

Título	Resumen	Director experimental	Centro	Email
Estudio de mecanismos de resistencia en cáncer de mama	Durante el desarrollo del proyecto de fin de máster el alumno adquirirá las habilidades para trabajar con cultivos celulares, así como técnicas de PCR y WB. Será instruida en el instrumental y material básico de un laboratorio de biología molecular. Además, desarrollará la destreza de trabajar con biopsias procedentes de pacientes tanto a nivel in vitro como in vivo.	Juan Miguel Cejalvo/ Iris Garrido	INCLIVA	<a href="mailto:juanmitch5@hotmail.com">juanmitch5@hotmail.com</a>
Búsqueda de nuevos enfoques terapéuticos en la enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA): el papel de las adipocinas.	La obesidad y el sobrepeso alcanzaron proporciones epidémicas y son los principales factores patogénicos de la enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA), que afecta a un 24 % de la población y está fuertemente asociada a complicaciones cardiovasculares. Actualmente, no existen terapias específicas para la EHGNA por lo que la búsqueda de nuevas dianas terapéuticas es prioritario. Nuestro OBJETIVO es profundizar en el papel de las adipocinas, mediadores metabólicos e inflamatorios derivados del tejido adiposo, en la progresión de la EHGNA y en el desarrollo de complicaciones cardiovasculares. El alumno tendrá la oportunidad de desarrollar un trabajo de investigación traslacional usando un modelo murino de la EHGNA y cultivos celulares. Para ello, utilizará diversas técnicas como inmunohistoquímica, RT-PCR, Western blot, ELISA, o citometría de flujo. Los resultados obtenidos permitirán desarrollar nuevas terapias y mejorar el pronóstico de los pacientes con EHGNA.	Vera Francisco	Grupo/Centro: Grupo de Investigación en Inflamación / INCLIVA	<a href="mailto:vigfrancisco@gmail.com">vigfrancisco@gmail.com</a>
Interacciones entre células tumorales y fibroblastos en modelos 3D de cáncer de pulmón	El microambiente tumoral (TME) impulsa el crecimiento, la invasión y la metástasis del tumor. Estudiar sus características requiere modelos preclínicos complejos para comprender las interacciones que existen entre las células tumorales y su entorno. Las tumoresferas (SPH) son modelos in vitro en 3D que podrían ayudar a explorar la heterogeneidad tumoral y las interacciones entre diferentes poblaciones celulares. El objetivo de este trabajo es desarrollar cocultivos 3D de tumoresferas de pulmón (SPH) derivadas de pacientes y fibroblastos asociados al cáncer (CAF) para investigar su interacción. Para ello se probarán diferentes aproximaciones y se caracterizarán exhaustivamente diferentes vías de señalización que se podrían activar en estos modelos mediante técnicas de citometría de flujo, análisis de mediadores solubles y análisis transcriptómicos.	Eloisa Jantus/ Ester Munera	Unidad Mixta TRIAL/ CIPF	<a href="mailto:ejantus@btc.upv.es">ejantus@btc.upv.es</a>
Estudio de estrategias terapéuticas basadas en terapia génica para distrofias hereditarias de la retina	Las distrofias hereditarias de la retina (DHR) son un conjunto de patologías que cursan con una degeneración progresiva de los fotorreceptores, que eventualmente, mueren. Son consideradas enfermedades raras o de baja prevalencia (1 de cada 4000 individuos) y se caracterizan por una alta heterogeneidad clínica y genética. Hasta el momento han sido descritos 281 genes que producen DHR. Se han identificado formas autosómicas recesivas (70%), ligadas al X (4%) y dominantes (26%), entre otras. Hasta el momento el único tratamiento basado en terapia génica aprobado por la FDA y la EMA es Luxturna. Esta terapia se basa en el reemplazo génico mediante el uso de una copia sana del gen RPE65 encapsulada en un vector viral adenoasociado. Esta estrategia es ampliamente utilizada para variantes en homocigosis que producen una falta de función. Sin embargo, estos vectores tienen una capacidad de carga limitada de carga, haciendo imposible y muy complicado el encapsulado de genes de gran tamaño (muy frecuentes en estas patologías). A su vez, tampoco es eficiente para variantes de tipo dominante donde hay un efecto dominante negativo. Por tanto, en nuestro grupo estamos desarrollando alternativas terapéuticas que palien estas limitaciones en el campo de las DHR. Por un lado, tenemos una línea centrada en el uso de editores de genes para corregir variantes missense e intrónicas en el transcrito ABCA4 (autosómica recesiva) empleando cultivos celulares. Por otro lado, tenemos un proyecto para la validación de una terapia basada en nanoanticuerpos de camélido que eliminen proteínas tóxicas con un efecto dominante negativo (como es el caso de CRX) in vitro.	Ana Pilar Gómez y José María Millán	IIS-La Fe	<a href="mailto:ana_pilar_gomez@iislafe.es">ana_pilar_gomez@iislafe.es</a>
