aplicación de la fotocatalisis heterogénea para el desarrollo de sistemas catalíticos que permitan mejorar la calidad del aire tanto en interiores como en entornos urbanos, mediante control de la contaminación ambiental, el grupo, actualmente, tiene los siguientes objetivos:



- 1) Estudio y desarrollo de distintos métodos de preparación de catalizadores basados en  $\text{TiO}_2$ , mejorados y modificados para su aplicación a procesos fotocatalíticos con acción directa de la luz solar, mediante distintas metodologías de preparación como sol-gel, síntesis hidrotermal, etc. En esta línea y teniendo en cuenta que actualmente se considera al grafeno como uno de los materiales más prometedores para la próxima generación de fotocatalizadores, por su contribución a la fotoeficiencia catalítica bajo irradiación con luz visible; la unión del grafeno con partículas sólidas de semiconductores, como el  $\text{TiO}_2$ , genera novedosos sistemas híbridos.
- 2) Análisis y estudio de las propiedades físico-químicas de los catalizadores utilizados mediante distintas técnicas de caracterización como, DRX, Isotermas de adsorción-desorción de  $\text{N}_2$ , Porosimetría de Hg, UV-Vis, acidez superficial, TG, FTIR, PZC, SEM, TEM, LS, etc.
- 3) Estudios de fotoactividad catalítica, analizando las condiciones de operación del proceso, entre otras, optimización de los métodos de deposición del recubrimiento fotocatalítico, de su espesor, de su composición, etc. para mejorar la fotoeficiencia del sistema.

A lo largo de estos años el equipo mantiene una política activa de colaboración internacional y participación conjunta en convocatorias de proyectos, programas y ayudas internacionales. Los miembros del grupo de investigación, a lo largo de su carrera científica han trabajado con varios grupos internacionales relevantes en el campo de la catálisis y la ingeniería química: Prof. M.A. Anderson, University of Wisconsin-Madison (USA); Prof. K. Sobolev, University of Wisconsin-Milwaukee; Prof. R. Scotti, University Milano-Bicocca (Italy); Prof. J.A. Anderson, University Aberdeen (Scotland, UK); Prof. J.L. Faria, University of Porto (Portugal); E. Reppo, Lappeenranta University of Technology (Finland); Dr. Milagros Ballari, CONYCECET (Argentina); Prof. A.M.T. Silva, University of Porto (Portugal); Prof. Dr. K. Kurtis, Georgia Institute of Technology, Atlanta (USA), y en España: Dres. P. Fernández and S. Malato, PSA-CIEMAT; Prof. J.J. Rodríguez y J.A. Casas, UAM; Dr. Carlos Pecharromán, ICMM-CSIC; Prof. Carlos Durán, Universidad Extremadura; Marta Castellote, ietcc-CSIC, etc.

**Descripción del Proyecto propuesto:**

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

El crecimiento de la población unido al aumento en la industrialización ha llevado a una sobre-explotación de los recursos del planeta provocando desequilibrios, como el originado por la contaminación atmosférica, cuyos elevados valores han provocado graves consecuencias medioambientales. Siendo el tráfico rodado una de las principales fuentes de contaminación



atmosférica, que deriva en graves problemas de salud para la población. Concienciados de este problema a nivel mundial, se han elaborado normativas para el control y reducción de las emisiones a la atmósfera.

Una de las soluciones por las que se apuesta para el tratamiento de la contaminación urbana es la implantación de recubrimientos fotocatalíticos capaces de degradar los principales contaminantes atmosféricos. Se basan en la aplicación de materiales con actividad fotocatalítica en el exterior de las infraestructuras urbanas (fachadas, cubiertas, vidrios, madera, piedra, aceras, calzadas, etc.) con el fin de tener la máxima superficie fotoexpuesta. Asimismo, las superficies fotocatalíticas ayudan a preservar la estética de las mismas por más tiempo, por lo que tiene ventajas añadidas importantes en ahorro de dinero y recursos a largo tiempo.

El uso de recubrimientos fotocatalíticos resulta económico, fáciles de aplicar y renovar, lo que supone una interesante alternativa para mantener la movilidad urbana sin agravar el problema de la contaminación ambiental.

El objetivo de este estudio estará enfocado a la preparación de diferentes fotocatalizadores para ser aplicados sobre infraestructuras urbanas: cementos-hormigones, vidrio, baldosas, azulejos, piedra, madera, pinturas, etc. y realizar un estudio comparativo de la eficiencia en la fotodegradación de contaminantes en ambientes urbanos.

Se analizarán diferentes variables:

- i) Composición de la suspensión fotocatalítica.  $\text{TiO}_2$  es el semiconductor más habitualmente utilizado en materiales de construcción y pinturas para su aplicación en infraestructuras urbanas. Las nuevas formulaciones de basadas en  $\text{TiO}_2$  incorporarán agentes introducidos en la ruta de síntesis para mejorar la fotoeficiencia e intentar extender el rango activo de radiación hasta longitudes de onda de la región Visible del espectro.
- ii) Estudio de las propiedades físico-químicas de los fotocatalizadores: espectroscopía UV-Vis-DR, Difracción de rayos X, área superficial BET, adsorción de agua, etc.
- iii) Degradación fotocatalítica de colorantes (Azul de metileno, Rodamina B, Naranja de metilo) según norma internacional. La evolución del grado de decoloración del colorante, inducidas por la fotoexposición a la radiación, serán cuantificadas mediante espectroscopía de Reflectancia Difusa UV-Vis y microscopía.
- iv) Efecto de las variables estudiadas anteriormente en el comportamiento fotocatalítico del sistema.



- v) Correlación entre propiedades-fotoactividad. Determinación de las principales propiedades que intervienen en la eficiencia fotocatalítica de los sistemas estudiados.

## **Referencias:**

### **Proyectos relacionados con el tema:**

- 1) “Mejora de las propiedades fotocatalíticas de anatasa para la degradación de compuestos aromáticos en fase gas “(Ref. MAT2001-2112-CO2-01). CICYT. 2001-2004. IP:Prof. Javier Soria Ruiz
- 2) “Tratamientos combinados de Oxidación Avanzada para Descontaminación de Aguas Residuales Industriales: Foelectrocatalisis-Fenton Heterogéneo” (Ref. 200880AO34). CSIC. 2008. IP: Dra. María Soledad Faraldos Izquierdo
- 3) “Tratamientos catalíticos de oxidación avanzada para la eliminación de contaminantes aromáticos en aguas residuales” (Ref. CTM2007-60577/TECNO). CICYT. 2008-2010. IP: Dra. Ana Bahamonde Santos
- 4) “Foelectrocatalisis: Tratamiento de Depuración de aguas” (Ref. PR2009-0092). M. Educación. 2009-2010. IP: Dra. María Soledad Faraldos Izquierdo
- 5) “Photoelectrocatalysis: Advancing in new Technologies for waste water remediation” (Ref. PA1002402). CSIC. 2010. IP: Dra. María Soledad Faraldos Izquierdo
- 6) “Development of titanium dioxide based composite materials with high prospects for photocatalytic treatment of phenolic pollutants in waste waters” (Ref. PT2009-0148). MICINN. Acción Integrada con Portugal. 2010-2012. IP: Dra. Ana Bahamonde Santos
- 7) “Descontaminación de aguas residuales mediante fotocatalisis solar” (Ref. CTM2010-14883/TECNO). MICINN. 2011-2014. IP: Dra. Ana Bahamonde Santos
- 8) “Aplicacion de catalizadores grafeno-TiO<sub>2</sub> para la eliminación de contaminantes orgánicos en aguas mediante fotocatalisis solar” (Ref. CTM2015-64895-R). MINECO. 2016-2018. IP: Dra. Ana Bahamonde Santos



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 EMHE - 2016

Estaría interesado en recibir: PhD  Doctores  Ambos

**Título de la tesis doctoral o proyecto postdoctoral:** Estudio comparativo de FtsZ de distintos organismos: efecto de la flexibilidad del monómero en el autoensamblaje dinámico de los polímeros *in vitro*.

**Palabras clave:** AFM, Microbalanza de Cuarzo, proteínas autoensambladas, materiales híbridos proteínas-hidrogeles y proteínas-nanopartículas

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

**Departamento:** Biocatálisis

**Supervisor del doctorando/Doctor:** Marisela Vélez Tirado

**Correo electrónico de contacto:** marisela.velez@icp.csic.es

**Página Web del Laboratorio:** <http://www.icp.csic.es/personal.php?id=258>

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

#### 1) Procesos biológicos en superficies.

En los últimos años hemos estudiado la formación de complejos proteicos relevantes para la división bacteriana. Reconstituimos *in vitro* los estadios iniciales de la formación del complejo septal. Nos interesa conocer la relación entre la estructura y la función y para ello utilizamos diversas técnicas biofísicas como microscopia de fuerzas (AFM), microbalanza de cuarzo (QCM) y microscopia de fluorescencia. Combinamos la descripción de la estructura y la dinámica de filamentos individuales de la proteína bacteriana FtsZ en diversas superficies con análisis teóricos para entender a nivel molecular el mecanismo de generación de fuerza de esta proteína.

También colaboramos estrechamente con un grupo de bioelectrocatalisis en el desarrollo y caracterización de superficies de oro con membranas lipídicas para incorporar proteínas redox de membrana de forma activa.

#### 2) Materiales híbridos

Recientemente hemos ampliado nuestra actividad hacia el desarrollo de materiales híbridos bioinspirados en dos direcciones:



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

a) utilización de FtsZ como material auto-organizado y activo para modular la estructura y propiedades mecánicas de materiales inorgánicos como nanopartículas plasmónicas y diversos hidrogeles como el colágeno

b) desarrollo de biopolímeros funcionalizados con nano partículas magnéticas para usar como agentes de contraste inteligente en imagen de Resonancia Magnética Nuclear

El instituto de Catálisis y Petroleoquímica del CSIC, donde se desarrollará el trabajo, pertenece al Campus de Excelencia Internacional UAM-CSIC

<http://campusexcelencia.uam-csic.es/ss/Satellite/CampusExcelenciaUAM/es/home.htm>.

En el campus se encuentran diversos institutos, facultades y centros de investigación de alto nivel, lo que facilita la interacción entre ellos. El trabajo interdisciplinar que se desarrolla en el laboratorio es buena muestra de ello: existe una estrecha colaboración con un grupo de física teórica de la UAM y grupos de microbiólogos y bioinformáticos también localizados en el campus.

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

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

#### 1) Trabajo posdoctoral: **Estudio comparativo de FtsZ de distintos organismos: efecto de la flexibilidad del monómero en el autoensamblaje dinámico de los polímeros *in vitro*.**

FtsZ es una proteína de citoesqueleto bacteriano que se autoensambla en presencia de un nucleótido fosforilado ( GTP, guanosin trifosfato) formando agregados dinámicos cerca de la membrana de la bacteria que contribuyen a generar fuerza para la división celular<sup>1</sup>. El mecanismo de generación de fuerza, que no se ha podido dilucidar, se ha conservado evolutivamente y esta proteína se encuentra presente en muy diversos organismos como Archaea, Bacterias e incluso Eucariotas<sup>2</sup>. Nuestro laboratorio ha sido pionero en el estudio del proceso de polimerización *in vitro* utilizando el microscopio de fuerzas atómicas (AFM) para describir la estructura y la dinámica de filamentos individuales, algo que, debido al tamaño pequeño de los filamentos bacterianos, no había sido posible mediante técnicas de microscopía de fluorescencia<sup>3-7</sup>. La información obtenida ha permitido desarrollar modelos teóricos que han aportado información sobre las interacciones importantes que gobiernan el proceso de autoensamblaje y han permitido proponer un mecanismo de generación de fuerza basado en la torsión y en la orientación de los polímeros sobre la superficie<sup>8-14</sup>.

Esta hipótesis también asume que la importancia de la flexibilidad de los monómeros<sup>15-16</sup> como la flexibilidad en el anclaje<sup>17</sup>, documentadas recientemente, pueden estar asociadas con las propiedades mecánicas de los filamentos y jugar un papel crucial en la modulación del proceso de generación de fuerza. De ser cierta esta hipótesis, la esencia del comportamiento complejo dependiente de la orientación y rigidez del anclaje de la proteína sobre una superficie observado con FtsZ de *E.coli* (trabajo en preparación) debe estar también presente en FtsZ proveniente de otros organismos.

Con el propósito de probar esta hipótesis, hemos iniciado colaboraciones con distintos grupos que nos proveen FtsZ de otras bacterias (*Staphylococcus aureus*) y de organismo eucariotes (FtsZ de cloroplastos de *Arabidopsis thaliana*).

Algunos de los objetivos específicos en los que se podría centrar el trabajo posdoctoral del candidato, dependiendo de sus intereses y formación serían:



1.- Realizar un estudio comparativo del comportamiento de FtsZ proveniente de distintos organismos sobre bicapas lipídicas y mediante distintos anclajes a la superficie. Este trabajo se enmarca dentro de la colaboración establecida con otros grupos de investigación que nos proveen de las proteínas de otros organismos. (formación del candidato: bioquímica/biofísica)

2.- Realizar un estudio comparativo de mutantes de FtsZ de *E.coli* que tengan una flexibilidad restringida. Se realizarían estudios similares a los que se han realizado hasta ahora pero utilizando mutantes diseñados que limiten el movimiento entre los dos dominios de la proteína. Este trabajo requeriría la previa preparación de los mutantes y su caracterización bioquímica ( formación del candidato: biología molecular/bioinformática)

3.- Medición de la fuerza ejercida sobre una superficie por los filamentos de la proteína en función del anclaje y la orientación de los filamentos. Este trabajo se realizaría en colaboración con un grupo del IMDEA Nanociencias y se realizaría utilizando el microscopio de fuerzas en su modalidad de sensor de fuerzas. ( formación del candidato: física/biofísica)

Comprender el mecanismo de generación de fuerza de los polímeros de FtsZ tiene sumo interés. Desde el punto de vista académico, supone un gran reto entender como el proceso de polimerización activa (dependiente de la energía liberada al hidrolizar el GTP) es capaz de generar fuerza, a diferencia de lo que ocurre en organismos superiores, en donde la fuerza necesaria para la división celular proviene de la interacción de dos o más proteínas motoras (actina y miosina). Por otro lado, la creciente resistencia de las bacterias a los antibióticos más frecuentes impulsa el desarrollo de nuevos fármacos que inhiban el proceso de división bacteriana. Entender el mecanismo de generación de fuerza supondrá un gran avance que facilitará la elección de las dianas importantes para su inhibición.

2).- Trabajo doctoral:

Estoy abierta a facilitar nuestra experiencia y a participar en la cotutoría de un proyecto de tesis en donde nuestra experiencia en funcionalización de superficies, caracterización estructural de alta resolución y en medio líquido de sistemas autoensamblados de proteínas utilizando AFM y caracterización de interacciones en superficies utilizando QCM pueda ser de utilidad.



### Referencias:

- 1.- Mingorance, J., Rivas, G., **Vélez, M.**, Gómez-Puertas, P., Vicente, M..” Strong FtsZ is with the force: mechanisms to constrict bacteria” Trends in Microbiology, 2010, 18(8) pp. 348 – 356
- 2.- S. Vaughan, B. Wickstead, K. Gull, S.G. Addinall, Molecular Evolution of FtsZ Protein Sequences Encoded Within the Genomes of Archaea, Bacteria, and Eukaryota, Journal of Molecular Evolution, 58 (2004) 19-29.
- 3.-J. Mingorance, M. Tadros , M. Vicente ,J. M.González , G. Rivas , and **M.Vélez** “Visualization of Single Escherichia coli FtsZ Filament Dynamics with Atomic Force Microscopy” J. Biol.Chem. , 280, 20909–20914, (2005)
- 4.- J.M. González, **M.Vélez**, M. Jiménez, C. Alfonso, P. Schuck, J.Mingorance, M.Vicente, A.P.Minton, and G. Rivas “The cooperative behavior of E. coli cell division protein FtsZ assembly involves the preferential cyclization of long single-stranded fibrils”. PNAS USA 102: 1895-1900, (2005)
- 5.- Mateos-Gil, P.; Marquez, I.; López-Navajas, P.; Jiménez, M.; Rivas, G.; Mingorance, J.; Vicente, M. and **Vélez, M.** “ FtsZ polymers bound to lipid bilayers through ZipA form dynamic two dimensional networks” BBA – Biomembranes (2012) 1818: 806- 813
- 6.- Mateos-Gil , P.; Paez ,A.; Hörger, I, Rivas, G.; Vicente, M.; Tarazona, P. and **Vélez, M.** “Depolymerization dynamics of individual filaments of bacterial cytoskeletal protein FtsZ” 2012 PNAS 109 (21) 8133-8138
- 7.- Encinar, M. ; Kralicek, A.; Martos, A.; Krupka, M.; Alonso, A.; Cid, Sa.; Rico, A.; Jiménez, M.; **Vélez, M.**“ Polymorphism of FtsZ filaments on lipid surfaces: role of monomer orientation Langmuir (2013) ,29, 9436- 9446
- 8.-Hörger, I., E.Velasco, Mingorance, J., Rivas, G., **Vélez, M.** Tarazona, P. “Langevin computer simulations of FtsZ filaments and the force generating mechanism during cell division ” (2008)Physical Review E , 77, 011902
- 9.-Hörger, I.; Velasco, E.; Rivas, G.; **Vélez, M.** and Tarazona, P. FtsZ Bacterial Cytoskeletal Polymers on Curved Surfaces: The Importance of Lateral Interactions. (2008). Biophys. J. 94:L81-L83
- 10.-Paez, A. Tarazona ,P , Mateos-Gil , P. and **Vélez, M.** “Self-organization of curved living polymers: FtsZ protein filaments” (2009 ) Soft Matter, 5, 2625–2637
- 11.-Paez , A., Mateos-Gil , P. Hörger, I, Mingorance ,J. Rivas , G. Vicente ,M. **Vélez, M.** and Tarazona, P “Simple modeling of FtsZ polymers on flat and curved surfaces: correlation with experimental in vitro observations” (2009) PMC Biophysics, 2:8
- 12.- González de Prado Salas, P., Encinar, M., **Vélez, M.** and Tarazona, P. “ FtsZ protein on bilayer membranes: effects of specific lateral bonds “ Soft Matter, 2013, 2013, 9, 6072



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 EMHE - 2016

Estaría interesado en recibir: PhD  Doctores  Ambos

**Título de la tesis doctoral o proyecto postdoctoral:** Tratamiento y Descontaminación de agua mediante la utilización de carbonos sostenibles

**Palabras clave:** Carbono mesoporoso, nanotecnología, descontaminación del agua, adsorción, cambio climático, recursos naturales.

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

**Departamento:** Departamento de Física de Polímeros, Elastómeros y Aplicaciones Energéticas

**Supervisor del doctorando/Doctor:** Dr. Peter S. Shuttleworth

**Correo electrónico de contacto:** peter@ictp.csic.es

**Página Web del Laboratorio:** <http://physics.ictp.csic.es>

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

El grupo es multidisciplinar, siendo su actividad principal la investigación fundamental y aplicada en materiales derivados de polímeros, con una amplia experiencia en las áreas de materiales basados en mezclas, compuestos, híbridos y nanocompuestos poliméricos y carbono mesoporoso para aplicaciones medioambientales.

Nuestros objetivos más recientes se han centrado en el desarrollo de nanocompuestos poliméricos con propiedades mejoradas para su aplicación en diversas áreas, incluyendo materiales que incorporan grafeno, nanotubos de carbono y nanopartículas inorgánicas tipo fullereno en diversas matrices poliméricas, desde polímeros técnicos de altas prestaciones hasta polímeros de origen natural.

Últimamente se está realizando un gran esfuerzo en el desarrollo de materiales carbonáceos mesoporosos procedentes de fuentes sostenibles, y para ello se ha iniciado recientemente un proyecto del Plan Nacional de Materiales (MAT2014-59674-JIN) de 3 años de duración para investigar el uso de estos materiales para el tratamiento y descontaminación del agua, centrándose en particular en el aislamiento de contaminantes emergentes y persistentes en las aguas residuales que son muy difíciles de eliminar utilizando los tratamientos convencionales. También se abre la posibilidad del desarrollo de estos materiales para su aplicación a la desalación de agua.



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

*El objetivo fundamental de la propuesta es el desarrollo de nuevos materiales carbonáceos procedentes de fuentes sostenibles para su aplicación la investigación de la descontaminación del agua.*

*Con el aumento de la población, la urbanización y la industrialización, el agua potable está siendo puesta en peligro por los llamados contaminantes "emergentes", tales como los productos farmacéuticos y los productos de higiene personal. Estos contaminantes presentan problemas importantes para los sistemas de agua en España, ya que los tratamientos tradicionales de filtrado de agua usando, por ejemplo, carbonos activados, no son suficientemente eficaces. Los países de América Latina también comparten en cierta medida los problemas de contaminación del agua descritos anteriormente. En muchos de estos países se ha producido durante las últimas dos décadas un aumento constante en intoxicaciones agudas por pesticidas que está estrechamente vinculada, según la Organización Panamericana de la Salud (OPS), con la tendencia ascendente de las importaciones de plaguicidas con un estimado  $\$3 \times 10^9$  dólares de gasto anual. Los metales como el arsénico, además presentan un problema real en los suministros de agua de estos países.*

*Los carbonos mesoporosos han demostrado ser prometedores para la eliminación de estos contaminantes, pero por lo general requieren una preparación a alta temperatura y productos químicos costosos que provienen de fuentes no renovables. Además, ya que sólo el 2,5% del agua en el mundo es potable, las tecnologías de descontaminación y desalinización son cada vez más necesarias para satisfacer la demanda de agua. La tecnología del Starbon®/Starenes®, recientemente desarrollada, utiliza la estructura inherente de ciertos polisacáridos que se pueden derivar a partir de fuentes sostenibles como son los desechos de alimentos y que no requieren plantillas duras de sílice ni los productos químicos peligrosos asociados a su eliminación. También han mostrado ser prometedores en la adsorción e igualmente importante, la desorción de ciertos tintes y moléculas farmacéuticas. En el proyecto se emplearán diferentes tipos de polisacáridos, incorporando nanocargas carbonáceas para diseñar y modificar la estructura final del carbono mesoporoso con el fin de aislar contaminantes específicas de alto riesgo medioambiental. Utilizando nuevas estrategias basadas en procesos termodinámicos y cinéticos que ocurren en la interfase del polisacárido inicial y durante la carbonización se modificará la estructura y propiedades químicas. La incorporación de las nanocargas y su afinidad a la matriz helicoidal del polisacárido serán desarrolladas con el fin de reforzar estos materiales a través de la dispersión de nanopartículas en la superficie porosa/ matriz, donde se puede lograr el máximo beneficio. La ubicación en estas regiones daría lugar a superficies de materiales equivalentes a los producidos a temperaturas mucho más altas, mientras que proporcionaría la funcionalidad de los preparados a temperaturas inferiores- un ahorro enorme de costes y material. Esto se llevará a cabo, con el fin de reforzar, controlar y comprender su estructura única de poros para su uso principalmente en la descontaminación de agua. Se hará especial énfasis en la comprensión y la optimización de la ubicación de las nanopartículas y la interfaz que forman, cómo se dispersan y se ajustan con la temperatura de preparación y sus propiedades de absorción/desorción analizadas para una gran variedad de contaminantes. Por tanto, uno de los objetivos fundamentales será la caracterización exhaustiva de los materiales mesoporosos desarrollados, mediante técnicas avanzadas térmicas, mecánicas, espectroscópicas, microscópicas y de desorción. Otro es el diseño de prototipos para poder evaluar las propiedades del material para la aplicación deseada.*

*El desarrollo de los carbonos mesoporosos basados en Starbon®/Starenes® y el entendimiento y control de sus propiedades selectivas podría tener un impacto enorme en el área de medioambiente y podría transferirse fácilmente para su uso en prácticas tecnológicas/ industriales.*



## Referencias:

H. Parker, A.J. Hunt, V.L. Budarin, P.S. Shuttleworth, K.L. Miller, J.H. Clark, “*The importance of being porous: polysaccharide derived mesoporous materials for use in dye adsorption*”, **RSC Adv.**, 2, 8992-8997 (2012), DOI: 10.1039/C2RA21367B

A.M. García, A.J. Hunt, V.L. Budarin, H.L. Parker, P.S. Shuttleworth, G.J. Ellis, J.H. Clark, “*Starch-derived carbonaceous mesoporous materials (Starbon®) for the selective adsorption and recovery of critical metals*”, **Green Chemistry**, 17, 2146-2149 (2015), DOI: 10.1039/C5GC00154D

G. Durá, V.L. Budarin, J.A. Castro-Osma, P.S. Shuttleworth, S.C.Z. Quek, J.H. Clark, M. North, “*Importance of micropore-mesopore interfaces in CO<sub>2</sub>-capture by carbon-based materials*”, **Angew. Chem. Int. Ed.**, 55 (9), 173-9177 (2016), DOI: 10.1002/anie.201602226

R.J. White, P.S. Shuttleworth, V.L. Budarin, M. de Bruyn, P. Aguiar, A. Fischer, J.H. Clark, “*An interesting class of porous polymer - Revisiting the structure of mesoporous  $\alpha$ -D-polysaccharide gels*”, **ChemSusChem**, 9 (3), 280–288, (2016), DOI: 10.1002/cssc.201501354

A. Borisova, M. de bruyn, V.L. Budarin, P.S. Shuttleworth, J.R. Dodson, M.L. Segatto, J.H. Clark, “*A sustainable freeze drying route to porous polysaccharides with tailored hierarchical meso- and macroporosity*”, **Macromol. Rapid Commun.**, 36 (8), 774–779 (2015), DOI: 10.1002/marc.201400680

P.S. Shuttleworth, V.L. Budarin, R.J. White, V.M. Gun'ko, R. Luque, J.H. Clark, “*Molecular Level Understanding of the Carbonisation of Polysaccharides*”, **Chem. Eur. J.** 19 (28), 9351-9357 (2013), DOI: 10.1002/chem.201300825

J. Fan, M. De bruyn, V.L. Budarin, M.J. Gronnow, P.S. Shuttleworth, S. Breeden, D.J. Macquarrie, J.H. Clark, “*Direct Microwave-Assisted Hydrothermal Depolymerization of Cellulose*”, **J. Am. Chem. Soc.**, 135 (32), 11728–11731 (2013), DOI: 10.1021/ja4056273

J.R. Dodson, V.L. Budarin, A.J. Hunt, P.S. Shuttleworth, J.H. Clark, “*Shaped mesoporous materials from fresh macroalgae*”, **J. Mater. Chem. A**, 1, 5203–5207, (2013), DOI: 10.1039/c3ta10568g

V.L. Budarin, P.S. Shuttleworth, (p. 12/2), “*Use of green chemical technologies in an integrated biorefinery*”, **Energy Environ. Sci.**, 4, 471-479 (2011), DOI: 10.1039/C0EE00184H

A. Kazami, P.S. Shuttleworth, **Economic Utilisation of Food Co-Products**, RSC Green Chemistry Series, Cambridge, United Kingdom, (2013), ISBN: 978-1-84973-615-2



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

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

#### **PhD:**

El candidato deberá ser un individuo muy motivado con deseos de aprender y trabajar en un laboratorio, con la habilidad de trabajar con los otros miembros del grupo y la capacidad de desarrollar y llevar a cabo una investigación científica independiente y con mínima supervisión. Sería deseable que el candidato tuviera una licenciatura en ciencias medioambientales, química, química medioambiental o ciencias de los materiales.

#### **Doctores:**

El candidato postdoctoral será un individuo altamente motivado con experiencia en la absorción de ambos contaminantes inorgánicos y orgánicos del agua. Debe tener un nivel razonable de Inglés para poder escribir, editar y enviar manuscritos / resúmenes que detallen los resultados del proyecto. Además, debe ser capaz de guiar proyectos de investigación mediante el diseño experimental, la realización de experimentos y análisis de datos; Mantener la documentación detallada de su trabajo experimental; y capacidad y deseo de escribir futuras propuestas; Trabajar en estrecha colaboración con los miembros del grupo y con colaboradores externos; Mantener una estrecha comunicación con PI con respecto a su progreso. Lo ideal sería que el candidato tuviera experiencia en las técnicas de desalinización de agua, y, o bien una licenciatura en química o en ciencias de los materiales.

### **Contacto:**

Peter Shuttleworth, Ph.D.  
Departamento de Física de Polímeros, Elastómeros y Aplicaciones Energéticas  
Instituto de Ciencia y Tecnología de Polímeros, CSIC  
c/ Juan de la Cierva, 3  
28006 MADRID  
peter@ictp.csic.es  
Tel. (+34) 915622900 (ext. 208)



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 EMHE - 2016

Estaría interesado en recibir: PhD      Doctores       Ambos

**Título de la tesis doctoral o proyecto postdoctoral: Materiales híbridos bactericidas en base titanía-polisacáridos para medicina regenerativa**

**Palabras clave: biomateriales, bactericidas, prevención, infección,**

**Instituto /Centro CSIC: ICTP**

**Departamento: Nanomateriales poliméricos y biomateriales**

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

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

**Página Web del Laboratorio: <http://www2.ictp.csic.es/npb/biomat/es/cvs/lrodriguez.html>**

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

Actualmente se desarrollan tres líneas de Investigación dentro del área biomateriales. 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. La segunda línea consiste en el desarrollo de nuevos soportes porosos de matriz compuesta cerámica-polímero para ingeniería de tejido óseo. 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 tercera línea es el estudio de las propiedades superficiales de los materiales para evitar la adhesión de patógenos que llevarían al fracaso de los dispositivos a la vez 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

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

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

La inmensa mayoría de los dispositivos y prótesis implantados en el cuerpo humano resultan en infección por formación de "biofilms" [1]. Sin embargo las propiedades antibacterianas no se consideran aún entre los requerimientos necesarios para la aprobación de estos dispositivos. La consecuencia es que la infección microbiana es un problema médico no resuelto que tiene consecuencias incontroladas



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

como el aumento de la resistencia microbiana a los tratamientos posteriores con antibióticos y la muerte de 50000 personas anuales solo en Europa y E.E.U.U. [2]

El objetivo de este proyecto es el desarrollo de materiales con la capacidad simultánea de evitar la adhesión bacteriana y promover la osteointegración

Se desarrollarán híbridos basados en polímeros de origen natural, gelatina, hialuronico etc, y se realizarán modificaciones químicas que permitan aumentar la densidad de grupos fenólicos para incrementar la habilidad de entrecruzamiento mediante luz ultravioleta para una mayor facilidad de aplicación, se incorporarán secuencias peptídicas, RGD, GFOGER etc para promover la capacidad de adhesión y proliferación celular y se hibridarán con dominios de TiO<sub>2</sub> para conseguir estabilidad y capacidad bactericida.[3]. El proyecto incluirá ensayos de adhesión y proliferación celular y de resistencia a la adhesión bacteriana.

