

Director: Félix Prado

Email: felix.prado@cabimer.es

Título: Papel de la interacción MCM/Rad51 en el mantenimiento de la integridad genómica en respuesta a estrés replicativo

Resumen: Los problemas a los que se enfrentan las horquillas de replicación durante la fase S constituyen una de las fuentes principales de inestabilidad genética y están asociadas a las etapas tempranas de los procesos tumorales. Las células disponen de mecanismos de reparación y tolerancia a daños replicativos para asegurar la duplicación del genoma de la manera más fiel posible. En nuestro grupo estamos estudiando estos procesos usando la levadura *Saccharomyces cerevisiae* como organismo modelo, al estar estos procesos altamente conservados y poder así aprovechar el potencial de manipulación para aproximaciones genéticas y moleculares de este organismo. En este Máster el estudiante utilizará herramientas de editado mediante CRISPR/Cas9 para introducir mutaciones específicas en un alelo de la recombinasa Rad51 (rad51-C159R) que rompe su interacción con la helicasa replicativa MCM. Previamente, hemos visto que esta interacción facilita la replicación en condiciones de estrés replicativo¹. Los mutantes generados eliminarán funciones específicas de la proteína y se utilizarán en ensayos de viabilidad, replicación y reparación por recombinación homóloga y síntesis trans-lesión para determinar los mecanismos mediante los cuales la interacción entre este factor de recombinación y la helicasa replicativa previenen la inestabilidad genética. El estudiante aprenderá técnicas y conceptos básicos de ciclo celular, estabilidad genética, reparación del ADN y tolerancia a estrés replicativo mediante aproximaciones genéticas, moleculares y de biología celular.

1. María J. Cabello-Lobato, Cristina González-Garrido, María I. Cano-Linares and **Félix Prado**. Physical interactions between MCM and Rad51 facilitate replication fork lesion bypass and ssDNA gap filling through non-recombinogenic functions. **Cell Rep.** (2021) 36: 109440

Director: Néstor García Rodríguez

Email: nestor.garcia@cabimer.es

Título: Nuevos factores involucrados en el procesamiento de fragmentos de ADN monocatenario y su relevancia en cáncer.

Resumen: En nuestro laboratorio, ubicado en el Centro Andaluz de Biología Molecular y Medicina Regenerativa (CABIMER), investigamos cómo las células humanas responden al daño en el ADN durante el proceso de replicación, un mecanismo crucial cuya alteración está estrechamente relacionada con enfermedades como el cáncer.

Una de las respuestas celulares ante este daño consiste en continuar la síntesis de ADN más allá de la lesión, dejando atrás huecos de ADN monocatenario. Mediante un

screening genético, hemos identificado nuevos factores que potencialmente participan en el procesamiento de estos huecos. El objetivo de este TFM será profundizar en la caracterización funcional de estos factores utilizando técnicas avanzadas de biología molecular, cultivo celular y microscopía, entre otras metodologías punteras.

Directora: Paula Aguilera

Email: paula.aguilera@cabimer.es

Título: Estudio de nuevos reguladores de la respuesta a quimioterapia en cáncer de próstata mediante biología molecular y celular

Resumen: El cáncer de próstata es uno de los más frecuentes en hombres. En sus fases más avanzadas, los pacientes reciben quimioterapia con **taxanos**, pero la mayoría acaban desarrollando **resistencia**, sin opciones terapéuticas eficaces. Comprender los mecanismos moleculares responsables de esta resistencia es clave para mejorar el tratamiento. En nuestro grupo, hemos realizado un **screening genómico de ganancia de función** en células de cáncer de próstata que ha identificado varios genes cuya sobreexpresión confiere resistencia a los taxanos. El objetivo de este TFM es **caracterizar molecularmente uno de estos candidatos**, descubriendo cómo regula la respuesta a la quimioterapia. Para ello, el estudiante adquirirá experiencia en una amplia variedad de **técnicas avanzadas de biología molecular y celular**, incluyendo: edición genómica con **CRISPR/Cas9**, **microscopía de fluorescencia de alta resolución** y **time-lapse** para estudiar la dinámica celular en tiempo real, **ensayos funcionales de viabilidad y proliferación**, análisis bioquímicos (Western blot, co-inmunoprecipitación) y **análisis bioinformáticos** de datos de pacientes. Este trabajo formará parte de un proyecto traslacional cuyo objetivo último es **mejorar el tratamiento de los pacientes con cáncer de próstata avanzado**, identificando biomarcadores predictivos y nuevas estrategias terapéuticas combinatorias.