Caracterización clínica y genética en pacientes con déficit de biotinidasa	La deficiencia de biotinidasa es una enfermedad metabólica hereditaria autosómica recesiva causada por mutaciones en el gen BTD. La biotinidasa es una enzima que recicla la biotina libre, siendo necesaria en múltiples procesos energéticos tales como el catabolismo de aminoácidos ramificados, síntesis de ácidos grasos y gluconeogénesis. El tipo de mutaciones presentes en el paciente determina el nivel de actividad enzimática, siendo clasificada como deficiencia profunda (0-10% de actividad) o deficiencia parcial (10-30%). A nivel clínico, las deficiencias profundas se asocian con una clínica más grave de debut en los primeros meses de vida, incluyendo hipotonía, crisis epilépticas, pérdida auditiva y retraso psicomotor, entre otros. Los individuos con deficiencias parciales pueden permanecer asintomáticos, aunque en periodos de estrés, como fiebre o ayuno, pueden desarrollar síntomas similares a los individuos con deficiencia profunda. La deficiencia de biotinidasa forma parte del programa de cribado neonatal de la Comunidad Valenciana desde 2020 con el objetivo de detectar pacientes antes de que manifiesten los primeros síntomas y poder ofrecerles tratamiento temprano. Sin embargo, la caracterización genética en algunos pacientes no se correlaciona con la actividad enzimática teóricamente esperada, por lo que es necesario profundizar en el estudio genético con el fin de identificar otras variantes que permitan correlacionar el genotipo con el fenotipo clínico de estos pacientes. Los objetivos de este trabajo de fin de máster son: (i) conocer el proceso del cribado neonatal de la deficiencia de biotinidasa; (ii) analizar genéticamente los casos con sospecha de deficiencia de biotinidasa mediante secuenciación de nueva generación (NGS); (iii) estudios de segregación familiar (PCR y secuenciación Sanger); (iv) estudios de expresión (extracción de RNA, diseño y puesta a punto de la amplificación del cDNA completo del gen BTD, secuenciación del cDNA e interpretación de resultados), (v) establecer relaciones fenotipo-genotipo.	Teresa Jaijo y Lidón Carretero	Servicio de Genética del hospital politécnico La Fe	<a href="mailto:jaijo_ter@gva.es">jaijo_ter@gva.es</a>

<p>Diagnóstico genético de enfermedades raras mediante la aplicación de estrategias genómicas</p>	<p>Uno de los principales objetivos de nuestro grupo es profundizar en el conocimiento de la fisiología, la genética y la clínica de las enfermedades de base genética y especialmente de aquellas que afectan a los órganos de la visión y la audición, así como otras enfermedades neuromusculares, buscando la aplicación inmediata de los resultados de la investigación a la práctica clínica en beneficio del paciente. Una de las líneas de investigación principal del grupo es el desarrollo y aplicación de nuevas herramientas diagnósticas genómicas para la búsqueda de mutaciones germinales responsables de la enfermedad. Para ello utilizamos las técnicas de secuenciación de nueva generación, como WES (whole exome sequencing) o WGS (whole genome sequencing). El/la estudiante aprenderá diferentes técnicas: extracción ADN y ARN, preparación de librerías para secuenciación masiva, análisis de datos genómicos, análisis e interpretación <i>in silico</i> de variantes. Además, para confirmar el efecto patogénico de las variantes identificadas, cuando sea posible, el/la estudiante realizará estudios funcionales mediante diferentes técnicas: análisis del ARN, localización subcelular o función de la proteína, ensayos de luciferasa, ensayos de minigenes, o modelización con la herramienta de edición génica CRISPR/Cas9.</p>	<p>Gema García</p>	<p>Grupo Acreditado de Investigación en Biomedicina Molecular, Celular y Genómica del Instituto de Investigación Sanitaria La Fe</p>	<p><a href="mailto:gema_garcia@iislafe.es">gema_garcia@iislafe.es</a></p>