#### **Referencias:**

- 1.- F. Song et al, Journal of Dental Research 2015, Vol. 94(8) 1027–1034
- 2.- *Chaired by JIM O'NEILL* THE REVIEW ON ANTIMICROBIAL RESISTANCE, HM government 2016
- 3.- Roya Dastjerdi et al, Colloids and Surfaces B: Biointerfaces 79 (2010) 5–18

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

Químico, Farmacético, Ingeniero Químico/materiales, Biólogo o titulaciones afines con experiencia en desarrollo de materiales, preferentemente biomateriales y/o experiencia en métodos biológicos de crecimiento celular o manipulación de bacterias

#### **Contacto:**

Dr Luis Rodríguez Lorenzo  
Biomateriales  
ICTP-CSIC.  
luis.rodriguez-lorenzo@ictp.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 EMHE - 2016

Estaría interesado en recibir: PhD  Doctores  Ambos

**Título de la tesis doctoral o proyecto postdoctoral: Desarrollo de sistemas híbridos basados en NPs inorgánicas con polímeros inteligentes**

**Palabras clave: polímeros de estímulo-respuesta, polímeros funcionales, nanopartículas, propiedades plasmónicas, propiedades ópticas, liberación de fármacos.**

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

**Departamento:Química Física**

**Supervisor del doctorando/Doctor: Isabel Quijada Garrido**

**Correo electrónico de contacto: [iquijada@ictp.csic.es](mailto:iquijada@ictp.csic.es)**

**Página Web del Laboratorio: [http://www.ictp.csic.es/ICTP2/es/Nanohibridos\\_y\\_polimeros\\_interactivos](http://www.ictp.csic.es/ICTP2/es/Nanohibridos_y_polimeros_interactivos)**

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

La actividad del Grupo Nanohíbridos y Polímeros Interactivos (NyPI) se centra en el diseño molecular y multifuncional de materiales a escala nanométrica para aplicaciones en sistemas de detección, cesión de fármacos, sensores y medicina regenerativa. Actualmente, las tres principales líneas de trabajo del grupo son:

- Desarrollo de estrategias para el recubrimiento de diferentes tipos de NPs (metales nobles, magnéticas y fotoluminiscentes) mediante la síntesis de nuevos monómeros y polímeros con funcionalidades específicas y estructura bien definida, con la finalidad de mejorar sus propiedades (estabilidad, solubilidad, biocompatibilidad) y obtención de materiales multifuncionales con aplicaciones en nanobiomedicina.
- Desarrollo de sensores y dispositivos de detección altamente sensibles basados en Surface Enhanced Raman Spectroscopy (SERS) mediante la optimización de agregados de nanopartículas de plata (Ag NPs) recubiertos con polímeros hidrofílicos.
- Desarrollo de sustratos poliméricos biodegradables y biocompatibles para la regeneración del sistema nervioso central. Además, se considera el diseño y aplicación de metodologías de RMN en el estudio de los materiales y su comportamiento biológico.

El grupo cuenta con valiosas colaboraciones con la Universidad de Ottawa, la Universidad de California, la Universidad de Santiago de Chile, el Regional Centre of Advanced Technologies and Materials (República Checa), el Massachusetts General Hospital/Harvard Medical School, el Hospital de Paraplégicos de Toledo y el Instituto de Química Orgánica del CSIC.



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

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

En los últimos años la Nanotecnología ha emergido como un campo activo de investigación que está proporcionando herramientas únicas para el desarrollo de sistemas versátiles y específicos de terapia, diagnóstico, monitorización y control de los sistemas biológicos. En este campo de aplicación, las propiedades únicas que presentan las nanopartículas (NPs) inorgánicas tienen un papel crítico<sup>1</sup>. La diferente naturaleza de las NPs nos ofrece un amplio y exclusivo abanico de propiedades físico-químicas que podemos combinar para la obtención de nanomateriales multifuncionales. Así, disponemos de un gran número de NPs inorgánicas con diferentes propiedades ópticas, electrónicas, catalíticas, magnéticas y de conversión fototérmica<sup>2</sup> en la vanguardia de nuevas aplicaciones biotecnológicas. Sin embargo, las NPs pueden mostrar una baja estabilidad en el entorno fisiológico, y en algunos casos una toxicidad controvertida. Una estrategia para solventar estas limitaciones es su hibridación con polímeros. El recubrimiento polimérico puede dotar a las NPs de otras propiedades y posibilidades de funcionalización, transporte y cesión de fármacos y/o respuesta a estímulos.<sup>3,4</sup> Pero no sólo esto, el nanohíbrido presentará nuevas propiedades imposibles de alcanzar con los componentes individuales.<sup>5</sup>

El principal objetivo del trabajo será el desarrollo de sistemas híbridos que combinarán las propiedades de NPs inorgánicas con las de los polímeros inteligentes para aplicación en el campo biomédico.

Se desarrollarán estrategias para el recubrimiento de NPs en función de las características de su superficie y en función de la morfología del nanohíbrido. En este sentido, nuestro grupo de trabajo ha desarrollado una serie de monómeros metacrílicos con grupos tioacetato,<sup>6-9</sup> que en condiciones suaves de hidrólisis dan lugar a grupos tioles, proporcionando la funcionalidad capaz de conectar el polímero con la superficie de nanopartículas metálicas<sup>6</sup> y fotoluminiscentes.<sup>7-9</sup> Estos monómeros se polimerizarán mediante técnicas de polimerización radical convencional y controlada (polimerización radical controlada por transferencia de átomo, ATRP) con otros monómeros capaces de responder al pH o temperatura para la funcionalización de las NPs. Así, se encapsularán las NPs en nanogeles, o bien se recubrirán mediante polímeros lineales con grupos tioles mono- o multi-dentados, copolímeros de bloque anfífilicos, o "layer by layer". Cada una de estas estrategias presenta una serie de peculiaridades que pueden explotarse según la aplicación a desarrollar. El recubrimiento con nanogeles aumenta considerablemente el tamaño hidrodinámico de la partícula, pero le confiere capacidad de cargar, fármacos, sustancias bioactivas y nanopartículas.<sup>10</sup> El recubrimiento con polímeros lineales mono y multidentados tiene la ventaja de que no aumenta mucho el tamaño hidrodinámico de la NP, lo que es muy interesante para aplicaciones "in vivo", especialmente cuando se necesita que el nanopreparado penetre en el interior de la célula o sea fácilmente eliminado. Por otra parte, el uso de técnicas de polimerización controlada y química "click" nos permitirán el acceso a una variedad de copolímeros de bloque anfífilicos que se utilizarán con esta finalidad. Al margen de otro tipo de aplicaciones, estos sistemas son particularmente útiles en los tratamientos anticancerígenos. La disminución de pH producida en tejidos tumorales y los gradientes de pH de diferentes organogeles a nivel intracelular; así como la hipertermia intrínseca o inducida en estas zonas, pueden aprovecharse para la liberación localizada de fármacos antitumorales u otros principios activos, utilizando como vehículos polímeros de estímulo-respuesta. La amplia experiencia de nuestro grupo de investigación en la síntesis de estos polímeros será clave para el desarrollo de estos nanohíbridos inteligentes.<sup>11</sup> Por otra parte, se abordará la utilización de polímeros con enlaces disulfuro sensibles a las condiciones reductoras de las células tumorales y poder así diseñar métodos de cesión localizada de fármacos o diagnóstico.<sup>12</sup>



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

### **Referencias:**

1. T. L. Doane and C. Burda, *Chemical Society Reviews*, 2012, **41**, 2885-2911.
2. J. Xie, S. Lee and X. Chen, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2010, **62**, 1064-1079.
3. A. Jhaveri, P. Deshpande and V. Torchilin, *Journal of Controlled Release*, 2014, **190**, 352-370.
4. J. Nam, N. Won, J. Bang, H. Jin, J. Park, S. Jung, Y. Park and S. Kim, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2013, **65**, 622-648.
5. M. Nguyen, N. Felidj, C. Mangeney, *Chemistry of Materials*, 2016, **28**, 3564-3577.
6. M. Liras, O. García, N. Guarrotxena, M. Palacios-Cuesta, I. Quijada-Garrido, *Polymer Chemistry* 2013, **4**, 5751-5759.
7. M. Liras, M. González-Béjar, E. Peinado, L. Francés-Soriano, J. Pérez-Prieto, I. Quijada-Garrido, O. García, *Chemistry of Materials* 2014, **26**, 4014-4022.
8. M. Liras, E. Peinado, P. Cañamero, I. Quijada-Garrido, O. García, *Journal of Polymer Science, Part A: Polymer Chemistry* 2014, **52**, 3087-3095.
9. M. Liras, I. Quijada-Garrido, M. Palacios-Cuesta, S. Muñoz-Durieux, O. García, *Polymer Chemistry* 2014, **5**, 433-442.
10. N. Guarrotxena, I. Quijada-Garrido, *Chemistry of Materials*, 2016, **28**, 1402-1412.
11. M.P. Montero-Rama, M. Liras, O. García, I. Quijada-Garrido, *European Polymer Journal*, 2015, **63**, 37-44.
12. M. Huo, J. Yuan, L. Tao and Y. Wei, *Polymer Chemistry*, 2014, **5**, 1519-1528

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

El candidato debe haber realizado su Tesis Doctoral en el campo de los materiales polímeros. Para las labores que va a realizar, necesitará experiencia en métodos de síntesis y caracterización de polímeros. Por otra parte sería muy conveniente que también tuviese experiencia en métodos de síntesis, purificación y caracterización de nanopartículas. También sería conveniente que hubiese realizado previamente alguna estancia en un laboratorio extranjero.

**Contacto:** Isabel Quijada Garrido, Departamento de Química-Física, Instituto de Ciencia y Tecnología de Polímeros (ICTP-CSIC). Calle Juan de la Cierva 3, 28007, Madrid, España.  
Telefono (0034 912587430); [iquijada@ictp.csic.es](mailto:iquijada@ictp.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 EMHE - 2016

Estaría interesado en recibir: PhD  Doctores  Ambos

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

**Nuevas membranas híbridas nanoestructuradas. Preparación y evaluación de su capacidad de adsorción de gases**

**Palabras clave: Nanocomposites, nanocargas, MOFs, sorción de gases, permeabilidad, biopolímeros**

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

**Departamento: Departamento de Química Física de Polímeros**

**Supervisor del doctorando/Doctor: Dra. M<sup>a</sup> del Mar López González**

**Correo electrónico de contacto: mar@ictp.csic.es**

**Página Web del Laboratorio: hempol.ictp.csic.es**

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

El Grupo Química Física de Materiales Poliméricos Heterogéneos, **HEMPOL**, pertenece al Departamento de Química Física de Polímeros del ICTP-CSIC y está constituido en la actualidad por un Profesor de Investigación, tres Científicos Titulares, Personal Técnico, PreDoctorales y un número variable de Investigadores Contratados. Realiza investigación fundamental y aplicada en las áreas de nuevos nanomateriales y tecnologías.

En sus inicios el Grupo se dedicó a la investigación sobre cinética de polimerización iónica y radical y al estudio de propiedades conformacionales, reológicas y de fenómenos de relajación en polímeros. En la actualidad, está especializado en la determinación de coeficientes de difusión, solubilidad y permeabilidad de gases a través de membranas y en estudios de propiedades eléctricas y de movilidad iónica y electrónica. Para ello se utilizan diferentes técnicas, entre las cuales citaremos como más importantes las barométricas, de absorción, de resonancia magnética nuclear, impedancia electroquímica o espectroscopia dieléctrica. Los estudios teóricos y experimentales sobre propiedades de transporte iónico y molecular en membranas poliméricas constituyen otra parte importante de la labor investigadora. Además, la modificación superficial de micro y nano partículas hidroxiladas y su estudio posterior formando parte de materiales compuestos e híbridos con matriz polimérica, ha cobrado una gran importancia en los últimos años dentro de las actividades de **HEMPOL**.



En definitiva, partiendo de un control estricto de componentes e interfases, se diseñan y desarrollan nuevos materiales con aplicación en campos tan diversos como la energía, la construcción o el medioambiente.

Por tanto, la investigación es particularmente intensa en los siguientes temas:

- 1.- Síntesis de nuevas membranas poliméricas para separación de gases. Estos estudios implican la determinación experimental de la permeación, difusión y sorción a diferentes temperaturas y presiones, y permiten establecer correlaciones estructura-propiedades en dichas membranas. Los resultados se comparan con los obtenidos mediante resonancia magnética nuclear de campo pulsado.
- 2.- Síntesis y caracterización de cargas órgano-inorgánicas tipo MOFs, empleando diferentes ligandos y variando la naturaleza del metal de transición. La adición de estas estructuras cristalinas a polímeros vítreos de elevada estabilidad permite obtener membranas híbridas con excelente capacidad de adsorción de gases de efecto invernadero y selectividad en la separación de los mismos.
- 3.- Síntesis de membranas intercambiadoras de anión/catión con uso potencial en pilas de combustible, electrodiálisis, etc.. Se miden propiedades de transporte incluyendo osmosis, electro-osmosis, pervaporación, conductividad y selectividad catiónica/aniónica en función de la naturaleza del electrolito y su concentración. Los estudios se complementan con los resultados obtenidos mediante espectroscopía dieléctrica, RMN y métodos de simulación.
- 4.- Electrolitos sólidos poliméricos para baterías de Li<sup>+</sup> con carácter termoplástico.
- 5.- Híbridos y materiales compuestos superhidrófobos a base de sílice micro y nanométrica y matrices poliméricas, que pueden ser además transparentes y mecánicamente estables. Estos materiales encuentran actualmente numerosas aplicaciones como recubrimientos anticorrosión, superdeslizantes, etc

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

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

En los últimos años se están invirtiendo enormes esfuerzos en el desarrollo de materiales que puedan reducir o mitigar los efectos de las emisiones de CO<sub>2</sub>, teniendo en cuenta que este gas es uno de los responsables del efecto invernadero. Uno de los campos de investigación más activos desde un punto de vista industrial, ha sido el desarrollo de nuevas membranas poliméricas y nanocomposites<sup>1,2</sup> para adsorción y separación de gases, con el fin de mejorar la relación permeabilidad-selectividad<sup>3</sup>.

Así, se están desarrollando un gran número de cargas órgano-inorgánicas tipo MOF (Metal-Organic Frameworks) de diferente naturaleza<sup>4-9</sup>, como consecuencia de su comprobada aplicación en campos tan diversos como la adsorción, catálisis heterogénea, sensores o liberación de fármacos. El enorme interés en estos MOFs radica principalmente en 1) poseer un área superficial elevada, lo que permite controlar la porosidad del material<sup>10,11</sup>, 2) su afinidad por determinados gases<sup>12-14</sup> y 3) su enorme flexibilidad en cuanto a composición química<sup>15-17</sup>, permitiendo la introducción de determinados grupos funcionales que modificarán el tamaño del poro y por tanto las propiedades químicas del MOF. Teniendo en cuenta que los gases procedentes de procesos industriales pueden ser adsorbidos



selectivamente en estos materiales porosos<sup>18-20</sup>, su incorporación a membranas vítreas podría aumentar la permeabilidad a los gases sin pérdida significativa de la selectividad, mejorando los procesos de separación de gases<sup>21,22</sup>. Sin embargo, sólo algunas de estas membranas híbridas se han utilizado a escala industrial en este tipo de procesos<sup>23-25</sup>. Hay que destacar los excelentes resultados, en lo referente a la afinidad por el CO<sub>2</sub>, obtenidos con membranas híbridas formadas por un polímero y una carga órgano-inorgánica tipo MOF con grupos NH<sub>2</sub> en el ligando orgánico<sup>26</sup>

A pesar de todo ello, no existe en la bibliografía ningún antecedente donde se emplee la técnica PFG-NMR (pulsed field gradient-NMR)<sup>27</sup> para estudiar la difusividad de los gases en estos nanocompuestos poliméricos. Esta técnica permite determinar los coeficientes de autodifusión de los gases promediando sus trayectorias. Estudios previos de nuestro grupo de trabajo en membranas híbridas de polisulfona con ZIF-8<sup>28,29</sup> han mostrado que el CO<sub>2</sub> se adsorbe en los cristales del ZIF8, aumentando su adsorción con el contenido de carga en la membrana.

Con estos antecedentes se propone una investigación multidisciplinar basada en el desarrollo de nuevas membranas híbridas, que incluirá la síntesis y caracterización de nuevas cargas organo-inorgánicas cristalinas del tipo UiO66, con Zr como metal de transición y un ligando orgánico que posea grupos afines al CO<sub>2</sub>, y su incorporación posterior a polímeros con elevada estabilidad química y térmica.

Este objetivo requiere llevar a cabo las siguientes tareas:

- Síntesis y caracterización estructural de clusters metal-orgánicos tipo MOF/UiO66: volumen libre, área superficial, estabilidad química, ...
- Incorporación de estas cargas en matrices poliméricas. Preparación de membranas híbridas. Estudio de la afinidad entre carga y matriz (SEM, AFM, TEM, DSC)
- Estudio de la influencia de la naturaleza y cantidad de carga añadida sobre la estabilidad química y térmica de las membranas (TGA, DMA, DMTA)
- Determinación de parámetros de transporte a los gases. Correlación entre permeabilidad, selectividad, sorción y naturaleza de la membrana híbrida
- Estudios mediante NMR de sólidos (PFG-NMR) de la influencia de la carga en la sorción, difusión y selectividad de los nanocompuestos poliméricos obtenidos.

## Referencias:

- Koros, W.J.; Mahajan, R. *J. Membr. Sci.*, **175**, 181 (2000)
- Cong, H.; Radosz, M.; Towler, B.F.; Shen, Y. *Sep. Purif. Technol.*, **55**, 281 (2007)
- Robeson, L.M. *J. Membr. Sci.*, **62**, 165 (1991) y *J. Membr. Sci.*, **320**, 390-400 (2008)
- Ferey, G. *Chem. Soc. Rev.*, **37**, 191 (2008)
- Kitagawa, S.; Matsuda, R. *Coord. Chem. Rev.*, **251**, 2490 (2007)



6. Kitagawa, S.; Kitaura, R.; Noro, S. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **43**, 2334 (2004)
7. Eddaoudi, M.; Moler, D.B.; Li, H.; Chen, B.; Reineke, T.M.; O'Keeffe, M.; Yaghi, O.M. *Acc. Chem. Res.*, **34**, 319 (2001)
8. Fang, Q.-R.; Makal, T.A.; Young, M.D.; Zhou, H.-C. "Recent Advances in the Study of Mesoporous metal-Organic Frameworks". *Comments on Inorganic Chemistry*, **31**, 165-195 (2010)
9. Janiak, Ch.; Vieth, J.K. *New J. Chem.*, **34**, 2337-2684 (2010)
10. Li, Y.; Liang, F. et al. *J. Membr. Sci.*, **354**, 48-54(2010)
11. Zhou, W.; Wu, H.; Udovic, T.J.; Rush, J.J.; Yildirim, T. *J. Phys. Chem. A*, **112**, 12602 (2008)
12. Millward, A.R.; Yaghi, O.M. *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 17998 (2005)
13. Phan, A.; Doonan, Ch.J.; Uribe-Romo, F.J.; Knobler, C.B.; O'Keeffe, M.; Yaghi, O.M. *Acc. Chem. Res.*, **43**, 58-67 (2010)
14. Seki, K., *Chem. Commun.*, 1496, (2001)
15. Kitagawa, S.; Norob, S.I.; Nakamura, T. *Chem. Commun.*, 701 (2006)
16. Omary, M.A.; Yang, C. *Patente* nº WO2009035664-A1 Universidad North Texas. 2009
17. Stock, N.; Biswas, S. *Chem. Rev.*, **112**, 933-969 (2012)
18. Thomas, K.M. *Dalton Trans.*, 1487 (2009)
19. Yaghi, O.M. et al. *Science*, **300**, 1127 (2003)
20. [http://www1.eere.energy.gov/hydrogenandfuelcells/storage/nation\\_proj.html](http://www1.eere.energy.gov/hydrogenandfuelcells/storage/nation_proj.html)
21. Perez, E.V.; Balkus, K.-J.; Ferraris, J.P.; Musselman, I.H. *J. Membr. Sci.*, **328**, 165 (2009)
22. Ordoñez, M.J.C.; Balkus, K.-J.; Ferraris, J.P.; Musselman, I.H. *J. Membr. Sci.*, **361**, 28-37 (2010)
23. M.P.Cuadrón. "Estudio de las propiedades barrera en membranas poliméricas híbridadas nanoestructuradas". Trabajo fin de Máster. CSIC.2014.
24. I. Erucar, G. Yolmaz y S. Keshin. "Recent Advances in Metal-Organic Frameworks-Based Mixed Matrix Membranes". *Chem. Asian J. John Wiley and Sons*. 8.169-1704. 2013.
25. Harold B, T. Jeazet y C. Janiak. "Metali-Organic Frameworks in Mixed-Matrix Membranes". *Encyclopedia of Inorganic Chemistry*. Wiley online library. 2014.
26. (a) Cmarik, G.E.; Kim, M.; Cohen, S.M. y Walton, K.S. "Tuning the adsorption properties of UiO- 66 via ligand functionalization". *Langmuir*. **28**. 15606-15613. **2012**. (b) Zlotea, C. et al. "Effect of NH<sub>2</sub> and CF<sub>3</sub> functionalization on the hydrogen sorption properties of MOFs". *Dalton Trans*, **40**. 4879-4881. **2011**
27. Callaghan, P.T. In *Principles of Nuclear Magnetic Resonance Microscopy*; Oxford University Press: New York, 1991; Chapter 6
28. Diaz, K.; Garrido, L.; López-González, M.; del Castillo, L.F.; Riande, E. *Macromolecules*, **43**, 316-325 (2010)
29. Díaz, K.; López-González, M.; del Castillo, L.F.; Riande, E. *J. Membr. Sci.*, **383**, 206-213 (2011)

### Perfil esperado del candidato:

Estudiante de Doctorado (PhD student): Grado en cualquier área de Química

Investigador Postdoctoral (PhD): Químico o Ingeniero Químico. Preferentemente con experiencia en síntesis/caracterización de polímeros y catalizadores.



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 EMHE - 2016

Estaría interesado en recibir: PhD  Doctores  Ambos

**Título de la tesis doctoral o proyecto postdoctoral:** Caracterización de extractos polifenólicos de *Vitis vinifera* y de su actividad sobre el crecimiento de bacterias Gram-positivas susceptibles y resistentes a los antibióticos.

**Palabras clave:** *Vitis vinifera*, polifenoles, actividad antimicrobiana, resistencia bacteriana,

**Instituto /Centro CSIC:** ICVV: Instituto de Ciencias de la Vid y del Vino

**Departamento:** Enología

**Supervisor del doctorando/Doctor:** Fernanda Ruiz-Larrea

**Correo electrónico de contacto:** fernanda.ruiz@unirioja.es

**Página Web del Laboratorio:** <http://www.icvv.es/index.php?menu=areas&submenu=biotecnologia>

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

Las principales líneas de investigación del grupo son las siguientes:

- La aplicación al campo de la Enología de la biotecnología microbiana.
- El estudio de la actividad antimicrobiana de diversos productos naturales frente a los microorganismos.
- La caracterización de bacterias autóctonas de interés biotecnológico en fermentaciones y la conservación de la biodiversidad microbiana.
- Métodos eficaces de la Biotecnología para el control microbiológico.

Los laboratorios se encuentran totalmente equipados para el trabajo en Microbiología, en Bioquímica y Biología Molecular, y dispone de equipamientos tales como campanas de flujo laminar, sistemas de electroforesis, termocicladores, PCR cuantitativa, sistema de microscopía de fluorescencia, electroforesis de campos pulsados, captación y tratamiento de imágenes, centrifugas, baños y cámaras de cultivo, hornos de esterilización, autoclaves, congeladores, equipamiento para la liofilización, sistemas de h.p.l.c., cámara fría, equipos informáticos, entre otros equipamientos básicos de laboratorio.

La experiencia del grupo de investigación en programas de intercambio y de fomento de la movilidad de doctorandos y jóvenes doctores es muy extensa y desde 2003 viene acogiendo a jóvenes



investigadores de Latinoamérica y ha creado vínculos estables de colaboración con Centros de investigación, como CONICET (Argentina) y Universidades latinoamericanas, entre las que se incluyen entre otras UNESP (Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Brasil) y BUAP (Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, México).

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

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

Este proyecto se encuadra en la línea de "Salud y su relación con el Ambiente".

El uso generalizado de los antibióticos ha provocado la aparición de microorganismos multi-resistentes a su acción. Desde 1993 el grupo de investigación viene estudiando la resistencia a los antibióticos y a otros agentes antimicrobianos de microorganismos patógenos contaminantes de alimentos, bacterias Gram -positivas y -negativas aisladas de alimentos cárnicos, de la microbiota natural del intestino de humanos y de animales de granja utilizados para el consumo humano (1, 2). La ecología de la diseminación de los mecanismos de resistencia a los antibióticos es compleja y estudios previos han evidenciado que la diseminación de estos mecanismos también se produce a través de la cadena alimentaria y de ecosistemas tales como las granjas de animales, los mataderos y los lugares de manipulación de los alimentos (3, 4).

Por otro lado, los compuestos fenólicos que se encuentran en la uva ("Vitis vinifera") son responsables de características sensoriales del zumo de la uva y del vino, tales como el color y la astringencia, y a su vez poseen actividades biológicas que han sido objeto de estudios principalmente orientados hacia su capacidad antioxidante y biodisponibilidad. Sin embargo, son escasos los estudios sobre la acción de estos compuestos sobre el crecimiento bacteriano (5). La finalidad de este proyecto es encontrar y estudiar actividades de compuestos polifenólicos de extractos naturales de "Vitis vinifera" sobre el crecimiento bacteriano de una colección de bacterias relacionadas con la cadena alimentaria, sensibles y resistentes a los antibióticos. El objetivo final del proyecto es abrir las investigaciones hacia subsiguientes aplicaciones tecnológicas en el sector clínico, alimentario o cosmético de los extractos polifenólicos, y a su vez el aprovechamiento y revalorización de residuos y subproductos de la industria enológica. Este objetivo se dirige hacia el tema de Salud y su relación con el Ambiente, siendo la estrategia multidisciplinar puesto que implica una lucha contra las enfermedades infecciosas, un estudio ecológico de la diseminación de la resistencia bacteriana, y una recuperación y revalorización de subproductos agroalimentarios empleando para ello herramientas de la microbiología, de la biología molecular y de la bioquímica aplicada a productos naturales de origen vegetal.

Los objetivos concretos propuestos son:

- Recoger aislados de enterococos (*Enterococcus faecalis*, *E. faecium*, *E. gallinarum*, *E. hirae*, *E. durans*, *E. avium*) y *Staphylococcus aureus* de origen humano, de alimentos y de origen animal que sean resistentes a los antibióticos vancomicina (VRE) y meticilina (MRSA), así como bacterias que puedan ser de interés en la industria alimentaria.
- Realizar la caracterización molecular de los mecanismos de resistencia implicados en los aislados recogidos.



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

- Obtener extractos polifenólicos de "Vitis vinifera" de subproductos de bodegas.
- Hallar el contenido total y la composición polifenólica de los extractos obtenidos.
- Estudiar la actividad antimicrobiana de las muestras frente a las cepas de bacterias Gram-positivas sensibles y resistentes a los antibióticos previamente recogidas.
- Estudiar la actividad de los extractos polifenólicos en combinación con los antibióticos y los mecanismos moleculares implicados en aquellos casos de interés.

Las posibles aplicaciones de los resultados estarán en el campo de la clínica, de la conservación de alimentos, de la industria de piensos para animales y piscifactorías, y de productos para uso cosmético o tratamiento de la piel. Actividades que fueran sinérgicas con el tratamiento antibiótico o directamente bactericidas de cepas resistentes, tendrían importantes aplicaciones terapéuticas, cosméticas y en la profilaxis en granjas de animales y animales de compañía.

#### **Referencias:**

1. Sáenz Y, Zarazaga M, Briñas L, Lantero M, Ruiz-Larrea F, Torres C. 2001. Antibiotic resistance in *Escherichia coli* isolates obtained from animals, foods and humans in Spain. *Int J Antimicrob Agents*. 18(4):353-8.
2. Briñas, L., M. Zarazaga, Y. Sáenz, F. Ruiz-Larrea, and Torres C. 2002.  $\beta$ -lactamases in ampicillin resistant *Escherichia coli* isolates from foods, humans and healthy animals. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 46: 3156-3163.
3. López M, Sáenz Y, Alvarez-Martínez MJ, Marco F, Robredo B, Rojo-Bezares B, Ruiz-Larrea F, Zarazaga M, Torres C. 2010. Tn1546 structures and multilocus sequence typing of vanA-containing enterococci of animal, human and food origin. *J Antimicrob Chemother*. 65(8):1570-1575.
4. López M, Tenorio C, Del Campo R, Zarazaga M, Torres C. 2011. Characterization of the mechanisms of fluoroquinolone resistance in vancomycin-resistant enterococci of different origins. *J Chemother*. 23(2):87-91
5. Daglia M. 2012. Polyphenols as antimicrobial agents. *Curr Opin Biotechnol*. 23(2):174-81

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

Licenciado o Doctor en alguna de las siguientes titulaciones: Química, Bioquímica, Biología, Farmacia, o equivalentes. Que disponga de una ayuda del Programa EMHE - 2016 y que a su vez incluya el correspondiente "bench-fee".

**Contacto:** Fernanda Ruiz-Larrea , fernanda.ruiz@unirioja.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 EMHE - 2016

Estaría interesado en recibir: PhD  Doctores  Ambos

**Título de la tesis doctoral o proyecto postdoctoral:** Utilización de leguminosas en fitorremediación de suelos contaminados por metales pesados

**Palabras clave:** Leguminosas, metales pesados, salinidad, fitorremediación

**Instituto /Centro CSIC:** Instituto de Ciencias Agrarias

**Departamento:** Suelo, Planta y Calidad Ambiental

**Supervisor del doctorando/Doctor:** José Javier Pueyo

**Correo electrónico de contacto:** [jj.pueyo@csic.es](mailto:jj.pueyo@csic.es)

**Página Web del Laboratorio:**

<http://www.ica.csic.es/index.php/investigacion/departamento-de-proteccion-vegetal/interacciones-beneficiosas-planta-microorganismo>

<http://www.ica.csic.es/index.php/personal/72-pueyo-dabad-jose-javier>

La página puede cambiar próximamente. De ser así, buscar el grupo Interacciones Beneficiosas Planta-Microorganismo en el Departamento de Suelo, Planta y Calidad Ambiental en la web del Instituto de Ciencias Agrarias [www.ica.csic.es](http://www.ica.csic.es)

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

El grupo Interacciones Beneficiosas Planta-Microorganismo trabaja en el estudio de los mecanismos implicados en la fijación biológica de nitrógeno y su relación con la respuesta y tolerancia a estreses abióticos. Ello incluye la identificación de recursos fitogenéticos y de microorganismos beneficiosos con elevada tolerancia a dichos estreses, la obtención mediante aproximaciones biotecnológicas de leguminosas y microorganismos con tolerancia mejorada a salinidad y metales pesados y la utilización de leguminosas en la fitorremediación de suelos contaminados y en agricultura sostenible.

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

La progresiva salinización de los suelos agrícolas, combinada con problemas de contaminación por metales pesados, ocasionada entre otras causas por el uso excesivo de agroquímicos, puede aumentar la biodisponibilidad de los metales, afectando al rendimiento de los cultivos y constituyendo además un



riesgo agroalimentario. Ello hace necesario ampliar el conocimiento de las interacciones entre el estrés salino y el estrés por metales pesados y encontrar variedades de cultivos que presenten una baja acumulación de los metales en los órganos susceptibles de ser empleados en la alimentación humana o animal. Las leguminosas, debido a su capacidad de fijar nitrógeno atmosférico, reducen la necesidad de fertilización nitrogenada y tienen especial importancia en el contexto de una agricultura sostenible, con el valor añadido de sus proteínas de alta calidad. Se propone estudiar el efecto de la sal sobre la tolerancia y la acumulación de metales pesados en variedades de alfalfa y altramuza y el análisis de diferentes parámetros fisiológicos para identificar indicadores de tolerancia. El uso de inoculantes bacterianos puede facilitar el establecimiento y desarrollo de las leguminosas por lo que se utilizarán cepas de rizobios de nuestra colección tolerantes a estreses, para evaluar su efecto sobre la tolerancia y la acumulación de metales por las plantas. Asimismo, se estudiará el efecto de la sal sobre la tolerancia a metales en plantas noduladas, lo que permitirá la selección de pares leguminosa-rizobio con potencial uso en suelos salinos contaminados. Para validar los resultados, estos pares se ensayarán en suelos contaminados en condiciones confinadas. Un mejor conocimiento de los mecanismos de respuesta y tolerancia de las leguminosas y de su simbiosis al estrés por metales, salinidad o ambos estreses combinados, puede también facilitar la selección de leguminosas más tolerantes para ser cultivadas en suelos marginales y utilizadas en la fitorremediación de suelos contaminados. Por ello se propone estudiar los perfiles de expresión de genes potencialmente implicados en la tolerancia mediante transcriptómica y qPCR. Además, se propone el análisis de plantas transgénicas de *Medicago truncatula* con elevada acumulación de osmolitos y la obtención de plantas compuestas de *M. truncatula* (raíz transgénica pero no parte aérea) con niveles alterados de expresión génica en determinados genes de interés. Esto permitirá conocer más en profundidad la regulación de la respuesta, ayudando a esclarecer los mecanismos implicados y a establecer bases para la selección de nuevas variedades tolerantes y utilizables en fitorremediación.

