

DECLARACIÓN DE INTERÉS PARA RECIBIR PROFESIONALES FP-II EN CONTRATOS DE PRÁCTICAS

Grupo Acreditado Receptor: Biomedicina Molecular, Celular y Genómica

Responsable: José María Millán

ESPECIALIDAD/ES SOLICITADAS ACORDE CON LA NATURALEZA PROYECTO DE INVESTIGACIÓN AL CUAL SE ADSCRIBIRÍA Y COLABORARÍA EL CONTRATADO

☒ Anatomía patológica-Citología

☐ Dietética

☒ Laboratorio de Diagnóstico Clínico

☐ Documentación Sanitaria

☐ Laboratorio (rama Química)

☐ Otros, especificar

Proyecto de investigación en vigor al que se adscribirá el contratado (indique referencia y resumen)

Título: Estrategias terapéuticas contra la toxicidad producida por péptidos y RNA codificados por el alelo mutante de *htt* en la enfermedad de Huntington

Referencia: PI14/00949

Resumen:

La enfermedad de Huntington (EH) es una patología neurodegenerativa la cual carece de tratamiento.

Objetivos: Caracterización de genes modificadores, y potenciales dianas terapéuticas, en EH. Desarrollo de un modelo nuevo de EH, en *C. elegans*, en el que investigar la toxicidad inducida por tripletes CAG y la traducción independiente de ATG (RAN translation, de sus siglas en inglés: Repeat Associated Non-ATG Translation Initiation). Emplear este modelo de la enfermedad para realizar cribados de sustancias químicas como estrategia para detectar nuevas especies químicas contra la toxicidad inducida por el alelo mutante de *htt*. Estudiar la presencia de péptidos producidos por RAN translation en muestras de sangre de pacientes con el fin de investigar su potencial como biomarcador de EH.

Metodología: Caracterización de genes modificadores por medios genéticos: interacción genética con genes esenciales para actividades biológicas con funciones de limpieza de moléculas tóxicas (autofagia, proteasoma, etc.). Estos resultados se validarán en modelos de EH de mamíferos. Caracterización de AMPK mediante uso de medicamentos activadores, y sustancias inhibidoras de la autofagia, en modelos de EH de *C. elegans* y mamíferos. Establecimiento de modelo de toxicidad por RNA en *C. elegans* mediante transgénesis. Testado de librerías químicas en cultivos líquidos de este modelo de *C. elegans*. Búsqueda de péptidos derivados de *RAN translation* en pacientes EH, mediante el empleo de anticuerpos sintetizados contra péptidos, fuera de pauta de lectura, codificados por el exón1 de *htt*.

PROGRAMA FORMATIVO A REALIZAR POR EL CONTRATADO

Describir el proyecto de investigación, haciendo especial énfasis en los aspectos formativos y las tareas a realizar por el contratado FP-II (*Este apartado se publicará junto con las bases de la convocatoria con el fin de que el candidato FP-II pueda seleccionar el proyecto que más le interese*)

En este proyecto se realizarán experimentos de muy diversa índole, lo cual significará para el estudiante una adquisición de conocimientos muy amplios y por extensión muy útiles en su futuro profesional.

Experimentos en biología molecular:

-El estudiante aprenderá a manejar con soltura técnicas de síntesis de DNA (PCR), clonación en vectores de propagación en bacterias y diversas técnicas de ingeniería genética (Gateway, recombinación homóloga, etc.).

La síntesis de DNA se realizará desde muestras de RNA (retro-transcripción de RNA, síntesis de cDNA, etc.) o de DNA genómico. Se emplearán muestras de diverso origen: gusanos nematodos *C. elegans*, células de mamífero (de ratón modelo de la enfermedad de Huntington, células humanas en cultivo, etc.) y de ratones modelo de Huntington (z175Q).

Experimentos de genética y biología comportamental

Una de las herramientas que empleamos en nuestro laboratorio es el gusano nematodo *C. elegans*. Es un invertebrado microscópico (1 mm de longitud en su estado adulto) que se emplea en miles de laboratorios del mundo para descubrir cuestiones básicas en biomedicina. Por ejemplo, R. Horvitz obtuvo un premio Nobel en Medicina por su descubrimiento de la apoptosis en estos animales. C. Mello y A. Fire recibieron el Nobel por su descubrimiento de RNA interferencia (RNAi) en estos gusanos. Y M. Chalfie recibió el Nobel por el uso de la proteína verde fluorescente (GFP) en un animal.

Nosotros empleamos muchas de estas técnicas en el laboratorio. Por ejemplo, empleamos la proteína verde fluorescente GFP para marcar poliglutaminas (polyQ), que son en parte las causantes de la enfermedad de Huntington, y seguir su ritmo de agregación y su toxicidad en *C. elegans* y en células humanas en cultivo. También empleamos RNAi para silenciar genes, y estudiar su impacto en la enfermedad.

El empleo de *C. elegans* nos permite realizar experimentos de genética con una facilidad muy grande. Con estos experimentos genéticos testamos el efecto que tienen los genes sobre la toxicidad inducida por polyQs. Una vez identificados estos genes ensayamos si es posible su manipulación mediante fármacos, que podrían ser potenciales sustancias terapéuticas en futuros ensayos clínicos.

El estudiante tendrá la oportunidad de realizar cruces genéticos, estudiar el efecto de estos genes en la toxicidad inducida por polyQs. Además, una vez identificados los genes podrá validar estos resultados en células de mamífero en cultivo: células precursoras de neuronas de ratón y células humanas (ambos modelos de la enfermedad de Huntington).

Pruebas bioquímicas y de biología celular

Además de lo descrito arriba, el estudiante podrá formarse en técnicas de laboratorio como Western Blot (análisis de la expresión de proteínas), tinción de tejido con anticuerpos, para detectar la expresión de proteínas *in situ*.



Por último, mencionar que el estudiante se formará en la recolección de diferentes tipos de muestras, bajo diferentes condiciones, para su posterior análisis, por las técnicas descritas arriba y además mediante Metabolómica.