

# ***PLANES DE FORMACIÓN***

*Becas JAE Intro ICU 2023 – Conexión Cáncer*

## Conexión Cáncer\_01

### **Investigador responsable**

Felipe X. Pimentel Muiños

[fxp@cbm.csic.es](mailto:fxp@cbm.csic.es)

### **Centro de realización**

Centro de Biología Molecular Severo Ochoa  
(CBMSO), Madrid

### **Mecanismos autofágicos implicados en la regulación de la muerte celular inmunogénica y sus implicaciones en terapia del cáncer**

La autofagia es un proceso degradativo que elimina componentes celulares prescindibles o potencialmente dañinos y es crítico para el mantenimiento de la homeostasis celular. Ratones deficientes en diferentes miembros de la maquinaria autofágica (las proteínas ATG) sufren mayor susceptibilidad al cáncer, sugiriendo que la autofagia tiene un papel importante en la protección contra los procesos tumorales y que su manipulación podría tener utilidad terapéutica. Sin embargo, diferentes ATGs tienen funciones adicionales no relacionadas con la ruta autofágica canónica, bien porque su propósito no es degradativo, o porque son mecanísticamente diferentes de la autofagia. La contribución relativa de actividades atípicas y canónicas a la prevención de los procesos tumorales que surgen en ausencia de las ATGs es actualmente desconocida. Esta es una cuestión de gran interés porque podría determinar la forma en que la función de las ATGs debe ser manipulada con un propósito terapéutico contra el cáncer.

Con este objetivo general, en el laboratorio utilizamos la proteína ATG16L1 como paradigma para descubrir nuevas actividades no convencionales de la maquinaria autofágica y explorar su interrelación con la autofagia clásica. ATG16L1 es un ejemplo particularmente interesante de la doble implicación de las ATGs en procesos canónicos y atípicos, puesto que ambas actividades están segregadas estructuralmente en diferentes dominios de la molécula, facilitando así su disección. En nuestro grupo utilizamos este modelo para explorar la implicación relativa de ambas funcionalidades en la protección contra el cáncer, con énfasis en la regulación de la inmunogenicidad asociada a la muerte de la célula tumoral. Aunque la apoptosis es típicamente inmunosilenciosa, en ciertas condiciones puede resultar

fuertemente inmunogénica y por tanto promover la activación del sistema inmune contra la célula suicida, una actividad muy relevante en cáncer puesto que determina la posible contribución del sistema inmune al control del tumor. Actualmente estamos analizando cómo ambos tipos de autofagia (canónica y no convencional) controlan la capacidad de la célula tumoral apoptótica para activar el sistema inmune contra sus propios antígenos, y cómo esta reacción inmune anti-tumoral puede contribuir a la respuesta terapéutica.

Para estudiar estas cuestiones utilizamos una amplia variedad de sistemas experimentales tanto in vitro (líneas celulares) como in vivo (modelos animales) modificados genéticamente mediante el sistema CRISPR/Cas9, así como técnicas proteómicas y aproximaciones bioinformáticas para identificar nuevos mediadores. Nos interesa profundizar en los mecanismos que regulan el potencial inmunogénico de la apoptosis, descubrir nuevos activadores no canónicos de ATG16L1 implicados en este fenómeno y evaluar cómo todas estas actividades pueden verse alteradas por un alelo codificante de ATG16L1 (T300A) que altera la autofagia atípica y cuya presencia en homocigosis incrementa el riesgo de sufrir algunos tumores, así como su agresividad. Explorar formas de manipulación de la autofagia canónica y atípica con intenciones terapéuticas en cáncer es un objetivo central del grupo a medio y largo plazo.

## Conexión Cáncer\_02

### Investigador responsable

Javier Oliver Pozo

[joliver@ipb.csic.es](mailto:joliver@ipb.csic.es)

### Centro de realización

Instituto de Parasitología y Biomedicina

“López Neyra” (IPBLN), Granada

### Regulación de la hipoxia tumoral

La hipoxia es un evento común durante el desarrollo del tumor consecuencia del crecimiento tumoral acelerado. Cuando la masa supera un volumen de unos pocos mm<sup>3</sup>, se producen regiones de baja concentración de oxígeno en las partes internas del tumor. En esta situación, las células deben modificar su metabolismo para hacer frente a este nuevo contexto ambiental. La adaptación a la situación hipóxica implica la expresión de cientos de genes implicados en el mantenimiento de la supervivencia celular a través de la adaptación metabólica. Todos estos cambios facilitan la supervivencia celular, el crecimiento tumoral, la migración y la metástasis. La respuesta hipóxica se asocia con una supervivencia general deficiente, una supervivencia libre de enfermedad más baja y un control loco-regional reducido. Por tanto es fundamental encontrar estrategias terapéuticas que contrarresten la hipoxia tumoral.

**Conexión Cáncer\_03****Investigador responsable**

Xosé R. Bustelo  
[xbustelo@usal.es](mailto:xbustelo@usal.es)

**Centro de realización**

Centro de Investigación del Cáncer (IBBMCC,  
CSIC-USAL), Salamanca

**Caracterización de nuevos drivers oncogénicos en linfomas originados en células T**

En esta línea de investigación, estarás implicado/a en la identificación de oncogenes que participan en el desarrollo y/o malignidad de linfomas periféricos de células T. Ello implica la caracterización de las mutaciones encontradas en tumores, su estudio a nivel de señalización celular usando modelos celulares y, finalmente, la validación de su función como drivers oncogénicos usando modelos animales. Entre otras, se usarán técnicas de señalización celular, biología celular (citometría, microscópica) y ómicas (microarrays, RNA-seq, secuenciación de células únicas).

## Conexión Cáncer\_04

### Investigador responsable

Judith Guasch

[jguasch@icmab.es](mailto:jguasch@icmab.es)

### Centro de realización

Instituto de Ciencia de Materiales de  
Barcelona (ICMAB), Barcelona

### **Developing patient-derived cancer organoids based on synthetic 3D hydrogels**

The Max Planck Partner Group “Dynamic Biomimetics for Cancer Immunotherapy” (<https://dynamic-biomimetics.icmab.es/>) is currently focused on the design and engineering of novel bionanomaterials to be used as artificial extracellular matrices (ECM) of cancer organoids. Our objective is to improve novel cancer (immuno)therapies and reduce animal experimentation in preclinical testing, thus lessening the implied ethical and economic burden, as well as decreasing the translation problems associated to variations among species.

In this project, the students will be involved in the synthesis and characterization (X-ray tomography, SEM, etc.) of synthetic 3D hydrogels to act as artificial ECMs. They will also perform cell culture studies to evaluate the effectivity of such bionanomaterials, where different patient-derived tumors will be used, such as hematological, pancreatic, lung, or colorectal tumors. The organoids will be analyzed by optical and fluorescence microscopy, ELISA, flow cytometry, etc. in collaboration with (pre)clinical settings such as IDIBAPS-Hospital Clinic de Barcelona and Vall d’Hebron Institute of Oncology (VHIO). Finally, the patient-derived cancer organoids created will be used to test novel (immuno)therapies.

**Conexión Cáncer\_05****Investigador responsable**

Jose C. Fernandez-Checa

[josecarlos.fernandezcheca@iibb.csic.es](mailto:josecarlos.fernandezcheca@iibb.csic.es)**Centro de realización**Instituto de Investigaciones Biomédicas  
de Barcelona (IIBB), Barcelona**Metabolic stress and mitochondrial dysfunction in HCC**

Overfeeding diet-induced NASH has emerged as a major cause of hepatocellular carcinoma (HCC). Our project focuses on the contribution of two mitochondria proteins, Sab and StARD1, which are induced in NASH and further increase in HCC and alter mitochondria function. In this project we will integrate the metabolic alterations caused by high dense diets with the role of the mitochondria alterations seen with increased expression of Sab and StARD1 in HCC and will lead to novel therapeutic targets.

**Conexión Cáncer\_06****Investigador responsable**

Miguel Vicente Manzanares  
[miguel.vicente@usal.es](mailto:miguel.vicente@usal.es)

**Centro de realización**

Centro de Investigación del Cáncer (IBBMCC, CSIC-USAL), Salamanca

**Determinantes moleculares de las transiciones epitelio-mesenquima en la metástasis**

Este proyecto abordará el papel de las GTPasas Ras y RhoA en la generación de transiciones morfológicas en células tumorales. El proyecto se centra específicamente en la modulación de la contractilidad inducida por cascadas de señalización dependientes de RhoA y Ras, y cómo estas modificaciones influyen la adquisición de capacidad migratoria. El proyecto también estudiará las diferencias en la capacidad inductiva mediada por mutantes específicos de ganancia y/o pérdida de función de K/H/N-Ras y RhoA. El objetivo último del proyecto es poder predecir la futura capacidad invasiva de un tumor que presenta una mutación concreta en RhoA o una isoforma de Ras, como paso previo al uso de fármacos específicos que bloqueen la función específica de estas GTPasas que conduce a la ganancia de función invasiva y migratoria.

**Conexión Cáncer\_07****Investigador responsable**

Timothy Thomson  
[titbmc@ibmb.csic.es](mailto:titbmc@ibmb.csic.es)

**Centro de realización**

Instituto de Biología Molecular de Barcelona  
(IBMB), Barcelona

**Potenciación de la inmunoterapia antitumoral mediante intervenciones epigenéticas y metabólicas**

En nuestro laboratorio, hemos encontrado que tanto intervenciones epigenéticas sobre células tumorales como intervenciones metabólicas sobre linfocitos infiltrantes de tumores (TILs) potencian la inmunosensibilidad de las células tumorales, tanto in vitro como in vivo, en modelos murinos. Estamos diseccionando los mecanismos moleculares que participan en respuesta a estas intervenciones, mediante genómica funcional, análisis "ómicos" (transcriptómica, proteómica, inmunopeptidómica) y modelos murinos apropiados, con el fin de refinar el conocimiento de las moléculas diana accionables con fármacos, en cribados de reposicionamiento farmacológico. El objetivo último del proyecto es descubrir y caracterizar combinaciones farmacológicas óptimas para potenciar inmunoterapias convencionales de reactivación inmune mediante inhibidores de checkpoint inmune. El candidato JAE seleccionado y financiado se incorporará a este proyecto, formando equipo con 1 postdoc y 2 estudiantes de doctorado.