Nombre del director: Alejandro Martín-Montalvo

Correo electrónico: alejandro.martinmontalvo@cabimer.es

Título del proyecto: Metabolismo del azufre y modificaciones redox como reguladores de la disfunción muscular y la fragilidad asociada a la pérdida de masa y función muscular

Resumen: El músculo es un órgano altamente dinámico cuya función es esencial para la movilidad, la autonomía y la calidad de vida. La pérdida progresiva de fuerza y masa muscular es un proceso frecuente en la edad adulta, pero todavía no entendemos bien qué ocurre a nivel molecular dentro de las células musculares. En nuestro laboratorio estudiamos cómo el **metabolismo del azufre**, una vía metabólica emergente, puede actuar como un regulador clave de la salud muscular. Este sistema produce pequeñas modificaciones químicas en proteínas musculares que pueden cambiar su función,

actuando como posibles “interruptores moleculares” de procesos esenciales como la producción de energía y la contracción muscular.

¿Qué queremos descubrir?

Queremos entender si el metabolismo del azufre es un mecanismo que ayuda a mantener la función muscular, o si su alteración contribuye a la pérdida de fuerza.

Para ello, estudiaremos:

- Cómo cambia la función del músculo cuando se altera este sistema metabólico
- Qué proteínas del músculo son reguladas por estas modificaciones químicas
- Cómo estos cambios afectan a la energía y a la capacidad de contracción del músculo

¿Qué técnicas usarás si te incorporas al proyecto?

En este proyecto trabajarás con técnicas modernas de biología molecular y bioquímica, incluyendo:

- análisis de función muscular
- proteómica (estudio global de proteínas)
- RNA-seq (expresión génica)
- western blot y RT-qPCR
- inmunohistoquímica
- análisis de función mitocondrial

¿Por qué es interesante este proyecto?

Porque explora un mecanismo completamente emergente que conecta el metabolismo celular con la función muscular. Entender este sistema puede revelar nuevas formas de prevenir la pérdida de fuerza y mejorar la salud muscular a lo largo de la vida.

Nombre del director: Alejandro Martín-Montalvo

Correo electrónico: alejandro.martinmontalvo@cabimer.es

Título del proyecto: Regulación redox del metabolismo celular por el metabolismo del azufre en la obesidad y las enfermedades cardiometabólicas

Resumen: La obesidad y sus complicaciones metabólicas, como la diabetes tipo 2 y la enfermedad cardiovascular, se han convertido en uno de los principales retos sanitarios del siglo XXI. Estas patologías se caracterizan por una alteración profunda de la homeostasis energética, acompañada de inflamación crónica de bajo grado y disfunción mitocondrial. Sin embargo, los mecanismos moleculares que conectan estos procesos siguen sin estar completamente definidos. En este contexto, el metabolismo del azufre ha emergido como un regulador poco explorado pero potencialmente clave de la fisiología celular. Este sistema genera metabolitos reactivos capaces de modificar proteínas mediante cambios redox reversibles, alterando su función y actuando como un nivel adicional de control del metabolismo celular.

Objetivo general

Determinar cómo el metabolismo del azufre modula la función metabólica celular y contribuye a la disfunción asociada a la obesidad y las enfermedades cardiometabólicas.

Objetivos específicos

- Definir cómo la alteración del metabolismo del azufre impacta la homeostasis energética celular
- Identificar proteínas y rutas metabólicas reguladas por modificaciones redox dependientes de azufre
- Determinar el impacto de estas modificaciones en la función mitocondrial, la señalización metabólica y la inflamación celular

Metodología

El proyecto combinará modelos celulares y análisis moleculares avanzados, incluyendo:

- análisis funcional del metabolismo celular
- proteómica cuantitativa y análisis de modificaciones redox
- RNA-seq para perfil de expresión génica
- western blot y RT-qPCR
- inmunodetección de proteínas y análisis histológico
- evaluación de la función mitocondrial

Relevancia del proyecto

Este proyecto propone un nuevo marco conceptual para entender la regulación del metabolismo en la obesidad, centrado en modificaciones redox dependientes del metabolismo del azufre. La identificación de estos mecanismos podría revelar nuevas dianas terapéuticas para el tratamiento de enfermedades cardiometabólicas.

