

Memoria Científica *Scientific Report* 2019-2020



Memoria Científica

Scientific Report

2019-2020



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACIÓN



CSIC
CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS



**Memoria científica CIB Margarita Salas 2019-2020 /
*Scientific Report 2019-2020***

Coordinación de la edición / *Report Coordinators*

María Colmenares, Pedro García, Aurora Gómez-Durán, Francisco Blanco,
Eduardo Espeso, Francisco Javier Sánchez-Gómez, Begoña García Sastre,
María del Carmen Fernández-Alonso

Fotografía científica / *Scientific Photography*

Investigadores/as de los grupos y servicios del CIB Margarita Salas /
Members of the CIB Margarita Salas
Pablo Jalón (Servicio de fotografía del CIB / CIB Photography Unit)

Fotografía de personal / *Personnel Photography*

Investigadores/as de los grupos y servicios del CIB Margarita Salas /
Members of the CIB Margarita Salas
Yolanda González (Servicio de fotografía del CIB / CIB Photography Unit)

Diseño gráfico y maquetación / *Graphic design and layout*

ondeuev.net

D.L.: M-10761-2022

Índice / *Table of contents*

6	Memoria de la Dirección <i>Director's Report</i>
10	Biología Celular y Molecular <i>Cellular & Molecular Biology</i>
36	Biomedicina Molecular <i>Molecular Biomedicine</i>
68	Biología Estructural y Química <i>Structural and Chemical Biology</i>
100	Biotecnología Microbiana y de Plantas <i>Microbial and Plant Biotechnology</i>
128	Servicios Científicos <i>Scientific Facilities</i>
148	Servicios Generales <i>General Services</i>
153	Spin-offs
159	Actividades y Datos <i>Activities and Data</i>

Carta del director

El Centro de Investigaciones Biológicas (CIB) del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) se creó en 1953 para reunir a grupos de investigación pertenecientes a diferentes institutos y secciones, con la visión y la misión de crear un centro de biología moderno. A las líneas originales de investigación en Microbiología, Enzimología, Endocrinología, Metabolismo, Neurología, etc., con el liderazgo frecuente de investigadores e investigadoras con experiencia en laboratorios extranjeros, se les fueron sumando líneas en Biología Molecular, Biología del Desarrollo, Ciencias Agrarias, Biología Vegetal, Inmunología, Biología Estructural, Biotecnología y, más recientemente, Química Biológica, aumentando el carácter multidisciplinar distintivo del Centro desde su fundación. En el bienio que recoge esta memoria hemos tenido el honor de reconocer la vinculación y la brillante trayectoria de una de las científicas pioneras del CIB, Margarita Salas, que inició su larga carrera en el Centro que ahora lleva su nombre para el recuerdo. El carácter multidisciplinar, arriba referido, no siempre ha sido bien entendido ni explicado. Sin embargo, resulta esencial para resolver muchas de las cuestiones científicas actuales, que por su complejidad requieren la aportación conceptual y metodológica desde diferentes campos de investigación. La emergencia sanitaria causada por la COVID-19, sin duda una situación que ha marcado el bienio que cubre esta memoria, ha dado buena prueba de ello. Aunque ha dificultado enormemente nuestro trabajo, el personal del CIB Margarita Salas no se ha resignado y ha reaccionado, no solo para mantener activa la actividad investigadora previa del Centro, sino para dar una respuesta a la pandemia. Durante este periodo se ha adaptado nuestra capacidad investigadora logrando la financiación de 19 proyectos para conocer mejor y, potencialmente, combatir la COVID-19, incluyendo uno de los tres proyectos de vacuna del CSIC. Y ello sin descuidar la información rigurosa a la sociedad, una respuesta positiva de responsabilidad social de la investigación basada en el carácter multidisciplinar del Centro.

La mayoría de estos proyectos se han articulado en la Plataforma Temática Interdisciplinar (PTI) "Salud Global", una excelente iniciativa del CSIC para poner en valor el carácter multidisciplinar de nuestra organización. El CIB Margarita Salas no ha sido solo activo en la PTI "Salud Global", sino que también tiene un muy importante papel en la PTI "Susplast", coordinada por una investigadora del Centro, que persigue la economía circular de los plásticos. Más allá de estos temas, otros grupos del Centro, con una visión amplia y transversal, persiguen dar respuesta a otros problemas en el contexto de la Biomedicina (cáncer, enfermedades raras, enfermedades neurodegenerativas, envejecimiento, etc.), y la Biotecnología (control de plagas, mejora vegetal, aprovechamiento de residuos, etc.), basándose, como no puede ser de otra manera, en el conocimiento básico generado en campos de la Biología Celular, la Biología Estructural, la Biología Sintética, la Química Biológica, etc.

La actividad de los dos últimos años recogida en esta memoria se ha realizado por el personal del centro, unas 450 personas incluyendo tanto inves-



Enrique J. de la Rosa

Director | *Director*

tigadores en las diversas etapas de su carrera (de trabajos de fin de Grado a investigadores *Ad Honorem*) como profesionales responsables de la administración y el mantenimiento del Centro. Además de la financiación para nuestros proyectos, obtenida de convocatorias competitivas de agencias de investigación, tanto españolas como internacionales, otro aspecto esencial para el desarrollo de nuestra actividad investigadora son los Servicios Científicos especializados y su personal técnico altamente cualificado. Dichos servicios prestan apoyo no solo a los proyectos del Centro, sino también a otros centros de investigación, universidades y empresas. Contamos con una excelente biblioteca, con uno de los fondos bibliográficos más importantes de Europa en el ámbito de la Biología y Biomedicina, así como un apoyo esencial a la investigación a través de los Servicios de Gerencia y del Servicio Técnico.

Los investigadores del Centro somos muy conscientes de la necesidad de trasladar nuestro trabajo a la sociedad que nos financia, no solo en forma de publicaciones científicas especializadas. Nuestra actividad formadora de futuros investigadores a través de la dirección de Tesis Doctorales, se ha ido ampliando a alumnos de grado y máster, particularmente a través de la organización e importante participación en el Máster en Biología Molecular y Celular Integrativa y el Máster en Pandemias, ambos coordinados por el CSIC y la Universidad Internacional Menéndez Pelayo. La participación de investigadores del Centro en actividades de divulgación de la ciencia al público en general es muy activa, aunque ha tenido que cambiar su formato debido a las restricciones impuestas por la pandemia. Y también perseguimos la transferencia del conocimiento generado en forma de productos y servicios útiles para solucionar necesidades sociales, así como la creación de empresas de base tecnológica. De nuevo, un fuerte compromiso de responsabilidad social de la investigación.

La reflexión sobre el futuro CIB Margarita Salas nos ha llevado a acuñar el lema "**Biología para el Bienestar Global**", que resume de una forma inclusiva nuestras líneas de investigación, nuestro potencial de abordaje multidisciplinar y, lo que es más importante, nuestro compromiso de contribuir desde la generación de conocimiento a la resolución de los problemas que la sociedad tiene planteados.

Letter from the Director



Equipo de dirección | Directive Team

(de izda. a dcha.) | (left to right)

Pilar Testillano (Vicedirectora), Enrique J. de la Rosa (Director), María Colmenares (Vicedirectora), Javier Cañada (Vicedirector) y Ana Chao (Secretaria de Dirección)

The Center for Biological Research, part of the Spanish National Research Council (CSIC), was founded in 1953 to bring together research groups belonging to different institutes and sections, with the vision and the mission of creating a modern biology center. The original lines of research in Microbiology, Enzymology, Endocrinology, Metabolism, Neurology, Developmental Biology, etc., with the frequent leadership of scientists trained in foreign laboratories, were complemented with lines in Agricultural Sciences, Plant Biology, Immunology, Structural Biology, Biotechnology and, more recently, Biological Chemistry, increasing the distinctive, multidisciplinary character of the Center since its foundation. In the biennium that this report collects, we have had the honor of recognizing the connection and brilliant career of one of the pioneering scientist of the CIB, Margarita Salas, who began her long career at the center that now proudly bears her name.

This multidisciplinary nature, above mentioned, has not always been well understood or explained. However, it is essential to solve many of the current scientific issues, whose complexity require conceptual and methodological input from different research fields. The health emergency caused by the COVID-19, certainly a situation that marks the biennium covered by this scientific report, has shown a good evidence of that. Although our work has been impaired by the pandemic, the CIB Margarita Salas staff has not resigned and has reacted, not only to maintain the Center's previous research activity, but also to respond to the pandemic. During this period, our research capacity has been adapted, obtaining grants to develop 19 projects to learn more, and potentially combat the COVID-19, including one of the three CSIC vaccine projects. And also to rigorously inform to the society, a positive response of social responsibility of research based on the multidisciplinary nature of the Center.

Most of these projects have been articulated in the Interdisciplinary Thematic Platform (ITP) "Global Health", an excellent initiative by the CSIC to value the multidisciplinary nature of our organization. The CIB Margarita Salas has not only been active in the ITP "Global Health", but also has a

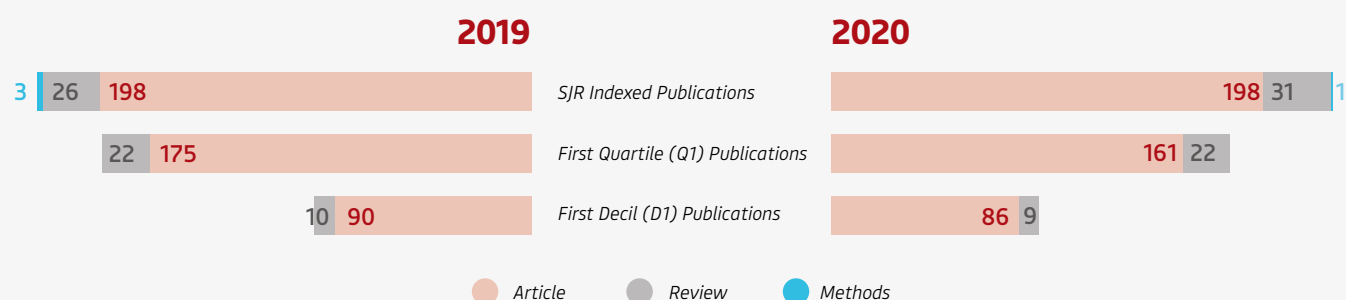
very important role in the ITP "Susplast", coordinated by a researcher at the Center, which pursues the circular economy of plastics. Beyond these topics, other CIB groups, with a broad and transversal vision, seek to tackle other problems of Biomedicine (cancer, rare diseases, neurodegenerative diseases, aging, etc.), and Biotechnology (pest control, plant improvement, waste harvesting, etc.), based, of course, on the basic knowledge generated in fields of Cell Biology, Structural Biology, Synthetic Biology, Biological Chemistry, etc.

The activity of the last two years included in this report has been carried out by the staff of the center, around 450 people including researchers in the various stages of their career (from end-of-degree work to Ad Honorem researchers) as well as professionals responsible for the administration and maintenance of the Center. Beyond the funding, obtained from competitive calls from agencies, both Spanish and international, our specialized Scientific Facilities and its highly qualified technical staff, are another essential aspect for the development of our research activity. The facilities support not only the Center's projects, but also other research centers, universities and companies. We have an excellent library, with one of the most important bibliographic funds in Europe in the field of Biology and Biomedicine, and receive essential support to research through Management and Technical Services.

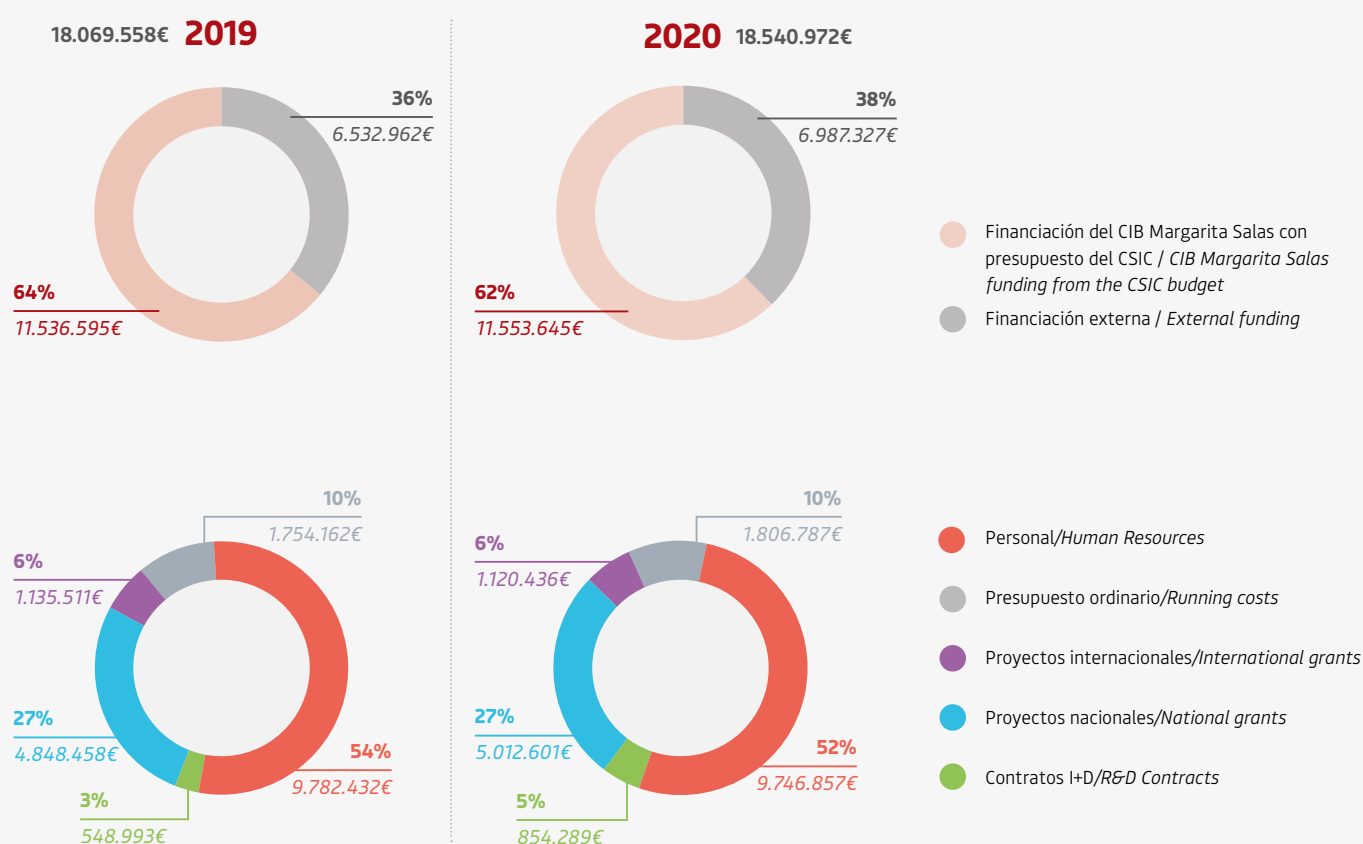
The researchers of the Center are well aware of the need to transfer our work to the society, not only in the form of specialized scientific publications. Our focus on training the future generation of researchers through the direction of Doctoral Thesis, has been expanded to undergraduate and master's students, particularly through the organization and important participation in the Master in Molecular and Cellular Integrative Biology and the Master in Pandemics, both coordinated by the CSIC and the International University Menéndez Pelayo. The participation of the CIB staff in science outreach activities to the general public is very active, despite the need to adapt their format due to the restrictions imposed by the pandemic. And we also pursue the transfer of the generated knowledge in the form of useful products and services, to solve social needs, in addition to create spin-off companies. Again, a strong commitment to social responsibility of research.

The reflection on the future CIB Margarita Salas, has led us to coin the motto "**Biology for the Global Well-being**", which summarizes in an inclusive way our research lines, the potential of our multidisciplinary approach, and, more importantly, our commitment to contribute through the generation of knowledge to solve the problems that society has raised.

Producción Científica 2019-2020 | Scientific Production 2019-2020



Presupuesto 2019-2020 | Budget 2019-2020



Comités Científicos | Scientific Committees

Internal Scientific Committee

Director

Enrique J. de la Rosa

Vice-Directors

María Colmenares

Pilar Testillano

Francisco Javier Cañada

Heads of Department

Patricia Boya

Alicia García Arroyo

Germán Rivas

Félix Ortego

Appointed by Director

Santiago Rodríguez de Córdoba

Carlos Fernández-Tornero

Auxiliadora Prieto

External Scientific Committee

Prof. Ángel Pellicer (Chairman)

School of Medicine - NYU Medical Centre. New York, USA

Prof. Paul Christou

Department of Crop and Forest Science - Faculty of Agronomy. University of Lleida, Spain

Prof. Ana María Cuervo

Institute for Aging Research, Albert Einstein College of Medicine. New York, USA

Prof. Anna Bigas

Instituto Hospital del Mar, Barcelona, Spain

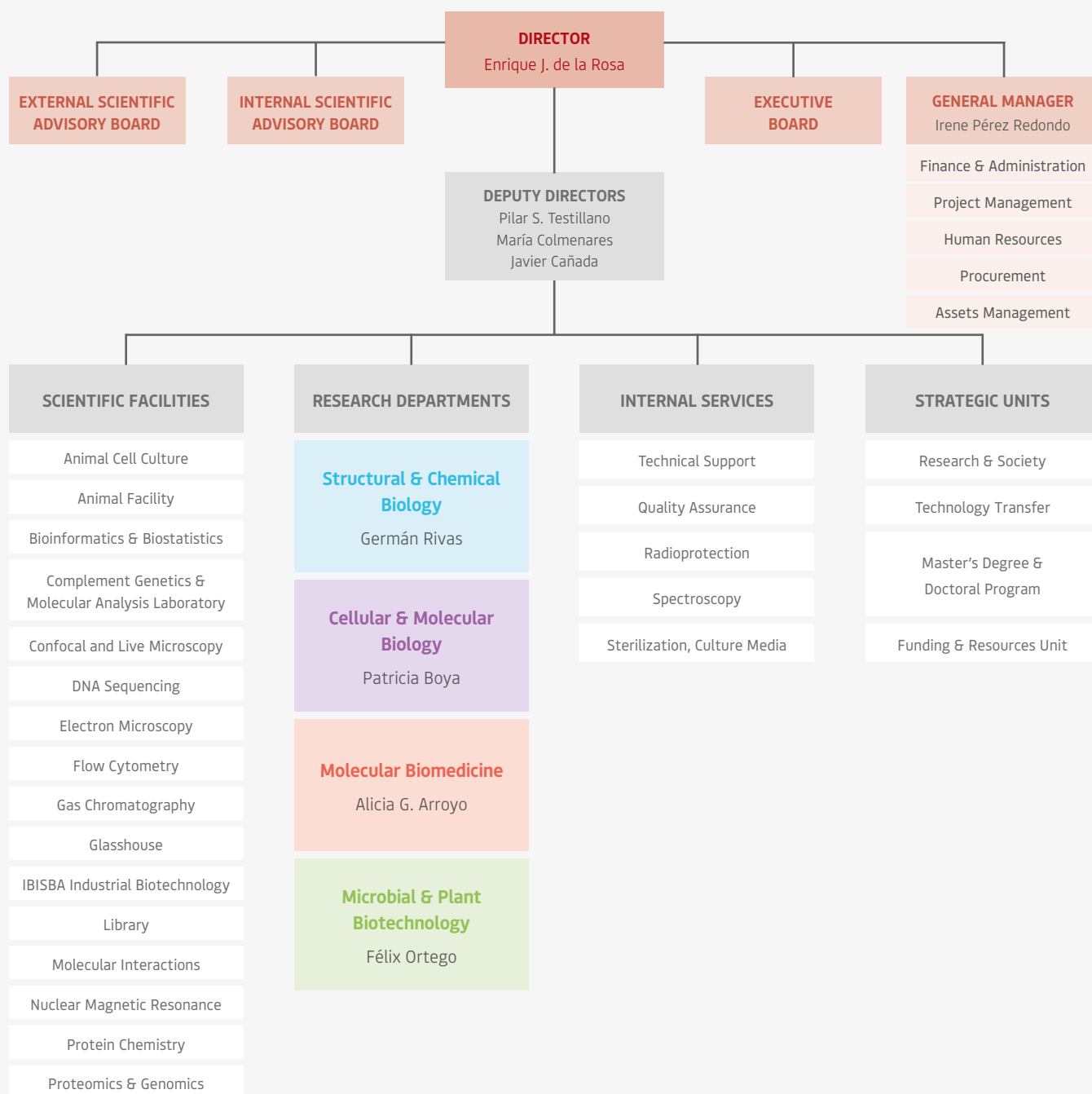
Prof. Daniel Ramón

Scientific Director of BIOPOLIS, Valencia, Spain

Prof. Óscar Llorca

Structural Biology Program, CNIO, Madrid, Spain

Estructura CIB Margarita Salas | CIB Margarita Salas Structure



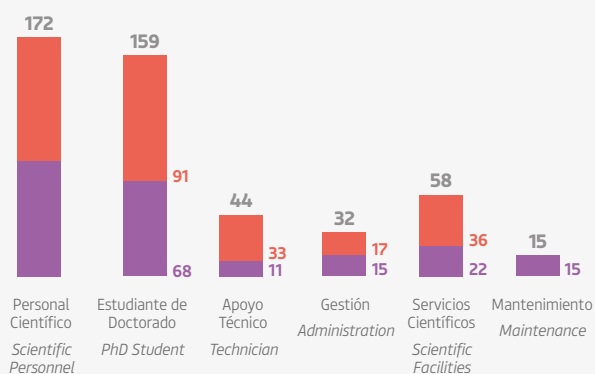
Personal | Staff

Mujeres | Women 55%

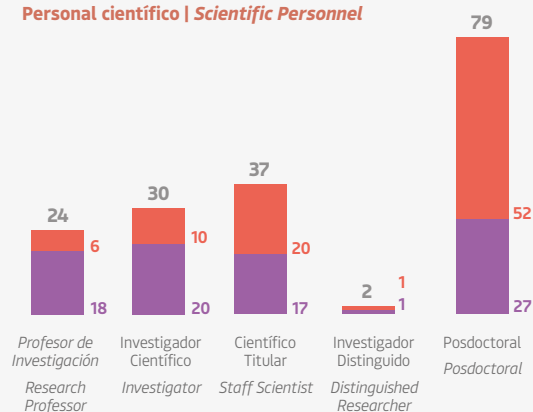
Hombres | Men 45%

Total 480

Personal en el CIB | CIB Staff



Personal científico | Scientific Personnel



Biología Celular y Molecular

Cellular and Molecular Biology

- 12 **Miguel Ángel Peñalva Soto**
Eduardo Antonio Espeso Fernández
Biología Celular de *Aspergillus*
Aspergillus Cell Biology
- 14 **Patricia Boya**
Laboratorio de Autofagia
Autophagy Lab
- 16 **Alicia Bravo García**
Manuel Espinosa Padrón
Expresión Génica y Transferencia Genética en Bacterias
Bacterial Gene Expression and Gene Transfer
- 18 **Rosa María Lozano Puerto**
Reconocimiento Célula-Biomaterial
Cell-Biomaterial Recognition
- 20 **José Luis Barbero Esteban**
Dinámica Cromosómica en Meiosis
Chromosomal Dynamics in Meiosis
- 22 **Rodrigo Bermejo Moreno**
Arturo García Calzada
Replicación del ADN e Integridad del Genoma
DNA Replication & Genome Integrity
- 24 **Miguel Ángel Vidal Caballero**
Control epigenético por el grupo de genes Polycomb
Epigenetic control by the Polycomb group of genes
- 26 **José Luis Rodríguez Fernández**
Funciones de los receptores quimiotácticos y la sinapsis inmunológica en las células dendríticas
Functions of chemotactic receptors and the immunological synapse in dendritic cells
- 28 **Vicente Larraga Rodríguez de Vera**
Parasitología molecular y vacunas
Molecular parasitology and vaccines
- 30 **Jesús del Mazo Martínez**
Biología Molecular de la Gametogénesis
Molecular Biology of Gametogenesis
- 32 **Pablo Hernández Valenzuela**
Dora Beatriz Krimer Smunis
Biología molecular de los cromosomas
Molecular biology of the chromosomes
- 34 **Ángel Luis Corbí López**
Miguel Ángel Vega Palacios
Biología de las Células Mieloides
Myeloid Cell Biology

Overview

El **Departamento de Biología Celular y Molecular** se centra en comprender la célula, la unidad elemental de la Vida. Este Departamento reúne laboratorios cuyos intereses científicos abarcan procesos fundamentales para la organización y función celulares: la disposición, replicación y estabilidad de genomas, la epigenética en la expresión génica, el tráfico intracelular, la división, diferenciación y evolución celulares y su reciclaje intracelular mediante la autofagia. Estos estudios convergen con aproximaciones *bottom-up*, tales como la exploración de las interacciones entre células y biomateriales, la sinapsis inmunológica, las funciones efectoras de los macrófagos o la capacidad infectiva de ciertos patógenos. Los sistemas modelo empleados para estudiar dichos procesos abarcan desde organismos unicelulares, tanto bacterias como hongos, a células de mamífero y modelos animales. Nuestras aproximaciones son interdisciplinarias, una característica propia del CIB, y relacionan metodologías que van desde la microscopía óptica y electrónica avanzadas a la genómica funcional, con potentes aportaciones desde la biología molecular, la biofísica y la biología sintética.

*The **Department of Cellular and Molecular Biology** focuses on understanding the cell, the basic unit of Life. This Department gathers laboratories whose research interests span fundamental processes at the core of cell organization and function: the arrangement, replication and stability of genomes, epigenetics in gene expression, intracellular traffic, cell division, differentiation and evolution, and cellular recycling through autophagy. These studies converge with bottom-up endeavors, such as exploring the interactions between cells and biomaterials, the immunological synapse, the effector functions by human macrophages and the infective ability of pathogens. The model systems used to study these processes range from unicellular microorganisms, both bacteria and fungi, to mammalian cells and animal models. Our approaches are interdisciplinary, a watermark of CIB, and bridge methodologies ranging from advanced optical and electron microscopies to functional genomics, with strong inputs from molecular biology, biophysics and synthetic biology.*

Patricia Boya

Head of the Department

Miguel Ángel Peñalva Soto

Profesor de Investigación
penalva@cib.csic.es



PhD, 1982. Universidad Autónoma de Madrid
Postdoctoral, 1982-1987. Antibióticos SA (Madrid) e Institut de Genetique et Microbiologie, Universidad de Paris, Orsay
Científico Titular y Jefe de grupo, 1987. CIB-CSIC
Profesor de Investigación, 2001. CIB-CSIC
Visiting Scientist, 2005-2006. MRC Laboratory of Molecular Biology, Cambridge (UK)
Elegido miembro de EMBO, 2000



<https://cib.csic.es/research/cellular-and-molecular-biology/aspergillus-cell-biology>

Eduardo Antonio Espeso Fernández

Científico Titular
eespeso@cib.csic.es



PhD, 1989. Universidad Complutense de Madrid
Postdoctoral, 1997-1999. Imperial College London EMBO-Postdoctoral Fellow
Contratado Ramón y Cajal, 2001-2004. CIB-CSIC
Científico Titular y Jefe de grupo, 2004. CIB-CSIC
Secretario Grupo Especializado de Hongos Filamentosos y Levaduras (SEM), 2004-2008.
Vocal desde 2020

Otros miembros / Other members

Mario Pinar Sala
Ana María Alonso Ayala
Ignacio Bravo Plaza
Irene Picazo Domínguez

Silvia Rodríguez Pires
Juan Fernández Carrillo
Sara Abib Ait Bakadir
Sergio Fandiño González

Biología Celular de *Aspergillus*

Aspergillus nidulans es un modelo genético apropiado para estudiar exocitosis polarizada y transporte a larga distancia por microtúbulos y actina. Su tráfico intracelular se asemeja al de metazoos, pero el hongo es haploide, genéticamente manipulable y crece adherido a las cámaras de cultivo, lo que facilita los estudios de microscopía multidimensional

Mediante la combinación de abordajes genéticos y bioquímicos con microscopía 5D (x, y, z, t, doble canal) estudiamos la organización y la dinámica del Golgi y del sistema endovacuolar, centrándonos en GTPasas RAB y ARF, sus reguladores y sus efectores. El Golgi de *Aspergillus* está formado por cisternas dispersas que pueden resolverse por microscopía óptica. Intentamos comprender los mecanismos de maduración de cisternas del Golgi y específicamente la biogénesis de *carriers* post-Golgi en el TGN, así como la cooperación entre microtúbulos y cables de actina para transportar a estos *carriers* hasta el ápice hifal en crecimiento. Nuestro trabajo tiene importantes implicaciones tanto en medicina como en agricultura (la patogenicidad de los hongos hacia humanos y plantas depende del transporte intracelular) y también en el campo de la biotecnología, dado que una parte substancial del portafolio de enzimas industriales se fabrica con especies de *Aspergillus* como factorías celulares.

Las rutas biosintéticas y catabólicas están reguladas a nivel transcripcional, así como la localización de sus efectores. Estudiamos las señales, receptores, la transducción de la señal y los mecanismos que modifican tanto la actividad como la localización celular de estos factores. El tráfico de factores transcripcionales (FTs) entre el núcleo y el citoplasma es importante para la regulación transcripcional. Usando como modelo diferentes FTs queremos entender los mecanismos de señalización y transporte intracelular en un organismo con multineucleado y con células hiperpolarizadas. Nuestro trabajo se centra en FTs que median en la respuesta al estrés por cationes y la alcalinidad (CrzA y SltA), y los que participan en desarrollo de estructuras reproductivas asexuales (FlbB). El estudio de estos reguladores nos permite abordar la señalización mediada por Ca^{2+} /calineurina, el estrés por pH ambien-

tal, la proteólisis como mecanismo de activación postraducciona y el papel de la tolerancia al estrés en procesos de virulencia y propagación de los hongos.

Publicaciones seleccionadas / Selected Publications

- Peñalva MA, Moscoso-Romero E, Hernández-González M. [2020] Tracking exocytosis of a GPI-anchored protein in *Aspergillus nidulans*. *Traffic*, Sep 9. doi: 10.1111/tra.12761
- Pinar, M, Peñalva, MA. [2020] En bloc TGN recruitment of *Aspergillus* TRAPP2 reveals TRAPP maturation as unlikely to drive RAB1-to-RAB11 transition. *Journal of Cell Science* 133: jcs241141. doi: 10.1242/jcs.241141
- Pinar M, Arias-Palomo E, de los Ríos V, Arst HN Jr, Peñalva MA. [2019] Characterization of *Aspergillus nidulans* TRAPPs uncovers unprecedented similarities between fungal and metazoans and reveals the modular assembly of TRAPP2. *PLOS Genetics* 15(12):e1008557. doi: 10.1371/journal.pgen.1008557
- Bravo-Plaza I, Hernández-González M, Pinar M, Díaz JF, Peñalva MA. [2019] Identification of the guanine nucleotide exchange factor for SAR1 in the filamentous fungal model *Aspergillus nidulans*. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*. 1866(12):118551. doi: 10.1016/j.bbamcr.2019.118551
- Hernández-González M, Bravo-Plaza I, de Los Ríos V, Pinar M, Pantazopoulou A, Peñalva MA. [2019] COPI localizes to the early Golgi in *Aspergillus nidulans*. *Fungal Genet Biol*. 123:78-86. doi: 10.1016/j.fgb.2018.12.003
- Markina-Iñarrairaegui A, Spielvogel A, Etxebeste O, Ugalde U, Espeso EA. [2020] Tolerance to alkaline ambient pH in *Aspergillus nidulans* depends on the activity of ENA proteins. *Sci Rep*. 10(1):14325. doi: 10.1038/s41598-020-71297-z
- Rodríguez-Pires S, Melgarejo P, De Cal A, Espeso EA. [2020] Proteomic Studies to Understand the Mechanisms of Peach Tissue Degradation by *Monilinia laxa*. *Front Plant Sci*. 11:1286. doi: 10.3389/fpls.2020.01286
- Picazo I, Etxebeste O, Requena E, Garzia A, Espeso EA. [2020] Defining the transcriptional responses of *Aspergillus nidulans* to cation/alkaline pH stress and the role of the transcription factor SltA. *Microb Genom*. 6(8):mgen000415. doi: 10.1099/mgen.0.000415
- Otamendi A, Espeso EA, Etxebeste O. [2019] Identification and Characterization of *Aspergillus nidulans* Mutants Impaired in Asexual Development under Phosphate Stress. *Cells*. 8(12):1520. doi: 10.3390/cells8121520
- Etxebeste O, Otamendi A, Garzia A, Espeso EA, Cortese MS. [2019] Rewiring of transcriptional networks as a major event leading to the diversity of asexual multicellularity in fungi. *Crit Rev Microbiol*. 45(5-6):548-563. doi: 10.1080/1040841X.2019.1630359

Financiación / Funding

- BIO2015-65090-R (MINECO)
- RTI2018-093344-B-I00 (MCIU/AEI/FEDER UE)
- S2017/BMD-3691 INGENICS (Comunidad de Madrid)
- BFU2015-66806-R (MINECO)
- RTI2018-094263-B-I00 (MCIU/AEI/FEDER,UE)

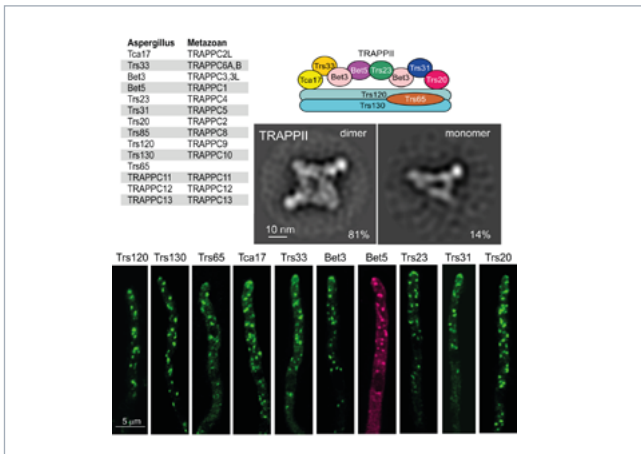


Figure 1

Characterization of TRAPP II localizing to TGN punctated Trans-Golgi cisternae in *Aspergillus nidulans*. For details see PLOS Genetics 15(12):e1008557 and Journal of Cell Science 133:jcs241141.

Aspergillus Cell Biology

Aspergillus nidulans is a genetic model well suited for studying polarised exocytosis and long-distance transport mediated by actin and microtubules. Intracellular traffic resembles that of metazoan cells, yet the organism is haploid, genetically amenable and grows attached to the surface of culture chambers, which facilitates multidimensional microscopy studies.

By combining genetic and biochemical approaches with in vivo multidimensional microscopy, we are investigating the organization and dynamics of the Golgi and the endovacuolar system, focusing on RAB and ARF GTPases, their regulators and their effectors. The *Aspergillus* Golgi is formed by non-stacked early and late Golgi cisternae that can be resolved by optical microscopy. We are studying the mechanisms of cisternal maturation in the Golgi, and specifically the mechanisms that determine the biogenesis of post-Golgi carriers in the TGN, as well as the cooperation between microtubule- and F-actin-mediated transport to deliver these carriers to the growing hyphal apex. Our work has important implications for both medicine and agriculture (fungal pathogenicity to plants and humans is dependent on exocytosis and in-

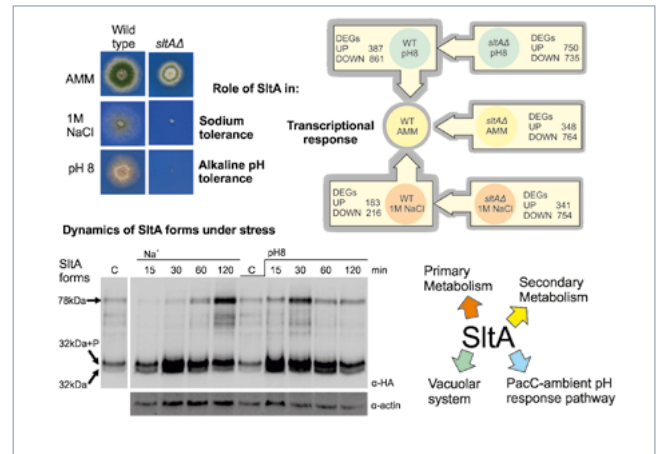


Figure 2

Functional analysis of SltA transcription factor. Role in sodium and alkaline pH tolerance through the generation of diverse functional forms in the fungal cell. For details see Microb Genom. 6(8):mgen000415. doi: 10.1099/mgen.0.000415.

tracellular traffic), and major ones for biotechnology, as a substantial share of the industrial enzyme catalogue is produced with *Aspergillus* species as cell factories.

Biosynthetic and catabolic pathways are regulated at the transcriptional level as well as the localisation of their effectors. We study signalling, receptors, signal transduction and the mechanisms that modify both the activity and the cellular localisation of these factors. The trafficking of transcriptional factors (TFs) between the nucleus and the cytoplasm is important for transcriptional regulation. Using different TFs as models we aim to understand the mechanisms of signalling and intracellular transport in a multinucleated organism with hyperpolarised cells. Specifically, we study the SltA and CrzA transcription factors, which mediate the responses to cation and alkaline pH stresses, and FlbB, which participates in the asexual reproductive cycle. The study of these regulators allows us to investigate Ca²⁺/calcineurin-mediated signalling, environmental pH stress, proteolysis as a post-translational activation mechanism and the role of stress tolerance in fungal virulence and propagation processes.



Patricia Boya

Investigadora Científica
patricia.boya@csic.es



PhD, 2000. Universidad de Navarra
 Marie Curie Fellow, 2001-2004. CNRS, París (Francia)
 Postdoctoral, 2005. University of Cambridge (UK)
 Contrato Ramón y Cajal, 2005-2009
 Científica titular, 2009
 Jefe de grupo, 2011
 Investigadora Científica, 2016. CIB-CSIC

Otros miembros / Other members

Raquel Gómez Sintes (Investigador JIN)	Petra Teresak (Predoctoral)
Beatriz Villarejo Zori (Postdoctoral)	Juan Zapata Muñoz (Predoctoral FPU)
Elena Sierra Filardi (Técnico de Plantilla)	Juan Ignacio Jiménez Loygorri (Predoctoral FPI)
Patricia Velasco Jurado (Técnico)	Belén Meras (Estudiante de Máster)



<https://www.cib.csic.es/research/cellular-and-molecular-biology/autophagy-lab>

Laboratorio de Autofagia

En nuestro laboratorio utilizamos modelos celulares y animales para comprender el papel de la autofagia en la fisiología y la patología de los organismos. Este es un proceso de degradación intracelular que permite la eliminación y el reciclaje de componentes celulares. Es una importante respuesta frente al ayuno nutricional, participa en la degradación de orgánulos celulares y permite la supervivencia en situaciones de estrés.

La mayoría de los animales deficientes en autofagia son letales embrionarios o en los primeros días de vida. Esto refleja la importancia de este proceso para el desarrollo y diferenciación celular. Uno de los intereses científicos de nuestro laboratorio es entender cómo la autofagia interviene en el desarrollo del sistema nervioso utilizando la retina como modelo. Nuestro grupo ha demostrado que la autofagia es necesaria para la diferenciación neuronal y para la eliminación de las células apoptóticas que se producen durante el desarrollo normal del sistema nervioso.

Además, hemos demostrado que la degradación selectiva de mitocondrias, proceso conocido como mitofagia, regula la reprogramación metabólica durante la diferenciación neuronal, siendo ambos procesos esenciales para la diferenciación neuronal.

Nuestro laboratorio está muy interesado en entender cómo los lisosomas y la autofagia participan en los procesos de envejecimiento fisiológico. Hemos demostrado que en la retina envejecida existe una disminución de la capacidad de las células de inducir autofagia y que esto correlaciona con una pérdida de la visión nocturna y muerte de las células sensibles a la luz, los fotorreceptores. Hemos demostrado que este fenotipo es muy similar al que se observa en la retina de animales deficientes de autofagia y así mismo se observa durante el envejecimiento de la retina en humanos.

Por otro lado, nuestros estudios demuestran que los animales deficientes en autofagia tienen un fenotipo de envejecimiento acelerado y que por ello son también más susceptibles a las enfermedades asociadas a la edad, como el glaucoma. Nuestra investigación se centra en entender cuáles son las alteraciones tanto a nivel celular como de tejido que aceleran esta susceptibilidad con la idea de poder buscar nuevas dianas terapéuticas que se puedan utilizar para estas y otras enfermedades asociadas a la edad.

Publicaciones seleccionadas / Selected Publications

- Boya P. [2021] Lipid dismantling of lens organelles for clear vision. *Nature*; 592(7855):509-510. doi: 10.1038/d41586-021-00888-1.
- Samardzija M*, Corna A*, Raquel Gomez-Sintes R*, Ali Jarbou M, Armento A, Roger JE, Petridou E, Haq W, Paquet-Durand F, Zrenner E, de la Villa P, Zeck G, Grimm C, Boya P, Ueffing M and Trifunovic D. [2020] HDAC inhibition ameliorates cone survival in retinitis pigmentosa mice. *Cell Death & Differentiation*, 28(4):1317-1332 doi.org/10.1038/s41418-020-00653-3
- Villarejo-Zori B, Jiménez-Loygorri JI, Boya P. [2020] HIF1α or mitophagy: which drives cardiomyocyte differentiation? *Cell Stress*. 4(5):95-98. doi: 10.15698/cst2020.05.219.
- Bell K, Rosignol I, Sierra-Filardi E, Rodríguez-Muela N, Schmelzer C, Cecconi F, Grus F, Boya P. [2020] Age related Retinal Ganglion Cell susceptibility in context of autophagy deficiency. *Cell Death Discovery* 6:21. doi: 10.1038/s41420-020-0257-4.
- Rosignol I, Villarejo-Zori B, Teresak P, Sierra-Filardi E, Pereiro X, Rodríguez-Muela N, Vecino E, Vieira HLA, Bell K, Boya P. [2020] The mito-QC reporter for quantitative mitophagy assessment in primary retinal ganglion cells and experimental glaucoma models. *IJMS* 21(5). pii: E1882. doi: 10.3390/ijms21051882
- Maestro I, Boya P, Martínez A. [2020] Serum- and glucocorticoid-induced kinase 1, a new therapeutic target for autophagy modulation in chronic diseases. *Expert Opin Ther Targets* 1-13. doi: 10.1080/14728222.2020.1730328
- Bravo-San Pedro JM, Sica V, Martins I, Pol J, Loos F, Maiuri MC, Durand S, Bossut N, Arahamian F, Anagnostopoulos G, Niso-Santano M, Aranda F, Ramírez-Pardo I, Lallement J, Denom J, Boedec E, Gorwood P, Ramoz N, Clément K, Pelloux V, Rohia A, Pattou F, Raverdy V, Caiazzo R, Denis RGP, Boya P, Galluzzi L, Madeo F, Migrenne-Li S, Cruciani-Guglielmacci C, Tavernarakis N, López-Otín C, Magnan C, Kroemer G. [2019] Acyl-CoA-Binding Protein Is a Lipogenic Factor that Triggers Food Intake and Obesity. *Cell Metab*.30(4):754-767.e9. doi: 10.1016/j.cmet.2019.07.010
- McWilliams TG, Prescott AR, Villarejo-Zori B, Ball G, Boya P, Ganley IG. [2019] A comparative map of macroautophagy and mitophagy in the vertebrate eye. *Autophagy* 15(7):1296-1308. doi: 10.1080/15548627.2019.1580509
- Gómez-Cabañas L, López-Cotarelo P, Criado-García O, Murphy MP, Boya P, Rodríguez-Fernández JL. [2019] Immunological Synapse Induces Mitochondrial Clustering and Mitophagy in Dendritic cells. *J Immunol*. 202:1715-1723. doi: 10.4049/jimmunol.1800575
- Ortiz-Rodríguez A, Acáz-Fonseca E, Boya P, Arevalo MA, García-Segura LM. [2019] Lipotoxic Effects of Palmitic Acid on Astrocytes Are Associated with Autophagy Impairment. *Mol Neurobiol*. 56:1665-1680. doi: 10.1007/s12035-018-1183-9.

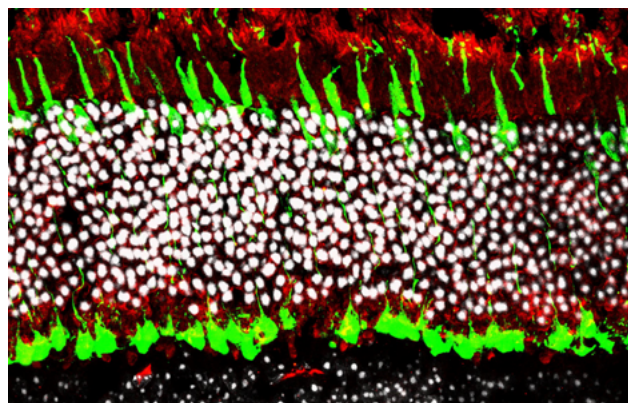


Figure 1

Section of a mouse retina where we have marked the photoreceptor cells in two colors. The cones are stained green and the rods can be seen in red. Their nuclei are stained in gray.

Autophagy Lab

We use cellular and animal models to understand the role of autophagy under physiological and pathological conditions. Autophagy is an intracellular degradative process that allows the elimination and recycling of cellular constituents. This process is induced in many stress situations acting as a cytoprotective response.

Most autophagy-deficient mice are lethal embryonic or at the early postnatal stages. This reflects the importance of autophagy for development and differentiation. One of our main scientific interests is to understand how autophagy regulates the development of the nervous system using the retina as a model. Our group has shown that autophagy is necessary for neuronal differentiation and for the removal of apoptotic cells that occur during normal development of the nervous system. We have also shown that selective mitochondrial degradation, a process known as mitophagy, regulates metabolic reprogramming during neuronal differentiation and is an essential process for neuronal differentiation. We are currently investigating the role of mitophagy not only during development and differentiation but also its implication for retinal function during physiological and pathological conditions.

Our laboratory is very interested in understanding how lysosomes and autophagy play a role in physiological aging. We have shown that in the aged retina there is a decrease in the cells' ability to induce autophagy and that this correlates with night vision loss and the death of light-sensitive cells, the photoreceptors. We have shown that this phenotype is very similar to that observed in the retina of autophagy-deficient animals and is also observed during retinal aging in humans. On the other hand, our studies show that autophagy deficient animals have a phenotype of accelerated aging being more susceptible to age-associated diseases, such as glaucoma. Our research focuses on understanding what are the alterations both at the cell and tissue level that accelerate this susceptibility. Our aim is to search for new therapeutic targets that can be used for these and other age-associated diseases.

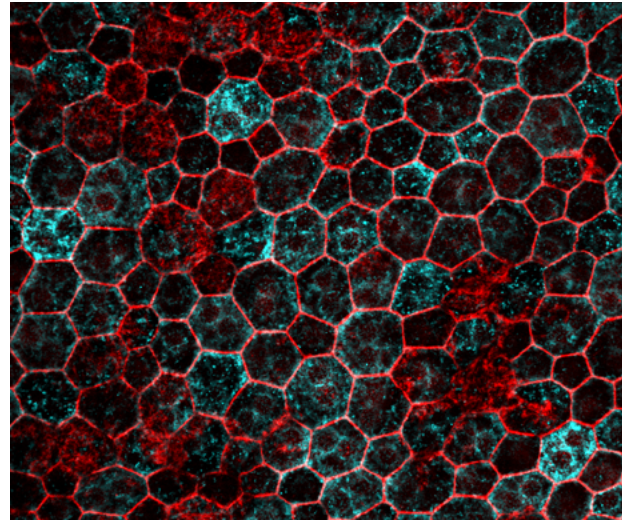


Figure 2

Structure of the pigment epithelium of the mouse retina, stained in red for actin F. The mitochondria of the cells are marked in blue.

Financiación / Funding

- PGC2018-098557-B-I00, MICINN, 2018-2021
- Proyectos en Neurociencia (Fundación Tatiana Pérez de Guzmán el Bueno) 2018-2021
- BMD-3813 (Redes de la Comunidad de Madrid) 2018-2022.
- MSCA-ITN-ETN 765912 (Horizonte H2020) 2017-2020
- TRANSAUTOPHAGY, COST Action CA15138 2016-2020



Alicia Bravo García

Científica Titular
abravo@cib.csic.es



PhD, 1988. Universidad Complutense de Madrid
Postdoctoral, 1988-1990. Max-Planck Institut für molekulare Genetik, Berlín
Postdoctoral, 1991-1992. CBMSO-CSIC
Investigadora contratada, 1993-2001. CBMSO-CSIC
Investigadora Ramón y Cajal, 2002-2005. CBMSO-CSIC
Investigadora Ramón y Cajal, 2006-2007. CIB-CSIC
Científica Titular, 2007. CIB-CSIC
Jefa de Grupo, 2012. CIB-CSIC

Otros miembros / Other members

Ana Moreno Blanco
Dra. Itziar Alkorta Calvo
Isabel Boy González

Manuel Espinosa Padrón

Profesor de Investigación
Doctor vinculado *Ad Honorem*
mespinosa@cib.csic.es



Profesor de Investigación, 1990. CIB-CSIC
Profesor *Ad Honorem*, 2012. CIB-CSIC
Miembro de EMBO, 1996
Evaluador EMBO, 2007-2010. Young Investigator Programme
Evaluador EMBO, 2008-2012. Long-Term Fellowships
Coordinador Proyecto CONSOLIDER INTERMODS, 2008-2015
Coordinador Red Española REDEEX, 2009-2011
Presidente *International Society of Plasmid Biology*, 2012-2014
Coeditor en *Frontiers in Molecular Biosciences*, 2017
Coeditor en *Frontiers in Microbiology*, 2018
Coeditor en *Frontiers in Molecular Biosciences*, 2019-2020



<https://www.cib.csic.es/research/cellular-and-molecular-biology/bacterial-gene-expression-and-gene-transfer>

Expresión Génica y Transferencia Genética en Bacterias

Trabajamos con Streptococcus pneumoniae y Enterococcus faecalis, dos bacterias que pueden comportarse como comensales o patógenas en humanos (bacterias oportunistas). Estudiamos la regulación global de la expresión génica y la transferencia genética horizontal mediada por plásmidos, dos procesos claves en la adaptación bacteriana a nuevos nichos. Estudiamos los sistemas toxina-antitoxina de S. pneumoniae y su papel en las respuestas a estrés.

En general, la adaptación bacteriana a nuevos nichos requiere la acción de proteínas que actúan como reguladores globales de la transcripción. Hemos demostrado que MafR, un regulador global de *E. faecalis*, funciona como activador transcripcional. Activa directamente la transcripción de tres genes que, según predicciones, estarían implicados en el transporte de calcio, en la incorporación de un precursor de la queuosina y en el transporte de celobiosa, respectivamente. MafR aumenta la eficiencia de sus promotores diana uniéndose a un sitio que solapa con el elemento -35. Los sitios de unión de MafR tienen una identidad de secuencia baja, sugiriendo que MafR no reconoce una secuencia nucleotídica específica (*shape readout mechanism*).

El sistema toxina-antitoxina RelBE (Tipo II) de *S. pneumoniae* participa en la formación de biopelículas y en la respuesta a estrés oxidativo. Hemos demostrado que RelB actúa como un represor débil, mientras que RelE funciona como co-represor (autorregulación del operón *relBE*). Ensayos de *footprinting* de alta resolución sugieren que la unión

de RelBE a su DNA diana impide la unión de la RNA polimerasa al promotor *relBE*.

En colaboración con la Dra. Itziar Alkorta (UPV/EHU; estancia sabática en el CIB Margarita Salas), hemos optimizado una plataforma para realizar a gran escala ensayos de transferencia genética horizontal mediada por plásmidos.

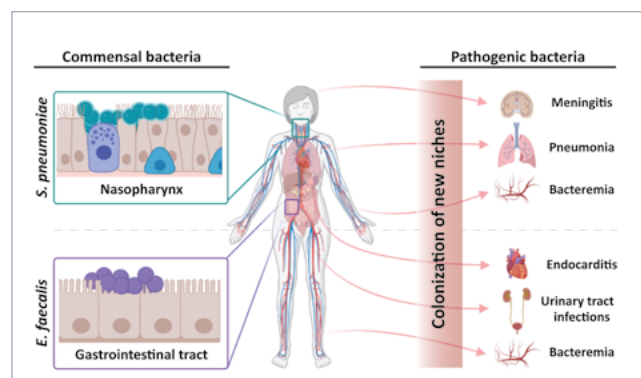
En colaboración con el Prof. Jing-Ren Zhang (Tsinghua University, Beijing, China), hemos purificado la tirosina-recombinasa PsrA de *S. pneumoniae* y hemos demostrado que, en DNAs superenrollados, PsrA genera inversiones entre repeticiones invertidas localizadas en los tres genes *hdsS* del locus *cod* (modificación-restricción tipo I). Esto conduce a una diversificación en los patrones de metilación del DNA genómico, lo que juega un papel importante en la adaptación de *S. pneumoniae* a sus huéspedes. A diferencia de otras tirosina-recombinasas específicas de sitio, la actividad de PsrA depende de iones magnesio.

Publicaciones seleccionadas / Selected Publications

- Moreno-Córdoba I, Chan WT, Nieto C, Espinosa M [2021]. Interactions of the *Streptococcus pneumoniae* Toxin-Antitoxin RelBE Proteins with their Target DNA. *Microorganisms* 9, 851. doi: 10.3390/microorganisms9040851.
- Yeo CC, Espinosa M, Venkova T [2021]. Editorial: Prokaryotic Communications: From Macromolecular Interdomain to Intercellular Talks (Recognition) and Beyond. *Front. Mol. Biosci.* 8:670572. doi: 10.3389/fmolb.2021.670572.
- Li J, Wang J, Ruiz-Cruz S, Espinosa M, Zhang J, Bravo A [2020]. In vitro DNA inversions mediated by the PsrA site-specific tyrosine recombinase of *Streptococcus pneumoniae*. *Front. Mol. Biosci.* 7:43. doi: 10.3389/fmolb.2020.00043.
- Ruiz-Cruz S, Moreno-Blanco A, Espinosa M, Bravo A [2019]. Transcriptional activation by MafR, a global regulator of *Enterococcus faecalis*. *Sci. Rep.* 9: 6146. doi: 10.1038/s41598-019-42484-4.