## Conexión Cáncer\_08

### Investigador responsable

Juan Carlos Morales Sánchez  
[jcmorales@ipb.csic.es](mailto:jcmorales@ipb.csic.es)

### Centro de realización

Instituto de Parasitología y Biomedicina  
“López Neyra” (IPBLN), Granada

### Nuevos fármacos de quimioterapia dirigidos a dianas de ADN G-quadruplex

Hoy día siguen siendo necesarios nuevos tratamientos para ciertos tipos de cáncer que no responden bien a las terapias actuales. Recientemente se han identificado unas nuevas dianas terapéuticas en oncología que son los ADN G-quadruplex (G4). Son estructuras secundarias del ADN que se forman en secuencias ricas en guaninas (con el motivo repetitivo -GGG-XYZ-GGG-XYZ-GGG-) y tienen forma de nudo. Estos G4 se localizan en zonas promotoras que modulan la expresión génica y en concreto existen como parte de promotores oncogénicos como por ejemplo c-MYC, c-KIT, RET y KRAS.

La estabilización de los G4 formados en estos promotores oncogénicos con ligandos de tipo molécula pequeña inhibe la maquinaria de transcripción y disminuye la expresión de estos oncogenes y, consecuentemente, tiene efectos inhibitorios sobre el crecimiento aberrante de células tumorales.

Además, para aumentar la selectividad de estos nuevos ligandos de G4 por células tumorales frente a células sanas, preparamos ligandos de G4 conjugados a unidades de glucosa. Se sabe que las células tumorales tienen gran avidez por glucosa y por ello tienen sobreexpresados los transportadores de glucosa (GLUT). Por ello, la entrada de los “conjugados glucosa-ligando de G4” está favorecida en las células tumorales. Esta estrategia de unión de un agente de quimioterapia a glucosa ya se está ensayando en humanos con el fármaco glufosfamida.

Nuestros primeros resultados con “conjugados glucosa-ligando de G4” (en concreto glucosa-naftalendimiida o glc-NDI), muestran que son tan eficaces reduciendo el tamaño del tumor en un modelo animal de cáncer colorrectal como la quimioterapia

combinada actual utilizada en clínica (FOLFOX, que contiene ácido folínico, fluorouracilo y oxaliplatino).

Recientemente, Pyrvinium (PYR), un fármaco antiparasitario y ligando de quadruplex, ha mostrado una potente actividad en modelos animales de cáncer de páncreas y se ha comenzado a ensayar en pacientes en 2022. En nuestro laboratorio hemos comenzado a preparar “conjugados carbohidrato-PYR (carb-PYR)” para mejorar la eficacia y disminuir su toxicidad.

El objetivo de este proyecto es el diseño, síntesis y evaluación de “carb-PYR” en modelos de cáncer de páncreas. Los objetivos específicos son:

- a) sintetizar una familia de “carb-PYR”
- b) evaluación de su actividad antiproliferativa en líneas tumorales de cáncer de páncreas.
- c) evaluación de su toxicidad en líneas celulares sanas.

**Conexión Cáncer\_09****Investigador responsable**

Andrés Joaquín López-Contreras  
[andres.lopez@cabimer.es](mailto:andres.lopez@cabimer.es)

**Centro de realización**

Centro Andaluz de Biología Molecular y  
Medicina Regenerativa (CABIMER), Sevilla

**Caracterización de nuevos reguladores de la estabilidad genómica relacionados con cáncer**

The focus of our group is the study of genomic instability and the DNA Damage Response (DDR) in the context of cancer. The DDR is intimately linked to cancer development and cancer therapy. Indeed, many conventional chemotherapy agents and radiation therapy boost the levels of DNA damage to kill cancer cells. Our final aim is to identify novel therapeutic opportunities to treat cancer. For this, we perform cellular studies including proteomics, CRISPR genetic, and drug screens to identify novel factors involved in the DDR. In addition, we use genetically modified mouse models and cellular systems to characterize the relevance of novel factors for cancer development and to develop novel anti-cancer therapies.

The student will work on the cellular and molecular characterization of a novel factor identified in the laboratory on proteomics or genetic screens. The student will gain experience in a number of molecular and cellular methods including cell transfection, generation of KO cell lines with CRISPR technology, western blotting, qPCR, and high content microscopy.

The student will be daily supervised by a postdoc and will have weekly meetings with the PI. The student will also participate in our weekly lab meetings, having the opportunity to present his/her results and discuss relevant research articles at our “journal club”. The working language will be English.

**Conexión Cáncer\_10****Investigador responsable**

Ángela María Martínez Valverde

[avalverde@iib.uam.es](mailto:avalverde@iib.uam.es)[lvillamayor@iib.uam.es](mailto:lvillamayor@iib.uam.es)**Centro de realización**

Instituto de Investigaciones Biomédicas

"Alberto Sols", Madrid

**Training on the molecular bases of the role of hepatic progenitor cells in biliary diseases including cholangiocarcinoma**

Cholangiocarcinoma (CCA) is a rare, but a very aggressive liver cancer, with a poor prognosis. CCA originates from cells located at any site of the biliary tree giving rise to different CCA subtypes. Specifically, intrahepatic CCA (iCCA) has been proposed to be origin in hepatic progenitor cells (HPCs), known as oval cells (OCs) in rodents. HPCs have the bipotency to differentiate into hepatocytes or cholangiocytes, but their specific role in liver carcinogenesis is unclear. The zinc finger transcription factor GATA4 is a master transcription factor driver of cancer development and liver organogenesis. Several studies have proposed Gata4 as a tumor suppressor gene in liver cancer. Since our preliminary results evidenced Gata4 expression in OCs, we hypothesize that GATA4 could regulate OC fate during iCCA progression. To support this hypothesis, in this proposal we will conduct studies on these relevant aspects:

1. In cancer cells, EMT is determinant for acquire migratory properties. It is well known that OCs undergo EMT upon exposure to TGF- $\beta$ . A step further, our preliminary results have evidenced that OCs are sensitive to hypoxia that also promotes EMT. Interestingly, EMT in OCs parallels with a downregulation of GATA4 protein levels. Based on that, we will modulate Gata4 expression in OCs to unravel the impact of this transcription factor in their proliferation and migration capacity, EMT susceptibility and OC identity. Moreover, we will isolate extracellular vesicles (EVs) released by the hepatocytes exposed to hypoxia to evaluate their possible role as signaling intermediaries of the EMT process in

OCs. We will also investigate a possible direct regulation of Hif2 $\alpha$  by GATA4 in OCs.

2. To complement the in vitro studies we will investigate the modulation of Gata4 expression levels in OCs in two iCCA preclinical models and analyze iCCA progression and biliary damage induced by DDC diet in mice transplanted with OCs with normal or high levels of GATA4.
3. Primary sclerosing cholangitis (PSC) is the major risk factor for developing CCA. Based on our preliminary results that found downregulation of Gata4 expression in PSC patients, it is reasonable to hypothesize the possibility of a correlation between Gata4 expression in OCs and PSC development. Therefore, we will also analyze the relationship between Gata4 expression in HPCs and disease progression in samples from patients with CCA.

All these approaches are novel in the fields of OCs and liver cancer, particularly CCA, and will generate new knowledge that might offer potential translational applications.

## Conexión Cáncer\_11

**Investigador responsable**

Juan Manuel Zapata Hernández  
[jmzapata@iib.uam.es](mailto:jmzapata@iib.uam.es)

**Centro de realización**

Instituto de Investigaciones Biomédicas  
"Alberto Sols", Madrid

**Modelos murinos de prevención del envejecimiento del sistema inmune**

La senescencia de las células T marca el inicio del proceso de envejecimiento del organismo. Las células T regulan no solo las capacidades del sistema inmune sino de todo el organismo en general y condicionan el tiempo de vida, lo que resalta la relevancia del control inmunometabólico de los linfocitos T en el envejecimiento y su desregulación en las enfermedades asociadas al envejecimiento. En nuestro laboratorio hemos generado un nuevo modelo murino (TRAF1-T-tg) que expresa TRAF1 de forma constitutiva en células T. En estos ratones no se produce la atrofia del timo, que se mantiene en edad adulta, lo que nos permite explorar cómo se podría prevenir la senescencia inmune y cuáles son las consecuencias en el organismo en general. En el proyecto en curso Investigaremos los mecanismos moleculares detrás de esta protección de los timocitos a la atrofia y los efectos sobre las subpoblaciones de células T y la funcionalidad T en ratones jóvenes y viejos, así como el efecto sistémico sobre otros órganos, tejidos y parámetros bioquímicos del organismo en general.

La persona que opta a la beca JAE-intro aprenderá a cultivar células linfoides de ratón, a realizar ensayos de viabilidad, de citotoxicidad y de citometría de flujo, dirigidos a la determinación del efecto de agonistas de los TNFR. Realizará extracción de ácidos nucleicos y PCR, SDS-PAGE e inmunoblot para determinar el efecto de estos agonistas en la expresión de genes implicados en las vías implicadas en señalización, proliferación, estrés y supervivencia. Aprenderá a manejar distintos softwares de análisis, como el Diva de citometría y el de captación de datos de luminiscencia. Incidiremos en su aprendizaje sobre cómo diseñar

protocolos experimentales y plantear experimentos, así como la forma apropiada de completar el cuaderno de protocolos.

## Conexión Cáncer\_12

### **Investigador responsable**

Mario Fernández Fraga

[mffraga@cinn.es](mailto:mffraga@cinn.es)

### **Centro de realización**

Centro de Investigación en Nanomateriales y

Nanotecnología (CINN), Oviedo

### **Alteraciones epigenéticas y epigenómicas asociadas al cáncer de endometrio**

La formación estaría dirigida a que el alumno se pusiera en contacto con el campo de la Epigenética y las técnicas básicas de biología molecular dirigidas a identificar las alteraciones epigenéticas y epigenómicas asociadas al cáncer de endometrio, que sirvan para mejorar el diagnóstico y pronóstico de los pacientes.