### Referencias:

- Coba de la Peña T, C.B. Cárcamo, L. Almonacid, A. Zaballos, M.M. Lucas, D. Balomenos and J.J. Pueyo. 2008. A salt stress-responsive cytokinin receptor homologue isolated from *Medicago sativa* nodules. *Planta* 227: 769-79.
- Coba de la Peña T, F.J. Redondo, E. Manrique, M.M. Lucas and J.J. Pueyo. 2010. Nitrogen fixation persists under conditions of salt stress in transgenic *Medicago truncatula* plants expressing a cyanobacterial flavodoxin. *Plant Biotechnology Journal* 8: 954-965.
- Coba de la Peña T, Pueyo JJ. 2012. Legumes in the reclamation of marginal soils: from cultivar and inoculant selection to transgenic approaches. *Agronomy for Sustainable Development* 32: 65-91.
- Fernández-Pascual M, J.J. Pueyo, M.R. de Felipe, M.P. Golvano, and M.M. Lucas. 2007. Singular features of the *Bradyrhizobium-Lupinus* symbiosis. *Dynamic Soil, Dynamic Plant* 1: 1-16.
- García de la Torre VS, Coba de la Peña T, Lucas MM, Pueyo JJ. 2013. Rapid screening of *Medicago truncatula* germplasm for mercury tolerance at the seedling stage. *Environmental and Experimental Botany* 91: 90-96.
- Nonnoi F, A. Chinnaswamy, V.S. García de la Torre, T. Coba de la Peña, M.M. Lucas and J.J. Pueyo. 2012. Metal tolerance of rhizobial strains isolated from nodules of herbaceous legumes (*Medicago* spp. and *Trifolium* spp.) growing in mercury-contaminated soils. *Applied Soil Ecology* 61: 49-59.
- Redondo FJ, Coba de la Peña T, Lucas MM, Pueyo JJ. 2012. Alfalfa nodules elicited by a flavodoxin-overexpressing *Ensifer meliloti* strain display nitrogen-fixing activity with enhanced tolerance to salt stress. *Planta* 236: 1687-1700.



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

Redondo FJ, T. Coba de la Peña, C.N. Morcillo, M.M. Lucas and J.J. Pueyo. 2009. Overexpression of flavodoxin in bacteroids induces changes in antioxidant metabolism leading to delayed senescence and starch accumulation in alfalfa root nodules. *Plant Physiology* 149: 1166-1178.

Quiñones et al. 2013. *Lupinus albus* plants acquire mercury tolerance when inoculated with an Hg-resistant *Bradyrhizobium* strain. *Plant Physiol. Biochem.* 73:168

Shvaleva A, T. Coba de la Peña, A. Rincón, C.N. Morcillo, V.S. García de la Torre, M.M. Lucas and J.J. Pueyo. 2010. Flavodoxin overexpression reduces cadmium-induced damage in alfalfa root nodules. *Plant and Soil* 326: 109-121.

Verdoy D, T. Coba de la Peña, F.J. Redondo, M.M. Lucas and J.J. Pueyo. 2006. Transgenic *Medicago truncatula* plants that accumulate proline display nitrogen-fixing activity with enhanced tolerance to osmotic stress. *Plant, Cell and Environment* 29: 1913-1923.

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

Licenciado o Doctor en Biología, Biotecnología, Ciencias Ambientales o disciplinas afines con interés en temas de contaminación ambiental y agricultura sostenible.

#### **Contacto:**

Dr. José Javier Pueyo  
Instituto de Ciencias Agrarias, CSIC  
Calle Serrano 115-bis  
28006 Madrid

E-mail: [jj.pueyo@csic.es](mailto:jj.pueyo@csic.es)  
Teléfono: (+34) 917452500 Ext. 950102  
Móvil: (+34) 696474599



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 EMHE - 2016

Estaría interesado en recibir: PhD  Doctores  Ambos

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

*Regulación de la Función Ciliar por Fosfoinosítidos*

**Palabras clave:** *Cilios, Fosfoinosítidos, Zona de transición, Señalización ciliar, Hedgehog signaling*

**Instituto /Centro CSIC:** *Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols (IIBM-CSIC/UAM)*

**Departamento:** *Departamento de Modelos Experimentales de Enfermedades Humanas*

**Supervisor del doctorando/Doctor:** *Francesc Garcia Gonzalo*

**Correo electrónico de contacto:** *fgarcia@iib.uam.es*

**Página Web del Laboratorio:** *<https://www.iib.uam.es/portal/en/investigacion/grupos>*

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

Los cilios son protrusiones de la membrana plasmática generadas por nueve pares de microtúbulos que emergen de un centriolo especializado llamado cuerpo basal. Conservados desde eucariotas unicelulares hasta humanos, los cilios funcionan como motores y/o sensores. Los cilios sensoriales (a menudo llamados cilios primarios) se especializan en la detección y transducción de señales, que pueden ser ópticas, mecánicas o químicas (p.ej. fotones captados por cilios fotoreceptores retinianos, el flujo sanguíneo monitorizado por cilios endoteliales, o compuestos volátiles detectados por cilios olfativos).

Las disfunciones ciliares causan ciliopatías, enfermedades que pueden afectar a uno (p.ej. retinitis pigmentosa, poliquistosis renal) o varios órganos (p.ej. síndromes de Meckel, Joubert y Bardet-Biedl). Muchas de las malformaciones congénitas observadas en ciliopatías se deben a defectos en la vía de Hedgehog (Hh), una vía de señalización ciliar esencial para el desarrollo embrionario. En adultos, la vía de Hh controla la función de células madre y su activación anómala provoca cáncer.

En nuestro laboratorio estudiamos las bases moleculares de la señalización ciliar, con énfasis en la vía de Hh. Nuestro trabajo se centra alrededor de dos cuestiones: (1) Papel de los fosfoinosítidos en la señalización ciliar. Hemos demostrado que la membrana ciliar es rica en PI(4)P y pobre en PI(4,5)P<sub>2</sub>, y que esta composición es necesaria para que los cilios respondan óptimamente al ligando Hh. También



hemos mostrado que el enzima ciliar Inpp5e, mutado en ciliopatías, es el responsable de mantener dicha composición. Ahora estamos profundizando en los mecanismos por los que estos fosfoinosítidos regulan la vía de Hh y posiblemente otras vías de señalización ciliar (García-Gonzalo et al. 2015 Dev. Cell). (2) Papel de la zona de transición en la señalización ciliar. La zona de transición (TZ) es la región en la base del cilio que separa a éste del resto de la célula. Hemos descrito un complejo de proteínas en la TZ cuya disrupción causa ciliopatías e interfiere con la localización de múltiples proteínas de la membrana ciliar, incluyendo Inpp5e, Policistina-2 (cuyas mutaciones causan poliquistosis renal) y Smoothened (cuya acumulación en el cilio es esencial para la vía de Hh). Ahora queremos averiguar cómo las proteínas de la TZ permiten la acumulación ciliar de estas proteínas señalizadoras (García-Gonzalo et al. 2011 Nat. Genet.).

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

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

El estudiante predoctoral o doctor podrá incorporarse a uno de los tres proyectos que se resumen a continuación:

1. **Identificación de nuevos efectores de fosfoinosítidos ciliares.** Combinaremos resinas de agarosa conjugadas a fosfoinosítidos (*PIP beads*, Echelon) con extractos proteicos derivados de cilios purificados. Las resinas nos permitirán separar de los extractos aquellas proteínas ciliares que unan fosfoinosítidos específicos. Identificaremos esas proteínas por espectrometría de masas y efectuaremos análisis bioinformáticos y de la literatura para seleccionar las más interesantes para estudios ulteriores. La función de estas últimas será estudiada por RNAi y microscopía de fluorescencia (para ver su localización subcelular y el efecto de su depleción en los cilios), mientras que su unión a fosfoinosítidos será analizada en detalle purificando las proteínas e incubándolas con *PIP strips* (Echelon).
2. **Análisis de funcional de los fosfoinosítidos ciliares.** Crearemos líneas celulares estables que expresen proteínas de fusión con tres componentes: (i) una proteína de la membrana ciliar, (ii) una proteína fluorescente y (iii) un enzima conversor de fosfoinosítidos. La primera dirigirá la proteína de fusión al cilio, en cuya membrana el enzima alterará los niveles de fosfoinosítidos. Tras usar la proteína fluorescente para comprobar que las proteínas de fusión se expresan correctamente, usaremos sondas fluorescentes de fosfoinosítidos para comprobar que las proteínas de fusión tienen los efectos esperados. Tras ese control de calidad procederemos a estudiar si la estructura, composición o función ciliares son afectadas por dichas manipulaciones en los niveles ciliares de fosfoinosítidos.
3. **Análisis del papel de los fosfoinosítidos ciliares en el tráfico de GPCRs.** Hemos descubierto que un receptor acoplado a proteína G (GPCR) ciliar, Gpr161, se une a un efector ciliar de fosfoinosítidos, Tulp3. Estudiaremos esta interacción más a fondo para adquirir pistas sobre cómo



los complejos de transporte ciliar, de los que Tulp3 forma parte, transportan receptores transmembrana, como Gpr161, al interior del cilio. Estudiaremos si los fosfoinosítidos afectan a la coimmunoprecipitación entre Tulp3 y Gpr161. Asimismo, usaremos FRET para ver si la interacción Tulp3-Gpr161 es distinta en regiones del cilio con distinta composición fosfoinositídica. En las líneas estables del apartado anterior, miraremos también las velocidades de entrada y salida ciliar de Tulp3 y Gpr161 en experimentos de fotoconversión.

## Referencias:

- Garcia-Gonzalo FR and Reiter JF (2016) *Open sesame: how transition fibers and the transition zone control ciliary composition. Cold Spring Harb Perspect Biol in press.*
- Li C, Jensen VL, Park K, Kennedy J, Garcia-Gonzalo FR, Romani M, De Mori R, Bruel AL, Gaillard D, Doray B, Lopez E, Rivière JB, Faivre L, Thauvin-Robinet C, Reiter JF, Blacque OE, Valente EM and Leroux MR (2016) *MKS5 and CEP290 dependent assembly pathway of the ciliary transition zone. PLoS Biology* 14:e1002416.
- Yee LE, Garcia-Gonzalo FR (Co-First Author), Bowie RV, Li C, Kennedy J, Ashrafi K, Blacque OE, Leroux MR and Reiter JF (2015) *Conserved genetic interactions between ciliopathy complexes cooperatively support ciliogenesis. PLoS Genetics* 11:e1005627.
- Garcia-Gonzalo FR, Phua SC, Roberson EC, Garcia III G, Abedin M, Schurmans S, Inoue T and Reiter JF (2015) *Phosphoinositides regulate ciliary protein trafficking to modulate Hedgehog signaling. Developmental Cell* 34:400-409.
- Roberson EC, Dowdle WE, Ozanturk A, Garcia-Gonzalo FR, Li C, Halbritter J, Elkhartoufi N, Porath JD, Cope H, Ashley-Koch A, Gregory S, Thomas S, Sayer JA, Saunier S, Otto EA, Katsanis N, Davis EE, Attié-Bitach T, Hildebrandt F, Leroux MR and Reiter JF (2015) *TMEM231, mutated in orofacioidigital and Meckel syndromes, organizes the ciliary transition zone. Journal of Cell Biology* 209:129-142.
- Garcia-Gonzalo FR and Reiter JF (2012) *Scoring a backstage pass: mechanisms of ciliogenesis and ciliary access. Journal of Cell Biology* 197:697-709.
- Garcia-Gonzalo FR, Corbit KC, Sirerol-Piquer MS, Ramaswami G, Otto EA, Noriega TR, Seol AD, Bennett CL, Robinson JF, Josifova DJ, García-Verdugo JM, Katsanis N, Hildebrandt F and Reiter JF (2011) *A Transition Zone Complex Regulates Mammalian Ciliogenesis and Ciliary Membrane Composition. Nature Genetics*. 43: 776-784.
- Sang L, Miller JJ, Corbit KC, Giles R, Brauer M, Otto EA, Baye LM, Wen X, Scales SJ, Kwong M, Huntzicker EG, Sfakianos MK, Sandoval W, Bazan JF, Kulkarni P, Garcia-Gonzalo FR, Seol AD, O'Toole JF, Held S, Reuther HM, Lane WS, Rafiq MA, Noor A, Ansar M, Rama Devi AR, Sheffield VC, Slusarski DC, Vincent JB, Doherty DA, Hildebrandt F, Reiter JF and Jackson PK (2011) *Mapping*



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

*the NPHP-JBTS-MKS Protein Network Reveals Ciliopathy Disease Genes and Pathways. Cell 145:513-528.*

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

Se busca un graduado o doctor en el área de la biomedicina, a poder ser con experiencia previa en laboratorio. El candidato ideal es una persona altamente motivada, muy trabajadora, cuidadosa a la hora de diseñar y realizar sus experimentos y bien organizada a la hora de documentarlos. Se valora también la capacidad de trabajar en equipo y de comunicarse fluidamente en inglés además de en castellano.

### **Contacto:**

Dr. Francesc R. Garcia-Gonzalo ([francesc.garcia@uam.es](mailto:francesc.garcia@uam.es))

Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols CSIC-UAM  
Departamento de Bioquímica (Laboratorio C-11)  
Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid  
C/ Arzobispo Morcillo, 4  
28029 Madrid, SPAIN



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 EMHE - 2016

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

**Título de la tesis doctoral o proyecto postdoctoral:** Estudio del efecto de la hipoxia en la proliferación de las células endoteliales y su integración en la inducción de angiogénesis

**Palabras clave:** angiogénesis, hipoxia, cáncer

**Instituto /Centro CSIC:** Instituto de Investigaciones Biomédicas CSIC-UAM

**Departamento:** Biología del cáncer

**Supervisor del doctorando/Doctor:** Benilde Jiménez Cuenca

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

**Página Web del Laboratorio:** <https://www.iib.uam.es>

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

La angiogénesis es uno de los mecanismos fundamentales implicados en la remodelación y expansión de redes vasculares durante el desarrollo del sistema vascular; así como en determinadas situaciones fisiológicas en el adulto y en el contexto de diversas patologías entre las que destaca el cáncer. La angiogénesis está controlada por el balance de dos tipos de factores: factores pro-angiogénicos (inductores) y factores anti-angiogénicos (inhibidores). El trabajo previo de nuestro grupo se ha centrado en el estudio del mecanismo de acción de los inhibidores endógenos de angiogénesis trombospondina-1 (TSP-1) y factor derivado del epitelio pigmentario (PEDF) y sus implicaciones en el contexto de la progresión maligna de diferentes tipos de neoplasias. Recientemente hemos iniciado una línea de investigación relacionada con el estudio de los mecanismos de control de la angiogénesis por hipoxia. La hipoxia es un potente inductor de la angiogénesis fisiológica y patológica, pero los mecanismos implicados no están completamente dilucidados en la actualidad. Mediante el análisis de experimentos de secuenciación masiva de RNA en células HUVEC hemos puesto de manifiesto que la hipoxia reprime en las células endoteliales numerosos genes de las categorías funcionales relacionadas con replicación de DNA y ciclo celular. Actualmente estamos validando funcionalmente esta observación en diversos modelos de angiogénesis *in vitro* y estudiando el mecanismo implicado en la parada de ciclo



impuesta por la hipoxia en las células endoteliales. Adicionalmente, estamos interesados en determinar si esta parada proliferativa es necesaria y cómo se integra en el contexto de la inducción de angiogénesis por hipoxia.

**Descripción del Proyecto propuesto:**

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

El objetivo del proyecto será estudiar el papel de la hipoxia en la regulación de la respuesta proliferativa de las células endoteliales durante la formación de nuevas estructuras vasculares por el mecanismo de angiogénesis. Para abordar este estudio se utilizarán diversos modelos de angiogénesis:

- 1.1. Cultivos primarios de células endoteliales humanas (células endoteliales humanas de la vena del cordón umbilical HUVEC y células endoteliales humanas microvasculares HMVEC)
- 1.2. Ensayos de formación de túbulos de células endoteliales en dos dimensiones sobre matrigel
- 1.3. Ensayos de angiogénesis en tres dimensiones basados en la diferenciación de cuerpos embrionarios (*embryoid bodies*) generados a partir de células madre de ratón (ES).

El análisis de la respuesta proliferativa en condiciones de normoxia e hipoxia implicará el uso de citometría de flujo (análisis de ciclo celular con ioduro de propidio e incorporación del análogo de timidina EdU) y microscopía confocal (EdU) en los diversos modelos de angiogénesis indicados.

Resultados previos del laboratorio mediante un análisis transcriptómico en HUVEC nos han permitido poner de manifiesto que la hipoxia impone un programa de expresión génica anti-proliferativo en las células endoteliales. Se estudiará la implicación de los factores inducibles por hipoxia (HIF) en el establecimiento de este programa anti-proliferativo en las células endoteliales. Con este fin se emplearán estrategias de interferencia basadas en el uso de shRNAs transducidos con lentivirus, así como células troncales de ratón (mouse stem cells) *knockout* para HIF1 $\alpha$  o HIF2 $\alpha$ . Adicionalmente, mediante el uso de herramientas computacionales se identificarán otros factores de transcripción implicados en el establecimiento de la parada proliferativa de las células endoteliales en condiciones de hipoxia.

**Referencias:**

- Hubbi, M.E. and G.L.Semenza (2015). Regulation of cell proliferation by hipoxia-inducible factors. *Am J Physiol Cell Physiol* 309 (12): C775-782.
- Laura Gómez-Maldonado, María Tiana, Olga Roche, Alfonso Prado-Cabrero, Lasse Jensen, Asunción Fernandez-Barral, Irene Guijarro-Muñoz, Elena Favaro, Gema Moreno-Bueno, Laura Sanz, Julian Aragonés, Adrian Harris, Olga Volpert, Benilde Jiménez and Luis del Peso. EFNA3 long non-coding RNAs induced by hypoxia promote metastatic dissemination. *Oncogene* 34(20):2609-20 (2015).



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

**Perfil esperado del candidato:** Graduados o doctores en Bioquímica, Biología, Farmacia o similar con amplia formación en Bioquímica y Biología Molecular y Celular.

**Contacto:**

Benilde Jiménez Cuenca  
Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols CSIC-UAM  
Arturo Duperier 4  
28029 Madrid  
España  
Teléfono 34-91-5854484  
bjimenez@iib.uam.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 EMHE - 2016

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

**Título de la tesis doctoral o proyecto postdoctoral:** Identificación de las alteraciones en la generación de células dendríticas en pacientes con síndromes mielodisplásicos

**Palabras clave:** Hematopoiesis, células dendríticas, síndromes mielodisplásicos

**Instituto /Centro CSIC:** Instituto de Investigaciones Biológicas "Alberto Sols"

**Departamento:** Metabolismo y señalización celular

**Supervisor del doctorando/Doctor:** Susana Alemany

**Correo electrónico de contacto:** salemany@iib.uam.es

**Página Web del Laboratorio:** IIBM

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

El objetivo de nuestro laboratorio es el estudio de la generación y respuesta de células del sistema inmune a señales tanto externas como internas. Durante años mediante la utilización como herramienta de ratones KO para la proteína, MAP3K8, hemos estudiado su implicación en procesos inflamatorios nociceptivos, en respuesta a daño celular, en aterogenesis, respuesta a estrés. También hemos estudiado a nivel molecular los mecanismos por los cuales MAP3K8 tiene la capacidad de modular la respuesta inmune-inflamatoria.

En este último año hemos estudiado en ratones WT y MAP3K8 KO la hematopoiesis de células mieloides (mielopoyesis) en respuesta a patógenos. Además hemos comenzado a estudiar la hematopoiesis en células dendríticas, un tipo de células mieloides en pacientes con síndrome mielodisplásico (SD), que muestran una hematopoyesis aberrante debido a anomalías genéticas.

### Descripción del Proyecto propuesto:

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

Pacientes con SD muestran una hematopoyesis aberrante debido a anomalías genéticas. Hay una incidencia de 5/100.000 por año y se suele detectar en pacientes de edad avanzada, siendo los casos familiares raros. Los SD son trastornos clonales heterogéneos en el genoma de células madre hematopoyéticas que se manifiestan fenotípicamente en células con estadios de diferenciación más



avanzados. Así en algún punto de la diferenciación hematopoyética aparecen blastos (CD34+) aberrantes que pueden exhibir diferentes fenotipos/genotipos (1). En clínica se utiliza se Índice Internacional de Pronóstico (Internacional Prognostic Scoring System, IPSS) para la clasificación de la tasa de riesgo y evaluar la probabilidad de transformación a leucemia mieloide aguda. El IPSS tiene en cuenta varios factores -la proporción de CD34+ blastos en sangre y en médula ósea del paciente, su número de citopenias y su perfil de riesgo citogenético. Recientemente la edad del paciente, su estado funcional, la ferritina sérica y lactato deshidrogenasa ha sido también incluido como factores para evaluar el IPSS del cual 5 categorías (<http://www.mds-foundation.org/ipss-r-calculator/>) (revisado en (2)). Sin embargo, con esta clasificación, pacientes con diferentes anomalías genéticas que dan lugar a distintos tipos de blastos, son incluidos en la misma categoría. Actualmente se está realizando grandes esfuerzos para identificar nuevas herramientas que permitan hacer un diagnóstico más preciso de las mielodisplasias (3). Además nada se sabe de la generación de células dendríticas en los pacientes con los distintos grados distintos grado bajo, intermedio o de alto riesgo de SD.

Nosotros en colaboración con el Dpto del Departamento de Hematología del hospital Clínico San Carlos de Madrid (ya tenemos el CEIC aprobado) hemos comenzar a analizar mediante citometria de flujo muestras de sangre y de médula ósea de pacientes con SD, analizando los distintos tipos de células sanguíneas y enfocados especialmente en las células dendríticas. Habiendo obtenido resultados preliminares que en algún tipo de pacientes no se generan células dendríticas.

### Objetivos

Los pacientes con SD pueden tener distintas anomalías se diagnostican de un modo impreciso, que conducen a diferentes tipos de blastos CD34+, y se incluyen dentro del mismo grupo de riesgo. Nosotros proponemos estudiar las distintas poblaciones de células de linaje en sangre haciendo un estudio más exhaustivo de las distintas poblaciones de células dendríticas. En médula ósea se realizará identificación y caracterización de la población de blastos aberrantes, y de las células progenitoras de las distintas líneas de células hematopoyéticas por citometria de flujo, para poder realizar una correlación entre células progenitoras anómalas y/o blastos aberrantes con deficiencia en la generación de células dendríticas. Mediante ensayo de MLPA se determinará la aberración genética que conduce a la generación defectuosa de células dendríticas lo que proporcionará conocimiento acerca de la enfermedad a nivel molecular y será posible realizar un diagnóstico más preciso; con un uso potencial para el diseño de nuevas terapias. Además se propone la generación y diferenciación de las distintas células hematopoyéticas en presencia o no de distintos factores, drogas para determinar su influencia en la generación de células sanguíneas diferenciadas en pacientes con SD.

### **Referencias:**

1. Tefferi, A., and Vardiman, J. W. (2009) Myelodysplastic syndromes. N Engl J Med **361**, 1872-1885
2. Greenberg, P. L., Tuechler, H., Schanz, J., Sanz, G., Garcia-Manero, G., Sole, F., Bennett, J. M., Bowen, D., Fenaux, P., Dreyfus, F., Kantarjian, H., Kuendgen, A., Levis, A., Malcovati, L., Cazzola, M., Cermak, J., Fonatsch, C., Le Beau, M. M., Slovak, M. L., Krieger, O., Luebbert, M., Maciejewski, J., Magalhaes, S. M., Miyazaki, Y., Pfeilstocker, M., Sekeres, M., Sperr, W. R., Stauder, R., Tauro, S., Valent, P., Vallespi, T., van de Loosdrecht, A. A., Germing, U.,



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

and Haase, D. (2012) Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood* **120**, 2454-2465

3. Malcovati, L., Hellstrom-Lindberg, E., Bowen, D., Ades, L., Cermak, J., Del Canizo, C., Della Porta, M. G., Fenaux, P., Gattermann, N., Germing, U., Jansen, J. H., Mittelman, M., Mufti, G., Platzbecker, U., Sanz, G. F., Selleslag, D., Skov-Holm, M., Stauder, R., Symeonidis, A., van de Loosdrecht, A. A., de Witte, T., Cazzola, M., and European Leukemia, N. (2013) Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. *Blood* **122**, 2943-2964

**Perfil esperado del candidato:**

**Contacto:**



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 EMHE - 2016

Estaría interesado en recibir: PhD  Doctores  Ambos

**Título de la tesis doctoral o proyecto postdoctoral:** Tratamiento de la neurotoxicidad inducida por manganeso mediante péptidos que previenen el procesamiento por calpaína de sustratos críticos para la supervivencia neuronal

**Palabras clave:** Neurotoxicidad por manganeso, manganismo, activación de calpaína, supervivencia neuronal, NMDARs, BDNF/TrkB

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

**Departamento:** Fisiopatología Endocrina y del Sistema Nervioso

**Supervisor del doctorando/Doctor:** Margarita Díaz-Guerra González

**Correo electrónico de contacto:** mdiazguerra@iib.uam.es

**Página Web del Laboratorio:**

[https://www.iib.uam.es/portal/investigacion/grupos?p\\_p\\_id=APGIportlet\\_WAR\\_APIIBportlet\\_INSTANCE\\_2Veq&p\\_p\\_lifecycle=0&p\\_p\\_col\\_id=column-3&p\\_p\\_col\\_count=1&\\_APGIportlet\\_WAR\\_APIIBportlet\\_INSTANCE\\_2Veq\\_id=84&\\_APGIportlet\\_WAR\\_APIIBportlet\\_INSTANCE\\_2Veq\\_idJefe=272&\\_APGIportlet\\_WAR\\_APIIBportlet\\_INSTANCE\\_2Veq\\_action=detail&\\_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_col_id=column-3&p_p_col_count=1&_APGIportlet_WAR_APIIBportlet_INSTANCE_2Veq_id=84&_APGIportlet_WAR_APIIBportlet_INSTANCE_2Veq_idJefe=272&_APGIportlet_WAR_APIIBportlet_INSTANCE_2Veq_action=detail&_APGIportlet_WAR_APIIBportlet_INSTANCE_2Veq_menu=intro)

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

Nuestro grupo trabaja en el desarrollo de herramientas diagnósticas y de neuroprotección aplicables a todas aquellas patologías asociadas con la sobreactivación de los receptores del neurotransmisor excitatorio glutamato, la consecuente activación de la proteasa calpaína y la muerte neuronal por excitotoxicidad. Para alcanzar nuestros objetivos, en primer lugar es necesario caracterizar los mecanismos moleculares de la neurodegeneración inducida por los procesos de excitotoxicidad e identificar nuevas dianas de intervención terapéutica para desarrollar herramientas neuroprotectoras basadas en ellas.

Nos hemos centrado en estudiar cascadas de señalización que en condiciones fisiológicas promueven la supervivencia neuronal, como las reguladas por neurotransmisores y neurotrofinas, y el modo en que su función es alterada en condiciones patológicas. El glutamato, fundamentalmente a través de la activación de sus receptores de tipo NMDA (NMDARs), es un neurotransmisor crítico en los procesos de plasticidad sináptica, aprendizaje y memoria, y en la regulación de la supervivencia neuronal,



situaciones en las que también es importante la activación por el factor neurotrófico BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*) de su receptor de alta afinidad TrkB.

Nuestro trabajo ha contribuido a establecer que las vías de señalización mediadas por la activación de NMDARs y TrkB están también relacionadas en condiciones patológicas. Los NMDARs son moléculas duales que sufren mecanismos de autorregulación negativa tras su sobreactivación en procesos de excitotoxicidad inducidos *in vitro* o *in vivo*, como en la isquemia cerebral (Gascón et al., 2005; Gascón et al., 2008). Además, en estas situaciones patológicas también se pierde la función de los receptores TrkB (Vidaurre et al., 2012) y se reduce el soporte neurotrófico (Tejeda et al., 2016), de forma similar a lo que ocurre en otras patologías del SNC (algunas enfermedades neurodegenerativas, esquizofrenia, depresión o estrés).

La caracterización detallada de las aberraciones que afectan a estas vías de supervivencia ha permitido establecer la contribución de mecanismos de tipo transcripcional que, por ejemplo, en el caso de TrkB, dan lugar a un profundo desbalance entre la forma activa del receptor y una isoforma truncada del mismo (TrkB-T1) que actúa como dominante negativo (Vidaurre et al., 2012). Adicionalmente, la activación de la proteasa  $Ca^{2+}$ -dependiente calpaína tiene un papel central en la neurodegeneración tras la isquemia mediante el procesamiento de las subunidades GluN2A y GluN2B del NMDAR, TrkB (Vidaurre et al., 2012), y sus proteínas interaccionantes PSD-95 (Gascón et al., 2008) y Kidins220 (Lopez-Menéndez et al., 2009).

Una vez identificadas las posibles dianas de neuroprotección, nos planteamos si sería posible mantener activas las vías de supervivencia neuronal dependientes de la función de TrkB y los NMDARs incluso en situaciones de excitotoxicidad o isquemia. Como antecedente, mediante el uso de lentivirus neuroespecíficos desarrollados en el laboratorio (Gascón et al., 2008), habíamos demostrado que la recuperación del equilibrio TrkB/TrkB-T1 aumentaba la resistencia al daño excitotóxico inducido *in vitro*. Cara a su posible traslación clínica, apostamos por utilizar péptidos permeables a la membrana plasmática y la barrera hematoencefálica (CPPs, *cell permeable peptides*) como el elemento *carrier* con el que desarrollar moléculas neuroprotectoras basadas en las dianas anteriores.

Algunos de los péptidos desarrollados son capaces de impedir determinadas interacciones proteína-proteína, mientras que otros interfieren el procesamiento por calpaína de sustratos específicos. Así por ejemplo, apoyados en la identificación de una secuencia mayoritaria de procesamiento por calpaína en el extremo C-terminal de la proteína Kidins220, hemos generado el péptido Tat-K. Éste contiene 11 aa de la proteína Tat del VIH-1, responsables de sus propiedades como CPP y que confiere permeabilidad a moléculas unidas, y los aa 1668–1681 de Kidins220, que contienen el sitio de procesamiento mencionado con anterioridad (Gamir-Morralla et al., 2015). Tat-K reduce el procesamiento por calpaína de Kidins220 en cultivos primarios neuronales sometidos a excitotoxicidad y este resultado se corresponde con un aumento de la viabilidad neuronal. La ventaja de estos péptidos sobre el uso de inhibidores genéricos de esta proteasa es que se preserva la actividad de la calpaína sobre el resto de sus sustratos, necesaria para la función celular.