Figure 1

Opportunistic bacteria in humans. *S. pneumoniae* is normally found in the nasopharynx of healthy individuals. *E. faecalis* is a usual commensal of the gastrointestinal tract. However, both Gram-positive bacteria are able (i) to evade the host immune system, (ii) to adapt to diverse stress conditions, and (iii) to invade other niches of the human host causing a variety of life-threatening infections. A. Moreno-Blanco, PhD Thesis, UCM, 2020.



Bacterial Gene Expression and Gene Transfer

We work with *Streptococcus pneumoniae* and *Enterococcus faecalis*, two human commensal bacteria that can become pathogenic under certain circumstances (opportunistic bacteria). Our research is focused on global regulation of gene expression and plasmid-mediated horizontal gene transfer, two key processes in the adaptation of bacteria to new niches. We also work on pneumococcal toxin-antitoxin systems and their role in stress responses.

In general, bacterial adaptation to new niches requires the action of proteins that act as global transcriptional regulators. We have demonstrated that MafR, a global regulator of *E. faecalis*, functions as a transcription activator. It activates directly the transcription of three genes that are predicted to be involved in calcium transport, uptake of a queuosine precursor and cellobiose transport, respectively. MafR increases the efficiency of its target promoters by binding to a specific DNA site that overlaps the -35 element. The MafR-binding sites exhibit a low sequence identity, suggesting that MafR does not recognize a specific nucleotide sequence (shape readout mechanism).

The Type II RelBE toxin-antitoxin system of *S. pneumoniae* participates in biofilm formation and in response to oxidative stress. We have demonstrated that RelB acts as a weak repressor, whereas RelE performs the role of a co-repressor (self-regulation of the relBE operon). High-resolution footprinting assays suggest that the binding of the RelBE proteins to their DNA target impairs the binding of the host RNA polymerase to the relBE promoter.

In collaboration with Dr. Itziar Alkorta (UPV/EHU; in a sabbatical stint at the CIB Margarita Salas), we have optimized a platform to perform plasmid-mediated horizontal gene transfer experiments in a large-scale format.

In collaboration with Prof. Jing-Ren Zhang (Tsinghua University, Beijing, China), we have purified the PsrA tyrosine recombinase of *S.*

pneumoniae and shown that, on supercoiled DNAs, PsrA can generate DNA inversions between specific inverted repeats located in the three *hsdS* genes of the type I restriction-modification cod locus. This leads to the diversification of genomic DNA methylation patterns, which plays an important role in the adaptation of *S. pneumoniae* to human niches. Unlike other site-specific tyrosine recombinases, PsrA activity relies on magnesium ions.

Financiación / Funding

- BIO2016-76412-C2-2-R (MINECO) (2017-2020)
- PID2019-104553RB-C21 (MICINN) (2020-2023)

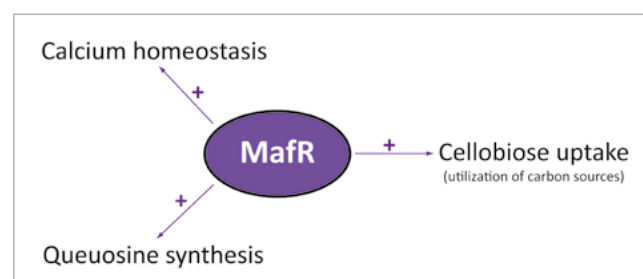
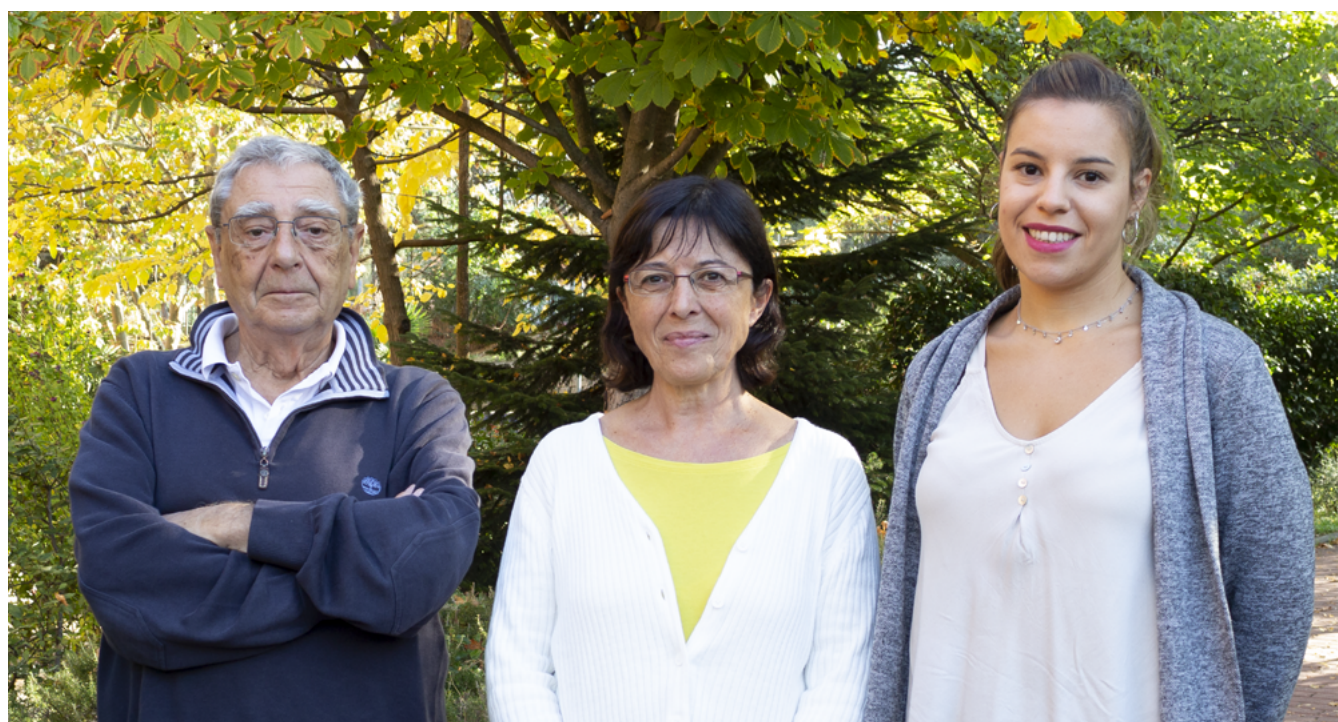


Figure 2

Protein MafR of *E. faecalis*. MafR (482 amino acids) is involved in global regulation of gene expression. We have shown that it acts as a transcriptional activator. The known or predicted function of its target genes suggests that MafR has a regulatory role in processes involved in colonization/adaptation to new niches. Scheme from A. Moreno-Blanco, PhD Thesis, UCM, 2020. Ruiz-Cruz et al. (2019) *Sci. Rep.* 9: 6146.



Rosa María Lozano Puerto

Científica Titular. Jefe de grupo
rlozano@cib.csic.es

PhD, 1990. (Universidad Autónoma de Madrid)
Postdoctoral, 1991-1993. University of California Berkeley (USA)
Investigador Contratado, 1993-2001. MEC, CIB-CSIC
Científica Titular, 2001
Jefe de Grupo, 2008. CIB-CSIC

**Otros miembros / Other members**

Sara San José Pinilla
María Rubio Álamo
Noelia Ropero de Torres



<http://www.cib.csic.es/research/cellular-and-molecular-biology/cell-biomaterial-recognition>

Reconocimiento Célula-Biomaterial

El laboratorio "Reconocimiento Célula-Biomaterial" investiga la interacción entre las células y los materiales metálicos, principalmente para reparación ósea. Los biomateriales en estudio incluyen aleaciones de cobalto-cromo y materiales biodegradables de base magnesio o hierro. En el caso del CoCr se modifica la superficie para aumentar la lubricidad y la durabilidad y se estudia el efecto del desgaste en la respuesta celular e inflamatoria.

La sustitución de la articulación de cadera por biomateriales metálicos es una práctica habitual debido al envejecimiento de la población, al aumento de prácticas deportivas de alto riesgo y al incremento de accidentes de tráfico. Entre otros materiales, se consideran para esta sustitución articular las combinaciones Metal-Metal, que contienen aleaciones de cobalto-cromo con tasas de desgaste bajas y buen comportamiento frente a la corrosión. Sin embargo, éstas una vez implantadas se desgastan y liberan partículas e iones metálicos. Preocupados por el bienestar del paciente y su repercusión en el coste socio-sanitario asociado, el grupo desarrolla su trabajo en la mejora de la lubricación del CoCr mediante recubrimientos superficiales con el objetivo de disminuir el desgaste y aumentar la vida útil del implante. Se analiza el efecto del desgaste sobre el CoCr y sus modificaciones superficiales en la respuesta inflamatoria y celular.

Destacamos, entre otras, las siguientes aportaciones singulares: 1. La aplicación de polarización sobre la superficie del metal da lugar a partículas de desgaste que son más biocompatibles y menos citotóxicas para los macrófagos. Se demuestra la influencia de las interacciones eléctricas en la composición química de los productos de desgaste; 2.

La mejora en la biocompatibilidad del CoCr con la funcionalización con óxido de grafeno reducido para su uso en reparación de hueso y 3. Se demuestra mediante microscopía óptica multidimensional de *time-lapse*, que estudia de forma no invasiva la interacción macrófago-anillo de hierro, la formación de productos de degradación insolubles (IDPs) en la proximidad del anillo de hierro. Los IDPs se acumulan en los macrófagos produciendo en éstos alteraciones morfológicas, reduciendo su movilidad y viabilidad, siendo incapaces de degradar los productos, lo que hace que se acumulen estos IDPs en la zona más próxima al anillo, consideración importante para la aplicación del hierro como *stents* coronarios.

Publicaciones seleccionadas / Selected Publications

- Escudero ML, Llorente I, Pérez-Maceda BT, San José-Pinilla S, Sánchez-López L, Lozano RM, Aguado-Henche S, Clemente de Arriba C, Alobera-Gracia MA, García-Alonso MC. [2020] Electrochemically reduced graphene oxide on CoCr biomedical alloy: Characterization, macrophage biocompatibility and hemocompatibility in rats with graphene and graphene oxide. *Materials Science & Engineering C* 109: 110522-110530 doi: 10.1016/j.msec.2019.110522
- Fagali NS, Madrid MA, Pérez-Maceda BT, López-Fernández ME, Lozano Puerto RM, Fernández Lorenzo de Mele M. [2020] Effect of degradation products of iron-bioresorbable implants on the physiological behavior of macrophages in vitro. *Metallomics* 12:1841-1850 (2020) doi: 10.1039/D0MT00151A
- Pérez-Maceda BT, López-Fernández ME, Díaz I, Kavanaugh A, Billi F, Escudero ML, García-Alonso MC, Lozano RM. [2020] Macrophage biocompatibility of CoCr wear particles produced under polarization in hyaluronic acid aqueous solution. *Advanced Biomaterials for Orthopaedic Application. The Challenge of New Composites and Alloys Used as Medical Devices*. Saverio Affatato (Ed.). Pages: 71-86. ISBN 978-3-03928-636-2. doi: 10.3390/books978-3-03928-637-9

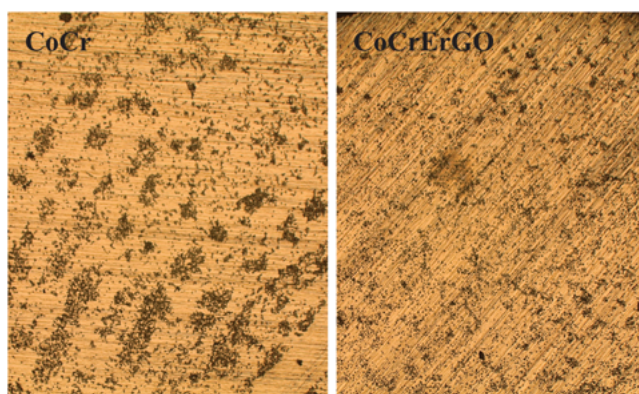


Figure 1

Optical microscopy images of macrophages J774A.1 on CoCr and CoCrErGO (Electrochemically reduced graphene oxide on CoCr). Macrophages were cultured for 48 h on CoCr and CoCrErGO discs.

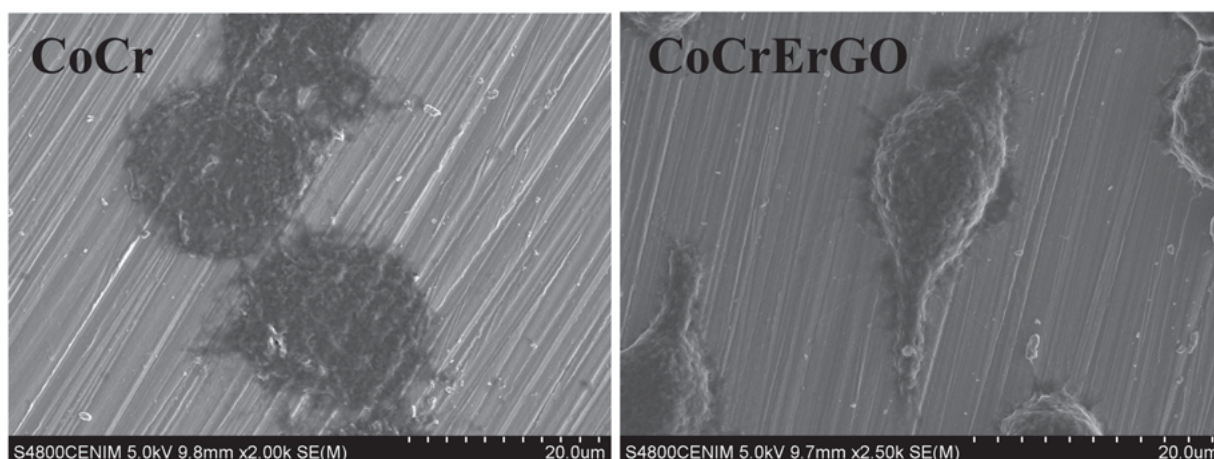


Figure 2

SEM images of macrophages J774A.1 on CoCr and CoCrErGO discs (Electrochemically reduced graphene oxide on CoCr). Macrophages were cultured for 48 h on CoCr and CoCrErGO discs.

Cell-Biomaterial Recognition

The “Cell-Biomaterial Recognition Lab” explores the interactions between cells and biomaterials with applications mainly in bone tissue repair. Biomaterials in study are cobalt-chromium alloys with high carbon content, and biodegradable magnesium-base and iron-based materials. To improve lubricity and durability of CoCr, new surfaces on this material are developed and the effect of wear on cell behavior and inflammatory response are under study.

The replacement of hip joint by metallic biomaterials has become a common practice in our hospitals, due, among others, to the aging of the population, the increase in high-risks sports practices and the enhancement in traffic accidents. Among other materials, Metal-Metal combinations containing cobalt-chromium alloys with low wear rates and good corrosion behavior are considered. However, these metal alloys once implanted release metallic particles and ions due to the wear experienced by the material. Concerned about the well-being of the patient and its impact on the associated socio-health cost, the group develops its research in the improvement of CoCr lubrication through surface coatings to reduce wear and increase the lifetime of the implant. The effect of wear on new developed CoCr surfaces, to increase lubricity and durability, was studied based on the inflammatory and cell response elicited on cell lines of the implant environment.

The lab has made singular contributions, among which we highlight:

1. The application of polarization on the metal surface produces wear particles that are more biocompatible and less cytotoxic to macrophages. This result is the evidence of the influence of the electrical interactions on the chemical composition of wear products;
2. The improvement in the biocompatibility of CoCr upon functionalization with reduced graphene oxide for its potential use in bone repair and
- c) The formation of insoluble degradation products (IDPs) in the vicinity of the iron ring detected by multidimensional time-lapse optical microscopy, which measures non-invasively the macrophage-iron ring interaction. The IDPs accumulate in macrophages producing morphological alterations, reduction in their mobility and viability, being unable to degrade the products, which causes the accumulations of these IDPs in the area closest to the ring, an important data to be considered for its applications as coronary stents.

Financiación / Funding

- RTI2018-101506-B-C33 (MICIU) 2019-2021
- Proyecto del Programa “Cheque Innovación” de la Comunidad de Madrid. Número de expediente 49/262668.9/19.



José Luis Barbero Esteban

Investigador Científico
jlbarbero@cib.csic.es



PhD, 1981. Universidad Complutense de Madrid

Associate Research, 1984. NYU Medical Center, Pathology
Department Dr. Angel Pellicer laboratory. New York. USA.

Researcher, 1983-1996. Pharmacia/Antibiotics Pharma

Group Leader, 1996-2006. Pharmacia/Department of Immunology and Oncology,
CNB-CSIC

Investigador Científico, 2006. CIB-CSIC



<https://www.cib.csic.es/research/cellular-and-molecular-biology/chromosomal-dynamics-meiosis>

Dinámica Cromosómica en Meiosis

El complejo de cohesinas y el control de la dinámica de dicho complejo en la cromatina son esenciales para la correcta segregación cromosómica. Errores en estos mecanismos conducen a la muerte celular, patologías como el síndrome de Down, la formación de tumores, la infertilidad y otras cohesinopatías.

En colaboración con el grupo de AM Pendás (Centro de Investigación del Cáncer, Salamanca) se ha realizado el estudio de diferentes proteínas denominadas "cohesin-regulators" que controlan la dinámica del complejo de cohesinas, y otras proteínas esenciales para el correcto desarrollo del ciclo meiótico en mamíferos.

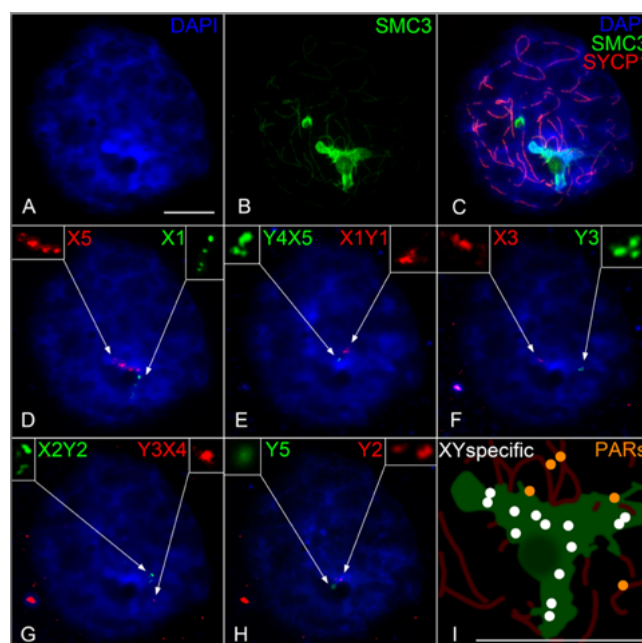
En colaboración con el laboratorio del Dr. Frank Grutzner de la Universidad de Adelaide (Australia) y del laboratorio del Dr. Jesús Page de la Universidad Autónoma de Madrid se ha estudiado la función de cohesinas y otras proteínas del complejo sinaptonémico, entre las que destacan las diferentes versiones de la proteína SYCP3 en la evolución de los cromosomas sexuales utilizando como modelo *Platyus anatinus*.

Publicaciones seleccionadas / Selected Publications

- Viera A, Berenguer I, Ruiz-Torres M, Gómez R, Guajardo A, Barbero JL, Losada A, Suja JA [2020] PDS5 proteins regulate the length of axial elements and telomere integrity during male mouse meiosis. *EMBO REP* 21(6):e49273. doi: 10.15252/embr.201949273
- Gómez-H L, Felipe-Medina N, Condezo YB, García-Valiente R, Ramos I, Suja JA, Barbero JL, Roig I, Sánchez-Martín M, de Rooij DG, Llano E, Pendás AM [2019] The PSMA8 subunit of the spermatoproteasome is essential for proper meiotic exit and mouse fertility. *PLoS Genet*. 15(8):e1008316. doi: 10.1371/journal.pgen.1008316. eCollection 2019 Aug.
- Felipe-Medina N, Gómez-H L, Condezo YB, Sánchez-Martín M, Barbero JL, Ramos I, Llano E, Pendás AM [2019] Ubiquitin-specific protease 26 (USP26) is not essential for mouse gametogenesis and fertility. *Chromosoma* 128(3):237-247. doi: 10.1007/s00412-019-00697-6. Epub 2019 Mar 18.

Figure 1

Sequential sex chromosome specific immuno-FISH on a *Platyus* "stage g" pachytene cell.



Chromosomal Dynamics in Meiosis

Is there a link between human syndromes and physical and mental problems, a tumor growing out of control and the incapability to contribute to next generation? This question can be answered if we look at the biological functions of a protein complex, named cohesin, and the molecules that regulate the dynamics of this complex.

In collaboration with the group of AM Pendás (Cancer Research Center, Salamanca), different proteins called "cohesin-regulators" have been studied that control the dynamics of the cohesin complex, and other proteins essential for the correct development of the meiotic cycle in mammals.

In collaboration with the laboratory of Dr. Frank Grutzner of the University of Adelaide (Australia) and the laboratory of Dr. Jesus Page of the Autonomous University of Madrid, the role of cohesins and other

*proteins of the synaptonemal complex have been studied, among which the different versions of the SYCP3 protein in the evolution of the sex chromosomes using the model *Platypus anatinus*.*

Financiación / Funding

- BFU2017-89408-R MINECO
PROYECTO JUNTA CASTILLA LEON (CSI239P18)
- BFU 2017-89408-R MINECO
PID2020-120326RB-I00

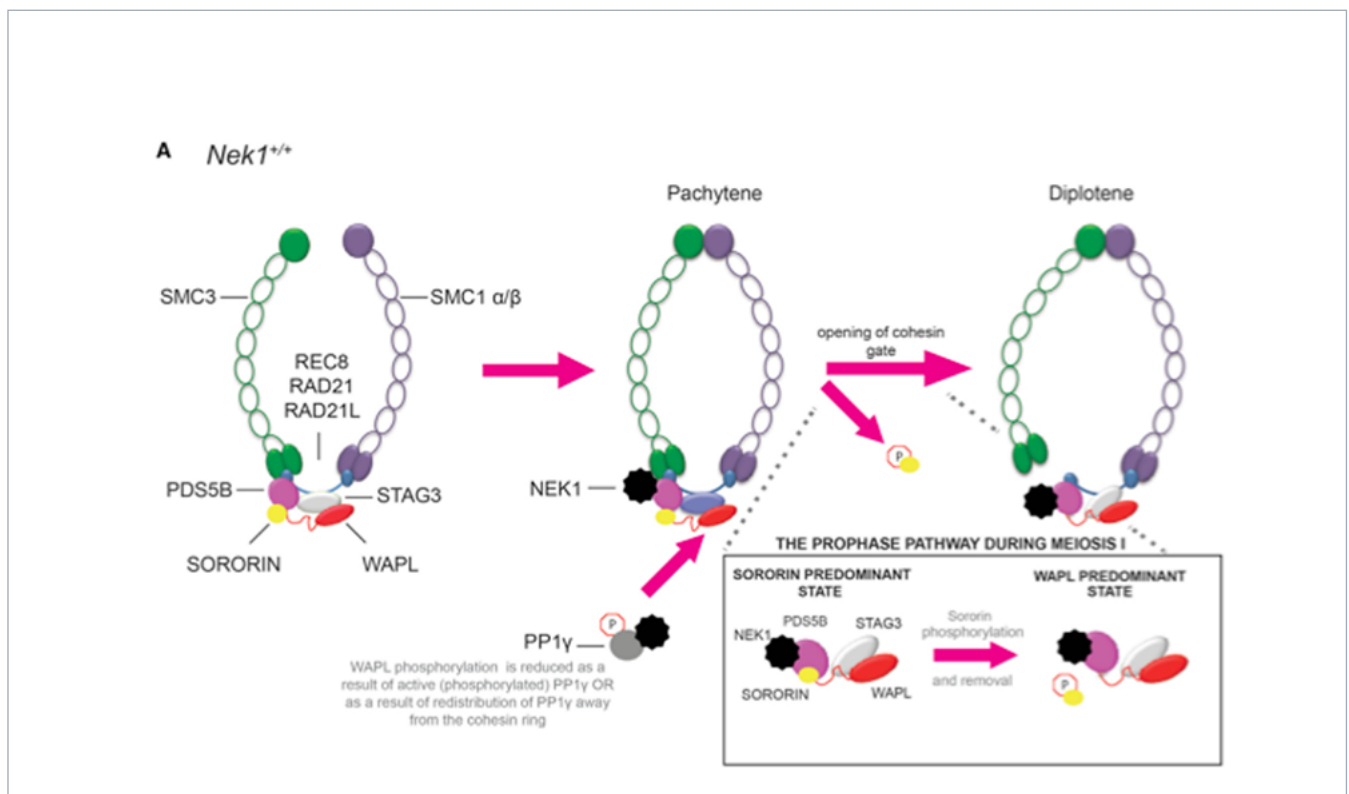


Figure 2

Model of the role of NEK1 during meiotic prophase I

Rodrigo Bermejo Moreno

Científico Titular

rodrigo.bermejo@csic.es



MD, 2000. Universidad Autónoma de Madrid (UAM)

PhD, 2003. Universidad Autónoma de Madrid (UAM)

Postdoctoral researcher, 2003-2008. FIRC Institute of Molecular Oncology (IFOM), Milan

Research Unit leader, 2008-2011. FIRC Institute of Molecular Oncology (IFOM), Milan

Lab head, 2011-2015. Instituto de Biología Funcional y Genómica (IBFG, CISC-USAL)

Ramón y Cajal researcher, 2011

Científico Titular, 2014

Lab head, 2015. Centro de Investigaciones Biológicas (CIB, CISC)

Otros miembros / Other members

Marta García Flores

Grazia Pellicanò

Mohammed Al Mamun

Esther Cabañas Morafráile

Juan Carlos Martínez Cañas

Dolores Jurado Santiago

Ana González Herrero

Janis Banderas

Irene Nebreda

Mauro Passari

Shamish Ganpule

Cristina Cano Trujillo

Rocío Alonso Armendáriz

Luis Usano Pérez

Laura de Marcos Maeso

Arturo Calzada García

Científico Titular

arturo.calzada@csic.es



BSc Biology, 1992. Universidad de Salamanca

PhD, 1998. Universidad de Salamanca

Postdoctoral researcher, 1999-2003. Centro de Investigación del Cáncer, Salamanca

Paterson Institute for Cancer Research, MRC, Manchester, UK

Miguel Servet researcher, 2003-2008. Centro de Investigación del Cáncer, Salamanca

Científico Titular, 2008

Lab Head, 2008-2018. Centro Nacional de Biotecnología (CNB, CSIC)

Científico Titular, 2019. Centro de investigaciones Biológicas (CIB, CSIC)


<https://www.cib.csic.es/research/cellular-and-molecular-biology/dna-replication-and-genome-integrity>

Replicación del ADN e Integridad del Genoma

La replicación es un proceso fascinante que permite a las células generar copias virtualmente idénticas de su material genético. Problemas durante la replicación pueden dar lugar a inestabilidad genómica ligada a enfermedades como el cáncer. Nuestro objetivo es comprender los mecanismos que protegen los cromosomas durante la replicación, para lo que utilizamos una aproximación multidisciplinar que combina genómica avanzada, genética y biología molecular.

La replicación puede ser peligrosa al tener lugar en estructuras especializadas, las horquillas de replicación, intrínsecamente frágiles y propensas a sufrir procesos de recombinación anómala. La progresión de las horquillas puede quedar *atascada* debido a inhibición de la síntesis de ADN o interferencia con procesos metabólicos del cromosoma. En estas situaciones, las horquillas de replicación tienden a *desplomarse* y sufrir roturas en el ADN. Una reparación anómala de horquillas *desplomadas*, en particular en contextos de respuesta al daño inadecuado, da lugar a mutaciones y reordenamientos cromosómicos, características del proceso de transformación maligna y está relacionada con síndromes de desarrollo.

Las líneas de investigación del grupo se centran en los mecanismos moleculares que coordinan la replicación con otros procesos metabólicos del ADN y los que protegen la integridad de horquillas cuando afrontan distintos obstáculos (Figura 1). Estamos estudiando i) como las quinasas del *checkpoint* del ADN previenen la formación de lesiones cuando las horquillas se atascan, ii) como helicasas del ADN especializadas gestionan las cadenas nacientes para proteger la integridad de horquillas de replicación, iii) la coordinación de la progresión de horquillas con el establecimiento de la cohesión entre cromátidas hermanas, iv) nuevas funciones de las topoisomerasas del ADN en la resolución de estrés topológico en el contexto de la cromatina durante la replicación (determinante para la citotoxicidad como agentes quimio-

terapéuticos de los que son diana), así como v) la acción diferencial de los mecanismos de tolerancia al daño en el ADN para prevenir el bloqueo de horquillas que encuentran lesiones en el molde. Para el desarrollo de estas líneas hemos puesto a punto la metodología genómica (*eSPAN*) que permite, mediante la amplificación de librerías genómicas de banda simple, analizar en detalle la asociación diferencial de factores a las cadenas nacientes del ADN (Figura 2).

Publicaciones seleccionadas / Selected Publications

- Pellicanò G, Al Mamun M, Jurado-Santiago D, Villa-Hernández S, Yin X, Giannattasio M, Lanz MC, Smolka MB, Yeeles J, Shirahige K, García-Díaz M, Bermejo R [2021] Checkpoint-mediated DNA polymerase ϵ exonuclease activity curbing counteracts resection-driven fork collapse. *Mol. Cell*; doi: 10.1016/j.molcel.2021.04.006.
- Álvarez V, Frattini C, Sacristán MP, Gallego-Sánchez A, Bermejo R#, Bueno A#. [2019] PCNA Deubiquitylases Control DNA Damage Bypass at Replication Forks. *Cell Reports*;29(5):1323-1335. doi: 10.1016/j.celrep.2019.09.054
- Frattini C, Bermejo R. [2019] Analysis of Cohesin Association to Newly Replicated DNA Through Nascent Strand Binding Assay (NSBA). *Methods Mol Biol*. 2004:139-153. doi: 10.1007/978-1-4939-9520-2_11.

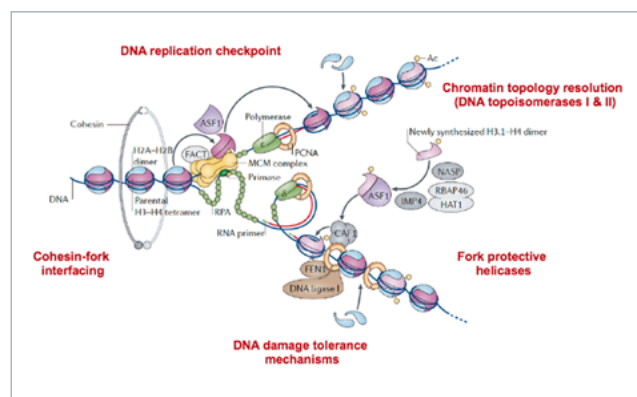


Figure 1

Replication impact on genome integrity. DNA synthesis occurs at replication forks, which unwind parental chromatin generating two nascent duplexes. DNA replication is coupled to key processes (e.g., transmission of epigenetic information and sister chromatid cohesion) and different mechanisms stabilize replication structures in presence of damage, torsional stress or replication blocks.

DNA Replication & Genome Integrity

DNA replication is a fascinating process allowing organisms to grow and propagate by generating virtually identical copies of their genetic material. However, problems during replication can generate genomic instability linked to human disease. Our main interest is to understand the mechanisms that protect chromosome integrity during replication. For this we employ a multidisciplinary approach combining advanced genomics, genetics and molecular biology.

DNA replication has a dark side for the cell as it is carried out in specialized structures (replication forks) that are intrinsically fragile and prone to engage in unscheduled recombination events. Replication fork progression can stall when DNA synthesis is inhibited or when forks interfere with other chromosome metabolic processes (e.g., gene transcription or DNA repair). In these situations, stalled forks tend to collapse and generate DNA breaks. Aberrant repair of such collapsed forks, particularly in the context of defective cellular response to DNA damage, gives rise to mutations and chromosomal rearrangements, hallmarks of malignant transformation and is linked to developmental disorders.

Our research interest is focused on understanding the molecular mechanisms that coordinate DNA replication with other chromosome metabolic processes and those that protect the integrity of fork facing different obstacles (Figure 1). We study i) how replication checkpoint kinases counteract DNA lesion formation at stalled forks, ii) how specialized DNA helicases handle nascent strands to protect replication fork integrity, iii) the coordination between fork progression and sister chromatid cohesion establishment, iv) novel functions of DNA topoisomerases in topological stress resolution at replicating chromatin (important for the cytotoxicity of anticancer agents that target these enzymes), and v) the differential activity of DNA damage tolerance (DDT) mechanisms to prevent blocking of forks engaging lesions on the template. We recently setup the eSPAN genomic methodology that, through the amplification of single strand DNA genomic libraries, allows a detailed analysis of the differential binding of key factors involved in these mechanisms to leading and lagging nascent DNA (Figure 2).

Financiación / Funding

- Beca Leonardo a Investigadores y Creadores Culturales 2018 (Fundación BBVA) (2018-2020)
- SA103P20 (Castilla y León Education Council) (2020-2023)
- BFU2017-87013-R (MINECO) (2018-2021)

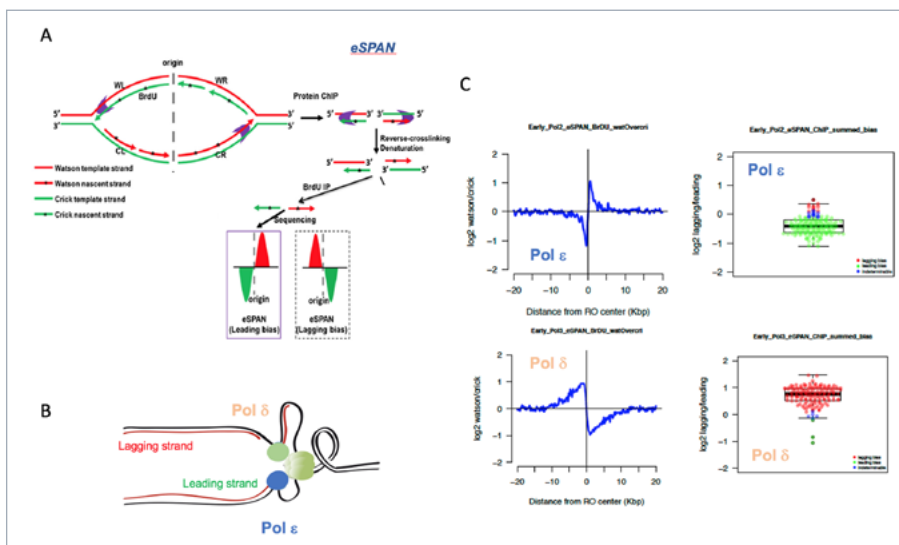


Figure 2

eSPAN determines nascent strand biases. (A) ChIP, BrdU-labelling of nascent strands and ssDNA library amplification allows determining preferential protein association to nascent DNA chains. (B) Leading and lagging strand synthesis by DNA polymerase ϵ and δ . (C) Averaged strand biases and individual origin biases in eSPAN experiments performed with Pol ϵ and Pol δ catalytic subunits.



Miguel Ángel Vidal Caballero

Investigador Científico
mvidal@cib.csic.es



PhD, 1984. Universidad Complutense de Madrid

Postdoctoral, 1985-1989. National Institute for Medical Research, MRC, London, UK

Científico Titular, 1991

Jefe de Grupo, 1991

Investigador científico, 2008. CIB-CSIC

Otros miembros / Other members

Sandra Serrano del Hoyo

Juan Daniel Gamonal Sánchez

Lucía Jiménez Gómez

Natalia Giner Laguarda



<https://www.cib.csic.es/research/cellular-and-molecular-biology/epigenetic-control-polycomb-group-genes>

Control epigenético por el grupo de genes Polycomb

El grupo de genes Polycomb (PcG) constituye uno de los principales sistemas de regulación epigenética en organismos pluricelulares. Los productos PcG actúan formando un heterogéneo conjunto de complejos multiproteicos que actúan como modificadores de cromatina. Aquí estudiamos las contribuciones funcionales de subunidades de los complejos Polycomb PRC1 en el establecimiento y mantenimiento de hematopoesis leucémica.

La variedad de complejos Polycomb muestra una organización reconocible en la que dos tipos de módulos enzimáticos con actividad modificadora de histonas, formado por subunidades características, se asocian a una serie de proteínas accesorias. Debido a su predominante función transcripcional son conocidos como complejos represores Polycomb (PRC), de los que los de clase I, o PRC1, monoubiquitan la lisina 119 de la histona H2A. Los dos tipos de complejos (el otro, PRC2, metila la lisina 27 de la histona H3) interactúan, pero también muestran actividades independientes. En conjunto, constituyen uno de los principales sistemas de regulación epigenética, con impacto no sólo en procesos de desarrollo embrionario, por los que fueron inicialmente conocidos, sino también en la homeostasis de tejidos adultos (renovación tisular), incluyendo los procesos de transformación oncogénica.

El módulo con actividad ubiquitin ligasa, presente en todos los complejos PRC1, es un heterodímero de dos proteínas con dominios RING finger, una de las cuales es RING1A o su parólogo RING1B, ambas identificadas en su momento en el laboratorio. La asociación de otra subunidad importante, RYBP, también identificada por nosotros, o su

parólogo YAF2, está relacionada con el tipo de subunidades accesorias asociadas y es característica del conjunto de complejos conocido como PRC1 no canónicos (o variante, vPRC1), esencial en el establecimiento de cromatina H2AK119 ubiquitinada.

La representación de complejos Polycomb y su funcionalidad es dependiente de contexto celular, con contribuciones de las distintas subunidades aun pobremente caracterizadas. Utilizando un sistema *ex vivo* de transformación leucémica de progenitores hematopoyéticos de líneas de ratón con mutaciones Polycomb estamos investigando las contribuciones de los pares de parálogos RING1A/RING1B y RYBP/YAF2 en los procesos de establecimiento de progenitores inmortalizados así como del mantenimiento de su estado transformado inducido.

Publicaciones seleccionadas / Selected Publications

- Vidal M. [2019] Polycomb Assemblies Multitask to Regulate Transcription *Epigenomes* 3(2):12 doi 10.3390/epigenomes3020012
- Giner-Laguarda, N and Vidal, M. [2020] Functions of Polycomb Proteins on Active Targets. *Epigenomes* 4 (3) 17 doi 10.3390/epigenomes4030017

Financiación / Funding

- SAF2016-80486-P (MINECO)
- H2020-MSCA-ITN-2017 (Marie Curie Actions, 2019)



Epigenetic control by the Polycomb group of genes

Among the major systems of epigenetic regulation, the Polycomb group (PcG) of genes is well known for their activities in embryonic development. Chromatin modification by protein complexes formed by the assembly of PcG products plays essential role in homeostasis of adult tissues. We are focused on the activities of the PRC1 subset of Polycomb complexes in the establishment and maintenance of leukaemic cell types.

The variety of Polycomb assemblies results from combinations of few, shared subunits that make an enzymatic module -core complexes with histone modifying activities- and associated accessory subunits. Given their best known transcriptional activity, they are known as Polycomb Repressive Complexes (PRC), of which those of class I, or PRC1, are endowed with histone H2AK119 monoubiquitin ligase activity. A second set of complexes, PRC2, contains a methyltransferase specific for histone H3K27. Both PRC1 and PRC2, working independently of each other and also in an interdependent fashion, make for a principal component of the epigenetic regulatory machinery. They impact not only developmental processes, for which they were initially known, but also homeostasis of adult cells (tissue restoration), including oncogenic transformation events.

The enzymatic module of the Polycomb complexes that we study, PRC1, is made of a heterodimer of RING finger proteins. One of the monomers is either RING1A or its paralog RING1B, both of which we identified some time ago. Another important subunit we identified, RYBP, or its paralog YAF2, interact directly with the RING1 proteins and determines the type of accessory subunits associated to the module. RYBP/YAF2-bearing complexes are known as the subset of variant or non-canonical PRC1 and are essential in the establishment of H2AK119Ub chromatin domains.

Polycomb complexes are deployed in a cell and developmental fashion. Their function is cell context dependent while the known activities of individual subunits -inferred from in vitro studies- are often a partial reflection of their full abilities. Here, we are using an ex vivo model of leukemic transformation induced by oncogenic proteins on hematopoietic progenitors from Polycomb-mutant mouse lines, aiming at an understanding of the functions of the pairs RING1A/RING1B and RYBP/YAF2 in the establishment and maintenance of the induced transformed state.

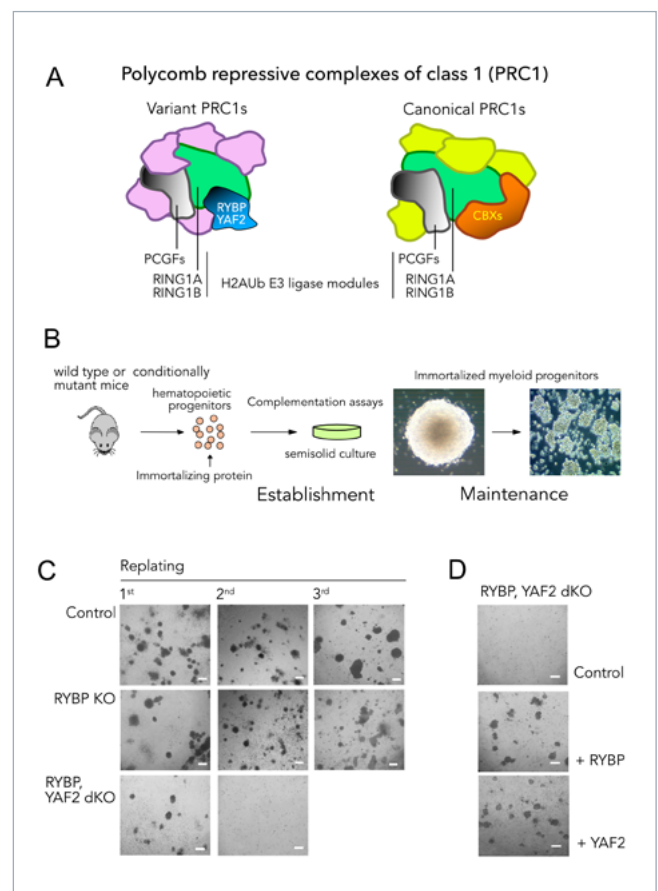


Figure 1

Ex-vivo model to study the function of PRC1 subunits in the establishment and maintenance of myeloid leukemia. A, Types of complexes PRC1, showing catalytic core and accessory subunits. B, Wild type and mutant PRC1 progenitors used in clonogenic assays with function rescue after complementation. C, D, variant PRC1 RYBP and YAF2 proteins are required for the establishment of leukaemic immortalized cell types.

José Luis Rodríguez-Fernández

Investigador Científico
 rodrifer@cib.csic.es



MSc (Life Sciences), 1989; PhD (Life Sciences), 1993. The Weizmann Institute of Science, (Rehovot, Israel)
 Postdoctoral, 1994-1997. Imperial Cancer Research Fund (Londres, UK)
 Contrato de Reincorporación, 1997-2001. Universidad Complutense, Madrid
 Contratado FIS, 2001-2003. Hospital Gregorio Marañón, Madrid
 Programa Ramón y Cajal, 2003-2006. CIB Margarita Salas -CSIC
 Científico Titular, 2006-2010. CIB Margarita Salas -CSIC
 Investigador Científico, 2010. CIB Margarita Salas -CSIC

Otros miembros / Other members

Olga Criado García
 Sofía Pérez Ramos
 Álvaro Gómez Morón



<https://www.cib.csic.es/research/cellular-and-molecular-biology/functions-chemotactic-receptors-and-immunological-synapse>

Funciones de los receptores quimiotácticos y la sinapsis inmunológica en las células dendríticas

En nuestro grupo estudiamos los mecanismos moleculares mediante los cuales el receptor de quimioquinas CCR7 y la sinapsis inmunológica modulan las funciones de las células dendríticas.

Las células dendríticas maduras (CDm) son responsables de la activación de las células T en los ganglios linfáticos (GL), un paso clave en la respuesta inmune adaptativa. Las CDm se dirigen a los GL guiadas por el receptor de quimioquinas CCR7, que reconoce los ligandos CCL19 y CCL21. Estas quimioquinas se expresan en los vasos linfáticos (CCL21), los conductos a través de los cuales las CDm migran a los GL y también en los mismos GL (CCL19, CCL21). Para activar a las células T (CT), se requiere que se forme una compleja estructura molecular denominada sinapsis inmunológica (SI) en la zona de contacto entre las CDm y las CT. La SI incluye estructuras moleculares en el lado de la CT y

en el lado de la CDm. Sin embargo, la mayoría de los estudios sobre el SI se han centrado en el lado de las CT y son escasos los estudios que analizan el lado de las CDm. CCR7 y la SI controlan las funciones de las CDm, aunque la información disponible sobre los mecanismos involucrados en estos procesos es escasa. La información que pueda obtenerse sobre estos mecanismos puede ser útil para el desarrollo de estrategias para modular la respuesta de las CDm durante múltiples procesos, tanto en condiciones normales como patológicas, en los que participan estas células durante la respuesta inmune. En nuestro grupo estudiamos los mecanismos moleculares utilizado por CCR7 y la sinapsis inmunológica para controlar las funciones de las CDm tanto en condiciones normales, como durante las enfermedades autoinmunes usando como modelo la artritis reumatoide.

Publicaciones seleccionadas / Selected Publications

- Rodríguez-Fernández JL, Mellado M, Thelen M, Murphy PM [2020] Editorial: Atypical Functions of Leukocyte Chemoattractant Receptors. *Front Immunol*. doi: 10.3389/fimmu.2020.596902
- Rodríguez-Fernández JL, Criado-García O [2020] The Chemokine Receptor CCR7 Uses Distinct Signalling Modules With Biased Functionality to Regulate Dendritic Cells. *Front Immunol*. 11:528. doi: 10.3389/fimmu.2020.00528.
- Gómez-Cabañas L, López-Cotarelo P, Criado-García O, Murphy MP, Boya P, Rodríguez-Fernández JL [2019] Immunological Synapse Formation Induces Mitochondrial Clustering and Mitophagy in Dendritic Cells. *J Immunol*. 202:1715-1723. doi: 10.4049/jimmunol.1800575.

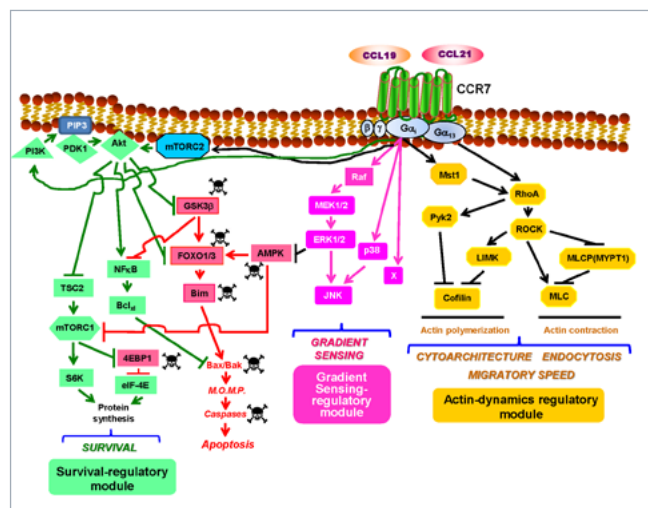


Figure 1

Signaling molecules involved in the regulation of the functions of the chemokine receptor CCR7 in dendritic cells.

Functions of chemotactic receptors and the immunological synapse in dendritic cells

In our group we study the molecular mechanism whereby the chemokine receptor CCR7 and the immunological synapse control the functions of dendritic cells.

Mature dendritic cells (mDCs) are responsible for activating T cells (TC) in the lymph nodes (LNs), an essential step during the adaptive immune response. The mDCs migrate to the lymph nodes (LNs) guided by the chemokine receptor CCR7, which recognizes the chemokines CCL19 and CCL21. These chemokines are expressed in the lymphatic vessels (CCL21), the conduits through which the mDCs migrate to the LNs and also in the same LNs (CCL19, CCL21). In order to activate the TCs, a complex molecular structure called immunological synapses (IS) should be formed at the zone of contact between the mDCs and the TCs. The IS includes molecular structures both at the TC and the mDC side. However, most studies on the IS have focused on the TC, and less is known on the DC side of this structure. CCR7 and the

IS can control the functions of the mDCs; however, the information available on the mechanisms involved in these processes is sparse. Getting insight into these mechanisms can be helpful to develop strategies to modulate the response of the mDCs in the immune system under normal and pathological conditions. In our group, we study the molecular mechanism used by CCR7 and the IS to control the functions of the mDCs in health and in autoimmune diseases, using rheumatoid arthritis as a model.

Financiación / Funding

- Project RD16/0012/0007 Instituto de Salud Carlos III.
- SAF2017-83306-R. Ministerio de Economía y Competitividad

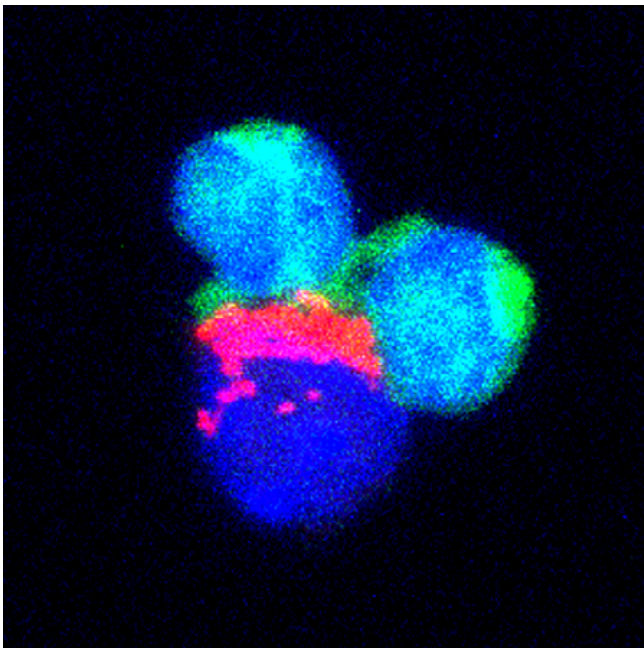


Figure 2

A dendritic cell loaded with mitotracker (red), which labels the mitochondria, forms immunological synapses with two T cells labeled with marker CFSE (green). Nuclei are labeled with Hoechst.



Vicente Larraga Rodríguez de Vera

Profesor de Investigación "Ad honorem"
vlarraga@cib.csic.es



Ldo. en Medicina y Cirugía. PhD, 1974
Postdoctoral 1974-75. Universidad Hebrea e Instituto Weizmann de Ciencia, Israel
Científico Titular, 1975
1977-1978. Johns Hopkins University USA
Jefe de grupo, 1980
Investigador Científico, 1987
Profesor de Investigación, 1992

New York Medical School USA, 1994
Vicepresidente del CSIC: 1991-1997
Director del CIB: 2003-2012
Profesor *Ad Honorem*, 2018

Otros miembros / Other members

Dra. Ana Alonso Ayala
Dr. Pedro José Alcolea Alcolea
Dr. Jaime Larraga Criado
Francisco Javier Loayza
Silvia Ruiz García



<https://cib.csic.es/research/cellular-and-molecular-biology/laboratory-molecular-parasitology>

Parasitología molecular y vacunas

El grupo de vacunas de ADN siguió trabajando durante 2019 para ampliar la patente de la vacuna frente a la leishmaniasis en EEUU, mediante experimentación con exosomas. En 2020 y a petición de la AEMPS, el grupo se ha dedicado a desarrollar una vacuna sintética de ADN frente a la COVID-19. El candidato desarrollado induce elevados niveles de protección en el modelo de ratón K18-hACE2 que tiene el receptor humano del virus.

El grupo ha continuado trabajando en sus líneas sobre el desarrollo de una vacuna de ADN frente a la leishmaniasis, la expresión génica diferencial en el género *Leishmania*, la caracterización de proteínas como posibles dianas terapéuticas y el estudio del contenido de los exosomas en el proceso de infección. Se obtuvieron diarilsulfonamidas sintéticas que inhiben la infección. En 2020, la Agencia Española de Medicamentos requirió la experiencia del grupo para desarrollar una vacuna frente al SARS-CoV-2. Para ello se obtuvo financiación del CSIC y el MICINN. El candidato vacunal es el plásmido pPAL con el gen que codifica la proteína S de la superficie del SARS-CoV-2 (Figura 1). Dada la facilidad de mutación de la misma, que da lugar a nuevas variantes potencialmente peligrosas, se están ensayando otras proteínas estables. Estos antígenos posibilitarían obtener una vacuna efectiva frente a las diferentes cepas del virus. Se han conseguido elevados niveles de protección frente a la infección experimental en ratones transgénicos K18-hACE2 con el receptor humano del virus. La vacuna tiene importantes ventajas para su fabricación y distribución por la empresa asociada (Grupo Zenda).

Publicaciones seleccionadas / Selected Publications

- Alcolea PJ, Alonso A, Larraga V. [2019] The antibiotic resistance-free mammalian expression plasmid vector pPAL for development of third generation vaccines. *Plasmid*, 101:35-42. Doi: 10.1016/j.plasmid.2018.12.002
- Alcolea PJ, Alonso A, Esteban A, Peris P, Cortés A, Castillo JA, Larraga V. [2019] IL12 p35 and p40 subunit genes administered as pPAL plasmid constructs do not improve protection of pPAL-LACK vaccine against canine leishmaniasis. *PLoS One*. 14(2):e0212136. Doi: 10.1371/journal.pone.0212136
- Alcolea PJ, Alonso A, Molina R, Jiménez M, Myler PJ, Larraga V. [2019] Functional genomics in sand fly-derived *Leishmania* promastigotes. *PLoS Negl Trop Dis*. 13(5):e0007288. Doi: 10.1371/journal.pntd.0007288
- Alcolea PJ, Alonso A, Larraga V. [2019] A survey on the protein content of exosomes from *Leishmania infantum* axenic promastigotes and intracellular amastigotes. 5th *Geivex Symposium*, pp. 28-29.2019
- González M, Alcolea PJ, Álvarez R, Medarde M, Larraga V, Peláez R. [2021] New diaryl-sulfonamide inhibitors of *Leishmania infantum* amastigotes" *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance*. <https://doi.org/10.1016/j.ijpddr.2021.02.006>

Financiación / Funding

- Fundación Ramón Areces (2017-2020)
- Contrato empresa Grupo Zenda (2017-2020)
- Proyecto Desarrollo de una vacuna de ADN frente a la infección por SARS-CoV-2. MICINN, CDTI (2020-2022) COI-20201305.