## Conexión Cáncer\_13

### Investigador responsable

Ignacio Casal

[icasal@cib.csic.es](mailto:icasal@cib.csic.es)

### Centro de realización

Centro de Investigaciones Biológicas

Margarita Salas (CIB), Madrid

### **Papel de la proteína desmosomal JUP en la progresión metastática en cáncer colorrectal**

El cáncer colorrectal (CCR) es el segundo cáncer más letal en países desarrollados. La diseminación metastática es responsable del desenlace fatal en más del 90% de los pacientes. Aproximadamente un 40% de los pacientes debutan con metástasis en el momento del diagnóstico o presentan recidiva después del tratamiento inicial y, eventualmente, morirán por metástasis. Por todo ello, es vital identificar nuevas dianas terapéuticas adecuadas para su tratamiento. Recientemente, utilizando una estrategia proteómica hemos identificado dos proteínas desmosómales (desmocolina 1 (DSC1) y “junction plakoglobin” (JUP)) asociados con cadherina 17 (CDH17) en las células de cáncer colorrectal metastático. La asociación CDH17/DSC1 demostró un efecto dual sobre la migración y la invasión celular dependiendo del carácter epitelial o mesenquimal de las células de CCR. Además, se identificó la p120-catenina (p120) como tercer componente del complejo. P120 resulta esencial para proporcionar estabilidad a CDH17 en la membrana, y para desencadenar la polimerización de actina que favorece la migración y la invasión. En este proyecto pretendemos clarificar el papel de JUP como parte de la estructura molecular necesaria para la formación de “budding” cells” y “clusters” de células tumorales circulantes (CTC) que presentan una gran capacidad metastática y una supervivencia más prolongada en el torrente sanguíneo. JUP ha sido descrita previamente como un componente clave de los CTC “clusters” en cáncer de mama metastático (Aceto et al (2014) Cell 158, 1110-22). En este proyecto JAE-Intro queremos investigar: 1) su capacidad para conectar  $\beta$ -catenina con CDH17, 2) su efecto en la invasión y migración de las células metastáticas a través de estudios de pérdida y ganancia de función, 3) su efecto en promover anoikis y supervivencia

en las células tumorales circulantes y 4) su efecto en la formación y estabilidad de CTC “clusters” en CCR metastático. En conjunto, estos objetivos deberían permitir definir y caracterizar en profundidad el papel de JUP en el desarrollo de la metástasis de CCR y adquirir un sólido conocimiento en técnicas de biología celular y molecular, y experimentación animal.

**Conexión Cáncer\_14****Investigador responsable**

Guillermo P. Vicent  
[gymbmc@ibmb.csic.es](mailto:gymbmc@ibmb.csic.es)

**Centro de realización**

Instituto de Biología Molecular de Barcelona  
(IBMB), Barcelona

**Unveiling new pathways and therapeutic targets in breast cancer: Investigating the role of TEAD1, LATS1, AR, and circadian rhythms**

Breast cancer (BC) is the leading cause of death among women, highlighting the need for further research to improve treatment outcomes, particularly for cases resistant to conventional therapies. This project aims to explore novel pathways and molecular mechanisms involved in hormone action, focusing on hormone therapy-resistant BC.

TEA Domain Transcription Factor 1 (TEAD1) and Large tumor suppressor kinase 1 (LATS1), traditionally linked to the Hippo pathway, have shown promising potential in compromising hormone-dependent gene regulation and cell proliferation, as revealed in preliminary experiments.

To elucidate their connection to the hormonal pathways, specifically those mediated by estrogen and progesterone receptors (ER $\alpha$  and PR), we will employ high-throughput sequencing technologies (RNA-seq, ChIP-seq, ATAC-seq) and Rapid Immunoprecipitation Mass spectrometry of Endogenous proteins (RIME) (Mohammed et al., Cell Rep 2013) in spheroid systems of breast cancer cells and patient-derived xenografts (PDXs) with fast (<5 years) vs slow (5-10 years) relapse.

Additionally, the study will investigate the modulatory role of the androgen receptor (AR) in estrogen-driven proliferation, utilizing the non-virilizing AR ligand, RAD140.

Interestingly, preliminary results indicate that TEAD1, LATS1, and AR may function in non-canonical ways, revealing previously unknown pathways that warrant further exploration.

In addition, this project recognizes the emerging significance of circadian rhythms in aging and disease, including BC. Disruptions in circadian rhythms have been associated with an increased risk of BC, yet the mechanisms by which external signals impact internal tissues, particularly in diseased conditions, remain poorly understood.

The project also aims to uncover the potential involvement of TEAD1, LATS1, and AR in the regulation of clock genes. Furthermore, the study will investigate whether components of the circadian clock contribute to uncontrolled cell proliferation and can be targeted for therapy.

This research has a dual impact. Firstly, it uncovers new signaling pathways and molecular mechanisms involving TEAD1, LATS1, and AR, providing valuable insights into tumor cells within their physiological context. Secondly, it identifies potential therapeutic targets using relevant biological models, which has significant implications for managing BC.

In summary, this research aims to enhance our understanding of BC resistance mechanisms, discover new treatment targets, and improve patient management. By investigating TEAD1, LATS1, AR, and circadian rhythms, it seeks to uncover unexplored pathways and their role in BC development and treatment response. These findings could inspire innovative treatment strategies and improve outcomes for BC patients.

## Conexión Cáncer\_15

### Investigador responsable

Guillermo de Cárcer  
[gdecancer@iib.uam.es](mailto:gdecancer@iib.uam.es)

### Centro de realización

Instituto de Investigaciones Biomédicas  
"Alberto Sols", Madrid

## Chromosomal Instability in cancer development and therapy response

One of the main hallmarks of tumoral cells is their limitless proliferation capacity. Deregulation of cell division is a common feature in multiple types of tumors, resulting in the accumulation of genetic aberrations and Chromosomal Instability (CIN), and providing cancer cells with increased genetic plasticity and adaptation capacity. The more aggressive a tumoral cell is, the more expression of cell cycle-related genes, which correlates with increased genomic instability. Indeed, aberrant expression of cell cycle and cell division genes often correlates with tumoral poor prognosis.

Chromosomal instability (CIN), a feature of aggressiveness and poor prognosis in human cancer, is defined as persistent missegregation of whole chromosomes during cancer evolution and progression. CIN commonly arises from alterations in genomic safeguards mechanisms such as DNA damage checkpoints, the DNA repair machinery, the mitotic chromosome segregation checkpoint, and telomere maintenance. Another important source of CIN is the fact that tumoral cells often undergo polyploidy due to Whole Genome Doubling (WGD) events.

Paradoxically, in certain animal tumor models, elevated CIN negatively influences organism fitness, and is poorly tolerated by cancer cells, conferring a good prognosis to the patients. Such an opposing relationship suggests that there may be an optimal level of CIN for tumor progression and that cells need to compensate for high deleterious CIN through genetic adaptations. Importantly, CIN is characterized by the expression of a genetic profile (named CIN70 signature) that confers poor prognosis to patients, and a large percentage of this CIN70 signature are cell division-related genes, demonstrating that cell division alteration is a hallmark of

tumoral cells. On the other hand, overexpression of some CIN70 genes can behave either as an oncogenic event or as tumor-suppressor event depending on the cancer subtype, demonstrating the paradoxical debate around CIN in tumor generation and progression.

Two main questions regarding CIN are still under debate:

1. Can we use CIN as a biomarker for cancer therapy?
2. What are the genetic determinants that make CIN either an oncogenic or a tumor-suppressor event?

The CCCB lab uses the most advanced biochemical and molecular biology tools (drug and genetic screens), combined with genetic animal modeling, correlating our findings in patient-derived cancer samples.

Our final main objective is to unveil biomarkers to better diagnose cancer patients, and to find new therapeutic strategies based on the discovered biomarkers, getting closer to the “personalized medicine” goal.

We are seeking candidates willing to join an enthusiastic and active laboratory, and with the intention to further pursue a Ph.D. formation. We offer a great opportunity to learn many techniques related to molecular oncology, and more importantly, to learn how to become a scientist!

More info:

- <https://gdecancer.wixsite.com/website/>
- [https://scholar.google.es/citations?hl=es&user=K-9xnrkAAAAJ&view\\_op=list\\_works&sortby=pubdate](https://scholar.google.es/citations?hl=es&user=K-9xnrkAAAAJ&view_op=list_works&sortby=pubdate)
- <https://www.researchgate.net/profile/Guillermo-De-Carcer/research>

References:

- Sanz-Gómez N, et al. *Front Cell Dev Biol.* 2023 v11:1209136. doi:10.3389/fcell.2023.1209136.
- Monfort-Vengut A, et al. *Pharmaceutics.* 2023 v15(4):1232. doi:10.3390/pharmaceutics15041232

- de Cárcer G. Genes (Basel). 2019 v10(3):208. doi:10.3390/genes10030208.
- de Cárcer G, et al. Nat Commun. 2018 v9(1):3012. doi:10.1038/s41467-018-05429-5
- de Cárcer G, et al. Nat Med. 2017 v23(8):964-974. doi:10.1038/nm.4364

**Conexión Cáncer\_16****Investigador responsable**

Ana Ortega Molina

[aortega@cbm.csic.es](mailto:aortega@cbm.csic.es)**Centro de realización**Centro de Biología Molecular Severo Ochoa  
(CBMSO), Madrid**Deciphering unfolding protein response in high-grade B cell lymphoma**

El candidato con este programa contribuirá al desarrollo del siguiente proyecto: “Deciphering unfolding protein response in high-grade B cell lymphoma”.