Director: Fernando Romero Balestra

e-mail: fernando.balestra@cabimer.es

Título: El centrosoma como regulador de la respuesta a daño a DNA

Resumen: Este trabajo fin de máster se realizará en el laboratorio de Reparación de cortes de doble cadena en el DNA en el Centro de Biología Molecular y Medicina Regenerativa (Cabimer). Estamos interesados en descifrar los mecanismos moleculares de señalización desde el centrosoma implicados en la regulación de la maquinaria de reparación de cortes de doble cadena. Tanto la maquinaria de reparación de daño en el DNA como el número y estructura de los centrosomas suelen estar frecuentemente alterados en células cancerosas, por lo que esperamos poder encontrar procesos moleculares que ayuden a entender el proceso tumoral. Durante la realización del TFM utilizaremos técnicas de biología celular y biología molecular (inmunofluorescencia, western blot, sensibilidad a drogas, purificación de centrosomas, MASPEC...). Este trabajo es una continuación de Rodríguez-Real et al. EMBO Reports 2023 (DOI: 10.15252/embr.202256724).

Director: Mario García Domínguez

Email: mario.garcia@cabimer.es

Título: Función de la modificación de proteínas por SUMO en viabilidad celular, diferenciación y cáncer.

Resumen: Miles de proteínas se modifican postraduccionalmente por unión covalente del polipéptido SUMO, similar a la ubiquitina, en un proceso conocido como sumoilación. La sumoilación modula las propiedades, y por tanto la función, de las proteínas diana. Esta modificación regula prácticamente la totalidad de los procesos celulares, siendo esencial en vertebrados, ya que su bloqueo conduce a la letalidad embrionaria. En nuestro grupo estudiamos la función de esta modificación sobre la viabilidad celular y la diferenciación, procesos estrechamente ligados al cáncer cuando se encuentran alterados. En este contexto, hemos realizado varios estudios proteómicos, tanto en condiciones de inducción de diferenciación como en condiciones que comprometen la viabilidad celular, como es la falta de oxígeno y glucosa, típicamente asociada al interior de tumores sólidos. Hemos identificado cientos de proteínas sujetas a variaciones en el estado de sumoilación durante estos procesos. Estamos investigando estas proteínas y mutantes de sumoilación de estas, para entender y poder manipular terapéuticamente la participación de SUMO en el establecimiento de distintos programas de diferenciación y en la toma de decisiones entre sobrevivir o inducir muerte celular programada en condiciones nocivas. Usamos modelos celulares de diferenciación *in vitro* y distintos tipos de células cancerosas, así como modelos embrionarios, sobre los que aplicamos diversas técnicas de biología celular y molecular, incluidos estudios proteómicos, transcriptómicos y genómicos.

Director: Tatiana García Muse

Email: tatiana.muse@cabimer.es

Título: ATM/ATR-dependent phosphorylation of *C. elegans* during meiosis.

Resumen: Very little is known about the relationship between the meiosis progression and the DNA damage response. *C. elegans* is an excellent and established model to study meiosis and DNA repair. Using *in silico* approaches we have identified several putative phosphorylation sites in meiosis proteins after irradiation (1, 2). We now are setting up *in vivo* approaches to have a global dataset of constitutive and DNA damage induced post-translational modifications. These consist in performing proteomic analysis in strains that contain the inducible AID system to trigger the rapid degradation of ATR and ATM kinases under different growth conditions.

- (1) Garcia-Muse T, et. al. 2019. A Meiotic Checkpoint Alters Repair Partner Bias to Permit Inter-sister Repair of Persistent DSBs. *Cell Rep.* 26(3): 775-787.e5. doi: 10.1016/j.celrep.2018.12.074.

- (2) Fernández-Fernández N, et. al. 2025. Damage-induced phosphorylation of BRC-1/BRD-1 in meiosis preserves germline integrity. *Nucleic Acids Res.* 53(18): gkaf945. doi: 10.1093/nar/gkaf945.

Nombre del director: Fernando Monje Casas

Correo electrónico: fernando.monje@cabimer.es

Título del trabajo: Papel del huso mitótico en el establecimiento de asimetría durante la división celular: relevancia en cáncer y envejecimiento.