Patentes / Patents

- Pedro J. Alcolea, Ana M. Alonso, Vicente Larraga. Protective vaccine against leishmaniasis. Pat. USA. 2019.15/ 575910.
- Pedro J. Alcolea, Ana M. Alonso, Vicente Larraga. Molecular adjuvant and vaccine. EU-RO-PCT 16725105.7-1111/ European publication number 3297666



Molecular parasitology and vaccines

The DNA vaccines group continued working on the Leishmania vaccine during 2019 managing to extend the claims for the USA patent, using exosomes. In 2020 in response to a formal petition from the Spanish Medicines Agency we devoted our interest to develop a DNA vaccine against the COVID-19. The developed vaccine candidate induces high protection levels in the K18-hACE2 mouse model.

The group has continued working on their lines of research about developing a DNA vaccine against leishmaniasis, differential gene expression in the genus *Leishmania*, characterization of proteins, and study of the exosome content in the infection process. Synthetic diarylsulfonamides inhibiting infection were obtained. In 2020, the

Spanish Agency of Medicines requested the group's expertise to develop a vaccine against the SARS-CoV-2. Project funding was obtained from the CSIC and the MICINN. The vaccine candidate is the pPAL plasmid carrying the SARS-CoV-2 gene coding for the surface spike S protein (Figure 1). Given the protein's ease of mutation leading to potentially dangerous variants, other stable proteins are also being tested. These antigens would make it possible to obtain an effective vaccine against different virus variants. High protection levels against experimental infection have been achieved in K18-hACE2 transgenic mice bearing the human receptor for the virus. The vaccine has important advantages for its manufacturing and distribution, which will be done by the associated company (Grupo Zenda).

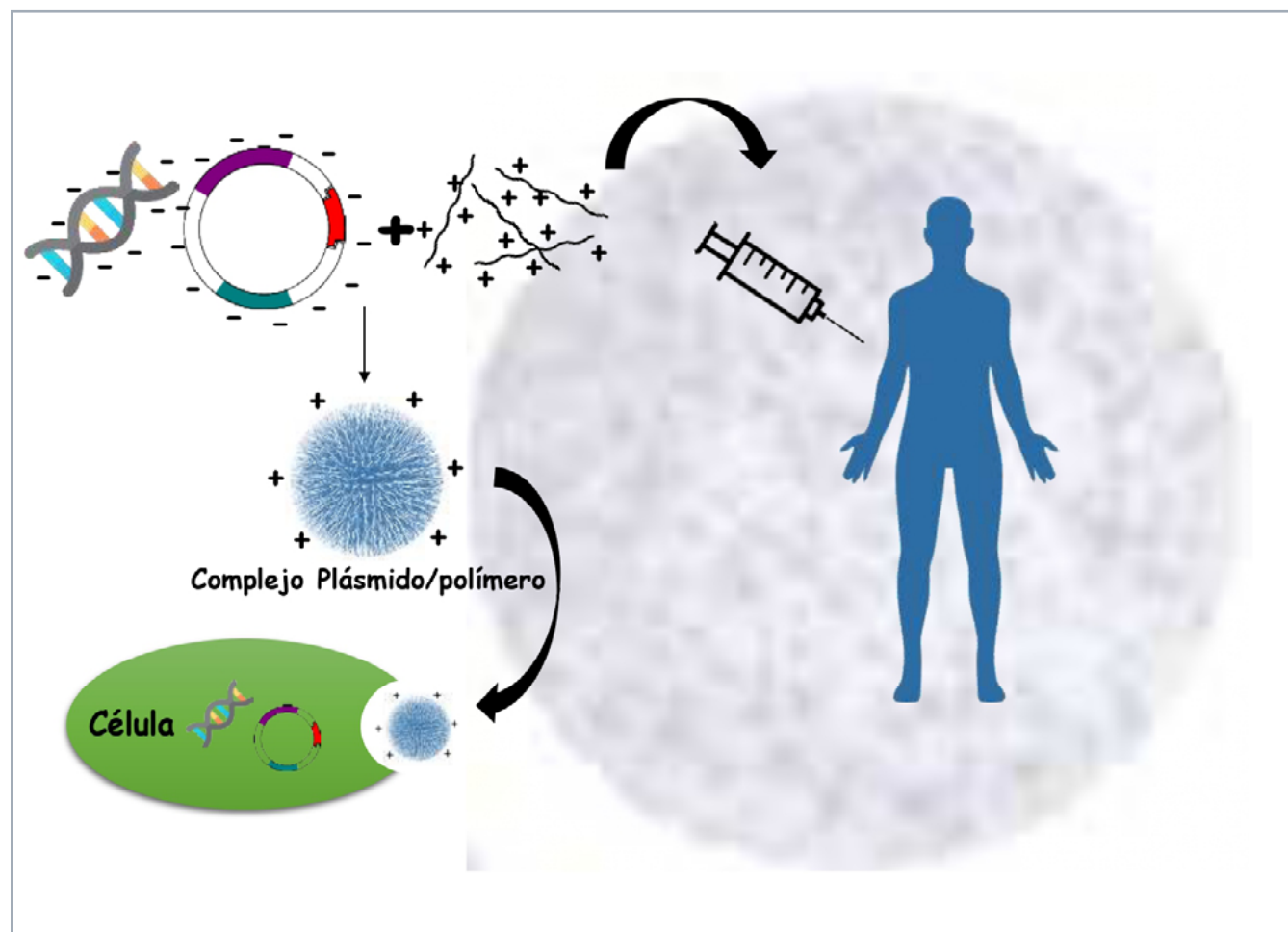


Figure 1

Scheme of the vaccine candidate against the virus origin of the Covid-19 pandemics, pPAL-SARS-CoV-2-S. Obtained from the pPAL plasmid already developed

in our laboratory and the gene encoding the Spike protein of the virus. Binding to polymers to increase cell internalization is also shown.

Jesús del Mazo Martínez

Investigador Científico
jdelmazo@cib.csic.es



PhD, 1978. Universidad Complutense de Madrid
Research Associated, 1987-1989. California Institute of Technology, CALTECH, Pasadena, California, USA
Profesor Honorífico de la Universidad de Valparaíso (Chile), 2006
Miembro del "Scientific Advisors on Risk Assessment and Public Health" EC, 2009- presente

Miembro del panel BIOCONTAM de la EFSA (European Food Safety Authority), 2018- presente
Científico Titular, 1981
Jefe de Grupo, 1984
Investigador Científico, 2006. CIB-CSIC

Otros miembros / Other members

Odei Barreñada Taleb
Sílvia González Sanz
Ivan U. Bahena Ocampo



<https://www.cib.csic.es/research/cellular-and-molecular-biology/molecular-biology-gametogenesis>

Biología Molecular de la Gametogénesis

Hemos continuado el análisis de la regulación de la expresión génica durante el desarrollo y diferenciación de las células germinales de ambos sexos en mamíferos, mediadas por RNAs pequeños no-codificantes (sncRNAs) (piRNAs, microRNAs...). Los efectos genéticos y epigenéticos de contaminantes ambientales se han evaluado en células germinales embrionarias (PGCs) y somáticas (SCs), su consecuencia en la fertilidad y su transmisión transgeneracional.

La diferenciación de las células germinales en mamíferos se inicia en las primeras etapas embrionarias. En ratón, como modelo experimental, el periodo de desarrollo entre 11 y 13 días *post coitum* es clave para las diferencias entre ambos sexos. Desequilibrios en la regulación génica que controla este proceso tienen consecuencias en la funcionalidad gamética de los adultos, pudiendo generar patologías gonadales y en el desarrollo embrionario post-fecundación. Entre los múltiples elementos reguladores de tal expresión génica parece claro el papel que tienen los RNAs pequeños no-codificantes (sncRNAs): miRNA, piRNAs, tRNAs, snoRNAs...

Nuestro interés está centrado en caracterizar la biogénesis e interacciones de tales sncRNAs con elementos del transcriptoma de la línea germinal y su papel en el complejo proceso gametogénico en ambos sexos. Para ello, analizamos mediante abordajes celulares y moleculares la regulación funcional de diversos sncRNAs, tanto a nivel nuclear como mitocondrial, en células germinales primordiales PGCs como en células somáticas de gónadas embrionarias y su consecuencia en la fertilidad de los adultos. El análisis mediante secuenciación masiva de sncRNAs en periodos definidos de la gametogénesis está siendo clave en tal estudio comparativo. Además, hemos iniciado modelos *in vitro* de gametogénesis que permitan interactuar en el análisis experimental y facilitar el conocimiento de los mecanismos en los que median los sncRNAs y sus potenciales patologías conducentes a infertilidad.

Todo ello directamente relacionado con la evaluación de los efectos de compuestos contaminantes ambientales (individualmente y en mez-

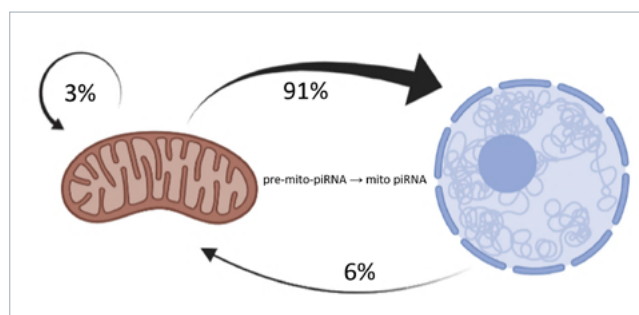
clas), del tipo de disruptores endocrinos, que se han asociado epidemiológicamente al descenso y alteraciones de la fertilidad en humanos y animales. Igualmente, estamos evaluando en este contexto el efecto epigenético que pueden tener, especialmente miRNAs y piRNAs, en la transmisión transgeneracional conducente a dichas patologías.

Publicaciones seleccionadas / Selected Publications

- Schrenk D, Bignami M, Bodin L, Chipman JK, del Mazo J, *et al.* [2020] Scientific Opinion on the update of the risk assessment of nickel in food and drinking water. *EFSA Journal* 18(11):6268, 101 pp. doi:10.2903/j.efsa.2020.6268
- Schrenk D, Bignami M, Bodin L, Chipman JK, del Mazo J, *et al.* [2020] Scientific Opinion on the risk to human health related to the presence of perfluoroalkyl substances in food. *EFSA Journal* 18(9):6223, 391pp. doi:10.2903/j.efsa.2020.6223
- Gonzalez-Sanz S, Barreñada O, Rial E, Briño-Enriquez M and del Mazo J. [2020] The anti-androgenic vinclozolin induces differentiation delay of germ cells and changes in energy metabolism in 3D cultures of fetal ovaries" *Scientific Reports* 10, 18036. doi:10.1038/s41598-020-75116-3
- Schrenk D, Bignami M, Bodin L, Chipman JK, del Mazo J, *et al.* [2020] Scientific Opinion – Risk assessment of glycoalkaloids in feed and food, in particular in potatoes and potato-derived products". *EFSA Journal* 18(8):6222, 190 pp. doi:10.2903/j.efsa.2020.6222
- Barreñada O, Fernandez-Perez D, Larriba E, Briño-Enriquez M, del Mazo J. [2020] Diversification of piRNAs expressed in PGCs and somatic cells during embryonic gonadal development. *RNA Biology* 17:1309-1323. doi: 10.1080/15476286.2020.1757908
- Schrenk D, Bignami M, Bodin L, Chipman JK, del Mazo J, *et al.* [2020] Scientific Opinion – Risk assessment of chlorinated paraffins in feed and food. *EFSA Journal* 18(3):5991, 220 pp. doi:10.2903/j.efsa.2020.5991
- Schrenk D, Bignami M, Bodin L, Chipman JK, del Mazo J, *et al.* [2019] Scientific Opinion on the evaluation of calcium lignosulfonate as a acceptable previous cargo for edible fats and oils. *EFSA Journal* 17(12):5951, 17 pp". doi:10.2903/j.efsa.2019.5951
- Schrenk D, Bodin L, Chipman JK, del Mazo J, *et al.* [2019] Scientific opinion on the risks for animal and human health related to the presence of quinolizidine alkaloids in feed and food, in particular in lupins and lupin-derived products. *EFSA Journal* 17(11):5860 112pp. doi: 10.2903/j.efsa.2019.5860
- Schrenk D, Bignami M, Bodin L, Chipman JK, del Mazo J, *et al.* [2019] Scientific opinion on the evaluation of the health risks related to the presence of cyanogenic glycosides in foods other than raw apricot kernels". *EFSA Journal* 17(4):5662, 78 pp. doi: 10.2903/j.efsa.2019.5662
- Buñay J, Larriba E, Patiño-García D, Urriola-Muñoz P, Moreno R D, Mazo J. [2019] Combined proteomic and miRNome analyses of mouse testis exposed to an endocrine disruptors chemicals mixture reveals altered toxicological pathways involved in male infertility. *Molecular Human Reproduction* 25: 156–169. doi: 10.1093/molehr/gaz003

Figure 1

Schematic representation of the possible mitochondria-nuclear communications mediated by piRNAs in gonadal cells from mouse embryos. The percentages indicate the proportion of detected piRNA families.



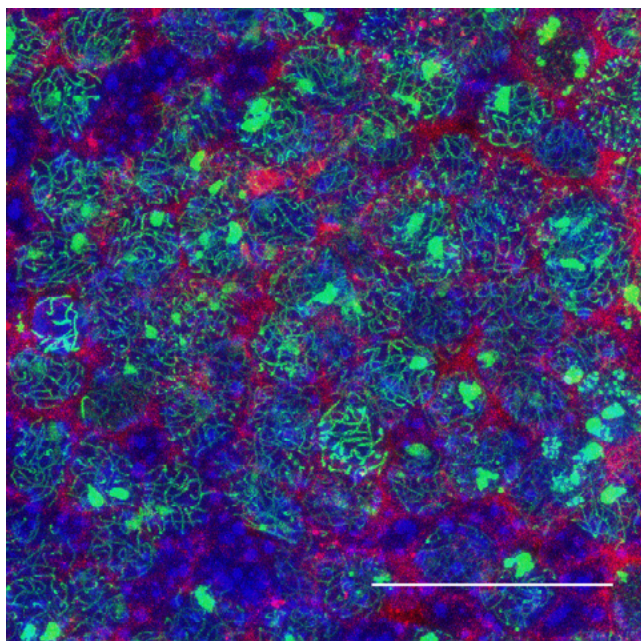


Figure 2

Immunofluorescence localization of MSY2 (germ-cell-specific, red), SYCP3 (synaptonemal complex protein, green), and DAPI (DNA, blue) staining in meiotic cells at day 5 of in vitro culture of fetal mouse ovaries. Bar represents 25 μ m. (see González-Sanz et al. *Sci. Rep.*10, 18036, 2020).

Molecular Biology of Gametogenesis

We have made progress in the analysis of gene expression regulation during the development and differentiation of germ cells of both sexes in mammals, mediated by small non-coding RNAs (sncRNAs) (piRNA, microRNAs...). The genetic and epigenetic effects of environmental pollutants on such regulation have been evaluated on primordial germ (PGCs) and somatic cells (SCs), as well as their consequences on fertility and transgenerational transmission.

The differentiation of germ cells in mammals starts in the early embryonic stages of development. In mouse, as an experimental model, the developmental period between 11 to 13 days post coitum is crucial for the differences between both sexes. Imbalances in the gene regulation that controls this process can have consequences in the functionality of the gametes in adults, being able to generate gonadal and post-fertilization pathologies in the embryonic development. Among the multiple regulatory elements of such gene expression, the role of small non-coding RNAs (sncRNAs), miRNA, piRNAs, endo-siRNAs, snoRNAs..., appears clear.

Our interest is focused on characterizing the biogenesis and interactions of such sncRNAs with elements of the transcriptome in the germ

line, as well as its role in the complex gametogenic process in both sexes. To do this, we analysed the functional regulation of various sncRNAs through cellular and molecular approaches, both at nuclear and mitochondrial level and both in primordial germ cells PGCs as in somatic cells of embryo gonads, and its consequence in adult fertility. The analysis by next generation sequencing (NGS) of sncRNAs in defined periods of gametogenesis is being key in such a comparative study. Besides, we have initiated in vitro models of gametogenesis that allow us to interact in the experimental analysis facilitating the knowledge of the mechanisms in which sncRNAs mediate as well as their participation in potential pathologies leading to infertility.

All of this is directly related to the evaluation of the effects of environmental contaminating compounds (individually and in mixtures), of the type of calls endocrine disruptors, which have been epidemiologically associated with the decrease and alterations of fertility in humans and animals. Likewise, we are evaluating in this context the epigenetic effect that may have, especially miRNAs and piRNAs, in the transgenerational transmission leading to such pathologies.

Financiación / Funding

- BFU2017-87095-R (MICINN)



Pablo Hernández Valenzuela

Investigador Científico
p.hernandez@cib.csic.es



PhD, 1984. Universidad Autónoma de Madrid
Postdoctoral, 1986-1987. Brookhaven National Laboratory, New York (USA)
Postdoctoral, 1988-1989. Centro de Investigaciones Biológicas, CSIC, Madrid (España)
Científico Titular, 1990. CIB-CSIC
Investigador Científico, 2007. CIB-CSIC

Jorge Bernardo Schwartzman Blinder

Profesor de Investigación, Doctor vinculado *Ad honorem*

Jesús A. Carballo

Investigador Ramón y Cajal
j.carballo@cib.csic.es

Dora Beatriz Krimer Smunis

Científico Titular
dbkrimer@cib.csic.es



PhD, 1979. Universidad Autónoma de Madrid
Postdoctoral, 1980-1982. Brookhaven National Lab, New York (USA)
Postdoctoral, 1983-1986. Centro de Investigaciones Biológicas, CSIC, Madrid (España)
Research Associate, 1987-1990. Albert Einstein College of Medicine, New York (USA)
Científica Titular, 1986, CIB-CSIC

Otros miembros / Other members

Alicia Rodríguez Bernabé
David Álvarez Melo
Paula Alonso Ramos
Marta Fernández Díaz
Laura Salmón Gómez



<https://www.cib.csic.es/research/cellular-and-molecular-biology/molecular-biology-chromosomes>

Biología molecular de los cromosomas

Nos interesa la interrelación entre los procesos biológicos en los que está involucrado el DNA durante la proliferación celular y la meiosis y cómo estos procesos esenciales se coordinan entre sí: replicación, transcripción, recombinación, cómo están regulados y cómo modifican o son afectados por factores genéticos, epigenéticos y estructurales como la topología del DNA y la organización de la cromatina.

La topología del DNA influye de manera importante en procesos celulares básicos como replicación, transcripción, recombinación y la estabilidad genómica. A su vez, varios de estos procesos producen cambios topológicos del DNA que deben resolverse para su correcto desarrollo. Usando distintos abordajes, estudiamos los cambios topológicos que experimenta el DNA durante el proceso de replicación y cómo la célula hace frente a este estrés torsional. El papel principal de la topoisomerasa Topo IV es resolver los pre-encadenamientos de moléculas de DNA en replicación y de encadenados en moléculas ya replicadas, explicando que en su ausencia la replicación puede continuar, mientras que los dúplex hermanos ya replicados permanecen encadenados. Algunas barreras descritas que ocasionan la parada de las horquillas replicativas

son ocasionadas por barreras topológicas, que pueden detectarse por el patrón de las señales observadas en electroforesis 2D.

Mediante SPR y ChIP-Seq, demostramos que RNA polimerasa (RNAP) y topoisomerasa I (TopoI) interaccionan en *S. pneumoniae* de manera directa *in vitro* y muestran un alto nivel de colocalización *in vivo* en el genoma, sobre todo en promotores de genes altamente transcritos y en los que transcripción y replicación colisionan. Proponemos que la TopoI juega un papel en la formación y estabilidad del complejo RNAP-DNA y en la resolución del estrés torsional del DNA durante la transcripción.

La endonucleasa Spo11 cataliza las roturas de doble cadena (DSBs) en meiosis. Las kinasas ATM y ATR, críticas en la estabilidad genómica, son activadas por las DSBs en las regiones "hotspots" y fosforilan factores del complejo de Spo11 (e.g. Rec114) para retro-inhibir su actividad. Proteínas estructurales del complejo sinaptonémico, como Hop1, también son diana de ATM/ATR y su fosforilación es requerida para la selección del molde adecuado de reparación por recombinación y la activación de los "checkpoints" necesarios para la correcta reparación de las DSBs.

Publicaciones seleccionadas / Selected Publications

- Ferrández MJ, Hernández P, de la Campa AG. [2021] Genome-wide proximity between RNA polymerase and DNA topoisomerase I supports transcription in *Streptococcus pneumoniae*. *PLoS Genetics* 17 doi: 10.1371/journal.pgen.1009542.
- Schwartzman JB, Martínez V, Hernández P, Krimer DB, Fernández-Nestosa MJ. [2021] Changes in the topology of DNA replication intermediates: Important discrepancies between *in vitro* and *in vivo*. *BioEssays* 43 doi: 10.1002/bies.202000309.
- González-Arranz S, Gardner JM, Yu Z, Patel NJ, Heldrich J, Santos B, Carballo JA, Jaspersen SL, Hochwagen A, San-Segundo PA. [2020] SWR1-Independent Association of H2A.Z to the LINC Complex Promotes Meiotic Chromosome Motion. *Front Cell Dev Biol* 22;8:594092 doi: 10.3389/fcell.2020.594092.
- Alonso-Ramos P, Álvarez-Melo D, Strouhalova K, Pascual-Silva C, Garside GB, Arter M, Bermejo T, Grigaitis R, Wettstein R, San-Segundo PA, Matos J, Geymonat M, Carballo JA. [2020] The conserved Cdc14 phosphatase ensures effective resolution of meiotic recombination intermediates. *bioRxiv* doi: doi.org/10.1101/571083.
- Schwartzman JB, Hernández P, Krimer DB. [2020] Replication fork barriers and topological barriers: progression of DNA replication relies on DNA topology ahead of forks. *BioEssays* 42:1900204 doi: 10.1002/bies.201900204.
- Martínez V, Schaerer C, Hernández P, Krimer DB, Schwartzman JB, Fernández-Nestosa MJ. [2020] Distribution of torsional stress between the un-replicated and replicated regions in partially replicated molecules. *J. Biomol Struct and Dynamics* 39:2266-2277 doi: 10.1080/07391102.2020.1751294.
- Herruzo E, Santos B, Freire R, Carballo JA, San-Segundo PA. [2019] Characterization of Pch2 localization determinants reveals a nucleolar-independent role in the meiotic recombination checkpoint. *Chromosoma* 128(3):297-316 doi: 10.1007/s00412-019-00696-7.
- Schwartzman JB, Hernández P, Krimer DB, Dorier J, Stasiak A. [2019] Closing the DNA replication cycle: from simple circular molecules to supercoiled and knotted DNA catenanes. *Nucleic Acids Res*. 47: 7182-7198 doi: 10.1093/nar/gkz586.

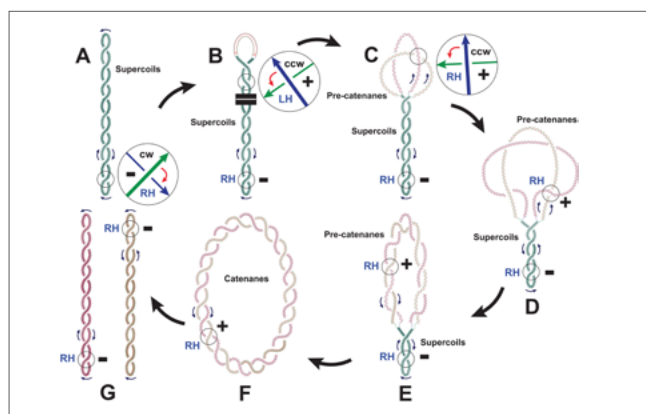


Figure 1

Cartoons illustrating the changes in topological sign and chirality that take place during the replication cycle. The parental chains are represented in blue and green, while newly synthesized chains are depicted in red.

- Fernández-Calleja V, Fernández-Nestosa MJ, Hernández P, Schwartzman JB, Krimer DB. [2019] CRISPR/Cas9-mediated deletion of the Wiskott-Aldrich syndrome locus causes actin cytoskeleton disorganization in murine erythroleukemia cells. *PeerJ* 7: e6284 doi: 10.7717/peerj.6284.

Molecular biology of the chromosomes

We are interested in the interrelationship between biological processes in which DNA is involved during cell proliferation and meiosis and how these essential processes coordinate with each other: replication, transcription, recombination, how they are regulated and how they modify or are affected by genetic, epigenetic and structural factors such as DNA topology and chromatin organization.

DNA topology plays an important influence on basic cellular processes such as replication, transcription, recombination, and genomic stability. In turn, several of these processes produce topological changes in DNA that must be resolved for their correct progress. Using different approaches, we study the topological changes that DNA undergoes during replication and how cells cope with this torsional stress. The main role of topoisomerase Topo IV in vivo is to resolve precatenanes in replicating DNA molecules and catenanes in already replicated molecules, explaining that replication goes on in the absence of Topo IV, but fully replicated sister duplexes remain heavily catenated. Some described barriers that stall replication forks are caused by topological barriers, which can be detected by the pattern of the signals observed in 2D electrophoresis.

Using SPR and ChIP-Seq, we demonstrate that RNA polymerase (RNAP) and topoisomerase I (TopoI) directly interact in vitro in *S. pneumoniae* and they show a high level of colocalization in vivo in the genome, especially in promoters of highly transcribed genes and in those genes where transcription and replication head-on collide. We propose that TopoI plays a role in the formation/stability of the RNAP-DNA complex and in the resolution of DNA torsional stress during transcription.

Endonuclease Spo11, a type II topoisomerase, catalyzes double strand breaks (DSBs) in meiosis at hotspot regions. ATM/ATR kinases, critical for genome stability, are activated by DSBs and phosphorylate the component of the Spo11 complex, Rec114. Phospho-Rec114 downregulates Spo11 preventing further DSB formation. ATM/ATR also phosphorylate Hop1, a structural component of the Synaptonemal Complex. Phosphorylation of Hop1 is required to ensure IH-recombination and checkpoint activity, key processes for accurate DSB repair in meiosis.

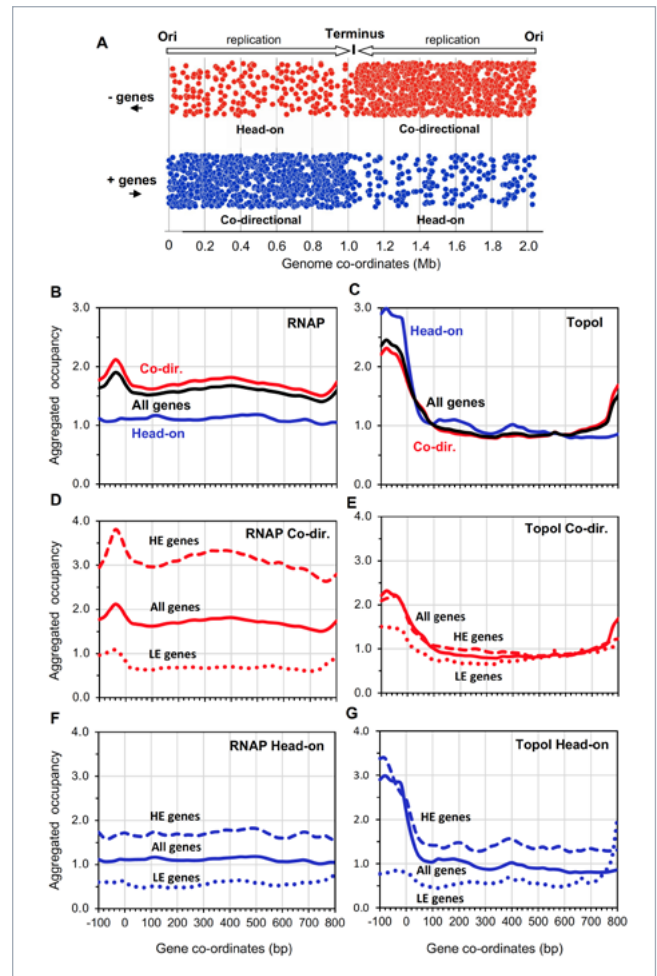


Figure 2

Distribution of RNAP and TopoI, as determined by ChIP-Seq, along coding genes considering transcription orientation and replication. HE: highly expressed genes, LE: lowly expressed genes. (A) Location of genes in the genome depending of its transcription orientation in relation with replication from the origin (Ori) to the terminus. (B-G) Aggregated occupancy in co-directional and head-on genes.

Financiación / Funding

- BFU2017-87095-R (MICINN)
- BIO2017-82951-R (MICINN)
- RTI2018-099055-B-I00 (MICINN)
- BFU2015-64361-P (MICINN)
- RYC-2013-13950 (MICINN)
- PEJ-2019-TL/SAL-14602 (CAM)
- PINV15-573 (CONACYT) (2017-2020)
- PINV18-122 (CONACYT) (2020-2021)



Angel Luis Corbí López

Profesor de Investigación
acorbi@cib.csic.es



PhD, 1985. Universidad Complutense de Madrid

Postdoctoral, 1985-1987. Dana Farber Cancer Institute, Harvard Medical School, Boston, USA

Postdoctoral, 1987-1989. Center for Blood Research Harvard Medical School, Boston, USA

Postdoctoral, 1989-1990. Servicio de Inmunología Hospital de la Princesa Madrid, España

Adjunto, 1991-1994. Unidad de Biología Molecular, Hospital de la Princesa Madrid, España

Científico Titular, 1994. IPBLN

Investigador Científico, 2001. CIB-CSIC

Profesor de Investigación, 2003. CIB-CSIC

María Colmenares Brunet

Científica Titular CSIC
maria.colmenares@cib.csic.es



<https://www.cib.csic.es/research/cellular-and-molecular-biology/myeloid-cell-biology>

Miguel Ángel Vega Palacios

Investigador Científico CSIC
mavega@cib.csic.es



PhD, 1987. Universidad Complutense de Madrid

Postdoctoral, 1987-1989. Dana Farber Cancer Institute, Harvard Medical School, Boston, USA

Postdoctoral, 1990-1991. Centro de Biología Molecular UAM-CSIC, Madrid, España

Adjunto, 1992-1994. Unidad de Biología Molecular, Hospital de la Princesa, Madrid, España

Científico Titular, 1994. IPBLN

Científico Titular, 1998-2002. Hospital Ramón y Cajal (Madrid)

Científico Titular, 2002. CIB-CSIC

Investigador Científico, 2008. CIB-CSIC

Otros miembros / Other members

Concepción Nieto Mazarrón

Ángeles Domínguez Soto

Ignacio Rayo Hernández

Arturo González de la Aleja

Miriam Simón Fuentes

Bárbara Alonso Arenilla

Cristina Herrero Pérez

Biología de las Células Mieloides

Los macrófagos son células presentadoras de antígeno “profesionales” cuya actividad es fundamental para la iniciación y resolución de respuestas inflamatorias e inmunitarias. Además contribuyen a la eliminación de agentes infecciosos y al mantenimiento de la integridad y homeostasis tisular. Nuestro grupo centra su investigación en el esclarecimiento de los mecanismos moleculares que subyacen a todas estas funciones efectoras de los macrófagos.

Las líneas de investigación actuales del grupo pretenden contribuir a la determinación de la base molecular de la participación de los macrófagos en la resolución de procesos inflamatorios y el mantenimiento de la homeostasis celular. Para ello, nuestro grupo 1) analiza la expresión tejido-específica, la especificidad de ligandos y la capacidad señalizadora de receptores de patógenos de relevancia clínica; y 2) disecciona los mecanismos transcripcionales que gobiernan los procesos de diferenciación y activación/polarización de macrófagos, con objeto de diseñar herramientas diagnósticas que permitan definir el potencial pro- y anti-inflamatorio de las células mieloides tisulares en condiciones homeostáticas y patológicas.

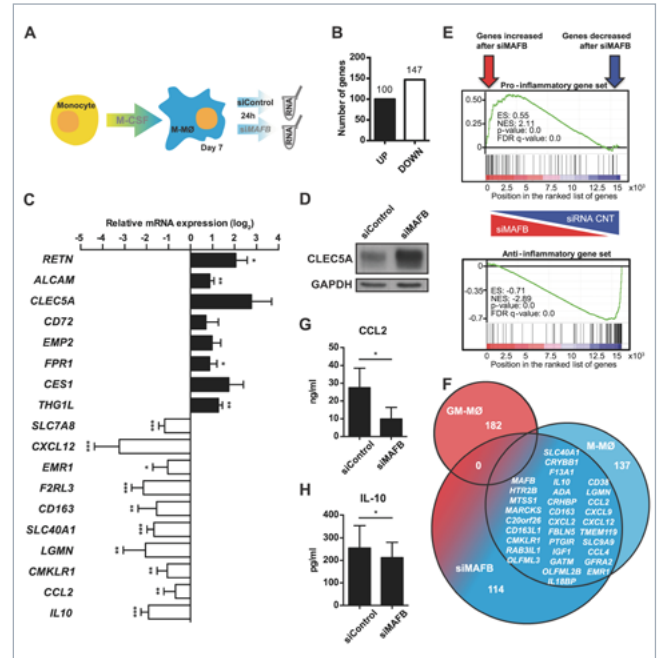
Publicaciones seleccionadas / Selected Publications

- Vega MA, Simón-Fuentes M, González de la Aleja A, Nieto C, Colmenares M, Herrero C, Domínguez-Soto Á, Corbí AL. [2020] MAFB and MAF Transcription Factors as Macrophage Checkpoints for COVID-19 Severity. *Front Immunol.* 11:603507. doi: 10.3389/fimmu.2020.603507.
- Soler Palacios B, Nieto C, Fajardo P, González de la Aleja A, Andrés N, Domínguez-Soto Á, Lucas P, Cuenda A, Rodríguez-Frade JM, Martínez-A C, Villares R, Corbí AL, Mella-do M. [2020] Growth Hormone Reprograms Macrophages toward an Anti-Inflammatory and Reparative Profile in an MAFB-Dependent Manner. *J. Immunol.* 205(3):776-788. doi: 10.4049/jimmunol.1901330
- Samaniego R, Domínguez-Soto Á, Ratnam M, Matsuyama T, Sánchez-Mateos P, Corbí AL, Puig-Kröger A. [2020] Folate Receptor β (FR β) Expression in Tissue-Resident and Tumor-Associated Macrophages Associates with and Depends on the Expression of PU.1. *Cells.* 9(6):1445. doi: 10.3390/cells9061445.
- Nieto C, Rayo I, de Las Casas-Engel M, Izquierdo E, Alonso B, Béchade C, Maroteaux L, Vega MA, Corbí AL. [2020] Serotonin (5-HT) Shapes the Macrophage Gene Profile through the 5-HT_{2B}-Dependent Activation of the Aryl Hydrocarbon Receptor. *J Immunol.* 204(10):2808-2817. doi: 10.4049/jimmunol.1901531
- Rodríguez RM, Suarez-Alvarez B, Lavín JL, Ascensión AM, Gonzalez M, Lozano JJ, Rane-ros AB, Bulnes PD, Vidal-Castilleira JR, Huidobro C, Martin-Martin C, Sanz AB, Ruiz-Ortega M, Puig-Kröger A, Corbí AL, Araúzo-Bravo MJ, Aransay AM, Lopez-Larrea C. [2019] Signal Integration and Transcriptional Regulation of the Inflammatory Response Mediated by the GM-/M-CSF Signaling Axis in Human Monocytes. *Cell Rep.* 29(4):860-872.e5. doi: 10.1016/j.celrep.2019.09.035
- García-Culebras A, Durán-Laforet V, Peña-Martínez C, Moraga A, Ballesteros I, Cuartero MI, de la Parra J, Palma-Tortosa S, Hidalgo A, Corbí AL, Moro MA, Lizasoain I. [2019] Role of TLR4 (Toll-Like Receptor 4) in N1/N2 Neutrophil Programming After Stroke. *Stroke.* 50(10):2922-2932. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.025085.
- Bravo García-Morato M, Calvo Apalategi A, Bravo-Gallego LY, Blázquez Moreno A, Simón-Fuentes M, Garmendia JV, Méndez Echevarría A, Del Rosal Rabes T, Domínguez-Soto Á, López-Granados E, Reyburn HT, Rodríguez Pena R. [2019] Impaired control of multiple viral infections in a family with complete IRF9 deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 144(1):309-312.e10. doi: 10.1016/j.jaci.2019.02.019
- Aristorena M, Gallardo-Vara E, Vicen M, de Las Casas-Engel M, Ojeda-Fernandez L, Nieto C, Blanco FJ, Valbuena-Diez AC, Botella LM, Nachtigal P, Corbí AL, Colmenares M, Bernabeu C. [2019] MMP-12, Secreted by Pro-Inflammatory Macrophages, Targets Endoglin in Human Macrophages and Endothelial Cells. *Int J Mol Sci.* 20(12):3107. doi: 10.3390/ijms20123107

Figure 1

MAFB controls the anti-inflammatory transcriptional signature of M-MØ.

(A) Experimental design. (B) Microarray results on siMAFB M-MØ. (C) Validation of microarray results. (D) CLEC5A expression in M-MØ. (E) GSEA analysis of siMAFB-M-MØ versus siControl-M-MØ, using pro-inflammatory and anti-inflammatory gene sets. (F) Anti-inflammatory genes with significantly lower expression in siMAFB M-MØ. (G, H) CCL2 and IL-10 production from M-MØ.



Myeloid Cell Biology

Macrophages are professional antigen presenting cells whose activity is essential for the initiation and resolution of inflammatory and immune responses. They also contribute to the elimination of infectious agents and the maintenance of tissue integrity and homeostasis. Our group focuses its activities on the determination of the molecular mechanisms underlying these effector functions of macrophages.

Our current research lines aim at determining the molecular basis that underlie the ability of macrophages to contribute to the resolution of inflammatory processes and to the maintenance of tissue homeostasis in the steady state. To address these issues, our group 1) analyzes the regulated expression, ligand specificity and signaling capability of pathogen receptors, that capture clinically relevant pathogens; and 2) dissects the transcriptional mechanisms that govern macrophage differentiation and activation/polarization processes, with the aim of designing diagnostic genomic tools that will allow the definition of the inflammatory state of tissue myeloid cells under homeostatic and pathological conditions.

Financiación / Funding

- 22/C/2016, Fundación TV3/ La Marató (2017-2019)
- SAF2017-83785-R, MINECO (2018-2020)
- RD16/0012/0007, RIER, ISCIII (2017-2021)
- CSIC - 202020E228, (2020-2021)
- BBVA, EQUIPOS DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA SARS-CoV-2 y COVID-19 (2020-2022)



Biomedicina Molecular

Molecular Biomedicine

38 Flora de Pablo Dávila

Enrique J. De la Rosa Cano

Laboratorio 3D: Desarrollo, Diferenciación y Degeneración
3D Lab: Development, Differentiation & Degeneration

40 José Alberto García Sanz

Genética del Cáncer y de las Células Madre del Cáncer
Cancer Genetics and Cancer Stem Cells

42 María Ángeles Martín Requero

Bases celulares y moleculares de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias
Cellular and molecular basis of Alzheimer's disease and other dementias

44 Joaquin Teixido Calvo

Migración Celular en procesos fisiológicos y patologías
Cell Migration in Physiology and Disease

46 José Ignacio Casal Álvarez

Mecanismos de metástasis tumoral
Mechanisms of cancer metastasis

48 Faustino Mollinedo García

Laboratorio de Muerte Celular y Terapia del Cáncer
Laboratory of Cell Death and Cancer Therapy

50 Alicia García Arroyo

Metaloproteinasas de Matriz en Angiogénesis e Inflamación
Matrix metalloproteinases in Angiogenesis and Inflammation

52 Santiago Rodríguez de Córdoba

Patología Molecular / Genética del Complemento
Molecular Pathology / Complement Genetics

54 Luisa María Botella

Investigación traslacional en enfermedades raras con implicación vascular: del laboratorio a los pacientes
Translational research in rare diseases with vascular involvement: from the lab to the patients

56 María de los Angeles García Pardo

Mecanismos patológicos en neoplasias hematológicas humanas
Pathological mechanisms in human hematological neoplasias

58 José María Rojo Hernández

Activación de Linfocitos T
T Lymphocyte Activation

60 Carmelo Bernabeu Quirante

Biología celular y molecular del endotelio vascular
Cellular and molecular biology of the vascular endothelium

62 María Montoya González

Inmunología Viral: Terapias y Vacunas
Viral Immunology: Therapies and Vaccines

64 Aurora Gómez-Durán

Mitofenómica
MitoPhenomics

66 Javier Redondo Muñoz

Biomecánica nuclear y epigenética durante la migración celular
Biomechanics of the nucleus and epigenetics during cell migration

Overview

El **Departamento de Biomedicina Molecular** se enfoca en comprender las bases celulares y moleculares de las enfermedades humanas para avanzar en la implementación de métodos de diagnóstico y terapias innovadores. Hay grupos que investigan activamente nuevos mecanismos de quimio-resistencia y metástasis, dianas para terapias con anticuerpos o inhibidores, así como la contribución de orgánulos celulares en diversos tumores hematológicos y sólidos. También se están desarrollando estrategias para modular la respuesta inmunitaria e inflamatoria para combatir enfermedades e implementar vacunas para infecciones virales. Caracterizar la base genética y los mecanismos subyacentes a las enfermedades neurodegenerativas, mitocondriales y otras enfermedades raras también constituye una oportunidad para nuevos tratamientos, como el reposicionamiento de fármacos. Los sistemas modelo utilizados incluyen modelos celulares y animales de enfermedad, y también células y tejidos de pacientes. Nuestros métodos abarcan genómica, epigenómica y proteómica, edición de genes, citometría de flujo de alta dimensión, microscopía avanzada y análisis de imágenes, enfoques y simulaciones computacionales, así como configuraciones celulares *in vitro* pioneras, como plataformas de microfluídica y nano-dispositivos intracelulares.

*The **Department of Molecular Biomedicine** focuses on understanding the cellular and molecular bases of human diseases to advance the implementation of innovative diagnostic methods and therapies. There are groups actively investigating new mechanisms of chemo-resistance and metastasis, targets for antibody therapies or inhibitors, as well as the contribution of cellular organelles in various hematological and solid tumors. Approaches are also being developed to modulate the immune and inflammatory response to fight disease and implement vaccines for viral infections. Characterizing the genetic basis and mechanisms underlying neurodegenerative, mitochondrial and other rare diseases also constitutes an opportunity for new treatments such as drug repurposing. Model systems used include cell and animal models of disease, and also cells and tissues from patients. Our methods span genomics, epigenomics and proteomics, gene editing, high-dimensional flow cytometry, advanced microscopy and image analysis, computational approaches and simulations, as well as pioneering in vitro cell configurations, such as microfluidic platforms and intracellular nanodevices.*

Alicia G. Arroyo

Head of the Department

Flora de Pablo Dávila

Profesora de investigación
fdepablo@cib.csic.es



M.D., 1975, PhD, 1979. Universidad de Salamanca
MIR Endocrinología y Nutrición. Salamanca
Postdoctoral Visiting Fellow (1980-82) & Visiting Scientist (1984-91).
National Institutes of Health, Bethesda, U.S.A.
Visiting Scientist, 1996. CalTech, U.S.A.
Directora General del Instituto de Salud Carlos III, 2007
Investigadora Científica, 1991
Profesora de Investigación, 2003. CIB-CSIC
Jubilación, 2020

Teresa Suárez González

Científica Titular
teresa@cib.csic.es

Catalina Hernández Sánchez

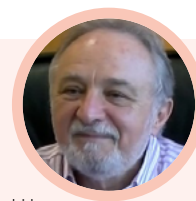
Científica Titular
chernandez@cib.csic.es

Consuelo González Manchón

Científica Titular
cgmanchon@cib.csic.es

Enrique J. de la Rosa Cano

Investigador Científico
ejdelarosa@cib.csic.es



PhD en Ciencias Biológicas, 1984. Universidad Autónoma de Madrid
y CBM-CSIC
Postdoctoral, 1986-1989. Instituto Max-Planck de Biología del Desarrollo
(Tübingen, Alemania)
Postdoctoral, 1989-1992. Instituto Cajal, CSIC
Visiting Scientist, 1993. NIH, Bethesda, USA,
Visiting Scientist, 2003. Johns Hopkins University, Baltimore, USA,
Visiting Scientist, 2013. McGill University, Montreal, Canadá
Científico Titular, 1993
Investigador Científico, 2002. CIB-CSIC

Otros miembros / Other members

Patricia Vázquez
Mariano Redondo
María Platón Corchado
Noemí L. Álvarez Lindo
Cayetana Murillo Gómez
María Donina Hernández Fuentes
Alonso Sánchez Cruz

Mateo Pazo González
Pilar Martínez Olondo
Ana Fernández Escribano
Eva Martínez San Martín
Cristina Ruiz
Javier Ruiz Navarro
Marta Santa María Tobías



<https://www.cib.csic.es/research/molecular-biomedicine/3d-lab-development-differentiation-degeneration>

Laboratorio 3D: Desarrollo, Diferenciación y Degeneración

Nuestro objetivo es caracterizar los mecanismos de regulación de procesos celulares básicos como proliferación, diferenciación y muerte celular en condiciones fisiopatológicas y aplicar la experiencia y conocimientos adquiridos para resolver desafíos médicos o tecnológicos. Por otra parte, en colaboración con físicos y químicos, desarrollamos microdispositivos nanoestructurados que introducimos dentro de células vivas para analizar e interferir con su función.

Hemos avanzado en la caracterización de las alteraciones moleculares, bioquímicas y celulares asociadas a la Retinosis Pigmentaria. Hemos demostrado que se produce una disminución de los niveles y señalización del receptor de insulina durante la neurodegeneración de la retina y que su estimulación mediante terapia génica con proinsulina retrasa la muerte de los fotorreceptores, mantiene sus conexiones sinápticas y preserva la función visual en modelos murinos de la enfermedad (Figura 1). Además, hemos estudiado el papel de la inmunidad innata en el avance de la Retinosis Pigmentaria en dos modelos murinos de la enfermedad que portan mutaciones en diferentes genes y presentan un patrón de herencia distinto. En particular, hemos visto que la eliminación de los receptores TLR2 y TLR4 tiene efectos antagónicos. Mientras que la ausencia de TLR2 entorpece la pérdida de visión y preserva la estructura de la retina, la eliminación de TLR4 acelera el progreso de la enfermedad. También, hemos avanzado en el desarrollo de terapias neuroprotectoras con el *Pigment epithelium-derived factor* en estudios *ex vivo*.

Además, hemos demostrado que la endonucleasa RAG-2 es necesaria para el desarrollo de la retina y su ausencia produce muerte celular de

las neuronas ganglionares y alteraciones del crecimiento y navegación de los axones.

Por otra parte, en nuestra colaboración multidisciplinar con físicos y químicos, hemos desarrollado microdispositivos intracelulares de silicio capaces de detectar la presión o el pH en células vivas. La combinación de materiales magnéticos, como el Ni (Figura 2), o piezoeléctricos nos permite diseñar chips con nuevas propiedades, capaces de desplazar células vivas o interferir con sus funciones. También empleamos microdispositivos con fármacos que se liberan dentro de las células para explorar nuevos horizontes terapéuticos.

Publicaciones seleccionadas / Selected Publications

- Sánchez-Cruz A, Hernández-Pinto A, Lillo C, Isiegas C, Marchena M, Lizasoain I, Bosch F, de la Villa P, Hernández-Sánchez C, de la Rosa EJ. [2020] Insulin receptor activation by proinsulin preserves synapses and vision in retinitis pigmentosa. *bioRxiv* 2020.05.13.092833 doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.13.092833>.
- Garrido A, Cruces J, Ceprián N, Hernández-Sánchez C, de Pablo F, de la Fuente M. [2020] Social Environment Ameliorates Behavioural and Immune Impairments in Tyrosine Hydroxylase Haploinsufficient Female Mice. *J Neuroimmune Pharmacol*. doi: 10.1007/s11481-020-09947-2.
- Hernández-Pinto A, Polato F, Subramanian P, Rocha-Muñoz A, Vitale S, de la Rosa EJ, Becerra SP. [2019] PEDF peptides promote photoreceptor survival in rd10 retina models. *Exp Eye Res*. 184:24-29. doi: 10.1016/j.exer.2019.04.008.
- Álvarez-Lindo N, Baleriola J, de Los Ríos V, Suárez T, de la Rosa EJ. [2019] RAG-2 deficiency results in fewer phosphorylated histone H2AX foci, but increased retinal ganglion cell death and altered axonal growth. *Sci. Rep.* 9(1):18486. doi: 10.1038/s41598-019-54873-w.
- Bravo-Ferrer I, Cuartero MI, Medina V, Ahedo-Quero D, Peña-Martínez C, Pérez-Ruiz A, Fernández-Valle ME, Hernández-Sánchez C, Fernández-Salguero PM, Lizasoain I, Moro MA. [2019] Lack of the aryl hydrocarbon receptor accelerates aging in mice. *FASEB J*. DOI: 10.1096/fj.201901333R.
- Sánchez-Cruz A, Martínez A, de la Rosa EJ, Hernández-Sánchez C. [2019] GSK-3 Inhibitors: From the Brain to the Retina and Back Again. *Adv Exp Med Biol*. 1185, 437-441. DOI: 10.1007/978-3-030-27378-1_72.

Financiación / Funding

- SAF 2016-75681-R (MINECO) 2017-2019
- TEC2017-85059-C3-3-R (MINECO) 2018-2021
- PID2019-109506RB-I00 2020-2022
- CRSII5_189967 / 1 (Swiss National Science Foundation) 2020-2024
- Contratos I+D con Arrays4cells (2019-2021)

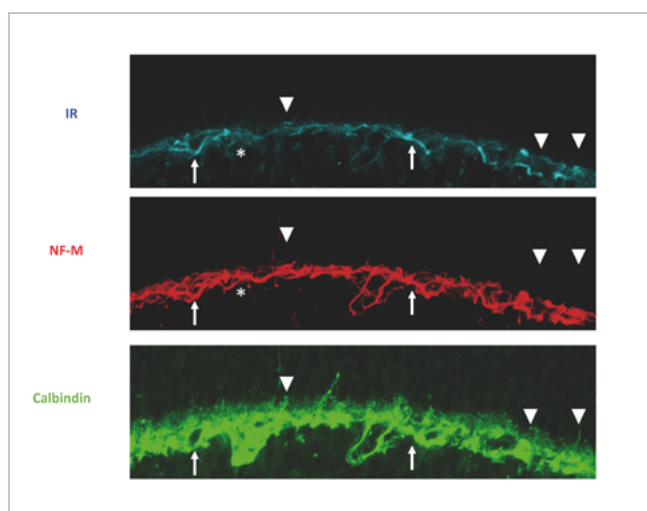


Figure 1

Insulin receptor expression in the wild type mouse retina. The insulin receptor (cyan, IR) is preferentially located in the axons (marked in red for Neurofilament-M, NF) of horizontal cells (marked in green for calbindin). The arrows indicate the axons, the arrowheads the dendrites and the asterisks the bodies of the horizontal cells of the retina.

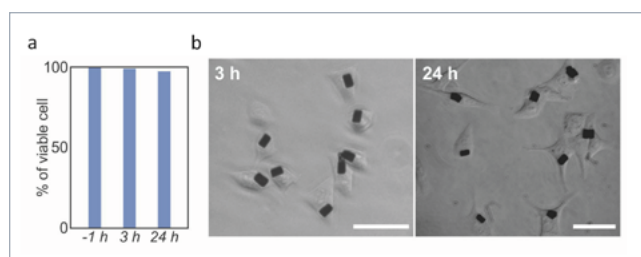


Figure 2

Cell viability (a) and optical images (b) of HeLa cells with internalized Ni barcode 3 h and 24 h after magnetic separation.

3D Lab: Development, Differentiation & Degeneration

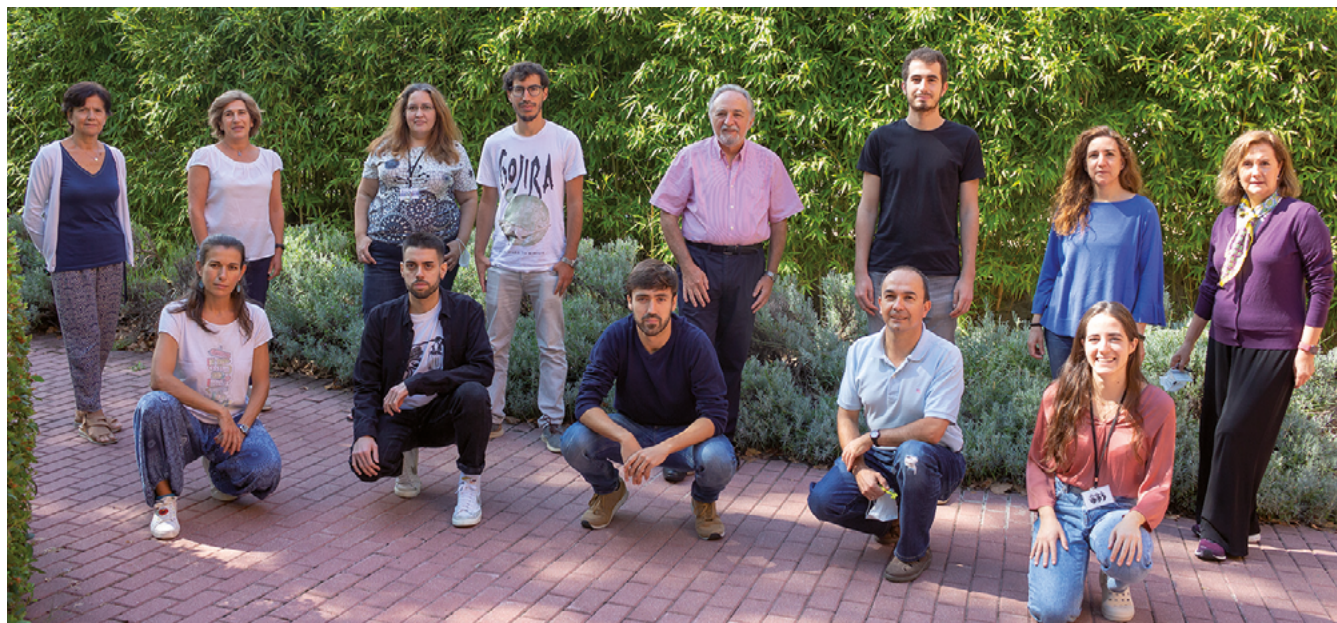
Our objective is to characterize the regulatory mechanisms of basic cellular processes like proliferation, differentiation and cell death under physiopathological conditions, and apply the experience and knowledge acquired to solve medical or technological challenges. On the other hand, in close collaboration with physicists and chemists, we develop intracellular nanostructured microdevices to analyze and interfere with cellular processes.