Para ello realizará una caracterización funcional de distintos genes que participan en la ruta UPR, upregulada en los linfomas B de alto grado que portan translocaciones en MYC y en BCL2. Específicamente, las actividades de formación se pueden describir atendiendo a los objetivos descritos son:

1. Identificar genes y rutas metabólicas diferencialmente expresados en los linfomas de células B de alto grado (HGBL) que portan translocaciones en MYC y en BCL2. El candidato adquirirá conocimientos de biología molecular y celular como son las técnicas de extracción y detección de ARN mensajero (ARNm). Aprenderá a manejar softwares bioinformáticos para el procesamiento de datos de secuenciación y estudios de transcriptómica funcional.
2. Encontrar nuevos reguladores de la vía UPR utilizando librerías de sgRNAs de pérdida de función basados en la tecnología Crispr-Cas9. El candidato adquirirá conocimientos de clonaje y cultivos celulares, así como PCR y diseño de oligos. Empleará herramientas de edición genética, citometría de flujo y cultivos celulares.
3. Validar los genes candidatos encontrados en líneas celulares de linfomas de células B de alto grado (HGBL). El candidato aprenderá técnicas de detección y análisis de proteínas (Western Blot), técnicas de biología molecular y cultivos celulares.

**Conexión Cáncer\_17****Investigador responsable**

Berta López Sánchez-Laorden  
[berta.lopez@umh.es](mailto:berta.lopez@umh.es)

**Centro de realización**

Instituto de Neurociencias (CSIC-UMH),  
Alicante

**Metabolic reprogramming in melanoma brain metastasis**

Effective treatments for brain metastases (BMs) constitute an urgent unmet clinical need. Clinical evidence shows that brain metastases differ from metastases in other organs as they respond differently to treatment. Several studies have suggested that tumor cells that metastasize to the brain may harbor specific intrinsic characteristics, but the unique microenvironment of the brain greatly contributes to these differences. Interestingly, the mechanisms that allow cancer cells to adapt to the brain microenvironment remains poorly understood, and this is particularly true for metabolic rewiring. The specialized brain microenvironment, with limited availability of metabolic intermediates, nutrients, and oxygen, confers constraints to cancer cells that can force metabolic reprogramming for survival. Recently, we have helped to characterize metabolic rewiring as a key regulator of resistance to therapies in melanoma. In addition, preliminary data from our BMs preclinical models and from patients indicate that melanoma cells undergo metabolic changes in the brain metastatic niche. In this project we aim to shed light into the regulation of metabolism in BMs from melanoma to uncover potential metabolic vulnerabilities that can be targeted alone or in combination with immunotherapies to improve current therapeutic strategies.

The candidate will receive guidance from other researchers in the group and will have frequent meetings with the Principal Investigator (PI). In addition, the candidate will actively participate in our lab meetings, where he/she will have the chance to present his/her findings and engage in discussions on pertinent research articles during our "journal club" sessions. For additional details, please contact me by email.

## Conexión Cáncer\_18

**Investigador responsable**

Javier Redondo

[javier.redondo@cib.csic.es](mailto:javier.redondo@cib.csic.es)**Centro de realización**

Centro de Investigaciones Biológicas

Margarita Salas (CIB), Madrid

**Caracterización funcional de metaloproteinasas en el núcleo de células de leucemia**

Las metaloproteinasas de matriz (MMPs) son proteínas que normalmente son secretadas o alojadas en la membrana celular para que degraden componentes de la matriz extracelular y favorecer la progresión tumoral. Sin embargo, su papel en el núcleo celular es desconocido y apenas hay evidencias de su función regulando procesos como la transcripción nuclear. En este proyecto se avanzará en qué MMPs se encuentran en el núcleo de células de leucemia aguda, así como a qué regiones de la cromatina pueden encontrarse asociadas. La persona becada recibirá formación en cultivos celulares, experimentos funcionales, microscopía y ensayos de secuenciación masiva. Además de aptitudes en lectura y escritura de artículos, razonamiento crítico y discusión de resultados, y presentación del trabajo frente a otros grupos y compañeros.

## Conexión Cáncer\_19

### **Investigador responsable**

Pablo Huertas

[pablo.huertas@cabimer.es](mailto:pablo.huertas@cabimer.es)

### **Centro de realización**

Centro Andaluz de Biología Molecular y  
Medicina Regenerativa (CABIMER), Sevilla

### **Regulación de la reparación de las roturas en el ADN en el desarrollo del cáncer**

Las células se ven expuestas diariamente a múltiples agentes endógenos y exógenos que dañan su ADN, incluidos aquellos que provocan la rotura de la doble hélice. Cada vez que esto ocurre, durante el proceso de reparación subsiguiente, existe la posibilidad de que se acumulen mutaciones asociadas a este proceso. Para evitar esto, durante la evolución se han perfeccionado los mecanismos de reparación del ADN y los elementos que los modulan. Sin embargo, a veces estos mecanismos no actúan de la manera precisa, ya sea debido a factores estocásticos, como respuesta a agentes reguladores mal ajustados o a mutaciones heredadas o adquiridas en los mismos genes que codifican a las proteínas implicadas en ellos. En estos casos, la tasa de mutación asociadas a estos defectos contribuye a la aparición de diversas enfermedades incluido el cáncer. Por otro lado, durante el tratamiento de muchos tumores se utilizan tratamientos con agentes físicos, la radiación ionizante, o químicos, agentes quimioterapéuticos, que funcionan dañando el ADN aprovechando que las células tumorales tienen, en muchos casos, sus mecanismos de reparación alterados. Por tanto, entender cómo funcionan y regulan los mecanismos de reparación del ADN es de vital importancia en el campo de la oncología, ya sea para entender cómo surgen y se acumulan las mutaciones que lo promueven como para entender y mejorar la eficiencia de algunos tratamientos. En nuestro laboratorio somos expertos en el estudio de la reparación del ADN, en concreto la reparación de las roturas cromosómicas. Con esta beca se pretende fomentar una investigación en este campo, en la que el estudiante no sólo recibirá formación teórica en el mismo, sino que aprenderá múltiples técnicas de laboratorio.

## Conexión Cáncer\_20

**Investigador responsable**

Mar Valés Gómez  
[mvalés@cnb.csic.es](mailto:mvalés@cnb.csic.es)

**Centro de realización**

Centro Nacional de Biotecnología (CNB),  
Madrid

**Respuesta anti-tumoral mediada por células Natural Killer**

El grupo está interesado en la inmunidad tumoral mediada por las células de Natural Killer (NK). En particular, tenemos varios modelos de cáncer que nos permiten evaluar la complejidad de la respuesta inmunitaria frente a los tumores, por ejemplo, el tratamiento de pacientes con cáncer de vejiga con BCG, una inmunoterapia de éxito, como modelo para el estudio de la estimulación de las células inmunitarias. También hemos descrito que, en melanoma, la modulación inmunitaria puede ocurrir incluso en el contexto de terapias dirigidas a rutas de proliferación, como la activación de BRAF, a través de la expresión de ligandos del potente receptor activador NKG2D. Esto, además, da lugar a mecanismos de evasión inmunitaria cuando los ligandos se liberan de manera soluble. Tenemos una larga trayectoria en el estudio de los ligandos de NKG2D (NKG2D-L), unas proteínas con gran potencial en el seguimiento del avance tumoral. Se ha demostrado que la presencia de NKG2D-L en pacientes de cáncer está asociada al progreso de la enfermedad. Estudiaremos varios aspectos de la biología de estas proteínas para poder avanzar en la aplicación de métodos para el seguimiento de pacientes oncológicos y nos proponemos caracterizar los NKG2D-L, tanto en sus formas solubles como ancladas a vesículas extracelulares. A nivel funcional, se estudiará la respuesta de las células NK (del inglés, Natural Killer) frente a células tumorales en el contexto de los tratamientos utilizados en clínica. Así se pretende ahondar en las consecuencias moleculares de la terapia anti-tumoral para el sistema inmunitario.

Los objetivos consisten en:

1. Estudiar los mecanismos moleculares implicados en la generación de una respuesta antitumoral NK efectiva

2. Estudiar el papel inmunomodulador de las vesículas extracelulares tumorales

El proyecto de investigación se llevará a cabo en el Centro Nacional de Biotecnología (CNB-CSIC), Departamento de Inmunología y Oncología, y permitirá adquirir conocimientos generales sobre las células efectoras del sistema inmunitario y las nuevas tendencias en inmunoterapias frente al cáncer. Además de familiarizarse con el tema de trabajo, utilizará varias técnicas bioquímicas, inmunológicas y celulares trabajando en laboratorio y en sala de cultivo celular en laboratorio de nivel de contención P2.

## Conexión Cáncer\_21

### Investigador responsable

Ricardo Sanchez Prieto  
[rsprieto@iib.uam.es](mailto:rsprieto@iib.uam.es)

### Centro de realización

Instituto de Investigaciones Biomédicas  
"Alberto Sols", Madrid

### **Búsqueda de nuevas dianas y marcadores en patología sarcomatoide: Implicaciones en quimio, radio e inmunoterapia**

La vía de señalización mediada por ERK5 ha adquirido un importante papel en el cáncer y su terapia en los últimos años. Basándonos en estudios anteriores de nuestro grupo, tenemos pruebas de que la vía ERK5 es un actor clave en la sarcomagénesis desencadenada por un carcinógeno químico como el 3-metilcolantreno (3MC) en modelos murinos. Utilizando enfoques genómicos (RNAseq) hemos podido encontrar una variación de más 500 genes diferencialmente expresados en ausencia de ERK5 que pueden justificar potencialmente la naturaleza oncogénica de esta vía, así como sus implicaciones en diagnóstico y terapia. En el proyecto planteamos que el candidato/a se centre en el estudio de la biología de uno o dos de esos genes candidatos en modelos celulares representativos de la patología sarcomatoide. El plan de formación que proponemos conlleva que el estudiante (grado/Master) adquiera competencias en distintos aspectos básicos de laboratorio tanto a nivel técnico como conceptual. El estudiante se familiarizará con técnicas básicas de cultivo celular, transfección, uso de shRNA, bioquímica de proteínas (western blott) así como búsquedas bibliográficas, uso de bases de datos, presentación de resultados etc. Además, participará en las reuniones del laboratorio, así como en los seminarios del centro. El plan de trabajo lo dividimos en dos fases, la primera de iniciación ( 2-3 meses iniciales donde el candidato/a adquiere las competencias básicas , una segunda de producción ( 5-6 meses) y sería el grueso de trabajo centrándose en la obtención de resultados, y una fase final de recopilación ( 1-2 meses) donde debe organizar y presentar sus resultados al grupo así como en el caso de estudios de master realizar la escritura:

En resumen creemos que el trabajo desarrollo por el candidato puede ser el punto de e partida para una futura tesis doctoral.