<p>Análisis genómicos y estudios funcionales para el diagnóstico de las neoplasias mieloides hereditarias</p>	<p>En el ámbito de las neoplasias mieloides (NMs), que incluyen los síndromes mielodisplásicos (SMD) y la leucemia mieloide aguda (LMA), se ha realizado una revisión reciente de su clasificación por parte de la Organización Mundial de la Salud. Aunque la mayoría de estos tumores de la sangre se consideraban esporádicos, hasta el 15% de los casos se presentan en individuos con predisposición genética a desarrollar neoplasias mieloides. Estas condiciones se han categorizado en tres subtipos de NMs relacionadas con predisposición hereditaria, con distintos perfiles de trastornos clínicos asociados. La secuenciación masiva (NGS) ha ampliado el espectro de genes y variantes identificadas en estos pacientes, lo que representa un desafío en la interpretación de las mismas. Hasta la fecha, aproximadamente el 65-86% de las variantes encontradas en estos pacientes deberían ser categorizadas como variantes de significado clínico incierto (VUS) según los criterios actuales. Durante este proyecto de TFM, la persona candidata estará involucrada en la validación funcional de variantes (por ejemplo, sinónimas e intrónicas profundas) que se predice que alterarán el proceso de <i>splicing</i> de uno de los principales genes asociados con las NMs hereditarias, llamado <i>GATA2</i>. Además, desarrollará estrategias para modular el <i>splicing</i> aberrante a través del diseño de moléculas de oligonucleótidos antisentido (AON). Por tanto, desarrollará habilidades en el campo de la biología molecular, la genética, el cultivo celular y la clonación bacteriana. Cabe destacar que se beneficiará de un entorno multidisciplinario dentro del grupo de Hematología del Hospital La Fe, lo que le permitirá mejorar considerablemente su formación y habilidades durante su estancia en nuestros laboratorios.</p>	<p>Alessandro Liquori &amp; José Cervera</p>	<p>Grupo de Hematología y Hemoterapia del Instituto de Investigación Sanitaria La Fe</p>	<p><a href="mailto:alessandro_liquori@iislafe.es">alessandro_liquori@iislafe.es</a>; <a href="mailto:cervera_jos@gva.es">cervera_jos@gva.es</a></p>
<p>Caracterización del papel del gen <i>fasn-1</i> mediante CRISPR y otras técnicas en modelos de la enfermedad de Huntington</p>	<p>La enfermedad de Huntington (EH) es un trastorno neurodegenerativo poco común causado por la expansión anormal de los tripletes CAG en el primer exón del gen de la huntingtina. La huntingtina mutante contiene una larga cola de poliglutaminas (poliQs) que induce errores en su plegamiento y la vuelve propensa a agregar. Los pacientes EH presentan síntomas motores, como la corea, deterioro cognitivo y deterioro psicológico. Desafortunadamente, todavía no existe un tratamiento contra las causas de esta enfermedad, es por esto que conocer modificadores de la toxicidad asociada a poliQs que puedan resultar en futuras dianas terapéuticas resulta de gran interés. En este sentido, cada vez hay más artículos que respaldan la relación entre el metabolismo de los ácidos grasos (AGs) y la progresión de trastornos del SNC. Estos estudios revelan que la biosíntesis de AGs regula el destino inflamatorio e inmunosupresor de los tipos de células inmunitarias, y destaca su papel en la promoción de la neuroinflamación. Por otra parte, una correcta lipogénesis es crucial para en la mielinización que sigue a la desmielinización patológica en diversos trastornos del SNC. Además, en la clínica se ha reportado que los pacientes de EH experimentan una desregulación de los niveles de grasa, lo que puede estar influyendo negativamente en el desarrollo de la enfermedad. Por esto, se pretende caracterizar la función de <i>FASN-1</i> (una sintetasa de AG) en un contexto de toxicidad asociada a poliQs mediante diversas estrategias de ingeniería genética (construcción de un vector de expresión, edición por CRISPR...). Para ello, se hará uso del nematodo <i>C. elegans</i>, ya que resulta un modelo muy versátil, económico y ampliamente utilizado para el estudio de las enfermedades neurodegenerativas.</p>	<p>Andrea Carranza y Julia Tortajada</p>	<p>IISLaFe</p>	<p><a href="mailto:andrea_carranza@iislafe.es">andrea_carranza@iislafe.es</a></p>
<p>Ensayos funcionales para caracterizar nuevos genes y nuevas mutaciones implicados en trastornos del movimiento</p>	<p>La caracterización de bases moleculares que subyacen en trastornos del movimiento tales como enfermedades neurodegenerativas con acumulación de hierro en cerebro (ENACH/NBIA), enfermedad de Wilson, ataxias y otros son líneas de trabajo del grupo (+info: (<a href="http://espinos.cipf.es">http://espinos.cipf.es</a>)). Las técnicas basadas en Next Generation Sequencing (NGS) como la secuenciación de exoma, han mejorado el diagnóstico molecular, aunque el gran número de cambios identificados dificulta determinar cuál es el causante de la enfermedad. El análisis de segregación y los predictores informáticos de patogenicidad pueden ayudar, pero no son concluyentes, lo que exige el desarrollo de ensayos funcionales adicionales. Entre las posibles aproximaciones están: análisis de expresión, estudio de minigenes, estudios de localización subcelular, ensayos de actividades enzimáticas, etc.</p>	<p>Carmen Espinós</p>	<p>Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF)</p>	<p><a href="mailto:cespinos@cipf.es">cespinos@cipf.es</a></p>