We made progress in the characterization of the molecular, biochemical and cellular alterations associated with Retinitis Pigmentosa. We have shown that there is a decrease in insulin receptor levels and signaling during retinal neurodegeneration and that insulin receptor signaling enhancement by proinsulin gene therapy delays the death of photoreceptors, maintains their synaptic connections and preserves visual function in murine models of the disease (Figure 1). Furthermore, we have studied the role of innate immunity in the progression of Retinitis Pigmentosa in two murine models that carry mutations in different genes and present a different inheritance

pattern. In particular, we have seen that deletions of the TLR2 and TLR4 receptors have antagonistic effects. While the absence of TLR2 slows the loss of vision and preserves the structure of the retina, the removal of TLR4 accelerates the progress of the disease. Also, we have improved the development of neuroprotective therapies with the Pigment epithelium-derived factor in ex vivo studies.

Moreover, we have shown that RAG-2 endonuclease is necessary for the development of the retina and its absence causes ganglion neurons cell death and alterations in axon growth and navigation.

On the other hand, in our multidisciplinary collaboration with physicists and chemists, we have developed intracellular silicon microdevices capable of detecting pressure or pH in living cells. The combination of magnetic materials, such as Ni (Figure 2), or piezoelectrics allows us to design chips with new properties, capable of moving living cells or interfering with their functions. We also use intracellular microdevices that carry drugs that are released inside cells to explore new therapeutic horizons.



José A. García-Sanz

Científico Titular

jasanz@cib.csic.es



PhD, 1987. Universidad de Barcelona

Postdoctoral, 1987-1989. Swiss Institute for Experimental Cancer Research, Lausanne, Suiza

Postdoctoral, 1989-1991. University of Miami, School of Medicine, Miami, USA

Scientific Member, 1991-1996. Basel Institute for Immunology, Basel, Suiza

Investigador Contratado, 1997-2003. Centro Nacional de Biotecnología-CSIC, Madrid

Investigador Ramón y Cajal, 2003-2008. Centro de Investigaciones Biológicas-CSIC, Madrid

Científico Titular, 2008. Centro de Investigaciones Biológicas-CSIC, Madrid

Otros miembros / Other members

Silvia Santamaría García-Minguillán

Marisa Delgado Álvarez


<https://www.cib.csic.es/research/molecular-biomedicine/cancer-genetics-and-cancer-stem-cells>

Genética del Cáncer y de las Células Madre del Cáncer

El grupo está interesado en la biología de las células madre adultas, analizando la relación entre estas, que son las responsables del mantenimiento de la homeostasis celular, con las células madre del cáncer, o células capaces de desarrollar un tumor. Además, estamos analizando posibilidades inmuno-terapéuticas de anticuerpos monoclonales y células CAR-T frente a distintos tumores.

ANTICUERPOS TERAPÉUTICOS ANTI-hCCR9 (en colaboración con L. Kremer, CNB-CSIC y SunRock Biopharma)

Hemos generado y caracterizado dos anticuerpos monoclonales (mAb) que identifican el receptor de quimiocinas humano CCR9. Estos anticuerpos han sido protegidos por el CSIC y han sido licenciados a SunRock Biopharma. Estamos analizando la solidez de estos anticuerpos como agentes terapéuticos frente a tumores humanos. Para ello utilizamos líneas de leucemia linfocítica aguda T(T-ALL), así como leucemias primarias y otros tumores humanos CCR9+ en xenotransplantes en modelos de ratón, para determinar los efectos del tratamiento con anticuerpo 92R mAb i) inhibiendo la proliferación de las células tumorales, o el crecimiento tumoral en tumores sólidos; ii) el incremento de supervivencia en los animales con los xenotransplantes; iii) su sinérgismo con agentes quimioterapéuticos tales como la vincristina; iv) su efecto en la inhibición de la formación de metástasis; v) su capacidad de reducir el número de células tumorales en las metástasis; y vi) analizando los mecanismos de acción del mAb. Para el tratamiento de pacientes, y con el objetivo de disminuir la reactividad frente a las inmunoglobulinas de ratón, los anticuerpos deben humanizarse mediante ingeniería genética. Nuestros resultados muestran que una versión humanizada de 92R mAb, denominada SRB1, tiene propiedades similares y funcionalmente posee las mismas características que el anticuerpo monoclonal parental 92R.

Figure 1

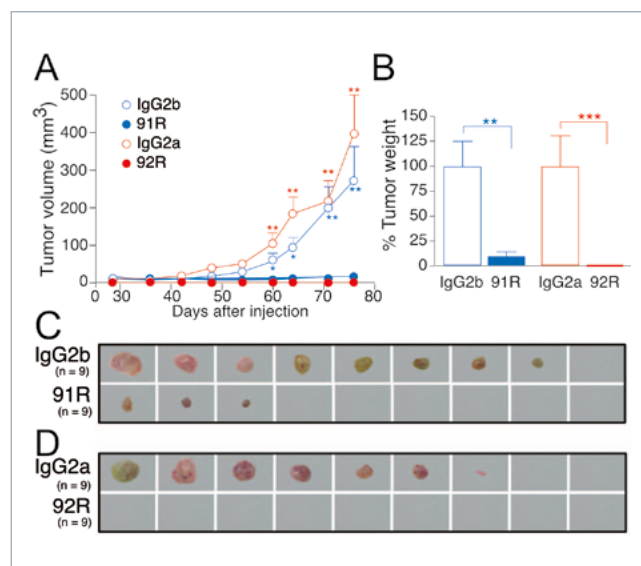
The anti-CCR9 mAbs 91R and 92R inhibit the growth of subcutaneous xenotransplants of the human leukemia MOLT4. (A) Growth kinetics of the xenotransplants, (B) inhibition of tumor growth determined by tumor weight. (C y D) images of the subcutaneous tumors from animals treated with 91R, 92R, or with isotype-control mAbs (IgG2b and IgG2a)

Los datos obtenidos hasta ahora muestran un fuerte potencial inmuno-terapéutico del anticuerpo SRB1 para el tratamiento de tumores humanos CCR9+ en ensayos preclínicos, tanto en leucemias como en tumores sólidos.

Actualmente estamos tratando de generar receptores T quiméricos de activación cuyo fragmento de reconocimiento tumoral se basa en la región Fab de SRB1, para generar células CAR-T que permitan el tratamiento de tumores humanos CCR9+.

Publicaciones seleccionadas / Selected Publications

- Sanchez N, Fierravanti L, Nunez J, Vignoletti F, Gonzalez-Zamora M, Santamaría S, Suarez-Sancho S, Fernandez-Santos ME, Figuero E, Herrera D, et al. [2020] Periodontal regeneration using a xenogeneic bone substitute seeded with autologous periodontal ligament-derived mesenchymal stem cells: A 12-month quasi-randomized controlled pilot clinical trial. *J Clin Periodontol* 47, 1391-1402. doi: 10.1111/jcpe.13368
- Bernascone I, Gonzalez Martinez T, Barea MD, Carabaña García C, Bosch-Fortea M, Santamaría S, Tarnick J, García-Sanz JA, and Martin-Belmonte F. [2019] Sfrp3 modulates stromal-epithelial crosstalk during mammary gland development by regulating Wnt levels. *Nature Commun* 10, 2481. doi: 10.1038/s41467-019-10509-1
- Aguado T, Romero-Revilla JA, Granados R, Campuzano S, Torrente-Rodríguez RM, Cuesta AM, Albiñana V, Botella LM, Santamaría S, García-Sanz JA, et al. [2019] 11PS04 is a new chemical entity identified by microRNA-based biosensing with promising therapeutic potential against cancer stem cells. *Scientific Reports* 9, 11916. doi: 10.1038/s41598-019-48359-y



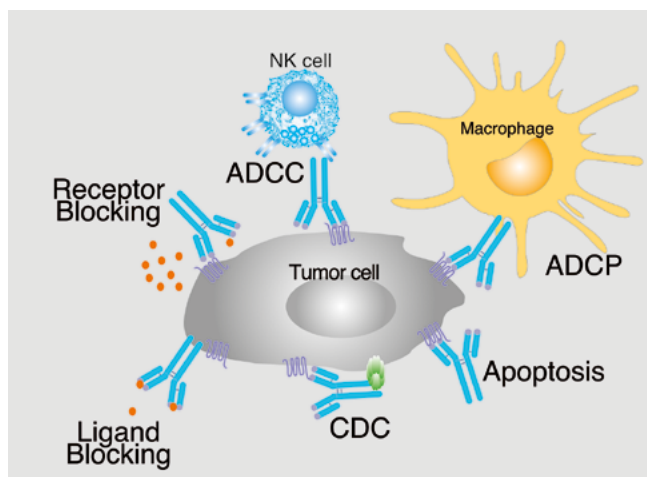


Figure 2

Possible mechanisms of action of antibodies to inhibit tumor growth. The effector functions used by mAb include ADCC mediated by NK cells; trigger antibody-dependent cell-phagocytosis (ADCP); the antibody can fix complement and induce complement-dependent cytotoxicity (CDC). Conversely, antibodies can interfere with important signal pathways, block the ligand, the receptor, or trigger apoptosis

Patentes / Patents

- Leonor Kremer, Jose A García-Sanz, SunRock BioPharma. Cytokine Storm Therapy. November 20, 2020. EP20383016.1

Cancer Genetics and Cancer Stem Cells

The group's goal is to analyze the relationship between adult stem cells, responsible for tissue maintenance and homeostasis, with cancer stem cells, the cells within a tumor able to generate metastasis and regenerate a tumor in xenografts. Furthermore, we analyze immunotherapeutic possibilities using monoclonal antibodies and CAR-T cells against different tumors

ANTI-HCCR9 THERAPEUTIC ANTIBODIES (In collaboration with L. Kremer, CNB-CSIC and SunRoc Biopharma SL)

We have generated and characterized two monoclonal antibodies (mAb) that identify the human CCR9 chemokine receptor. These mAbs have been protected by the CSIC and have been licensed to SunRock Biopharma. We are analyzing their robustness as immunotherapeutic tools against human cancer. For this purpose, we use T-ALL leukemia cell lines, primary leukemias and other human CCR9+ tumors in xenograft mouse models to determine the effects of 92R mAb treatment i)

inhibiting tumor cell proliferation, or tumor growth in solid tumors; ii) increasing the survival of the animals bearing the xenotransplants; iii) synergism with chemotherapeutic drugs such as vincristine; iv) inhibition of metastasis formation; v) reducing tumor cell numbers in metastases; and vi) analyzing the mechanism of action of the mAb. For the treatment of patients, in order to decrease reactivity against the mouse immunoglobulins, the mAbs have to be humanized, and we could show that the humanized version of one of these mAbs (SRB1) displays similar properties and functional characteristics as the parental mAb (92R).

The data obtained so far indicate the strong immunotherapeutic potential of SRB1 for the treatment of human CCR9+ tumors in preclinical assays, both in leukemia and solid tumors.

Currently we are trying to generate chimeric activating receptors based on the Fab of SRB1, to generate CAR-T cells for the treatment of CCR9+ tumors.

Financiación / Funding

- PID2019-105404RB-I00 (Ministerio de Ciencia e Innovación)



María Ángeles Martín Requero

Investigadora científica
amrequero@cib.csic.es



PhD, 1978. Universidad Complutense de Madrid

Postdoctoral, 1979-1982. University of Pennsylvania, Philadelphia, USA

Profesora Titular, 1982-1983. Universidad de Extremadura

Científica Titular, 1985. CIB-CSIC

Visiting Scientist, 1996-1998. University of California (UCLA), Los Angeles, USA

Investigadora Científica, 2008. CIB-CSIC

Matilde Sánchez Ayuso

Investigadora científica Ad honorem
msayuso@cib.csic.es

Otros miembros / Other members

Gracia Porras Franco

Silvana Ruiz Medina

Ana Fernández Martín

Pablo Azón Espinar

Alberto Rodríguez Fernández

Carlos Jiménez García

Alicia Cabrera Martín

Jesús Alejandro Bueso de Barrio



<https://www.cib.csic.es/research/molecular-biomedicine/cellular-and-molecular-basis-alzheimers-disease-and-other-dementias>

Bases celulares y moleculares de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias

El interés de nuestro laboratorio es el estudio de los mecanismos que causan la muerte neuronal en enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer, la demencia frontotemporal y la esclerosis lateral amiotrófica. Estudiamos fundamentalmente alteraciones en el control del ciclo celular, apoptosis, función mitocondrial, estrés oxidativo y proteostasis en modelos celulares de neurodegeneración que incluyen células extraneurales de pacientes.

Bases celulares y moleculares de la enfermedad de Alzheimer.

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la forma más común de demencia, sin que hasta el momento se disponga de terapias efectivas para paliar o retrasar su aparición. Estamos trabajando en un proyecto que tiene como objetivo el diseño, síntesis y evaluación pre-clínica de nuevos agonistas del receptor de Cannabinoides de tipo 2 (CB2), con propiedades colinérgicas e inhibitorias del enzima β -secretasa (BACE-1). Se analizan los efectos de estos compuestos multidiana en linfoblastos de pacientes, en modelos neuronales de la enfermedad y ratones transgénicos.

TDP-43 Proteinopatías: Degeneración Lobar Frontotemporal y Esclerosis Lateral Amiotrófica.

La degeneración del lóbulo frontotemporal (DLFT-TDP) designa a un grupo heterogéneo de procesos neurodegenerativos que comportan deterioro cognitivo asociado a sintomatología motora o de lenguaje y trastornos de personalidad. La mayor parte de los casos con historia familiar de DLFT-TDP se asocia con haploinsuficiencia de progranulina. Por otra parte, la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad mortal, que afecta a las neuronas motoras de la médula espinal y la corteza cerebral que facilitan la comunicación entre el SN y la musculatura. A pesar de las diferencias clínicas, estas enfermedades presentan características neuropatológicas similares, destacando la presencia de agregados de la proteína TDP-43 en el citoplasma de las neuronas afectadas. Estamos utilizando líneas linfoblásticas de pacientes de DLFT-TDP y de casos esporádicos y familiares de ELA, así como células de neuroblas-

toma humano SH-SY5Y para estudiar influencia patogénica del déficit en progranulina y elucidar los mecanismos moleculares implicados en la homeostasis de TDP-43. Este modelo experimental nos permite evaluar nuevas estrategias terapéuticas dirigidas a prevenir la excesiva fosforilación de TDP-43 y/o corregir los defectos en la degradación de la proteína (vía autofagia y proteasoma).

Publicaciones seleccionadas / Selected Publications

- Lastres-Becker I, Porras G, Arribas-Blázquez M, Maestro I, Borrego-Hernández D, Boya P, Cerdán S, García-Redondo A, Martínez A, Martín-Requero Á. [2021] Molecular Alterations in Sporadic and SOD1-ALS Immortalized Lymphocytes: Towards a Personalized Therapy. *Int J Mol Sci* 22, 3007. doi: 10.3390/ijms22063007
- Tosat-Bitrián C, Avis-Bodas A, Porras G, Borrego-Hernández D, García-Redondo A, Martín-Requero A, Palomo V. [2021] CdSe Quantum Dots in Human Models Derived from ALS Patients: Characterization, Nuclear Penetration Studies and Multiplexing. *Nanomaterials (Basel)*. 11(3):671. doi: 10.3390/nano11030671.
- Rojas-Prats E, Martínez-González L, Gonzalo-Consuegra C, Liachko NF, Perez C, Ramírez D, Kraemer BC, Martín-Requero Á, Perez DI, Gil C, de Lago E, Martínez A. [2021] Targeting nuclear protein TDP-43 by cell division cycle kinase 7 inhibitors: A new therapeutic approach for amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Med Chem* 210:112968. doi: 10.1016/j.ejmech.2020.112968.
- Vaca G, Martínez-González L, Fernández A, Rojas-Prats E, Porras G, Cuevas EP, Gil C, Martínez A, Martín-Requero Á. [2021] Therapeutic potential of novel Cell Division Cycle Kinase 7 inhibitors on TDP-43-related pathogenesis such as Frontotemporal Lobar Degeneration (FTLD) and amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *J Neurochem* 156(3):379-390. doi: 10.1111/jnc.15118.
- Martínez-González L, Rodríguez-Cueto C, Cabezedo D, Bartolomé F, Andrés-Benito P, Ferrer I, Gil C, Martín-Requero Á, Fernández-Ruiz J, Martínez A, de Lago E. [2020] Motor neuron preservation and decrease of in vivo TDP-43 phosphorylation by protein CK-1 δ kinase inhibitor treatment. *Sci Rep* 10(1):4449. doi: 10.1038/s41598-020-61265-y.
- Alquézar C, Martín-Requero A. [2020] Wnt Signalling in Dementia, in "The Neuroscience of Dementia" Elsevier (Martin CR and Preedy VR Eds) pp. 177- 193. ISBN: 9780128160435
- Nuñez-Borke E, González-Naranjo P, Bartolomé F, Alquézar C, Reinares-Sebastián A, Pérez C, Ceballos ML, Páez JA, Campillo NE, Martín-Requero Á. [2020] Targeting Cannabinoid Receptor Activation and BACE-1 Activity Counteracts TgAPP Mice Memory Impairment and Alzheimer's Disease Lymphoblast Alterations. *Mol Neurobiol* 57(4):1938-1951. doi: 10.1007/s12035-019-01813-4
- Cosín-Tomás M, Senserrich J, Arumí-Planas M, Alquézar C, Pallàs M, Martín-Requero Á, Suñol C, Kaliman P, Sanfeliu C. [2019] Role of Resveratrol and Selenium on Oxidative Stress and Expression of Antioxidant and Anti-Aging Genes in Immortalized Lymphocytes from Alzheimer's Disease Patients. *Nutrients* 31;11(8):1764. doi: 10.3390/nu11081764.
- Palomo V, Tosat-Bitrián C, Nozal V, Nagaraj S, Martín-Requero A, Martínez A. [2019] TDP-43: A Key Therapeutic Target beyond Amyotrophic Lateral Sclerosis. *ACS Chem Neurosci* 10(3):1183-1196. doi: 10.1021/acschemneuro.9b00026
- Posa D, Martínez-González L, Bartolomé F, Nagaraj S, Porras G, Martínez A, Martín-Requero Á. [2019] Recapitulation of Pathological TDP-43 Features in Immortalized Lymphocytes from Sporadic ALS Patients. *Mol Neurobiol* 56(4):2424-2432. doi: 10.1007/s12035-018-1249-8

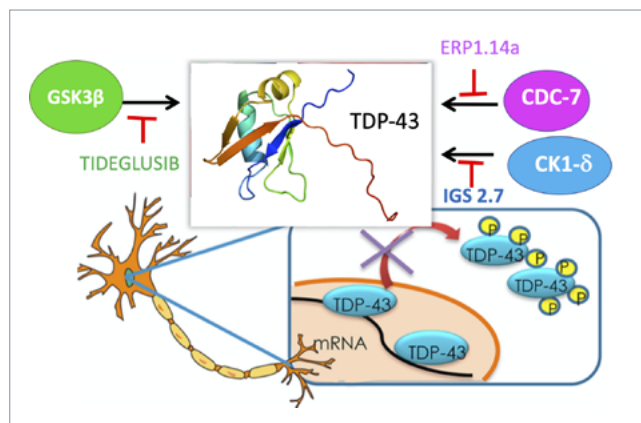
Financiación / Funding

- S2017/BMD-3813 (COMUNIDAD DE MADRID)
- RTI2018-096100-B-I00 (MINISTERIO DE CIENCIA, INNOVACIÓN Y UNIVERSIDADES)
- C119-00071 (LA CAIXA" BANKING FOUNDATION CALL CAIXAIMPULSE 2019).
- CB18/05/00040 (INSTITUTO DE SALUD CARLOS III. Programa CIBER)

Figure 1

Therapeutic potential of protein kinase inhibitors on TDP-43 related pathogenesis such as Frontotemporal Dementia (FTD) and Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS)

Small molecule inhibitors of Casein Kinase-1 δ , (CK1- δ Cell Division Cycle Kinase 7 (CDC-7), and Glycogen Synthase Kinase (GSK3 β), inhibit TDP-43 hyperphosphorylation-associated characteristics in lymphoblasts derived from FTD and ALS patients. Interestingly, these inhibitors reverse both the loss of nuclear localization and the nuclear function of TDP-43-inducing CDK6 repression. It is suggested that these, in-house inhibitors, IGS2.7, ERP1.14a, and Tideglusib, may be considered as promising drugs candidates for the ALS/FTD spectrum



Cellular and molecular basis of Alzheimer's disease and other dementias

Our lab is interested in mechanisms that cause cell death in disorders such as Alzheimer's disease, frontotemporal dementia and amyotrophic lateral sclerosis. The work focuses on cell cycle dysfunction, apoptosis, mitochondrial impairment, oxidative damage and proteostasis, using in vivo models of neurodegeneration and in vitro culture of cells, including peripheral cells from patients.

Cellular and molecular basis of Alzheimer's disease.

The most common cause of dementia in mid-to late-life is Alzheimer disease (AD), for which there are no disease modifying drugs currently available. We are working in a research project aimed at designing and evaluating the therapeutic potential of new compounds with a multi-target profile as CB2 cannabinoid agonists and β -secretase (BACE-1) and/or Butyrylcholinesterase (BuChE) inhibitors. To this end, we are carrying studies regarding the effects of these molecules on the mechanisms controlling cell survival/dead in lymphoblastic cell lines from AD patient as well as in neuronal cell modes and transgenic mice.

TDP-43 proteinopathies: Frontotemporal Lobar Degeneration and Amyotrophic Lateral Sclerosis

Frontotemporal lobar degeneration (FTLD-TDP) is a neurodegenerative disorder associated with changes in personality and behavior, and language difficulties. Progranulin haploinsufficiency is considered a major pathogenic mechanism. On the other hand, Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) is a neurodegenerative disease characterized by the progressive loss of motoneurons, weakness of innervated muscles, and death by respiratory failure. Both, FTLD-TDP and ALS are considered as extreme points of a disease spectrum on the basis of common genetic and neuropathological features. Among them, the presence of TDP-43 inclusions within the CNS is consistently found in both disorders. We are investigating the pathogenic influence of progranulin deficit and the molecular mechanisms controlling TDP-43 homeostasis, using immortalized lymphocytes from FTLD-TDP and sporadic and familial ALS patients and human neuroblastoma cells as experimental models. The use of lymphoblastoid cell lines from patients allows us to evaluate novel therapeutic strategies aimed at preventing the enhanced TDP-43 phosphorylation, and/or to correct impaired degradation of the protein (via proteasome or autophagy)



Joaquín Teixido Calvo

Profesor de Investigación
joaquin@ Cib.csic.es



PhD, 1985. Max Plank Institute für Molekulare Genetik, Berlin, and Centro de Biología Molecular, Universidad Autónoma de Madrid
Postdoctoral, 1986-1992. University of Massachusetts; Dana Farber Cancer Institute, Boston, USA, Hospital de La Princesa (Madrid)
Científico Titular, 1992. CIB, CSIC
Incorporación y Jefe de Grupo, 1994. CIB, CSIC
Investigador Científico, 2003. CIB, CSIC
Profesor de Investigación, 2007. CIB, CSIC

Otros miembros / Other members

Nohemí Arellano Sánchez
Lucía Benito Jardón
Silvia Sevilla Movilla
Yaiza Rodríguez García

Ignacio González López-Cepero
María Celeste García-Frontini Nieto
Cristina Crespo García
Paloma Vaquero Morales



<https://cib.csic.es/research/molecular-biomedicine/immune-cell-migration-and-differentiation-and-therapy-resistance>

Migración Celular en procesos fisiológicos y patologías

Una parte importante de nuestros estudios está enfocada en la caracterización de mecanismos moleculares implicados en la regulación de la migración de linfocitos y de células tumorales. Por otra parte, estamos identificando mecanismos de resistencia a quimioterapia de células de melanoma y de mieloma múltiple, y estudiando el papel de microRNAs en dicha resistencia.

Las integrinas son moléculas heterodiméricas compuestas por subunidades α y β que juegan un papel clave en adhesión celular. La activación de integrinas linfocitarias como VLA-4 ($\alpha 4 \beta 1$) es un paso crucial durante el tráfico de linfocitos a sitios de inflamación. La activación de VLA-4 depende de moléculas citoplásmicas que se unen a la subunidad β entre las que se incluyen talina y kindlina, las cuales activan a la integrina, e ICAP-1, que inhibe dicha activación. Mediante la utilización de ratones *knock-out* para ICAP-1, estamos caracterizando el papel de ICAP-1 en la diferenciación de células del sistema inmune. Las células de melanoma son altamente invasivas y muestran un notable potencial metastásico. Mutaciones prevalentes en melanoma incluyen B-Raf V600E y N-Ras Q61K, lo que conduce a hiperactivación de la MAP quinasa Erk1/2. Nuevas terapias dirigidas a la vía Ras-Raf-MEK-Erk1/2, como vemurafenib, trametinib e inhibidores de Erk1/2 han mejorado la supervivencia en me-

lanoma, aunque respuestas de resistencia son comunes. Estamos identificando mecanismos moleculares implicados en resistencia de células de melanomas a inhibidores de la vía MAPK-ERK, y sus relaciones con el microambiente inmune tumoral. El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia de células B caracterizada por el tráfico y la acumulación de células malignas en la médula ósea (MO). Las células de MM utilizan VLA-4 para alojarse en la MO, lo que contribuye a la progresión de la enfermedad. La expresión y función de miRNAs en MM específicamente alteradas por la adhesión celular mediada por VLA-4 podría proporcionar pistas importantes sobre la progresión del MM.

Publicaciones seleccionadas / Selected Publications

- Sevilla-Movilla S, Arellano-Sánchez N, Martínez-Moreno M, Gajate C, Sánchez-Vencells A, Vitores Valcárcel L, Agirre X, Valeri A, Martínez-López J, Prósper F, Mollinedo F, Teixido J. [2020] Upregulated expression and function of the $\alpha 4 \beta 1$ integrin in multiple myeloma cells resistant to bortezomib. *J Pathol* 252, 29-40. doi: 10.1002/path.5480
- Benito-Jardón L, Díaz-Martínez M, Arellano-Sánchez N, Vaquero-Morales P, Esparris-Ogando A, Teixido J. [2019] Resistance to MAPK inhibitors in melanoma involves activation of the IGF-1R-MEK5-Erk5 pathway. *Cancer Res* 79, 2244-2256. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-18-2762
- Redondo-Muñoz J, García-Pardo A, Teixido J. [2019] Molecular players in hematological tumor cell trafficking. *Frontiers in Immunol* 10:156. doi: 10.3389/fimmu.2019.00156. eCollection 2019



Figure 1

Regulators of integrin activation. (A) Inactive and active conformations of integrins. ICAP-1 keeps integrins in an inactive conformation, whereas talin and kindlin favor the activated conformation that allows ligand binding. (B) Sequence of $\beta 1$ cytoplasmic domain showing talin, kindlin and ICAP-1 binding motifs. (C) Structural domains of ICAP-1.

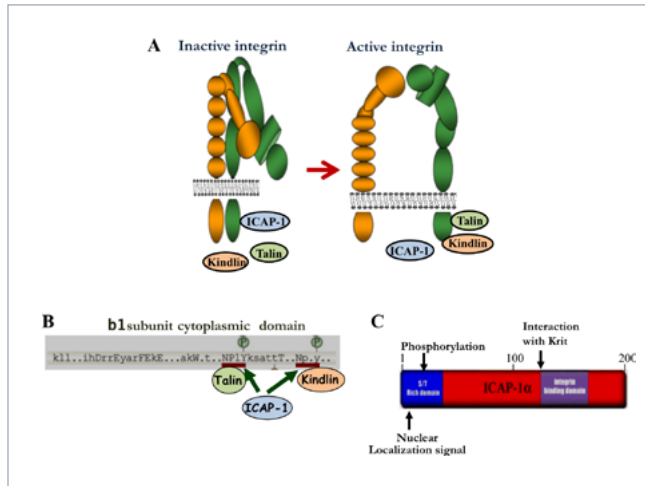
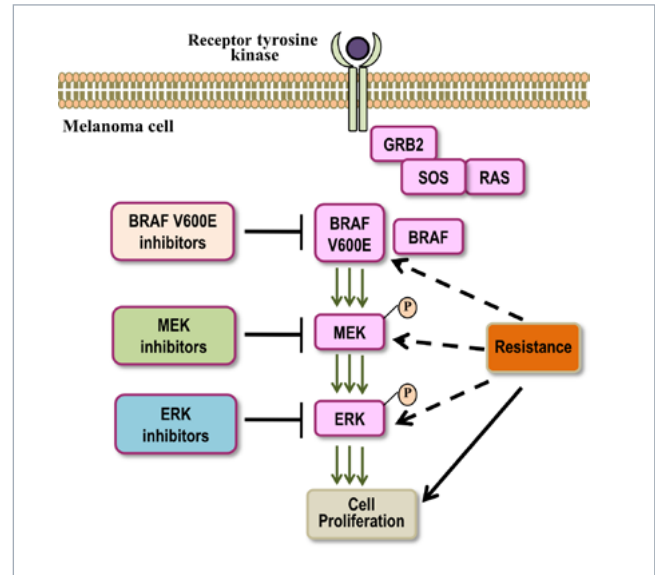


Figure 2

Resistance to MAPK inhibitors in melanoma cells. Hyperactivation of the MAPK pathway due to the BRAF V600E mutation leads to uncontrolled melanoma cell proliferation. We are elucidating molecular mechanisms involved in the resistance of melanoma cells to BRAF, MEK and ERK inhibitors.



Cell Migration in Physiology and Disease

An important part of our studies is focused on the characterization of molecular mechanisms involved in the regulation of lymphocyte and tumor cell migration. On the other hand, we are identifying mechanisms of resistance to chemotherapy of melanoma and multiple myeloma cells, and studying the role of microRNAs in such resistance.

Integrins are heterodimeric molecules composed of α and β subunits that play key roles in cell adhesion. Activation of lymphocyte integrins such as VLA-4 ($\alpha 4 \beta 1$) is a crucial step during the trafficking of lymphocytes to sites of inflammation. Activation of VLA-4 depends on cytoplasmic molecules that bind to the β subunit. These include talin and kindlin, which activate the integrin, and ICAP-1, which inhibits this activation. Using ICAP-1 knock-out mice, we are characterizing the role of ICAP-1 in the differentiation of cells of the immune system. Melanoma cells are highly invasive and show a remarkable metastatic potential. Predominant mutations in melanoma include B-Raf V600E and N-Ras Q61K, which lead to hyperactivation of the MAP kinase Erk1/2. New therapies targeting the Ras-Raf-MEK-Erk1/2 pathway, such as vemurafenib, tra-

metinib and Erk1/2 inhibitors, have improved survival in melanoma, although resistance responses are common. We are identifying molecular mechanisms involved in the resistance of melanoma cells to MAPK/ERK inhibitors, and their relationships with the tumor immune microenvironment. Multiple myeloma (MM) is a B-cell neoplasm characterized by trafficking and the accumulation of malignant cells in the bone marrow (BM). MM cells use VLA-4 to lodge in BM, which contributes to the progression of the disease. The expression and function of miRNAs in MM specifically altered by cell adhesion mediated by VLA-4 could provide important clues about the progression of MM.

Financiación / Funding

- SAF2017- 85146-R (MINECO)

José Ignacio Casal ÁlvarezInvestigador Científico
icasal@cib.csic.es

PhD, 1984. Centro de Biología Molecular, CSIC, Universidad Autónoma de Madrid
 Postdoctoral, 1985-1986. Massachusetts Institute of Technology (MIT), USA
 Jefe de Proyecto, 1987-1997. INGENASA
 Director de Investigación, 1997-2001. INGENASA
 Director Programa de Biotecnología, 2001-2008. CNIO
 Investigador Científico, 2007. CSIC
 Incorporación, 2008. CIB-CSIC

Otros miembros / Other members

Rubén A. Bartolomé Conde
 Marta Jaén Castaño
 Laura Pintado Berninches

Ángela Martín Regalado
 Javier Robles Sebastián
 Marina Ortega Zapero



<https://www.cib.csic.es/research/molecular-biomedicine/mechanisms-cancer-metastasis>

Mecanismos de metástasis tumoral

Nuestro grupo estudia los mecanismos moleculares implicados en la metástasis del cáncer colorrectal y otros tumores, incluyendo la regulación de la plasticidad epitelial, la diferenciación y la resistencia a fármacos. Nuestro objetivo final es la obtención de nuevas terapias y la identificación de biomarcadores diagnósticos y pronósticos de utilidad clínica.

Nuestro grupo estudia la biología del cáncer, con especial énfasis en la diseminación y la colonización metastásica.

-Se han identificado moléculas como cadherina 17 (CDH17), IL13Ra2 o SOSTDC1 que juegan un papel clave en la adhesión, migración y supervivencia celular en metástasis. CDH17 juega un papel clave en la colonización del hígado y participa en la activación de integrinas utilizando un motivo RGD, también presente en otras cadherinas. El bloqueo de la unión cadherina-integrina $\alpha 2 \beta 1$ mediada por RGD tiene una clara utilidad terapéutica no solo en cáncer colorrectal, sino también en otros tumores. Se ha caracterizado un panel de anticuerpos anti-cadherina RGD y su capacidad terapéutica para inhibir la metástasis en diferentes tumores. En cuanto a IL13Ra2, hemos demostrado su capacidad de señalización inducida por IL-13 y hemos identificado los mediadores implicados (FAM120A y PTP1B). Hemos diseñado un péptido IL13Ra2 capaz de inhibir la unión y la actividad pro-metastásica de IL13 que se ha utilizado para generar anticuerpos monoclonales capaces de inhibir la metástasis hepática en el cáncer colorrectal. Estos hallazgos han dado lugar a diversas patentes.

-El proceso de invasión tumoral se acompaña de cambios en la morfología y el fenotipo celular conocido como transición epitelio-mesénquima (EMT) y su proceso inverso MET. Datos recientes indican que CDH17 regula la expresión de proteínas clave en la plasticidad epitelio-mesénquima (EMP), la capacidad "stem" y la resistencia a los fármacos en el cáncer colorrectal. Dada la existencia de distintos fenotipos híbridos estables E/M *in vivo* y en diferentes líneas celulares, actualmente estamos

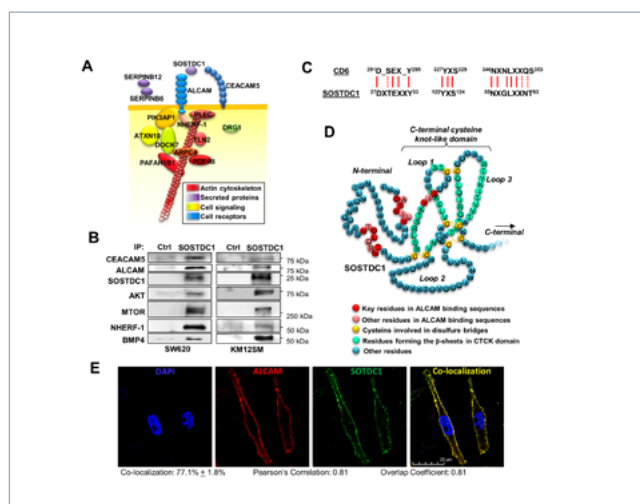
involucrados en la caracterización de los fenotipos híbridos E/M metastáticos más eficientes en cáncer colorrectal con el objetivo de identificar marcadores con valor pronóstico y terapéutico encaminados a la mejor estratificación de pacientes y el tratamiento de metástasis.

Publicaciones seleccionadas / Selected Publications

- Jaén M, Bartolomé RA, Aizpurua C, Martín-Regalado A, Imbaud JI, Casal JI. [2021] Inhibition of Liver Metastasis in Colorectal Cancer by Targeting IL-13/IL13R₂ Binding Site with Specific Monoclonal Antibodies. *Cancers* 13, 1731 DOI: 10.3390/cancers13071731
- Bartolomé RA, Robles J, Martín-Regalado A, Pintado-Berninches L, Burdiel M, Jaén M, Aizpurua C, Imbaud JI, Casal JI. [2021] CDH6-promoted crosstalk between $\alpha 1 \beta 3$ and $\alpha 2 \beta 1$ integrins regulates adhesion and invasion in metastatic ovarian and renal cancers. *Mol Oncol* doi: 10.1002/1878-0261.12947.
- Bartolomé RA, Pintado-Berninches L, Jaén M, de los Ríos V, Imbaud JI, Casal JI. [2020] SOSTDC1 promotes invasion and liver metastasis in colorectal cancer via interaction with ALCAM/CD166. *Oncogene* doi: 10.1038/s41388-020-01419-4
- Bartolomé RA, Martín-Regalado A, Jaén M, Zannikou M, Zhang P, de los Ríos V, Balasnikova IV, Casal JI. [2020] Protein Tyrosine Phosphatase-1B Inhibition Disrupts IL-13Ra2-Promoted Invasion and Metastasis in Cancer Cells. *Cancers (Basel)* 2020. 21;12(2). pii:E500. doi: 10.3390/cancers12020500.
- Escudero-Paniagua B, Bartolomé R, Rodríguez S, de los Ríos V, Pintado L, Jaén M, Lafarga M, Fernández-Aceñero MJ, Casal JI. [2020] PAUF/ZG16B promotes colorectal cancer progression through alterations of the mitotic functions and the Wnt/ β -catenin pathway. *Carcinogenesis* 41(2), 203-213. DOI: 10.1093/carcin/bgz093
- Marín-Vicente C, Mendes M, de los Ríos V, Fernández-Aceñero MJ, Casal JI. [2020] Identification and Validation of Stage-Associated Serum Biomarkers in Colorectal Cancer Using MS-Based Procedures. *Proteomics Clin Appl* 14(1):e1900052. doi: 10.1002/prca.201900052
- Casal JI, Bartolomé RA. [2019] Beyond N-cadherin, relevance of cadherins 5, 6 and 17 in cancer progression and metastasis. *Int J Mol Sci* 20, 3373. doi: 10.3390/ijms20133373
- Gallardo-Vara E, Gamella-Pozuelo L, Perez-Roque L, Bartha JL, García-Palmero I, Casal JI, López-Novoa JM, Pericacho M, Bernabeu C. [2020] Potential Role of Circulating Endoglin in Hypertension via the Upregulated Expression of BMP4. *Cells* 9(4):988. doi: 10.3390/cells9040988.

Figure 1

SOSTDC1 interacts with ALCAM using a CD6-like motif. After SOSTDC1 immunoprecipitation, peptides were analyzed by nanoLC-MS/MS (A) and identified protein were verified by Western blot (B). C, Sequence comparison of ALCAM-binding motifs in CD6 and SOSTDC1. D, In silico model of SOSTDC1 showing the location of ALCAM-binding sequences. E, Confocal microscopy of SW620 cells showing co-localization of ALCAM and SOSTDC1 in the cell membrane.



Mechanisms of cancer metastasis

Our group studies the molecular mechanisms involved in the metastasis of colorectal cancer and other tumors, including the regulation of epithelial plasticity, differentiation and drug resistance. Our ultimate goal is to obtain new therapies and identify clinically useful diagnostic and prognostic biomarkers.

Our group studies various aspects of cancer biology, with special emphasis on metastatic spread and colonization.

-We have identified several molecules, such as cadherin 17 (CDH17), IL13R α 2 and/or SOSTDC1, that play a key role in cell adhesion, migration and survival in metastasis. CDH17 is important in liver colonization through the activation of integrins using an RGD motif, also present in other cadherins, such as VE-cadherin. The blockade of the RGD cadherin- α 2 β 1 integrin union has a clear therapeutic utility not only in colorectal cancer, but also in breast, melanoma and other tumors. A panel of therapeutic anti-RGD cadherin antibodies has been prepared and its ability to inhibit metastasis in different tumors has been characterized. Regarding IL13R α 2, we have demonstrated both its capacity for IL-13 signaling and identified the mediator molecules (FAM120A and PTP1B). We have designed an IL13R α 2 peptide capable of inhibiting the binding

and pro-metastatic activity of IL13. Based on these peptides, monoclonal antibodies capable of inhibiting liver metastasis in colorectal cancer have been generated. These findings have been used for different patent applications.

-The process of tumor invasion is accompanied by changes in cell morphology and phenotype known as epithelial-mesenchymal transition (EMT) and the reverse process MET. Our recent preliminary data indicate that CDH17 regulates the expression of key genes and proteins involved in the epithelial-mesenchymal plasticity (EMP), stemness capacity and drug-resistance in colorectal cancer. Moreover, the existence of distinct stable hybrid E/M phenotypes was recently demonstrated in vivo and in different cell lines. Actually, we are involved in the characterization of the fittest metastatic hybrid E/M phenotypes in colorectal cancer aiming to the identification of cell markers with prognostic and therapeutic value for patient stratification and metastasis treatment.

Patentes / Patents

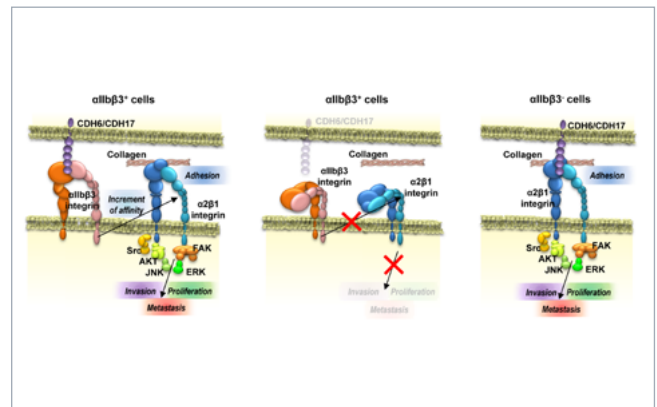
- J Ignacio Casal, Marta Jaén, Rubén Bartolomé. Antibody and use thereof for the treatment of cancer. EP121382266.1, EU. 31/03/2021 (CSIC)
- J. Ignacio Casal, Rubén Bartolomé. Methods and compositions for the treatment of IL13R α 2- overexpressing cancer. USA 63/121,790. 04/12/2020 (CSIC)

Financiación / Funding

- IND2019/BMD-17153
- RTI-2018-095055-B-I00
- RTC-2017-6260-1 (MICINN)
- PRB3 (ISCIII. FIS. PT17/0019/0008)
- Fundación Areces
- COOPB20276

Figure 2

Model of integrin crosstalk in ovarian and renal cancer. According to our results, the presence of CDH6 activates α 11 β 3 integrin, which induces the activation of α 2 β 1 integrin. In the absence of α 11 β 3 integrin, CDH6 directly activates α 2 β 1 integrin. The activation of integrins promotes cell adhesion, invasion, and proliferation, leading to the metastatic dissemination of cancer cells.



Faustino Mollinedo García

Profesor de Investigación

fmollin@cib.csic.es



PhD, 1982. Universidad Complutense de Madrid

Postdoctoral, 1982-1983. Dartmouth Medical School (Hanover, NH, USA)

Postdoctoral, 1984-1985. New York University Medical Centre (New York, NY, USA)

Jefe de Grupo, 1986-1994. CIB-CSIC

Jefe de Grupo, 1994-2000. Instituto de Biología y Genética Molecular (IBGM) de Valladolid

Jefe de Grupo, 2000-2015. Instituto de Biología Molecular y Celular del Cáncer (IBMCC) de Salamanca

Jefe de grupo, 2015-presente. CIB-CSIC

Científico Titular del CSIC, 1986

Investigador Científico del CSIC, 1989

Profesor de Investigación del CSIC, 2002

Otros miembros / Other members

Consuelo Gajate Fraile

Julia Mayor Pillado

Alba Vicente Blázquez

Ana Palomero Entrenas

Sandra Pardo Valencia

Luis Filipe Xavier Rodrigues Coutinho


<https://www.cib.csic.es/research/molecular-biomedicine/laboratory-cell-death-and-cancer-therapy>

Laboratorio de Muerte Celular y Terapia del Cáncer

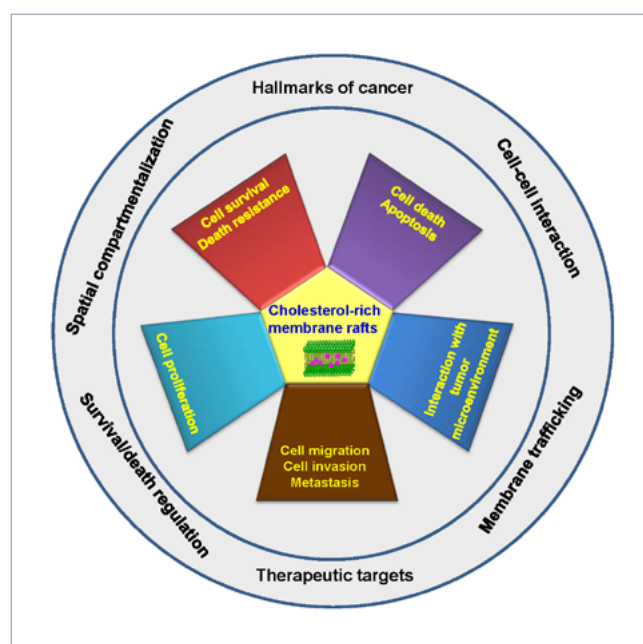
Nuestros estudios se centran en: a) descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas y compuestos inductores de muerte celular selectiva en cáncer; b) terapia combinatoria, potenciando la muerte de la célula tumoral y evitando resistencia a fármacos; c) *lipid rafts* como nueva diana terapéutica y modulador de muerte celular; d) biología del neutrófilo y su papel en cáncer; e) mecanismo de acción de los análogos alquilfosfolípidos frente a cáncer y leishmaniosis.

Los análogos alquil-fosfolípidos (APLs) son una familia de agentes antitumorales sintéticos, que actúan sobre las membranas celulares y poseen varias aplicaciones biomédicas. Entre los APLs se incluye miltefosina, primer fármaco oral frente a leishmaniosis y utilizada para tratamiento tópico de metástasis cutánea en cáncer de mama. El éter lípido edelfosina es el prototipo de APLs e induce apoptosis en células tumorales, mediante un mecanismo selectivo y único. La actividad antitumoral de edelfosina en tumores hematológicos implica el reclutamiento de receptores de muerte y subsiguientes moléculas de señalización en plataformas de *lipid rafts*. Esto ha conducido a identificar los dominios *lipid rafts* como una nueva diana terapéutica, abriéndose una nueva vía en la terapia del cáncer. Además, la actividad antitumoral de edelfosina sobre tumores sólidos está mediada por una respuesta de estrés de retículo endoplásmico. Estas señales mediadas por *rafts* y retículo endoplásmico convergen en las mitocondrias, que juegan un papel crítico en el destino final de la célula diana. Edelfosina también posee una potente actividad leishmanicida, superior a la mostrada por miltefosina, y sus acciones frente a *Leishmania* y células tumorales comparten algunos procesos de señalización, identificándose así nuevas dianas terapéuticas para la leishmaniosis. Uno de nuestros principales objetivos a largo plazo es descubrir los mecanismos moleculares que regulan la muerte celular en distintos tipos de células y sistemas biológicos (célula cancerosa, *cancer stem cell*, neutrófilo, *Leishmania*),

identificando así nuevas dianas terapéuticas. Además, estudiamos la interacción entre neutrófilo y célula tumoral en el desarrollo del cáncer y metástasis, así como entre neutrófilo y *Leishmania* en leishmaniosis. Para potenciar la actividad de los APLs, estamos utilizando: a) terapia combinatoria con agentes anti-tubulina y otros agentes que afectan señalización; b) aproximaciones nanotecnológicas.

Publicaciones seleccionadas / Selected Publications

- Mollinedo-Gajate I, Villar-Álvarez F, Zambrano-Chacón MLÁ, Núñez-García L, de la Dueña-Muñoz L, López-Chang C, Górgolas M, Cabello A, Sánchez-Pernaute O, Romero-Bueno F, Aceña Á, González-Mangado N, Peces-Barba G, Mollinedo F. [2021] First and Second Waves of Coronavirus Disease 2019 in Madrid, Spain: Clinical Characteristics and Hematological Risk Factors Associated With Critical/Fatal Illness. *Crit Care Explor* 22;3(2):e0346. Doi: 0.1097/CCE.0000000000000346
- Álvarez R, Aramburu L, Gajate C, Vicente-Blázquez A, Mollinedo F, Medarde M, Peláez R. [2021] Methylsulfonylpyridine based diheteroaryl isocombretastatin analogs as potent anti-proliferative agents. *Eur J Med Chem* 209, 112933. Doi: 10.1016/j.ejmech.2020.112933
- Gajate C, Mollinedo F. [2021] Lipid raft isolation by sucrose gradient centrifugation and visualization of raft-located proteins by fluorescence microscopy: the use of combined techniques to assess Fas/CD95 location in rafts during apoptosis triggering. *Methods Mol Biol* 2187, 147-186. Doi: 10.1007/978-1-0716-0814-2_9
- Sevilla-Movilla S, Arellano-Sánchez N, Martínez-Moreno M, Gajate C, Sánchez-Vencells A, Vitores Valcárcel L, Agirre X, Valeri A, Martínez-López J, Prósper F, Mollinedo F, Teixidó J. [2020] Upregulated expression and function of the $\alpha 4 \beta 1$ integrin in multiple myeloma cells resistant to bortezomib. *J Pathol* 252(1), 29-40. Doi: 10.1002/path.5480
- Mollinedo F, Gajate C. [2020] Lipid rafts as platforms for signaling hubs in cancer cell survival/death and metastasis: implications for tumor progression and therapy. *J Lipid Res* 61(5), 611-635. Doi: 10.1194/jlr.TR119000439. The cover of the journal (May issue, vol. 61(5), 2020) was given to this manuscript.

**Figure 1**

Involvement of lipid rafts on different processes in cancer cells, affecting cancer development and therapy.

- Álvarez R, Aramburu L, Gajate C, Vicente-Blázquez A, Mollinedo F, Medarde M, Peláez R, Álvarez R. [2020] Potent colchicine-site ligands with improved intrinsic solubility by replacement of the 3,4,5-trimethoxyphenyl ring with a 2-methylsulfonyl-6-methoxypyridine ring. *Bioorg Chem* 98, 103755. Doi: 10.1016/j.bioorg.2020.103755
- Dakir EL-H, Mollinedo F. [2019] Genome-wide miRNA profiling and pivotal roles of miRs 125a-5p and 17-92 cluster in human neutrophil maturation and differentiation of acute myeloid leukemia cells. *Oncotarget* 10(51), 5313-5331. Doi: 10.18632/oncotarget.27123
- Mollinedo F, Gajate C. [2019] Novel therapeutic approaches for pancreatic cancer by combined targeting of RAF→MEK→ERK signaling and autophagy survival response. *Ann Transl Med* 7(Suppl 3), S153. Doi: 10.21037/atm.2019.06.40
- Marín-Ramos NI, Balabasquer M, Ortega-Nogales FJ, Torrecillas IR, Gil-Ordóñez A, Marcos-Ramiro B, Aguilar-Garrido P, Cushman I, Romero A, Medrano FJ, Gajate C, Mollinedo F, Philips MR, Campillo M, Gallardo M, Martín-Fontecha M, López-Rodríguez ML, Ortega-Gutiérrez S. [2019] A Potent Isoprenylcysteine Carboxylmethyltransferase (ICMT) Inhibitor Improves Survival in Ras-Driven Acute Myeloid Leukemia. *J Med Chem* 62(13), 6035-6046 (2019). Doi: 10.1021/acs.jmedchem.9b00145
- Mollinedo F. [2019] Neutrophil Degranulation, Plasticity, and Cancer Metastasis". *Trends Immunol* 40(3), 228-242. Doi: 10.1016/j.it.2019.01.006
Selected by Cell Press Selections (August 2020), "Plasticity of Myeloid Cells in Cancer. Manipulating the Context-Specific Plasticity of Bone Marrow-Derived Cells for Therapeutic Research Strategies".

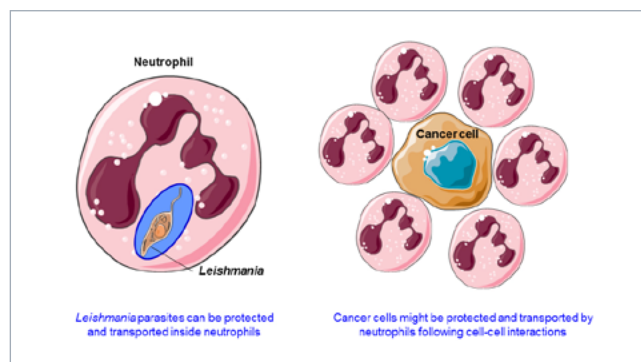


Figure 2

Hypothetical models of neutrophil (PMN, polymorphonuclear neutrophil) involvement in protecting *Leishmania* parasites and cancer cells from the immune system.

Laboratory of Cell Death and Cancer Therapy

Our research focuses on: a) cancer drug discovery, and identification of novel targets and drugs triggering selective tumor cell death; b) combination therapy, potentiating cancer cell death and avoiding drug resistance; c) lipid rafts as a novel therapeutic target and their role in cell death; d) neutrophil biology and cancer; e) mechanism of action of membrane-targeting alkylphospholipid analogs acting on cancer and leishmaniasis.