## Conexión Cáncer\_22

### **Investigador responsable**

Berta Casar

[casarb@unican.es](mailto:casarb@unican.es)

### **Centro de realización**

Instituto de Biomedicina y Biotecnología de  
Cantabria (IBBTEC), Santander

### **Nuevas dianas terapéuticas en cáncer de mama triple negativo TNBC**

Determinar los mecanismos moleculares mediante los cuales la proteína CDCP1 regula la metástasis del cáncer de mama triple negativo.

El objetivo principal es el desarrollo de un anticuerpo monoclonal que bloquee la señalización molecular activada por CDCP1 y mejorar las estrategias terapéuticas de los pacientes con cáncer de mama triple negativo.

## Conexión Cáncer\_23

### Investigador responsable

Joaquin Teixidó

[joaquin@tib.csic.es](mailto:joaquin@tib.csic.es)

### Centro de realización

Centro de Investigaciones Biológicas

Margarita Salas (CIB), Madrid

### **Caracterización de mecanismos moleculares implicados en resistencia a terapia dirigida en melanoma**

Una de nuestras principales líneas de investigación en nuestro laboratorio del Centro de Investigaciones Biológicas consiste en la caracterización de mecanismos moleculares de resistencia a terapia dirigida en melanoma. Hemos publicado recientemente varios trabajos relacionados con esta línea de investigación (Díaz-Martínez et al. Cancer Res. 2018; Benito-Jardón et al, Cancer Res. 2019).

Resumen del proyecto: Melanoma displays alterations in the mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway, especially the BRAFV600E mutation, causing MAPK hyperactivation and contributing to tumor growth. Targeted therapy with combined BRAF and MEK inhibitors has improved the survival of melanoma patients, but resistance is frequent, leading to serious clinical threats. The concept of cancer resistance only based in genetic evolution has been challenged by several studies showing that non-genetic mechanisms of transcriptional reprogramming and adaptation were also responsible for cancer resistance. Non-genetic resistance is a reversible state of early therapeutic drug tolerance, that includes cancer cells with slow cycling and minimal growth, later developing in genetically-based resistance with strong tumor growth. Drug tolerance is represented by drug-tolerant persister (DTP) cells, defined as those that regenerate the tumor, but remain treatment-sensitive. This early DTP state opens a promising therapeutic window to inhibit the subsequent genetically-based resistance. The transcriptomic and functional characterization of DTP cells is important to identify novel targets, and for the design of improved therapies against melanoma. To provide a genetic, transcriptional and functional view of DTP cells and their progression to fully resistant cells, we have set

up an immunocompetent in vivo mouse model of melanoma showing resistance to combined BRAF/MEK inhibitors, and encompassing cells in the DTP state and in progression to full resistance. Identification of DTP markers for therapeutic studies, and confirmation in human clinical samples from melanoma patients treated with BRAF/MEK inhibitors will validate our data and provide relevance for cancer research and treatment.

Para información sobre nuestro grupo de investigación, entrar en:

<https://www.cib.csic.es/es/departamentos/biomedicina-molecular/migracion-y-diferenciacion-de-celulas-inmunes-y-resistencia>

El candidato-a se integraría en esta línea de investigación, y estaría supervisado por investigadores con experiencia en dicha línea. El candidato-a se formaría en el laboratorio mediante el aprendizaje de técnicas experimentales como inmunoblotting, PCR, citometría de flujo, silenciamiento y sobre-expresión génica, ensayos de proliferación y viabilidad celular, microscopía confocal, ensayos de adhesión e invasión celular y experimentación in vivo de progresión y resistencia tumoral. Asimismo, participaría en seminarios de nuestro grupo, departamentales y del CIB. Adicionalmente, el candidato-a se familiarizaría con diferentes programas de software y bioestadística. En nuestro laboratorio se han llevado a cabo 15 Tesis Doctorales, así como un buen número de TFM y TFG, por lo que tenemos una sólida trayectoria de formación de investigadores en los temas de investigación relacionados con esta expresión de interés. Como propuesta de formación por nuestra parte, nos comprometemos asimismo a dirigir un posible TFM del candidato-a. Por todo ello, creemos que estamos preparados para supervisar con garantías de éxito la formación de nuevos investigadores mediante la beca Jae-Intro de Conexión Cáncer.

## Conexión Cáncer\_24

### Investigador responsable

Domingo F. Barber  
[dfbarber@cnb.csic.es](mailto:dfbarber@cnb.csic.es)

### Centro de realización

Centro Nacional de Biotecnología (CNB),  
Madrid

### **Nanomedicinas inductoras de estrés oxidativo y reprogramadoras del metabolismo de tumores y de otros tipos celulares del microambiente tumoral**

Entre las estrategias disponibles para combatir el cáncer, existe un interés creciente en modular la homeostasis redox de los tumores, ya que sus altos niveles de especies reactivas de oxígeno (ROS) los hacen más vulnerables a cambios en estas especies. La nanomedicina ofrece una promesa en este contexto como aplicaciones que pueden actuar directamente e inducir respuestas biológicas que conduzcan a la producción de ROS. Cuando se consideran diferentes nanopartículas (NP) para tales usos, el material del que están construidas y las propiedades químicas de su núcleo y superficie pueden afectar su capacidad redox. Por ejemplo, las NP de óxido de hierro (NPOH) pueden convertir el peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) en un radical hidroxilo más activo a través de la llamada reacción de Fenton del hierro. En nuestro grupo hemos visto que los recubrimientos que se utilizan para estabilizar las nanopartículas de óxido de hierro (NPOH) en aplicaciones biomédicas determina las rutas de internalización de las NPOH, su tráfico intracelular y su degradación intracelular (Portilla, *Biomaterials* 281, 2022). También hemos visto que las NPOH pueden reprogramar las respuestas de los macrófagos y el microambiente tumoral inmunológico (Mulens-Arias, *Front Immunol* 12, 2019; Portilla, *ACS Appl Mater Interface*, 2023, en prensa). Finalmente hemos visto que la internalización de NPOH en diferentes tipos celulares induce diferentes niveles de estrés oxidativo dependiendo del tipo celular y que los recubrimientos de las nanopartículas pueden contribuir a incrementar la producción de estrés oxidativo, induciendo alteraciones en el funcionamiento y la dinámica mitocondrial, y el perfil metabólico en algunas líneas celulares tumorales y de tipos celulares de los que forman el microambiente

tumoral: macrófagos, endotelios, células T, etc (Daviu, submitido a ACS Nano, 2023).

El objetivo del proyecto JAE es estudiar si la inducción del estrés oxidativo inducida por las NPOH podría incrementarse modificando los recubrimientos, formas y la funcionalización de las NPOH, de forma que las NPOH pudiesen utilizarse como terapia antitumoral que indujese un exceso de estrés oxidativo que provocase la reprogramación metabólica o incluso la muerte de las células tumorales.

Actividades en las que se formará el candidato:

1. Síntesis, recubrimiento, funcionalización (péptidos, aptámeros, etc) y caracterización fisicoquímica de nanopartículas de las NPOH que se emplearán en el estudio.
2. Estudio mediante diferentes técnicas de la capacidad de las NPOH de inducir estrés oxidativo intracelular, utilizando un panel de líneas celulares que incluyen diferentes tipos de tumores y tipos celulares presentes en el microambiente tumoral.
3. Estudios de los efectos celulares inducidos por el estrés oxidativo: transcripción de genes de respuesta a estrés oxidativo, en el efecto sobre el metabolismo y la dinámica mitocondrial, en la inducción de autofagia u otros mecanismos de muerte celular, en la inducción de daño al DNA, o en la oxidación de los lípidos de las membranas celulares.
4. Estudio de cómo aumentar el estrés oxidativo inducido por NPOH en diferentes tipos de células para bloquear la progresión tumoral: tamaño, forma, recubrimiento o funcionalización de las NPOH, o combinadas con fármacos bloqueantes de las defensas antioxidantes.

## Conexión Cáncer\_25

### Investigador responsable

Alicia G. Arroyo

[agarroyo@cib.csic.es](mailto:agarroyo@cib.csic.es)

### Centro de realización

Centro de Investigaciones Biológicas

Margarita Salas (CIB), Madrid

### **Identification of regulators of intravascular engulfment of circulating tumor cells by patrolling monocytes to combat lung metastases**

One of the leading causes of death in melanoma patients is the spread of tumour cells to vital organs such as the lungs. Preventing the spread of the primary tumour is difficult, but a common feature is that cells from the primary tumour have to circulate in the bloodstream prior to seeding and growth at secondary sites. Therefore, targeting circulating tumour cells (CTCs) may be an effective strategy to prevent distant tumour colonization. Patrolling monocytes (PMo) are circulating innate immune cells endowed with intravascular surveillance capacity to capture harmful particles such as CTCs (Moreno-Cañadas et al., Front Immunol 2021). Based on our discovery of the MT4-MMP protease as a target to increase PMo intravascular surveillance (Clemente et al., Nat Commun 2018), we have implemented in vivo and in vitro approaches to unravel the mechanisms underlying CTC uptake by PMo in the microvasculature of the lung. Interestingly, our recent data indicate that PMo not only engulf tumour cell-derived material, but also pieces of intact, living tumour cells. This process, called trogocytosis, occurs at the immune synapse or in the uptake of opsonized tumour cells by neutrophils during immunotherapy, but has not been described in PMo or in the bloodstream.