Muy recientemente, hemos podido demostrar que varios de los CPPs desarrollados en nuestro laboratorio son neuroprotectores *in vivo*, utilizando modelos animales de isquemia permanente inducida



por fototrombosis. Estos CPPs no solo reducen eficazmente el volumen del infarto cerebral sino que también mejoran sustancialmente la función neurológica, lo que sugiere que preservar la función de TrkB y los NMDARs tras el daño excitotóxico tiene un gran potencial neuroprotector. Tres de los péptidos desarrollados han sido protegidos mediante patentes presentadas en la Oficina Española de Patentes y Marcas.

Finalmente, otro de nuestros objetivos es desarrollar marcadores de daño cerebral que mejoren el diagnóstico del ataque isquémico y permitan su detección temprana. La salida desde el tejido dañado de ciertas proteínas o de fragmentos proteolíticos producto de la acción de la calpaína hacia el suero o líquido cefalorraquídeo (LCR) podría ser utilizada como un marcador de daño neuronal.

El trabajo de nuestro grupo está planteado como un estudio integral en el que utilizamos principalmente modelos animales de isquemia cerebral (transitoria y permanente), modelos celulares basados en el tratamiento de cultivos primarios neuronales con agonistas de los NMDARs y necropsias de pacientes. Adicionalmente, mediante colaboraciones, estamos explorando otras patologías asociadas con excitotoxicidad (hipoglucemia, enfermedad de Alzheimer o autismo) (Lopez-Menendez et al., 2013) o, de forma más general, derivadas de la sobreactivación de la calpaína (envenenamiento por manganeso). Estos estudios son altamente relevantes porque globalmente estas condiciones son muy prevalentes y constituyen un gran problema sociosanitario, agravado por el envejecimiento de la población y la falta de tratamientos etiológicos. Por todo ello, es muy importante desarrollar fármacos neuroprotectores para prevenir, mitigar o retrasar la muerte neuronal e identificar biomarcadores para la detección temprana y el diagnóstico de estos procesos neurodegenerativos.

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

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

El Manganeseo (Mn) es un elemento esencial en muchos procesos fisiológicos, presente en agua, rocas y suelo. Sin embargo, la exposición crónica a este ion metálico causa un disfunción grave del sistema nervioso central (SNC) conocida como manganismo, enfermedad neurodegenerativa caracterizada por alteraciones motoras y defectos cognitivos y neuropsiquiátricos similares a los de la enfermedad de Parkinson. Sin embargo, los pacientes que sufren manganismo no responden al tratamiento con L-DOPA y presentan pérdida neuronal en estructuras cerebrales diferentes de las afectadas en el Parkinson: globo pálido, estriado y sustancia negra *pars reticulata*.

La causa principal del manganismo es la inhalación crónica de aire contaminado con Mn, que forma parte de compuestos orgánicos (por ejemplo, aditivos para combustible o fungicidas) e inorgánicos (empleados en la producción de hierro y acero, fabricación de baterías secas o blanqueo de tejidos) de uso común en la industria. Desde los alveolos pulmonares, el Mn pasa al torrente sanguíneo y es transportado a los diferentes tejidos, pudiendo alcanzar el cerebro por tres vías: (i) la barrera hematoencefálica (BHE); (ii) el plexo coroideo y LCR, y (iii) directamente desde el nervio olfativo de la cavidad nasal.

La neurotoxicidad por Mn se relaciona con la interferencia de la fosforilación oxidativa y la función mitocondrial (Tamm et al., 2008), que darían lugar a una disminución en los niveles de ATP, el



compromiso del metabolismo energético y, en última instancia, la apoptosis celular (Chun et al., 2001; Hirata, 2002). Algunas evidencias también apuntan a una contribución de la inflamación (Zhao et al., 2009) o alteraciones en la neurotransmisión glutamatérgica (Fitsanakis et al., 2006).

En un trabajo en colaboración, las Dras. Massieu (Instituto de Fisiología Celular, UNAM, Mexico) y Quintanar (Centro de Investigación y de Estudios Avanzados, Cinvestav, México) han investigado que papel desempeñan la activación de los NMDARs y las proteasas calpaína y caspasa-3 en la neurotoxicidad inducida por Mn (Quintanar et al., 2012). Utilizando un modelo *in vivo*, han demostrado la activación por Mn de ambas proteasas, aunque solo la calpaína parece ser un mediador fundamental de la toxicidad aguda inducida por este ion. Estudios realizados en homogenados de estriado sugieren la activación directa de esta proteasa por los iones de Mn.

En vista de estos resultados, una posibilidad muy interesante es que la neurotoxicidad por Mn sea debida, al menos en parte, al procesamiento por calpaína de proteínas importantes para la supervivencia neuronal como las subunidades GluN2A y GluN2B del NMDAR, el receptor TrkB, o sus proteínas interaccionantes. En ese caso, los CPPs desarrollados por mi grupo, capaces de interferir el procesamiento por calpaína de sustratos específicos, podrían ser también eficaces en modelos animales de manganismo, y disminuir el daño neuronal producido por envenenamiento con este ion. Este proyecto se abordaría mediante una colaboración con las Dras. Massieu y Quintanar y para su desarrollo sería fundamental contar con el apoyo del Programa EMHE.

## Referencias:

- Chun, H.S., Lee, H., and Son, J.H. (2001). Manganese induces endoplasmic reticulum (ER) stress and activates multiple caspases in nigral dopaminergic neuronal cells, SN4741. *Neurosci. Lett.* 316, 5–8.
- Fitsanakis, V.A., Au, C., Erikson, K.M., and Aschner, M. (2006). The effects of manganese on glutamate, dopamine and gamma-aminobutyric acid regulation. *Neurochem. Int.* 48, 426–433.
- Gamir-Morralla, A.#, López-Menéndez, C.#, Ayuso-Dolado, S., Tejeda, G.S., Montaner, J., Rossell, A., Iglesias, T.\* and DÍAZ-GUERRA, M.\* (#,\*equal contribution) (2015). Development of a neuroprotective peptide that preserves survival pathways by preventing Kidins220/ARMS calpain processing induced by excitotoxicity. *Cell Death and Disease* 6:e1939.
- Gascón, S., Deogracias, R. Sobrado, M., Roda, J.M., Renart, J., Rodríguez-Peña, A. and DÍAZ-GUERRA, M. (2005). Transcription of the NR1 subunit of the N-Methyl-D-Aspartate receptor is down-regulated by excitotoxic stimulation and cerebral ischemia. *J. Biol. Chem.* 280, 35018-35027.
- Gascón, S., Paez-Gómez, J.A., DÍAZ-GUERRA, M., Scheiffele, P. and Scholl F.G. (2008). Dual-promoter lentiviral vectors for constitutive and regulated gene expression in neurons. *J. Neurosci. Meth.* 168, 104-112.
- Gascón, S., Sobrado, M., Roda, J.M., Rodríguez-Peña, A. and DÍAZ-GUERRA, M. (2008). Excitotoxicity and focal cerebral ischemia induce truncation of the NR2A and NR2B subunits of the NMDA receptor and cleavage of the scaffolding protein PSD-95. (Issue cover). *Mol. Psychiatry* 13, 99-114.
- Hirata, Y. (2002). Manganese-induced apoptosis in PC12 cells. *Neurotoxicol. Teratol.* 24, 639–653.



- López-Menéndez, C.#, Gamir-Morralla, A.#, Jurado-Arjona, J., Higuero, A.M., Campanero, M., Ferrer, I., Hernández, F., Ávila, J., DÍAZ-GUERRA, M.\* and Iglesias, T.\* (#,\* equal contribution) (2013). Kidins220 accumulates with tau in human Alzheimer's disease and related models: modulation of its calpain-processing by GSK3/PP1 imbalance. *Hum. Mol. Gen.* 22, 466-482.
- López-Menéndez, C., Gascón, S., Sobrado, M., Vidaurre, O.G., Higuero, A.M., Rodríguez-Peña, A., Iglesias, T.\* and DÍAZ-GUERRA, M.\* (\*equal contribution) (2009) Kidins220/ARMS downregulation by excitotoxic activation of NMDARs reveals its involvement in neuronal survival and death pathways. *J.Cell Sci.* 122, 3554-3565.
- Quintanar, L., Montiel, T., Márquez, M.P., González, A., and Massieu, L. (2012). Calpain activation is involved in acute manganese neurotoxicity in the rat striatum in vivo. *Exp. Neurol.* 233, 182–192.
- Tamm, C., Sabri, F., and Ceccatelli, S. (2008). Mitochondrial-mediated apoptosis in neural stem cells exposed to manganese. *Toxicol. Sci.* 101, 310–320. doi:<http://dx.doi.org/10.1093/toxsci/kfm267>.
- Tejeda, G.S., Ayuso-Dolado, S., Arbeteta, R., Esteban-Ortega, G.M., Vidaurre, O.G. and DÍAZ-GUERRA, M. (2016). Brain ischemia induces shedding of a BDNF-scavenger ectodomain from TrkB receptors by excitotoxicity-activation of metalloproteinases and  $\gamma$ -secretases. *J. Pathol.* 238, 627-640.
- Vidaurre, O.G., Gascón, S., Deogracias, R., Sobrado, M., Cuadrado, E., Montaner, J., Rodríguez-Peña, A., and DÍAZ-GUERRA, M. (2012). Imbalance of neurotrophin receptor isoforms TrkB-FL/TrkB-T1 induces neuronal death in excitotoxicity. *Cell Death and Disease*3:e256.
- Zhao, F., Cai, T., Liu, M., Zheng, G., Luo, W., and Chen, J. (2009). Manganese induces dopaminergic neurodegeneration via microglial activation in a rat model of manganese. *Toxicol. Sci.* 107, 156–164.

## Patentes

DÍAZ-GUERRA, M., Tejeda, G.S., y Vidaurre, O.G. “Péptido neuroprotector así como su uso en el tratamiento de enfermedades cerebrovasculares y otras patologías del SNC”. Reference number: P201232015 and PCT/ES2013/070913. Priority country: España. Priority date: 24-12-2012 and 20-12-2013 (PCT). Holder organization: CSIC/UAM

DÍAZ-GUERRA, M., Tejeda, G.S., Vidaurre, O.G. y Ayuso, S. “Péptido neuroprotector que aumenta la estabilidad de la proteína TrkB-FL en excitotoxicidad así como su uso en el tratamiento de enfermedades cerebrovasculares y otras patologías del SNC”. Reference number: P201431507 and PCT/ES2015/070744. Priority country: España. Priority date: 14-10-2014 and 14-10-2015 (PCT). Holder organization: CSIC/UAM

DÍAZ-GUERRA, M.\*, Iglesias, T.\*, López-Menéndez, C., Gamir-Morralla, A., Ayuso, S. and Tejeda, G.S. (\* equal contribution). “Péptido neuroprotector que aumenta la estabilidad de la proteína Kidins220 en excitotoxicidad así como su uso en el tratamiento de enfermedades cerebrovasculares y otras patologías del SNC”. Reference number: P201530118. Priority country: España. Priority date: 30-01-2015. Holder organization: CSIC/UAM



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

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

- Estudiante pre o postdoctoral cumpliendo todos los requisitos establecidos por la convocatoria
- Elevado nivel de motivación para la investigación en el campo de la Neurociencia y el desarrollo de fármacos como parte de un equipo internacional.
- Capacidad para el trabajo en equipo.
- Se valorará la experiencia previa en el trabajo con animales de experimentación y el conocimiento de las técnicas bioquímicas, y de biología molecular y celular.

### **Contacto:**

Margarita Díaz-Guerra González  
[mdiazguerra@iib.uam.es](mailto:mdiazguerra@iib.uam.es)  
Tlf.: +34-1-5854443



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 EMHE - 2016

Estaría interesado en recibir: PhD  Doctores  Ambos

**Título de la tesis doctoral o proyecto postdoctoral:** Estudio quimiométrico de las alteraciones de los sistemas metabólicos de los organismos vivos con respecto a factores medioambientales

**Palabras clave:** QUIMIOMETRÍA, METABONÓMICA, QUÍMICA ANALÍTICA, QUÍMICA AMBIENTAL.

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

**Departamento:**Química Ambiental

**Supervisor del doctorando/Doctor:**Prof. Romà Tauler

**Correo electrónico de contacto:** Roma.Tauler@idaea.csic.es

**Página Web del Laboratorio:** [www.idaea.csic.es](http://www.idaea.csic.es), <http://www.cid.csic.es/homes/rtaqam/>  
y <http://www.cid.csic.es/homes/rtaqam/chemageb/>

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

*El grupo de Quimiometría en el IDAEA-CSIC está enfocado al desarrollo de métodos quimiométricos para la investigación de la química del medio ambiente y de los problemas relacionados con la contaminación ambiental. Por lo tanto se aplican metodologías de Quimiometría al estudio de problemas de interés medio-ambiental, tanto dentro del ámbito químico como bioquímico y toxicológico. En este sentido, nuestras actividades de investigación se orientan fundamentalmente hacia la solución de los problemas relativos del cambio global, en el medio ambiente y del clima. Este enfoque se denomina quimiometría del medio ambiente, y es el nombre que identifica a nuestro grupo en la actualidad.*

*Las principales líneas de investigación que se están desarrollando actualmente son:*

- Desarrollo y aplicación de métodos quimiométricos de análisis de tablas de datos medioambientales y de procesos de fotodegradación y transformación de los contaminantes en el medio ambiente.
- Desarrollo y aplicación de metodologías ómicas, analíticas, de toxicología ambiental y quimiométricas en el estudio de los efectos de la contaminación química y de los cambios ambientales y climáticos sobre los organismos biológicos.
- Desarrollo de metodologías analíticas de CE-MS, LC-MS, LCxLC-MS, GC-MS, GCxGC-MS y H1RMN para estudios metabólicos y lipidómicos no dirigidos.
- Estudios metabólicos en distintos organismos modelo (*Oryza sativa* japónica, zebrafish, daphnia magna and yeast).
- Estudios lipidómicos en células de melanoma y en células de *Xenopusleavis*.



- Desarrollo y aplicación de metodologías transcriptómicas de micromatrices de DNA y de secuenciación de DNA para el estudio de los cambios producidos a nivel genético por los estresantes medio-ambientales

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

El presente plan de trabajo se fundamenta en la hipótesis de que variaciones físicas o químicas de las condiciones del medio ambiente producen alteraciones en los sistemas genómicos, y metabólicos de los organismos biológicos. Si se estudian estos cambios en sistemas definidos y controlados experimentalmente se consigue obtener información relevante a cerca de las respuestas biológicas a cada tipo de perturbación sometida. El rápido desarrollo de las tecnologías metabonómicas ha abierto la posibilidad de utilizar estos nuevos enfoques para investigar la complejidad químico molecular de los sistemas biológicos y los efectos producidos sobre ellos por los productos químicos u otros factores agresivos medioambientales externos.<sup>1</sup> Los avances de las tecnologías ómicas con gran capacidad de procesamiento de datos (*high-throughputomicsanalyticaltechnologies*, LC-MS, GC-MS, or LC-NMR, etc.), permiten la identificación y cuantificación de muchos de los componentes químicos de un sistema biológico determinado (genes, proteínas, o metabolitos) en un único experimento.<sup>2</sup> Dichas tecnologías permiten el análisis de sistemas complejos, y de sus respuestas a las perturbaciones ambientales, como son por ejemplo los contaminantes químicos. Asimismo, las ventajas de los métodos de espectrometría de masas (MS) se obtienen especialmente cuando se encuentran acoplados a los métodos cromatográficos, especialmente en lo que refiere a su gran selectividad y sensibilidad. Mediante los análisis por MS se pueden detectar moléculas a niveles hasta 10.000 veces menores que mediante otras herramientas analíticas, (como la espectroscopía NMR)<sup>3</sup> lo cual permite su aplicación preferente a los problemas objeto de estudio en este proyecto.

La metabolómica es el conjunto de ciencias y técnicas dedicadas al estudio completo del sistema constituido por el conjunto de moléculas que constituyen los intermediarios metabólicos, metabolitos, hormonas y otras moléculas señal, y los metabolitos secundarios, que se pueden encontrar en un sistema biológico.<sup>4</sup> La metabolómica es el análisis de un sistema dinámico, que cambia con el tiempo y puede considerarse como la expresión de los genes en respuesta a los cambios ambientales. De hecho, los metabolitos están regulados por, entre otras cosas, las actividades enzimáticas, las cuales a su vez dependen de la expresión génica. Los perfiles metabólicos permiten una visión global del estado fisiológico de la célula. Los organismos vivos reaccionan a cualquier cambio en su entorno, por lo que todo lo que sucede en el organismo pueden investigarse estudiando los cambios de concentración que ocurren en los productos químicos de bajo peso molecular. Puede demostrarse que ligeros cambios en el metaboloma pueden explicarse a partir de las perturbaciones que se imponen sobre los organismos.

El tratamiento de los datos no debe ser el cuello de botella de los estudios metabonómicos. La aplicación de los métodos quimiométricos está abriendo nuevas vías en las ciencias ambientales y biológicas, facilitando un cambio de paradigma desde los estudios químicos individuales de un compuesto o proceso, al concepto más amplio de caracterizar los sistemas completos (biológicos o ambientales), de forma simultánea, en un experimento único. No ha sido hasta recientemente, debido precisamente al gran tamaño y complejidad de las tecnologías ómicas, que se ha impulsado la adopción de los métodos quimiométricos por la biología y las metodologías analíticas ómicas. Hay una necesidad urgente de mejorar y automatizar todos los pasos necesarios para analizar los datos generados en metabonómica, y en estudios de Toxicología ambiental, por medio de métodos de análisis multivariante de datos (Quimiometría). La Quimiometría<sup>5</sup> es un campo ya bien establecido de análisis de datos



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

químicos y ha sido ya demostrada su capacidad de aplicación al análisis de datos ómicos.<sup>6,7,8</sup> En este proyecto se quiere pues extender esta experiencia al tratamiento de los datos ómicos ambientales y climáticos.

La solicitud presentada estaría relacionada con el trabajo de investigación que se realiza en la actualidad en el proyecto de investigación CHEMAGEB FP/2007-2013/ ERC AdG Grant n. 320737 <http://www.cid.csic.es/homes/rtaqam/chemageb/>

*Plan de trabajo:*

En este trabajo se pretende estudiar los cambios sufridos en el metaboloma y el lipidoma del arroz (*Oryza Sativa Nipponbare*) bajo los efectos de pesticidas. Se han realizado pruebas iniciales con el herbicida CLOMAZONA que normalmente se utiliza en los campos de arroz. Este herbicida suprime la síntesis de clorofila produciendo la decoloración y posterior muerte de la planta. A pesar de ser de acción selectiva y de poder aplicarse previamente a la siembra, éste posee un tiempo de vida media de cuatro meses en el suelo afectando significativamente a cualquier planta que crezca en el suelo fumigado. Debido a que el arroz es uno de los alimentos más consumidos a nivel mundial es de suma importancia reconocer las modificaciones que se provocan en su perfil metabonómico por los distintos pesticidas utilizados. Para ello se pretende utilizar como técnica de análisis la cromatografía de líquidos de alta resolución acoplada a espectrometría de masas de alta resolución (analizadores TOF u Orbitrap). Para el tratamiento de los datos se aplicaran técnicas quimiométricas que se han descrito con anterioridad y de las que nuestro laboratorio es especialista.

#### **Referencias:**

- 1- J.C. Lindon and J.K. Nicholson. *Trends in Analytical Chemistry*, 2008, 27, 194-204.
- 2- M. Schena et al., *Proc. Acad. Nat. Sci.*, 1996, 93(20), 10614-10619.
- 3- D. Wilson et al. *J. Chromatography B*, 2005, 817(1), 67-76.
- 4- C. Seger and S. Sturm, *Journal of Proteome Research*, 2006, 6, 480-497.
- 5- E. S. Brown et al., *Comprehensive Chemometrics*, Vol 1-4, *Chemical and Biochemical Data Analysis*, Elsevier, 2009.
- 6- J. Trygg et al., *J. Proteome Res.*, 2007, 6 (2), 469-479.
- 7- E. Gorrochategui, J. Jaumot, R. Tauler, *Nature Protocols Exchange*, 2015, DOI: [dx.doi.org/10.1038/protex.2015.102](https://doi.org/10.1038/protex.2015.102).
- 8- M. Navarro-Reig, J. Jaumot, A. García-Reiriz, R. Tauler, *Analytical Bioanalytical Chemistry*, 2015, 405, 8835-8847.

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

El candidato debe acreditar conocimientos en quimiometría, metabonomica y química ambiental debido a que son los puntos clave del plan de trabajo aquí propuesto. También debe poseer experiencia en química analítica para poder optimizar las técnicas cromatográficas necesarias para la cuantificación de los metabolitos.

#### **Contacto:**



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

*Romà Tauler*

*Profesor Investigador del CSIC*

*Instituto de Diagnóstico Ambiental y Estudios del Agua (IDAEA)*

*Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC)*

*Departamento de Química Ambiental*

*Jordi Girona, 18 08034-Barcelona, España*

*Tel. +(34) 93 400 61 40*

*Fax. +(34) 93 204 59 04*

*Roma.Tauler@idaea.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 EMHE - 2016

Estaría interesado en recibir: PhD  Doctores  Ambos

**Título de la tesis doctoral o proyecto postdoctoral:** **Interactomics of the transcriptional regulation of innate immune response to bacterial infection**

**Palabras clave:** proteomics, interactomics, transcription, human granulocytic anaplasmosis, Akirin2

**Instituto /Centro CSIC:** Instituto de Investigación en Recursos Cinegéticos (IREC)

**Departamento:** Sanidad Y Biotecnología (SaBio)

**Supervisor del doctorando/Doctor:** José de la Fuente

**Correo electrónico de contacto:** jose\_delafuente@yahoo.com

**Página Web del Laboratorio:** <http://www.sabio-irec.com>

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

Genomics, proteomics and biotechnology Lab of the Department of Animal Health and Biotechnology (SaBio), IREC (<http://www.sabio-irec.com>).

Main research areas:

- Infectious diseases. Molecular biology of hosts, vectors, pathogens and their interactions.
- Immunology. Vaccines for the control of ectoparasite infestations, pathogen infection and transmission.
- Epidemiology, ecology and evolution of arthropod vectors and vector-borne pathogens.
- Transcriptomics, proteomics and metabolomics data analysis and systems biology integration.

For transcriptomics analysis we have a MiSeq desktop sequencer from Illumina (San Diego, CA, USA; <http://www.illumina.com/systems/miseq.ilmn>). The MiSeq desktop sequencer allows to access more focused applications such as targeted gene sequencing, metagenomics, small genome sequencing, gene expression, amplicon sequencing, and HLA typing. MiSeq reagents enable up to 15 Gb of output with 25 M sequencing reads and 2x300 bp read lengths. Results using this methodology have been published before by our group (see for example, Villar, M. et al. 2014. PLoS ONE 9: e89564 and Genomic Resources Development Consortium et al. 2014. Molecular Ecology Resources 14: 1095.).



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

For proteomics and metabolomics analysis we have a complete equipment for separation of proteins by 1D gel electrophoresis in gels of different format (Mini-PROTEAN Tetra Cell and Criterion Cell, both from Bio-Rad) and an integrated platform for 2D protein electrophoresis (Ettan Dalt Six system, automatic excision of gel spots Ettan spot picker, visible scanner ImageScanner and fluorescence scanner EDI scanner III, all from GE Healthcare). For Western blots, tank transfer systems are available for 1D and 2D gels up to 18 cm. The analysis is completed with the software for visible and fluorescent image acquisition, bands and spots detection and quantification and DIGE technology processing (LabScan, ImageQuantTL, ImageMaster 2D Platinum and 2D DeCyder 7.0, from GE Healthcare). The separation of peptides and proteins "without gels" is carried out by the isoelectric focusing electrophoresis system OFFGEL Agilent Technologies 3100 Fractionator. For the analysis, identification and quantification of peptides and proteins by LC-MS/MS we have two platforms from Thermo Scientific: a micro-liquid chromatograph (Surveyor LC) coupled to a 3D ion trap mass spectrometer (LCQ Fleet) and a nano-liquid chromatograph (Easy nLC II) coupled to a linear ion trap mass spectrometer (LTQ) and also two platforms from ABSciex: a micro-liquid chromatograph (Nexera X2 LC) coupled to a triple TOF mass spectrometer (4600 TTOF) and a nano-liquid chromatograph (Ekspert nanoLC 415) coupled to a triple TOF mass spectrometer (6600 TTOF). Systems biology approaches to research on the interaction of *A. phagocytophilum* with vector/host cells have been also established in our laboratory (see for example, Villar, M. et al. 2014. PLoS ONE 9: e89564, Ayllon, N. et al. 2015 PLoS Genetics 11(3):e1005120 and Villar, M. et al. 2015 Mol Cell Proteomics 14:3154-3172). In the Fermentation and Bioprocess area we are able to conduct gene cloning to produce recombinant proteins, fermentation (scale-up from shake flask to 30-L bioreactor), downstream purification (chromatography by FPLC and microfiltration, ultrafiltration, diafiltration systems), and vaccine formulations.



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

### Descripción del Proyecto propuesto:

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

Transcriptional regulation of innate immune response is coordinately regulated by transcription factors and chromatin modifiers such as NF- $\kappa$ B and Akirin2 (AKR2). A dynamic and co-ordinately regulated gene expression program lies at the heart of the innate immunity. Tightly regulated control of this gene expression is a paramount, and often foremost, goal of most biological endeavors. Our research model is based on the tick-borne intracellular bacterium, *Anaplasma phagocytophilum*, the causative agent of emerging human granulocytic anaplasmosis (HGA). The main target cells for this bacterium are neutrophils, in which innate immunity in general and AKR2 in particular are involved in response to control infection. However, the pathogen manipulates the innate immune response for infection and multiplication in neutrophils. AKR2 represents a new class of transcription cofactor that bridges the transcriptional activation with chromatin remodeling complexes to influence gene expression. This mechanism is evolutionarily conserved and plays a pivotal role in regulating gene expression. The function of AKRs probably extends beyond the immune system, with possible roles in development. Therefore, studies aimed at the molecular mechanism of AKR2 interactome action in neutrophils, as well as the identification of AKR2-dependent gene expression pathways in response to pathogen infection will aid in the better understanding of innate immune response to bacterial infection. Targeting AKR2 in immune cells may lead to new strategies for combating infectious and autoimmune diseases. The research in this project is focused on discovery of molecular interactions between AKR2 and other regulatory proteins that form a complex interactome and their function in the regulation of innate immune response to *A. phagocytophilum*, an emerging tick-borne pathogen that causes HGA. Thus, **the general objective of this project is the characterization of the dynamics of AKR2 interactome and its role in the regulation of innate immune response in human cells infected with *A. phagocytophilum***. In this research we will use the HL60 cell model for human neutrophils and the NY18 human isolate of *A. phagocytophilum*.

Herein, we **hypothesize that the dynamics of the interactome of AKR2 is essential for the pathogenicity of *A. phagocytophilum* and the response of human neutrophils to bacterial infection**. Human transcriptomes and proteomes are dynamic, with each physiological condition presenting an ensemble of transcripts and proteins that give rise to substantial diversity. Characterization of the AKR2 interactome and gene regulation in human cells in response to infection with *A. phagocytophilum* by use of high-throughput omics technologies is essential for understanding host-pathogen interactions and to provide targets for development of novel control strategies for pathogen infection/transmission and control of HGA. To address this hypothesis, the objectives of this project are: (1) To characterize the AKR2 interactome in response to *A. phagocytophilum* infection of human neutrophils. (2) To characterize the dynamics of the AKR2 interactome as the basis for the regulation and manipulation by *A. phagocytophilum* of cell innate immune response. (3) To characterize the functional impact of AKR2 levels on interactome composition and pathogen infection. (4) To model the possibility to manipulate the AKR2 interactome as a new therapeutic strategy for HGA and other infectious diseases.

The outcome of this research is threefold. First, we will provide a comprehensive study of gene regulation in the context of pathogen-host interactions. Second, we will generate a basis for empirical experimentation for the understanding the role of AKR2 interactome dynamics in the regulation of innate immune response and the factors connecting physiology and microbial colonization of human cells. Third, we will unveil pharmacological targets that may be used to prevent and/or control HGA and other tick-borne infectious diseases.



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

### **Referencias:**

- de la Fuente, J., et al. 2005. Gene expression profiling of human promyelocytic cells in response to infection with *Anaplasma phagocytophilum*. *Cellular Microbiology* 7: 549-559.
- Ayllón, N., et al. 2013. *Anaplasma phagocytophilum* inhibits apoptosis and promotes cytoskeleton rearrangement for infection of tick cells. *Infection and Immunity* 81, 2415-2425.
- Ayllón, N., et al. 2015. Systems biology of tissue-specific response to *Anaplasma phagocytophilum* reveals differentiated apoptosis in the tick vector *Ixodes scapularis*. *PLoS Genetics* 11(3):e1005120.
- Villar, M., et al. 2015. Integrated metabolomics, transcriptomics and proteomics identifies metabolic pathways affected by *Anaplasma phagocytophilum* infection in tick cells. *Molecular and Cellular Proteomics* 14: 3154-3172.
- Gulia-Nuss, M., et al. 2016. Genomic insights into the *Ixodes scapularis* tick vector of Lyme disease. *Nature Communications* 7, 10507.
- de la Fuente, J., et al. 2016. *Anaplasma phagocytophilum* uses common strategies for infection of ticks and vertebrate hosts. *Trends in Microbiology* 24: 173-180.
- de la Fuente, J., et al. 2016. Tick-host-pathogen interactions: conflict and cooperation. *PLoS Pathogens* 12(4), e1005488.
- Cabezas-Cruz, A., et al. 2016. *Anaplasma phagocytophilum* increases the levels of histone modifying enzymes to inhibit cell apoptosis and facilitate pathogen infection in the tick vector, *Ixodes scapularis*. *Epigenetics* 11: 303-319.

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

Ph.D. in Biochemistry, Molecular Biology or Biomedicine. Knowledge in Omics technologies Bioinformatics will be valuable.

### **Contacto:**

Prof. José de la Fuente  
SaBio. Instituto de Investigación en Recursos Cinegéticos, IREC  
(CSIC, UCLM, JCCM)  
Ronda de Toledo s/n  
13005 Ciudad Real, Spain  
E-mail: jose\_delafuente@yahoo.com / josedejesus.fuente@uclm.es  
Phone: (+34) 926-295450 ext. 3387  
Fax: (+34) 926-295451



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 EMHE - 2016

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

**Título de la tesis doctoral o proyecto postdoctoral:** Obtención de derivados e ingredientes funcionales a partir de materiales vegetales y sus subproductos mediante la aplicación de tecnologías innovadoras

**Palabras clave:** Ingredientes funcionales, bioactivos, productos vegetales, subproductos, bioactividad, tecnologías innovadoras (altas presiones, ultrasonidos, otros)

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

**Departamento:** Biotecnología y Microbiología de Alimentos

**Supervisor del doctorando/Doctor:** M. Pilar Cano Dolado

**Correo electrónico de contacto:** mpilar.cano@csic.es

**Página Web del Laboratorio:** <http://www.cial.uam-csic.es/investigacion-e-innovacion/departamentos/departamento-de-biotecnologia-y-microbiologia-de-alimentos/grupo-de-fitoquimica-y-funcionalidad-de-productos-vegetales-ffpv/>

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

Laboratorio de Fitoquímica y Funcionalidad de Productos Vegetales (acrónimo: BIOVEG)

Las líneas de investigación del grupo de investigación BIOVEG se centran en la evaluación de la actividad biológica y biodisponibilidad de micronutrientes y fitoquímicos o compuestos bioactivos (principalmente vitaminas C y E, carotenoides y compuestos fenólicos) de alimentos vegetales y en la mejora de su potencial saludable mediante el empleo de nuevas tecnologías. También se realiza la búsqueda de nuevas fuentes de obtención de ingredientes funcionales a partir de especies vegetales infravaloradas, de subproductos o de excedentes de las industrias de transformación. Dichas líneas de actuación se pueden resumir en las siguientes:

- Aplicación de nuevas tecnologías no térmicas para la mejora de la calidad (sensorial y nutricional) y del potencial saludable (composición y funcionalidad) de alimentos
- Aseguramiento de la inocuidad de alimentos de origen vegetal frescos y procesados mediante nuevas tecnologías
- Aprovechamiento de subproductos o excedentes de producción y de la industria de transformación de productos vegetales
- Desarrollo de nuevos alimentos e ingredientes funcionales



- Evaluación de la actividad biológica, bioaccesibilidad y biodisponibilidad de los compuestos bioactivos de matrices vegetales mediante ensayos in vitro e in vivo

**Descripción del Proyecto propuesto:**

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

El proyecto propuesto para el predoctoral o postdoctoral que se adjudique al grupo BIOVEG estará vinculado al proyecto de investigación del INIA, ref. [RTA2015-00044-C02-00](#), que es un proyecto coordinado con el Instituto Canario de Investigaciones Agrarias (ICIA), con el grupo de la Dra. Gloria Lobo.