The so-called alkylphospholipid analogs (APLs) are a family of synthetic antitumor compounds that target cell membranes and have several biomedical applications. APL family members include miltefosine, the first oral antileishmanial drug and used for topical treatment of breast cancer cutaneous metastases. The ether lipid edelfosine has been considered the prototype of APLs and induces apoptosis in tumor cells by a rather selective and unique mechanism. We have found that the antitumor activity of edelfosine involves the recruitment of death receptors and downstream signaling molecules in lipid raft platforms in hematologic malignancies. This has identified lipid rafts as a novel

therapeutic target, and has opened a new avenue in cancer therapy. In addition, the antitumor activity of edelfosine on solid tumors is mainly mediated through an endoplasmic reticulum stress response. The lipid raft- and endoplasmic reticulum-mediated signals set off by edelfosine converge on the mitochondria, which play a critical role in the final fate of the target cell. On the other hand, we have found that edelfosine shows a potent antileishmanial activity, higher than that of miltefosine, and its antileishmanial and anticancer actions share some common signaling processes, thus identifying novel druggable targets for the treatment of leishmaniasis. One of our major long-term goals lies in unveiling the molecular mechanisms regulating cell death in different cell types and biological systems (including cancer cell, cancer stem cell, neutrophil, *Leishmania*). In addition, we study the interaction between neutrophils and cancer cells in the development of cancer and metastasis, as well as between neutrophils and *Leishmania* in leishmaniasis. In order to potentiate the antitumor and antileishmanial activity of APLs, we are using: a) combination therapy with anti-microtubule agents as well as agents affecting different signaling routes; b) nanotechnology approaches.

Financiación / Funding

- SAF2017-89672-R (MINECO)
- Junta de Castilla y León. SA262P18



Alicia García ArroyoInvestigador Científico
agarroyo@cib.csic.es

MD, 1993. Hospital de la Princesa.

PhD, 1994. Universidad Autónoma de Madrid.

Postdoctoral, 1995-1998. MIT, USA

Jefe de grupo, 1999-2002. Hospital de la Princesa

Científico Titular, 2002-2003. CIB-CSIC

Jefe de grupo, 2004-2017. CNIC

Científico Titular, 2017 (Dic)-2021. CIB-CSIC

Otros miembros / Other membersCristina Clemente Toribio
Héctor González Dorta
Luis Valiente Martínez-Sicluna
Álvaro Sahún Español
Ricardo Santamaría AdameAlberto Jiménez-Montiel
Laura Luque Martín
Javier Robles Sebastián.
Rocío Moreno Cañadas
María González-Álvarez<https://www.cib.csic.es/research/molecular-biomedicine/matrix-metalloproteinases-angiogenesis-and-inflammation>

Metaloproteinasas de Matriz en Angiogénesis e Inflamación

Las respuestas vascular e inmune a daño contribuyen a la reparación tisular. Hemos descubierto que las metaloproteinasas de matriz de membrana regulan el remodelado de redes vasculares y el rastreo intravascular de los monocitos patrulleros. Estos hallazgos podrían ayudar a mejorar la perfusión capilar en enfermedad inflamatoria intestinal o infarto de miocardio y la actividad inmune endógena para combatir infecciones y metástasis tumorales.

La vasculatura se encarga de la distribución óptima de nutrientes y oxígeno a todo el organismo y para ello debe adaptarse continuamente a las necesidades cambiantes de los tejidos. Tras un daño o tras isquemia, la vasculatura responde formando nuevos capilares desde vasos pre-existentes (angiogénesis) y mediante la angiadaptación dependiente de flujo sanguíneo para promover la revascularización. El flujo sanguíneo también regula las células del sistema inmune favoreciendo su libre circulación y su contacto, rastreo, adhesión firme o trans migración endotelial en diferentes contextos. Nuestro grupo lleva años dedicado a dilucidar las bases celulares y mecanismos moleculares que gobiernan las respuestas vascular e inmune durante la inflamación y cómo pueden contribuir a la reparación tisular. Para ello, nos hemos centrado en las acciones de las metaloproteinasas de matriz extracelular ancladas a membrana (MT-MMPs), una subfamilia de proteasas que pueden modificar dinámicamente la matriz extracelular y la actividad de proteínas de membrana o solubles, y en particular en su impacto sobre el comportamiento de células endoteliales y de músculo liso vascular, así como de monocitos/macrófagos. Recientemente hemos

descubierto que las MT-MMPs participan en el remodelado de las redes vasculares, la función mecánica de la pared vascular, y en el rastreo intravascular de los monocitos patrulleros, una subpoblación encargada de vigilar la integridad del endotelio y de combatir agentes extraños. También hemos desarrollado técnicas innovadoras de microscopía avanzada y análisis de imágenes 3D, herramientas computacionales, ensayos de flujo y modelos de ratones reporteros para entender mejor las acciones del flujo sanguíneo *in vitro* e *in vivo*. Nuestras líneas de investigación actuales mejorarán nuestra comprensión de estos procesos regulados por el flujo sanguíneo y permitirán identificar dianas para: i) mejorar la perfusión capilar y la reparación tisular en patologías como la enfermedad inflamatoria intestinal y la isquemia cardiaca/periférica; y ii) aumentar la actividad inmune endógena para combatir infecciones y metástasis tumorales.

Publicaciones seleccionadas / Selected Publications

- Santamaría R, González-Álvarez M, Delgado R, Esteban S, Arroyo AG. [2020] Remodeling of the Microvasculature: May the Blood Flow Be With You. *Front Physiol* 11:586852. doi: 10.3389/fphys.2020.586852.
- Alonso-Herranz L, Sahún-Español Á, Paredes A, Gonzalo P, Gkontra P, Núñez V, Clemente C, Cedenilla M, Villalba-Orero M, Inserte J, García-Dorado D, Arroyo AG, Ricote M. [2020] Macrophages promote endothelial-to-mesenchymal transition via MT1-MMP/TGFβ1 after myocardial infarction. *Elife* 9:e57920. doi: 10.7554/eLife.57920.
- Suárez H, López-Martín S, Toribio V, Zamai M, Hernández-Riquer MV, Genís L, Arroyo AG, Yáñez-Mó M. [2020] Regulation of MT1-MMP Activity through Its Association with ERMs. *Cells* 9(2):348. doi: 10.3390/cells9020348.
- Esteban S, Clemente C, Koziol A, Gonzalo P, Rius C, Martínez F, Linares PM, Chaparro M, Urzainqui A, Andrés V, Seiki M, Gisbert JP, Arroyo AG. [2020] Endothelial MT1-MMP targeting limits intussusceptive angiogenesis and colitis via TSP1/nitric oxide axis. *EMBO Mol Med* 12(2):e10862. doi: 10.15252/emmm.201910862.
- Gómez-Escudero J, Clemente C, García-Weber D, Acín-Pérez R, Millán J, Enríquez JA, Bentley K, Carmeliet P, Arroyo AG. [2019] PKM2 regulates endothelial cell junction dynamics and angiogenesis via ATP production. *Sci Rep* 9(1):15022. doi: 10.1038/s41598-019-50866-x.
- Gkontra P, El-Bouri WK, Norton KA, Santos A, Popel AS, Payne SJ, Arroyo AG. [2019] Dynamic Changes in Microvascular Flow Conductivity and Perfusion After Myocardial Infarction Shown by Image-Based Modeling. *J Am Heart Assoc* 8(7):e011058. doi: 10.1161/JAHA.118.011058.
- Žak MM, Gkontra P, Clemente C, Squadrito ML, Ferrarini A, Mota RA, Oliver E, Rocha S, Agüero J, Vázquez J, De Palma M, Ibáñez B, Arroyo AG. [2019] Sequential Bone-Marrow Cell Delivery of VEGFA/S1P Improves Vascularization and Limits Adverse Cardiac Remodeling After Myocardial Infarction in Mice. *Hum Gene Ther* 30(7):893-905. doi: 10.1089/hum.2018.194.

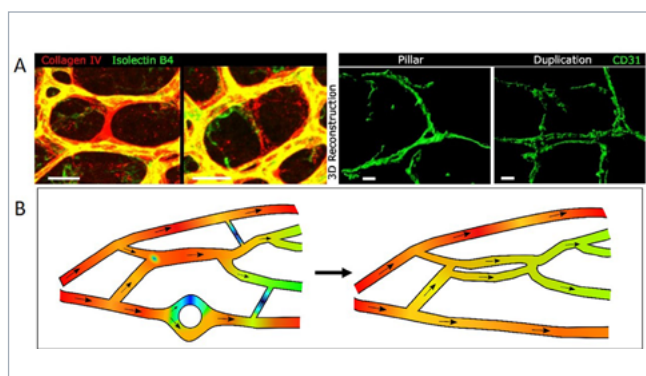
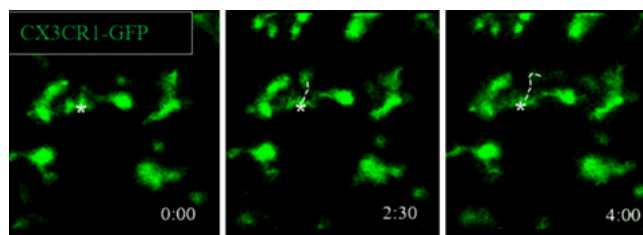


Figure 1

Blood flow regulates the remodeling of the microvascular network. A. Confocal microscopy and 3D reconstruction images exemplifying microvascular remodeling events in mice: pruning of capillaries in the postnatal retina (left) and division of capillaries in the inflamed intestine (right). B. Blood flow (lowest in blue and highest in red) determines the remodeling of highly or poorly perfused segments within a network. Adapted from Santamaría et al., 2020.

Figure 2

Patrolling monocytes survey the microvasculature of the lung. Patrolling monocytes crawling in explanted lungs of CX3CR1^{tdYfp/+} mice, visualized by multiphoton microscopy (the asterisk and the dotted line mark the initial position and the path during the times indicated in minutes).



Matrix metalloproteinases in Angiogenesis and Inflammation

Vascular and immune responses to damage contribute to tissue repair. We have recently recognized that membrane-type matrix metalloproteinases regulate blood flow-induced vascular network reshaping and intravascular crawling of patrolling monocytes. These findings may help improve capillary perfusion in inflammatory bowel disease or myocardial infarction and boost immune endogenous activities to combat infections and tumor metastasis.

The vasculature is responsible for delivering nutrients and oxygen optimally to the entire body and, for this, it must constantly adapt to the different needs of the tissues. In the event of damage or ischemia, the vasculature responds by forming new capillaries from existing ones (angiogenesis) and by flow-driven angioadaptation to promote revascularization. Vascular blood flow also regulates immune cells, favoring their free circulation, tethering, crawling, firm adhesion, or transmigration in different contexts. Our group has long been dedicated to elucidating the cellular principles and molecular mechanisms that govern vascular and immune responses during inflammation and how these can contribute to tissue repair. For this, we have focused on the actions of membrane-type matrix metalloproteinases (MT-MMPs), a subfamily of proteases that can dynamically modify the extracellular matrix and the activity of soluble and membrane proteins, and particularly on their impact in the behavior of endothelial and smooth muscle cells and monocytes/macrophages. We have recently recogni-

zed that MT-MMPs participate in vascular network remodeling, vessel wall mechanics, and intravascular crawling of patrolling monocytes, a subset responsible for monitoring endothelial integrity and combating foreign agents. We have also developed innovative techniques in advanced microscopy and 3D image analysis, computational tools, flow-based approaches, and reporter mouse models to better understand the actions of blood flow in vitro and in vivo. Our current lines of research will deepen our knowledge of these regulated blood flow processes and will allow us to identify targets to: i) improve capillary perfusion and tissue repair in pathologies such as inflammatory bowel disease and peripheral/cardiac ischemia; and ii) boost endogenous immune activities to combat infectious and metastatic tumor diseases.

Financiación / Funding

- PR[17]_BIO_IMG_0114 (BBVA Foundation). 2018-2021.
- SAF2017-83229-R (MCIU). 2018-2021.
- SEI (Sociedad Española de Inmunología). 2019-2020.



Santiago Rodríguez de Córdoba

Profesor de Investigación
 srdecorbada@cib.csic.es



PhD, 1981. Hospital Ramón y Cajal, Universidad Complutense de Madrid
 Visiting Scientist, 1981; Associate Investigator, 1985. The New York Blood Center, NY, USA
 Científico Titular, 1986
 Incorporación, 1989
 Investigador Científico, 1990
 Profesor de Investigación, 2000. CIB-CSIC
 Director Unidad de Patología Molecular, 1996-2002. Fundación Jiménez Díaz, Madrid

Otros miembros / Other members

Marta Subías Hidalgo
 Héctor Martín Merinero
 Adrián Martín-Ambrosio Doménech
 Silvia González Sanz
 Lucía Juana López

Sheila Pinto García
 Malkoa Michelena González
 Jesús María García Fernández
 Emilia Arjona Bolaños
 Ángela Ruiz Sánchez



<https://www.cib.csic.es/research/molecular-biomedicine/molecular-pathology-complement-genetics>

Patología Molecular / Genética del Complemento

Estudiamos el complemento y las enfermedades que se asocian con su desregulación. Nuestra actividad incluye el estudio de la variabilidad genética de los componentes del complemento y la caracterización funcional y estructural de las proteínas que codifican. También generamos modelos animales de enfermedad con el fin de entender los mecanismos patogénicos, generamos moléculas con potencial terapéutico y desarrollamos estrategias diagnósticas.

Nuestro trabajo actual se centra en el estudio del papel del sistema del complemento en salud y enfermedad. El complemento es un componente esencial en la inmunidad innata con papeles fundamentales en infección, eliminación de restos celulares e inmunocomplejos y la modulación de la inmunidad adquirida. Sin embargo, es una espada de doble filo ya que su activación descontrolada se asocia con muchas enfermedades. Nuestro objetivo es entender las causas precisas de la desregulación del complemento en estas patologías para entender mejor sus mecanismos patogénicos. Nuestra actividad experimental es multidisciplinar y se centra en el estudio del síndrome hemolítico urémico atípico, la glomerulopatía C3, la degeneración macular asociada a la edad, la hemoglobulinuria paroxística nocturna y la nefropatía IgA. La identificación y caracterización de variantes patogénicas de proteínas del complemento asociadas a enfermedad nos está permitiendo también avanzar en aspectos básicos del sistema del complemento, aportando conocimiento mecanístico de sus actividades o describiendo funciones previamente desconocidas, como es el caso de la actividad de las proteínas FHRs.

Los resultados de nuestra actividad investigadora tienen una traslación casi inmediata a la clínica, facilitando una medicina de precisión. Lideramos el Grupo de Trabajo para el Estudio del Complemento en Patologías Renales, que coordina la actividad investigadora de diversos grupos de investigación y que se ha convertido en un referente internacional en el estudio genético y molecular de estas patologías, lo que está permitiendo implementar en esta área una medicina individualizada.

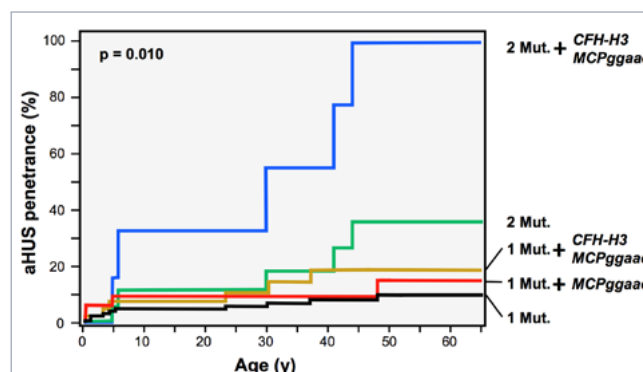
A través de la creación de dos compañías *start-up* del CIB (SECUGEN SL, www.secugen.es; Abvance Biotech srl, www.abvance.com) estamos desarrollando y comercializando aplicaciones de la secuenciación del ADN en el ámbito del diagnóstico molecular y generando nuevas moléculas recombinantes con interés terapéutico.

Publicaciones seleccionadas / Selected Publications

- Martín-Merinero H, Subías M., Pereda A., Gómez-Rubio E., Juana-López L., Fernández Rivera C, Goicoechea de Jorge E, Martín-Santamaría S, Cañada FJ, Rodríguez de Córdoba S. [2021] The molecular bases for the association of FHR-1 with atypical hemolytic uremic syndrome and other diseases. *Blood* doi: 10.1182/blood.2020010069. 137:3484-3494
- Lumbreras J, Subías M, Espinosa N, Ferrer JM, Arjona E, Rodríguez de Córdoba S. [2020] The relevance of the MCP risk polymorphism to the outcome of aHUS associated with C3 mutations. A case report. *Frontiers in Immunology* 11:1348 doi: 10.3389/fimmu.2020.01348 (*Equal contribution authors).
- Arjona E, Huerta A, Goicoechea de Jorge E, Rodríguez de Córdoba S. [2020] The familial risk of developing atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Blood* 136:1558-1561. doi: 10.1182/blood.2020006931
- Martínez-López D, Roldán-Montero R, García-Marqués F, Nuñez E, Jorge I, Camafeita E, Mínguez P, Rodríguez de Córdoba S, López-Melgar B, Lara-Pezzi E, Fernández-Ortiz A, Ibáñez B, Valdivieso JM, Fuster V, Jean-Baptiste M, Blanco-Colio LM, Vázquez J, Martín-Ventura JL. [2020] Complement C5 Protein as a Marker of Subclinical Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 75:1926-1941. doi: 10.1016/j.jacc.2020.02.058
- Urban A, Volokhina E, Felber A, Stasitojc G, Blom AM, Jongerius I, Van den Heuvel L, Thiel M, Oldziej S, Arjona E, Rodríguez de Córdoba S, Okroj M. [2020] Gain-of-function mutation in complement C2 protein identified in patient with atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) *J Allergy Clin Immunol* 146:916-919.e11. doi: 10.1016/j.jaci.2020.02.014
- Luque A, Serrano I, Ripoll E, Malta C, Gomà M, Blom AM, Grinyó JM, Rodríguez de Córdoba S, Torras J, Aran JM. [2020] Noncanonical immunomodulatory activity of complement regulator C4BP(β -) limits the development of lupus nephritis. *Kidney Int* 97:551-566. doi: 10.1016/j.kint.2019.10.016
- Praga M, Rodríguez de Córdoba S. [2019] Secondary atypical hemolytic uremic syndromes in the era of complement blockade. *Kidney Int* 95:1298-1300 (Comentario Editorial). doi: 10.1016/j.kint.2019.01.043
- Smith R, G Appel, Blom A, Cook H, D'Agati V, Fakhouri F, Fremeaux-Bacchi V, Józsi M, Kavanagh D, Lambris J, Noris M, Pickering M, Remuzzi G, Rodríguez de Córdoba S, Sethi S, Van der Vlag J, Zipfel P, Nester C. [2019] C3 Glomerulopathy – Understanding a Rare Complement-Driven Renal Disease. *Nature Reviews Nephrology* 15:129-143. doi: 10.1038/s41581-018-0107-2
- Cavero T, Arjona E, Soto K, Caravaca F, Rabasco C, Bravo L, De la Cerda F, Martín N, Blasco M, Avila A, Huerta A, Cabello-Chávez V, Jarque A, Alcázar C, Fulladosa X, Carbayo J, Anaya S, Cobelo C, Ramos N, Iglesias Lamas E, Baltar J, Martínez-Gallardo R, Pérez-Ta-

Figure 1

The figure represents the genetic risks of developing aHUS (penetrance) throughout life for individuals carrying different pathogenic loads: 1 or 2 mutations in complement genes, with and without added risk polymorphisms (MCPggaac or CFH-H3) added. [Adapted from Arjona et al. (2020) *Blood*]



majón L, Morales E, González R, Macía M, Draibe J, Pallardo L, Quintana L, Espinosa M, Barros X, Pereira F, Cao M, Moreno JA, Rodríguez de Córdoba S, Praga M, Spanish Group for the Study of Glomerular Diseases (GLOSEN) [2019] Severe and malignant hypertension are common in primary atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int* 96:995-1004. doi: 10.1016/j.kint.2019.05.014

- Gómez S, Querol-García J, Sánchez-Barrón G, Subías M, González-Alsina A, Franco-Hidalgo V, Alberti S, Rodríguez de Córdoba S, Fernández FJ and Vega C. [2019] The Antimicrobials Anacardic Acid and Curcumin are Not-Competitive Inhibitors of Gram-positive Bacterial Pathogenic Glyceraldehyde-3-phosphate Dehydrogenase by a Mechanism Unrelated to Human C5a Anaphylatoxin Binding. *Frontiers in Microbiology* doi: 10.3389/fmicb.2019.00326.

Molecular Pathology / Complement Genetics

We study the complement and the diseases that are associated with its dysregulation. Our activity includes the study of the genetic variability of complement components and the functional and structural characterization of the proteins they encode. We also generate animal models of disease in order to understand pathogenic mechanisms, generate molecules with therapeutic potential, and develop diagnostic strategies.

Our current work focuses on the study of the role of the complement system in health and disease. The complement is an essential component in innate immunity with fundamental roles in infection, elimination of cellular and immune complex debris, and modulation of acquired immunity. However, it is a double-edged sword as its uncontrolled activation is associated with many diseases. Our goal is to understand the precise causes of complement dysregulation in these pathologies in order to understand better their pathogenic mechanisms. Our ex-

perimental activity is multidisciplinary and focuses on the study of atypical hemolytic uremic syndrome, C3 glomerulopathy, age-related macular degeneration, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and IgA nephropathy. The identification and characterization of pathogenic variants of complement proteins associated with disease is also allowing us to advance in basic aspects of the complement system, providing mechanistic knowledge of its activities or describing previously unknown functions, such as the activity of FHRs proteins.

The results of our research activity have an almost immediate transfer to the clinic, facilitating a precision medicine. We lead the Working Group for the Study of Complement in Renal Pathologies, which coordinates the research activity of various research groups and which has become an international benchmark in the genetic and molecular study of these pathologies.

Through the creation of two CIB start-up companies (SECUGEN SL, www.secugen.es; Abvance Biotech srl, www.Abvance.com) we are developing and commercializing DNA sequencing applications in the field of molecular diagnostics and generating new recombinant molecules with therapeutic interest.

Financiación / Funding

- SAF2015-66287-R (MINECO/FEDER)
- SAF2016-81876-REDT (MINECO/AEI)
- S2017/BMD-3673 (CAM)
- Fundación Kidneys (OPE01750)
- PID2019-104912RB-I00 (MICINN)
- CSIC-COVID19-206 (CSIC-PIE)



Luisa-María Botella

Investigador Científico
cibluisa@cib.csic.es



PhD, 1985. Universidad de Valencia

Postdoctoral, 1986-1988. Genética Molecular. Universidad de Lund. Suecia

Científico Titular, 1989. CIB-CSIC

Jefe de Grupo, 2005. CIB-CSIC

Investigador Científico, 2007. CIB-CSIC

Otros miembros / Other members

Virginia Albiñana Díaz
Ángel Cuesta Martínez
Lucía Recio Poveda
Laura Llorente

Silvia de la Morena
Gonzalo Bescós
Natalia Molina
Alba Gómez Aguilar



<https://www.cib.csic.es/research/molecular-biomedicine/translational-research-rare-diseases-vascular-involvement-lab>

Investigación traslacional en enfermedades raras con implicación vascular: del laboratorio a los pacientes

El grupo se centra en la investigación de enfermedades raras. Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria (HHT) y síndrome de von Hippel Lindau (VHL). La primera es una displasia vascular autosómica dominante y la segunda conduce al desarrollo de hemangioblastomas en Sistema Nervioso Central y carcinoma renal. La investigación ha ido dirigida al diagnóstico, conocimiento de los mecanismos moleculares y búsqueda de terapias de reposicionamiento

El grupo viene realizando estudios sobre enfermedades vasculares raras, desde 2003. Desde el principio, se ha dedicado a la investigación de la Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria (HHT) o síndrome de Osler Weber Rendu, y mecanismos moleculares de la enfermedad. Este síndrome consiste en una displasia vascular autosómica dominante producida por mutaciones en los genes de *Endoglin* y *ACVRL1/ALK1*, con sangrados nasales frecuentes, hemorragias gastrointestinales, telangiectasias cutáneas y malformaciones arteriovenosas en pulmón, hígado y cerebro. Entre los objetivos de nuestra investigación figura el diagnóstico molecular de la HHT (secuenciación de *Endoglin* y *ACVRL1*), y más recientemente la captura de las zonas genómicas de los genes implicados en la HHT (secuenciación genómica). Otro objetivo es la investigación de nuevos métodos diagnósticos, biomarcadores, microRNAs obtenidos por expresión diferencial entre pacientes de HHT y población no HHT. Como objetivo fundamental realizamos así mismo, la búsqueda de medicamentos huérfanos usando el modelo de reposicionamiento terapéutico.

En 2013, incorporamos el estudio del síndrome de von Hippel Lindau, enfermedad tumoral con herencia autosómica dominante, donde los tumores, hemangioblastomas, están altamente vascularizados, presentes en sistema nervioso central y en riñón. Se han realizado cultivos primarios de los tumores *in vitro*, así como aproximaciones de tratamiento en pacientes, mediante reposicionamiento del propranolol como inhibidor de angiogénesis en hemangioblastomas de retina (ensayo clínico 2015-2016), en colaboración con el hospital Virgen de la Salud de Toledo y con la alianza española de pacientes von Hippel Lindau. Como resultado de la investigación *in vitro* de cultivos de tumores y del ensayo con 7 pacientes VHL, se consiguió la designación del propranolol como medicamento huérfano para VHL en el 2017.

Nuestro grupo se encuentra alineado con los objetivos del IRDIRC, Eurordis y la NORD, por sus prioridades diagnóstico, el estudio de las bases patogénicas de las enfermedades y la búsqueda de tratamientos terapéuticos.

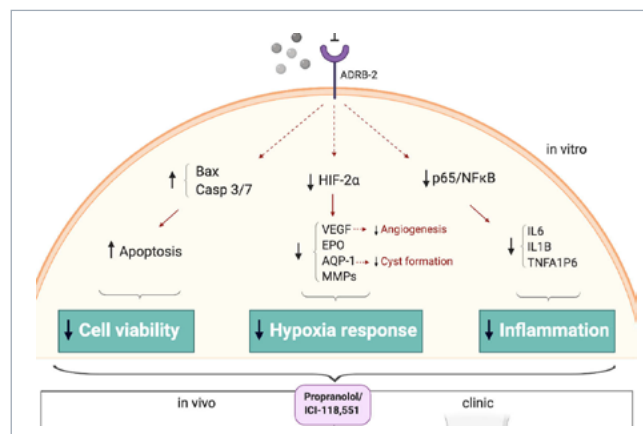


Figure 1

Antitumour benefits shown by ADRB-2 antagonists in VHL-derived ccRCCs. Propranolol and ICI-118,551 have shown therapeutic benefits, both *in vitro* and *in vivo*, in CRCs by triggering key processes such as apoptosis, increasing the expression of Bax or Caspases 3/7, preventing the expression and signalling of molecules such as HIF and its targets, and decreasing NFκB/p65 signalling, showing anti-tumour effects *in vivo*. ADRB-2 antagonists could be used as promising therapeutic agents to treat CRCs, acting through inhibition of cancer cell proliferation, tumour angiogenesis and inflammation.

Publicaciones seleccionadas / Selected Publications

- Aguado T, García M, García A, Ferrer-Mayorga G, Martínez-Santamaría L, Del Río M, Botella LM, Sánchez-Puelles JM. [2020] Raloxifene and n-Acetylcysteine Ameliorate TGF-Signalling in Fibroblasts from Patients with Recessive Dominant Epidermolysis Bullosa. *Cells* 9(9):2108. doi: 10.3390/cells9092108
- de Rojas-P I, Albiñana V, Recio-Poveda L, Rodríguez-Rufián A, Cuesta ÁM, Botella LM. [2020] CLN5 in heterozygosis may protect against the development of tumours in a VHL patient. *Orphanet J Rare Dis* 15(1), 132, 2020. doi: 10.1186/s13023-020-01410-y
- Albiñana V, Cuesta AM, Rojas-P I, et al. (Botella LM last author Corresponding author) [2020] Review of Pharmacological Strategies with Repurposed Drugs for Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia Related Bleeding. *J Clin Med* 9(6), 1766. doi: 10.3390/jcm9061766
- Albiñana V, Gallardo-Vara E, de Rojas-P I, et al. Botella LM. [2020] Targeting β2-Adrenergic Receptors Shows Therapeutic Benefits in Clear Cell Renal Cell Carcinoma from Von Hippel-Lindau Disease. *J Clin Med* 9(9):2740. doi: 10.3390/jcm9092740
- Aristorena M, Gallardo-Vara E, Vicen M, de Las Casas-Engel M, Ojeda-Fernandez L, Nieto C, Blanco FJ, Valbuena-Diez AC, Botella LM, Nachtigal P, Corbi AL, Colmenares M, Bernabeu C. [2019] MMP-12, Secreted by Pro-Inflammatory Macrophages, Targets Endoglin in Human Macrophages and Endothelial Cells. *Int J Mol Sci* 20(12). doi: 10.3390/ijms20123107
- Cuesta AM, Albiñana V, Gallardo-Vara E, Recio-Poveda L, de Rojas-P I, de Las Heras KVG, Aguirre DT, Botella LM. [2019] The β2-adrenergic receptor antagonist ICI-118,551 blocks the constitutively activated HIF signalling in hemangioblastomas from von Hippel-Lindau disease. *Sci Rep* 9(1):10062. doi: 10.1038/s41598-019-46448-6
- Albiñana V, Giménez-Gallego G, García-Mato A, Palacios P, Recio-Poveda L, Cuesta AM, Patier JL, Botella LM. [2019] Topically Applied Etamsylate: A New Orphan Drug for HHT-Derived Epistaxis (Antiangiogenesis through FGF Pathway Inhibition). *TH Open* 3(3): e230-e243. doi: 10.1055/s-0039-1693710
- Aguado T, Romero-Revilla JA, Granados R, Campuzano S, Torrente-Rodríguez RM, Cuesta ÁM, Albiñana V, Botella LM, Santamaría S, García-Sanz JA, Pingarrón JM, Sánchez-Sancho F, Sánchez-Puelles JM. [2019] 11PS04 is a new chemical entity identified by microRNA-based biosensing with promising therapeutic potential against cancer stem cells. *Sci Rep* 9(1):11916. doi: 10.1038/s41598-019-48359-y.

Translational research in rare diseases with vascular involvement: from the lab to the patients

The group focuses on research into rare diseases. Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia (HHT) and von Hippel Lindau syndrome (VHL). The former is an autosomal dominant vascular dysplasia and the latter leads to the development of haemangioblastomas in the Central Nervous System and renal carcinoma. Research has been directed towards diagnosis, knowledge of molecular mechanisms and the search for repositioning therapies.

The group has been conducting studies on rare vascular diseases since 2003. From the beginning, it has been dedicated to the investigation of Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia (HHT) or Osler Weber Rendu syndrome, and the molecular mechanisms of the disease. This syndrome consists of an autosomal dominant vascular dysplasia caused by mutations in the Endoglin as well as ACVRL1/ALK1 genes. It normally shows as frequent nosebleeds, gastrointestinal bleeding, cutaneous telangiect-

asias and arteriovenous malformations in the lung, liver and brain. Our research aims to dissect the molecular diagnosis of HHT (sequencing of Endoglin and ACVRL1), and more recently the capture of genomic regions of genes involved in HHT (using genomic sequencing). Besides, we are also investigating new diagnostic methods, biomarkers, microRNAs obtained by differential expression between HHT patients and non-HHT population. As a fundamental objective, we also carry out the search for orphan drugs using the therapeutic repositioning model.

In 2013, we incorporated the study of von Hippel Lindau syndrome, a tumour disease with autosomal dominant inheritance, where the tumours, haemangioblastomas, are highly vascularized, present in the central nervous system and kidney. We have carried primary cultures of the tumours in vitro, as well as treatment approaches in patients, by repositioning propranolol as an angiogenesis inhibitor in retinal haemangioblastomas (clinical trial 2015-2016), in collaboration with the Virgen de la Salud hospital in Toledo and the Spanish von Hippel Lindau patient alliance. As a result of the in vitro tumour culture research and the trial with 7 VHL patients, propranolol was granted orphan drug designation for VHL in 2017.

Our group is aligned with the objectives of the IRDIRC, Eurordis and NORD in its diagnostic priorities, the study of the pathogenic basis of diseases and the search for therapeutic treatments.

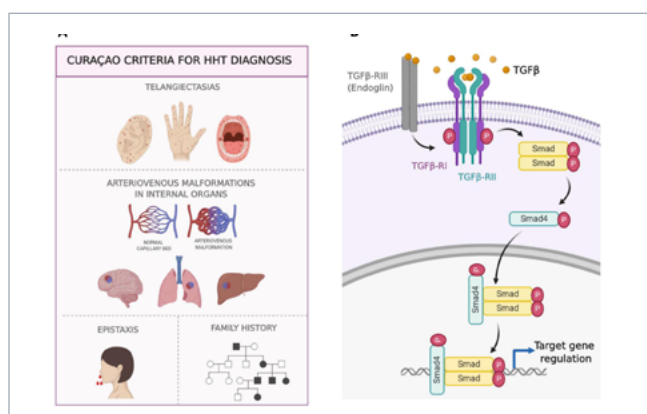


Figure 2

Hereditary haemorrhagic telangiectasia. (A). Clinical manifestations of HHT, Curaçao criteria. Telangiectasias in ear, hands, tongue and lips; arteriovenous malformations in internal organs, epistaxis and family history. (B). TGF-β/BMP9/10 signalling pathway in endothelial cells. Once the ligand binds to its receptor complex formed by receptors kinase I and II, and auxiliary receptor III (endoglin), the signalling cascade leads to phosphorylation of Smad proteins. Translocation of the Smad protein complex to the nucleus results in transcriptional regulation of target genes. Endothelial cells (ECs) express two types of type I kinase receptors: ALK1 and ALK5.

Financiación / Funding

- SAF2017-83351R (2018-Septiembre 2021)
- PIE201820E073 (2018-2021)
- Fondos Supera COVID, CRUE: Draincov (Julio 2020-2021), grupo partner colaborador con Universidad de Granada

Patentes / Patents

- ICI 118,551 as antitumoural agent to treat hemangioblastomas and clear cell renal carcinomas in von Hippel Lindau tumours and other HIF dependent pathological processes. P201731019. CSIC y alianza VHL. PCT en Agosto de 2018. Licenciada a Cyclepharma (Cambridge) en Marzo 2019
- Treatment and prevention of glioblastoma. File No. EP18382917.5, P16278EP00. 12 December 2018. PCT en Noviembre. CSIC 2029
- Patente licenciada 2020: Etamsilato como medicamento huérfano para HHT. EMA designación huérfana 2018. CSIC. Empresa que licencia la tecnología: Dobecure SL



María de los Angeles García Pardo

Profesora de Investigación
agarciapardo@cib.csic.es



Assistant Research Scientist, 1974-1976. NYU Medical Center, NY, USA
 PhD, 1976, Universidad Complutense de Madrid
 Postdoctoral, 1977-1978. MIT, Cambridge, MA, USA
 Adjunto, 1978-1981. Fundación Jiménez Díaz, Madrid
 Research Assistant Professor, 1981-1986. NYU Medical Center, NY, USA
 Assistant Investigator, 1986-1989. The New York Blood Center, NY, USA
 Assistant Professor, 1990. Columbia University, NY, USA
 Científica Titular, 1987. CIB-CSIC

Incorporación y Jefe de grupo, 1991. CIB-CSIC
 Investigadora Científica, 1993. CIB-CSIC
 Profesora de Investigación, 2007. CIB-CSIC
 Jubilación, 2019

Otros miembros / Other members

Noemí Aguilera Montilla
 Aida Revilla García
 María Prieto Solano



<http://www.cib.csic.es/research/cellular-and-molecular-medicine/pathological-mechanisms-human-hematological-neoplasias>

Mecanismos patológicos en neoplasias hematológicas humanas

Nuestro principal interés es la caracterización de los mecanismos moleculares implicados en la progresión de la leucemia linfocítica crónica, una neoplasia de linfocitos B muy común. Nos hemos centrado en el estudio de moléculas implicadas en adhesión, migración, supervivencia celular, y angiogénesis, como la integrina $\alpha 4 \beta 1$ y la metaloproteinasa de matriz-9. Estudiamos también el papel del estroma en la patología de estas neoplasias.

La progresión de la leucemia linfocítica crónica (LLC) está determinada por la localización de células LLC en órganos linfoides, donde reciben señales de proliferación y supervivencia. Hemos estudiado los mecanismos moleculares que controlan estos procesos, centrándonos en el papel de la integrina $\alpha 4 \beta 1$ y de la metaloproteinasa de matriz-9 (MMP-9). Previamente demostramos que MMP-9 regula la migración y parada de células LLC, modulando rutas de señalización relacionadas. Ahora hemos estudiado si MMP-9 afecta la expresión génica de células LLC. Encontramos que MMP-9 regula la expresión de muchos genes, incluyendo los involucrados en migración (Figura 1). Entre ellos, nos hemos centrado en CD99, encontrando que es disminuido por MMP-9 (gen y proteína) y que contribuye a la migración de células LLC, demostrado por experimentos de silenciamiento y sobreexpresión génica. El mecanismo de regulación implica la unión de MMP-9 a $\alpha 4 \beta 1$ y la inactivación del factor de transcripción Sp1. CD99 se expresa en tejidos linfoides (Figura 1) y puede contribuir a la migración y retención de células LLC en ellos.

Otra característica del avance de la LLC es una angiogénesis aumentada en la médula ósea. Dado que las integrinas regulan la angiogénesis en células endoteliales, estudiamos la posible conexión entre $\alpha 4 \beta 1$ y el sistema VEGF/VEGFR2. Encontramos una asociación física y funcional entre $\alpha 4 \beta 1$ y VEGFR2, demostrada por ensayos de inmunoprecipitación, inmunofluorescencia y adhesión celular (Figura 2). $\alpha 4 \beta 1$ también regulaba la señalización inducida por VEGF y su función en células LLC. Por otra parte, la unión de MMP-9 a células LLC regulaba genes pro/anti-angiogénicos (VEGF, TSP-1, Ang-2) e inducía un perfil pro-angiogénico en estas células (Fig. 2). La disminución de Ang-2 por MMP-9 implicaba $\alpha 4 \beta 1$, actividad SKI y el factor de transcripción STAT3. A través del aumento de genes proangiogénicos, MMP-9 contribuye a la angiogénesis observada en tejidos LLC y facilita la progresión de la enfermedad.

Publicaciones seleccionadas / Selected Publications

- Redondo-Muñoz J, García-Pardo A, Teixidó J. [2019] Molecular players in hematologic tumor cell trafficking. *Frontiers Immunol* 10:156. doi.org/10.3389/fimmu.2019.00156. *Corresponding authors.
- Aguilera-Montilla N, Bailón E, Uceda-Castro R, Ugarte-Berzal E, Santos A, Gutiérrez-González A, Pérez-Sánchez C, Van den Steen PE, Opendakker G, García-Marco JA, García-Pardo A. [2019] MMP-9 affects gene expression in chronic lymphocytic leukemia revealing CD99 as an MMP-9 target and a novel partner in malignant cell migration/arrest. *Oncogene* 38:4605-4619. doi: 10.1038/s41388-019-0744-3.
- Gutiérrez-González A, Aguilera-Montilla N, Ugarte-Berzal E, Bailón E, Cerro-Pardo I, Sánchez-Maroto C, García-Campillo L, García-Marco JA, and García-Pardo A. [2019] $\alpha 4 \beta 1$ integrin associates with VEGFR2 in CLL cells and contributes to VEGF binding and intracellular signaling. *Blood Advances* 3:2144-2148. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000019.
- Aguilera-Montilla N, Bailón E, Ugarte-Berzal E, Uceda-Castro R, Prieto-Solano M, García-Martínez E, Samaniego R, Van den Steen PE, Opendakker G, García-Marco JA, and García-Pardo A. [2019] Matrix metalloproteinase-9 induces a proangiogenic profile in chronic lymphocytic leukemia cells. *Biochem Biophys Res Commun* 520:198-204. doi: 10.1016/j.bbrc.2019.09.127.

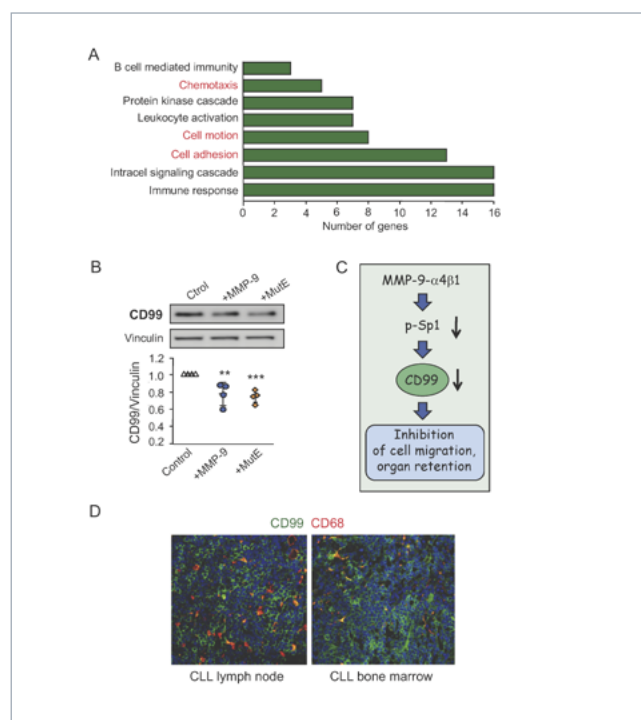


Figure 1

MMP-9 regulates gene and protein expression in CLL cells. A) Functional annotation of the 131 genes regulated by MMP-9. B) Western blotting analysis of CD99 expression after incubating CLL cells with MMP-9 or the catalytically inactive mutant MutE for 24 h. C) MMP-9 downregulates CD99 via binding to $\alpha 4 \beta 1$ integrin and inactivation of the Sp1 transcription factor. D) Expression of CD99 in lymphoid tissues. CD68 is a marker for macrophages.

Pathological mechanisms in human hematological neoplasias

Our major interest is the characterization of the molecular mechanisms accounting for the progression of chronic lymphocytic leukemia, a common B-lymphocyte neoplasia. We focus on molecules involved in cell adhesion, migration, survival and angiogenesis, including $\alpha 4\beta 1$ integrin and matrix metalloproteinase-9. We are also studying the role of the stroma in the pathology of these malignancies.

Progression of chronic lymphocytic leukemia (CLL) is determined by the localization of CLL cells in lymphoid tissues, where they receive survival and proliferation signals. We have studied the molecular mechanisms controlling these processes focusing on the role of $\alpha 4\beta 1$ integrin and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9). We previously showed that MMP-9 regulates CLL cell migration and arrest, partly by modulating migration regulatory pathways. We now studied whether MMP-9 affects the gene-expression profile in CLL. Indeed, MMP-9 regulated the expression of many genes, including those involved in cell migration (Figure 1), and this involved catalytic and non-catalytic activities. Among the modulated genes, we focused on CD99 and found that it was downregulated by MMP-9 (gene and protein) and contributed to CLL cell migration, determined by gene silencing and overexpression experiments. MMP-9 regulated CD99 via binding to $\alpha 4\beta 1$ integrin and inactivation of the Sp1 transcription factor. CD99 is expressed in CLL lymphoid tissues (Figure 1) and may contribute to CLL cell migration and retention in these tissues.

Increased bone marrow angiogenesis is another feature of advanced CLL. Because integrins regulate endothelial cell angiogenesis, we studied the possible connection between $\alpha 4\beta 1$ integrin and the VEGF/VEGFR2 system. We found a physical and functional association between $\alpha 4\beta 1$ integrin and VEGFR2, demonstrated by immunoprecipitation, immunofluorescence and cell adhesion analyses (Figure 2). $\alpha 4\beta 1$ integrin also modulated VEGF-induced signaling and function in CLL cells. We also found that MMP-9 interaction with CLL cells increased regulated pro/anti-angiogenic genes

(VEGF, TSP-1, Ang-2) and induced a pro-angiogenic pattern in CLL cells (Fig.2). Downregulation of TSP-1 involved $\alpha 4\beta 1$ integrin, SKF activity and the STAT3 transcription factor. By increasing angiogenic genes, MMP-9 directly contributes to the angiogenesis observed in CLL tissues, facilitating disease progression.

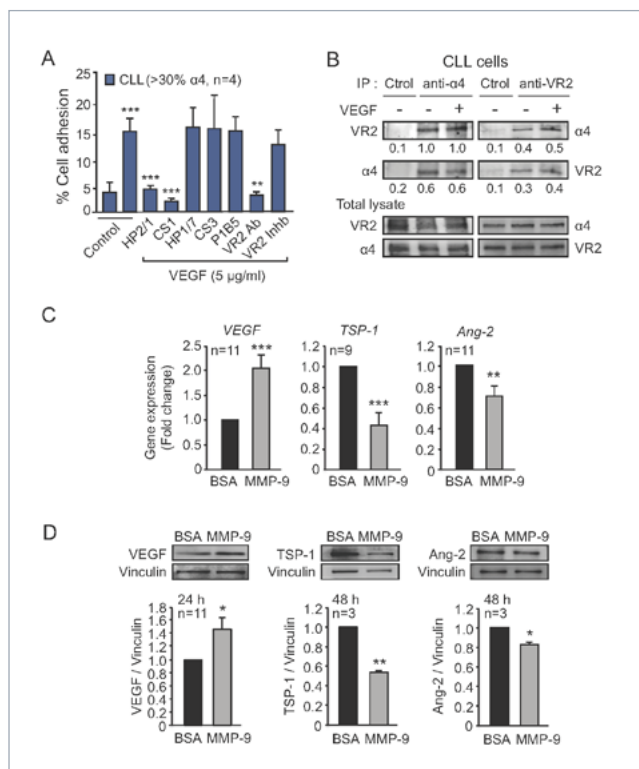


Figure 2

Involvement of $\alpha 4\beta 1$ integrin and MMP-9 in CLL angiogenesis. **A**) Cell adhesion to VEGF. HP2/1, anti- $\alpha 4$ Ab; CS1, $\alpha 4$ inhibitor; HP1/7 and CS3, control Ab and peptide, respectively; P1B5, anti- $\alpha 3$ integrin Ab; VR2, VEGFR2. **B**) Immunoprecipitation of CLL cell lysates with indicated Abs. qPCR (**C**) and Western blotting (**D**) analyses of angiogenic genes/proteins regulated by MMP-9. VEGF, vascular endothelial growth factor; TSP-1, thrombospondin-1; Ang-2, angiopoietin-2.

Financiación / Funding

- SAF2015-69180R (MINECO), 1/2016-8/2019. IP: M^a Angeles García Pardo



José María Rojo Hernández

Investigador Científico
jmrojo@cib.csic.es



Doctor en Ciencias Biológicas, 1978. Universidad Complutense de Madrid

Postdoctoral Fellow, 1980-1981. Institute of Animal Physiology, A.R.C. Cambridge, UK

Research Associate and Fulbright Fellow, 1986-1988. Yale University School of Medicine, New Haven, CT, USA

Colaborador Científico, 1988

Jefe de Grupo, 1988

Investigador Científico, 1990. CIB-CSIC



<https://www.cib.csic.es/research/molecular-biomedicine/t-lymphocyte-activation>

Activación de Linfocitos T

Estudiamos posibles vías de modulación de la respuesta inmune innata y adaptativa analizando moléculas coestimuladoras (CD28 y el coestimulador inducible (ICOS, CD278)) y sus ligandos (CD80, CD86, ICOS-L) que son esenciales para la respuesta antígeno-específica de linfocitos T, y hemos estudiado su expresión y papel funcional en células mieloides y linfoides de la inmunidad innata. Además, analizamos la utilidad y el impacto de nanomateriales en inmunidad innata y adaptativa.

Nos enfocamos al estudio de posibles vías de modulación de la respuesta inmune innata y adaptativa. En particular estudiamos moléculas coestimuladoras CD28 y el coestimulador inducible ICOS (CD278) que son esenciales para la respuesta antígeno-específica de linfocitos T.

CD28 e ICOS son típicamente expresadas por linfocitos T y son necesarias para el desarrollo eficiente de respuestas inmunes adaptativas T-dependientes, nuestros resultados recientes muestran que también pueden ser expresadas por y son funcionales en células linfoides o mieloides de la inmunidad innata como células NK, células dendríticas, o macrófagos, y particularmente macrófagos anti-inflamatorios M2 (Montes-Casado *et al.*, 2019; Estrada-Capetillo *et al.*, 2020).

Puesto que las células de la inmunidad innata expresan los ligandos de CD28 y de ICOS (CD80, CD86, y el ligando de ICOS, ICOS-L), podemos manejar la hipótesis de que la expresión simultánea de moléculas coestimuladoras y sus ligandos forma parte de un circuito de regulación negativa de las señales coestimuladoras de CD28 e ICOS. En este sentido, hemos mostrado una internalización ICOS-dependiente de su ligando que implica un mecanismo de trans-endocitosis (Aragoneses-Fenoll *et al.* 2021, ver Figura 1).

Por otra parte, la proteína de matriz extracelular Osteopontina se une al ligando de ICOS en un sitio distinto al de la unión de ICOS (Rainieri *et al.*, 2020), añadiendo una nueva interacción molecular a las ya conocidas para la Osteopontina, una proteína con un importante papel en la progresión de tumores sólidos. Así, la interacción ICOS-L-Osteopontina promueve las metástasis en un modelo experimental de cáncer de mama (Rainieri *et al.*, 2020).

Por último, analizamos el impacto de nanomateriales en la función de células de la inmunidad innata, o su uso como transportadores en inmunoterapia tumoral (Feito *et al.*, 2019; Clemente *et al.*, 2020; Montes-Casado *et al.*, 2020).

Los resultados sugieren nuevas dianas moleculares y nuevas aproximaciones metodológicas para la intervención inmunitaria con vistas a promover el desarrollo de respuestas inmunes eficientes frente a patógenos y tumores, o a inhibir procesos inmunes adversos como alergias, enfermedades autoinmunes, o rechazo de trasplantes.

Publicaciones seleccionadas / Selected Publications

- Diez-Orejas R, Casarrubios L, Feito MJ, Rojo JM, Vallet-Regí M, Arcos D and Portolés MT. [2021] Effects of mesoporous SiO₂-CaO nanospheres on the murine peritoneal macrophages/Candida albicans interface. *Int Immunopharmacol* Mar 20; 94:107457. DOI: 10.1016/j.intimp.2021.107457
- Aragoneses-Fenoll L, Montes-Casado M, Ojeda G, García-Paredes L, Arimura Y, Yagi J, Dianzani U, Portolés P and Rojo JM. [2021] Role of endocytosis and trans-endocytosis in ICOS costimulator-induced downmodulation of the ICOS Ligand. *J Leukoc Biol* 110(5): 867-884. doi: 10.1002/jlb.2a0220-127r 10.1002/jlb.2a0220-127r
- Estrada-Capetillo L, Aragonese-Fenoll L, Domínguez-Soto Á, Fuentelsaz-Romero S, Nieto C, Simón-Fuentes M, Alonso B, Portolés P, Corbí AL, Rojo JM and Puig-Kröger A. [2021] CD28 is expressed by macrophages with anti-inflammatory potential and limits their T-cell activating capacity. *Eur J Immunol* 51(4):824-834. doi: 10.1002/eji.202048806
- Rainieri D, Dianzani C, Cappellano G, Maione F, Baldanzi G, Iacobucci I, Clemente N, Baldone G, Boggio E, Gigliotti CL, Boldorini R, Rojo JM, Monti M, Birolo L, Dianzani U and Chiochetti A. [2020] Osteopontin binds ICOSL promoting tumor metastasis. *Commun Biol* 3: 615. doi: 10.1038/s42003-020-01333-1
- Montes-Casado M, Sanvicente A, Casarrubios L, Feito MJ, Rojo JM, Vallet-Regí M, Arcos D, Portolés P and Portolés MT. [2020] An immunological approach to the biocompatibility of mesoporous SiO₂-CaO nanospheres. *Int J Mol Sci* 21: 8291. doi: 10.3390/ijms21218291
- Clemente N, Boggio E, Gigliotti CL, Rainieri D, Ferrara B, Miglio G, Argenziano M, Chiochetti A, Cappellano G, Trotta F, Caldera F, Capucchio M, Yagi J, Rojo JM, Renò F, Cavalli R, Dianzani C and Dianzani U. [2020] Immunotherapy of experimental melanoma with ICOS-Fc loaded in biocompatible and biodegradable nanoparticles. *J Control Release* 320: 112-124. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.01.030>
- Montes-Casado M, Ojeda G, Aragonese-Fenoll L, López D, de Andrés B, Gaspar ML, Dianzani U, Rojo JM and Portolés P. [2019] ICOS deficiency hampers the homeostasis, development and function of NK cells. *PLoS ONE* 14: e0219449. doi: 10.1371/journal.pone.0219449
- Feito MJ, Diez-Orejas R, Cicuéndez M, Casarrubios L, Rojo JM and Portolés MT. [2019] Characterization of M1 and M2 polarization phenotypes in peritoneal macrophages after treatment with graphene oxide nanosheets. *Colloids Surf B: Biointerfaces* 176: 96-105. doi: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2018.12.063>

Figure 1

Cells of the M12 B cell lymphoma transfected with ICOS-L-GFP fusion protein (green) were co-incubated with CD4⁺ T cells (blue) transfected with ICOS-mCherry fusion protein (red) (left panels) and analyzed by confocal microscopy. Merged panels show that ICOS-L GFP is located in the cell membrane and in intracellular vesicles of B cells co-localizing with ICOS-mCherry from the T cell.

Financiación / Funding

- SAF2017-89672-R (MINECO) 01/01/2018-03/12/2021

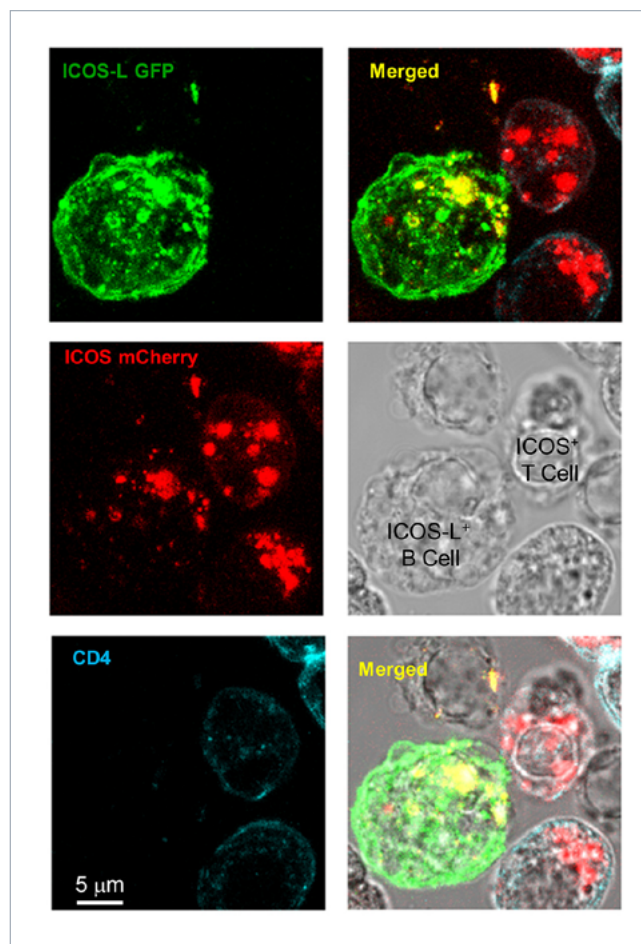
T Lymphocyte Activation

We are interested in the modulation of innate and adaptive immune responses through the study of the T cell costimulatory molecules CD28 and Inducible costimulator ICOS (CD278) and their ligands (CD80, CD86, ICOS-L). We have analyzed their expression and function in innate immune cells of myeloid and lymphoid origin. Besides, the impact and use of different nanomaterials in innate and adaptive immunity has been determined.