We hypothesize that identifying enhancers of this ability of PMo to engulf CTCs will help implement more efficient strategies to combat lung metastases by preventing tumour cell adaptation and resistance at the secondary site.

The JAE Intro fellow will be trained in the following techniques:

1. Primary cell cultures of mouse bone marrow-derived monocytes and lung endothelial cells for co-culture with tumor cells.

2. Cellular assays under flow in the Bioflux system.
3. Multidimensional spectral flow cytometry and cluster analysis & tSNE visualization with FlowJo software.
4. High-resolution confocal microscopy (including time-lapse in Qdot-labeled cells) and 2D and 3D image analysis with ImageJ and Imaris® software.
5. Multiphoton time-lapse microscopy of mouse lung explants.
6. Mouse models of experimental lung metastasis.

The JAE Intro fellow will develop the following objectives and work plan:

1. Candidate-based screening of regulators of tumor cell engulfment by PMo in vitro. Mouse bone marrow-derived PMo will be co-cultured with B16F10 murine melanoma cells (DiL-prelabeled or biotinylated) on lung endothelial cells, and engulfment will be quantified by multi-parametric flow cytometry after 3 hours. Different molecular pathways (cytoskeleton, kinases, etc.) will be tested by pre-incubating PMo with modulators and deriving PMo from the bone marrow of knockout mice, if available. In vitro engulfment will also be evaluated by confocal microscopy.
2. Proof of concept for the modulation of tumor cell engulfment by PMo in the lung in vivo. The effect of the best in vitro modulators will be tested on CTC engulfment by PMo in wild-type mice (pretreated with modulators or adoptively transferred with labeled PMo) and in knockout mice. DiL-labeled tumor cells will be injected i.v. and 3 hours later, the lungs will be removed for PMo tumor cell capture analysis by flow cytometry and confocal or multiphoton microscopy of lung sections or explants.

## Conexión Cáncer\_26

**Investigador responsable**

Inés M. Antón

[ianton@cnb.csic.es](mailto:ianton@cnb.csic.es)**Centro de realización**

Centro Nacional de Biotecnología (CNB),

Madrid

**Experimental and cross-sectional training during the analysis of the Akt-WIP-YAP/TAZ pathway in glioblastoma and aging**

The training project is part of the research line "Reorganization of the actin cytoskeleton in the generation of tumors, metastasis and aging" and is based on data obtained by the group in the currently funded project PID2021-124801NB-I00 in relation to the oncogenic pathway Akt -WIP-YAP/TAZ, directly responsible for the astrocyte to glioma transformation. In the formative period, the experimental activity will focus on delving into the search for additional members of the pathway and their spatial and temporal distribution in cancer and aging, with the ultimate goal of identifying therapeutic targets against lethal glioblastoma. The role of some components of the pathway in aging and metabolism will also be investigated, using WIP-/- mice as a model, as they suffer from multiple inflammatory alterations that lead to early death, between 4 and 8 months of life. The methodology will combine in vivo and in vitro applications: biochemical and histological analysis of samples derived from the animal model (either supporting the personnel who have the necessary permits to handle experimental animals or trying to obtain the permit for animal handling for the person who joins the team), culture of human or mouse cell lines, becoming familiar with biochemical (immunoabsorption and immunofluorescence), cell biology (primary cultures and cell lines, lentivirus-mediated expression and analysis of glycolytic and mitochondrial activity using Seahorse) and molecular (PCR) techniques, histological and advanced imaging (confocal or super-resolution), all ordinary techniques used in the laboratory. In addition to a varied and in-depth technical training, the selected person will be provided with transversal skills, hoping that their master's thesis will reach the maximum grade of honors, as the two most recent projects in the laboratory have

obtained. The selected trainee will acquire the ability to critically interpret the results, to analyze data with statistical studies (Excel, SigmaPlot, ImageJ) and to solve problems, which will lead to enhancing their autonomy in the design and development of the work. Comprehensive education will be complemented by improvement in presentation skills (BioRender, Power Point) in group work seminars, where research results are periodically presented and discussed. They will have access to a wide range of seminars and complementary activities offered at the CNB for the period of stay, since the Training Committee (of which the lead researcher is a member) is very active and distributes courses, scientific meetings and other events throughout the year. In addition, the CNB leads public social communication events that will facilitate your participation in valuable outreach activities. Their inclusion in the UAM-CSIC multidisciplinary campus will facilitate interaction with other areas of knowledge and will contribute to their comprehensive training at a scientific and personal level. In summary, the selected person will receive permanent technical and educational follow-up to develop the project, and the stay will provide them with general skills and competencies that strengthen their work experience and ability to work in a team, providing them with essential tools in the performance of any future research work.

## Conexión Cáncer\_27

**Investigador responsable**

José María de Pereda  
[pereda@usal.es](mailto:pereda@usal.es)

**Centro de realización**

Centro de Investigación del Cáncer (IBBMCC, CSIC-USAL), Salamanca

**Mecanismos moleculares de señalización por Rap1 y sus alteraciones**

Se oferta un proyecto formativo encuadrado en nuestra investigación sobre la señalización por la GTPasa Rap1, la cual regula diversas funciones incluyendo adhesión, movilidad y polaridad celulares. La estimulación anormalmente elevada de Rap1 se ha implicado en la progresión tumoral.

Rap1 puede estar en dos estados, uno activo cuando está unida a GTP, y otra inactivo unida a GDP. El paso a la forma activa es mediado por proteínas denominadas factores de intercambio de nucleótidos de guanina o GEFs. El paso a la forma inactiva es catalizado por las proteínas GAP. Alteraciones en GEFs y GAPs pueden causar sobreestimulación de Rap1. En una línea de trabajo, estudiamos la regulación de C3G, que es un GEF que activa a Rap1. Hemos descrito el mecanismo de autoinhibición de C3G y hemos demostrado que mutaciones en C3G detectadas en tumores causan su activación aberrante. Recientemente hemos descrito cómo C3G es activado por las proteínas adaptadoras Crk en un proceso que requiere que C3G sea fosforilado por la quinasa Src. En una segunda línea estudiamos los mecanismos de regulación de un GAP denominado SIPA1, el cual inactiva a Rap1. Tanto la desregulación de C3G como la inactivación de SIPA1 causan sobre-activación de la señalización regulada por Rap1.

El/la estudiante desarrollará un proyecto de investigación original en el que abordará el análisis de la regulación de C3G o SIPA1 y sus posibles alteraciones en tumores. A través de una descripción detallada de la regulación de estas proteínas esperamos identificar nuevas alteraciones ligadas a enfermedades que afecten a la señalización por Rap1.

El proyecto tiene tres objetivos formativos:

- a) Comprender a nivel molecular y celular la regulación de Rap1 por C3G y SIPA1.
- b) Familiarizarse y emplear metodologías multidisciplinares para el estudio de la estructura y función de proteínas, análisis de actividad, interacciones proteína-proteína y aspectos estructurales de estas interacciones. Se emplearán diversos métodos bioquímicos, biofísicos y de biología celular.
- c) Familiarizarse con el análisis de resultados, su organización e interpretarlos en el contexto de la literatura. También se trabajará la exposición y presentación de resultados. El/la estudiante participará en reuniones de grupo, en las que presentará los avances del proyecto. Con el fin de obtener una visión amplia en otros temas relacionados con la biología del cáncer, asistirá a los seminarios científicos del Instituto con ponentes nacionales y extranjeros.

Nuestro grupo participa en el Máster en Biología y Clínica del Cáncer y Medicina Traslacional (Universidad de Salamanca). Si el/la estudiante cursara dicho Máster, se beneficiaría de formación teórico-práctica impartida en el Máster. Además, podría realizar la asignatura Practicum y el Trabajo de Fin de Máster en nuestro grupo.

## Conexión Cáncer\_28

**Investigador responsable**

Mercedes Tomé

[mercedes.tome@cabimer.es](mailto:mercedes.tome@cabimer.es)

**Centro de realización**

Centro Andaluz de Biología Molecular y  
Medicina Regenerativa (CABIMER), Sevilla

**Crosstalk between metabolism and cell signaling to target glioblastoma resistance to current therapy**

Signaling and metabolic reprogramming is a hallmark of cancer and particularly of aggressive tumors, which possess a robust ability to adapt to changes and to insults to survive. The group of Metabolism and Cell Signaling is interested in understanding the mechanisms of interaction between cell metabolism and cellular processes to identify key elements involved in the adaptation of cancer cells to their microenvironment and particularly to therapeutic treatments.

Our group investigates the implication of key metabolic pathways such as glutamine metabolism in controlling cancer cell growth, cell death and proliferation through its crosstalk with core signaling pathways such as mTOR and Notch, to regulate cellular processes including autophagy and cell cycle. We have already shown that a glutamine-mediated activation of mTORC1 signaling and autophagy inhibition can lead to cancer cell death and tumor regression during nutritional imbalance both in vitro and in mouse model. (Villar et al. Nat Commun. 2017, doi:10.1038/ncomms14124; Bodineau et al. Nat Commun. 2021, doi:10.1038/s41467-021-25079-4). We have also described a crosstalk between Notch signaling, glutamine metabolism and mTORC1 with potential therapeutic opportunities against some types of leukemia (Nguyen et al. Mol Oncol. 2021, doi:10.1002/1878-0261.12877).

We are particularly interested in glioblastoma since is the most aggressive brain tumor and one of the deadliest cancers worldwide, with an imperative need for finding more efficient treatments. The standard of care of glioblastoma patients has not been modified since its last update in the 90s to include temozolomide as the

standard chemotherapeutic agent. Still this therapeutic approach is still palliative rather than curative since tumor recurrence occurs within months after surgical resection and radio/chemotherapy period. The median survival of glioblastoma patients is less than 15 months with a 5-year survival rate of 5%. Glioblastoma encompasses a heterogeneous family of tumors at histological, cellular, genetic and metabolic levels but all of them sharing a high resistance to chemotherapy supporting a wide adaptability. Our studies are therefore orientated to determine the signaling and metabolic modifications adopted by glioblastoma cells to evade chemotherapy. In this sense, in this JAE-Intro proposal we will study:

- Metabolic and signaling modifications in temozolomide resistance.
- Nutritional imbalance in sensitization of glioblastoma cell to temozolomide and the molecular mechanisms involved.