En el proyecto INIA se llevará a cabo la caracterización fisiológica y de composición nutricional de las variedades autóctonas de *Opuntia* spp. (tuna o higo chumbo) de las Islas Canarias, para posteriormente seleccionar aquellas más aptas para la obtención de alimentos derivados (zumos y producto precortado fresco (IV gama) o de ingredientes funcionales de uso alimentario. Se emplearán tecnologías innovadoras (altas presiones hidrostáticas y pulsos eléctricos) para obtener productos con mejor funcionalidad (biodisponibilidad de compuestos bioactivos) y estables microbiológicamente y de elevada calidad sensorial. También se desarrollarán ingredientes funcionales (y nutraceuticos) a partir de subproductos de *Opuntia* mediante la aplicación de la extracción con fluidos supercríticos, para la obtención de fracciones enriquecidas con compuestos con actividad biológica (antioxidante, antiinflamatoria y anti-diabética), principalmente betalaínas, flavonoides y carotenoides (dependiendo de la variedad de *Opuntia*).

Para llevar a cabo el estudio integral de aprovechamiento de este producto, se realizarán, además, los estudios necesarios para conocer la funcionalidad de los derivados de *Opuntia* procesados con las distintas tecnologías mencionadas (zumos y productos de la IV gama) y también de los extractos obtenidos, para lo cual se emplearán técnicas de evaluación de la bioaccesibilidad, bioactividad y biodisponibilidad de los principales compuestos bioactivos presentes en los mismos.

Para finalizar, y como última etapa, se seleccionarán aquellos extractos de *Opuntia* de mayor interés por su bioactividad, y se emplearán como ingrediente funcional en un alimento modelo (a base de leche de soja). Los extractos serán encapsulados mediante tecnologías novedosas (ultrasonidos y homogenización a alta presión) y con diferentes productos (maltodextrinas y quitosano, y alquil-glicerol), condiciones que tendrán una influencia importante en la biodisponibilidad de los compuestos bioactivos con actividad biológica.

Dentro de este contexto, se propone que el estudiante predoctoral o el doctor concedido en la convocatoria, desarrolle una parte plan de trabajo previsto en el mismo, que por las fechas posibles de incorporación debería ser la obtención a partir de subproductos de *Opuntia* de origen canario, de extractos con potencial bioactivo y el estudio de su funcionalidad.



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

Así mismo, se completarán con el estudio de la mejora de esa funcionalidad potencial mediante la encapsulación de los extractos, como se ha mencionado anteriormente, y el estudio de la biodisponibilidad de las familias de compuestos bioactivos de mayor relevancia en estos productos. Estos estudios incluirán los ensayos de toxicidad necesarios para establecer la dosis beneficio/riesgo de posible ingrediente o ingredientes funcionales obtenidos.

Se completará el proyecto con un estudio de viabilidad técnica de los ingredientes seleccionados, mediante el diseño de un alimento modelo, y su desarrollo tecnológico.

Los investigadores del grupo de BIOVEG son doctores con actividad investigadora de excelencia, como prueban los sexenios concedidos (ver *Curriculum vitae*) y con capacidad demostrada en la dirección de tesis doctorales. Además el Instituto de Investigación en Ciencias de la Alimentación (CIAL) (CSIC-UAM) cuenta con infraestructura técnica y científica para que un becario pueda realizar el trabajo científico necesario para presentar una memoria de tesis doctoral.

El PhD o el doctor latinoamericano se incorporaría en el grupo de trabajo como objetivo principal el estudio del efecto sobre la **actividad antiinflamatoria, antioxidante** y de **inhibición de enzimas ligadas al metabolismo de los carbohidratos ( $\alpha$ -amilasa y  $\alpha$ -glucosidasa)** *in vitro* de extractos de *Opuntia* procesada por APH y PE, y de los extractos SFE, ricos en betalaínas de distintas variedades de *Opuntia*, obtenidos mediante tecnologías innovadoras (estudios de funcionalidad). Los ensayos de biodisponibilidad y bioactividad a llevar a cabo, pueden formar académicamente en investigación a algún graduado de las ramas de Ciencias, Ciencia y Tecnología de Alimentos, o de la Salud.

Así mismo, la persona o personas se incorporarán, no sólo a las actividades del grupo de investigación dentro del proyecto solicitado, sino que también participará en las actividades de los Proyectos ALIBIRD y de colaboración con la Escuela de Ingeniería y Ciencias, del TEC de Monterrey (Méjico), en donde tendrá oportunidad de aprender técnicas avanzadas de análisis, y de evaluación *in vivo* de la actividad biológica de alimentos vegetales, lo que enriquecerá de manera notable su formación predoctoral y le preparará para una futura estancia postdoctoral en el extranjero.

El Instituto de Investigación en Ciencias de la Alimentación (CIAL) cuenta con las instalaciones adecuadas para realizar las investigaciones que darán lugar a la memoria de tesis doctoral (ver apartado 6 de la presente memoria).

Además podrá colaborar con otros grupos de investigación que van a asistir y apoyar el proyecto en aspectos puntuales, como en la toxicología de los extractos obtenidos de *Opuntia* (Dr. Anadón, de la UCM), y en la aplicación de SFE para la obtención de extractos de origen vegetal (Dra. Ibañez, CIAL) y en la aplicación de pulsos eléctricos de alta intensidad para la obtención de derivados estables (zumos de *Opuntia*) (Dra. Martín-Belloso), de la Universidad de Lleida.



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

## **Referencias:**

Castellanos-Santiago E, Yahia EM. 2008. Identification and quantification of betalains from the fruits of 10 Mexican prickly pear cultivars by high-performance liquid chromatography and electrospray ionization mass spectrometry. *J. Agric. Food Chem* 56: 5758–5764.

De Ancos B, Sgroppo S, Plaza L, Cano MP. 2002. Possible nutritional and health-related value promotion in orange juice preserved by high-pressure treatment. *J. Sci. Food Agric.* 82: 790-796.

Dembinska-Kiec A, Mykkänen O, Kiec-Wilk B, Mykkänen H. 2008. Antioxidant phytochemicals against type 2 diabetes. *Brit J Nutr.* 99: 109-117.

Frank T, Stintzing FC, Carle R, Bitsch I, Quaas D, Gabriele S, Bitsch R, Netzel M. 2005. Urinary pharmacokinetics of betalains following consumption of red beet juice in healthy humans. *Pharmacol. Res.* 52, 290–297.

Galati EM, Tripodo MM, Trovato A, d'Aquino A, Monforte MT. 2003. Biological activity of *Opuntia ficus-indica* cladodes II: Effect on experimental hypercholesterolemia in rats. *Pharmaceutical Biology* 413: 175-179.

Gandía-Herrero F, Cabanes J, Escribano J, García-Carmona F, JiménezAtienzar M. 2013. Encapsulation of the most potent antioxidant betalains in edible matrixes as powders of different colors. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 61: 4294–4302

Hyun-Sun L, Lee H, Yu HJ, Ju DW, Kim Y, Kim CT, Kim CJ, Cho YJ, Kim N, Choi SY, Suh HJ. 2011. A comparison between high hydrostatic pressure extraction and heat extraction of ginsenosides from ginseng (*Panax ginseng* CA Meyer). *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 91: 1466-1473

Kuti JO. 2004. Antioxidant compounds from four *Opuntia* cactus pear fruit varieties. *Food Chemistry* 85: 527–533.

Mohamed S. 2014. Functional foods against metabolic syndrome (obesity, diabetes, hypertension and dyslipidemia) and cardiovascular disease. *Trends in Food Science & Technology* 35: 114-128.

Piga A. 2004. Cactus Pear: A fruit of nutraceutical and functional importance. *Journal of the Professional Association for Cactus Development* 6: 9-22.

Plaza L, Crespo, I, Pascual-Teresa S, de Ancos B, Sánchez-Moreno C, Muñoz M, Cano MP. 2011. Impact of minimal processing on orange bioactive compounds during refrigerated storage. *Food Chemistry* 124: 646-651.



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

- Rayalam S, Della-Fera MA, Baile CA. 2008. Phytochemicals and regulation of the adipocyte life cycle. *Journal of Nutritional Biochemistry* 19: 717-726.
- Sanchez-Moreno C, Plaza L, Elez-Martínez P, De Ancos B, Martín-Belloso O, Cano, MP. 2005. Impact of high pressure and pulsed electric fields on bioactive compounds and antioxidant activity of orange juice in comparison with traditional thermal processing. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 53: 4403-4409.
- Sumaya-Martínez MT, Suárez DT, Cruz NS, Alanís GE, Sampedro JG. 2010. Innovación de productos de alto valor agregado a partir de la tuna mexicana. *Rev. Mex. de Agronegocios* 27: 435-441.
- Tamjidi F, Shahedi M, Varshosaz J, 2013. Nanostructured lipid carriers (NLC): A potential delivery system for bioactive food molecules. *Innovative Food Science & Emerging Technologies* 19, 29.
- Ramadan, K.F.y Ashoush, I.S. 2014. Nanoencapsulation and nanoemulsion of bioactive compounds to enhance their antioxidant activity in food. *Int. J. Food Science and Tecn.* 4 (3): 1-21.
- Tesoriere L, Butera D, D'Arpa D, Di Gaudio F, Allegra M, Gentile C, Livrea MA. 2003. Increased resistance to oxidation of betalain-enriched human low density lipoproteins. *Free Radical Research* 37: 689-696.
- Tesoriere L, Allegra M, Butera D, Livrea MA. 2004. Absorption, excretion, and distribution in low density lipoproteins of dietary antioxidant betalains. Potential health effects of betalains in humans. *Am. J. Clin. Nutr* 80: 941-945.
- Tesoriere L, Butera D, Allegra M, Fazzari M, Livrea MA. 2005. Distribution of betalain pigments in red blood cells after consumption of cactus pear fruits and increased resistance of the cells to ex vivo-induced oxidative hemolysis in humans. *J Agric Food Chem* 53:1266–1270.
- Tesoriere L, Fazzari LM, Francesa LM, Gentile AC, Livrea MA. 2008. In vitro digestion of betalainic foods. Stability and bioaccessibility of betaxanthins and betacyanins and antioxidative potential of food digesta. *J Agric Food Chem* 56: 10487-10492.
- Tesoriere L, Gentile C, Angileri F, Attanzio A, Tutone M, Allegra M, Livrea MA. 2013. Trans-epithelial transport of the betalain pigments indicaxanthin and betanin across Caco-2 cell monolayers and influence of food matrix . *Eur J Nutr.* 52: 1077-1087.
- Williams DJ, Edwards D, Hamernig I, Jian L, James AP, Johnson SK, Tapsell LC. 2013. Vegetables containing phytochemicals with potential anti-obesity properties: A review. *Food Res Int.* 52: 323-333.



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

**Perfil esperado del candidato:**

Graduado de las ramas de Ciencias(Bioquímica, Química, y Biología), Ciencia y Tecnología de Alimentos, o de la Salud e Ingenieros de Alimentos.

Doctores en Ciencia y Tecnología de Alimentos, Ingeniería de Alimentos, Química, Bioquímica y Biotecnología

**Contacto:** M. Pilar Cano  
e-mail: [mpilar.cano@csic.es](mailto:mpilar.cano@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 EMHE - 2016

Estaría interesado en recibir: PhD  Doctores  Ambos

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

Alimentos vegetales fermentados con bacterias lácticas productoras de vitaminas. Caracterización de la expresión en el alimento y la funcionalidad en el ecosistema microbiano intestinal.

### Palabras clave:

Bacterias lácticas, alimentos fermentados, vitaminas, probióticos, microbiota intestinal

### Instituto /Centro CSIC:

Instituto de Investigación en Ciencias de la Alimentación (CIAL) y  
Centro de Investigaciones Biológicas (CIB)

### Departamento:

Biología y Microbiología de Alimentos

### Supervisor del doctorando:

Teresa Requena (CIAL) en colaboración con Paloma López (CIB)

### Correo electrónico de contacto:

t.requena@csic.es

### Página Web del Laboratorio:

<http://www.cial.uam-csic.es/pagperso/bfbl/index.html>  
<http://www.cib.csic.es/es/grupo.php?idgrupo=41>

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

El laboratorio de Biología Funcional de Bacterias Lácticas del CIAL trabaja en la caracterización de funciones metabólicas de bacterias lácticas y en su aplicación para mejorar la tecnología de alimentos fermentados. El grupo de investigación ha liderado el diseño de un simulador del tracto gastrointestinal que reproduce las condiciones fisiológicas del intestino humano. Además, en el laboratorio se han desarrollado técnicas específicas de biología molecular para identificar y estudiar la funcionalidad de



bacterias lácticas, entre ellas las de determinadas cepas probióticas. En este sentido, el grupo cuenta con una colaboración consolidada [1-3] con el laboratorio de Biología Molecular de Bacterias Gram-positivas del CIB dirigido por la Dra. Paloma López. Este grupo es experto en estudios fisiológicos y de biología molecular de bacterias lácticas con potencial probiótico, incluyendo bacterias productoras de vitaminas. También realiza la caracterización funcional de estas bacterias mediante estudios interactómicos *in vitro* (empleando líneas celulares eucariotas) e *in vivo* (utilizando modelos de pez cebra).

Ambos grupos colaboran además con otros centros de investigación de prestigio internacional especializados en la sobreproducción bacteriana de vitaminas.

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

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

Los alimentos fermentados a partir de productos de origen vegetal pueden constituir una base fundamental para la nutrición y la prevención de infecciones en poblaciones infantiles desfavorecidas con riesgo de malnutrición [4]. En los países latinoamericanos y del Caribe todavía existen altas tasas de desnutrición, al tiempo que disponen de una gran diversidad de recursos vegetales, algunos utilizables para la obtención de alimentos fermentados. Estos alimentos pueden contribuir a mejorar las deficiencias de micronutrientes en la dieta infantil, fundamentalmente minerales y vitaminas, que tienen una relevancia decisiva en su desarrollo posterior [5]. La selección y caracterización de cepas de bacterias lácticas capaces de realizar la fermentación de productos vegetales y/o que contengan propiedades metabólicas que permitan enriquecer nutricionalmente los alimentos puede constituir la doble ventaja de obtener alimentos más seguros y nutritivos. Además, cada vez es más evidente la necesidad de evaluar la interacción de los nutrientes y de las bacterias presentes en los alimentos con el tracto gastrointestinal humano [6].

En este contexto, el **objetivo** de la investigación propuesta consiste en seleccionar y caracterizar bacterias lácticas capaces de producir vitaminas en alimentos fermentados vegetales y evaluar su interacción con el ecosistema intestinal.

Para abordar el objetivo previsto, se llevarían a cabo los siguientes objetivos específicos.

- Selección de bacterias lácticas productoras de vitaminas, particularmente riboflavina y ácido fólico. Selección de cepas y búsqueda de mutantes naturales sobreproductores.
- Seguimiento del nivel de implantación y la viabilidad de las estirpes productoras de vitaminas en los alimentos fermentados. Estabilidad funcional de las cepas en el alimento a lo largo de los procesos tecnológicos.
- Evaluación de la producción y la regulación de la expresión génica de las rutas biosintéticas de vitaminas de las cepas seleccionadas en el alimento fermentado en función de la matriz alimentaria y del proceso tecnológico.
- Estudios de simulación gastrointestinal del alimento fermentado e interacción de las bacterias probióticas con la microbiota intestinal. Estudios de biodisponibilidad de las vitaminas presentes en el alimento funcional.
- Estudios de interacción de las bacterias y de las vitaminas con el epitelio intestinal. Estudios *in vitro* e *in vivo* con el modelo de pez cebra.

La investigación enfocada a la obtención de alimentos fermentados a partir de vegetales tradicionales de países latinoamericanos y del Caribe que contengan bacterias lácticas productoras de vitaminas



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

tiene importancia tanto nutricional como tecnológica. De esta manera, la caracterización y la aplicación de este tipo de bacterias lácticas pueden favorecer el desarrollo de los procesos de fermentación a partir de materias primas locales, así como facilitar la obtención de productos autóctonos saludables y de alto valor nutritivo.

### **Referencias:**

- [1] Fernández de Palencia P, López P, Corbí AL, Peláez C, Requena T (2008). Probiotic strains: survival under simulated gastrointestinal conditions, in vitro adhesion to Caco-2 cells and effect on cytokine secretion. *Eur Food Res Technol* 227:1475–1484.
- [2] García-Cayuela T, de Cadiñanos LP, Mohedano ML, de Palencia PF, Boden D, Wells J, Peláez C, López P, Requena T (2012) Fluorescent protein vectors for promoter analysis in lactic acid bacteria and *Escherichia coli*. *Appl Microbiol Biotechnol* 96:171–181.
- [3] Mohedano ML, García-Cayuela T, Pérez-Ramos A, Gaiser RA, Requena T, López P (2015) Construction and validation of a mCherry protein vector for promoter analysis in *Lactobacillus acidophilus*. *J Ind Microbiol Biotechnol* 42:247–253.
- [4] Oguntoyinbo FA, Fusco V, Cho GS, Kabisch J, Neve H, Bockelmann W, Huch M, Frommherz L, Trierweiler B, Becker B, Benomar N, Gálvez A, Abriouel H, Holzapfel WH, Franz CM (2016). Produce from Africa's gardens: Potential for leafy vegetable and fruit fermentations. *Front Microbiol* 7:981.
- [5] WHO (2009). Child growth standards and the identification of severe acute malnutrition in infants and children, a joint statement by the World Health Organization and the United Nations Children's Fund.
- [6] Biesalski HK (2016) Nutrition meets the microbiome: micronutrients and the microbiota. *Ann N Y Acad Sci* 1372:53–64.

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

Personal investigador en formación que esté iniciando la Tesis Doctoral o esté matriculado (antes del 15 de octubre de 2016 que finaliza el plazo de solicitud de la ayuda EMHE-CSIC), en algún programa de inicio de estudios doctorales.

Se valorarán los criterios de expediente académico y de experiencia previa en investigación de bacterias lácticas, vitaminas y alimentos fermentados, así como conocimientos de técnicas microbiológicas y moleculares.

### **Contacto:**

Teresa Requena  
Departamento de Biotecnología y Microbiología de Alimentos  
Instituto de Investigación en Ciencias de la Alimentación, CIAL (CSIC-UAM),  
Campus UAM de Cantoblanco  
Nicolás Cabrera 9. 28049 Madrid  
Tel.: +34-910017900  
e-mail: t.requena@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 EMHE - 2016

Estaría interesado en recibir: PhD  Doctores  Ambos

**Título de la tesis doctoral o proyecto postdoctoral:** Caracterización del circuito tálamo-cortical: búsqueda de nuevas estrategias antidepressivas

**Palabras clave:** Depresión; GABA; Glutamato; Circuitos talamocorticales; Núcleos del rafe; Serotonina; Ketamina

**Instituto /Centro CSIC:** Instituto de Investigaciones Biomédicas de Barcelona

**Departamento:** Neuroquímica y Neurofarmacología; Grupo de Neurofarmacología de Sistemas

**Supervisor del doctorando/Doctor:** Francesc Artigas Pérez

**Correo electrónico de contacto:** [fapnqi@iibb.csic.es](mailto:fapnqi@iibb.csic.es)

**Página Web del Laboratorio:** <https://www.iibb.csic.es/>

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

Durante las dos últimas décadas, el grupo de Neurofarmacología de Sistemas se ha centrado en investigar los circuitos cerebrales implicados en la fisiopatología y tratamiento de la depresión y esquizofrenia. En particular, ha contribuido en gran medida al esclarecimiento del papel de los autoreceptores de serotonina 5-HT<sub>1A</sub> y 5-HT<sub>1B</sub> en el control de la actividad serotoninérgica y en el mecanismo de acción de fármacos antidepressivos. Como una extensión translacional de nuestros estudios preclínicos, el grupo ha mostrado cómo la adición del agonismo parcial  $\beta$ -adrenoceptor/receptor 5-HT<sub>1A</sub> acelera y aumenta la acción antidepressiva de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs). Como resultado de estos estudios, dos fármacos antidepressivos recientemente desarrollados, como son la vilazodona y la vortioxetina, combinan el bloqueo del transportador de serotonina con una acción parcial sobre el receptor serotoninérgico 5HT<sub>1A</sub>. Por otra parte, hemos estudiado extensivamente la conectividad recíproca y el control mutuo ejercido por la corteza prefrontal (CPF) y las neuronas serotoninérgicas del rafe, un circuito clave en depresión mayor y en resiliencia al estrés. Junto con estas líneas, nuestro grupo ha mostrado cómo la modulación de la expresión/actividad de receptores en este circuito puede evocar efectos antidepressivos. Así, el *knockdown* de los autoreceptores 5-HT<sub>1A</sub> del rafe con estrategias siRNA, o la activación de receptores AMPA en la corteza infralímbica de CPF dan lugar a efectos antidepressivos rápidos en roedores. En el campo de la esquizofrenia, el laboratorio se ha focalizado en el estudio de los circuitos cerebrales talamocorticales como principales dianas en la acción de agentes psicotomiméticos (antagonistas del receptor NMDA (NMDA-R), alucinógenos) y de fármacos antipsicóticos de segunda generación,



actuando principalmente vía receptores serotoninérgicos. Un descubrimiento clave en estos estudios ha sido la observación de que antagonistas NMDA-R, tales como la fenciclidina, aumentan la actividad talamocortical a través de un bloqueo preferencial de receptores NMDA en el núcleo reticular del tálamo, compuesto por neuronas GABAérgicas que proporcionan una inhibición *feed-forward* al resto de los núcleos talámicos, aumentando así la entrada excitatoria a áreas corticales asociativas y sensoriales. De igual manera, los alucinógenos NMDA-R y serotoninérgicos comparten la habilidad de aumentar la actividad neuronal en CPF y reducir la potencia de las oscilaciones de baja frecuencia en CPF. Esta acción está probablemente implicada en la actividad psicomimética de estos agentes en la medida en que es revertida por fármacos antipsicóticos tanto clásicos como atípicos.

Se incluyen a continuación las 10 publicaciones más relevantes de los últimos 10 años:

- Ferrés-Coy A, Galofré M, Pilar-Cuéllar F, Vidal R, Paz V, Ruiz-Bronchal E, Campa L, Pazos Á, Caso JR, Leza JC, Alvarado G, Montefeltro A, Valdizán EM, Artigas F, Bortolozzi A (2016) Therapeutic antidepressant potential of a conjugated siRNA silencing the serotonin transporter after intranasal administration. **Molecular Psychiatry** 21(3):328-38.
- Riga MS, Sánchez C, Celada P, Artigas F (2016) Involvement of 5-HT<sub>3</sub> receptors in the action of vortioxetine in rat brain: Focus on glutamatergic and GABAergic neurotransmission. **Neuropharmacology** 108:73–81.
- Troyano-Rodriguez E, Lladó-Pelfort L, Santana N, Teruel-Martí V, Celada P, Artigas F (2014) Phencyclidine inhibits the activity of thalamic reticular gamma-aminobutyric acidergic neurons in rat brain. **Biol Psychiatry** 76(12):937-45.
- Artigas F (2013) Serotonin receptors involved in antidepressant effects. **Pharmacol Ther** 137(1):119-31.
- Bortolozzi A, Castañé A, Semakova J, Santana N, Alvarado G, Cortés R, Ferrés-Coy A, Fernández G, Carmona MC, Toth M, Perales JC, Montefeltro A, Artigas F (2012) Selective siRNA-mediated suppression of 5HT<sub>1A</sub> autoreceptors evokes strong antidepressant-like effects. **Mol Psychiatry** 17:612-23 (Highlighted in Nature Reviews Neurology)
- Santana N, Troyano-Rodriguez E, Mengod G, Celada P, Artigas F (2011) Activation of thalamocortical networks by the N-methyl-D-aspartate receptor antagonist phencyclidine: reversal by clozapine. **Biol Psychiatry** 69:918-27
- Santana N, Mengod G, Artigas F (2009) Quantitative Analysis of the expression of dopamine D1 and D2 receptors in pyramidal and GABAergic neurons of the rat prefrontal cortex. **Cereb Cortex** 19:849-860
- Celada P, Puig MV, Díaz-Mataix L, Artigas F (2008) The hallucinogen DOI reduces low frequency oscillations in rat prefrontal cortex. Reversal by antipsychotic drugs. **Biol Psychiatry** 64:392-400
- Kargieman L, Santana N, Mengod G, Celada P, Artigas F (2007) Antipsychotic drugs reverse the disruption in prefrontal cortex function produced by NMDA receptor blockade with phencyclidine. **Proc Natl Acad Sci USA** 104:14843-14848



- López-Gil X, Babot Z, Amargós-Bosch M, Suñol C, Artigas F, Adell A (2007) Clozapine and haloperidol differently suppress the MK-801-increased glutamatergic and serotonergic transmission in the medial prefrontal cortex of the rat. **Neuropsychopharmacology** 32:2087-2097

La relevancia y repercusión internacionales del grupo se reflejan en la concesión en 2015 del *ECNP Neuropsychopharmacology Award* -máximo galardón europeo en Neurofarmacología y Psiquiatría- al Prof. F. Artigas, siendo el primer científico español en recibirlo. Así mismo, nuestro grupo ha participado en más de 60 proyectos de investigación financiados tanto por fondos públicos (Ministerio de Economía y Competitividad, Ministerio de Sanidad, Unión Europea) como privados (Lundbeck, Pierre Fabre, etc) y posee una amplia trayectoria formativa con más de 20 tesis doctorales dirigidas, además de contar permanentemente con la acogida de estudiantes en prácticas para la realización de trabajos de fin de máster, fin de grado y estancias cortas.

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

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

La depresión es la enfermedad mental con mayor repercusión socioeconómica. El European Brain Council estima su coste anual en Europa en más de 113.000 millones de €. Asimismo, un estudio global indica un aumento del 37% de la incapacidad debida a depresión entre 1990 y 2010, siendo la 11<sup>a</sup> causa de incapacidad a nivel mundial. Los elevados costes de los trastornos depresivos se deben a su alta incidencia (prevalencia vital del 10% y 20% para hombres y mujeres, respectivamente), la elevada duración de los episodios depresivos y la baja eficacia de los fármacos antidepresivos (inhibidores de la recaptación de serotonina -5-HT- y/o noradrenalina -NA-), con tasas de respuesta y remisión del 50 y 30%, respectivamente, tras 6 semanas de tratamiento, lo que ocasiona un elevado nivel de cronicidad. Datos de la última década permiten ser optimistas sobre la posibilidad de superar este escenario en base al diseño de fármacos con distinto mecanismo de acción. Así, la estimulación cerebral profunda de la corteza cingulada ventral (vACC) o la infusión intravenosa de ketamina (KET) -antagonista no competitivo de los receptores NMDA- producen efectos antidepresivos inmediatos en pacientes resistentes a otros tratamientos. Estudios de nuestro grupo de trabajo sugieren que los antagonistas no competitivos de los NMDA-R actúan aumentando la neurotransmisión glutamatérgica en CPF mediante un mecanismo *bottom-up* tras el bloqueo de NMDA-R en el núcleo reticular del tálamo, que aumenta la neurotransmisión AMPA/KA en CPF (Kargieman et al., PNAS 2007; Santana et al., Biol Psychiatry 2011; Troyano-Rodríguez et al., Biol Psychiatry 2014).

Como hipótesis de trabajo, se plantea que las acciones antidepresivas de KET son debidas a la desinhibición de circuitos tálamo-corticales, que aumentaría la neurotransmisión AMPA/KA en CPF, con la consecuente activación *top-down* de núcleos monoaminérgicos y el efecto antidepresivo asociado. Un aspecto clave es examinar si las acciones antidepresivas de KET están necesariamente asociadas a su previa acción psicotomimética. Para ello se llevarán a cabo una serie de estudios histoquímicos, neuroquímicos y comportamentales en ratones KO de la subunidad NR2C de NMDA-R, con el fin de estudiar el papel de esta subunidad en el control del circuito talamocortical. Así, con el objetivo de evaluar las acciones psicotomiméticas de ketamina, se llevará a cabo un estudio de la inducción de la expresión de *c-fos* mediante hibridación *in situ* en secciones de tejido de CPF y núcleos talámicos tras la administración i.p. de ketamina en ratones WT y KO-NR2C. Este ensayo se considerará una medida del aumento de actividad neuronal inducida por estos fármacos en las áreas cerebrales implicadas en el



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

circuito. Además con el fin de determinar si las propiedades antidepresivas inducidas por ketamina dependen del bloqueo preferencial de receptores NMDA conformados por subunidad NR2C, se llevarán a cabo una serie de experimentos conductuales y neuroquímicos: a) evaluación del efecto antidepresivo tras la administración sistémica de ketamina en ratones WT y KO-NR2C mediante el test de suspensión por la cola, test de natación forzada y test de preferencia de sucrosa. b) evaluación de la actividad locomotora en campo abierto, con el fin de descartar falsos positivos en los modelos de evaluación de efecto antidepresivo y c) evaluación del efecto de ketamina sobre la liberación de serotonina y glutamato en CPF de ratones WT y KO-NR2C mediante microdiálisis intracerebral in vivo.

En conjunto el proyecto plantea una aproximación profunda al conocimiento de los circuitos cerebrales implicados en la fisiopatología y tratamiento de la depresión mayor con el objetivo final de identificar nuevas dianas terapéuticas.