<p>Modulación de la neuroinflamación en modelos de degeneración retiniana</p>	<p>En el grupo de Fisiopatología y Terapias de Enfermedades de la Visión trabajamos desde distintos enfoques para esclarecer los mecanismos moleculares y celulares implicados en enfermedades de la retina de origen genético, como la retinosis pigmentaria (RP). Esta enfermedad rara es la principal causa genética de ceguera en los países desarrollados. Sin embargo, también estamos interesados en el estudio de otras patologías oculares más prevalentes. La RP, como ocurre con otras enfermedades raras, es genética y clínicamente muy heterogénea. El defecto genético provoca, principalmente, la muerte de los fotorreceptores y del epitelio pigmentario y, con ello, una pérdida progresiva de la visión. Sin embargo, el aumento de marcadores inflamatorios, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNFα) y el aumento de radicales libres junto con la disminución de la respuesta antioxidante endógena, acelerarían el proceso neurodegenerativo. El objetivo último de nuestra investigación es su traslación a la práctica clínica. Por ello, nos centramos en la búsqueda de nuevas terapias farmacológicas que reduzcan los efectos perjudiciales de los procesos inflamatorios y de estrés oxidativo crónico asociado a estas enfermedades. Ensayamos terapias anti-inflamatorias y antioxidantes en modelos celulares, explantes de retina y animales. También realizamos estudios en pacientes afectados de RP con el fin de retrasar la pérdida de visión con independencia del defecto genético causante de la enfermedad</p>	<p>Regina Rodrigo</p>	<p>Centro de Investigación Príncipe Felipe</p>	<p><a href="mailto:rrodrigo@cipf.es">rrodrigo@cipf.es</a></p>
<p>Modelos en <i>Drosophila</i> de encefalopatías epilépticas raras.</p>	<p>El síndrome de Dravet y el síndrome por deficiencia de CDKL5 son encefalopatías epilépticas consideradas enfermedades raras, causadas por mutaciones dominantes en los genes SCN1A (subunidad alfa del canal de sodio dependiente de voltaje) y CDKL5 (similar a quinasa dependiente de ciclina 5) respectivamente. Ambas patologías comparten numerosas características: debutan a los pocos meses de vida; conllevan otras comorbilidades muy severas como retraso cognitivo y del desarrollo, problemas de movilidad o trastornos del espectro autista; y tienen un alto riesgo de muerte súbita por epilepsia. Además, ambas son consideradas epilepsias refractarias, esto es, no tienen tratamientos efectivos, solo algunos tratamientos paliativos con medicamentos antiepilépticos con beneficios moderados y que suelen perder eficacia con el tiempo. Estos síndromes tienen en común un exceso de inmunoinflamación, producción de estrés oxidativo y desequilibrios en el metabolismo energético de las células nerviosas. Nuestro grupo de investigación tiene una amplia experiencia en el desarrollo y análisis de modelos de <i>Drosophila</i> de enfermedades neurológicas raras. El proyecto actual aplicará un enfoque biotecnológico para desarrollar nuevos modelos de enfermedad y encontrar nuevos tratamientos para ambas enfermedades. Nuestro objetivo es identificar nuevos compuestos cabeza de serie que sean efectivos en nuestros modelos. Lo más importante es que tenemos una relación estrecha con la asociación de pacientes de ApoyoDravet y con la asociación española de afectados por CDKL5, ambas asociaciones estarán involucradas en el desarrollo de la investigación y contribuirán a la difusión de los resultados a la comunidad a nivel nacional, y también internacional a través de sus contactos con otras asociaciones.</p>	<p>Máximo Ibo Galindo Orozco</p>	<p>Unidad Mixta UPV-CIPF "Mecanismos de Enfermedad y Nanomedicina"</p>	<p><a href="mailto:igalindo@cipf.es">igalindo@cipf.es</a></p>