Our research is focused on the study of immune response mechanisms and the possibility of modulating innate and adaptive immune responses. Particularly, we have studied costimulatory molecules (CD28, and the Inducible costimulator ICOS (CD278)) essential to antigen-specific responses of T lymphocytes.

Whereas CD28 and ICOS are needed for efficient T cell-dependent adaptive immune responses, our recent results show that they can also be expressed by and are functional in lymphoid and myeloid cells of the innate arm of the immune system, including NK cells and Dendritic cells, or macrophages, particularly the anti-inflammatory M2 macrophages (Montes-Casado et al., 2019; Estrada-Capetillo et al., 2020).

As innate cells typically also express CD28 and ICOS ligands (CD80, CD86, and ICOS-L, respectively), it seems likely that the simultaneous



expression of costimulatory molecules and their ligands is part of a strategy to control CD28 and ICOS signaling. This control might operate in cis- (in the same cell) or trans- (through cell-cell interactions). In this regard, we have recently shown that ICOS-ICOS-L interactions between distinct cells lead to fast, ICOS-dependent internalization of its ligand through trans-endocytosis (Aragoneses-Fenoll et al. 2021, see Figure) Interestingly, our datashow that the extracellular matrix protein Osteopontin can bind to ICOS-L in a site different from ICOS (Rainieri et al., 2020). This adds a new molecular interaction to those already known for Osteopontin, a protein with an important role in the progression of solid tumors. Indeed, ICOS-L interactions with Osteopontin can promote tumor metastasis in a breast cancer model (Rainieri et al., 2020).

Last, our work has analyzed the impact of nanomaterials on innate immune cell function or their use as carriers in tumor immunotherapy (Feito et al., 2019; Clemente et al., 2020; Montes-Casado et al., 2020).

These results suggest new molecular targets and methods of immune intervention to enhance the development of efficient immune responses to pathogens and tumors, or to inhibit unwanted immune responses including autoimmune diseases, allergies, or transplant rejection.

Carmelo Bernabeu Quirante

Profesor de Investigación
 bernabeu.c@cib.csic.es



PhD, 1977. Universidad Autónoma de Madrid
 Postdoctoral Scholar, 1980-1981. Molecular Biology Institute, University of California, Los Angeles, USA
 Research Fellow, 1982-1983. Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA
 Científico Titular, 1985. CSIC
 Investigador Científico, 1987. CSIC
 Jefe de grupo, 1988

Profesor de Investigación, 2003. CIB-CSIC

Visiting Professor, 2018. Department of Pathology, University of Utah, Salt Lake City, Utah, USA

Otros miembros / Other members

Eunate Gallardo Vara
 Lidia Ruiz Llorente
 Matej Vican

Tecla Mace Ballebs
 Elena de Blas Brotons
 Elena Cano Alberca



<https://www.cib.csic.es/research/molecular-biomedicine/cellular-and-molecular-biology-vascular-endothelium>

Biología celular y molecular del endotelio vascular

Endoglin es un componente del complejo receptor de la familia del TGF- β en células endoteliales. Mutaciones en el gen de endoglin son responsables de la Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria tipo 1 (HHT1). Endoglin regula la angiogénesis y homeostasis vascular y niveles elevados de endoglin soluble tienen un papel patogénico en preeclampsia. El objetivo del laboratorio es estudiar el papel de endoglin en la fisiopatología vascular.

La familia del factor de crecimiento transformante (TGF- β) incluye las subfamilias de la proteína morfogenética del hueso (BMP; *bone morphogenetic protein*), activinas y TGF- β . La señalización de esta familia de factores a través de sus receptores de membrana regula de forma crucial diversos procesos en el sistema cardiovascular como la angiogénesis o el desarrollo, remodelado y homeostasis vascular. Endoglin es un componente del complejo receptor de TGF- β en células endoteliales que tiene importantes implicaciones en la fisiopatología vascular. Así, mutaciones en el gen de endoglin son responsables de la Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria tipo 1 (HHT1), una displasia vascular autosómica dominante asociada con frecuentes epistaxis, hemorragias gastrointestinales, telangiectasias cutáneas, y malformaciones arteriovenosas en pulmón, hígado y cerebro. Endoglin juega un importante papel en angiogénesis y en la homeostasis vascular, y se ha descrito un papel patogénico para los niveles elevados de una forma soluble de endoglin presente en mujeres embarazadas con preeclampsia. Además, la liberación de endoglin soluble mediada por las metaloproteasas de matriz MMP-12 y MMP-14 inhibe la angiogénesis tumoral, regula el remodelado vascular, y agrava la disfunción endotelial de la pared vascular. Por otra parte, endoglin endotelial es un receptor de adhesión que interacciona con integrinas de leucocitos, plaquetas y células murales vasculares. A pesar de su importancia en la fisiopatología humana, se desconocen en gran medida los mecanismos por los cuales endoglin actúa en dichos procesos biológicos y enfermedades. Por tanto, nuestra actual línea de investigación pretende profundizar en el conocimiento de la expresión, estructura y función de endoglin, lo que permitirá entender mejor los mecanismos moleculares por los cuales esta proteína está implicada en la patología vascular.

Publicaciones seleccionadas / Selected Publications

- Pérez-Roque L, Núñez-Gómez E, Rodríguez-Barbero A, Bernabéu C, López-Novoa JM, Pericacho M [2020] Pregnancy-Induced High Plasma Levels of Soluble Endoglin in Mice Lead to Preeclampsia Symptoms and Placental Abnormalities. *Int J Mol Sci* 22:165. doi: 10.3390/ijms22010165.
- Bernabeu C, Bayrak-Toydemir P, McDonald J, Letarte M [2020] Potential Second-Hits in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *J Clin Med* 9:3571. doi: 10.3390/jcm9113571.
- Ruiz-Llorente L, Albiñana V, Botella LM, Bernabeu C [2020] Differential Expression of Circulating Plasma miRNA-370 and miRNA-10a from Patients with Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *J Clin Med* 9:2855. doi: 10.3390/jcm9092855.
- Gallardo-Vara E, Gamella-Pozuelo L, Perez-Roque L, Bartha JL, Garcia-Palmero I, Casal JJ, López-Novoa JM, Pericacho M, Bernabeu C [2020]. Potential Role of Circulating Endoglin in Hypertension via the Upregulated Expression of BMP4. *Cells* 9:988. doi: 10.3390/cells9040988.
- Gallardo-Vara E, Ruiz-Llorente L, Casado-Vela J, Ruiz-Rodríguez MJ, López-Andrés N, Pattnaik AK, Quintanilla M, Bernabeu C [2019] Endoglin Protein Interactome Profiling Identifies TRIM21 and Galectin-3 as New Binding Partners. *Cells* 8:pii: E1082. doi: 10.3390/cells8091082.
- Aristorena M, Gallardo-Vara E, Vican M, de Las Casas-Engel M, Ojeda-Fernandez L, Nieto C, Blanco FJ, Valbuena-Diez AC, Botella LM, Nachtigal P, Corbi AL, Colmenares M, Bernabeu C [2019] MMP-12, Secreted by Pro-Inflammatory Macrophages, Targets Endoglin in Human Macrophages and Endothelial Cells. *Int J Mol Sci* 20:pii: E3107. doi: 10.3390/ijms20123107.
- Vican M, Vitverova B, Havelek R, Blazickova K, Machacek M, Rathouska J, Najmanová I, Dolezelova E, Prasnicka A, Sternak M, Bernabeu C, Nachtigal P [2019] Regulation and role of endoglin in cholesterol-induced endothelial and vascular dysfunction in vivo and in vitro. *FASEB J* 33: 6099-6114. doi: 10.1096/fj.201802245R.
- Ruiz-Llorente L, McDonald J, Woerchak-Donahue W, Briggs E, Chesnutt M, Bayrak-Toydemir P, Bernabeu C [2019] Characterization of a family mutation in the 5' untranslated region of the endoglin gene causative of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Hum Genet* 64: 333-339. doi: 10.1038/s10038-019-0564-x.
- Rossi E, Bernabeu C, Smadja DM [2019] Endoglin as an Adhesion Molecule in Mature and Progenitor Endothelial Cells: A Function Beyond TGF- β . *Front Med (Lausanne)* 6:10. doi: 10.3389/fmed.2019.00010.
- Calvo-Sánchez MI, Fernández-Martos S, Carrasco E, Moreno-Bueno G, Bernabéu C, Quintanilla M, Espada J [2019] A role for the Tgf- β /Bmp co-receptor Endoglin in the molecular oscillator that regulates the hair follicle cycle. *J Mol Cell Biol* 11: 39-52. doi: 10.1093/jmcb/mjy051.

Financiación / Funding

- 201920E022 (CSIC) 2019-2022
- PRX17/00142 (Programa Salvador de Madariaga, MEC) 2018
- CB06/07/0038 (CIBERER-ISCIII) 2006-Presente
- PEJ-2019-TL/BDM-1387 (CAM) 2020-2021
- 2004312 (Millipore)

Cellular and molecular biology of the vascular endothelium

Endoglin is a component of the receptor complex of the TGF- β family in endothelial cells. Mutations in the endoglin gene are responsible for Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia type 1 (HHT1). Endoglin regulates angiogenesis and vascular homeostasis, and elevated levels of soluble endoglin have a pathogenic role in preeclampsia. The goal of the laboratory is to study the role of endoglin in vascular pathophysiology.

The transforming growth factor (TGF- β) family includes subfamilies of the bone morphogenetic protein (BMP), activins, and TGF- β . The signaling of this family of factors through their membrane receptors crucially regulates various processes in the cardiovascular system, such as angiogenesis or vascular development, remodeling and homeostasis. Endoglin is a component of the TGF- β receptor complex in endothelial cells that has important implications in vascular pathophysiology. Thus, mutations in the endoglin gene are responsible for Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia type 1 (HHT1), an autosomal dominant vascular dysplasia associated with frequent epistaxis, gastrointestinal bleeding, cutaneous telangiectasia, and arteriovenous malformations in the lung, liver and brain. Endoglin plays an important role in angiogenesis and vascular homeostasis, and a pathogenic role has been described for elevated levels of a soluble form of endoglin present in pregnant women with preeclampsia. Furthermore, the release of soluble endoglin mediated by matrix metalloproteases MMP-12 and MMP-14 inhibits tumor angiogenesis, regulates vascular remodeling, and aggravates endothelial vascular wall dysfunction. On the other hand, endothelial endoglin is an adhesion receptor that interacts with integrins of leukocytes, platelets, and vascular wall cells. Despite its importance in human pathophysiology, the mechanisms by which endoglin acts in these biological processes and diseases are largely unknown. Therefore, our current line of research aims to deepen the knowledge of the expression, structure and function of endoglin, which will allow us to better understand the molecular mechanisms by which this protein is involved in vascular pathology.

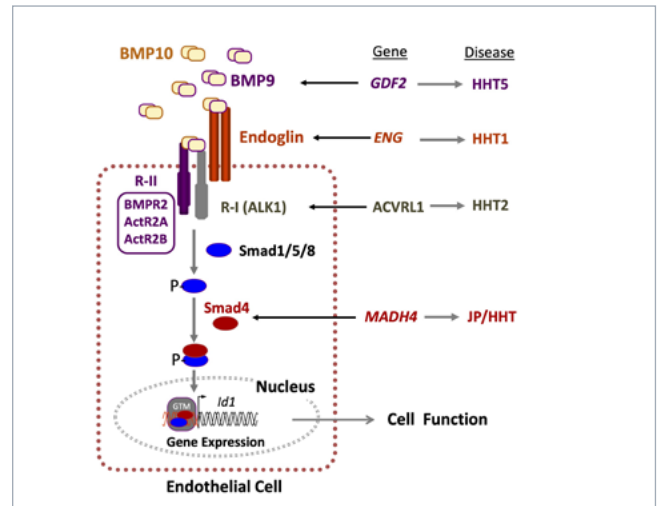


Figure 1

Hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) and the TGF- β system in endothelial cells. Heterodimers of BMP9/BMP10 bind to a protein complex composed by type I (R-I) and type II (R-II) receptors, and endoglin. Upon ligand binding, Smad proteins translocate into the nucleus. BMP9, Endoglin, ALK1, and Smad4 proteins are encoded by GDF2, ENG, ACVRL1, and MADH4 genes, whose mutations give rise to HHT5, HHT1, HHT2, and JPHT, respectively. Adapted from Bernabeu et al. [2020].

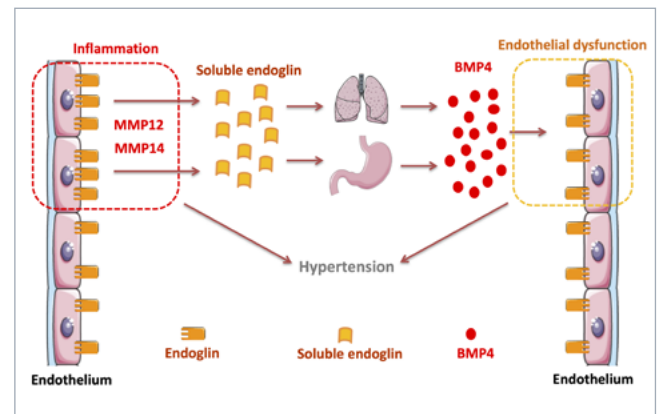


Figure 2

Hypothetical model for BMP4 in sEng-dependent effect in hypertension. Upon inflammation, MMP12 or MMP14 trigger the release of sEng in endothelial cells by proteolytically cleaving membrane-bound endoglin. In turn, sEng stimulates the expression of BMP4 in different organs, including lung, stomach and duodenum. Next, circulating BMP4 contributes to endothelial dysfunction, leading to hypertension.



Maria Montoya Gonzalez

Científica titular

maria.montoya@cib.csic.es



PhD, 1997. Universidad Autónoma de Madrid
 Postdoctoral, 1998-2005. The Edward Jenner Institute, Reino Unido
 Jefe de grupo, 2005-2014. CReSA, Universidad Autónoma de Barcelona
 Jefe de grupo, 2014-2017. The Pirbright Institute, Reino Unido
 Investigadora distinguida, 2018-2019. CIB-CSIC
 Científica titular, 2019. CIB-CSIC

Otros miembros / Other members

Natalia Redondo
 Gonzalo García Aguilera
 María Gutiérrez Hernández

Carlos Robles Gallego
 Jouzas Grigas



<http://cib.csic.es/research/molecular-biomedicine/viral-immunology-therapies-and-vaccines>

Inmunología Viral: Terapias y Vacunas

El principal objetivo del grupo es profundizar en la relación inmunológica de las infecciones virales con el hospedador natural para diseñar nuevos tratamientos o vacunas. Se ha utilizado toda la experiencia anterior para estudiar los procesos inflamatorios generados por SARS-CoV-2. Se usará el cerdo como modelo para terapias celulares o infecciones virales.

Las infecciones virales continúan causando una alta morbilidad y mortalidad en todo el mundo. Además de su importancia como zoonosis, el virus de la influenza porcina (SwIV) es una enfermedad respiratoria porcina relevante. El virus de la peste porcina africana (ASFV) causa una enfermedad grave en los cerdos domésticos con una mortalidad de hasta el 100% y no tiene vacuna. El SARS-CoV-2 es un nuevo tipo de coronavirus que causa la pandemia actual en todo el mundo. Se requieren nuevos enfoques para combatir las enfermedades virales, que solo se pueden obtener a partir de un profundo conocimiento de las respuestas inmunes durante las interacciones huésped-patógeno. El trabajo del grupo está dirigido a una mejor comprensión de las respuestas inmunitarias necesarias para la protección contra las enfermedades virales.

Nuestro equipo ha aplicado la vacunación reversa para identificar epítopos de células T SLA-I y SLA-II de SwIV H1N1. El reconocimiento de péptidos solapantes de H1N1 reveló un nuevo epítipo restringido de SLA clase II en NP. Este nuevo epítipo conservado podría ser la base para enfoques de vacuna adicionales contra SwIV H1N1 en cerdos (Figura 1).

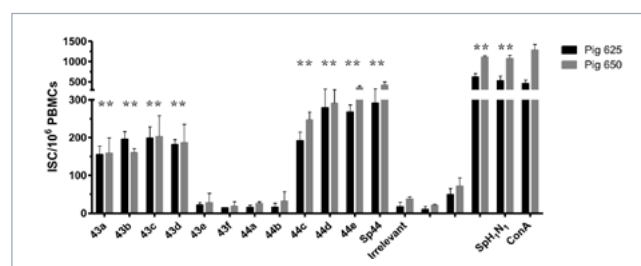
Las vesículas extracelulares (EV) han demostrado ser una nueva plataforma de vacunación prometedora en situaciones en las que los enfoques convencionales no han tenido éxito. Se caracterizaron los EV en suero de cerdos infectados con dos cepas diferentes de ASFV. El análisis proteómico reveló pocas proteínas específicas del ASFV en los EV, pero se detectaron 942 proteínas porcinas en todas las preparaciones de EV. La mayoría de ellas estaban relacionados con cascadas de coagulación (Figura 2). Los resultados obtenidos contribuyen a una mejor comprensión de la patogénesis del virus de la peste porcina africana y las respuestas inmunitarias/protectoras en el huésped.

La fisiopatología del SARS-CoV-2 no se ha caracterizado bien. En particular, la razón por la que algunas personas desarrollan una inflamación exacerbada que conduce a la gravedad de la enfermedad sigue siendo desconocida. Estamos trabajando para construir una plataforma celular diseñada para establecer los determinantes virales que puedan modular la inflamación y/o la muerte celular. Estos hallazgos se utilizarán para

desarrollar enfoques novedosos para contrarrestar la inflamación como posible tratamiento.

Publicaciones seleccionadas / Selected Publications

- LC. Goatley, AL. Reis, R. Portugal, H. Goldswain, GL. Shimmom, Z. Hargreaves, CS. Ho, M. Montoya, PJ. Sánchez-Cordón, G. Taylor, LK. Dixon and CL. Netherton [2020] A Pool of Eight Virally Vected African Swine Fever Antigens Protect Pigs Against Fatal Disease. *Vaccines (Basel)* 8(2):234. DOI: 10.3390/vaccines8020234.
- M. Baratelli, S. Morgan, H. Hemmink, E. Reid, V. Carr, E. Lefevre, S. Montaner-Tarbes, B. Charleston, E. Z. Tchilian and M. Montoya. [2020] Identification of a new conserved SLA-II epitope in a structural protein of swine influenza virus. *Frontiers in Immunology* DOI: 10.3389/fimmu.2020.02083.
- B. Vidaña, P. Martínez-Orellana, J. Martorell, M. Baratelli, J. Martínez, L. Migura-García, L. Córdoba, M. Pérez, I. Casas, F. Pozo, L. Fraile, N. Majó and M. Montoya [2020] Differential Viral-Host Immune Interactions Associated with Oseltamivir-Resistant H275Y and Wild-Type H1N1 A(pdm09) Influenza Virus Pathogenicity. *Viruses* DOI: 10.3390/v12080794.
- P. J. Sanchez-Cordón, T. Jabbar, D. Chapman, L. Dixon and M. Montoya [2020] Absence of long-term protection in pigs immunized with attenuated African swine fever virus isolate OURT88/3 or BeninDMFG. *Journal of Virology* DOI:10.1128/JVI.00350-20.
- P. J. Sanchez-Cordón, A. Nunez, A. Neimane, E. Wikström-Lassa, M. Montoya, H. Crooke and Do. Gavier-Widén [2019] African swine fever: disease dynamics in wild boar experimentally infected with ASFV isolates belonging to genotype I and II. *Viruses* DOI: 10.3390/v11090852 REVIEW
- A. Karger, D. Pérez-Núñez, J. Urquiza, P. Hinojar, C. Alonso, F. B. Freitas, Y. Revilla, M-F. Lepotier and M. Montoya [2019] An Update on African Swine Fever Virology. *Viruses* DOI: 10.3390/v11090864. REVIEW
- S. Montaner-Tarbes, M. Pujol, T. Jabbar, P. Hawes, D. Chapman, H. del Portillo, L. Fraile, P. J. Sánchez-Cordón, L. Dixon and M. Montoya [2019] Serum-derived extracellular vesicles from African Swine Fever virus infected pigs selectively recruit viral and porcine proteins. *Viruses* DOI: 10.3390/v11100882.
- E. Guzman, M. Pujol, P. Ribeca and M. Montoya [2019] Bovine derived in vitro cultures generate heterogeneous populations of antigen presenting cells *Front Immunol* DOI: 10.3389/fimmu.2019.00612.
- S.Montaner-Tarbes, M. Montoya, H. A. del Portillo and L. Fraile [2019] Key gaps in the knowledge of the Porcine Respiratory Reproductive Syndrome Virus (PRRSV). *Front Veterinary Sci* DOI: 10.3389/fvets.2019.00038.
- M. Pujol, C. Borie, M. Montoya, A. Ferreira and R. Vernal [2019] Brucella canis induces canine CD4+ T cells multi-cytokine Th1/Th17 production via dendritic cell activation. *Comparative Immunology, Microbiology & Infectious Diseases*. DOI: 10.1016/j.cimid.2018.11.017

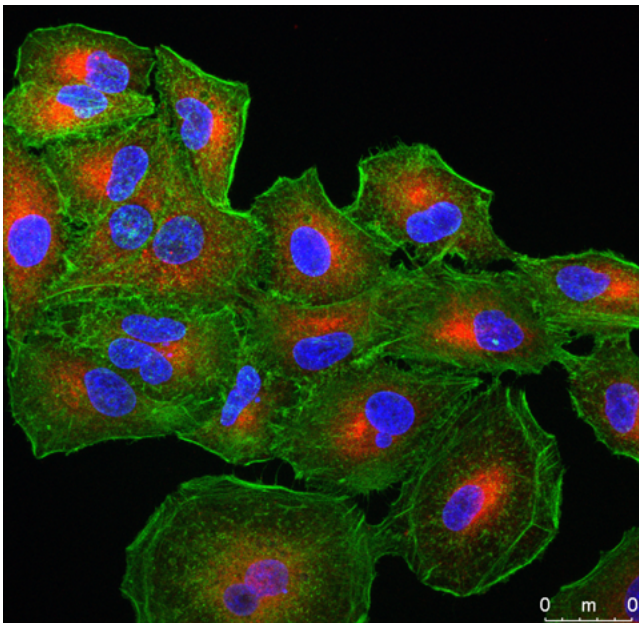
**Figure 1**

Empirical identification of T cells epitopes. A collection of peptides spanning the NP and M1 proteins of A/Panama/2007/1999 was used to stimulate ex vivo the PBMCs collected from Babraham's pigs by an IFN γ ELISPOT. Peptides were tested individually (43a-44e, 44g-43h). Con A, SpH1N1 and live S-Flu IAVs were used as positive control. Irrelevant peptide, media and MDCK sup was used as negative control

Viral Immunology: Therapies and Vaccines

The main aim of the group is to provide new insights into immunological host-pathogen interactions by studying the immune system of the pigs in the context of natural relevant viral infections. All previous experience has been used to study inflammatory mechanisms of SARS-CoV-2. Pigs will be used as model for cellular therapies or viral infections.

Viral infections continue to cause considerable morbidity and mortality around the world. Besides its importance as a zoonotic agent, Swine Influenza Virus (SwIV) is a relevant porcine respiratory disease. African swine fever virus (ASFV) causes severe disease in domestic pigs resulting in up to 100% mortality and there is no vaccine. SARS-CoV-2 is a new type of coronavirus causing the actual pandemic worldwide. New approaches are required to fight viral diseases, which can only be informed by a deeper knowledge of immune responses during host-pathogen interactions. The work in the group is directed into a better understanding of the immune responses required for protection against viral diseases.



Our team have applied reverse vaccinology to identify SLA-I and SLA-II T-cell epitopes from SwIV H1N1. Recognition of overlapping peptides from H1N1 revealed a novel SLA class II restricted epitope in NP. This conserved novel epitope could be the base for further vaccine approaches against H1N1 SwIV in pigs (Figure 1).

Extracellular vesicles (EVs) have proven to be a promising new vaccination platform in situations in which conventional approaches have not been completely successful. Serum EVs from infected pigs using two different ASFV viruses were characterized. Proteomic analysis revealed few specific proteins from ASFV in the EVs, but 942 swine proteins were detected in all EV preparations. Most of these were related to coagulation cascades. The results obtained contribute to a better understanding of ASFV pathogenesis and immune/protective responses in the host.

The pathophysiology of SARS-CoV-2 has not been well characterized. Particularly, the reason why some people develop an exacerbated inflammation leading to disease severity remains obscure. We are working to build up a cellular platform designed to establish viral determinants that may modulate inflammation and/or cell death (Figure 2). These findings will be used to develop novel approaches to counteract inflammation as a possible treatment.

Financiación / Funding

- I+COOP+2019. "Cooperación en inmunología avanzada: capacitación de técnicas y diseño de curso de grado y postgrado". IP: M Montoya. 2019-2020.
- VetBioNet: "Use of extracellular vesicles as immunogens for African Swine Fever Virus" IP: M Montoya. 2020.
- PTI Salud Global CSIC. Inflammation viral determinants in the cytokine storm within COVID-19 (COVID-19-117). IP: M Montoya. 2020.
- Junta de Andalucía: Inflammation viral determinants in the cytokine storm within COVID-19 (CV20-20089). IP: JJ Garrido. 2020.
- CDTI-CSIC. Desarrollo de una vacuna sintética de ADN frente a la infección por el virus SARS-CoV2. IP: Vicente Larraga

Figure 2

A549 cells expressing ORF8 from SARS-CoV-2 (phalloidin is in green, nucleus is shown in blue and ORF8 is shown in red)



Aurora Gómez-Durán

Doctor FC1. Atracción de Talento
Modalidad 1. Comunidad de Madrid
aurora.gomez@cib.csic.es



PhD, 2012. U. Zaragoza. Spain

Research Associate. 2012-2015. Institute of Medical Genetics,
U. Newcastle, UK

Investigator Scientist, 2015-2019. MRC-MBU. U. Cambridge, UK
Group Leader MitoPhenomics, 2020. CIB-CSIC, Spain

Otros miembros / Other members

Carmen Linares Andújar
Ignacio Monar Redondo



<https://www.cib.csic.es/research/molecular-biomedicine/mitophenomics>

Mitofenómica

El objetivo de nuestro laboratorio es descifrar cómo la variación genética en el genoma mitocondrial impacta en fenotipos celulares, identificar nuevos mecanismos en enfermedad y la sensibilidad a fármacos.

Las mitocondrias son orgánulos vitales que coordinan el metabolismo celular, la función del sistema inmunológico y la autofagia. La función mitocondrial está regulada por la comunicación entre el genoma nuclear y mitocondrial (ADNmt). El ADNmt es pequeño, poco estudiado y de herencia materna. Mutaciones patológicas en el ADNmt causan un grupo de patologías raras, con gran variación en la penetrancia, conocidas como enfermedades mitocondriales (EM). Además, variantes poblacionales en este genoma (haplogrupos) también se han asociado con un aumento de la penetrancia de patologías comunes (ej. enfermedad de Parkinson, cáncer) y las EM. Si bien, los mecanismos moleculares se desconocen. Recientes observaciones de nuestro laboratorio han puesto de manifiesto la relación entre la variación fenotípica mitocondrial con enfermedades comunes y raras, sin la acción directa de la fosforilación oxidativa, sino vías celulares vitales (ej. mTORC1). Estos datos han generado nuevas incógnitas. Por ello, nuestro objetivo es comprender el papel

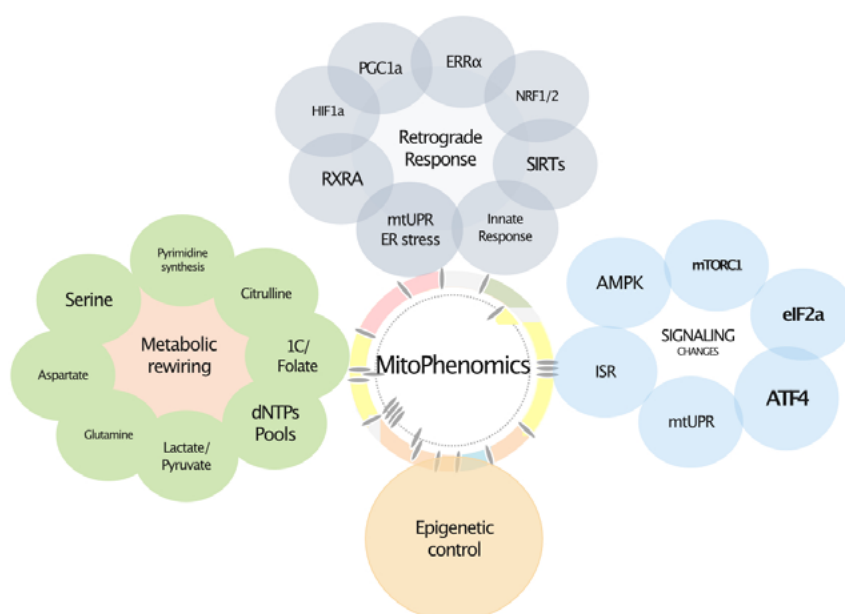
de la variación fenotípica mitocondrial en el metabolismo y la señalización celular en salud y enfermedad, caracterizar funcionalmente estos procesos biológicos y encontrar biomarcadores y nuevos tratamientos farmacogenómicos.

Financiación / Funding

- 2021-2023: PEJ-2020-AI/BMD-17829
- 2020-2021: BDNS:497093
- 2020-2024: 2019-T1/BMD-14236
- 2018-2020: NIHR-146281

Figure 1

MitoPhenomics overview



MitoPhenomics

Our lab aims to decipher how genetic variation in the mitochondrial genome impacts on cellular phenotypes, identify new mechanisms involved in disease and drug sensitivity.

Mitochondria are vital organelles that coordinate cell metabolism, immune system function, and autophagy. Mitochondrial function is regulated by communication between the mitochondrial genome (mtDNA) and the nuclear genome. mtDNA is a small, understudied, maternally inherited genome. Pathological mutations in the mtDNA cause a group of rare diseases, with great variation in penetrance, known as mitochondrial diseases (MDs). In addition, maternally inherited mtDNA population variants (haplogroups) have also been associated with an increase of the penetrance of common diseases such as Parkinson Disease and cancer as well as MDs. However, how mtDNA variation impacts this phenomenon is unknown. Our recent observations have provided a new mechanism linking mitochondrial phenotypic variation with common and rare diseases that does not directly involve oxidative phosphorylation but vital pathways (i.e. mTORC1, ISR) through metabolic regulation, with impact at several levels. This data has generated many new questions. Thus, we aim to understand the role of mitochondrial phenotypic variation in metabolism and cell signaling in health and disease, functionally characterize these biological processes and find biomarkers and new pharmacogenomic treatments.

Publicaciones seleccionadas / Selected Publications

- Yonova-Doing E*, Calabrese C*, Gomez-Duran A, Schon K, Wei W, Karthikeyan S, Chinnery PF, Howson JM. [2021] An atlas of mitochondrial DNA genotype-phenotype associations in the UK Biobank. *Nature Genetics* (In press). DOI: 10.1038/s41588-021-00868-1
- Bici I, Calabrese C, Golder ZJ, Gomez-Duran A, Chinnery P. [2021] Oxford Nanopore sequencing-based protocol to detect CpG methylation in human mitochondrial DNA. *bioRxiv* (In press), doi: 10.1101/2021.02.20.432086
- Monar-Redondo I, de Asua T, Gomez-Duran A. [2020] Understanding metabolic and stress changes in mitochondrial disease. A case study in Leber's Hereditary Optic Neuropathy. <http://hdl.handle.net/10261/219678>
- Gomez-Duran A*, Calabrese C*, Reyes A, Attimonelli M. [2020] Methods for the identification of mitochondrial DNA variants. The Human Mitochondrial Genome. *Elsevier*. doi: 10.1016/B978-0-12-819656-4.00011-5
- Hathazi D*, Griffin H*, Jennings MJ, Giunta M*, Powell C, Pearce SF, Munro B, Wei W, Boczonadi V, Poulton J, Pyle A, Calabrese C, Gomez-Duran A, Schara U, Pitceathly RDS, Hanna MG, Joost K, Cotta A, Paim JF, Machado-Navarro M, Duff J, Mattmann A, Chapman K, Servidei S, Della Marina A, Uusimaa J, Roos J, Mootha V, Hirano M, Tulinius M, Giri M, Hoffmann EP, Lochmüller H, DiMauro S, Minczuk M, Chinnery PF, Müller JS*, Horvath R*. [2020] Metabolic shift underlies recovery in reversible infantile respiratory chain deficiency. *Embo J* e105364. doi: 10.15252/embj.2020105364
- Gomez-Duran A*, Steele H*, Pyle A, Hopton S, Stefanetti RJ, Charman SJ, Prikk JD, He L, Viscomi C, Jakovljevic DG, Hollingsworth KG, Taylor RW, Bottolo L, Horvath R, Chinnery PF. [2020] Metabolic effects of bezafibrate in mitochondrial disease. *Embo Mol Med* e11589. doi: 10.15252/emmm.201911589
- Andrezza S, Samstag C, Sanchez-Martinez A, Fernandez-Vizarra E, Gomez-Duran A, Lee JL, Tufi R, Hipp MJ, Schmidt EK, Nicholls TJ, Chinnery PF, Minczuk M, Pallanck LJ, Kennedy SR, Whitworth AJ. [2019] Mitochondrially-targeted APOBEC1 is a potent mtDNA mutator affecting mitochondrial function and organismal fitness in *Drosophila*. *Nature Commun* 10(1):3280. doi: 10.1038/s41467-019-10857-y



Javier Redondo Muñoz

Científico Titular (desde 03-Agosto-2020)

javier.redondo@cib.csic.es



PhD, 2010. U. Complutense de Madrid

JAEPostdoc, 2010. Centro Nacional de Biotecnología

Juan de la Cierva Postdoc, 2011-2013. Centro Nacional de Biotecnología

Junior Group Leader, 2014-2016. Wellcome Trust Centre for Cell Matrix Research, University of Manchester

John Goldman Fellow, 2016. University of Manchester

Investigador Ramón y Cajal, 2017-2020. U. Complutense de Madrid

Científico Titular, 2020. CIB Margarita Salas, CSIC

Otros miembros / Other members

Raquel González Novo

Elena Madrazo Béjar

Ana de Lope Planelles

Lucía Álvaro Aranda

Héctor Zamora Carreras


<https://www.cib.csic.es/research/molecular-biomedicine/biomechanics-nucleus-and-epigenetics-during-cell-migration>

Biomecánica nuclear y epigenética durante la migración celular

Nuestro laboratorio está interesado en caracterizar los mecanismos moleculares implicados en cambios epigenéticos y biofísicos de células de leucemia; y cómo dichos cambios afectan a la capacidad de migración de células tumorales.

La migración celular a través de los tejidos requiere de la interacción de la célula con su ambiente; y la plasticidad celular es crítica para esta migración a través de espacios estrechos. La célula necesita alterar las propiedades físicas de su núcleo, al ser el orgánulo más grande y rígido. La mayoría de los avances correlacionan la expresión de componentes nucleares, como las láminas, con la plasticidad celular; sin embargo, apenas se conoce el papel de los cambios epigenéticos en la migración celular. Los cambios epigenéticos controlan la transcripción génica y la homeostasis del ADN, y algunos de esos cambios están relacionados con la migración y movilidad de células tumorales.

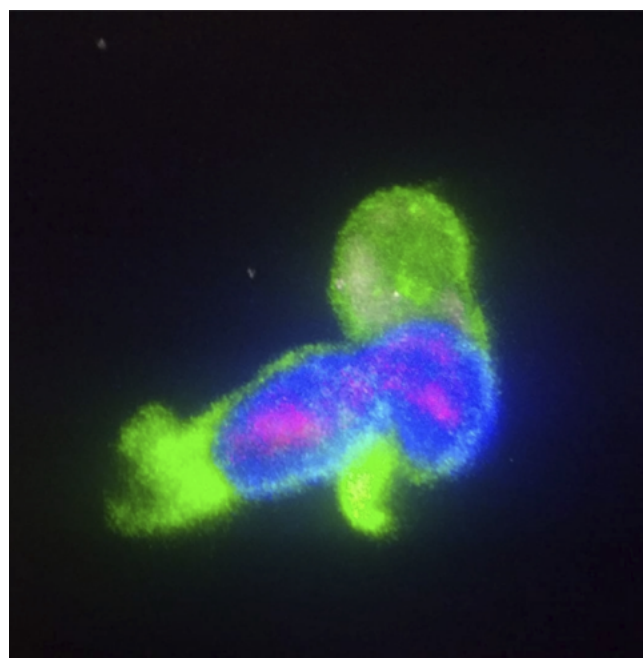
En nuestro grupo estamos identificando los mecanismos moleculares involucrados en la migración de células leucémicas en ambientes en 3D, y su influencia en el comportamiento mecánico del núcleo. Hasta ahora hemos encontrado cómo la mecánica nuclear puede servir como elemento diagnóstico. Actualmente estamos estudiando cómo la quimioquina CXCL12 contribuye a la metilación de histonas y a cambios nucleares en líneas de leucemia, así como en muestras primarias de pacientes de leucemia aguda.

Publicaciones seleccionadas / Selected Publications

- Herráez-Aguilar D, Madrazo E, López-Menéndez H, Ramírez M, Monroy F, Redondo-Muñoz J [2020]. Multiple particle tracking analysis in isolated nuclei reveals the mechanical phenotype of leukemia cells. *Sci Rep* 10(1):6707. Doi: 10.1038/s41598-020-63682-5
- Redondo-Muñoz J, García-Pardo A, Teixidó J [2019]. Molecular Players in Hematologic Tumor Cell Trafficking. *Front Immunol* 10:156. Doi: 10.3389/fimmu.2019.00156
- Dreger M, Madrazo E, Hurlstone A, Redondo-Muñoz J [2019]. Novel contribution of epigenetic changes to nuclear dynamics. 10(1):42-47. *Nucleus* Doi: 10.1080/19491034.2019.1580100

Figure 1

A Jurkat cell (T-ALL cell line) moving embedded in a collagen matrix. Cell body is visualized in green (phalloidin), nucleus is stained in blue and the epigenetic marker H3K4me3 in red.



Biomechanics of the nucleus and epigenetics during cell migration

Our group is interested in determining the molecular mechanisms involved in epigenetic and biophysical changes of leukemic cells; and how these changes might regulate the migration of tumor cells.

Migration of a cell through tissues requires its interaction with its matrix environment, and recently it has become clear that cell plasticity is critical for this motility through narrow spaces. For that, the cell needs to alter the physical properties of the nucleus, as the major and most rigid organelle in the cell body. Most of these advances link the expression of nuclear components, such as lamins, with cell plasticity; however how epigenetic changes affect cell migration is poorly understood. Epigenetic changes control gene transcription and DNA homeostasis, and some of them have been linked to active migration and motility of certain cancer cells.

We are identifying molecular mechanisms involved in the migration of leukemic cells in 3D environments, and their influence on the mechanical behavior of the nucleus. We have found that the biomechanical signature of isolated nuclei of leukemic cells might serve as a prognosis tool. We also continue studying how the chemokine CXCL12 contributes to histone methylation and nuclear changes of leukemic cell lines and primary samples from children with acute leukemia.

Financiación / Funding

- Ramón y Cajal Fellowship. (2017/2020). MICNN
- Gilead Sciences International Research Scholars Program in Hematology/Oncology. (2017/2020). Gilead Sciences (USA)
- SAF2017-86327-R. (2017-2020). MICNN
- Proyecto Sinérgico Y2018/BIO-5207. (2019-2020). Comunidad de Madrid.
- Beca Leonardo de Investigadores y creadores culturales (2020). Fundación BBVA.

Premios / Awards

- Honorary Lecturer in Infection, Immunology and Respiratory Med. University of Manchester (UK).
- Member of the Lydia Becker Institute of Immunology and Inflammation (único miembro de fuera del Reino Unido).



Biología Estructural y Química

Structural and Chemical Biology

- 70 **Valle Palomo**
Biosensores y Química Biológica
Biosensors and Chemical Biology
- 72 **Daniel Lietha**
Señalización y Adhesión Celular
Cell Signalling and Adhesion
- 74 **Sonsoles Martín-Santamaría**
Química Biológica Computacional
Computational Chemical Biology
- 76 **Ernesto Arias Palomo**
Crio-ME de máquinas macromoleculares
Cryo-EM of macromolecular machines
- 78 **Luis Ignacio Rivas López**
Eduardo Rial Zueco
José María Sánchez-Puelles González-Carvajal
Metabolismo Energético y Desarrollo de Fármacos
Energy Metabolism and Drug Development
- 80 **José Fernando Díaz Pereira**
Juan Francisco Giménez Abián
María Ángela Oliva Blanco
Estructura, función y farmacología del citoesqueleto
Structure, function and pharmacology of cytoskeleton
- 82 **Francisco Javier Cañada Vicinay**
RMN y Reconocimiento Molecular
NMR and Molecular Recognition
- 84 **M^a Dolores Pérez-Sala Gozalo**
Modificación postraducciona de proteínas
Posttranslational modification of proteins
- 86 **M^a Cristina Vega Fernández**
Biología Estructural de las Interacciones Huésped Patógeno
Structural Biology of Host-Pathogen Interactions
- 88 **Antonio Romero Garrido**
Biología Estructural de Proteínas
Structural Biology of Proteins
- 90 **Carlos Fernández Tornero**
Estructura de Ensamblados Macromoleculares
Structure of Macromolecular Assemblies
- 92 **Germán Alejandro Rivas Caballero**
Silvia Zorrilla López
Bioquímica de sistemas de la división bacteriana
Systems biochemistry of bacterial division
- 94 **Ana Martínez Gil**
Carmen Gil Ayuso-Gontán
Química Medica y Biológica Traslacional
Translational Medicinal and Biological Chemistry
- 96 **Jose Manuel Andreu Morales**
Tubulinas y FtsZ
Tubulins and FtsZ
- 98 **Francisco José Blanco Gutiérrez**
RMN Biomolecular
Biomolecular NMR

Overview

La misión del **Departamento de Biología Estructural y Química** es generar conocimiento fundamental sobre los mecanismos moleculares de la vida y traducirlo en recursos para el bienestar global, en línea con los pilares del plan estratégico del CIB Margarita Salas. Combinamos enfoques de biología estructural, molecular, celular, sintética y química para estudiar (y reconstituir) las interacciones que gobiernan el ensamblaje de las máquinas celulares y eventos clave de reconocimiento molecular. Estos esfuerzos integradores proporcionarán los conocimientos necesarios para comprender, modular y potencialmente re-programar procesos esenciales; también arrojarán luz sobre la complejidad de la organización celular. Asimismo, este programa de investigación pretende descifrar las disfunciones asociadas a determinadas patologías humanas y diseñar sistemas microbianos (y sintéticos) para aportar soluciones novedosas a importantes retos sociales. Nuestra investigación también desarrolla y aplica tecnologías avanzadas de frontera para sentar las bases de plataformas integradas en ciencia de las proteínas y el cribado de fármacos. Por otra parte, estamos muy comprometidos con la organización de programas de formación avanzada en disciplinas de frontera relacionadas con la agenda científica del departamento.

*The **Department of Structural and Chemical Biology's** mission is to generate fundamental knowledge on the molecular mechanisms of life and translate it into resources for global well-being, in line with the pillars of the CIB Margarita Salas strategic plan. We combine structural, molecular, cellular, synthetic, and chemical biology approaches to study and re-constitute the interactions governing the assembly of cellular machines and key molecular recognition events. These integrative efforts will provide the insights to understand, target, and potentially reprogram essential processes; they will also shed light on the complexity of the cellular organization. Besides, our research program aims at deciphering dysfunctions in certain human pathologies and engineering microbial (and synthetic) systems to provide novel solutions to relevant societal challenges. Our research also involves developing and applying advanced front-line technologies to set the basis for assembling integrated platforms on protein science and drug screening. In addition, we are highly committed to organizing advanced training programs in frontier disciplines related to the scientific agenda of the department.*

Germán Rivas

Head of the Department

Valle Palomo

Junior Leader

vpalomo@cib.csic.es



PhD in Chemistry, 2012, Universidad Autónoma de Madrid
 Postdoctoral Researcher 2013-2016, The Scripps Research Institute
 Juan de la Cierva Incorporación, 2016-2018, CIB-CSIC
 Junior Leader, 2018
 Jefe de Grupo, 2018, CIB, CSIC

Otros miembros / Other members

Carlota Tosat Bitrián
 Alicia Avis Bodas



<https://www.cib.csic.es/es/departamentos/biologia-estructural-y-quimica/biosensores-y-quimica-biologica>

Biosensores y Química Biológica

Nuestra investigación se centra en el uso de nanopartículas y otras herramientas químicas para comprender procesos biológicos de condiciones patológicas y la búsqueda de fármacos para las mismas. Utilizamos *Quantum Dots* de Cd/Se como nanopartículas luminiscentes sensores de macromoléculas y de procesos biológicos dinámicos.

El grupo de Biosensores y Química Biológica se centra en el estudio molecular de enfermedades y la búsqueda de tratamientos farmacológicos innovadores.

Nuestro grupo trabaja principalmente con nanopartículas luminiscentes de tipo *Quantum Dot* (QD) conjugadas con anticuerpos monoclonales (mAb) o con péptidos substratos de enzimas de interés. Con los conjugados de QD estamos estudiando tanto procesos dinámicos como el marcaje simultáneo de varias proteínas a nivel de célula única, para estudiar su modulación ante tratamientos farmacológicos.

Por otro lado, trabajamos en el desarrollo de péptidos penetradores de membrana selectivos de tipos celulares concretos, y en su conjugación con: a) fluoróforos que permitan el estudio de su comportamiento celular y b) fármacos que puedan ser dirigidos específicamente a la población celular donde ejercer su acción terapéutica.

Publicaciones seleccionadas / Selected Publications

- Tosat-Bitrián C, Avis-Bodas A, Porras G, Borrego-Hernández D, García-Redondo A, Martín-Requero A, Palomo V [2021] CdSe Quantum Dots in Human Models Derived from ALS Patients: Characterization, Nuclear Penetration Studies and Multiplexing. *Nanomaterials* 11:671. doi: 10.3390/nano11030671
- Palomo V, Nozal V, Rojas-Prats E, Gil C, Martínez A [2021] Protein kinase inhibitors for amyotrophic lateral sclerosis therapy. *Br J Pharmacol* 178:1316-1335. doi: 10.1111/bph.15221
- Tosat-Bitrián C, Palomo V [2020] CdSe quantum dots evaluation in primary cellular models or tissues derived from patients. *Nanomedicine* 30:102299. doi: 10.1016/j.nano.2020.102299
- Palomo V, Tosat-Bitrián C, Nozal V, Nagaraj S, Martín-Requero A, Martínez A [2019] TDP-43: A Key Therapeutic Target beyond Amyotrophic Lateral Sclerosis. *ACS Chem Neurosci* 10:1183-1196. doi: 10.1021/acscchemneuro.9b00026



Biosensors and Chemical Biology

Our research is focused in the use of nanoparticles and other chemical tools to understand biological processes of pathological conditions and search for drugs able to tackle them. We use Quantum Dots of Cd/Se as luminescent nanoparticle sensors of macromolecules and dynamic biological processes.

The group of Biosensors and Chemical Biology works on the molecular study of diseases and the search for innovative pharmacological treatments.

We work with Quantum Dot (QD) luminescent nanoparticles conjugated with monoclonal antibodies (mAb) or peptidic substrates of target enzymes. With QD-mAb conjugates we are tracking dynamic processes and labelling proteins simultaneously, to study their modulation upon pharmacological treatment.

We also work in the development of specific cell penetrating peptides, conjugating them with: a) fluorophores to allow the study of their biological behavior and b) therapeutic drugs, to direct them to a specific cellular type to pursue their action.

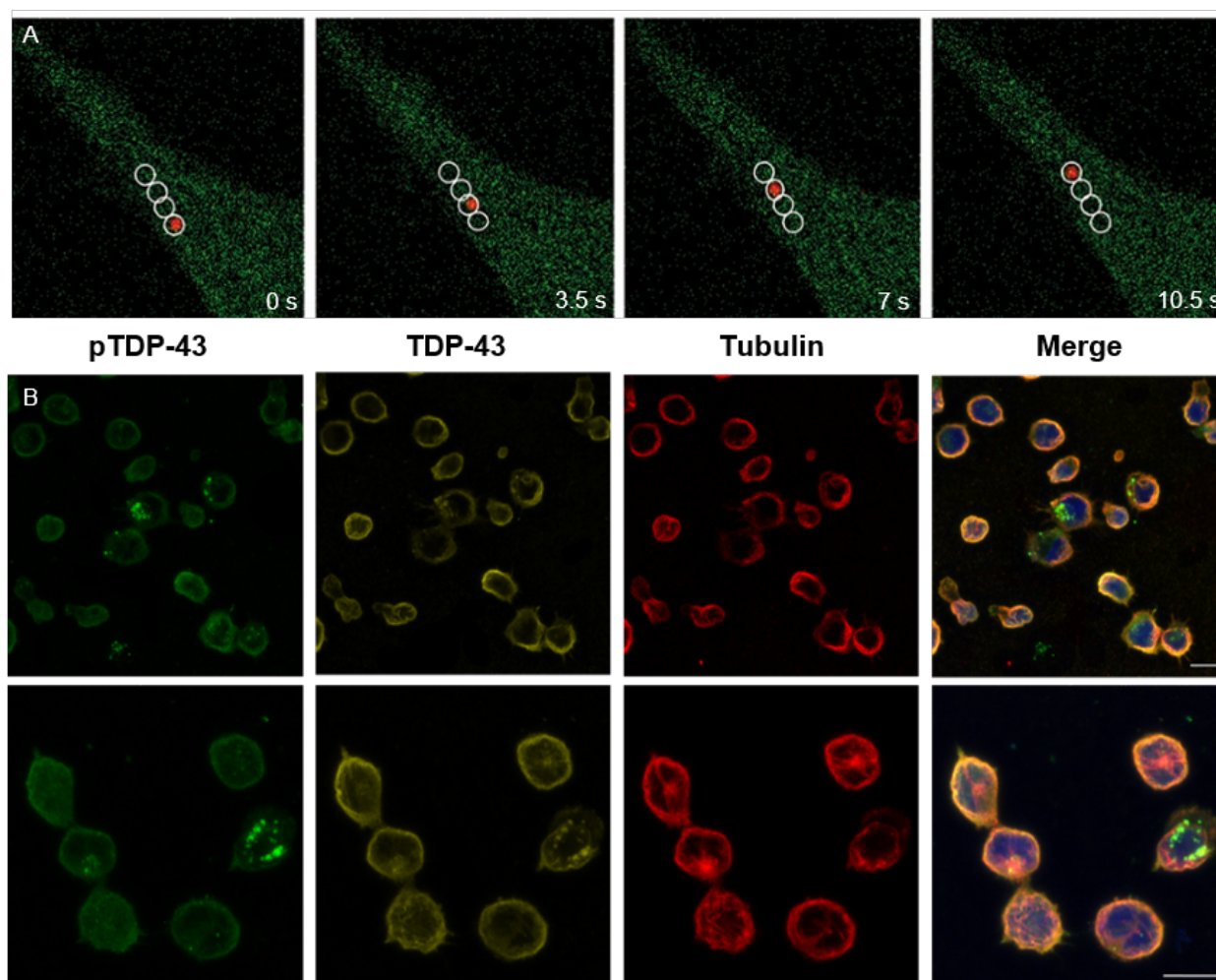
Financiación / Funding

- LCF/BQ/PR18/11640007 (La Caixa, 2018-2021)
- B2017/BMD-3813 (CM, 2018-2021)
- CIBERNED
- CIVP19A5917 (Fundación Ramón Areces, 2019-2022)
- EIN2019-103140 (MICIU, 2019-2021)
- LCF/TR/CI19/52460012 (La Caixa, 2019-2021)
- 20202020E301 (CSIC, 2020)
- COV20/01007 (ISCIII, 2021)
- RYC2019-027489-I (MICIU)

Figure 1

A. Time-lapse confocal microscopy analysis of peptide movement (red dots) bound to motor proteins along microtubules (green).

B. Multiplexing with QDs probes in Lymphoblasts from ALS Patients. Phospho TDP-43, TDP-43 and α -Tubulin are simultaneously stained with QD-Ab2 emitting at 565, 605 and 655 nm, respectively in a sporadic ALS patient. Nuclei were stained with HCS Nuclear Mask Deep Red. Scale bar: 20 μ m.



Daniel Lietha

Científico Titular

daniel.lietha@cib.csic.es

PhD, 2004, Birkbeck College, University of London, UK

Postdoc, 2004-2009, Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical School, Boston, USA

Group Leader, 2009-2018, CNIO, Spain

Group Leader, Investigador Distinguido, Oct 2018- Nov 2021, CIB-CSIC

Group Leader, Científico Titular, since 15/11/2021

Otros miembros / Other members

Paula Tapia Martínez

Pilar Lopez Navajas

Bárbara Rodrigo Martín

<https://cib.csic.es/research/structural-and-chemical-biology/cell-signalling-and-adhesion>

Señalización y Adhesión Celular

Estudiamos la estructura, función y señalización de las adhesiones focales, complejos clave en la migración celular. Si estas señales están sobreactivadas pueden iniciar la metástasis en el cáncer. Usamos métodos de biología estructural integrativos para entender la estructura y los mecanismos en las adhesiones focales y lo utilizamos para diseñar compuestos antimetastásicos para la terapia de cánceres avanzados.