#### Referencias:

Troyano-Rodriguez E, Lladó-Pelfort L, Santana N, Teruel-Martí V, Celada P, Artigas F (2014). Phencyclidine inhibits the activity of thalamic reticular gamma-aminobutyric acidergic neurons in rat brain. **Biol Psychiatry** 76(12):937-45

Santana N, Troyano-Rodriguez E, Mengod G, Celada P, Artigas F (2011) Activation of thalamocortical networks by the N-methyl-D-aspartate receptor antagonist phencyclidine: reversal by clozapine. **Biol Psychiatry** 69:918-27

Kargieman L, Santana N, Mengod G, Celada P, Artigas F (2007) Antipsychotic drugs reverse the disruption in prefrontal cortex function produced by NMDA receptor blockade with phencyclidine. **Proc Natl Acad Sci USA** 104:14843-14848

#### Perfil esperado del candidato:

Licenciados/graduados en psicología, biología, bioquímica, biotecnología, farmacia o similares

#### Contacto:

Noemí Santana, PhD ([noemi.santana@iibb.csic.es](mailto:noemi.santana@iibb.csic.es))  
Francesc Artigas, PhD ([francesc.artigas@iibb.csic.es](mailto:francesc.artigas@iibb.csic.es))  
Dept. of Neurochemistry and Neuropharmacology  
Instituto de Investigaciones Biomédicas de Barcelona (IIBB) (CSIC-IDIBAPS-CIBERSAM)  
Rosselló 161, 6th floor, 08036 Barcelona, Spain. Phone: +34 933638300



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 EMHE - 2016

Estaría interesado en recibir: PhD  Doctores  Ambos

**Título de la tesis doctoral o proyecto postdoctoral:** Aplicación de un pretratamiento térmico para la revalorización del alperujo

**Palabras clave:** Alperujo, fertilizante, bioactivos, compost.

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

**Departamento:** Fitoquímica de los Alimentos

**Supervisor del doctorando/Doctor:** Dr. Guillermo Rodríguez Gutiérrez

**Correo electrónico de contacto:** [guirogu@cica.es](mailto:guirogu@cica.es)

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

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

El Instituto de la Grasa (IG) es un Centro de Investigación de la Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) encuadrado en el Área de Ciencia y Tecnología de los Alimentos. El instituto se creó en el año 1947 con la finalidad de contribuir a la mejora y al desarrollo de los sectores industriales relacionados con las materias grasas. Desde su fundación ha dedicado una atención preferente al sector del aceite de oliva y la aceituna de mesa, de gran importancia económica y social en Andalucía, contribuyendo de manera decisiva a mejorar el nivel científico y tecnológico de ambos sectores mediante el desarrollo de tecnología de la elaboración del aceite de oliva, tecnología de la extracción y refinación de aceites de semillas, conservación y envasado, alteraciones oxidativas, biotecnología de la elaboración de aceitunas de mesa, preparación de criterios y métodos analíticos, bases para la elaboración de normas de calidad, etc. La propia dinámica de los grupos de investigación, y la aparición de nuevas demandas y necesidades en el entorno productivo han propiciado la ampliación de sus objetivos científicos iniciales y la incorporación, junto a las líneas tradicionales, de nuevas líneas de investigación.

La misión actual del Instituto de la Grasa es desarrollar investigación dirigida a caracterizar y obtener alimentos de calidad, saludables y seguros, así como implantar nuevas tecnologías respetuosas con el medio ambiente dentro del sector agroalimentario. Los objetivos científicos contemplados en el Plan de Actuación del centro son:

- Estudiar los aspectos científicos y tecnológicos relacionados con la caracterización y análisis de grasas y aceites, especialmente los aspectos relacionados con la seguridad alimentaria y el



fraude, y con las modificaciones e interacciones de los lípidos durante el procesado de los alimentos.

- Desarrollar investigación básica y tecnológica relacionada con las aceitunas de mesa y el aceite de oliva para obtener productos más competitivos y saludables, desarrollando al mismo tiempo nuevas tecnologías para reducir el impacto ambiental de estos procesos.
- Estudiar los aspectos científicos relacionados con las plantas oleaginosas y productos hortofrutícolas en general, especialmente aquellos relacionados con el metabolismo lipídico y con el metabolismo secundario de las plantas, con el fin de mejorar cuantitativa y cualitativamente la producción de alimentos vegetales.
- Proporcionar evidencias sobre la mejora de la salud, la prevención y el tratamiento de enfermedades mediante el uso de ingredientes bioactivos y componentes de plantas y alimentos, por medio de una investigación innovadora que integre un amplio rango de disciplinas relacionadas con los alimentos y la nutrición.

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

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

La implantación del sistema de extracción del aceite de oliva en dos fases trajo consigo la aparición de un residuo con alto grado de humedad y con una mayor carga contaminante y fitotóxica que dificulta su depuración, el alperujo. Actualmente su principal uso la obtención de biomasa para la producción de energía eléctrica o calor, o en el peor de los casos se vierte directamente al campo, con todos los problemas medioambientales que ello conlleva. Se están proponiendo el uso de nuevas tecnologías que permiten su mejor aprovechamiento en base a su composición, rica en componentes de alto valor añadido y al resto de sus componentes típicos de un material lignocelulósico.

Las propiedades beneficiosas del aceite de oliva se atribuyen a dos factores, por un lado a su composición en ácidos grasos, rico en monoinsaturados, y por otra parte a su contenido en componentes minoritarios, fundamentalmente fenoles (Fernandez-Bolaños y col., 2008). Tras la extracción del aceite de oliva sólo un dos por ciento de estos fenoles pasan al aceite quedando el resto, 98%, en el residuo o alperujo. Por lo tanto, el alperujo ha de ser considerado como una fuente muy importante de componentes bioactivos saludables para el consumo humano. El uso de las nuevas tecnologías está permitiendo iniciar la producción industrial de los compuestos más activos presentes en la aceituna, como es el caso del fenol hidroxitirosol (Fernandez-Bolaños et al., 2002) por su carácter antioxidante y su amplio rango de propiedades biológicas. También se han identificado y se están determinando las propiedades de oligosacáridos ácidos y neutros (Fernández-Bolaños et al., 2004). Pero para poder acceder a estos componentes bioactivos es necesaria la aplicación de de pretratamientos que permita la liberación y/o solubilización de los mismos, al mismo tiempo que facilite la accesibilidad al resto de sus componentes y por tanto, permita un mejor aprovechamiento basado en su uso integral.

El concepto del aprovechamiento integral se basa en la recuperación de los principales componentes bioactivos de forma que se obtengan componentes de alto valor añadido al mismo tiempo que se detoxifica el sólido final haciéndolo más susceptible para la aplicación de bioprocesos encaminados a la obtención de alimentación animal, energía, bioetanol, compost o fertilizantes orgánicos, entre otros (Rodríguez y col., 2007).

En el presente proyecto se propone la aplicación de pretratamientos térmicos al alperujos para su mejor aprovechamiento en un rango de 65, 120 y 170 °C. Seguidamente se estudiará la posterior separación de fases, y el aprovechamiento de cada una de ellas. A partir de la fase líquida se obtendrá un extracto



fenólico y se determinará su potencial antioxidante en ensayos *in vitro*, y se estudiará dicho líquido ya detoxificado, sin fenoles, como fertilizante orgánico. A partir del sólido se procederá a la extracción del aceite de orujo, enriquecido en componentes minoritarios (Lama y col., 2011) por el tratamiento térmico y al estudio del sólido final, ya desgrasado o no, y detoxificado de fenoles, para su uso agrícola. Se realizan pruebas de compostaje y de aplicación directa a suelos en campo comparando un mismo alperujo con o sin tratamiento térmico y separando la fracción líquida, con y sin extracción del aceite de orujo.

De esta forma el proyecto establecería las bases de la aplicación de un tratamiento térmico sobre el alperujo que permita la recuperación de los componentes bioactivos por una parte y por otra la obtención de un sólido final de mejor compostaje o de uso directo en suelos sin repercusión medioambiental.

### **Referencias:**

- Fernández-Bolaños, J. Rodríguez, G. Rodríguez, R. Heredia, A Guillén, R. and A. Jiménez. "Production in large quantities of highly purified hydroxytyrosol from liquid-solid waste of two-phase olive oil processing or Alperujo". J. Agric. Food Chem. (2002) 50: 6804-6811.
- Fernández-Bolaños, J. Rodríguez, G. Gómez, E., Guillén, R. Jiménez, A., Heredia, A and Rodríguez, R "Total Recovery of the Waste of Two-Phase Olive oil Processing: Insolation of Added-Value Compounds". J. Agric. Food Chem. (2004) 52: 5849-5855.
- Fernández-Bolaños, J.G., López, O., Fernández-Bolaños, J and Rodríguez-Gutiérrez, G.. "Hydroxytyrosol and derivatives: isolation, synthesis, and biological properties". Current Organic Chemistry. (2008) 12: 442-463.
- Lama, A., Rodríguez-Gutiérrez, G., Rubio-Senet, F., Gómez-Carretero, A., Fernández-Bolaños, J. A New Hydrothermal Treatment of Alperujo Enhances the Content on Bioactive Minor Components in Crude Pomace Olive Oil. Journal of Agricultural and Food Chemistry.(2011) 59, 1115-1123.
- Rodríguez, G. Rodríguez, R. Guillén, R. and A. Jiménez, A Fernández-Bolaños, J. "Effect of steam treatment of alperujo on the enzymatic saccharification and in vitro digestibility". J. Agric. Food Chem. (2007) 55:136-142.

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

Químico o Ingeniero Químico o similar que esté iniciando o vaya a iniciar su doctorado para la realización de la tesis en el marco de trabajo ya descrito.

### **Contacto:**

Guillermo Rodríguez Gutiérrez  
Fitoquímica de los Alimentos  
Instituto de la Grasa, CSIC  
Campus Universitario Pablo de Olavide - Edificio 46  
Ctra. de Utrera, km. 1 - 41013, Sevilla  
Tf. +34 954611550 Fax.954616790  
Email. guirogu@cica.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 postraduccional (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 postraduccional (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



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 EMHE - 2016

Estaría interesado en recibir: PhD  Doctores  Ambos

Título de la tesis doctoral o proyecto postdoctoral:

Palabras clave: Tensioactivos biocompatibles, amino ácidos, antimicrobianos

Instituto /Centro CSIC: Instituto de Química Avanzada de Cataluña - CSIC

Departamento: Departamento de Tecnología Química y de Tensioactivos

Supervisor del doctorando/Doctor: Dra. Aurora Pinazo

Correo electrónico de contacto: [aurora.pinazo@iqac.csic.es](mailto:aurora.pinazo@iqac.csic.es)

Página Web del Laboratorio: [www.iqac.csic](http://www.iqac.csic), departamentos, departamento de tecnología de tensioactivos, tensioactivos biocompatibles.

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

Los tensioactivos son productos químicos que se consumen en grandes cantidades a escala mundial todos los días. En los últimos años, las inquietudes ambientales y la presión de regulación de contaminación del medio ambiente han dado impulso a la investigación de nuevos tensioactivos con el propósito de reemplazar, en parte, los tensioactivos de origen petroquímico por los basados en fuentes renovables de origen natural. La esperanza de que tales tensioactivos puedan ser biodegradables y biocompatibles ha dado un fuerte impulso a la investigación de nuevos tensioactivos menos irritantes y menos tóxicos para el consumidor. Biodegradabilidad, baja toxicidad, y **actividad antimicrobiana** son propiedades comunes a los tensioactivos derivados de aminoácidos. La actividad del grupo “**Tensioactivos biocompatibles**” se centra en la investigación química básica y aplicada de nuevos tensioactivos no tóxicos favorables al medio ambiente derivados de aminoácidos, como alternativa a los tensioactivos convencionales. Los nuevos tensioactivos son adecuados para su aplicación en campos tales como la medicina, farmacia, alimentación y cosmética. Los tensioactivos derivados de amino ácidos se clasifican como productos de alto valor añadido ya que son biodegradables, poseen propiedades antimicrobianas, presentan perfiles de baja toxicidad y poseen propiedades características de auto-agregación.



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

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

La resistencia a los antibióticos y su repercusión en el tratamiento de infecciones constituye uno de los principales retos en el área de salud humana. Además, la incorporación de cantidades crecientes de antibióticos en las aguas residuales representa un serio problema que amenaza tanto al correcto funcionamiento de las plantas depuradoras como al equilibrio de los ecosistemas y que puede dar lugar a la presencia de antibióticos a bajas concentraciones en el agua potable. La finalidad del proyecto que se propone es diseñar y preparar nuevos tensioactivos biodegradables derivados de aminoácidos con actividad antimicrobiana y con baja toxicidad celular que permitan desarrollar nuevas estrategias para la obtención de formulaciones eficaces que den lugar a una reducción del consumo de antibióticos.

En este contexto, la línea de investigación que se propone desarrollar es la siguiente:

**Síntesis y estudio de propiedades antimicrobianas de tensioactivos catiónicos geminales derivados de aminoácidos. Estudio de los mecanismos de actuación sobre membranas biológicas de estos tensioactivos y de sus mezclas con tensioactivos biocompatibles de carácter anicónico.**

El candidato se formara en técnicas de síntesis orgánica y en técnicas específicas en la determinación de las características fisicoquímicas de tensioactivos tales como: tensiometría, conductimetría, fluorescencia, balanza de Langmuir. Una vez se hayan caracterizado los tensioactivos se estudiarán las propiedades biológicas sobre modelos de membrana y sobre membranas celulares. Para estudiar la acción de los tensioactivos sobre modelos de membrana se utilizará la balanza de Langmuir adquiriendo así, el candidato, una formación sólida sobre la materia. En los estudios sobre membranas celulares el candidato se formará en las técnicas relacionadas con el estudio específico de propiedades de membranas celulares, en concreto membranas bacterianas. Las técnicas que utilizará serán: citometría de flujo, que le permitirá determinar la fluidez de la membrana, microscopía de fluorescencia y microscopía electrónica en su versión de criomicroscopía con las que observará la membrana celular y el contenido citoplasmático, microscopía confocal con la que podrá observar las membranas celulares en tres dimensiones. Además el candidato se formará en las técnicas relacionadas con la formulación tales como las técnicas de determinación de tamaño de agregados en solución (dispersión de luz láser y potencial-Z), espectrometría UV/VIS. Con todos los estudios realizados el candidato podrá comprender cuál es la relación estructura/actividad y con ello contribuirá al avance del conocimiento en el área de **formulaciones antimicrobianas**.

### **Referencias:**

- Kuemmerer, Klaus. 2009. Chemosphere 75 (4), 417  
Peng Li, Xiang Li, Saravanan R. Li Ch, M. Leong S.S.J, 2012, RSC Advances 2, 5296.  
Pinazo A., Manresa A., Marques A.M., Bustelo M., Espuny M.J. Pérez L., 2016, Advances in Colloid and Interface Science, 228:17.



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

**Perfil esperado del candidato:**

Licenciados en Ciencias Químicas, Biológicas o Farmacia dispuestos a aprender o profundizar en técnicas de estudio asociadas al área de los coloides y al área de la microbiología.

**Contacto:**

Contactar con la Dra. Aurora Pinazo



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 EMHE - 2016

Estaría interesado en recibir: PhD  Doctores  Ambos

**Título de la tesis doctoral o proyecto postdoctoral:** Interacciones lípido-proteína y su papel en la regulación de la autofagia

**Palabras clave:** lípidos, autofagia, membranas, inhibidores,

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

**Departamento:** Química Biomédica

**Supervisor del doctorando/Doctor:** Gemma Triola

**Correo electrónico de contacto:** gemma.triola@iqac.csic.es

**Página Web del Laboratorio:** [www.iqac.csic.es/chemicalbiology/](http://www.iqac.csic.es/chemicalbiology/)

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

El estudio de procesos biológicos mediante el uso de herramientas químicas es el área central de la Biología Química. Durante esta última década se han producido grandes avances en el campo de la Biología gracias en parte a la aplicación de estrategias químicas tales como la síntesis de moléculas con capacidad para modular la actividad enzimática o bloquear interacciones proteína-proteína, el diseño de nuevas sondas fluorescentes, el establecimiento de métodos de proteómica que permitan la identificación de nuevas dianas celulares o el desarrollo de técnicas para la síntesis y modificación de proteínas.

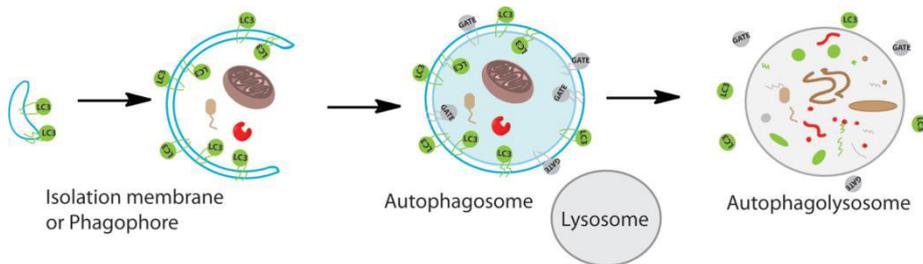
Nuestro objetivo principal en este campo de investigación es el desarrollo de herramientas químicas que puedan contribuir al estudio y caracterización de enfermedades y a mejorar nuestro conocimiento de procesos biológicos relevantes, con un especial interés en el estudio de la autofagia. Como resultado, nuestros intereses científicos se reparten entre la química orgánica, la bioquímica, la biología molecular y celular, la biofísica y la química médica, y más concretamente en el desarrollo de ensayos in vitro y in vivo, el diseño y la síntesis de moléculas como herramientas para la investigación o potencialmente moduladoras de procesos celulares y la caracterización de interacciones lípido-proteína y su implicación en la regulación de procesos celulares.



**Descripción del Proyecto propuesto:**

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

La autofagia es un mecanismo usado por las células para la degradación o reciclaje de los orgánulos o proteínas dañados u obsoletos. El mal funcionamiento de este sistema se ha relacionado con cáncer, enfermedades neurodegenerativas y envejecimiento. A pesar de los grandes avances obtenidos en la investigación de la autofagia, todavía existen muchas preguntas sin respuesta y se desconocen los mecanismos moleculares que la regulan.<sup>[1]</sup> La autofagia se inicia con la formación de una membrana (fagóforo) que recoge el material a reciclar y acaba cerrándose para formar el autofagosoma. Éste se fusiona con el lisosoma cuyos enzimas se encargan de la destrucción del material (Fig.1). El proceso está regulado por una proteína específica de la autofagia llamada LC3 y que necesita unirse a la membrana del fagóforo para ser activa. Esta unión se consigue mediante la conjugación a una unidad



de fosfatidiletanolamine (PE) en el extremo C-terminal para formar la proteína lipídica LC3-II).<sup>[2]</sup>

Figura 1. LC3-II se asocia a la membrana del fagóforo y facilita la formación del autofagosoma

Aunque está claro el rol esencial de la proteína LC3 en la regulación de la autofagia, quedan aún muchas incógnitas por resolver. Por ejemplo, se han descrito diferentes funciones para LC3-II y los otros miembros de la misma familia (mientras LC3-II parece estar implicada en la elongación del fagóforo, GABARAP/GATE-16 parecen controlar el cierre del autofagosoma).<sup>[3]</sup> Otro tema interesante es la interacción de estas proteínas con los lípidos de membrana.<sup>[4]</sup> Existen evidencias importantes de que la LC3-II se une preferentemente a membranas altamente curvadas y se ha sugerido que esta dependencia está mediada por una hélice anfipática presente en Atg3, una enzima implicada en la síntesis de LC3-II.<sup>[5]</sup> Sin embargo, existen otros parámetros que podrían también jugar un papel importante, ya que las vesículas de pequeño diámetro y los lípidos generadores de curvaturas negativas parecen facilitar el proceso de fusión de membranas.<sup>[6]</sup>

A pesar del interés creciente en cómo la membrana lipídica puede modular la autofagia, el papel de la diversidad de la PE unida a la LC3, tanto en cuanto al grupo polar (fosfatidilserina (PS), fosfatidilcolina (PC)) como en la composición en ácidos grasos, es aún muy poco conocido. Algunos estudios preliminares han hecho tímidos avances en esta dirección. Así pues, la lipidación de LC3 se ha podido extender a PS en ensayos in vitro. En cuanto a la composición en ácidos grasos aún no se dispone de



ningún estudio detallado. De todas maneras, estudios biofísicos realizados con liposomas sugieren cierta diversidad. Así pues, en liposomas de gran tamaño (LUV, large unilamellar vesicles), es necesaria la presencia dioleoyl-PE (DOPE) para la conjugación con LC3, y no se detecta ninguna lipidación con los lípidos saturados dipalmitoyl-PE (DPPE) y distearoyl-PE (DSPE). Sin embargo, al usar liposomas más pequeños y curvados (SUV, small unilamellar vesicles), todas las especies lipídicas se conjugan con LC3, indicando que la diversidad lipídica en PE puede tener lugar en condiciones fisiológicas.<sup>[6]</sup> A partir de esta información preliminar, el objetivo de este proyecto es confirmar la hipótesis de que existe variabilidad lipídica en LC3-II y que esta diversidad puede tener consecuencias en la localización y función de éstas proteínas. Con esta intención, proponemos el desarrollo de una metodología basada en técnicas de biología molecular, química orgánica y lipidómica basada en espectrometría de masas que permitan la caracterización de la diversidad lipídica presente en PE y sus posibles consecuencias. Esta posibilidad no se ha estudiado en profundidad hasta el momento y puede tener consecuencias potencialmente importantes en la regulación de la autofagia.

#### **Referencias:**

- [1] D. J. Klionsky, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2007**, *8*, 931-937;
- [2] a) Y. Ichimura, T. Kirisako, T. Takao, Y. Satomi, Y. Shimonishi, N. Ishihara, N. Mizushima, I. Tanida, E. Kominami, M. Ohsumi, T. Noda, Y. Ohsumi, *Nature* **2000**, *408*, 488-492; b) T. Kirisako, Y. Ichimura, H. Okada, Y. Kabeya, N. Mizushima, T. Yoshimori, M. Ohsumi, T. Takao, T. Noda, Y. Ohsumi, *J. Cell Biol.* **2000**, *151*, 263-275;
- [3] H. Weidberg, E. Shvets, T. Shpilka, F. Shimron, V. Shinder, Z. Elazar, *EMBO J.* **2010**, *29*, 1792-1802.
- [4] a) F. A. Horenkamp, K. J. Kauffman, L. J. Kohler, R. K. Sherwood, K. P. Krueger, V. Shteyn, C. R. Roy, T. J. Melia, K. M. Reinisch, *Dev. Cell* **2015**, *34*, 569-576; b) R. L. Knorr, H. Nakatogawa, Y. Ohsumi, R. Lipowsky, T. Baumgart, R. Dimova, *PloS one* **2014**, *9*, e115357
- [5] S. Nath, J. Dancourt, V. Shteyn, G. Puente, W. M. Fong, S. Nag, J. Bewersdorf, A. Yamamoto, B. Antonny, T. J. Melia, *Nat. Cell Biol.* **2014**, *16*, 415-424.
- [6] A. Landajuena, J. H. Hervas, Z. Anton, L. R. Montes, D. Gil, M. Valle, J. F. Rodriguez, F. M. Goni, A. Alonso, *Biophys. J.* **2016**, *110*, 411-422

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

**Predocctoral:** El candidato idóneo para la realización de este proyecto es un licenciado en química, biología, bioquímica o farmacia con una trayectoria sobresaliente probada. Los candidatos deberán ser investigadores creativos, con buen conocimiento de inglés y capaces de integrarse en un equipo multidisciplinar.

**Postdoctoral:** Investigadores independientes, con doctorado en temática relacionada con el tema a estudiar y conocimientos elevados de biología molecular y celular o química médica o biológica.



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

**Contacto:**

Gemma Triola  
Departamento de Química Biomédica  
Instituto de Química Avanzada de Cataluña (IQAC-CSIC)  
Jordi Girona 18-26  
08034 Barcelona (España)

Teléfono 93 400 6100; ext 1258; Fax 93 204 5904;  
e-mail: [gemma.triola@iqac.csic.es](mailto:gemma.triola@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:** 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.

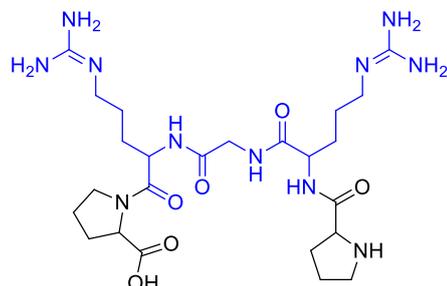


### Descripción del Proyecto propuesto:

**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 EMHE - 2016

Estaría interesado en recibir: PhD  Doctores  Ambos

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

**Nuevo paradigma en la detección rápida de bacterias patógenas basado en porta-filtros integrados: detección rápida de Legionella.**

**Palabras clave: porta-filtros, patógenos, salud pública, microsensores microbianos, bioimpedancia**

**Instituto /Centro CSIC: INSTITUTO DE MICROELECTRÓNICA DE BARCELONA-CNM**

**Departamento: MICRO-NANOSISTEMAS**

**Supervisor del doctorando/Doctor: FRANCISCO JAVIER MUÑOZ PASCUAL**

**Correo electrónico de contacto: fj.munoz@csic.es**

**Página Web del Laboratorio:**

**<http://www.imb-cnm.csic.es/index.php/en/research/research-groups/biomems>**

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

Las actividades del grupo BIOMEMS (biosistemas & bioingeniería) están orientadas a la transferencia de tecnología en el ámbito de las micro-nano-bio-tecnologías hacia el sector industrial en base a la alta multi-disciplinariedad de su equipo de investigadores, que aportan talento y la capacidad de establecimiento de continuas colaboraciones, así como la creación de nuevas oportunidades de investigación en el marco de la innovación BIO & TIC, con la ventaja competitiva que da disponer en nuestro centro de investigación de la ICTS - Sala Blanca.

El objetivo de nuestro grupo es buscar el fortalecimiento de la industria mediante la transferencia tecnológica desde nuestro entorno académico, buscando sinergias entre grupos de investigación aplicada y el tejido formado por pequeñas y medianas empresas de un entorno especialmente europeo.

Somos plenamente conscientes de las dificultades para traducir los resultados de unas investigaciones públicas que resultan en dispositivos y soluciones atractivas para el sector productivo. Sin embargo la gran mayoría de los miembros del grupo BIOMEMS poseen experiencia en el ámbito de la transferencia tecnológica, como así lo ponen de manifiesto los contratos industriales, patentes, y desarrollos aplicados que hemos desarrollado a lo largo de los últimos años. Formar parte de la red TECNIO es una gran ventana para orientar estas actividades hacia el sector de salud (ambiental, alimentaria y clínica principalmente) de una manera más efectiva, facilitando y potenciando la traslación de resultados de



investigación obtenidos por nuestros investigadores al sistema industrial con un doble beneficio: social y económico.

Nuestras líneas de actividad en BioMEMs se ponen resumir en dos líneas de investigación que abarcan bio-dispositivos y biosistemas inteligentes (Bioingeniería) y Diagnóstico molecular y biosensores (Nanomedicina). Sin embargo, dados los perfiles de los miembros del grupo solicitante, tecnológicamente estamos muy orientados por un lado hacia el desarrollo y aplicación de nanobiotecnología, y por otro lado hacia el desarrollo de técnicas de electrónica impresa y microsistemas integrados de diagnóstico.

La tecnología diferencial que ofrece BioMEMs a nivel tecnológico, es un acceso al sector industrial Biomédico y Químico / Biológico a las tecnologías de micro-fabricación de nuestra Sala Blanca (ICTS-MINECO) para su aplicación a nuevos dispositivos y bio-aplicaciones. Por otra parte, el grupo BioMEMs aporta por un lado acceso a capacidades avanzadas de nanofabricación y electrónica impresa, y finalmente otro acceso a capacidades de integración de sistemas y prototipado rápido. Estas nuevas capacidades, especialmente las relacionadas con las técnicas de impresión y prototipado, son de gran importancia en el proceso de transferencia tecnológica al sector productivo, ya que permiten ir más allá del simple dispositivo, permitiendo transformar nuestros desarrollos en prototipos funcionales inmediatamente previos a la industrialización.

Por otra parte, a nivel de aplicaciones, el grupo BioMEMs se centra en 5 líneas de actuación de diagnóstico y monitorización: (i) biosensores, (ii) neurociencia, y (iii) cámaras de cultivo y / o "órgano donde chip "(iv) nano-herramientas y nano (bio) sensores, y (v) sistemas no invasivos.

Nuestro posicionamiento cuenta con la ventaja competitiva que representa disponer de nuestra ICTS / Sala Blanca y de estos otros 3 pilares fundamentales:

1. Capacidad de innovación y transferencia de tecnología en el sector biomédico-químico-biológico.
2. Acceso a las nuevas tecnologías de micro-nanofabricación, electrónica impresa e integración de microsistemas.
3. Capacidad integración de la bioingeniería en biosistemas cerca del mercado.

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

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

En los últimos años, las aplicaciones biológicas y biomédicas de sensores microbiológicos han convertido en cada vez más frecuente y han encontrado un amplio uso en una amplia variedad de aplicaciones, tales como el diagnóstico, terapéutica, y la ingeniería de tejidos. Sin embargo, estos enfoques integrados siguen mostrando un bajo impacto en cuanto a su aplicación en diversos sectores industriales estratégicos: la salud ambiental y seguridad alimentaria.

La presente propuesta de nuestro grupo será importante para promover soluciones amigables con el medio ambiente y la sostenibilidad en el sector del suministro de agua, y dar lugar a diversos efectos beneficiosos para la sociedad. La importancia social y el impacto de fijación de sistemas de abastecimiento de agua son bien reconocidos, y ha estado más centrado en los últimos años debido a la mayor empresa industrial de los ataques terroristas, desastres naturales, los impactos de los cambios climáticos y los accidentes. Enfermedades transmitidas por el agua son una **amenaza continua para la**



**salud pública**, y la responsable de los brotes graves cada año, incluso en los países europeos. Una investigación demostró que, entre 2000 y 2007 en 14 países europeos, hubo 354 brotes de enfermedades transmitidas por el agua relacionada con el agua de consumo, lo que resulta en más de 47.000 episodios de la enfermedad. Asegurar agua limpia todo el camino desde la fuente hasta el punto del consumidor es esencial para la salud pública. La propuesta de nuestro grupo BIOMEMS-TECNIO contribuirá a disminuir en las enfermedades transmitidas por el agua debido a la creación de micro-biosistemas de alerta temprana.

El proyecto propuesto pretende cubrir una necesidad clara de generar nuevos dispositivos para la detección y control rápido de ciertos microorganismos patógenos en diferentes tipos de entornos. El principal requerimiento del mercado consiste en que estos nuevos biosistemas que se desarrollen deben ser sencillos, portátiles y de bajo coste de fabricación y bajo coste por análisis, además de permitir una detección rápida (del orden de pocas horas) con el objetivo de tener un control eficiente, mediante la monitorización de la proliferación del microorganismo diana.

Uno de los problemas que viene marcado por nuestro entorno cambiante (cambio climático y crisis económicas) es la necesidad de desarrollar **nuevos biosistemas de detección de microorganismos** en sistemas que necesitan de estados de desinfección permanente, como la refrigeración por agua, desde aires acondicionados a las torres de refrigeración de cualquier escala, que potencialmente puedan generar un brote de Legionella. En estos sistemas de refrigeración, gracias a las temperaturas del agua se produce una proliferación de microorganismos. En el caso de Legionella, es preocupante porque esta puede pervivir en aerosol y ser liberada al ambiente y poder afectar a la población generando neumonía. Asimismo también existe actualmente una necesidad de este tipo de tecnología de diagnóstico rápidas en otros sectores, como el de la alimentación, el ambiental y el de salud.

Finalmente, nuestro reto es avanzar en ésta línea combinando microsensores, nanofiltración, biotecnología y biomateriales en realizar un micro-filtro integrado donde se realicen todas las operaciones que conllevan a detectar la presencia de la bacteria diana: **Legionella**. Esta investigación multidisciplinar en la frontera entre estas disciplinas, promoverá descubrimientos que son aplicables en muchos sectores. El uso de sensores es esencial en la automatización de los procesos y las industrias de manufacturas en los sectores no productivos, como el ahorro de energía y el control ambiental en sectores como la agricultura o la medicina. Así, el sistema biosensor propuesto nos servirá de referencia para afrontar los grandes desafíos que los seres humanos tienen ante nosotros proporcionando un primer aviso de que permita salvar vidas, tiempo y dinero.

## **Referencias:**

Naroa Uria; Javier Moral Vico; Natalia Abramova; Andrey Bratov. Fast determination of viable bacterial cells in milk samples using impedimetric sensor and a novel calibration method. *Electrochimica Acta*. 198, pp. 249 - 258. Elsevier, 20/04/2016.

Naroa Uria; Natalia Abramova; Andrey Bratov; Francesc Xavier Muñoz Pascual; Eva Baldrich. Miniaturized metal oxide pH sensors for bacteria detection. *Talanta*. 147, pp. 364 - 369. Elsevier, 15/01/2016.