<p>Optogenetic modulation of stem cell grafts for the treatment of Spinal Cord Injury</p>	<p>Spinal Cord Injury (SCI) disrupts the communication between the brain and the spinal circuits responsible for a variety of neurological functions and coordinated movement, leading to motor, sensory and autonomic dysfunctions. Neural progenitor cells (NPC) emerge as one of the most promising treatments for SCI due to its multifaceted capabilities in replacing host cells (Kadoya et al., 2016), providing trophic support, modulating neuroinflammation, bridging lesions, thereby reinstating neuronal circuitry and connectivity. However, several challenges remain, such as improving graft survival, directing NPC differentiation towards desired neuronal lineages and establishing functional synaptic connections (Fischer et al., 2020). Optogenetics has been extensively used for elucidating circuit dynamics and graft-host connectivity (Ceto et al., 2020). However, its immense potential for activating stem cell grafts remains largely unexplored. The application of optogenetics to precisely modulate stem cell graft activity in vivo presents a novel and non-invasive approach for manipulating cell behaviour following stem cell transplant after SCI. This strategy holds great promise for advancing our understanding and enhancing therapeutic interventions for SCI. We propose the use of optogenetics to precisely modulate stem cell graft activity, as a novel and non-invasive approach for manipulating cell behavior following stem cell transplant</p>	<p>Esther Giraldo Reboloso</p>	<p>Centro de Investigación Príncipe Felipe</p>	<p><a href="mailto:esgire@btc.upv.es">esgire@btc.upv.es</a></p>
<p>Estudio del papel de los neutrófilos a través de la inmunotrombosis en el desarrollo y progresión del cáncer vesical</p>	<p>El vesical es el decimosegundo tipo de tumor más frecuente en el mundo, con una incidencia mundial mayor de 500.000 casos/año. Además, es el decimocuarto tipo de tumor en cuanto a la mortalidad que genera anualmente, causando más de 200.000 muertes en 2020. Además, la incidencia y la mortalidad del cáncer vesical aumentan anualmente. Los neutrófilos, eje central de la inmunotrombosis, modulan la progresión tumoral mostrando plasticidad hacia efectos anti o protumorales dependiendo de los estímulos que están presentes en el microambiente tumoral. Estas funciones están mediadas por la formación de trampas extracelulares de neutrófilos (NETs). Recientemente, hemos demostrado que los pacientes con cáncer vesical presentan un aumento de NETosis tanto en plasma como en el microambiente tumoral, lo cual está en parte mediado por una disminución en la actividad DNaseI del plasma que impide la correcta degradación de los NETs en circulación. Además, hemos demostrado que este déficit puede corregirse terapéuticamente in vitro con rDNaseI Pulmozyme® (Roche). Nuestro siguiente objetivo es explorar la regulación recíproca entre las células de cáncer vesical y los neutrófilos/NETs en la progresión tumoral para desentrañar estos mecanismos y poder explorar nuevas aproximaciones terapéuticas.</p>	<p>Pilar Medina Badenes y Rafael Sirera</p>	<p>IISLaFe</p>	<p><a href="mailto:rsirera@btc.upv.es">rsirera@btc.upv.es</a></p>

Estudio de reguladores epigenéticos en aneurisma de aorta abdominal en humanos	<p>El aneurisma de aorta abdominal (AAA) es una patología vascular potencialmente letal. Actualmente, es difícil predecir la evolución del aneurisma y el único tratamiento disponible es la cirugía. Es importante disponer de marcadores que ayuden a estratificar el riesgo de estos pacientes y de nuevas dianas terapéuticas encaminadas a frenar su progresión. En los últimos años, ha crecido el interés por la relación entre los mecanismos de regulación epigenética y el AAA: metilación y acetilación del DNA, microRNAs y otros RNA no codificantes (lncRNA), ya que se ha visto que podrían estar implicados en procesos como la inflamación, la trombosis, la proliferación, la apoptosis y el remodelado vascular. El objetivo de este proyecto consiste en estudiar mecanismos de regulación epigenética asociados al AAA, con la finalidad de identificar nuevos marcadores y/o posibles dianas terapéuticas asociadas a la patología. Para ello, se analizarán lncRNAs disregulados en tejido de pacientes con aneurismas de aorta abdominal en humanos. Se identificarán "in silico" las posibles dianas y se verificará en cultivos de células musculares lisas vasculares la regulación de estas dianas, evaluando su papel en distintos mecanismos asociados al AAA (apoptosis, proliferación y degradación de la matriz extracelular).</p>	Emma Plana Y Rafael Sirera	IISLaFe	<a href="mailto:rsirera@btc.upv.es">rsirera@btc.upv.es</a>
--	---	----------------------------	---------	--