Estudiamos la arquitectura y los mecanismos de un complejo de proteínas involucrado en la migración celular, conocido como complejo de adhesión focal. Las señales de este complejo son clave para la migración celular coordinada y en cáncer son sobreactivadas en los procesos de invasión y en la metástasis. Nuestro objetivo es reconstituir las capas de las adhesiones focales en la membrana plasmática para estudiar los mecanismos que desencadenan las señales emitidas de este complejo. Usamos una estrategia de *bottom-up* donde primero formamos la primera capa de señalización encima de la membrana y luego añadimos complejidad, capa por capa. En cada etapa analizamos el complejo utilizando métodos de biología estructural integrativa, donde combinamos cristalografía de rayos X y microscopía crioelectrónica con experimentos bioquímicos y de biología celular. En colaboración con el grupo de

Hermann Gaub (Universidad Ludwig Maximilian, Alemania) utilizamos además la espectroscopia de fuerza para estudiar el papel de la fuerza, aplicado al complejo a través del citoesqueleto de actomiosina, en la activación de señales de adhesión focal.

Recientemente publicamos la estructura de la primera capa de señalización, que contiene oligómeros extendidos de la quinasa de adhesiones focales, ensamblado en una membrana lipídica (Figura 1) (Acebrón *et al.* 2020, EMBO J 39: e104743). Por otro lado, pudimos detectar un cambio conformacional activador inducido por fuerza, utilizando espectroscopia de fuerza atómica (Bauer *et al.* 2019, PNAS, 116: 6766). En el futuro, nuestro estudio tiene como objetivo obtener una vista atómica de la ultraestructura del complejo de adhesiones focales y entender cómo los componentes se reorganizan bajo la fuerza para desencadenar las señales para el movimiento de la célula. Este conocimiento además permitirá racionalizar cómo los eventos oncogénicos resultan en una sobreactivación de señales que conducen a una migración e invasión celular descontrolada. Basado en la información estructural diseñamos compuestos novedosos que pueden bloquear las señales en adhesiones focales para su uso potencial en la terapia antimetastásica.

Financiación / Funding

- RTI2018-099318-B-I00 (MCIU), 2019-2021



Cell Signalling and Adhesion

We study the structure, function and signalling in the focal adhesion complex, a key protein complex in cell migration. In invasive cancers these signals are upregulated to initiate cancer cell invasion and metastasis. We employ an integrative structural biology approach to obtain structural and mechanistic insights and use this information for the design of anti-metastatic compounds for potential use in therapy against advanced solid cancers.

We perform structural and mechanistic studies on a macromolecular protein complex involved in mesenchymal cell migration, known as focal adhesion complex. Signals generated in this complex are key for coordinated cell migration and in cancer they are upregulated to trigger tumour invasion and metastasis. We aim to reconstitute the layered arrangement of the focal adhesion complex on the plasma membrane to study at atomic detail the mechanisms that trigger focal adhesion signals. We use a bottom-up approach where we first form the bottom signalling layer on the plasma membrane and then build up complexity, layer by layer. At each stage we analyse the complex using an integrative structural biology approach, where we combine X-ray crystallography and cryo-electron microscopy with biochemical and cell biology experiments. In close collaboration with the group of Hermann Gaub (Ludwig Maximilian University, Germany) we also use single molecule force spectroscopy to study the role of force, applied to the complex by the actomyosin cytoskeleton, in activation of focal adhesion signals. We recently reported the structure of the first signalling layer, containing extended Focal Adhesion Kinase oligomers, assembled on a lipid membrane (Figure 1) (Acebron et al. 2020, *EMBO J* 39:e104743). We also were able to detect a force induced activating

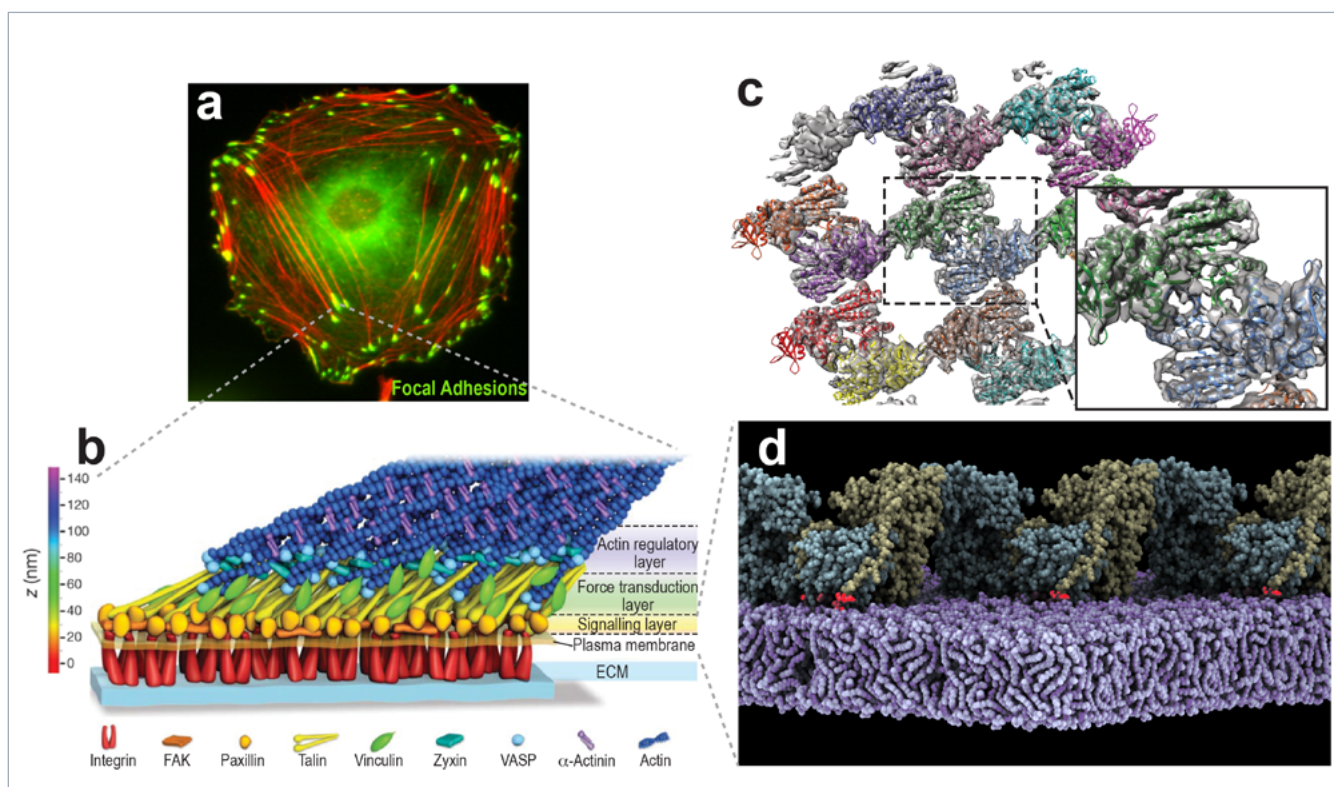
conformational change, using single-molecule Atomic Force Spectroscopy (Bauer et al. 2019, *PNAS*, 116:6766). In the future, our study aims to obtain an atomic view of the ultrastructure of the focal adhesion complex and how the components rearrange under force to trigger focal adhesion signals. This will further allow to rationalise how oncogenic events result in over-activation of signals leading to uncontrolled cell migration and invasion. We employ a structure based approach to design novel compounds that can block focal adhesion signals for potential use in anti-metastatic therapy.

Publicaciones seleccionadas / Selected Publications

- Li B, Li Y, Tomkiewicz-Raulet C, Dao P, Lietha D, Yen-Pon E, Du Z, Coumoul X, Garbay C, Etcheve-Quellejeu M and Chen H [2020] Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Covalent Inhibitors of Focal Adhesion Kinase (FAK) against Human Malignant Glioblastoma. *J Med Chem* 63:12707-12724. doi: 10.1021/acs.jmedchem.0c01059.
- Acebrón I, Righetto RD, Schoenherr C, de Buhr S, Redondo R, Culley J, Rodríguez CF, Daday C, Biyani N, Llorca O, Byron A, Chami M, Gräter F, Boskovic J, Frame MC, Stahlberg H and Lietha D [2020] Structural basis of Focal Adhesion Kinase activation on lipid membranes. *EMBO J* 39:e104743. doi: 10.15252/embj.2020104743.
- Lietha D and Izard T [2020] Roles of Membrane Domains in Integrin-Mediated Cell Adhesion. *Int J Mol Sci* 21:5531. doi: 10.3390/ijms21155531.
- Tapial Martínez P, López Navajas P and Lietha D [2020] FAK Structure and Regulation by Membrane Interactions and Force in Focal Adhesions. *Biomolecules* 10:E179. doi: 10.3390/biom10020179.
- Dawson JC, Serrels B, Byron A, Muir MT, Makda A, García-Muñoz A, von Kriegsheim A, Lietha D, Carragher NO and Frame MC [2020] A Synergistic Anti-Cancer FAK and HDAC Inhibitor Combination Discovered by a Novel Chemical-Genetic High-Content Phenotypic Screen. *Mol Cancer Ther* 19:637-649.
- Bauer MS, Baumann F, Daday C, Redondo P, Durner E, Jobst MA, Milles LF, Mercadante F, Pipig DA, Gaub HE, Gräter F and Lietha D [2019] Structural and mechanistic insights into mechanoactivation of Focal Adhesion Kinase. *Proc Natl Acad Sci USA* 116:6766-6774.

Figure 1

(a) Fibroblast-like cell with Focal Adhesions in green and actin in red. (b) Schematic of layers in Focal Adhesions. (c) Using cryo-EM we obtained an atomic model of the first layer containing oligomerised FAK on the membrane. (d) Assembly of oligomeric FAK (yellow/cyan) on the membrane (purple) triggers FAK autophosphorylation and signalling. Shown is a state where the autophosphorylation site (red glow) is bound to the active site of the neighbouring FAK kinase.



Sonsoles Martín-Santamaría

Científico Titular

smsantamaria@cib.csic.es



1998, PhD in Organic and Pharmaceutical Chemistry, University Complutense of Madrid (ES)
 1998-2000, Postdoctoral, Imperial College London (UK)
 2000-2003, Postdoctoral, University of Alcalá (ES)
 2004-2008, "Ramón y Cajal" Researcher, University CEU San Pablo, Madrid (ES)
 2008-2011, Assistant Professor; 2011-14, Associate Professor (Profesor Titular), University CEU San Pablo, Madrid (ES)

2012, Principal Investigator
 2014-present, Staff Scientist, CIB-CSIC, Madrid (ES)
 2018-present, RSEQ, Secretary-General

Otros miembros / Other members

Juan Felipe Franco González	Elena Gómez Rubio
Javier García Marín	Alejandra Matamoros Recio
Joan Guzmán-Caldentey	Prof. Itziar Alkorta Calvo



<https://www.cib.csic.es/research/structural-and-chemical-biology/computational-chemical-biology>

Química Biológica Computacional

Nuestro interés como investigadores se sitúa en la interfase entre la Química y la Biología. Aplicamos Modelado Molecular y Química Computacional al estudio de interacciones ligando-receptor y procesos de reconocimiento molecular con relevancia para el diseño de fármacos y sondas biológicas. Combinamos esta investigación con estudios estructurales y biológicos dentro de una aproximación multidisciplinar e integradora. Nuestro trabajo está principalmente centrado en receptores de la inmunidad innata: receptores que reconocen patrones (*pattern recognition receptors, PRR*) y lectinas.

Nuestro trabajo está dedicado al modelado molecular y al estudio computacional de procesos de reconocimiento molecular que involucren receptores de reconocimiento de patrones de la inmunidad innata: receptores Toll-like (TLRs) y lectinas. Combinamos metodologías computacionales a diferentes escalas de resolución, desde la mecánica cuántica hasta la mecánica clásica, como el modelado por homología, el docking proteína-proteína y ligando-proteína, el cribado virtual y simulaciones de DM atómicas y *coarse-grained*. Trabajamos en estrecha colaboración con especialistas en química farmacéutica, bioquímica y biología celular.

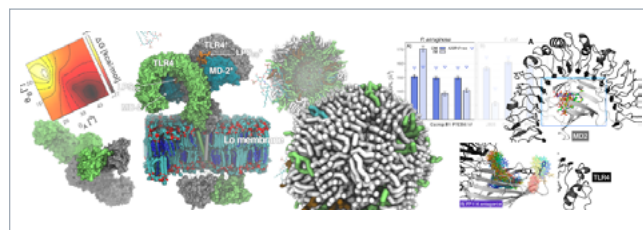
1- Mecanismos moleculares de la inmunidad innata y resistencia bacteriana: TLRs y lipopolisacáridos (LPSs). Los TLRs han despertado un gran interés en la modulación terapéutica del sistema de la inmunidad innata. Estudiamos los mecanismos moleculares implicados en la funcionalidad de los TLRs, y en el reconocimiento por PAMPs, como los LPS naturales y los lipopéptidos, con especial interés en el diseño e identificación de nuevos compuestos capaces de modular el comportamiento de los TLRs con posible aplicación terapéutica en infección, inflamación, cáncer y enfermedades neurodegenerativas, entre otras. También buscamos profundizar en los mecanismos moleculares relacionados con la resistencia a los antimicrobianos (AMR), en particular: la envoltura bacteriana y las proteínas de conjugación bacteriana.

2- Reconocimiento de glicanos-proteínas: diseño y propiedades de unión de glicomiméticos. Las lectinas humanas tienen muchas funciones fisiopatológicas y juegan un papel muy importante en el reconocimiento de varios patógenos. El sistema del Complemento es fundamental para la inmunidad innata con funciones en la muerte bacteriana y la apoptosis, pero cuando su activación no está controlada, puede contribuir a patologías.

Nos interesa el esclarecimiento de los mecanismos que gobiernan el reconocimiento de oligosacáridos naturales y sintéticos por diferentes lectinas (siglecs, galectinas, DC-SIGN) y proteínas del Complemento, y en el diseño de glicomiméticos como moduladores.

Figure 1

We use diverse computational approaches for the study of molecular mechanisms of innate immunity and bacterial resistance.

**Publicaciones seleccionadas / Selected Publications**

- Cochet F, Facchini FA, Zaffaroni L, Billod JM, Coelho H, Holgado A, Braun H, Beyaert R, Jerala R, Jimenez-Barbero J, Martín-Santamaría S, Peri F [2019] Novel carboxylate-based glycolipids: TLR4 antagonism, MD-2 binding and self-assembly properties. *Sci Rep* 9:919. doi: 10.1038/s41598-018-37421-w.
- Gimeno A, Delgado S, Valverde P, Bertuzzi S, Berbis MA, Echavarren J, Lacetera A, Martín-Santamaría S, Suroliá A, Cañada FJ, Jiménez-Barbero J, Ardá A [2019] Minimizing the Entropy Penalty for Ligand Binding: Lessons from the Molecular Recognition of the Histo Blood-Group Antigens by Human Galectin-3. *Angew Chem Int Ed Engl* 58:7268-7272. doi: 10.1002/anie.201900723.
- Canal-Martín A, Sastre J, Sánchez-Barrena MJ, Canales A, Baldominos S, Pascual N, Martínez-González L, Molero D, Fernández-Valle ME, Sáez E, Blanco-Gabellá P, Gómez-Rubio E, Martín-Santamaría S, Sáiz A, Mansilla A, Cañada FJ, Jiménez-Barbero J, Martínez A, Pérez-Fernández R [2019] Insights into real-time chemical processes in a calcium sensor protein-directed dynamic library. *Nat Commun* 10:2798. doi: 10.1038/s41467-019-10627-w.
- Medve L, Achilli S, Guzmán-Caldentey J, Thépaut M, Senaldi L, Le Roy A, Sattin S, Ebel C, Vivès C, Martín-Santamaría S, Bernardi A, Fieschi F [2019] Enhancing Potency and Selectivity of a DC-SIGN Glycomimetic Ligand by Fragment-Based Design: Structural Basis. *Chemistry* 25:14659-14668. doi: 10.1002/chem.201903391.
- Di Carluccio C, Crisman E, Manabe Y, Forgiione RE, Lacetera A, Amato J, Pagano B, Randazzo A, Zampella A, Lanzetta R, Fukase K, Molinaro A, Crocker PR, Martín-Santamaría S, Marchetti R, Silipo A [2020] Characterisation of the Dynamic Interactions between Complex N-Glycans and Human CD22. *Chembiochem* 21:129-140. doi: 10.1002/cbic.201900295.
- Carpintero-Fernandez P, Varela-Eirin M, Lacetera A, Gago-Fuentes R, Fonseca E, Martín-Santamaría S, Mayan MD [2020] New Therapeutic Strategies for Osteoarthritis by Targeting Sialic Acid Receptors. *Biomolecules* 10:637. doi: 10.3390/biom10040637.
- Forgione RE, Di Carluccio C, Guzmán-Caldentey J, Gaglione R, Battista F, Chiodo F, Manabe Y, Arciello A, Del Vecchio P, Fukase K, Molinaro A, Martín-Santamaría S, Crocker PR, Marchetti R, Silipo A [2020] Unveiling Molecular Recognition of Sialoglycans by Human Siglec-10. *iScience* 23:101231. doi: 10.1016/j.isci.2020.101231.

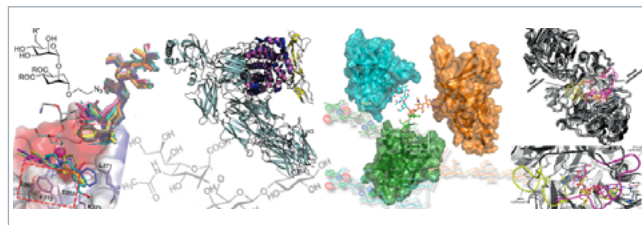
- Álvarez-Rodríguez I, Arana L, Ugarte-Urbe B, Gómez-Rubio E, Martín-Santamaría S, Garbisu C, Alkorta I [2020] Type IV Coupling Proteins as Potential Targets to Control the Dissemination of Antibiotic Resistance. *Front Mol Biosci* 7:201. doi: 10.3389/fmolb.2020.00201.
- Di Lorenzo F, Pither MD, Martufi M, Scarinci I, Guzmán-Caldentey J, Łakomiec E, Jachymek W, Bruijns SCM, Santamaría SM, Frick JS, van Kooyk Y, Chiodo F, Silipo A, Bernardini ML, Molinaro A [2020] Pairing *Bacteroides vulgatus* LPS Structure with Its Immunomodulatory Effects on Human Cellular Models. *ACS Cent Sci* 6:1602-1616. doi: 10.1021/acscentsci.0c00791.

Figure 2

Understanding glycan-protein recognition: design and binding properties of glycomimetics.

Financiación / Funding

- CTQ2017-88353-R (MINECO)
- S2017/BMD-3673L (Red excelencia Comunidad de Madrid)
- CSIC-COV19-082 & Fondo SUPERA "BlockAce". 2020-21.
- COVID-19-26 (PRACE). 2020-21.
- QSB-2020-2-0017 (RES-BSC)
- BES-2015-071588 (FPI Joan Guzmán-Caldentey; MINECO)
- PRE2018-086249 (FPI Alejandra Matamoros-Recio; MICINN)



Computational Chemical Biology

Our research interests lie at the interface between Chemistry and Biology. We apply Molecular Modeling and Computational Chemistry to the understanding of ligand-receptor interactions and molecular recognition processes relevant for the design of drugs and biological probes. We combine these investigations with structural and biological studies, within a multidisciplinary and integrative approach. We are focused on the innate immunity receptors: pattern recognition receptors (PRR) and lectins.

Our work is focused on the molecular modeling and computational study of molecular recognition processes involving innate immunity Pattern Recognition Receptors: Toll-like receptors (TLRs), and lectins. We combine computational methodologies at different resolution scales, from quantum to classical mechanics, such as homology modeling, protein-protein and ligand-protein docking, virtual screening, and all-atom and coarse-grained MD simulations. We work in close collaboration with international specialists in medicinal chemistry, biochemistry and cell biology.

1- Molecular mechanisms of innate immunity and bacterial resistance: TLRs and lipopolysaccharides (LPSs). The TLRs have sparked great interest in therapeutic manipulation of the innate immune system. We are devoted to the study of the molecular mechanisms involved in the TLRs functionality, and in the recognition by pathogen-associated molecular patterns (PAMPs), such as natural LPSs and lipopeptides, with a special focus on the design and identification of new compounds able to modulate the TLRs behavior with possible therapeutic applications in infection, inflammation, cancer, and neurodegenerative diseases, among others.

We also pursue to deepen in antimicrobial resistance (AMR)-related molecular mechanisms, in particular: bacterial envelope and bacterial conjugation proteins.

2- Understanding glycan-protein recognition: design and binding properties of glycomimetics. Human lectins have many physio/pathological

roles since they can act as proinflammatory and protumoral effectors, and play a role in the recognition of several pathogens. Complement is central to innate immunity with roles in bacterial killing and apoptosis, but may contribute to pathologies when its activation is uncontrolled.

Our work focuses on the elucidation of the mechanisms that govern natural and synthetic oligosaccharides recognition by different lectins (siglecs, galectins, DC-SIGN) and Complement system proteins, and on the design of glycomimetics as modulators.



Ernesto Arias Palomo

Científico Titular
earias@cib.csic.es



PhD, 2008. Universidad Complutense de Madrid
Premio Juan Abelló Pascual I de la Real Academia de Doctores
Postdoctoral, 2010-2013. University of California, Berkeley (USA)
Postdoctoral, 2013-2014. Johns Hopkins University (USA)
Research Associate, 2015-2017. Johns Hopkins University (USA)
Investigador RYC, 2017-2018. CIB Margarita Salas, CSIC
Científico Titular, 2018. CIB Margarita Salas, CSIC

Otros miembros / Other members

Lidia Araujo Bazán
Mercedes Spínola Amilibia
Álvaro de la Gándara Fernández

María Cantero Gil
Roberto Yagüe Serrano



<https://www.cib.csic.es/research/structural-and-chemical-biology/cryo-em-macromolecular-machines>

Crio-ME de máquinas macromoleculares

Nuestro grupo está interesado en entender cómo las máquinas macromoleculares controlan el flujo de la información genética. Para ello empleamos crio-microscopía electrónica, cristalografía de rayos x, junto con técnicas bioquímicas y funcionales.

En nuestro grupo utilizamos una combinación de técnicas estructurales, biofísicas y funcionales para desarrollar modelos a nivel atómico que ayuden a entender cómo se copia y transfiere la información genética.

La replicación del DNA es un proceso central para todos los organismos. Uno de los pasos clave en el inicio de la replicación es la carga de la llamada helicasa replicativa, un motor hexamérico con forma anular, encargado de desenrollar la doble hélice para que pueda ser copiada. La carga de la helicasa depende de ATPasas de la familia AAA+, sin embargo, se desconoce cómo sucede este proceso a nivel molecular. Para intentar entenderlo, hemos analizado la estructura y función del complejo helicasa:cargador en distintos estados. Estos estudios muestran que el cargador utiliza un dominio extendido para provocar la apertura del ani-

llo formado por la helicasa y permitir el paso del DNA al canal interior. Además, nuestros resultados ayudan a aclarar el papel de nucleótido en el proceso, y muestran que la unión del ácido nucleico no solo desencadena el cierre de la helicasa sino que también provoca su activación.

Curiosamente, varios miembros de la familia AAA+ también juegan un papel determinante en la transposición del DNA, un proceso mediante el cual la información genética puede moverse entre diferentes células e incluso distintos organismos. En el grupo estamos estudiando, entre otros, IS21, una familia ampliamente distribuida de transposones, con el fin de entender cómo estos factores altamente conservados son capaces de reorganizar regiones enteras de genoma o de diseminar genes de resistencia a antibióticos.

Por otro lado, estamos interesados en distintos sistemas con potenciales aplicaciones biotecnológicas. En esta línea hemos elucidado, en colaboración con dos grupos de la Universidad de Valencia, el mecanismo de activación de Vip3Aa, una toxina ampliamente utilizada en agricultura para el control de plagas.

Financiación / Funding

- BFU2017-89143-P (MINECO)



Cryo-EM of macromolecular machines

Our group is interested in understanding how macromolecular machines control the flow of genetic information. We rely on a blend of cryo-electron microscopy, x-ray crystallography, with biochemical and functional assays to analyze this process.

In our group we use a combination of structural, biophysical and biochemical techniques to develop atomic-level models that explain how macromolecular complexes control DNA replication and other essential nucleic acid transactions.

DNA replication is central to the proliferation of all living organisms. In cells, a key step at the onset of DNA replication is the loading of a ring-shaped, hexameric replicative helicase onto origin DNA that promotes the unwinding of parental template DNA strands. Helicase loading is catalyzed by dedicated AAA+ ATPases, however, how this process occurs at the molecular level is not known. We have characterized the structure and function of the helicase:loader complex in two different states. Our studies show that the loader employs an extended domain to break the helicase ring and allow DNA passage into the central channel. In addition, our results shed light into the role of nucleotide turnover and reveal that the interaction with the DNA reseals the ring and triggers the activation of the helicase.

Interestingly, some members of the AAA+ family also play a pivotal role in DNA transposition. Transposons are mobile genetic elements that

allow the transmission of genetic information between cells and even different organisms. Among others, we are analyzing IS21, a particularly widespread family of transposons, to help to understand how these elements reshuffle complete genomic regions and promote the dissemination of antibiotic resistance genes.

In addition, we are interested in multiple systems with potential biotechnological applications. In this area, we have elucidated in collaboration with two groups from the University of Valencia the activation mechanism of Vip3Aa, a pore-forming toxin that is widely used in conventional and biotech crops to control Lepidopteran pests.

Publicaciones seleccionadas / Selected Publications

- Núñez-Ramírez R, Huesa J, Bel Y, Ferré J, Casino P, Arias-Palomo E. [2020] Molecular architecture and activation of the insecticidal protein Vip3Aa from *Bacillus thuringiensis*. *Nat Commun*. Aug 7;11(1):3974. doi: 10.1038/s41467-020-17758-5.
- Pinar M, Arias-Palomo E, de Los Ríos V, Arst HN Jr, Peñalva MA. [2019] Characterization of *Aspergillus nidulans* TRAPPs uncovers unprecedented similarities between fungi and metazoans and reveals the modular assembly of TRAPP. *PLoS Genet*. Dec 23;15(12):e1008557. doi: 10.1371/journal.pgen.1008557.
- Arias-Palomo E, Puri N, O'Shea Murray VL, Yan Q, Berger JM. [2019] Physical Basis for the Loading of a Bacterial Replicative Helicase onto DNA. *Mol Cell*. Apr 4;74(1):173-184. e4. doi: 10.1016/j.molcel.2019.01.023.

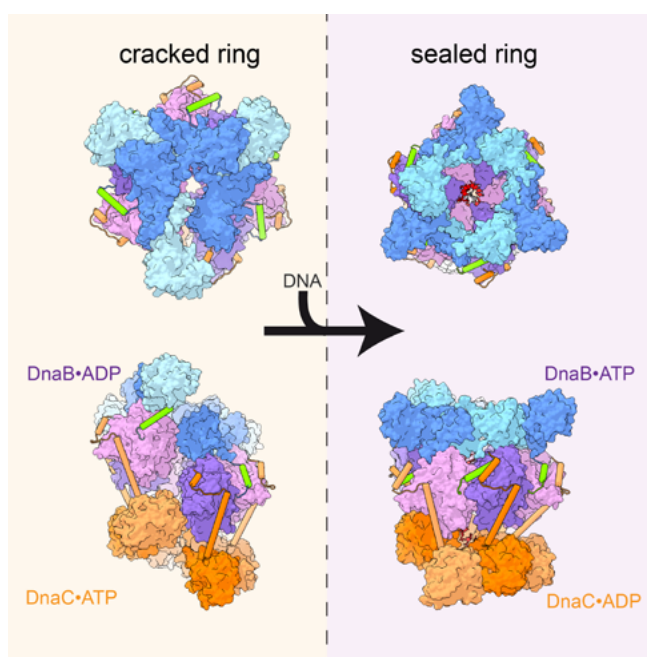


Figure 1

Two orthogonal views of the *E. coli* helicase: loader complex (DnaB:DnaC) in a pre- and post-loading state (left and right panels respectively).

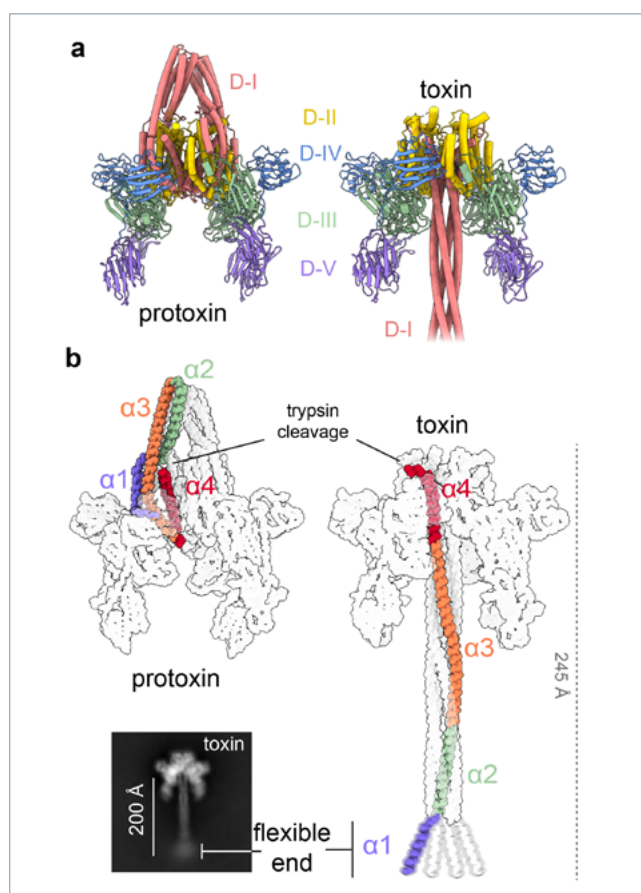


Figure 2

Cryo-EM structure of Vip3Aa. (a) Structures of Vip3Aa in the protoxin and active toxin states. Each domain has been highlighted in a different color. (b) Upon trypsin digestion, domain I undergoes a large conformational change to form an extended coiled-coil to pierce the plasma membrane and trigger cell death.

Luis Ignacio Rivas López

Investigador Científico
Luis.rivas@cib.csic.es



PhD 1984, Universidad Complutense de Madrid
PostDoctoral, 1984-1985, Weizmann Institute of Science (IS), Yale University, EEUU
Científico Titular, 1986
Jefe de Grupo, 1988
Investigador Científico, 2006, CIB-CSIC

Eduardo Rial Zueco

Investigador Científico
rial@cib.csic.es



PhD 1984, Universidad del País Vasco
Estudiante Doctorado, 1982-1984, Universidad de Dundee, Escocia
Research Assistant, 1984-1987, Universidad de Dundee, Escocia
Científico Titular, 1988
Jefe de Grupo, 1990
Investigador Científico, 2004, CIB-CSIC

José María Sánchez-Puelles González-Carvajal

Investigador Científico
jmpuelles@cib.csic.es



PhD 1986, Universidad Complutense de Madrid
Post-Doctoral, 1987-1988, Max-Planck Institute, Tübingen, Alemania
Post-Doctoral, 1988-1990, CIB-CSIC
Investigador Senior, 1990-1992, Merck-Sharp & Dohme, España
Director de Descubrimiento de Fármacos, 1992-1999, SmithKline Beecham, España
Director de I+D, 1999-2003, PharmaMar - Grupo Zeltia, España
Director de I+D, 2003-2008, Centro de Investigación Príncipe Felipe, Valencia
Investigador Científico, 2008, CIB-CSIC

Otros miembros / Other members

Paula Martínez de Iturrate Sanz
Cristina Blanco Sánchez
Illaria Agostinelli
Anabel Pacín Fernández
Pablo Ruiz Guerrero
Ahlem Serroukh Serroukh

Marco Vinicio Chango
Inés Gallego Fernández
Ana Isabel Lorente Martín
María Porras Santacruz
Sonia Prieto Martín Gil



<https://www.cib.csic.es/es/departamentos/biologia-estructural-y-quimica/metabolismo-energetico-y-desarrollo-de-farmacos>

Metabolismo Energético y Desarrollo de Fármacos

El metabolismo energético es clave para el mantenimiento de las funciones celulares y, por tanto, diana farmacológica para el tratamiento de distintas patologías. Investigamos las alteraciones en el metabolismo energético celular como resultado de la infección, especialmente por el parásito *Leishmania*. Se analizan las rutas de señalización implicadas para identificar nuevas dianas farmacológicas, diseñar y caracterizar nuevas moléculas, así como para el reposicionamiento de fármacos en uso clínico.

Los parásitos intracelulares y los virus requieren una célula huésped para multiplicarse y expandir la infección. Todos ellos han evolucionado para reprogramar vías clave en la célula huésped para obtener los intermediarios metabólicos necesarios para la biosíntesis de macromoléculas, así como para evadir los mecanismos de defensa. Nuestros proyectos de investigación tienen como objetivo identificar fármacos que reviertan los cambios metabólicos inducidos por el parásito *Leishmania* y por los coronavirus.

- La leishmaniasis es una enfermedad tropical desatendida cuya incidencia global es de 10 a 12 millones de personas infectadas. Los tratamientos actuales se limitan a la quimioterapia y los medicamentos disponibles están amenazados por el aumento de las resistencias y sus efectos secundarios. El ciclo de vida de *Leishmania* incluye dos etapas principales, el promastigote que habita en su vector invertebrado y el amastigote, un parásito intracelular obligatorio del macrófago. La infección primaria por el promastigote aumenta inicialmente la glicólisis del macrófago, pero es posteriormente subvertida por el parásito hacia un fenotipo funcional antiinflamatorio más favorable para su supervivencia. Nuestra estrategia se centra en el desarrollo de terapias combinadas dirigidas tanto al parásito como al metabolismo energético del macrófago.
- La infección viral modifica el metabolismo hacia un estado anabólico que se asemeja al de las células cancerosas. Uno de sus efectos más

notorios es el "efecto Warburg" con un uso preferentemente de la glicólisis aún en presencia de oxígeno. Los virus utilizan una variedad de estrategias para reprogramar el metabolismo manipulando vías de señalización entre las que cabe reseñar las de la fosfoinositol 3-quinasa - AKT o la del factor inducible por hipoxia (HIF). Nuestro grupo trabaja en la identificación de fármacos que reviertan la reprogramación metabólica con especial foco en el reposicionamiento de antitumorales de uso en la clínica.

Publicaciones seleccionadas / Selected Publications

- Martínez de Iturrate P, Sebastián-Pérez V, Náchér-Vázquez M, Tremper CS, Smirlis D, Martín J, Martínez A, Campillo NE, Rivas L, Gil C [2020] Towards discovery of new leishmanicidal scaffolds able to inhibit *Leishmania* GSK-3. *J Enzyme Inhib Med Chem* 35:199-210. doi: 10.1080/14756366.2019.1693704.
- Illa O, Olivares JA, Gaztelumendi N, Martínez-Castro L, Ospina J, Abengozar MA, Sciorino G, Maréchal JD, Nogués C, Royo M, Rivas L, Ortuño RM [2020] Chiral cyclobutane-containing cell-penetrating peptides as selective vectors for anti-leishmania drug delivery systems. *Int J Mol Sci* 21:7502. doi: 10.3390/ijms2107502.
- Aguado T, García M, García A, Ferrer-Mayorga G, Martínez-Santamaría L, Del Río M, Botella LM, Sánchez-Puelles JM [2020] Raloxifene and n-acetylcysteine ameliorate tgfr-signalling in fibroblasts from patients with recessive dominant epidermolysis bullosa. *Cells* 9:2108. doi: 10.3390/cells9092108.
- González-Sanz S, Barreñada O, Rial E, Briño-Enriquez MA, del Mazo J [2020] The antiandrogenic vinclizolin induces differentiation delay of germ cells and changes in energy metabolism in 3D cultures of fetal ovaries. *Sci Rep* 10:18036. doi: 10.1038/s41598-020-75116-3.
- Arsène S, Gómez-Pérez V, Escarcena R, Abengózar MA, García-Hernández R, Náchér-Vázquez M, San Feliciano A, Gamarro F, Rivas L, Olmo ED [2019] Imidazo[2,1-a]isoindole scaffold as an uncharted structure active on *Leishmania donovani*. *Eur J Med Chem* 182:11568. doi: 10.1016/j.ejmech.2019.111568.
- Aguado T, Romero-Revilla JA, Granados R, Campuzano S, Torrente-Rodríguez RM, Cuesta AM, Albiñana V, Botella LM, Santamaría S, García-Sanz JA, Pingarrón JM, Sánchez-Sancho F, Sánchez-Puelles JM [2019] 11PS04 is a new chemical entity identified by microRNA-based biosensing with promising therapeutic potential against cancer stem cells. *Sci Rep* 9:11916. doi: 10.1038/s41598-019-48359-y.
- Rivas L, Rojas V [2019] Cyanobacterial peptides as a tour de force in the chemical space of antiparasitic agents. *Arch Biochem Biophys* 664:24-39. doi: 10.1016/j.abb.2019.01.030.
- Almalé L, García-Álvaro M, Martínez-Palacián A, García-Bravo M, Lazzanoiturburu N, Addante A, Roncero C, Sanz J, López MO, Bragado P, Mikulits W, Factor VM, Thorgerisson SS, Casal JI, Segovia JC, Rial E, Fabregat I, Herrera B, Sánchez A [2019] c-Met signaling is essential for mouse adult liver progenitor cells expansion after transforming growth factor-β-induced epithelial-mesenchymal transition and regulates cell phenotypic switch. *Stem Cells* 37:1108-1118. doi: 10.1002/stem.3038.
- Staderini M, Piquero M, Abengózar MA, Náchér-Vázquez M, Romanelli G, López-Alvarado P, Rivas L, Bolognesi ML, Menéndez JC [2019] Structure-activity relationships and mechanistic studies of novel mitochondria-targeted, leishmanicidal derivatives of the 4-aminostyrylquinoline scaffold. *Eur J Med Chem* 171:38-53. doi: 10.1016/j.ejmech.2019.03.007.

Energy Metabolism and Drug Development

Energy metabolism is essential for the maintenance of cellular functions, thus, a drug target to treat a variety of pathologies. We investigate the alterations in cellular energy metabolism due to infections, particularly by *Leishmania* parasites, analysing the signalling pathways involved to identify new drug targets, working on the design and characterization of new molecules, as well as on the repositioning of existing drugs.

Intracellular parasites and viruses require a host cell to multiply and expand the infection. They have evolved to reprogram key pathways in the host to obtain the metabolic intermediates required for the biosynthesis of macromolecules as well as to evade the defence mechanisms. Our research projects aim to identify drugs that reverse the metabolic changes induced by the *Leishmania* parasite and by coronaviruses in host cells.

- *Leishmaniasis* is a neglected tropical disease with a global incidence is of 10-12 million people infected worldwide. Treatments are currently limited to chemotherapy and the few available drugs are threatened by rising resistance and severe side effects. The life cycle of *Leishmania* includes two major stages, the promastigote that dwells inside its invertebrate vector and the amastigote, an obligatory intracellular parasite of the macrophage in vertebrates. Primary infection by *Leishmania* promastigotes initially increases macrophage glycolysis, but is later subverted by the parasite towards a more favourable functional anti-inflammatory phenotype for survival. Our strategy focuses on the development of combination therapies targeting both the parasite and the energy metabolism of the macrophage.

- Viral infection shifts the cellular metabolism to an anabolic state that resembles that of cancer cells. One of its most notorious effects is the "Warburg effect" in which cells preferentially use glycolysis instead of oxidative phosphorylation despite the presence of oxygen. Viruses use a variety of strategies to reprogram host metabolism by manipulating signalling pathways that are at the hub of the control of metabolism, like the phosphoinositol 3-kinase-AKT or hypoxia-inducible factor (HIF) pathways. Our group is working on the identification of new and old drugs that revert the viral-induced metabolic reprogramming with a special focus on the repositioning of antitumor drugs of clinical use.

Financiación / Funding

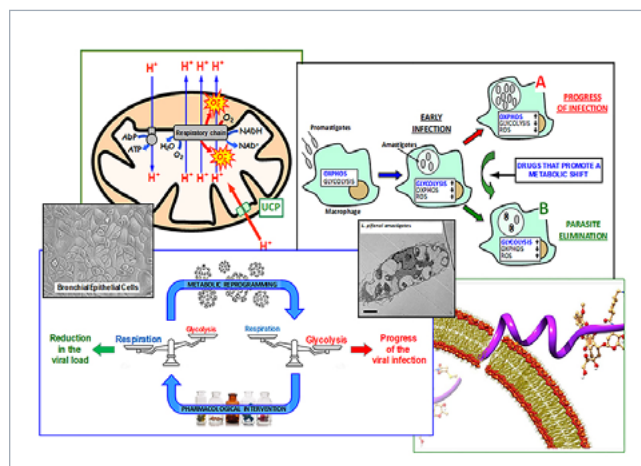
- PID2019-108166GB-I00 (MICINN)
- RETICS 2016 - RD16/0027/0010 (MICINN)
- Red2018-102576-T (MICINN)
- CSIC-COV19-110

Patentes / Patents

- JM Sánchez-Puelles, LM Botella, T Aguado, A Cuesta, V Albiñana y K Villar. Tratamiento y prevención de glioblastoma. diciembre 2019.PCT/EP2019/084822

Figure 1

The energy metabolism as a pharmacological target to fight infections. Summary of the strategies used by our group against *Leishmania* and coronavirus infections.



José Fernando Díaz Pereira

Investigador Científico
fer@cib.csic.es



PhD 1993, Universidad Complutense de Madrid
Postdoctoral, 1994-1995
Investigador Asociado, 1996-1997, Universidad Católica de Lovaina
Investigador Contratado, 1998-2001
Científico Titular, 2001-2007
Investigador Científico, Jefe de Grupo 2008-actualidad, CIB-CSIC

Otros miembros / Other members

Daniel Lucena Agell	Juan Estévez Gallego
Lucía Barrado Gil	Francesca Bonato
Beatriz Álvarez Bernad	Rafael Hortigüela Mecerreyes
Francisco de Asís Balaguer Pérez	



<https://www.cib.csic.es/research/structural-and-chemical-biology/structure-function-and-pharmacology-cytoskeleton>

Juan Francisco Giménez Abián

Científico Titular
gimenezjf@cib.csic.es



PhD 1992, Universidad Autónoma de Madrid
Postdoctoral, Cambridge, UK, 1992-1994
Investigador contratado, Spain, 1995-1997
Postdoctoral, Madrid, Spain, 1997-2001
Ramón y Cajal Researcher, 2001-2006 (2001-2003 in Vienna, Austria; 2005-2006 in Minneapolis, USA)
Investigador contratado, Madrid, Spain, 2006-2008
Científico Titular, 2008-actualidad, CIB-CSIC

María Ángela Oliva Blanco

Investigadora Contratada Indefinida
marian@cib.csic.es



PhD 2005, Universidad Complutense de Madrid
Postdoctoral, Cambridge, UK, 2005-2007
Postdoctoral, Cambridge, UK, 2007-2009
Postdoctoral Juan de la Cierva, 2009-2012, CIB-CSIC
Junior PI Ramon y Cajal Researcher, 2012-2019, CIB-CSIC
Investigadora contratada, 2019-actualidad, CIB-CSIC

Estructura, función y farmacología del citoesqueleto

La tubulina ejerce funciones esenciales en las células eucarióticas, por lo que es una diana ideal para bloquear farmacológicamente procesos dependientes de ésta, como la división celular y el transporte. Nuestras líneas de investigación están encaminadas a entender cómo funciona el interruptor de activación/desactivación de tubulina y cómo modularlo eficazmente para tratar procesos patológicos (cáncer, neurodegeneración e infecciones virales).

Tubulina es una proteína celular constitutiva que, mediante su ensamblaje en microtúbulos, es responsable de funciones celulares cruciales. Estos filamentos gobiernan la segregación cromosómica, son el andamiaje celular durante la interfase, median el transporte intracelular de partículas y sustancias y permiten la plasticidad neural. Todo ello lo realizan a través de funciones estáticas y dinámicas, ya sea actuando como carreteras o ejerciendo fuerzas mecánicas.

Entre los retos globales de salud hay tres en los que la modulación de tubulina puede ofrecer una aproximación productiva al desarrollo de fármacos: A) Cáncer (nuevos moduladores microtubulares libres del efecto colateral de la neurotoxicidad periférica, que frenen la división celular y/o produzcan el colapso vascular en tumores), B) Enfermedades neurodegenerativas (estabilizar químicamente los microtúbulos para el tratamiento de taupatías) y C) Infecciones víricas (bloqueando el transporte de los virus y la formación de las factorías celulares).

Nuestras líneas de investigación persiguen obtener conocimiento en:

- Los mecanismos moleculares de la regulación del citoesqueleto de tubulina, para entender el efecto de las drogas en el ciclo dinámico de Ensamblaje y desensamblaje de los microtúbulos.
- Los mecanismos celulares de acción de agentes moduladores de microtúbulos, para desvelar cómo ejercen su función y por qué se producen efectos secundarios no deseados.
- La implicación de los microtúbulos y otras proteínas citoesqueléticas en las infecciones virales, para optimizar su uso como diana farmacológica de amplio espectro en infecciones virales.

Los objetivos que perseguimos son: por un lado, permitir el diseño y síntesis de drogas más efectivas y seguras, y por otro, el desarrollo y optimización de herramientas de cribado.

Publicaciones seleccionadas / Selected Publications

- Brindisi, M.; Olivieri, C.; Alfano, G.; Gemma, S.; Balaguer, F.A.; Khan, T.; Grillo, A.; Chemi, G.; Menchon, G.; Prota, A.E.; Olieric, N.; Lucena-Agell, D.; Barasoain, I.; Díaz, J.F.; Nebbio, A.; Conte, M.R.; Lopresti, L.; Magnano, S.; Amet, R.; Kinsella, P.; Zisterer, D.M.; Ibrahim, O.; O'Sullivan, J.; Morbidelli, L.; Spaccapelo, R.; Baldari, C.; Butini, S.; Novellino, E.; Campiani, G.; Altucci, L.; Steinmetz, M.O.; and Brogi S. [2019] Structure-activity relationships, biological evaluation and structural studies of novel pyrrolonaphthoxazepines as antitumor agents. *Eur J Med Chem* 162 290-320 <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.11.004>
- Unterhauser, K.; Pörtl, L.; Schneditz, G.; Kienesberger, S.; Glabonjat, R.A.; Kitsera, M.; Pletzl, J.; Josa-Prado, F.; Dornisch, E.; Lembacher-Fadum, C.; Roier, S.; Gorkiewicz, G.; Lucena-Agell, D.; Barasoain, I.; Kroutil, W.; Wiedner, M.; Loizou, J.I.; Breinbauer, R.; Díaz, J.F.; Schild, S.; Högenauer, C.; and Zechner, E.L. [2019] Klebsiella oxytoca enterotoxins tilimycin and tilivalline have distinct host DNA-damaging and microtubule stabilizing activities. *PNAS* 116 (9) 3774-3783 <https://doi.org/10.1073/pnas.1819154116>
- Balaguer, F.A.; Mühlethaler, T.; Estévez-Gallego, J.; Calvo, E.; Giménez-Abián, J.F.; Risinger, A.L.; Sorensen, E.J.; Vanderwal, C.D.; Altmann, K.-H.; Mooberry, S.L.; Steinmetz, M.O.; Oliva, M.A.; Prota, A.E.; and Díaz, J.F. [2019] Crystal Structure of the Cyclostin-Tubulin Adduct: Implications for Tubulin Activation by Taxane-Site Ligands. *Int J Mol Sci* 2019, 20, 1392; <https://doi.org/10.3390/ijms20061392>
- La Sala, G.; Olieric, N.; Sharma, A.; Viti, F.; Balaguer Perez, F.A.; Huang, L.; Tonra, J.R.; Lloyd, G.K.; Decherchi, S.; Díaz, J.F.; Steinmetz, M.O.; and Cavalli, A. [2019] Structure, Thermodynamics, and Kinetics of Plinabulin Binding to Two Tubulin Isoforms. *Chem* 5, 11, 2969-2986 <https://doi.org/10.1016/j.chempr.2019.08.022>
- Bravo-Plaza, I.; Hernández-González, M.; Pinar, M.; Díaz, J.F.; and Peñalva, M.A. [2019] Identification of the guanine nucleotide exchange factor for SAR1 in the filamentous fungal model *Aspergillus nidulans*. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research* 1866, 118551. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2019.118551>
- Rai, A.; Liu, T.; Glauser, S.; Katrukha, E.A.; Estévez-Gallego, J.; Rodríguez-García, R.; Fang, W.S.; Díaz, J.F.; Steinmetz, M.O.; Altmann, K.H.; Kaptein, L.C.; Moore, C.A.; and Akhmanova, A. [2020] Taxanes convert regions of perturbed microtubule growth into rescue sites. *Nature Materials* 19, 355-365 <https://doi.org/10.1038/s41563-019-0546-6>
- Estévez-Gallego, J.; Josa-Prado, F.; Ku, S.; Buey, R.M.; Balaguer, F.A.; Prota, A.E.; Lucena-Agell, D.; Kamma-Lorger, C.; Steinmetz, M.O.; Barasoain, I.; Chrétien, D.; Kamimura, S.; Díaz, J.F.; and Oliva, M.A. [2020] Structural model for differential cap maturation at growing microtubule ends. *eLife* 2020, 9, e50155. DOI: <https://doi.org/10.7554/eLife.50155>
- Keenan, B.; Finol-Urdaneta, R.K.; Hope, A.; Bremner, J.B.; Kavalakis, M.; Lucena-Agell, D.; Oliva, M.A.; Díaz, J.F.; and Vine, K.L. [2020] N-alkylisatin-based microtubule destabilizers bind to the colchicine site on tubulin and retain efficacy in drug resistant acute lymphoblastic leukemia cell lines with less in vitro neurotoxicity. *Cancer Cell Int* 20:170 <https://doi.org/10.1186/s12935-020-01251-6>
- Edenharter, A.; Ryckewaert, L.; Cintulová, D.; Estévez-Gallego, J.; Díaz, J.F. and Altmann, K.H. [2020] Epithelions: Semisynthesis and Microtubule-Binding Affinity of Deaza-Epothilone. *Chemistry*, 2(2), 499-509; <https://doi.org/10.3390/chemistry2020030>
- Oliva, M.A.; Prota, A.E.; Rodríguez-Salazar, J.; Gu, W.; Bennani, Y.L.; Jiménez-Barbero, J.; Bargsten, K.; Canales, A.; Steinmetz, M.O.; and Díaz, J.F. [2020] Structural basis of nocapine activation for tubulin binding. *J Med Chem* 63, 15, 8495-8501 <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c00855>

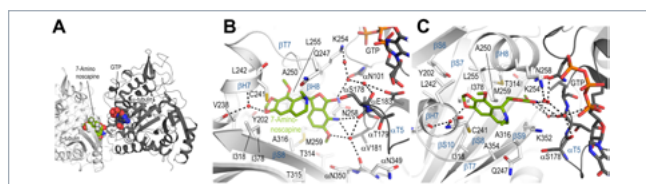


Figure 1

Overall tubulin-7A-aminoscapine complex structure. A. Ribbon representation of the tubulin-bound 7A-aminoscapine structure (PDB ID 6Y6D). B, C. Close-up view of the atomic interaction network observed between 7A-aminoscapine (light green) and tubulin (gray) in two different orientations.

Financiación / Funding

- Convocatoria 2020 (Fundación TATIANA)
- 20202020E301 (CSIC)
- PID2019-104545RB-I00 (MINECO)
- COV20/01007 (ISCIII)
- H2020-MSCA-ITN-2019/0582 (UE)
- BFU2016-75319-R (MINECO)
- 201620E051 (CSIC)

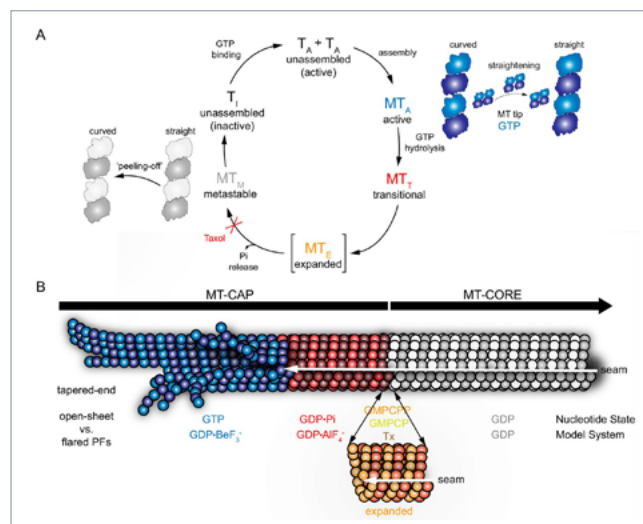


Figure 2

Cap model derived from microtubule (MT) model systems. GTP-bound state (BeF_3^- , blue), transition state (AlFx , red), expanded state (GMPCPP , GMPCP , GDP-Px , orange), and GDP-bound state (gray). A. Schematic GTPase related conformational changes within the MT lattice. B. MT model illustrating specific lattice features of the GTPase cycle.

Structure, function and pharmacology of cytoskeleton

Tubulin performs essential functions in eukaryotic cells, being an ideal target to pharmacologically block tubulin-depending processes such as cell division and intracellular transport. Our research lines aim to understand the way in which tubulin activating/deactivating switch works and how we can take advantage of modulating it in pathological processes (cancer, neurodegeneration and viral infections).

Tubulin is a constitutive cellular protein responsible of key cell functions through its assembly into microtubules. These filaments rule chromosome segregation, are essential part of the cellular interphase scaffolding cytoskeleton, contribute to the intracellular transport of particles and substances and, allow neural plasticity. These functions take place through tubulin static and dynamic functions, either acting as railways or through exerting mechanical forces.