Javier Moral Vico; Jaume Barallat; Llibertad Abad; Rosa Olive Monllau; Francesc Xavier Muñoz Pascual; Amparo Galan Ortega; Javier Del Campo; Eva Baldrich. Dual chronoamperometric detection of



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

enzymatic biomarkers using magnetic beads and a low-cost flow cell. Biosensors & Bioelectronics. 69, pp. 328 - 336. ELSEVIER, 25/05/2015.

Sergi Brosel Oliu; Natasha Abramova; Andrey Bratov; Nuria Vignes; Jordi Mas; Francesc Xavier Muñoz. Sensitivity and Response Time of Polyethyleneimine Modified Impedimetric Transducer for Bacteria Detection. Electroanalysis. 27 - 3, pp. 656 - 662. WILEY ED, 23/03/2015.

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

El perfil esperado del candidato se sitúa en torno a conocimientos sólidos en Química, Biología y/o Biotecnología, con una enorme motivación e ilusión por trabajar y avanzar en ésta línea de investigación apasionante.

**Contacto: FRANCISCO JAVIER MUÑOZ PASCUAL**



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 EMHE - 2016

Estaría interesado en recibir: PhD  Doctores  Ambos

**Título de la tesis doctoral o proyecto postdoctoral:** Nuevas aproximaciones para el diseño de compuestos miméticos de condroitin para su uso en el desarrollo de sistemas neuroactivos.

**Palabras clave:** Glicosaminoglicanos, Neurociencia, Condroitin sulfato, Factores de Crecimiento,

**Instituto /Centro CSIC:** Instituto de Química Orgánica General

**Departamento:** Química Bio-organica

**Supervisor del doctorando/Doctor:** Dra. Agatha Bastida Codina

**Correo electrónico de contacto:** agatha.bastida@csic.es

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

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

Nuestras líneas de Investigación en el grupo son principalmente dos; "Obtención de nuevos antibióticos con interacción con el RNA" y "Producción quimio-enzimática de nuevos derivados de glicosaminoglicanos y sus interacciones con factores de crecimiento". Dichas temáticas están reflejadas en las dos líneas de investigación financiadas cuyos Títulos son; "Aproximaciones al diseño de nuevos ligandos de ARN basados carbohidratos: de la química combinatoria al diseño racional", CTQ2013-45538-P y "Hidrogeles Funcionalizados con derivados de glicosaminoglicanos: preparacion y estudio de sus propiedades en celulas y tejidos neuronales" MAT2015-65184-C2-2-R cuya ayuda económica esta soportada por la Dirección General de Investigación.

### Descripción del Proyecto propuesto:

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

Glicosaminolicanos (GAG) son una familia diversa de polisacáridos, polianiónicos, lineares, que poseen alta variedad estructural cuyas propiedades afectan dramáticamente en la regulación de los pasos biológicos. Están localizados principalmente en la superficie de las membranas de las células eucariotas y en la matriz extracelular (MEC). En este contexto, los condroitin sulfatos (CS) representan una de las



familias más importantes de los glicosaminoglicanos. El CS está compuesto de una unidad disacáridica repetitiva de GlcA or IdoA y de  $\alpha$ -D-N-acetylgalactosamine (GalNAc) con uniones 1,4-1,3 alternativamente en sus uniones glicosídicas (Figura 1)

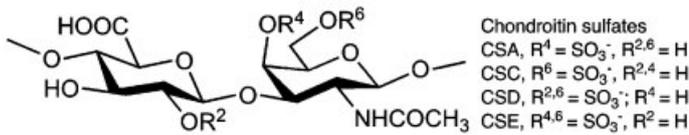


Figura 1.- estructura química de los Condriotin Sulfatos Naturales (CS).

La presencia de los grupos sulfatos en la molécula disacáridica del condroitin puede estar localizada en las el carbono 4 o 6 del anillo de GalNAc o en el carbono 2,3 de GlcA o IdoA. El CS no solo presenta un papel estructural en la conectividad como el que presenta en los tejidos (cartílagos) sino que también participa en gran variedad de procesos fisiológicos y patológicos tales como el desarrollo, crecimiento neuronal, inflamación, progresión de tumores, y infección por interacción con un gran número de factores de crecimiento y otras proteínas de interés. Uno de los principales objetivos de este proyecto es el desarrollo de nuevos y más potentes y selectivos derivados de condroitin. El objetivo general de la investigación propuesta es determinar cómo influye el patrón de sulfatación de GAGs y análogos en su interacción con proteínas neurotróficas específicas del SNC y su efecto sobre el comportamiento de células del SNC en etapas embrionaria, neonatal y adulta. Asimismo, el carácter pluridisciplinar del proyecto ya que se dan una combinación de disciplinas que incluyen biología celular, bioquímica y ciencia de materiales, y la coordinación de dos equipos de investigación con participación de la mayoría de los investigadores a un elevado nivel de dedicación en cada proyecto. El proyecto también tiene una dimensión internacional que se plasma en las colaboraciones establecidas por los grupos participantes con grupos en los EE.UU y el Reino Unido Así, se estudiara la actividad biológica de esos derivados bioactivos con factores de crecimiento neuronal en colaboración con el Hospital de Parapléjicos de Toledo.

## Referencias:

- Fitch MT, Silver J. CNS injury, glial scars, and inflammation: inhibitory extracellular matrices and regeneration failure. *Exp Neurol* **2008**;209:294–301
- Prestwich GD, Erickson IE, Zarebinski I, West M, Tew WP. The translational imperative: Making cell therapy simple and effective. *Acta Biomater* **2012**;8:4200–4207
- Li W, Li K, Wei W, Ding S. Chemical approaches to stem cell biology and therapeutics. *Cell Stem Cell* **2013**;13:270–283
- Maeda N, et al. Functions of Chondroitin Sulfate and Heparan Sulfate in the Developing Brain. *Neurochem Res* **2011**;36:1228–1240.
- Gama CI, Tully SE, Sotogaku N, Clark PM, Rawat M, Vaidehi N, Goddard III WA, Nishi A, Hsieh-Wilson LC. Sulfation patterns of glycosaminoglycans encode molecular recognition and activity. *Nat Chem Biol* **2006**;2:467– 473.
- Miyata S, et al. Persistent cortical plasticity by upregulation of chondroitin 6-sulfation. *Nat Neurosci* **2012**;15:414–424.



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS

VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

- E. Bedini., A. Laezza, and A. Iadosini. Chemical Derivatization of Sulfated Glycosaminoglycans. Eur. J. Org. Chem. 2016, 3018-3042.
- E. García-Junceda, A. Bastida, E. Doncel-Pérez, P. Montero-Calle, V. Moreno-Zafra, L. Garrido, J. Revuelta, and A. Fernández-Mayoralas. Chemoenzymatic preparation of chondroitin sulfates with a defined sulfation pattern. New Biotechnology 33S , 2016, S1–S213
- 

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

Para trabajar en los proyectos de investigación que estamos realizando actualmente sería adecuado un estudiante de doctorado o doctorando de la Rama de Ciencias (Químico, Biólogo, farmacéutico, Bioquímico, etc). Que tenga conocimientos de inglés para poder seguir la bibliografía del proyecto y con muchas ganas de aprender cosas nuevas ya que el proyecto es multidisciplinar y llevara a cabo tareas de Biología, y Química.

**Contacto:** [agatha.bastida@csic.es](mailto:agatha.bastida@csic.es), 912587435



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 EMHE - 2016

Estaría interesado en recibir: PhD  Doctores  Ambos

**Título de la tesis doctoral o proyecto postdoctoral:** Diseño de una nueva sulfotransferasa autosuficiente para la regeneración del PAPS

**Palabras clave:** Sulfatasas, Neurociencia, PAPS, glicosaminoglicanos,

**Instituto /Centro CSIC:** Instituto de Química Orgánica General

**Departamento:** Química Bio-organica

**Supervisor del doctorando/Doctor:** Dr. Eduardo García-Junceda Redondo

**Correo electrónico de contacto:** Eduardo.junceda@csic.es

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

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

Nuestras líneas de Investigación en el grupo son varias; "Clonaje y expresión de nuevas glicosiltransferasas para la obtención enzimática de nuevos compuestos bioactivos", por otro lado también estamos trabajando en el uso de aldolasas para la producción de nuevos carbohidratos con diferente regioselectividad. Dichas temáticas están reflejadas en diferentes proyectos que nos han financiado.

### Descripción del Proyecto propuesto:

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

Varios estudios revelan que los parámetros de sulfatación de los glicosaminoglicanos juegan un papel fundamental en la diferenciación, desarrollo y maduración del sistema Nervioso central (SNC) también como en el crecimiento axonal y así en la reparación de la lesión de la médula espinal como en la mejora de la cicatriz glial. Para demostrar la influencia del código de sulfatación, moléculas con un definido patrón de sulfatación es requerido. Una estrategia de obtener estos compuestos es mediante el uso de enzimas sulfotransferasas. Para evitar problemas relacionados con el uso del PAPS (3'fosfoadenosina-5'fosfosulfato) como donador del grupo sulfidriilo, nosotros proponemos la implementación de un sistema multienzimático formado por la 6-O-sulfotransferasa (NodH) de *Sinorhizobium meliloti* y de una aril sulfotransferasa (HocAST) de *Haliangium ocraceum*, un enzima

capaz de sulfatar compuestos fenólicos de forma reversible. Por ello, esta enzima es clave en la regeneración del PAPS. Figure 1.

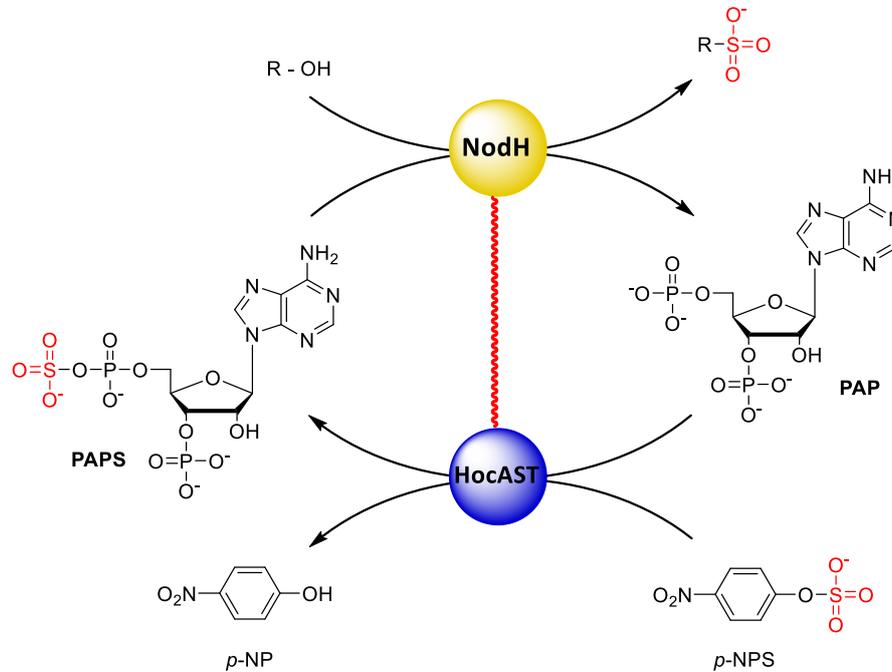


Figura 1.- Sulfatación de carbohidratos con una sulfotransferasa con regeneración del PAPS in situ con una Arilsulfotransferasa.

En este proyecto el enzima de una proteína de fusión la cual uniría las dos actividades en una cadena sencilla peptídica, permitiría obtenerse una enzima autosuficiente sulfotrasferasa para regenerar el PAPS en una aproximación sencilla. Por otro lado, obtendríamos eficientes oligosacáridos sulfatados debido a la proximidad de los dos centros catalíticos de ambas proteínas. Por otro lado así economizamos el proceso ya que evitamos la inhibición de la sulfatasa por el PAP que se genera ya que esta regenerando in situ el PAPS. además, pensamos la la Arilsulfatasa puede ayudar al plegamiento de la sulfotransferasa durante su expresión que esta descrita que se va a cuerpos de inclusión.

### Referencias:

- M. Sánchez-Sierra, I. García-Álvarez, A. Fernández-Mayoralas, S. Moreno-Lillo, G. Barroso García, V. Moral Dardé, E. Doncel-Pérez. Mass spectrometry in pharmacokinetic studies of a synthetic compound for spinal cord injury treatment. BioMed. Res. Int. (2015) article ID 169234.
- A. Sanz de León, A. Muñoz-Bonilla, A. Gallardo, A. Fernandez-Mayoralas, J. Bernard, J. Rodríguez-Hernández. Straightforward functionalization of breath figures: simultaneous



- orthogonal host-guest and pH-responsive interfaces. *J. Colloid & Interf. Sci.* 457 (2015) 272-280.
- L. Romero, I. García-Álvarez, J. Casas, M. A. Barreda-Manso, N. Yanguas-Casás, M. Nieto Sampedro, A. Fernández-Mayoralas. New oleyl glycoside as anti-cancer agent that targets on neutral sphingomyelinase. *Biochem. Pharmacol.* 97 (2015) 158-172.
  - A. Crespo-Castrillo, E. Punzón-Fernández, R. de Pascual, M. Maroto, J. F. Padín, I. García-Álvarez, C. Nanclares, L. Ruiz-Pascual, L. Gandía, A. Fernández-Mayoralas, A. G. García. Novel synthetic sulfoglycolipid IG20 facilitates exocytosis in chromaffin cells through the regulation of sodium channels. *J. Neurochem.* 135 (2015) 880-896
  - Santana, A.G.; Zárate, S.G.; Bastida, A.; Revuelta, J. Targeting RNA with Aminoglycosides: Current Improvements in their Synthesis and Biological Activity en *Frontiers in Anti-infective Drug Discovery*, Ed. Bethman e-Books, 2015, Volumen 4, 131-209.
  - Bastida, A.; Revuelta, J. Design, synthesis and biological evaluation of heterocyclic aminoglycosides en *Targets in heterocyclic systems: Chemistry and properties (collection)*. Ed. Royal Society of Chemistry, 2015, Volumen 19.
  - Jiménez-Moreno E, Gómez AM, Bastida A, Corzana F, Jiménez-Oses G, Jiménez-Barbero J, Asensio JL "Modulating Weak Interactions for Molecular Recognition: A Dynamic Combinatorial Analysis for Assessing the Contribution of Electrostatics to the Stability of CH- $\pi$  Bonds in Water" *Angew Chem Int*, 2015, 27;54(14):4344-8.
  - Jiménez-Moreno E, Jiménez-Oses, G, Gómez AM, Santana, A.G, Corzana F, Bastida A, Jiménez-Barbero J, Asensio JL "The key role of coulombic forces for stabilizing CH/ $\pi$  complexes in water solution". *Chem. Sci.*, 2015, 6, 6076.
  - García-Junceda, E, Lavandera, I., Rother, D., Schrittwieser, J. H. (Chemo)enzymatic cascades—Nature's synthetic strategy transferred to the laboratory. *J. Mol. Catal. B: Enzymatic*, 2015, 114, 1-6.
  - Camps Bres, F., Guérard-Hélaine, C., Hélaine, V., Fernandes, C., Sánchez-Moreno, I., Traïkia, M., García-Junceda, E, Lemaire, M. L-Rhamnulose-1-phosphate and L-fuculose-1-phosphate aldolase mediated multi-enzyme cascade systems for nitrocyclitol synthesis. *J. Mol. Catal. B: Enzymatic*, 2015, 114, 50-57.
  - Oroz-Guinea, I., Hernández, K., Camps Bres, F., Guérard-Hélaine, C., Lemaire, M., Clapés, P., García-Junceda, E. L-Rhamnulose-1-phosphate aldolase from *Thermotoga maritima* in organic synthesis: One-pot multistep reactions for the preparation of Imino- and Nitrocyclitols. *Adv. Synth. Catal.* 2015, 357, 1951-1960
  - Oroz-Guinea, I., Sánchez-Moreno, I., Mena, M., García-Junceda, E. Hyperthermophilic aldolases as biocatalyst for C-C bond formation: Rhamnulose 1-phosphate aldolase from *Thermotoga maritima*. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 2015, 99, 3057-3068.
  - Sánchez-Moreno, I., Bordes, I., Castillo, R., Ruiz-Pernía, J.J., Moliner, V., García-Junceda, E. Tuning the phosphoryl donor specificity of dihydroxyacetone kinase from ATP to inorganic polyphosphate. An insight from computational studies. *Int. J. Mol. Sci.* 2015, 16, 27835-27849
  - Oroz-Guinea, I., Fernández-Lucas, J., Hormigo, D., García-Junceda, E. Designed Enzymatic Cascades. *Science of Synthesis Reference Library; Biocatalysis in Organic Synthesis*, K. Faber, W.-D. Fessner, N. Turner (eds.); 2015. Volume 3, Chapter 3.8.1, pp. 443-490. Georg Thieme Verlag KG.

**Perfil esperado del candidato:**



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

Para trabajar en los proyectos de investigación que estamos realizando actualmente sería adecuado un estudiante de doctorado o doctorando de la Rama de Ciencias (Químico, Biólogo, farmacéutico, Bioquímico, etc). Que tenga conocimientos de inglés para poder seguir la bibliografía del proyecto y con muchas ganas de aprender cosas nuevas ya que el proyecto es multidisciplinar y llevara a cabo tareas de Biología, y Química.

**Contacto:** [Eduardo.junceda@csic.es](mailto:Eduardo.junceda@csic.es) **912587435**



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 EMHE - 2016

•Estaría interesado en recibir: PhD  Doctores  Ambos

**Título de la tesis doctoral o proyecto postdoctoral:** *GLYCOPROTEOMICS FOR FINDING NEW MORE SELECTIVE PROSTATE CANCER BIOMARKERS*

**Palabras clave:** *Cancer, Biomarkers, Analytical Techniques, Glycoproteins, Sensitive detection, Fast analysis.*

**Instituto /Centro CSIC:** *Instituto de Química Orgánica General*

**Departamento:** *Análisis Instrumental y Química Ambiental*

**Supervisores del doctorando/Doctor:** *José Carlos Díez-Masa y Mercedes de Frutos Gómez*

**Correo electrónico de contacto:** [diez-masa@iqog.csic.es](mailto:diez-masa@iqog.csic.es)  
[mfrutos@iqog.csic.es](mailto:mfrutos@iqog.csic.es)

**Página Web del Laboratorio:** <http://www.iqog.csic.es/iqog/es/node/26512>

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

*Research in the Liquid Chromatography and Capillary Electrophoresis Laboratory (HPLC-CE lab.) is focused on the development of methods, techniques and instrumentation of liquid chromatography and miniaturized electrophoresis (capillary electrophoresis and microchip electrophoresis). These developments are aimed to achieve high speed, high resolution, and high sensitivity analytical methods for compounds of interest, mainly proteins, in the pharmaceutical, clinical and doping control fields.*

*Most of the proteins studied in this laboratory are glycoproteins. Research is focused on the development of methods to separate protein glycoforms. Some of these glycoproteins, as it is the case for erythropoietin (EPO), are of interest in the pharmaceutical and doping control fields. Other proteins for which glycoforms separation methods are developed are potential biomarkers of relevant diseases (cancer, vascular pathologies, etc). Such is the case of the prostate specific antigen (PSA), the alfa 1-acid glycoprotein (AGP or orosomucoid) and the vascular endothelial growth factor 165 (VEGF 165).*

*The analytical methodologies include, besides the separation step, other steps of the analytical process from fast sample preparation to sensitive detection. Immunochromatographic systems developed for the first step of the analysis provide high selectivity to the analytical process. Development of detection methods based on laser induced fluorescence (LIF), LEDs induced fluorescence (LED-IF) and chemiluminescence (CL) are aimed to provide high sensitivity. Microchip electrophoresis methods and associated instrumentation are developed to improve speed analysis.*



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

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

*The biomarker for prostate cancer (PCa) used currently in clinics is the concentration of prostate-specific antigen (PSA) in serum. However, this test leads to a high number of false positive, mainly arising from increased level of PSA associated to non-malignant prostate diseases. More selective prostate cancer biomarkers are needed.*

*The objective of this project is to develop analytical methodologies to search for a better PCa biomarker.*

*The methods to be developed will take into account the following facts:*

*Glycosylation of proteins depends, among other factors, on the pathophysiological situation of the individual.*

*Capillary electrophoresis is an analytical technique which allows separating isoforms of given glycoproteins.*

*Affinity chromatography can be used as a highly selective purification technique to isolate the glycoprotein of interest from a biological fluid. Alternatively, the technique can be used to evaluate changes in the carbohydrate moiety of the glycoprotein.*

*Fluorescence is a high-sensitivity detection method. It is very useful to detect low concentration of proteins, as it is the case of PSA in serum and urine. However, PSA does not give fluorescence when illuminated in the visible region of the spectrum. Hence, methods for rendering PSA fluorescent have to be developed.*

*Therefore, to achieve the objective, methods based on affinity interactions, capillary electrophoresis, and fluorescence detection to differentiate glycosylation of glycoproteins (starting with PSA) in PCa patients from that in individuals without the malignant disease will be developed. Later on a pilot study to test the feasibility of using variations of proteins' glycosylation as prostate cancer markers using the developed methodology will be performed. Biological fluids will be provided by hospitals following the Ethics' guidelines.*

### **Referencias:**

- 1. Farina-Gomez, N.; Puerta, A.; Gonzalez, M.; Diez-Masa, J.C.; de Frutos M.; (2016) Impact of capillary conditioning and BGE composition on capillary electrophoresis analysis of prostate specific antigen isoforms" J. Chromatogr. A 1443, 254-261*



2. Garrido-Medina, R.; Farina-Gomez, N.; Diez-Masa, J.C.; de Frutos, M.; (2014).  
*Immunoaffinity chromatographic isolation of prostate-specific antigen from seminal plasma for capillary electrophoresis analysis of its isoforms.*  
*Analytica Chimica Acta* 820, 47-55.
3. Garrido-Medina, R.; Diez-Masa, J.C.; de Frutos, M.; (2013).  
*On-capillary fluorescent labeling and capillary electrophoresis laser-induced fluorescence analysis of glycoforms of intact prostate-specific antigen.*  
*Electrophoresis* 34, 2295-2302.
4. Morales-Cid, G.; Diez-Masa, J.C.; de Frutos, M.; (2013).  
*On-line immunoaffinity capillary electrophoresis based on magnetic beads for the determination of alpha-1 acid glycoprotein isoforms profile to facilitate its use as biomarker.*  
*Analytica Chimica Acta* 773, 89-96.
5. Peláez-Lorenzo, C.; Veledo M.T.; González, R.; de Frutos, M.; Diez-Masa, J.C.; (2013).  
*Protein Fingerprinting of Staphylococcus Aureus by Capillary Electrophoresis with on-Capillary Derivatization and Laser-Induced Fluorescence Detection.*  
*En Methods in Molecular Biology* 984, 237-251.  
*Humana Press- Springer, ISBN 978-1-62703-295-7.*
6. Garrido-Medina, R.; Puerta, A.; Rivera-Monroy, Z.; de Frutos, M.; Guttman, A.; Diez-Masa, J.C.; (2012).  
*Analysis of alpha-1-acid glycoprotein isoforms using CE-LIF with fluorescent thiol derivatization.*  
*Electrophoresis* 3, 1113-1119.

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

#### Graduated student or Doctorate student:

*Skillful with instrumentation for Analytical Chemistry.*

*Proactive.*

*Capacity for integration in a research team*

*Some practical experience in protein handling will be considered favorably.*

#### Doctor:

*Experience in protein purification.*

*Skillful with instrumentation for Analytical Chemistry.*

*Proactive.*

*Capacity for integration in a research team.*

*Practical experience in antibodies manipulation will be considered favorably.*

*Some background in protein derivatization will be considered favorably.*



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS

VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

**Contacto:**

**Mercedes de Frutos /José Carlos Diez-Masa**

*Institute of Organic Chemistry (C.S.I.C.)*

*Juan de la Cierva,3*

*E-28006 Madrid, Spain*

*Telf (Operator) +34-915622900 ext 304*



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 EMHE - 2016

Estaría interesado en recibir: PhD  Doctores  Ambos

**Título de la tesis doctoral o proyecto postdoctoral: Uso de biochars y residuos orgánicos modificados como estrategia para la recuperación de suelos degradados**

**Palabras clave: Biochar; materia orgánica; recuperación; remediación; suelos degradados;**

**Instituto /Centro CSIC: Instituto de Recursos Naturales y Agrobiología de Sevilla (IRNAS-CSIC)**

**Departamento: Biogeoquímica, ecología vegetal y microbiana**

**Supervisor del doctorando/Doctor: José María de la Rosa**

**Correo electrónico de contacto: jmrosa@irnase.csic.es**

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

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

El laboratorio de Materia Orgánica en Suelos y Sedimentos (MOSS) del IRNAS representa un laboratorio de referencia internacional en Geoquímica Orgánica y el primer grupo español que abordó el estudio de la Química del Humus. Ha realizado considerables progresos en la caracterización molecular de las sustancias húmicas en suelos, aguas y sedimentos, así como en recursos fósiles orgánicos (turbas, carbones, querógenos, etc.) y residuos de interés agrícola (composts, humatos fertilizantes, biochar, etc.). Mantiene una estrategia de I+D+I aplicada y multidisciplinar, colaboraciones con grupos de investigación nacionales e internacionales y con el sector empresarial. Dispone de laboratorios de geoquímica orgánica con el equipamiento más avanzado para la caracterización de materiales orgánicos macromoleculares de estructura compleja (incluyendo: NMR en estado sólido, GC/MS, Pyr-GC/MS, HT/TC-IRMS, Pyr-GC-HT/TC-IRMS).

El objetivo principal del grupo MOSS es:

El estudio del impacto de factores ambientales en los ciclos biogeoquímicos del C y N, su implicación en la sostenibilidad de los ecosistemas, en el secuestro de C y N y en el cambio climático global.

Objetivos específicos:

1) Caracterización de la estructura molecular de la materia orgánica de suelos, sedimentos (recientes y fósiles) y residuos, orientada a la obtención de información medioambiental y al establecimiento de relaciones estructura-función.

2) Dinámica de la materia orgánica en suelos y sedimentos, implicaciones en los mecanismos de secuestro de carbono. Cantidad y calidad de las formas naturales recalcitrantes de C.

3) Caracterización, aplicaciones y efectos en el medio ambiente de materiales carbonosos altamente refractarios: "black carbon" y "biochar".



4) Identificación de marcadores moleculares (biomarcadores) subrogados al estado de salud y calidad de suelos y sedimentos; impactos medioambientales (incendios forestales), fenómenos de contaminación (vertidos orgánicos) y reconstrucciones paleoambientales.

#### COMPONENTES

##### Investigadores:

Francisco Javier González-Vila, Profesor de Investigación

Heike Knicker, Profesor de Investigación

José A. González-Pérez, Científico Titular

José María de la Rosa Arranz, Investigador Ramón y Cajal

##### Estudiantes y técnicos:

Nicasio T. Jiménez-Morillo, Doctorando (Becario FPI)

María López-Martín, Doctorando (Becario FPI)

Marina Paneque Carmona, Doctorando (Becario FPU)

Marta Velasco Molina, Doctorando (Contratado Titulado Superior: Actividades Técnicas y Profesionales)

Este grupo de investigación posee una amplia experiencia en la formación de doctores y estudiantes de máster, así como una elevada producción científica (más de 150 artículos, 20 capítulos de libro en los últimos 10 años).

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

*Los suelos de la cuenca Mediterránea están perdiendo paulatinamente calidad y carbono orgánico, lo que conllevará una pérdida de productividad agronómica en el futuro. Esta situación es debida a varios factores entre los que se encuentran la aplicación de prácticas agrícolas inapropiadas, la sobreexplotación del suelo y condiciones climáticas que incrementan la erosión. Además otras actividades productivas como la minería metálica pueden dar lugar a altos niveles de metales pesados (Cd, Cr, Cu, Pb, Zn, etc) en escombreras de minas y suelos circundantes, lo que conlleva además de un riesgo medioambiental, la degradación de los suelos circundantes.*

*En general la baja capacidad de retención hídrica y la pobre estructura de los suelos de la cuenca Mediterránea hacen muy difícil la recuperación natural de estos suelos degradados. Esta situación es si cabe más compleja en el caso de zonas de extracción de metales debido a la fitotoxicidad de los metales pesados y la acidez de los suelos.*

*El uso de biochar (material altamente aromático y poroso producido por la degradación térmica de la biomasa en ausencia de oxígeno (pirólisis)) [1], es una alternativa atractiva para la recuperación "in situ" de suelos degradados, especialmente si se utilizan residuos para la producción del biochar. A pesar de que numerosos estudios muestran el efecto beneficioso de la enmienda de suelos con biochar en el crecimiento de las plantas, todavía es poco utilizado [2-3]. Esto es debido en parte a su elevado coste de producción. Con el fin de hacer factible esta estrategia pretendemos producir el biochar utilizando un sistema de pirólisis portátil de bajo coste, que podría ser utilizado por agricultores y pequeños productores de zonas rurales ya que no requiere de mantenimiento ni de conocimientos técnicos [4].*



*El biochar contiene grandes cantidades de C orgánico (normalmente +50%), por lo que puede aumentar considerablemente el contenido de materia orgánica del suelo, y al mismo tiempo puede secuestrar cantidades significativas de CO<sub>2</sub> [5]. Sin embargo, aún no se ha establecido una evaluación fiable de la estabilidad bioquímica del biochar en suelos degradados. Por lo tanto, el objetivo principal será verificar si el biochar producido a partir de residuos agrícolas al ser aplicado a los suelos degradados no solo puede mejorar significativamente la productividad agronómica, sino además aumentar su potencial de secuestro de C. En el caso de zonas contaminadas con metales pesados se pretende comprobar si el uso de biochar reduce de manera significativa el contenido de metales pesados disponibles. Con fines comparativos se realizarán experimentos control, sin aporte de biochar y utilizando un compost orgánico tradicional.*

*Este proyecto pretende específicamente:*

- i) Determinar las relaciones entre las propiedades de residuos agrícolas (incluyendo residuos del lavado de aceitunas, alperujo y restos de cosecha y la aplicabilidad de estos materiales para producir biochar con un alto potencial de estabilización de metales pesados.*
- ii) Establecer la materia prima y condiciones de pirólisis más adecuadas para la producción de biochar con el fin de a) incrementar su estabilidad; b) mejorar la estructura del suelo y c) reducir la movilidad de los metales pesados. Para ello se estudiará la fito-estabilización de cada tipo de biochar en experimentos de invernadero con muestras de suelos degradados procedentes de zonas de cultivo y zonas contaminadas con metales pesados que serán suministradas por la empresa Cobre Las Cruces S.A.. Se estudiará la evolución de las propiedades físicas y químicas de los suelos enmendados y se compararán con los controles.*
- iii) Determinar la estabilidad del C contenido en el biochar aplicado a suelos degradados.*

*Este proyecto se apoya en la experiencia de los investigadores del grupo MOSS, lo que constituye una garantía de éxito de esta propuesta. Por otra parte, los servicios que ofrece el IRNAS-CSIC (incluyen invernaderos, 40 hectáreas de finca experimental, laboratorios equipados) y los equipos singulares disponibles en el grupo responsable (RMN, microanalizador elemental, respirómetros, pirólisis analítica, etc) permiten el enfoque multidisciplinario. Las cuestiones abordadas por este proyecto son de interés para investigadores, agricultores y gestores tanto a nivel nacional como internacional. Este proyecto se enmarca dentro de la prioridad temática "medio ambiente y acción por el clima" del programaH2020.*

### **Referencias:**

- [1]** Lehmann J., Joseph S., (Eds.). 2015. Biochar for Environmental Management - Science and Technology (2nd Ed.). (J. Lehmann and S. Joseph, Eds.), Earthscan, London.
- [2]** Sohi S., Krull E., Lopez-Capel E., Bol, R., 2010. Adv. Agron. 105: 47-82.
- [3]** De la Rosa J.M. Paneque M., Miller A.Z., Knicker H., 2014. Sci. Tot. Env. 499: 175-184.
- [4]** Schmidt H.P., Pandit B.H., Martinsen V., et al., 2015. Agriculture 5: 723-741.
- [5]** EBC, 2012. European Biochar Foundation (EBC), Arbaz, Switzerland, <http://www.european-biochar.org/en/download>



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

**Perfil esperado del candidato:**

**Estudiante:** Se requiere que sea licenciado o diplomado (título de grado + máster) en Ciencias Químicas, Biología, Ciencias Agrarias o Ambientales con experiencia en ciencias del suelo, alguna práctica en laboratorio de suelos y conocimientos de Inglés (al menos equivalente a B1)

**Doctor:** Se requiere Doctor en química, biología o Ciencias Agrarias con amplios conocimientos de biochar o enmiendas orgánicas y sus propiedades físicas y químicas. Se requiere un conocimiento de Inglés (al menos equivalente a B2). Se valorará la experiencia en laboratorio y la coautoría en publicaciones científicas relacionadas con el tema de estudio.