To this end, we will make use of cell culture techniques with several glioblastoma cellular models with different genetic, metabolic and signaling backgrounds. The experimental approaches will get advantage of both standard and cutting-edge techniques routinely used in the group, including gain- and loss-of function approaches, cell viability and cell death assays, protein and gene expression analyses as well as metabolic assays (flow cytometry, confocal microscopy, western blot, qPCR, Seahorse, among others).

## Conexión Cáncer\_29

**Investigador responsable**

Esteban Veiga

[eveiga@cnb.csic.es](mailto:eveiga@cnb.csic.es)**Centro de realización**

Centro Nacional de Biotecnología (CNB),

Madrid

**Generación CAR-T contra tumores sólidos**

A new window of hope to treat previously considered intractable tumors is emerging through immunotherapies, which is called to revolutionize the field of oncology. So far, however, the outcomes of these therapies have been irregular. A small number of patients present excellent responses, sometimes gaining years of life even after exhausting all other treatment options. Most patients, regrettably, do not respond to it. There is, therefore, an urgent necessity to investigate novel, improved immunotherapies that work for all patients.

One of the most promising immunotherapies is the so-called CAR (chimeric antigen receptor) T cells. CAR-T cells are genetically modified lymphocytes directed against a known tumor antigen. These therapies have shown extraordinary results against some B cell hematological malignancies (i.e. acute lymphoblastic leukemia, non-Hodgkin lymphoma, and multiple myeloma). Unfortunately, CAR-T have shown no positive effects against solid tumors; despite the worldwide effort trying to improve CAR-T therapies in order to attack solid tumors. Until now all these efforts have been unsuccessful.

In this context we will explore recent advances in immunology to boost CAR-T therapies against solid tumors. The proposed project aims to develop the next generation of cancer immunotherapies, analyzing whether we will be able enhance the antitumoral abilities of CAR-T therapies.

Successful outcomes from this project would mark a significant advancement in the application of CAR-T therapies against solid tumors, where this technology often falls short, thus paving the way for the next generation of cancer treatments.

## Conexión Cáncer\_30

**Investigador responsable**

Albert Morales Muñoz  
[albert.morales@iibb.csic.es](mailto:albert.morales@iibb.csic.es)

**Centro de realización**

Instituto de Investigaciones Biomédicas de  
Barcelona (IIBB), Barcelona

**Mitochondrial signaling as therapeutic opportunity in hepatoblastoma pediatric cancer**

Hepatoblastoma (HB) is the most common liver cancer in children occurring mostly within the first 2 years of life<sup>2</sup>. Prognostic of HB has improved in the last decades due to adjuvant chemotherapy (cisplatin and doxorubicin) prior to surgical resection. However, 20% of patients do not respond to conventional chemotherapy. Understanding the molecular mechanisms of resistance to these drugs may help in the search of new targets and approaches to improve HB treatment. Mitochondria is a dynamic subcellular organelle in charge of cell metabolism, regulation of apoptosis, antioxidant activity and, more recently described, immunomodulation. Resistance to chemotherapeutic drugs has been associated to many mitochondrial factors such as elevated levels of antioxidant, mitophagy or change in expression of anti-apoptotic proteins. The identification of mitochondria weaknesses has not been thoroughly explored in paediatric cancers such as HB, and it will be the aim of our project. To do so, alterations in the BCL-2 network and in the mitochondrial DNA (mitDNA) response will be evaluated in HB cells after doxorubicin and cisplatin exposure. Transcriptomic and proteomic changes in the BCL-2 system and in mitDNA damage will be studied and therapeutic interventions, based in mitochondrial-induced mechanisms, designed to increase the efficacy of the HB therapy. 3D HB spheroids will be produced to evaluate the potential use of mitochondrial-directed therapy before future PDX mouse models to test their in vivo usefulness.

For this purpose, highly motivated candidates with interest in biomedicine and cancer research are sought. Previous studies in life sciences, biochemistry or biotechnology will be valued positively, as well as teamwork capacity and

communication skills. Our research is focused on generating new targets for tumor treatment by combining animal models and work in cell cultures. To guarantee that the selected person can participate in the entire process (from in vitro identification to in vivo testing), candidates pursuing a doctorate are welcomed, particularly those willing to perform diverse laboratory techniques and to participate in our multidisciplinary team. Our center, Instituto de Investigaciones Biomédicas de Barcelona (IIBB-CSIC), is integrated in the IDIBAPS/Clinic Hospital research hub which provides high quality scientific resources and an environment where translational investigations are performed by basic and clinical researchers. Due to this, our department and IIBB seminars are complemented with scientific sessions from IDIBAPS investigators and Clinic Hospital clinicians, in which our fellows will be encouraged to participate.

## Conexión Cáncer\_31

### **Investigador responsable**

César Cobaleda  
[cesar.cobaleda@csic.es](mailto:cesar.cobaleda@csic.es)

### **Centro de realización**

Centro de Biología Molecular Severo Ochoa  
(CBMSO), Madrid

### **Cómo prevenir la leucemia infantil**

En países desarrollados, el cáncer es la segunda causa de muerte en niños. La forma más frecuente de cáncer infantil es la leucemia linfoblástica aguda de células B (LLA-B) cuya incidencia está aumentando progresivamente en asociación con el estilo de vida actual. Sin embargo, las razones subyacentes a este fenómeno aún no se conocen. El tratamiento de las leucemias fracasa en aproximadamente el 20% de los niños, que sufren recaídas tras el aparente éxito el tratamiento, o cuyo subtipo específico de leucemia es resistente a la terapia. Por otro lado, incluso en los casos en que es exitoso, el tratamiento de la leucemia es muy tóxico para el desarrollo del niño y se asocia con secuelas de salud de por vida (por ejemplo, deterioro cognitivo, cánceres secundarios, infertilidad, depresión...). Las investigaciones de los últimos años han demostrado que existe una predisposición genética prenatal a la LLA-B que es un requisito previo para el desarrollo de la misma, y que casi un 5% de los recién nacidos presentan dicha predisposición, aunque afortunadamente muy pocos de ellos lleguen a desarrollar la enfermedad. Ese 5% de niños predispuestos son portadores de células preleucémicas desde su nacimiento; estas células pueden persistir durante años sin ser detectadas a no ser que se desarrolle la leucemia. Todo esto indica que existe un segundo factor desencadenante que causa la aparición de la LLA-B en una minoría de los niños predispuestos. Los trabajos más recientes indican que este factor puede ser el estrés inmune que se produce como consecuencia de una infección. En este Proyecto queremos determinar la naturaleza del microambiente oncogénico en individuos genéticamente predispuestos a la leucemia, y dirigir terapéuticamente la inmunidad innata y el microambiente tumoral para aumentar la inmunovigilancia sobre la fase preleucémica en niños predispuestos. Para lograr estos objetivos, combinaremos

estudios en modelos animales modificados genéticamente y en muestras humanas. Como tecnologías de análisis se utilizarán, entre otras, la citometría espectral de flujo, next generation sequencing (RNA-seq, ChIP-seq, exome sequencing, etc.), análisis bioinformáticos, Real-Time-PCR, reconstitución de médula ósea, así como los protocolos básicos de biología molecular (purificación de DNA/RNA, transcripción inversa, clonación, Southern blot, northern blot, western blot, etc...).

## Conexión Cáncer\_32

**Investigador responsable**

Toni Hurtado Rodríguez  
[toni.hurtado@usal.es](mailto:toni.hurtado@usal.es)

**Centro de realización**

Centro de Investigación del Cáncer (IBBMCC, CSIC-USAL), Salamanca

**Deciphering resistance mechanisms to CDK4/6 inhibitors: Unmasking the significance of senescence-associated secretory phenotype components and stroma-epithelium crosstalk**

CDK4/6 inhibitors are a class of drugs used in cancer therapy, specifically in the treatment of hormone receptor-positive breast cancer. They target cyclin-dependent kinases 4 and 6, which are enzymes involved in regulating the cell cycle and promoting cell division. By inhibiting these kinases, CDK4/6 inhibitors can halt the growth of cancer cells. One of the outcomes of CDK4/6 inhibitor treatment is the induction of senescence. Induced senescence refers to a state in which cells enter a permanent growth arrest phase, losing their ability to divide and proliferate. This is a desirable outcome in cancer treatment as it prevents uncontrolled cell growth. However, induced senescence can also contribute to drug resistance. Senescent cells secrete a variety of factors known as the senescence-associated secretory phenotype (SASP). These factors, including cytokines, chemokines, and growth factors, can promote tumor growth, inflammation, and resistance to therapy. Our research has shown (unpublished data) that the secreted media of epithelial and stromal cells from breast cancers treated with CDK4/6 inhibitors create a microenvironment that supports the survival and growth of cancer cells.

Our primary research objective is to understand the mechanisms underlying the development of resistance to CDK4/6 inhibitors in patients over time, which ultimately leads to treatment failure. By gaining insight into these mechanisms, we aim to identify strategies to overcome or bypass this resistance. Specifically, our focus is on uncovering the specific components generated by stromal and cancer cells within the senescence-associated secretory phenotype (SASP) that play a role in overcoming treatment resistance.

Furthermore, we aim to investigate the communication between stroma and epithelial cells during senescence induced by CDK4/6 inhibitors and how this communication influences the response to treatment. By elucidating these processes, we aim to develop new approaches that can enhance the effectiveness of CDK4/6 inhibitors and ultimately improve patient outcomes. Our proposed research will shed light on the interplay between stromal and epithelial cells in the context of CDK4/6 inhibitor-induced senescence, with the goal of identifying potential targets for therapeutic intervention.