Resumen de los objetivos del trabajo: Las células madre de animales, que juegan un papel fundamental tanto durante el desarrollo como para el mantenimiento de la homeostasis tisular, constituyen un modelo clásico de células con división asimétrica. Para que una división asimétrica tenga lugar correctamente, es imprescindible que el huso mitótico, un haz bipolar de microtúbulos responsable de la segregación de los cromosomas, se alinee con un eje de polaridad previamente establecido. Esta orientación permite que el huso pueda ser utilizado, no sólo para garantizar el correcto reparto de los cromosomas, sino también para facilitar un reparto diferencial de componentes celulares durante la división celular. Los centros organizadores de microtúbulos del huso (MTOCs), unas estructuras que nuclea los microtúbulos del huso mitótico y se localizan en sus extremos, desempeñan un papel especialmente relevante en la generación de asimetría celular. Así, la asociación selectiva de moléculas y orgánulos con uno solo de los dos MTOCs del huso posibilita su reparto diferencial entre la célula madre y la célula hija tras la elongación del huso. De hecho, un fenómeno particularmente interesante es la distribución no aleatoria de los propios MTOCs que orquestan la formación del huso. Nuestro grupo ha demostrado recientemente que este proceso, que está conservado evolutivamente, contribuye al mantenimiento del potencial replicativo de las células, estableciendo de este modo una conexión directa entre los fenómenos de asimetría facilitados por el huso y el envejecimiento celular. El trabajo a desarrollar por el estudiante, que le permitirá aprender y aplicar diversas técnicas avanzadas de Biología Celular y Molecular, se centrará en el estudio de nuevos mecanismos de generación de asimetría durante la división celular mediados por la misma maquinaria celular encargada de la segregación de los cromosomas. Estas investigaciones tienen una enorme importancia para la identificación de nuevos procesos que podrían contribuir al mantenimiento del potencial replicativo de las células madre y cuya disfunción podría estar relacionada con la patogénesis de enfermedades relacionadas con el envejecimiento, como el cáncer o ciertos síndromes neurodegenerativos.

Director: Patricia Altea-Manzano

Email: patricia.altea@cabimer.es

Título: Receptores nucleares sensores de lípidos como impulsores de la metástasis

Resumen: La metástasis es la principal causa de muerte por cáncer y sigue siendo uno de los mayores retos de la oncología actual. Para colonizar órganos distantes, las células tumorales deben adaptarse a entornos metabólicos muy diferentes, aprovechando los nutrientes disponibles localmente. Entre ellos, los lípidos han emergido como reguladores clave de la supervivencia, la plasticidad y el crecimiento tumoral. Sin embargo, todavía se conoce poco sobre los mecanismos que vinculan la disponibilidad de lípidos con la adquisición de capacidades metastásicas. Los receptores nucleares PPAR y RXR son factores de transcripción activados por lípidos que actúan como sensores metabólicos del entorno celular. A través de la regulación de programas génicos relacionados con el metabolismo, la adaptación al estrés y la plasticidad celular, permiten a las células responder a cambios en la disponibilidad de nutrientes. Aunque la señalización RXR–PPAR se ha asociado con la progresión tumoral, su papel en la adaptación metastásica a microambientes ricos en lípidos sigue estando insuficientemente caracterizado.

La hipótesis de este proyecto es que la disponibilidad de lípidos en el microambiente tumoral favorece la progresión metastásica mediante la activación del eje RXR–PPAR. Para estudiarlo, los objetivos de este proyecto son: 1) emplear líneas celulares metastásicas tratadas con agonistas y antagonistas selectivos de RXR y PPAR, evaluando su efecto sobre la migración, invasión, supervivencia y proliferación celular; (2) analizar los cambios transcripcionales inducidos por la modulación de estos receptores mediante RNA-seq y qPCR, con el objetivo de identificar las rutas moleculares implicadas; (3) generar líneas celulares tumorales modificadas genéticamente para determinar la contribución funcional de RXR y PPAR a la adaptación frente a cambios en la disponibilidad de lípidos y a la adquisición de fenotipos metastásicos. Entendiendo cómo los lípidos del microambiente regulan la diseminación tumoral a través de receptores nucleares se podrían revelar nuevas vulnerabilidades metabólicas y vías de señalización con potencial terapéutico frente a la enfermedad metastásica.

Título: Factors and mechanisms underlying selenite toxicity

Directores: Helene Gaillard and Ralf Wellinger

Email: gaillard@us.es/ wellinger@us.es

Resumen: Basic cellular processes such as transcription, replication and DNA repair occur concomitantly in living cells. The interplay of these processes must be coordinated with cell metabolism to safeguard cellular integrity and prevent disease state. Our research group is interested in understanding the impact of micronutrients such as selenium (Se) on these basic cellular processes and on the stability of nuclear and mitochondrial genomes. Se is obtained from the diet, metabolized as selenocysteine, and incorporated into so-called selenoproteins, which play an important role in the defence

against oxidative stress. However, the cellular uptake and metabolism of Se include the formation of inorganic species, such as selenite and selenide, which are highly toxic to mammals. The current daily dietary reference intake for Se is as low as 55 μg , whereas the tolerable upper intake level for adults is estimated to be 400 μg . Se compounds have been shown to have preventive and therapeutic potential in the treatment of several types of cancer, including breast, ovarian and prostate cancers. However, the boundary between protective and toxic Se levels is extremely narrow, and the molecular mechanisms underlying selenite toxicity remain largely unknown. The aim of this TFM project is to investigate the processes involved in Se toxicity using molecular approaches in budding yeast and/or human cell lines as eukaryotic model organisms.