**Contacto:** [jmrosa@irnase.csic.es](mailto:jmrosa@irnase.csic.es); Tel: +34 964624711



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 EMHE - 2016

Estaría interesado en recibir: PhD  Doctores  Ambos

Título de la tesis doctoral o proyecto postdoctoral: *Tecnologías ultrasónicas y de procesamiento espectral para detección precoz preventiva a bajo coste de enfermedades endémicas en México*

Palabras clave: Detección Precoz, Enfermedades Endémicas, Tecnologías Ultrasónicas, Procesamiento espectral, Bajo coste, Diagnóstico Preventiva, México

Instituto /Centro CSIC: Instituto de Tecnologías Físicas y de la Información

Departamento: Sensores y Sistemas Ultrasónicos

Supervisor del doctorando/Doctor: Dr. Antonio Ramos Fernández

Correo electrónico de contacto: [aramos@ia.cetef.csic.es](mailto:aramos@ia.cetef.csic.es)

Página Web del Laboratorio: [www.itefi.csic.es](http://www.itefi.csic.es)

### Presentación del Grupo Receptor y de sus principales Líneas de investigación

**GRUPO de I+D en "SISTEMAS y TECNOLOGÍAS ULTRASÓNICAS" (GSTU)**  
(Insto. [Tecnologías Físicas y de la Información](http://www.itefi.csic.es)). Consejo Sup. de Investigaciones Científicas

#### Personal del grupo:

-5 Dres. Investigadores en plantilla + un Dr. "ad honorem":

Antonio Ramos (Inv. Principal), Enrique Riera, Carlos Fritsch, Tomas Gómez, J.L. San Emeterio, Juan A. Gallego.

-2 Técnicos. Junto a 4 contratados, 3 becarios y 2 doctores con permiso de estancia.

#### DESCRIPCIÓN

El grupo GSTU integra equipos de investigación con décadas de experiencia, pioneros en el CSIC sobre I+D en Sistemas Ultrasónicos y sus Aplicaciones Médicas e Industriales, que colaboran desde los años `80s

Especialidades de sus laboratorios:

- Visualización y Detección Ultrasónicas para biomedicina, ciencia e industria
- Ultrasonidos de Potencia aplicados a la industria y medio ambiente
- Imagen Ultrasónica para aplicación médica e industrial
- Caracterización e Inspección de materiales
- Técnicas y Algoritmos para Procesamiento digital de señales ultrasónicas
- Tecnologías Electrónicas para Generación y Control de ultrasonidos
- Diseño y Desarrollo de Transductores especiales
- Nuevos Métodos de Inspección aumentando resolución y sensibilidad



## TEMATICAS, OBJETIVOS Y LINEAS DE I+D

### TEMATICAS de investigación del grupo:

1. Sistemas ultrasónicos para Radiación y Detección (mono / multicanal) en la industria, salud, e instrumentación, incluyendo etapas electrónicas, de control y de procesamiento digital en tiempo real.
2. Actuadores-Sensores y Métodos numérico-electrónicos para crear campos ultrasónicos específicos y para medición no-invasiva de propiedades internas en materiales y tejidos.
3. Análisis e Imagen con ultrasonidos para Aplicaciones Biomédicas e Industriales [ecografía, elastografía, espectroscopía, tomografía, termometría] de alta resolución (tecnología propia).
4. Sistemas para Transducción y Generación ultrasónica de Alta intensidad. Aplicaciones industriales, medioambientales y biomédicas.

Se estudian teóricamente los procesos de transducción, excitación, difracción, propagación, scattering, reflexión y recepción, en régimen de pulsos & CW, y se evalúan y tratan de resolver las limitaciones en la frontera de lo tecnológicamente posible. Ello posibilita el diseño óptimo de nuevos sistemas de transducción y procesamiento para: medición e imagen, inducir alta potencia, y caracterizar materiales; en medios resonantes, anisótropos, con operación en aire, etc., usando tecnología electrónica propia o de tipo comercial.

En ese contexto, se diseñan y construyen prototipos y tecnologías para validar hipótesis y para transferir a los sectores clínico e industrial. El grupo tiene una fuerte vocación de transferencia tecnológica con realizaciones ya implantadas en múltiples ámbitos de aplicación.

### OBJETIVOS finales concretos. Incluyen:

Diagnóstico médico no invasivo en órganos internos con alta fiabilidad y resolución. Radiación eficaz de potencias altas en procesos industriales y medioambientales. Detección y visualización precisa de propiedades internas en nuevas estructuras estratégicas, tejidos y medios biológicos. Optimización de sistemas ultrasónicos para incrementar la resolución y precisión final en la inspección de componentes industriales. Análisis, inspección y terapia, seguros para usuarios y operarios (de carácter no invasivo ni ionizante).

### LINEAS de I+D trans-disciplinares concretas del GSTU:

- Métodos matemáticos y computacionales para Simulación, Diseño y Optimización de respuestas en sistemas ultrasónicos, en régimen estacionario y transitorio.
- Análisis riguroso de procesos de Radiación, Difracción y Propagación de Haces ultrasónicos especialmente conformados con transductores mono y multi-elemento.
- Generación de Sistemas de Transducción ultrasónica especiales para aplicaciones en medida no invasiva, imagen, caracterización y actuación sobre procesos (banda ancha, alta potencia, aire, etc.).
- Desarrollo de Sistemas Hardware avanzados, basados en tecnología punta para: Generación y Detección ecográfica, Control y Procesamiento de señales ultrasónicas.
- Estudios sobre Propagación Ultrasónica compleja en: Líquidos, gases, y materiales sólidos (composites, bio-materiales, multi-laminares, reforzados por fibras, granulares).
- Sistemas de Conmutación multicanal en alta tensión para Excitación y Mux-DMux, aplicados al control de haces ultrasónicos con transductores tipo array.
- Desarrollo de Sistemas ultrasónicos de Potencia para control de transferencias de masa.
- Creación de Sistemas para Detección e Imagen Ultrasónica con alta resolución en Inspección industria y en Diagnóstico médico.

### REPERCUSION científico-tecnológica:

El grupo GSTU se ha auto-financiado con 74 proyectos de I+D multianuales competitivos (Plan nacional, europeos, americanos, CAM), y ha implementado numerosos sistemas innovadores en los sectores industrial, medio-ambiental, energético y médico. En su seno se han desarrollado tesis doctorales y cursos de postgrado relacionados. Solo, en el tramo (2000-2013), el GSU generó más de 300 artículos indexados (en revistas y libros) y 30 Patentes nacionales e internacionales, la mayoría transferidas a la industria. Y ha participado en la creación y mantenimiento de 2 empresas spin-off aplicando sus resultados y en 65 contratos de I+D. El GSTU reúne en sus laboratorios la instrumentación ultrasónica, tal vez, más completa de Europa.



## Descripción del Proyecto propuesto:

El grupo GSTU del CSIC colabora trans-disciplinariamente con 2 equipos mexicanos (coordinados por Cinvestav) y uno uruguayo (URU), para **adaptar tecnologías ultrasónicas de ultra-alta resolución térmica y espacial**, generadas en proyectos coordinados CSIC (Insto. ITEFI), **al diagnóstico precoz no-invasivo** de ciertas **enfermedades degenerativas**, con **gran incidencia en México** (diabetes, cáncer, arterioesclerosis). El objetivo final es lograr detecciones tempranas para diagnóstico clínico precoz al inicio de leves alteraciones fisiológicas en los tejidos afectados (pie diabético, mama, arterias) **que reduzcan el alto coste de las técnicas clásicas** (rayos-X, analíticas, ecografía AR, RMN).

Con la opción ecográfica AR convencional se alcanzan resoluciones espaciales de centenas de micras, que no resultan suficientes para captar leves indicaciones tempranas de estas dolencias [1-5], ni aún combinándolo con técnicas de post-procesamiento como la segmentación de imagen y los estudios de screening [6], o incluso utilizando la detección basada en elastografía clásica [7].

**Dos respuestas a este reto, con muy bajo coste**, por las actuales restricciones presupuestarias:

**a)** obtener *mejoras en la resolución térmica* de las técnicas de termometría ultrasónica no-invasiva propuestas [8-9] para detectar la localización interna exacta de ligeras alteraciones previas al inicio de tumores, p.e., de mama, con efectos observados por termografía óptica, solo en la piel externa [10-12].

**b)** alcanzar *resoluciones espaciales* drásticamente mejores (i.e., de *muy pocas micras*), en la estimación de espesores de estructuras tisulares laminares [13], como las paredes arteriales.

Existe experiencia bi-lateral en GSTU de trabajo conjunto desde 1998, en 20 Proyectos Cooperativos con IberoAmérica y en co-dirección de tesis doctorales sobre termometría y micrometría ultrasónicas.

Y, justamente, en esos dos difíciles retos, **el equipo de investigación CSIC** junto a equipos de México y Uruguay **han obtenido resultados preliminares recientes con ultra-alta resolución**.

Así, se ha comprobado en condiciones ideales de laboratorio **la viabilidad** de poder lograr, no-invasivamente, una precisión térmica de **0,1 °C** dentro de phantom biológico [14], y una resolución espacial del orden de la **micra** en espesores dinámicos de phantoms de pared arterial [15].

Y, a partir de resultados en I+D que se están obteniendo y que se generarán en proyectos nacionales (CICYT, CONACYT, CONICET), se **proponen** en la solicitud a EMHE, **estancias** sobre tesis doctorales / proyectos, para abordar algunos de los objetivos de más abajo, buscando su integración y la aplicación a la formación de recursos humanos, en co-dirección entre dos países (España con México o Uruguay):

**A-** Modelar y analizar señales ecográficas pulsadas de AF, de pacientes sanos y enfermos, para estudiar la viabilidad de nuevas tecnologías ultrasónicas y de procesamiento digital, actualmente en desarrollo en el CSIC, para una posible detección ultrasónica precoz de enfermedades en México.

**B-** Investigar y especificar métodos ultrasónicos portátiles de bajo costo para posible diagnóstico de enfermedades degenerativas o infecciosas (en zonas rurales de México) que cursen con alteraciones térmicas, circulatorias o inflamatorias, en tejidos (p.e., diabetes, tuberculosis).

**C-** Integrar técnicas ultrasónicas, electrónicas y de procesamiento avanzado para medir con precisión el espesor de pared arterial (carótida, femoral) usando pulsos ecográficos de banda muy ancha, y buscar la detección precoz de algunos efectos degenerativos en arterias, precursores de un posible infarto.

**D-** Aplicar métodos ultrasónicos elastográficos, en colaboración con la Univ. de la República de Uruguay, en ensayos sobre vasos y phantoms, para el seguimiento del deterioro o envejecimiento en vasos sanguíneos. Analizar alternativas para calcular espesores y módulos elásticos en pared arterial.

**E-** Adaptar técnicas de estimación ultrasónica de gradientes térmicos dentro del tejido, para estudiar la viabilidad de detección precoz precisa de puntos precursores de cáncer hepático o de mama.



## Referencias:

- [1] E.J. Schneble, L.J. Graham, MP. Shupe, FL. Flynt, KP. Banks, AD. Kirkpatrick, A. Nissan, L. Henry<sup>3</sup> A. Stojadinovic, NM. Shumway, I. Avital, GE. Peoples, RF. Setlik "Current Approaches and Challenges in Early Detection of Breast Cancer Recurrence". *J Cancer* 2014; 5(4):281-290. doi:10.7150/jca.8016. Available from <http://www.jcancer.org/v05p0281.htm>. 2014.
- [2] American diabetes association national institute of diabetes, digestive and kidney diseases. "The prevention or delay of type 2 Diabetes". *Diabetes Care*, Vol. 26, Suppl. 1, pp. S 62-69. January. 2003.
- [3] Nahla H. Barakat, Andrew P. Bradley. Intelligible Support Vector Machines for Diagnosis of Diabetes Mellitus. *IEEE Transact. Information Technology in Biomedicine*, Vol. 14, No. 4, pp. 1114-1120. July 2010.
- [4] Menchon-Lara, R.-M.; Sancho-Gomez, J.-L. "Ultrasound image processing based on machine learning for the fully automatic evaluation of the Carotid Intima-Media Thickness". *12th International Workshop on Content-Based Multimedia Indexing (CBMI)*. June 2014, pp. 1-4. Klagenfurt. Publisher: IEEE. 2014.
- [5] Warriner, R.K.; Johnston, K.W.; Cobbold, R.S.C. A Viscoelastic Model of Arterial Wall Motion in Pulsatile Flow: Implications for Doppler Ultrasound Clutter Assessment. *Physiol. Meas.*, 29, 157-179. 2008.
- [6] F. Zhang et al. "Evaluation of Segmentation Algorithms for Vessel Wall Detection in Echo Particle Image Velocimetry". *Proceedings 2009 IEEE Internat. Ultrasonics Symp.*, Rome, 20-23 Sept.; pp. 2476-79. 2009.
- [7] B. Boozari, A. Potthoff, I. Mederacke, A. Hahn, A. Reising, K. Rifai, H. Wedemeyer, S. Kubicka, M. Manns, M. Gebel. "Evaluation of a novel ultrasound method for the detection of liver fibrosis - Prospective comparison with transient dynamic elastography and histology", *Journal Hepatology*, Vol. 52, pp S404. 2010.
- [8] R. Maass-Moreno, C.A. Damianou, N. T. Sanghvi. "Non-invasive temperature estimation in tissue via ultrasound echo-shifts". Part II: In vitro study. *J. Acoust. Soc. Am.*, Vol. 100, N° 4, pp. 2522-2530. 1996.
- [9] I. Bazan, M. Vazquez, A. Ramos, A. Vera, L. Leija, A performance analysis of echographic ultrasonic techniques for non-invasive temperature estimation in hyperthermia range using phantoms with scatterers, *Ultrasonics* Vol. 49, No. 3, pp. 358 - 376. 2009.
- [10] Kenneth R. Foster, Thermographic detection of breast cancer, *IEEE Engineering in medicine and Biology*, November/December 1998, pp. 10-14. 1998.
- [11] Yasuhiko Ohashi and Isao Uchida, Applying dynamic thermography in the diagnosis of breast cancer, *IEEE Engineering in medicine and Biology*, May/June 2000, pp.42-51.
- [12] Li Jiang; Wang Zhan; Loew, M.H., Modeling thermography of the tumorous human breast: From forward problem to inverse problem solving *Biomedical Imaging: From Nano to Macro, 2010 IEEE International Symposium* pp. 205 - 208, DOI: 9. 2010.
- [13] I. Bazan, C. Negreira, A. Ramos, H. Calas, T.E Gomez, A. Ramirez, J.M. de la Rosa, F.J. Gallegos. Possible Application of Spectral Analysis Techniques on Ultrasonic Echo-Traces improved for Studying Changes in Blood Vessel Walls. *PAHCE-IEEE 2012*, pp.111-116, *IEEE Cat.number*: CFP1218G-PRT, 2012.
- [14] I. Bazan, A. Ramos, H. Calas, A. Ramirez, R. Pintle, T. E. Gomez, C. Negreira, F. J. Gallegos, 1 and A. J. Rosales. Possible Patient Early Diagnosis by Ultrasonic Noninvasive Estimation of Thermal Gradients into Tissues Based on Spectral Changes Modeling. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*. Vol.2012, Article ID 275405, 14 pages. 2012.
- [15] A. Ramos, I. Bazán, C. Negreira, J. Brum, T. Gómez, H. Calás, A. Ruiz and J. M. de la Rosa. "Estimation of PSD Shifts for High-Resolution Metrology of Thickness Micro-Changes with Possible Applications in Vessel Walls and Biological Membrane Characterization". *Sensors* 2012, 12, 15394-15423; doi:10.3390/s121115394. 2012.



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

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

En ambos casos (estancias pre y post doctorales), el candidat@ deberá ser físic@ o ingenier@. Como la labor conjunta a desarrollar deberá inscribirse en la actividad previa e instrumentación especializada de ambos grupos, el candidat@ deberá provenir de algún grupo mexicano o uruguayo especializado en *Tecnologías ultrasónicas y de procesamiento*; además, el grupo americano deberá disponer ya de resultados previos en la temática específica aquí considerada y deberá tener acceso a muestras clínicas relativas a alguna de las enfermedades consideradas; o bien, en el caso posdoctoral, el candidat@ deberá tener una buena experiencia personal previa en ello.

**Contacto: Dr. Antonio Ramos. ITEFI (CSIC). Serrano 144, Madrid. E-mail: [aramos@ia.cetef.csic.es](mailto:aramos@ia.cetef.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.  
Dong 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](mailto:msantalla@mbg.csic.es))  
Investigadora Titular  
Grupo de Biología de Agrosistemas ([www-bas-group.es](http://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:** Eliminación por adsorción de contaminantes farmacéuticos emergentes mediante el uso de distintos tipos de nanomateriales

**Palabras clave:** Antibióticos, estrógenos, nanomateriales, aguas residuales

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

**Departamento:** Metalurgia Primaria y Reciclado

**Supervisor del doctorando/Doctor:** Félix A. López

**Correo electrónico de contacto:** f.lopez@csic.es

**Página Web del Laboratorio:** <http://www.cenim.csic.es/index.php/presentacion-tecnocoo>

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

Grupo de Investigación dedicado al estudio de la recuperación, reciclado y reutilización de materiales. Nuestras actividades comenzaron en 1990 y desde entonces, hemos estudiado problemas relacionados con la caracterización, gestión, transformación, inertización/estabilización, aprovechamiento de residuos y síntesis de nuevos materiales.

Nuestro Grupo ha cultivado las técnicas tradicionales de tratamiento y beneficio de minerales y las ha adaptado para su aplicación en el reciclado de materiales y ha desarrollado nuevos procesos con aplicaciones tanto al aprovechamiento de materias primas como al tratamiento de residuos y obtención de nuevos materiales.

Desde hace más de 10 años, trabajamos también en el aprovechamiento energético de subproductos y residuos, mediante la aplicación de tecnologías de eco-pirólisis y, más recientemente, en la utilización de nanomateriales.

Nuestra actividad tiene un marcado carácter transversal, colaborando con empresas mediante el desarrollo de nuevos procesos y tecnologías y al mismo tiempo, contribuyendo al desarrollo científico del ámbito de especialidad del Grupo, a través de la realización de proyectos competitivos tanto nacionales como internacionales.

Nuestro Grupo, consiguió el Premio R de Ecoembes al Mejor Proyecto de Investigación (2013) y ha sido Finalista de la IV y V Convocatorias (2015 y 2016) del Fondo de Emprendedores de la Fundación Repsol con su proyecto R3FIBER. Recientemente, hemos creado la empresa de base tecnológica (spin-off o star-up) TRC (Thermal Recycling of Composites).



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

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

Los antibióticos así como otros productos farmacéuticos, pueden encontrarse tanto en las aguas procedentes de los procesos de producción como en las aguas residuales de las ciudades. Se les está considerando como contaminantes emergentes. Las tecnologías convencionales de tratamiento de aguas residuales no pueden eliminar suficientemente bien los antibióticos y otros productos farmacéuticos de las aguas residuales, por lo tanto, se necesita una nueva tecnología, de bajo costo para abordar este problema. En este proyecto, se utilizarán distintos materiales de adsorción (biocarbones y nanomateriales – nanotubos y nanofibras de carbono), todos ellos con características distintas, para estudiar la eliminación de estos contaminantes en agua. Se utilizarán “aguas sintéticas”, es decir, aguas a las que se añadirán cantidades conocidas y variables de distintos tipos de principios activos farmacéuticos (Tanto antibióticos como estrógenos). Se estudiará la eficiencia en la eliminación de los contaminantes del agua a partir de la determinación de los valores del coeficiente de adsorción ( $K_d$ ), así como del estudio cinético e isothermas de adsorción correspondientes. Finalmente, se estudiarán las posibilidades de escalado a mayor escala y los costes económicos de los procesos propuestos.

### **Referencias:**

- Ahmed, Mohammad Boshir, John L. Zhou, Huu Hao Ngo, and Wenshan Guo. 2015. “Adsorptive Removal of Antibiotics from Water and Wastewater: Progress and Challenges.” *Science of The Total Environment* 532: 112–26.
- Almomani, Fares A., Moayyad Shawaqfeh, Rahul R. Bhosale, and Anand Kumar. 2016. “Removal of Emerging Pharmaceuticals from Wastewater by Ozone-Based Advanced Oxidation Processes.” *Environmental Progress & Sustainable Energy* 35(4): 982–95.  
<http://doi.wiley.com/10.1002/ep.12306>.
- Amin, M. T., A. A. Alazba, and U. Manzoor. 2014. “A Review of Removal of Pollutants from Water/wastewater Using Different Types of Nanomaterials.” 2014.
- Bhatnagar, Amit, and Mika Sillanpää. 2015. “Application of Nano-adsorbents in Water Treatment.” In Wiley Blackwell, 237–47.
- Białk-Bielińska, Anna et al. 2016. “Selected Analytical Challenges in the Determination of Pharmaceuticals in Drinking/marine Waters and Soil/sediment Samples.” *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 121: 271–96.
- Cincinelli, Alessandra et al. 2015. “Nanotechnologies for Removal of Pharmaceuticals and Personal Care Products from Water and Wastewater. a Review.” 15(5): 3333–47.
- Formoso, Patrizia et al. 2016. “Nanotechnology for the Environment and Medicine.” 16(8): 668–75.



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

- Gao, Yuan et al. 2012. "Adsorption and Removal of Tetracycline Antibiotics from Aqueous Solution by Graphene Oxide." *Journal of Colloid and Interface Science* 368(1): 540–46.
- Ito, Ayumi, Lawson Mensah, Elise Cartmell, and John N. Lester. 2016. "Removal of Steroid Estrogens from Municipal Wastewater in a Pilot Scale Expanded Granular Sludge Blanket Reactor and Anaerobic Membrane Bioreactor." *Environmental Technology* 37(3): 415–21.  
<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09593330.2015.1070922>.
- Loffredo, Elisabetta, Giancarlo Castellana, and Eren Taskin. 2016. "A Two-Step Approach to Eliminate Pesticides and Estrogens from a Wastewater and Reduce Its Phytotoxicity: Adsorption onto Plant-Derived Materials and Fungal Degradation." *Water, Air, & Soil Pollution* 227(6): 188.  
<http://link.springer.com/10.1007/s11270-016-2883-2>.
- Matamoros, Víctor, Yolanda Rodríguez, and Joan Albaigés. 2016. "A Comparative Assessment of Intensive and Extensive Wastewater Treatment Technologies for Removing Emerging Contaminants in Small Communities." *Water Research* 88: 777–85.
- Ncibi, Mohamed Chaker, and Mika Sillanpää. 2015. "Optimized Removal of Antibiotic Drugs from Aqueous Solutions Using Single, Double and Multi-Walled Carbon Nanotubes." *Journal of Hazardous Materials* 298: 102–10.
- Qu, Xiaolei, and Pedro J.J. Alvarez. 2013. "Applications of Nanotechnology in Water and Wastewater Treatment." *Water Research* 47(12): 3931–46.
- Ros, Oihana et al. 2015. "Simultaneous Enzymatic Hydrolysis and Extraction of Endocrine-Disrupting
- Vymazal, Jan, Tereza Březinová, and Milan Koželuh. 2015. "Occurrence and Removal of Estrogens, Progesterone and Testosterone in Three Constructed Wetlands Treating Municipal Sewage in the Czech Republic." *Science of The Total Environment* 536: 625–31.
- Yu, Jin-Gang et al. 2014. "Aqueous Adsorption and Removal of Organic Contaminants by Carbon Nanotubes." *Science of The Total Environment* 482: 241–51.
- Zhang, Yingying et al. 2016. "Reduction of Antibiotic Resistance Genes in Municipal Wastewater Effluent by Advanced Oxidation Processes." *Science of The Total Environment* 550: 184–91.
- Zhu, Xuan et al. 2015. "Ciprofloxacin Adsorption on Graphene and Granular Activated Carbon: Kinetics, Isotherms, and Effects of Solution Chemistry." *Environmental Technology* 36(24): 3094–3102.  
<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09593330.2015.1054316>.



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS

VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

**Perfil esperado del candidato:**

Graduado o Licenciado en ciencias experimentales, preferentemente Química, Farmacia, Ingeniería.  
Buen nivel de inglés.  
Experiencia en técnicas experimentales

**Contacto: [f.lopez@csic.es](mailto:f.lopez@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 EMHE - 2016

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

**Título de la tesis doctoral o proyecto postdoctoral:** Valorización y tratamiento de diversos residuos agroalimentarios (alperujo y residuos de fresa) mediante digestión anaerobia del residuo previamente tratado mediante hidrólisis térmica para su destoxificación y recuperación de compuestos bioactivos

**Palabras clave:** Alperujo; Fresa; Digestion Anaerobia; Compuestos bioactivos

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

**Departamento:** Biotecnología de Alimentos

**Supervisor del doctorando/Doctor:** Fernando Gonzalez Feroso

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

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

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

La temática fundamental de investigación del grupo se centra en la depuración de aguas residuales y residuos sólidos procedentes de industrias agroalimentarias mediante procesos biológicos, especialmente de digestión anaerobia.

Durante los últimos años se ha desarrollado una línea de investigación central consistente en el tratamiento integral de residuos sólidos agroalimentarios mediante la combinación de pre-tratamientos (mecánicos, térmicos, químicos, termoquímicos, ultrasonidos y microondas) y procesos de digestión anaerobia. Entre los residuos sólidos estudiados destacan la fracción residual resultante tras la obtención del aceite de girasol y el residuo semi-sólido procedente del proceso de elaboración del aceite de oliva por centrifugación en dos fases (alperujo).

En la actualidad se desarrollan varios proyectos de investigación, entre los que destacan los titulados:

-Valorización y tratamiento del alperujo por digestión anaerobia del residuo pre-tratado con hidrólisis térmica para su destoxificación y recuperación de compuestos bioactivos (Proyecto del Plan Nacional CTM2014-55095-R).

-Co-digestión anaerobia del alperujo con microalgas para aumentar la producción de metano, valorización del biogás y de los efluentes obtenidos (Proyecto de Excelencia de la Junta de Andalucía RNM-1970).

- Renewable energy production through microalgae cultivation: Closing material cycles. (Proyecto Marie Curie del 7º Programa Marco IRSES-GA-2011-295165): Se ha realizado con la participación de grupos



de la Universidad de Huelva, Universidades Chilenas de Antofagasta, Pontificia de Valparaíso y de la Frontera, y del Institute of Chemical Technology Praga (República Checa).

-Influencia de los metales traza en procesos anaerobios: estudio de su bio-disponibilidad. (Acción COST ES1302 European Network on Ecological Functions of Trace Metals in Anaerobic Biotechnologies). El coordinador de la acción COST ES1302 es miembro del grupo de investigación. La Acción COST ES1302 cuenta actualmente con la participación de grupos de 21 países europeos.

Otras líneas de investigación destacables que actualmente se están desarrollando:

-Pilas microbianas de combustible: Viabilidad del tratamiento de las aguas residuales producidas en la obtención de aceite de oliva por medio de celdas microbianas de combustible para la obtención de energía eléctrica.

-Desarrollo de ensayos inter-laboratorios de parámetros analíticos utilizados para la monitorización y control de procesos anaerobios.

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

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

Se ha demostrado previamente que el pretratamiento con vapor de agua a alta presión del alperujo permite conseguir el aislamiento de compuestos de alto valor añadido, debido a que por esta técnica se solubilizan gran parte de los compuestos fenólicos presentes en la matriz alperujo. Este pre-tratamiento "steam explosion" se ha usado previamente para la separación de compuestos fenólicos con actividad antioxidante a partir de alperujo, permitiendo la recuperación de hidroxitirosol, tirosol, 3,4 dihidroxifenilglicol y otros compuestos de interés. Por tanto, la fase líquida que se obtiene tras este pretratamiento, rica en carbohidratos fácilmente degradables, una vez extractados los compuestos fenólicos, debería constituir un substrato muy adecuado para la generación de metano por digestión anaerobia. Por otra parte, la fracción sólida resultante del pretratamiento, muy solubilizada, con un alto contenido en carbohidratos y proteínas simples, también debería ser un material muy viable y fácilmente degradable para ser sometido a digestión anaerobia.

Estudios previos han demostrado que con el pretratamiento térmico con vapor se reduce considerablemente el impacto ambiental, los costes económicos del proceso y el consumo energético, cuando este pretratamiento se aplica previamente a la digestión anaerobia de algunos residuos agroindustriales y vegetales, tales como residuos sólidos urbanos (fracción orgánica), purines de cerdo, paja de trigo, tallos de maíz, residuos de cítricos, biomasa vegetal y algal, etc.

Por tanto, el objetivo general del proyecto se centra en la valorización y tratamiento integral del alperujo mediante la combinación de pretratamientos de hidrólisis térmica con vapor y procesos de digestión anaerobia. El pretratamiento permitiría incrementar la biodegradabilidad anaerobia de este residuo, recuperando simultáneamente de la fase líquida resultante compuestos bioactivos de interés como son los polifenoles, caracterizados por su gran actividad antioxidante. El pretratamiento con hidrólisis térmica también será aplicado a otros residuos de interés como los extrusionados de la fresa. Estudios previos en el grupo de trabajo han demostrado que estos residuos poseen una gran concentración de oligosacáridos que podrían ser extraídos después de tal pretratamiento.

La fracción sólida, tanto del alperujo como de la fresa, tras el pretratamiento muy solubilizada y con un alto contenido en compuestos fácilmente biodegradables, será también sometida a digestión anaerobia. El pretratamiento de estos residuos mediante hidrólisis térmica con vapor podría permitir hacer viable e implementar el proceso de digestión anaerobia de estos residuos a escala industrial, permitiendo, por tanto, la aplicación de un sistema que transforma la materia orgánica contenida en el residuo en biogás



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



VICEPRESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Vicepresidencia Adjunta de Internacionalización

(biocombustible renovable), con un poder energético de unas 5800 kcal/m<sup>3</sup>, cuya combustión es muy limpia (no se emiten cenizas volantes y bajo efecto invernadero) y fácil de controlar.

**Referencias:**

**Perfil esperado del candidato:**

Buscamos investigadores altamente motivados interesados en hacer parte de su doctorado o estancia postdoctoral en nuestro grupo. Se dará preferencia a Ingenieros químicos, Ingenieros ambientales e Ingenieros agrónomos.

**Contacto:**

Fernando G. Feroso  
Instituto de la Grasa (C.S.I.C.)  
Campus universitario Pablo de Olavide – Edificio 46  
Ctra. de Utrera, km. 1 - 41013, Sevilla  
Telephone: +34 954 61 15 50 (Ext.218)  
E-mail: fgferroso@ig.csic.es