## Conexión Cáncer\_33

### **Investigador responsable**

José Antonio Pérez Simón

[josea.perez.simon.sspa@juntadeandalucia.es](mailto:josea.perez.simon.sspa@juntadeandalucia.es)

### **Centro de realización**

Instituto de Biomedicina de Sevilla  
(IBiS), Sevilla

### **Estrategias terapéuticas frente a la leucemia**

La leucemia mieloblástica aguda es uno de los cánceres hematológicos con peor pronóstico, presenta un perfil genético heterogéneo que en los últimos estudios se están relacionando estas mutaciones genéticas con alteraciones metabólicas.

Nuestro laboratorio pertenece al Instituto de Biomedicina de Sevilla está desarrollando CART académicos y en colaboración con dos grupos de investigación del departamento de Farmacia de la Universidad de Sevilla y del CSIC se están desarrollando compuestos derivados de cannabinoides con actividad antileucémica con resultados muy prometedores. Algunos de estos compuestos combinan tanto eficacia como un bajo perfil de toxicidad y podrían ser combinados con fármacos actualmente disponibles para mejorar los resultados de los tratamientos.

Se ofrece una estancia formativa para definir la actividad antileucémica de nuevos compuestos y testar la citotoxicidad asociada. Para ello se llevarán a cabo ensayos en cultivos celulares de líneas leucémicas y se estudiarán los efectos utilizando diferentes técnicas como MTT, citometría de flujo o bioluminiscencia. Para estudiar la citotoxicidad, se utilizarán cultivos primarios de donantes sanos.

Además, se utilizarán líneas knock out para algunos receptores y señalizadores que permitan identificar el mecanismo de actuación de estos compuestos.

Una vez confirmada la actividad in vitro, se realizarán ensayos in vivo en modelo murino de leucemia en los que se estudiará tanto la evolución de la enfermedad como la toxicidad asociada al tratamiento.

El potencial farmacológico de los candidatos seleccionados en monoterapia, se estudiará en terapia combinada con otros fármacos y las terapias CART.

## Conexión Cáncer\_34

### **Investigador responsable**

Belén Gómez González

Andrés Aguilera

[belen.gomez@cabimer.es](mailto:belen.gomez@cabimer.es)

### **Centro de realización**

Centro Andaluz de Biología Molecular y

Medicina Regenerativa (CABIMER), Sevilla

### **Papel de los HDACi en la inestabilidad genética**

Numerosos estudios y ensayos clínicos están revelando el prometedor efecto antitumoral de los inhibidores de deacetilasas de histonas (HDACi). No obstante, también son conocidos los efectos colaterales de toxicidad o resistencia, por lo que urge considerar y entender todos los efectos de estos compuestos en la célula. En el laboratorio de Inestabilidad genómica y cáncer, estamos interesados en entender los mecanismos que preservan o alteran la estabilidad del genoma. Recientemente, hemos observado el efecto de ciertos compuestos epigenéticos tanto en la inestabilidad genética asociada a transcripción, como en la replicación y en la reparación de roturas en el ADN. El objetivo de este plan de formación será el de profundizar en estos mecanismos a través del aprendizaje de técnicas en cultivos celulares. Esto permitirá al estudiante introducirse en las múltiples herramientas que tenemos a punto en el laboratorio, como el ensayo de cometa, inmunofluorescencia con anticuerpos específicos de proteínas de señalización de daño en el ADN o de su reparación, ensayos de viabilidad, etc. La formación incluirá la elaboración de un cuaderno de protocolos diario, reuniones semanales con los compañeros del grupo de investigación y la presentación y discusión de los resultados al final del periodo formativo. El candidato se verá altamente favorecido realizando estas prácticas con nosotros y esperamos que su introducción al laboratorio inspire y conduzca su iniciación en la carrera investigadora y su dedicación al estudio de la biología del cáncer.

## Conexión Cáncer\_35

### Investigador responsable

Esther Castellano

[ecastellano@usal.es](mailto:ecastellano@usal.es)

### Centro de realización

Instituto de Biología Molecular y Celular del  
Cáncer (IBMCC, CSIC-USAL), Salamanca

### **Caracterización del papel de la matriz extracelular en la proliferación y respuesta a fármacos de la célula tumoral**

El principal objetivo de nuestro laboratorio es entender los mecanismos moleculares que median la interacción entre las células tumorales y su microambiente, ya que estas interacciones son esenciales para el mantenimiento y la progresión tumoral. Datos preliminares de nuestro laboratorio sugieren que la vía de señalización de RAS-PI3K en fibroblastos asociados al cáncer (CAF) es esencial para la formación de la matriz extracelular (ECM) tumoral y que la eliminación de esta vía de señalización da lugar a la formación de una ECM más fina y desorganizada en la que células tumorales de pulmón con mutaciones en KRAS proliferan muy despacio y no activan el programa de transición epitelio-mesenquimal. Estas diferencias están relacionadas con patrones de migración diferentes, así como en una clara diferencia en invasión.

En este proyecto proponemos determinar si estos cambios son exclusivos de células tumorales de pulmón con mutaciones en KRAS o si la influencia de la matriz extracelular en el comportamiento de la célula tumoral es un mecanismo más general. Para ello, utilizaremos un panel de líneas celulares humanas de cáncer de pulmón con mutaciones en EGFR, así como células de cáncer de páncreas y de mama. Las líneas tumorales se sembrarán en matrices generadas por CAFs (CDMs) procedentes de pacientes con adenocarcinoma. Las matrices se generarán en presencia y ausencia de BYL719, un inhibidor de p110a que nos permite imitar nuestro modelo murino en el que RAS no activa a p110a. Este sistema se ha utilizado numerosas veces en nuestro laboratorio y, en presencia de BYL719,

hemos confirmado que los CAFs humanos forman matrices finas y desordenadas, similares a las observadas en CAFs murinos deficientes en la interacción RAS-PI3K.

Una vez generadas las CDMs, estas se descelularizarán y sembraremos en ellas las distintas líneas tumorales (2 líneas tumorales de cada tipo propuesto). Utilizando este sistema, analizaremos capacidad de proliferación de cada línea celular en CDMs generadas por CAFs en presencia y ausencia de BYL719. Si se encontrasen diferencias de proliferación, se determinarán perfiles de ciclo, así como activación de vías de señalización que median proliferación. Determinaremos también la influencia de la matriz extracelular en la respuesta a agentes quimioterapéuticos utilizados en la clínica (Gemcitabina, Erlotinib, Abraxano, Carboplatin y Trametinib). En este caso evaluaremos la proliferación de las células tumorales mediante cristal violeta y alamar blue, apoptosis mediante ensayos de Anexina-V y perfil de ciclo celular por citometría de flujo. Cuando sea posible, se utilizarán agentes quimioterapéuticos marcados fluorescentemente, para poder así determinar incorporación del inhibidor en el interior de la célula tumoral.

En conjunto, estos resultados ayudarán a comprender mejor la interacción entre las células tumorales y su ECM, y servirán como base para el desarrollo de nuevos tratamientos enfocados en modular las respuestas del microambiente tumoral con el fin de alterar la funcionalidad de las células cancerosas y sensibilizarlas a terapias adicionales.

## Conexión Cáncer\_36

### **Investigador responsable**

Piero Crespo

[crespop@unican.es](mailto:crespop@unican.es)

### **Centro de realización**

Instituto de Biomedicina y Biotecnología de Cantabria (IBBTEC), Santander

### **Nuevos mecanismos de regulación de la ruta RAS-ERK**

Se explorarán nuevos tipos de regulación, mediados por interacciones RNA-proteína y/o fosforilaciones hasta la fecha no descritas, como moduladores de la actividad oncogénica de la ruta RAS-ERK, en particular en melanoma y tumores de mama.

## Conexión Cáncer\_37

### Investigador responsable

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

### Centro de realización

Centro Andaluz de Biología Molecular y  
Medicina Regenerativa (CABIMER), Sevilla

### **Herencia asimétrica de centrosomas: relevancia en cáncer y otras enfermedades asociadas al envejecimiento**

Un modelo clásico de células con una división asimétrica es el de las células madre de animales, que son esenciales durante el desarrollo del organismo y para el mantenimiento de la homeostasis tisular. Para coordinar la correcta distribución del material genético con el reparto diferencial de ciertos componentes celulares durante una división asimétrica, el huso mitótico debe alinearse a lo largo de un eje de polaridad pre-establecido. El huso es un haz bipolar de microtúbulos que emanan desde centros organizadores de microtúbulos (MTOCs) y que permiten la segregación de los cromosomas. No obstante, esta maquinaria también es empleada por las células para establecer asimetría durante su división. Entre los procesos de asimetría asociados al huso, un fenómeno fascinante es la distribución no aleatoria durante mitosis de los propios MTOCs que orquestan la formación del huso. La herencia asimétrica de los MTOCs es un proceso conservado evolutivamente, que puede observarse tanto durante la duplicación de la levadura *Saccharomyces cerevisiae* como durante la división de distintas células madre de animales, en las que los MTOCs del huso se denominan centrosomas. Nuestro grupo ha contribuido al descubrimiento de nuevos reguladores clave para la distribución no aleatoria de estos MTOCs (eLife (2020). 2(9):e61488) y, lo que es más importante, también a desvelar la relevancia biológica de este proceso. Nuestros resultados previos demuestran que la herencia asimétrica de los MTOCs del huso es esencial para mantener el potencial replicativo de *S. cerevisiae* (Nat Cell Biol (2019). 21(8):952-965), al permitir la distribución diferencial de moléculas y orgánulos celulares dañados entre la célula madre y la célula hija durante mitosis. Ahora, usando líneas celulares de neuroblastoma, queremos estudiar el fenómeno

de asimetría en la distribución de los centrosomas en células humanas, donde trataremos de identificar nuevos factores implicados en este proceso. El proyecto propuesto para la beca JAE-Intro se enmarcará dentro de esta nueva línea de investigación, que abre la puerta al conocimiento de procesos que podrían reducir el potencial replicativo de las células madre y, de este modo, estar asociados con el origen de enfermedades relacionadas con el envejecimiento, como el cáncer o ciertos síndromes neurodegenerativos.