Among the main global welfare challenges there are three in which modulating tubulin may offer a productive approach to the development of new drugs: A) Cancer (through new tubulin modulators able to block cell proliferation free of collateral peripheral neurotoxicity and/or gene-

rating vascular collapse in tumors), B) Neurodegenerative diseases (by chemically stabilizing microtubules to treat tauopathies) and, C) Viral infections (as microtubules act as transporters of viral particles to cell factories and to egress virus from cells)

Our research lines aim to gain knowledge on:

- Molecular mechanisms of the regulation of the tubulin cytoskeleton to understand the underlying effect of drugs on the dynamic cycle of formation and destruction of microtubules.
- Cellular mechanisms of action of microtubule modulating agents to unveil how they exert their effects and, why they induce unwanted secondary effects.
- The role of microtubules and other cytoskeletal proteins in viral infections so that they can become a wide spectrum pharmacological target to deal with viral diseases.

Our aims are: to contribute on the design and synthesis of safer drugs and, to develop new screening tools.



Francisco Javier Cañada Vicinay

Profesor de Investigación
jcanada@cib.csic.es



PhD, 1985, Universidad del País Vasco
Postdoctoral:
Centro de Biología Molecular, CSIC, 1985-87
Harvard Medical School (EEUU), 1988-1990
Instituto Química Orgánica General, CSIC, 1991
Científico Titular, 1992, IQOG, CSIC

Investigador Científico, 2004, CIB-CSIC
Profesor de Investigación, 2009, CIB-CSIC

Otros miembros / Other members

Ioanna Kalograiaki
Beatriz Fernández de Toro Ronda
Amaia Pereda Hernández
Paola Oquist Philips
Paula Flores Galán

Pablo Valverde
Beatriz Fernández del Río
Adriana Loverre
Carmen Fernández
Eva Calviño



<https://www.cib.csic.es/research/structural-and-chemical-biology/nmr-and-molecular-recognition>

RMN y Reconocimiento Molecular

El grupo de RMN y reconocimiento molecular está interesado, en general, en el análisis de procesos de reconocimiento molecular en sistemas biológicos con especial énfasis en el estudio de interacciones carbohidrato-receptor/enzima aplicando y desarrollando metodologías basadas en la RMN con el objetivo de caracterizar la estructura y dinámica de proteínas, carbohidratos y sus complejos así como otras biomoléculas en disolución.

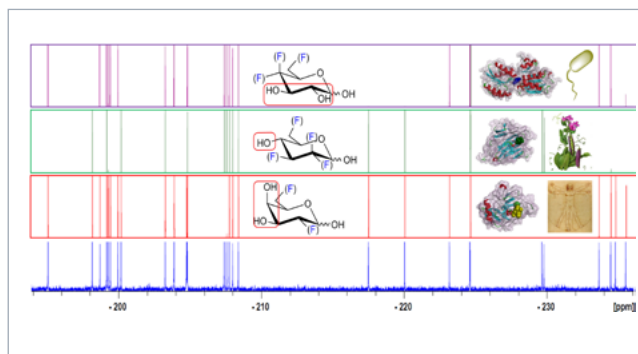
El grupo de RMN y reconocimiento molecular se centra en el estudio de procesos de reconocimiento molecular de carbohidratos aplicando y desarrollando metodologías de resonancia magnética nuclear con una estrategia colaborativa, con grupos tanto dentro del CIB como de otras instituciones nacionales e internacionales, que permite un abordaje multidisciplinar incluyendo síntesis orgánica, biología molecular y química computacional. Se desarrollan estudios en distintos sistemas biológicos de diversos orígenes: vírico (gripe, fagos), vegetal (lectinas), bacteriano (listeria), fúngico (enzimas glicosidasas) y animal (receptores y lectinas del sistema inmunológico) o sistemas modelo (carbohidrato-ácido nucleico). En colaboración con grupos del CIB y dentro de la red sobre el sistema del complemento de la Comunidad de Madrid, estamos estudiando, desde un punto de vista estructural, el reconocimiento de carbohidratos por el factor H y proteínas relacionadas. Por otro lado, se colabora con la empresa Immunotek con el objetivo de caracterizar carbohidratos derivados de células tumorales y desarrollar vacunas antineoplásicas o antialérgicas que incorporen carbohidratos. En todos estos estudios se han aplicado estrategias de RMN basadas tanto en la observación del ligando (transferencia de saturación, perturbación de la relajación, efectos paramagnéticos) como en la observación del receptor (perturbación de desplazamiento químico y difusión traslacional). Al mismo tiempo, en el grupo se siguen desarrollando nuevas estrategias de RMN basadas en la observación de flúor o mediante la introducción de efectos paramagnéticos por el etiquetado químico con lantánidos. Estas metodologías de RMN se han extendido al estudio de otros sistemas en colaboración con otros grupos del CIB (p. e. vimentina, enzimas peroxidasa y sensor de calcio neuronal). El grupo mantiene una estrecha colaboración con el Prof. Jiménez Barbero, del CICbioGUNE (Bilbao), que lideró el grupo en el CIB hasta 2014.

Figure 1

¹⁹F NMR spectra of a collection of Fluorosugars as a "bar code" signature of carbohydrate receptors of diverse origins. (J. D. Martínez et al., [2020] J. Org. Chem. doi: 10.1021/acs.joc.0c01830)

Publicaciones seleccionadas / Selected Publications

- I. Ayuso-Fernandez, A. L. De Lacey, F. J. Cañada, F. J. Ruiz-Dueñas & A. T. Martínez [2019] Increase of redox potential during the evolution of enzymes degrading recalcitrant lignin. *Chem Eur J*, 25(11), 2708-2712. Doi.org/10.1002/chem.201805679
- A. Canal-Martín, J. Sastre, M. J. Sánchez-Barrena, A. Canales, S. Baldominos, N. Pascual, L. Martínez-González, D. Molero, M. E. Fernández-Valle, E. Sáez, P. Blanco-Gabellá, E. Gómez-Rubio, S. Martín-Santamaría, A. Saiz, A. Mansilla, F. J. Cañada, J. Jiménez-Barbero, A. Martínez & R. Pérez-Fernández [2019] Insights into real-time chemical processes in a calcium sensor protein-directed dynamic library. *Nature Commun*, 10(1), 2798. DOI: 10.1038/s41467-019-10627-w
- J. D. Martínez, P. Valverde, S. Delgado, C. Romano, B. Linclau, N. C. Reichardt, S. Oscarson, A. Arda, J. Jiménez-Barbero & F. J. Cañada [2019] Unraveling sugar binding modes to dc-sign by employing fluorinated carbohydrates. *Molecules*, 24(12) DOI: 10.3390/molecules24122337
- A. Gimeno, S. Delgado, P. Valverde, S. Bertuzzi, M. A. Berbis, J. Echavarren, A. Lacetera, S. Martín-Santamaría, A. Surolia, F. J. Cañada, J. Jiménez-Barbero & A. Arda [2019] Minimizing the entropy penalty for ligand binding: Lessons from the molecular recognition of the histo blood-group antigens by human galectin-3. *Angew Chem Int Edit*, 58(22), 7268-7272. doi: 10.1002/anie.201900723
- P. Valverde, S. Delgado, J. D. Martínez, J. B. Vendeville, J. Malassiss, B. Linclau, N. C. Reichardt, F. J. Cañada, J. Jiménez-Barbero & A. Arda [2019] Molecular insights into dc-sign binding to self-antigens: The interaction with the blood group a/b antigens. *ACS Chem Biol*, 14(7), 1660-1671. doi: 10.1021/acscchembio.9b00458
- J. D. Martínez, A.S. Infantino, P. Valverde, T. Diercks, S. Delgado, N. C. Reichardt, A. Ardá, F. J. Cañada, S. Oscarson & J. Jiménez-Barbero [2020] The Interaction of Fluorinated Glycomimetics with DC-SIGN: Multiple Binding Modes Disentangled by the Combination of NMR Methods and MD Simulations. *Pharmaceuticals*, 13, 179. doi: org/10.3390/ph13080179
- A. G. Santana, L. Montalvillo-Jimenez, L. Diaz-Casado, F. Corzana, P. Merino, F. J. Cañada, G. Jiménez-Oses, J. Jiménez-Barbero, A. M. Gómez & J. L. Asensio [2020] Dissecting the essential role of anomeric beta-triflates in glycosylation reactions. *J Am Chem Soc* 142(28), 12501-12514. doi: 10.1021/jacs.0c05525
- M. Nieto-Domínguez, B. Fernández De Toro, L. I. De Eugenio, A. G. Santana, L. Bejarano-Muñoz, Z. Armstrong, J. A. Méndez-Liter, J. L. Asensio, A. Prieto, S. G. Withers, F. J. Cañada & M. J. Martínez [2020] Thioglycosylase derived from fungal gh3 β -xylosidase is a multi-glycosylase with broad acceptor tolerance. *Nature Commun*, 11(1), 4864. doi: 10.1038/s41467-020-18667-3
- J. D. Martínez, A. I. Manzano, E. Calviño, A. d. Diego, B. Rodríguez de Francisco, C. Romanó, S. Oscarson, O. Millet, H.-J. Gabius, J. Jiménez-Barbero & F. J. Cañada [2020] Fluorinated Carbohydrates as Lectin Ligands: Simultaneous Screening of a Monosaccharide Library and Chemical Mapping by 19F NMR Spectroscopy. *J Org Chem* 85, 16072-16081. doi: 10.1021/acs.joc.0c01830



NMR and Molecular Recognition

The group of NMR and molecular recognition is interested, from a general point of view, in the analysis of molecular recognition processes in biological systems with special emphasis on the study of carbohydrate-receptor/enzyme interactions applying and developing methodologies based on NMR in order to characterize the structure and dynamics of proteins, carbohydrates and their complexes, as well as other biomolecules in solution.

The NMR and molecular recognition group focuses on the study of molecular recognition of carbohydrates by applying and developing nuclear magnetic resonance methodologies with a collaborative strategy with other groups, within the CIB and national and international, which allows a multidisciplinary approach including organic synthesis, molecular biology and computational chemistry. Studies have been carried out on biological systems of various origins: viral (adenovirus, influenza, phages), vegetal (lectins), bacterial (*Listeria*), fungal (glycosidase enzymes) and animal (receptors and lectins of the immune system) or in model systems (nucleic acid-carbohydrate). In collaboration with other CIB groups and within the network on the complement system of the Community of Madrid, we are studying, from a structural point of view, the recognition of carbohydrates by factor H and related proteins. On the other hand, the group also maintains a collaboration with the company Immunotek with the objective of characterizing carbohydrates derived from tumor cells and develop antineoplastic or anti-

gic vaccines that incorporate carbohydrates. In all these studies, NMR strategies have been applied based on ligand observation (saturation transfer, relaxation disturbance, paramagnetic effects) and receptor observation (translational diffusion and chemical shift perturbations). At the same time, the group continues developing new NMR strategies using fluorine or by introducing paramagnetic effects by chemical labeling with lanthanides. These NMR methodologies have been extended to the study of other systems in collaboration with other groups of the CIB (eg. vimentin, peroxidase enzymes, neuronal calcium sensor). The group maintains a close collaboration with Prof. Jiménez Barbero, at CICbioGUNE (Bilbao), who led the group at CIB until 2014.

Financiación / Funding

- RTC-2015-3805-1 (MINECO) hasta abril 2019
- CTQ2015-64597-C2-2-P(MINECO) hasta junio 2019
- Contrato I+D, Immunotek, hasta octubre 2020
- RTI2018-094751-B-C22 (MINECO)
- S2017/BMD-3673 (Comunidad de Madrid)

Patentes / Patents

- J. L. Asensio, F. J. Cañada Vicinay, A. Santana González, M. J. Martínez Hernández, M. J. Nieto Domínguez, A. Prieto Orzanco. Procedimiento de obtención de glicoconjugados. 2 abril 2019. ES2777398A1

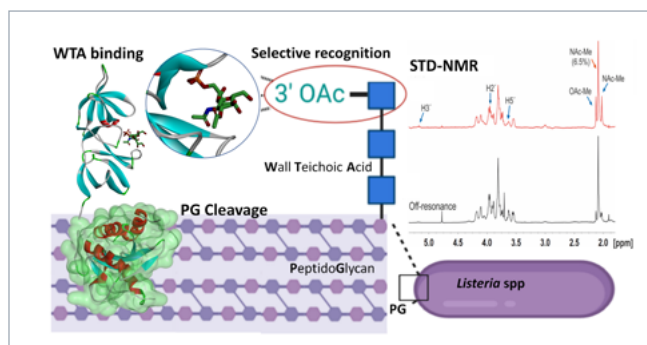


Figure 2

Acetylation of teichoic acid type bacterial cell wall polysaccharides in *Listeria* is a key element for their recognition by a bacteriophage bacteriolytic enzyme (Y. Shen, I. Kalograiaki et al., [2021] Chem. Sci. doi: 10.1039/D0SC04394J)



M^a Dolores Pérez-Sala Gozalo

Investigadora Científica
dperezsala@cib.csic.es



MD, 1983, Universidad de Extremadura
PhD, 1987, Universidad Complutense de Madrid
Postdoctoral, Harvard University, Boston, USA
Científica Titular, 2000
Responsable de Grupo CIB Margarita Salas, 2003
Investigadora Científica, 2006, CIB Margarita Salas, CSIC

W <http://www.cib.csic.es/research/chemical-and-physical-biology/posttranslational-modification-proteins>

María de los Ángeles Pajares Tarancón

Investigadora Científica
mapajares@cib.csic.es

**Otros miembros / Other members**

Álvaro Viedma Poyatos
Sofía Duarte
Andreia Mónico
Sílvia González Sanz

Patricia González Jiménez
M^a Irene Lois Bermejo
Andrea Merino Arrese
M^a Jesús Carrasco Soto

Modificación postraducciona de proteínas

La modificación postraducciona de proteínas es un mecanismo esencial para la regulación de su actividad por mediadores endógenos, especies reactivas y fármacos. Nuestro grupo aborda la caracterización estructural y funcional de diversos tipos de modificación postraducciona, la identificación de las proteínas y los residuos modificados, sus repercusiones fisiopatológicas y su papel en el mecanismo de acción y de los efectos adversos de los fármacos.

La modificación postraducciona de proteínas es un proceso esencial para la generación de formas estructural y funcionalmente diversas (proteoformas), cuyo estudio puede contribuir a desvelar mecanismos fisiopatológicos, mejorar el diseño de fármacos y caracterizar procesos celulares esenciales. Las cisteínas son dianas clave de modificaciones no enzimáticas, como las oxidaciones o la adición de agentes electrófilos, que comportan importantes repercusiones sobre la actividad de las proteínas. Hemos observado que la única cisteína de las proteínas de filamentos intermedios de tipo III, vimentina y proteína ácida fibrilar de la glía (GFAP), es necesaria para la dinámica y la respuesta a estrés de estas proteínas y muestra una alta reactividad que resulta modulada por la presencia de zinc. Modificaciones estructuralmente distintas de esta cisteína conducen a reorganizaciones diferenciales de los filamentos de vimentina. Por otra parte, el zinc regula el ensamblaje de los filamentos. Hemos desvelado además la estrecha asociación de los filamentos de vimentina con la actina cortical en mitosis y la regulación recíproca de estas estructuras, que es necesaria para la correcta división celular. Los fármacos o sus metabolitos pueden también modificar las proteínas formando aductos que resultan críticos para el desarrollo de alergias a medicamentos. Nuestro grupo ha contribuido a la caracterización de la modificación de proteínas por antibióticos beta-lactámicos, como la amoxicilina y el ácido clavulánico. Hemos observado que la presencia de compuestos con grupos tioles puede alterar la estructura de la amoxicilina, inactivándola. Estos hallazgos pueden facilitar la comprensión y el diagnóstico de la alergia a fármacos. Actualmente estamos profundizando en el papel de algunas de estas modificaciones de proteínas y

sus dianas, tanto en procesos celulares elementales como en modelos de enfermedad (neurodegenerativa, alérgica, cardiovascular e infección viral).

Publicaciones seleccionadas / Selected Publications

- Mónico A, Duarte S, Pajares MA, Pérez-Sala D [2019] Vimentin disruption by lipoxidation and electrophiles: role of the cysteine residue and filament dynamics. *Redox Biol* 23:101098 doi: 10.1016/j.redox.2019.101098.
- Duarte S, Viedma-Poyatos A, Navarro-Carrasco E, Martínez AE, Pajares MA, Pérez-Sala D [2019] Vimentin filaments interact with the mitotic cortex allowing normal cell division. *Nat Commun* 10:4200 doi: 10.1038/s41467-019-12029-4.
- Duarte S, Melo T, Domingues R, de Dios Alché J, Pérez-Sala D [2019] Insight into the cellular effects of nitrated phospholipids: Evidence for pleiotropic mechanisms of action. *Free Radic Biol Med* 144:192-202 doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.06.003.
- Pérez-Sala D, Domingues R [2019] Lipoxidation targets: from basic mechanisms to pathophysiology. *Redox Biol* 23:101208 doi: 10.1016/j.redox.2019.101208.
- Zorrilla S, Mónico A, Duarte S, Rivas G, Pérez-Sala D, Pajares MA [2019] Integrated approaches to unravel the impact of protein lipoxidation on macromolecular interactions. *Free Radic Biol Med* 144:203-217 doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.04.011.
- Viedma-Poyatos A, Pajares MA, Pérez-Sala D [2020] Type III intermediate filaments as targets and effectors of electrophiles and oxidants. *Redox Biol* 36:101582 doi: 10.1016/j.redox.2020.101582.
- Ramos I, Stamatakis K, Oeste CL, Pérez-Sala D [2020] Vimentin as a multifaceted player and potential therapeutic target in viral infections. *Int J Mol Sci* 21:4675 doi: 10.3390/ijms21134675.
- Pajares MA, Zimmerman T, Sánchez-Gómez FJ, Ariza A, Torres MJ, Blanca M, Cañada FJ, Montañez MI, Pérez-Sala D [2020] Amoxicillin inactivation by thiol-catalyzed cyclization reduces protein haptation and antibacterial potency. *Front Pharmacol* 11:189 doi: 10.3389/fphar.2020.00189.
- Mónico A, Zorrilla S, Rivas G, Pérez-Sala D [2020] Zinc differentially modulates the assembly of soluble and polymerized vimentin. *Int J Mol Sci* 21:2426 doi: 10.3390/ijms21072426.
- Barbero N, Fernández-Santamaría R, Mayorga C, Martín-Serrano A, Salas M, Bogas G, Nájera F, Pérez-Sala D, Pérez-Inestrosa E, Fernández TD, Montañez MI, Torres MJ [2019] Identification of an antigenic determinant of clavulanic acid responsible for IgE-mediated reactions. *Allergy* 74:1490-1501 doi: 10.1111/all.13761.

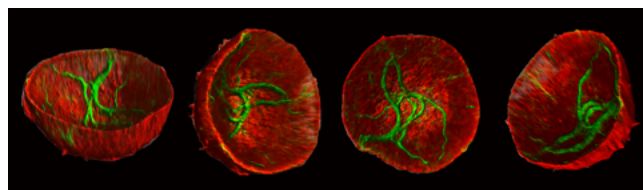


Figure 1

Inside view of the actin cortex and intertwining vimentin filaments in a dividing cell.
<https://www.nature.com/articles/s41467-019-12029-4>

Financiación / Funding

- EU Project 675132 (H2020-MSCA-ITN-2015), Masstrplan
- EU Project EJP RD2019-256 "ALEXANDER"
- EU COST Action CA15214 "EuroCellNet"
- EU COST Action CA19105 «EpiLipidNet»
- RETIC ARADYAL RD16/0006/0021 ISCIII/FEDER
- SAF2015-68590-R (MINECO/FEDER)
- RTI2018-097624-B-I00 (MICIU/FEDER)
- PIE202020E223/CSIC-COV19-100 (CSIC)

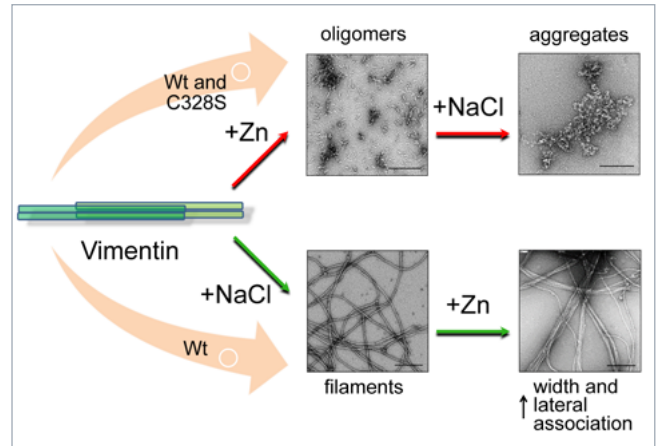


Figure 2

Differential effect of zinc on soluble and polymerized vimentin. <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/7/2426/htm>

Posttranslational modification of proteins

Protein posttranslational modification is an essential mechanism for the regulation of protein activity by endogenous mediators, reactive species and therapeutic agents. Our work aims at the structural and functional characterization of novel types of posttranslational modifications, the identification of the targeted proteins and residues, their pathophysiological consequences and their role in the beneficial and adverse effects of drugs.

The posttranslational modification of proteins is critical for the generation of structurally and functionally diverse protein species (proteoforms), the study of which can contribute to unveil pathophysiological mechanisms, improve drug design and characterize essential cellular processes. Cysteine residues are key targets for non-enzymatic modifications, including oxidations and addition of electrophilic species, which can elicit marked changes in protein function. We have observed

that the single cysteine residue of the intermediate filament proteins glial fibrillary acidic protein (GFAP) and vimentin is necessary for their dynamic regulation and response to stress, and displays a high reactivity, which is modulated by zinc availability. Structurally diverse modifications of this residue lead to distinct reorganizations of vimentin filaments and its cellular network. In turn, zinc specifically modulates filament assembly. In addition, we have unveiled the intimate association of vimentin filaments with the actin cortex in mitosis and the reciprocal regulation of both structures, which is necessary for normal mitotic progression. Drugs or their metabolites can also form adducts with proteins, which are involved in the development of drug allergy. Our group has contributed to the characterization of protein modification by beta-lactam antibiotics, including amoxicillin and clavulanic acid. Moreover, we have observed that thiol containing compounds alter amoxicillin structure causing its inactivation. These observations can improve the understanding and diagnosis of drug allergy. We are currently exploring the role of some of these modifications and their protein targets in essential cellular processes and in models of disease (neurodegenerative, allergic and cardiovascular disease, and in viral infections).



M^a Cristina Vega Fernández

Científica Titular
cvega@cib.csic.es



Co-founder Abvance Biotech srl, Spin-off CSIC, 2016
Científica Titular, 2008. CIB Margarita Salas, CSIC
Investigadora RyC, 2004-2008. IBMB, CSIC
Postdoctoral, 2001-2004. EMBL Outstation, Hamburg, DE
Postdoctoral, 1997-2000. EMBL, Heidelberg, DE
PhD, 1997. UPC, CID-CSIC

Otros miembros / Other members

Sara Gómez Quevedo
Israel Mares Mejías
Rodolfo Ortiz Flores
Sergio Navas Yuste
Jorge Santos López

Karla de la Paz García
Lucía Alfonso González
M^a Teresa Caballero López
Sergio Jesús González Cámara



<http://cib.csic.es/research/structural-and-chemical-biology/structural-biology-host-pathogen-interactions>

Biología Estructural de las Interacciones Huésped-Patógeno

Nuestro grupo estudia las interacciones que establecemos con bacterias comensales/patógenas y virus y su papel en la biología de las infecciones, incluyendo los mecanismos de inmunoevasión del sistema inmune innato y del complemento y las enfermedades inflamatorias que causan, con el síndrome de distrés respiratorio por coronavirus como el SARS-CoV-2. La combinación de métodos de producción de proteínas, bioquímicos, biofísicos y de difracción de rayos-X nos permite caracterizar la estructura de los complejos proteicos implicados y sus interacciones, y generar métodos innovadores de diagnóstico y terapia basados en evidencia.

Interacciones Huésped-Patógeno y el Sistema Inmune

El sistema del complemento de la inmunidad innata es una de las primeras barreras de defensa frente a los patógenos, etiquetándolos para su eliminación. Los patógenos han evolucionado sofisticados mecanismos de inmunoevasión para escapar a la vigilancia del complemento. En este contexto, la biología estructural juega un papel central en el avance de nuestra comprensión de la comunicación molecular entre el huésped y las bacterias y virus, la estructura-función de los factores de inmunoevasión, y su aplicación en la búsqueda de nuevos agentes antimicrobianos, antivirales y anticuerpos terapéuticos. En el contexto de la actual pandemia, estamos investigando cómo mitigar el efecto del complemento en la inflamación pulmonar causada por el SARS-CoV-2.

El desarrollo y la producción de agentes terapéuticos han originado la fundación de la *spin-off* del CSIC, **Abvance**, cuyo objetivo es el desarrollo de medicinas innovadoras basadas en anticuerpos para el tratamiento de enfermedades inmunes, inflamatorias y neurodegenerativas.

El Sistema del Complemento en Salud y Enfermedad

Uno de los focos principales de nuestra investigación es el sistema del complemento humano y su participación como agente etiológico o factor agravante en diversas patologías. Entre los trabajos más destacados del grupo en estas áreas se encuentra la generación y caracterización de nuevos anticuerpos monoclonales contra factores del complemento

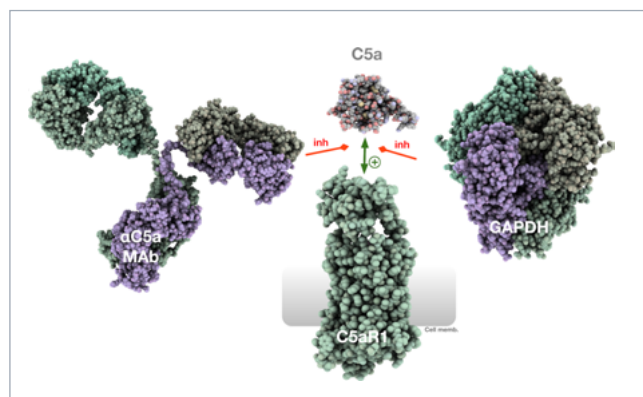
como C5a (Figura 1), una de las principales anafilatoxinas del sistema del complemento y un potente mediador de inflamación en enfermedad (e.g. politraumatismos, alergia, COVID-19), así como la caracterización funcional y estructural de factores de virulencia de patógenos bacterianos que interfieren con la señalización fisiológica a través del receptor de C5a C5aR1 (Figura 2).

Publicaciones seleccionadas / Selected Publications

- Fàbrega-Ferrer M, Cuervo A, Fernández FJ, Machón C, Pérez-Luque R, Pous J, Vega MC, Carrascosa JL, Coll M [2021]. Using a partial atomic model from medium-resolution cryo-EM to solve a large crystal structure. *Acta Cryst D* 77(1):11-18. <https://doi.org/10.1107/S2059798320015156>
- Roca M*, Navas-Yuste S, Zinovjev K, López-Esteva M, Gómez S, Fernandez FJ, Vega MC*, Tuñón I* [2020]. Elucidating the Catalytic Reaction Mechanism of Orotate Phosphoribosyltransferase by means of X-ray Crystallography and Computational Simulations. *ACS Catal* 10(3):1871-1885. <https://doi.org/10.1021/acscatal.9b05294>
- Cuervo A, Fàbrega-Ferrer M, Machón C, Conesa JJ, Fernández FJ, Pérez-Luque R, Pérez-Ruiz M, Pous J, Vega MC, Carrascosa JL, Coll M [2019]. Structures of T7 bacteriophage portal and tail suggest a viral DNA retention and ejection mechanism. *Nat Commun* 10(1):3746. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-11705-9>
- Fernández FJ, Gómez S, Vega MC [2019]. High-Throughput Protein Production in Yeast. *Methods in Mol Biol*. 2025, 69-91. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9624-7_24
- Gómez S, Fernández FJ, Vega MC [2019]. High-Throughput Micro-Characterization of RNA-Protein Interaction. *Methods in Mol Biol*. 2025, 519-531. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9624-7_24
- Gómez S*, Navas-Yuste S*, Payne AM, Rivera W, López-Esteva M, Brangbour C, Fullà D, Juanhuix J, Fernández FJ, Vega MC [2019]. Peroxisomal catalases from the yeasts *Pichia pastoris* and *Kluyveromyces fragilis* as models for oxidative damage in higher eukaryotes. *Free Radical Biology and Biomedicine*, 141, 279-290. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.06.025>
- Gómez S, Querol-García J, Sánchez-Barrón G, Subías M, González-Alsina A, Franco-Hidalgo V, Albertí S, Rodríguez de Córdoba S, Fernández FJ, Vega MC [2019]. The Antimicrobials Anacardic Acid and Curcumin are Not-Competitive Inhibitors of Gram-positive Bacterial Pathogenic Glyceraldehyde-3-phosphate Dehydrogenase by a Mechanism Unrelated to Human C5a Anaphylatoxin Binding. *Front Microbiol* 10:326. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9624-7_24
- Fernández FJ, Gómez S, Vega MC [2019]. Pathogens' toolbox to manipulate human complement. *Seminars Cell Dev Biol*. 85, 98-109. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2017.12.001>
- Regueiro JR, Fernández F, Vega MC [2019]. Complement in leucocyte development and function. *Seminars Cell Dev Biol*. 85, 84-85. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2018.02.024>

Figure 1

Inhibition of the C5a-C5aR1 axis by means of therapeutic antibodies (α C5a MAb) or immunoevasion factors (GAPDH from bacterial pathogens).



Structural Biology of Host-Pathogen Interactions

Our group studies the interactions that mediate host communication with commensal/pathogenic bacteria and viruses, and their role in the biology of infections, including immunoevasion mechanisms from the innate and complement immune system and inflammatory diseases they cause, like acute respiratory syndrome by SARS-CoV-2. The combination of protein production, biochemical, biophysical and X-ray diffraction methods allows us to characterize the structure of the protein complexes involved and their interactions, and generate innovative diagnostic methods and therapies based on evidence.

Host-pathogen interactions and the immune system

The complement system of innate immunity is one of the first defense barriers against pathogens, marking them for elimination. Pathogens have evolved sophisticated mechanisms to escape complement surveillance, or immunoevasion. In this context, structural biology plays a central role in advancing our understanding of the molecular communication between host and bacteria, the structure-function of immunoevasion factors, and in the search for new antimicrobials and therapeutic antibodies. Amid the ongoing pandemics, we are developing therapeutics to reduce the lung inflammatory processes caused by the SARS-CoV-2.

The development and production of biologics that inhibit and interfere with the complement system has led to the foundation of the CSIC spin-off company, **Avance**, to develop innovative medicines based on antibodies for the treatment of immune, inflammatory and neurodegenerative diseases.

The Complement System in Health and Disease

A main focus of our research is in the human complement system, and its participation in diverse pathologies either as an etiologic agent or an

aggravating factor. Highlights of our work in this area include the generation and characterization of novel monoclonal antibodies against complement factors such as C5a (Fig. 1), one of the anaphylatoxins of the complement system and a potent mediator of inflammation in disease (e.g., polytrauma, allergy, COVID-19), and the functional and structural characterization of virulence factors from bacterial pathogens that target physiological signaling via the C5a receptor C5aR1 (Fig. 2).

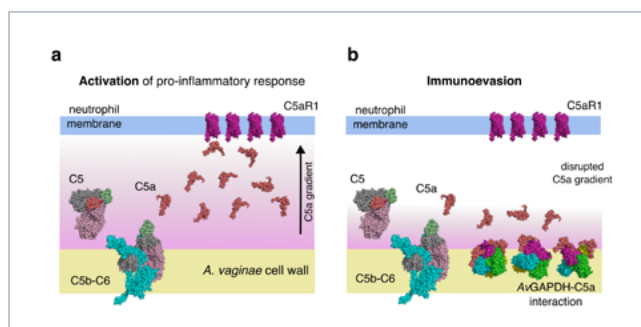
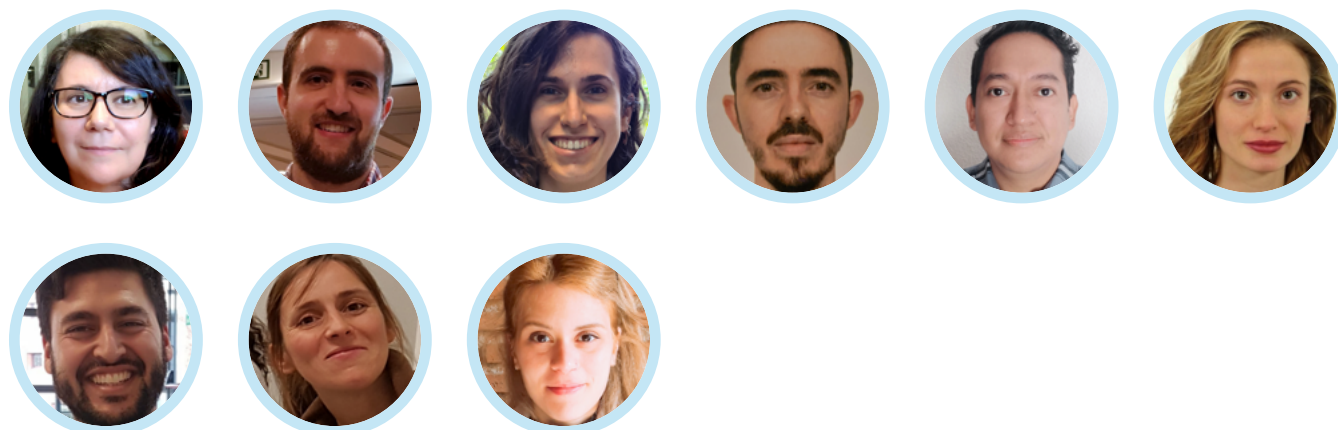


Figure 2

Model of C5a-C5aR1 inhibition by pathogenic bacterial GAPDH (*A. vaginae*) by sequestering C5a and interfering with the proinflammatory signaling cascade.

Financiación / Funding

- 202020E295-PIE (CSIC) 2020-2023
- CSIC-COV19-206-PIE (CSIC) 2020-2021
- IND2019/BMD-17219 (Comunidad de Madrid) 2020-2023
- IND2018-010094 (MICIU) 2019-2022
- RTI2018-102242-B-I00 (MINECO) 2019-2021
- S2017/BMD-3673 (Comunidad de Madrid) 2018-2021
- SAF2016-81876-REDT (MINECO) 2017-2019
- 20160E064-PIE (CSIC) 2016-2019



Antonio Romero Garrido

Profesor de Investigación
romero@cib.csic.es



PhD, 1987, Universidad Complutense de Madrid
Postdoctoral, 1988-1990, Université de Rennes I (France)
Max-Planck Contract, 1991-1993, Max-Planck Institut für Biochemie (Munich, Germany)
Científico Titular, 1990
Jefe de grupo, 1997
Profesor de Investigación, 2008, CIB, CSIC

Otros miembros / Other members

Elena Santillana Heras
Francisco Javier Medrano Martín
Irene Davó Sigüero

Ana Águeda González Martínez
Santiago Royo Calvo
Gonzalo Vilchez Pinto



<https://www.cib.csic.es/research/structural-and-chemical-biology/structural-biology-proteins>

Biología Estructural de Proteínas

Las dos líneas de investigación del grupo se centran en: (i) comprender las bases moleculares de las infecciones causadas por *Acinetobacter baumannii*, un patógeno oportunista multirresistente, y (ii) el mecanismo de reconocimiento de carbohidratos por lectinas, involucradas en algunas patologías como en cáncer. Para ello utilizamos la cristalografía de rayos X, junto con otras técnicas biofísicas y bioquímicas, para lograr nuestros objetivos.

La resistencia antibiótica es un problema de salud pública mundial y un fenómeno creciente con implicaciones económicas y sociales. Sin embargo, las perspectivas para el futuro son poco alentadoras dado que la industria farmacéutica ha dejado de invertir en el desarrollo de nuevos antimicrobianos y la disponibilidad de antibióticos de reserva es actualmente escasa. Así pues, se necesita estudiar nuevas vías para el control de las poblaciones bacterianas y de las infecciones. Una de estas vías es inhibir los factores de virulencia bacteriana. Nos hemos centrado en el sistema de secreción 6 (T6SS). ¿Cómo son reclutados los efectores y cómo se activa toda esta maquinaria? La respuesta a estas preguntas podría ser determinante para la lucha contra las enfermedades infecciosas.

Dada la complejidad del sistema se diseñó una estrategia para caracterizar los componentes individuales y, posteriormente, abordar el estudio de los diferentes complejos mediante microscopía electrónica. Así, la resolución estructural de varios componentes del sistema: VgrG1, Hcp, TssL y TssK, así como del efector Tse1 y su interacción con Hcp han supuesto un gran logro dentro de la compleja temática abordada.

Otra línea de investigación está relacionada con galectinas y cáncer en la que el grupo ha obtenido, muy recientemente, resultados destacables en el diseño por ingeniería genética de galectinas modulares y en obtener la primera estructura del dominio flexible de la región N-terminal de la galectina-3. Las galectinas reconocen específicamente β -galactósidos presentes en una gran diversidad de glicoconjugados ubicados en la superficie celular. Entre sus diversas funciones fisiológicas, se han identificado como importantes moduladores extracelulares de la respuesta inmune así como reguladores en cáncer. Abordamos la caracterización estructural y bioquímica de la unión de galectinas humanas: Gal-1, Gal-3, Gal-4 y Gal-8 con una amplia variedad de glicoestructuras mono y multivalentes.

Publicaciones seleccionadas / Selected Publications

- Ruiz FM, Lopez J, Ferrara CG, Santillana E, Espinosa YR, Feldman MF, Romero A* (2020) Structural characterization of TssL from *Acinetobacter baumannii*: a key component of the type VI secretion system. *J Bacteriol* 202(17): e00210-20. doi: 10.1128/JB.00210-20
- Gato E, Vázquez-Ucha JC, Rumbo-Feal S, Álvarez-Fraga L, Vallejo JA, Martínez-Gutián M, Beceiro A, Ramos-Vivas J, Sola-Campoy PJ, Pérez-Vázquez M, Oteo-Iglesias J, Rodiño-Janeiro BK, Romero A, Poza M, Bou G, Pérez, A (2020) Kpi, a novel chaperone-usher pili system associated with the worldwide-disseminated high-risk clone *Klebsiella pneumoniae* ST-15. *PNAS* 117(29), 17249–17259. doi: 10.1073/pnas.1921393117
- Campos LA, Sharma R, Alvira S, Ruiz FM, Ibarra-Molero B, Sadqi M, Alfonso C, Rivas G, Sanchez-Ruiz JM, Romero A, Valpuesta JM, Muñoz V (2019) Design of Protein Assemblies with Built-In Allosteric Control Based on Monomer Fold-Switching. *Nat Comm* 10:5703; doi:10.1038/s41467-019-13686-1
- Romero A*, Gabius H-J* (2019) Galectin-3: is this member of a large family of multi-functional lectins (already) a therapeutic target? *Expert Opin Ther Tar* 23(10), 819-828. doi: 10.1080/14728222.2019.1675638
- Marín-Ramos NI, Balabasquer M, Ortega-Nogales FJ, Torrecillas IR, Gil-Ordóñez N, Marcos-Ramiro B, Aguilar-Garrido P, Cushman I, Romero A, Medrano FJ, Gajate C, Mollinedo F, Philips MR, Campillo M, Gallardo M, Martín-Fontecha M, López-Rodríguez ML, Ortega-Gutiérrez S (2019) A Potent Isoprenylcysteine Carboxymethyltransferase (ICMT) Inhibitor Improves Survival in Ras-Driven Acute Myeloid Leukemia. *J Med Chem* 62(13), 6035-6046. doi: 10.1021/acs.jmedchem.9b00145
- Ludwig A-K, Michalak M, Xiao Q, Gilles U, Medrano FJ, Ma H, FitzGerald FG, Hasley WD, Melendez-Davila A, Liu M, Rahimi K, Kostina NY, Rodríguez-Emmenegger C, Möller M, Lindner I, Kaltner H, Cudic M, Reusch D, Kopitz J, Romero A, Oscarson S, Klein ML, Gabius H-J, Percec V (2019) Design-functionality relationships for adhesion/growth-regulatory galectins. *PNAS* 116(8), 2837-2842. doi: 10.1073/pnas.1813515116

Financiación / Funding

- BFU2016-77835-R (MINECO)
- PIE202020E224-COVID19 (CSIC)

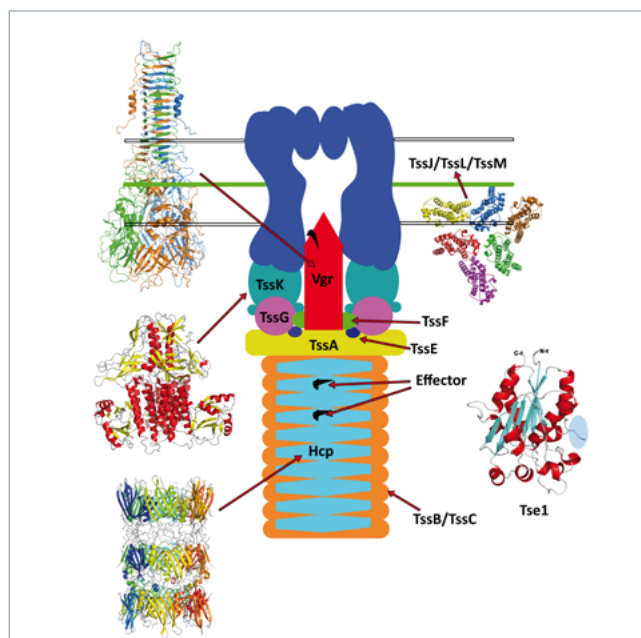


Figure 1

Type VI Secretion System (T6SS)

Structural Biology of Proteins

The Structural Biology of Proteins group focuses on two major research lines (i) the molecular basis of *Acinetobacter baumannii* infection, a life-threatening opportunistic pathogen, (ii) the mechanism of carbohydrate recognition by lectins, which are involved in cancer development. For this, we use X-ray crystallography combined with other biophysical and biochemical techniques to accomplish our goal.

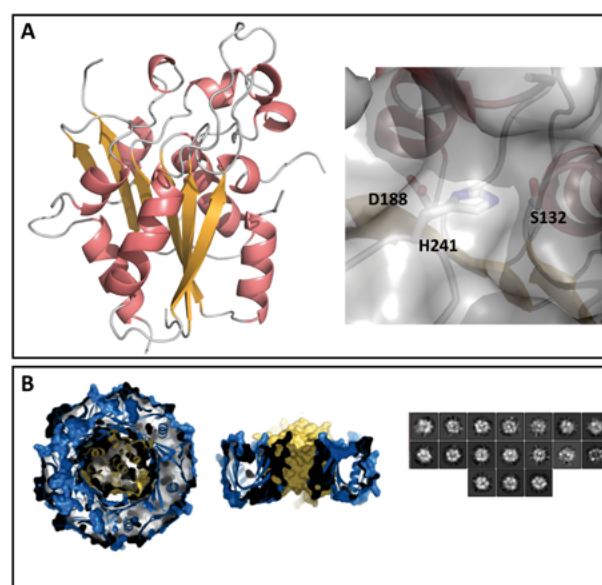
Antimicrobial resistance has become a global public health concern, and a growing phenomenon with economic and social implications. Unfortunately, the rate of discovery of new and effective antibiotic compounds has declined during the last years because the pharmaceutical industry stopped at all in investing in the development of new antimicrobial drugs and the availability of "reserve" antibiotics is currently scarce. Consequently, new research lines about innovative treatments have begun to be considered. One of the alternative options is to inhibit bacterial virulence factors. We have focused particularly on the secretion system 6 (T6SS). How effectors are recruited and how the T6SS is activated to trigger bacterial invasion? A response to this growing threat will be an essential tool in the battle against infectious diseases.

Due to the difficulties inherent to this system, we have designed a strategy to address first each individual component and subsequent carry out cryo-electron microscopy of different complexes. We were able to solve the structures of several components of the T6SS: VgrG1, Hcp, TssL and TssK, as well as the structure of Tse1 and its complex with Hcp, a great achievement for this issue.

Our second research line is related with galectins and cancer, in which the group has obtained recent landmark results on engineered modular galectins and on the first structure of the N-terminal flexible domain of galectin-3. Galectins recognize and bind β -galactosides that are present in the great diversity of glycan structures located as glycoconjugates on the cell surface. Among their very diverse physiological functions, galectins have been identified as important extracellular modulators of the immune response as well as regulators on cancer progression. The final goal is to characterize, structurally and biochemically, the binding properties of human galectins: Gal-1, Gal-3, Gal-4 and Gal-8 to a wide variety of mono- and multivalent glycostructures.

Figure 2

Tse1, a toxic effector secreted by the *A. baumannii* T6SS. (A) Crystal structure of Tse1 and the area surrounding the active site (B) Tse1 (yellow) binds to the pore of Hcp ring (blue)



Carlos Fernández Tornero

Investigador Científico
cftornero@cib.csic.es



PhD, 2002 - Universidad Autónoma de Madrid
Postdoctoral, 2002-2007 - EMBL-Grenoble (Francia)
Científico de Plantilla, 2007-2009 - EMBL-Heidelberg (Alemania)
Científico Titular, 2009 - CIB, CSIC
Jefe de Grupo, 2010 - CIB, CSIC
Investigador Científico, 2017 - CIB, CSIC

Otros miembros / Other members

Sonia Huecas Gayo
Federico Martín Ruiz
Adrián Plaza Pegueroles
Quoq Phong Nguyen

Marta Sanz Murillo
Carolina Muñoz Núñez
Alicia Santos Gómez-Aledo



<https://www.cib.csic.es/research/structural-and-chemical-biology/structure-macromolecular-assemblies>

Estructura de Ensamblados Macromoleculares

Nuestro objetivo es comprender la relación entre la estructura de las macromoléculas y el desarrollo de enfermedades. Para ello empleamos la criomicroscopía electrónica (cryo-EM) y la cristalografía de rayos X, combinadas con otras técnicas biofísicas y bioquímicas. Los estudios estructurales permiten comprender cómo funcionan las proteínas y sus complejos, y sirven de base para desarrollar aplicaciones farmacológicas.

Las máquinas macromoleculares llevan a cabo procesos fundamentales para la vida de las células. Nuestro grupo estudia máquinas celulares implicadas en la expresión de los genes, en la reparación del ADN y en la división bacteriana.

Regulación de la expresión génica. La ARN polimerasa I (Pol I) es la máquina celular que sintetiza el esqueleto de los ribosomas en las células eucariotas. Fuimos pioneros en la obtención de la estructura de rayos X de la Pol I [Nature, 2013], que completamos con estudios de cryo-EM sobre su regulación [eLife, 2017; Transcription 2018] y su bloqueo por lesiones en el ADN [PNAS, 2018]. Hemos contribuido a la caracterización funcional de un mutante de Pol I, cuya elevada actividad se asemeja a la detectada en células tumorales [PLoS Genetics, 2019].

Reparación de lesiones de ADN. Las lesiones en el ADN pueden provocar el bloqueo de procesos celulares como la transcripción. Esta situación activa el reclutamiento de factores de reparación del ADN, incluidas las endonucleasas XPF y XPG que eliminan la lesión. La estructura cristalográfica de XPG en complejo con ADN (Figura 1) revela detalles sobre el mecanismo que emplea para cortar el ADN dañado [NAR, 2020]. Además, la estructura permite comprender la base molecular de enfermedades raras debidas a mutaciones en XPG, como la xerodermia pigmentosa y el síndrome de Cockayne.

División celular bacteriana. La enzima FtsZ juega un papel central en la maquinaria de división bacteriana. En consecuencia, su inhibición se considera una estrategia adecuada para frenar las infecciones bacterianas. Empleamos la cristalografía de rayos X para estudiar diversos estados de plegamiento de la enzima [FEBS J, 2020]. También obtuvimos la estructura de FtsZ del patógeno *Staphylococcus aureus* en complejo con nuevos inhibidores (Figura 2) que pueden servir de base para el diseño de antibióticos eficaces [J Med Chem, 2021].

Publicaciones seleccionadas / Selected Publications

- Huecas S, Araújo-Bazán L, Ruiz FM, Ruiz-Ávila LB, Martínez RF, Escobar-Peña A, Artola M, Vázquez-Villa H, Martín-Fontecha M, Fernández-Tornero C*, López-Rodríguez ML*, Andreu JM* [2021] Targeting the FtsZ Allosteric Binding Site with a Novel Fluorescence Polarization Screen, Cytological and Structural Approaches for Antibacterial Discovery. *J Med Chem*. doi: 10.1021/acs.jmedchem.0c02207
- González-Corrochano R, Ruiz FM, Taylor NMI, Huecas S, Drakulic S, Spínola-Amilibia M, Fernández-Tornero C* [2020] The crystal structure of human XPG, the xeroderma pigmentosum group G endonuclease, provides insight into nucleotide excision DNA repair. *Nucleic Acids Res* 48:9943-9958. doi: 10.1093/nar/gkaa688
- Huecas S, Canosa-Valls AJ, Araújo-Bazán L, Ruiz FM, Laurents DV, Fernández-Tornero C*, Andreu JM* [2020] Nucleotide-induced folding of cell division protein FtsZ from *Staphylococcus aureus*. *FEBS J* 287:4048-4067. doi: 10.1111/febs.15235
- Darrière T, Pils M, Sarthou MK, Chauvier A, Genty T, Audibert S, Dez C, Léger-Silvestre I, Normand C, Henras AK, Kwapisz M, Calvo O, Fernández-Tornero C, Tschochner H, Gadal O* [2019] Genetic analyses led to the discovery of a super-active mutant of the RNA polymerase I. *PLoS Genet* 15:e1008157. doi: 10.1371/journal.pgen.1008157

Financiación / Funding

- BFU2017-87397-P (MICINN, 2018-2021)
- RED2018-102467-T (MICINN, 2020-2022)
- INSTRUC (ANR - Francia, 2018-2022)

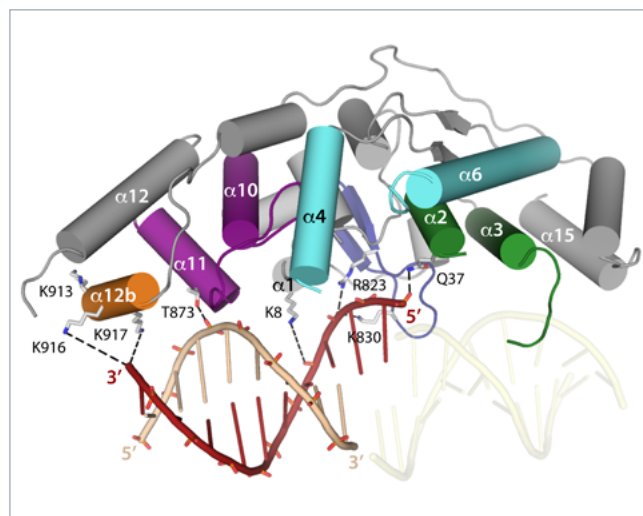
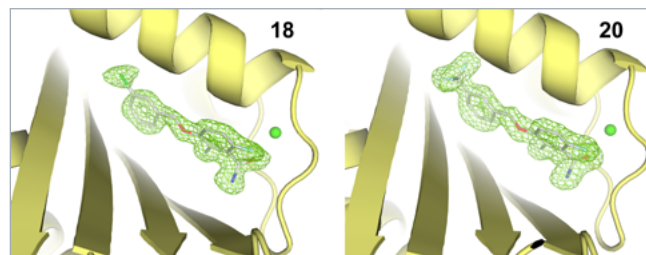


Figure 1

Atomic structure of the XPG endonuclease in complex with DNA, which enabled identification of protein residues involved in binding and repair of damaged DNA, derived from exposure to ultraviolet light or various chemotherapeutic agent

Figure 2

Atomic structure of *S. aureus* FtsZ in complex with two novel inhibitors that can serve as basis for the design of effective antibiotics



Structure of Macromolecular Assemblies

Our research group aims to unveil the structural basis of human diseases, covering from basic research on protein function to drug development. For this we use electron cryomicroscopy (cryo-EM) and X-ray crystallography, combined with other biophysical and biochemical techniques. The structural characterization of proteins and their complexes allows understanding how they work and also assists the development of pharmacological applications.

Macromolecular machines carry out processes that are fundamental for cell life. Our group studies cellular machines involved in gene expression, DNA repair and bacterial division.

Regulation of gene expression. RNA polymerase I (Pol I) is the cellular machine that synthesizes the ribosome skeleton in eukaryotic cells. We pioneered the X-ray structural determination of Pol I [Nature, 2013], which we completed with cryo-EM studies on its regulation [eLife, 2017; Transcription 2018] and its blocking by DNA lesions [PNAS, 2018]. Recently, we participated in the functional characterization of a Pol I mutant, whose high activity resembles that detected in tumor cells [PLoS Genetics, 2019].

Repair of DNA lesions. DNA damage can cause the blockage of cellular processes such as transcription. This situation activates the recruitment of DNA repair factors, including endonucleases XPF and XPG to remove the lesion. The crystal structure of XPG in complex with DNA (Figure 1) sheds light on the mechanism that this enzyme employs to bind and cleave damaged DNA [NAR, 2020]. Furthermore, the structure allows to understand the molecular basis of rare diseases caused by mutations in XPG, such as xeroderma pigmentosum and Cockayne's syndrome.

Bacterial cell division. The FtsZ enzyme plays a central role within the bacterial division machinery. Consequently, its inhibition is considered a suitable strategy to stop bacterial infections. We used X-ray crystallography to study various folding states of the enzyme [FEBS J, 2020]. We also obtained the structure of FtsZ from the pathogen *Staphylococcus aureus* in complex with novel inhibitors (Figure 2) that can serve as basis for the design of effective antibiotics [J Med Chem, 2021].



Germán Alejandro Rivas Caballero

Profesor de Investigación
grivas@cib.csic.es



PhD en Química, 1989. Universidad Autónoma de Madrid
Postdoctoral, 1990-1992. NIH, Bethesda, USA
Postdoctoral, 1993. Biozentrum, Univ. Basilea, Suiza
Investigador postdoctoral, 1994. CSIC
Científico titular, 1995
Jefe de Grupo, 1996
Investigador científico, 2006
Profesor de investigación, 2015. CIB, CSIC

Otros miembros / Other members

Begoña Monterroso Marco
Marta Sobrinos Sanguino
Miguel Ángel Robles Ramos
María Reverte López

Gianfranco Paccione
Fernando Lamas López
Helena García Calama
Jaime Jiménez Suárez

Silvia Zorrilla López

Científica titular
silvia@cib.csic.es



PhD en Química, 2002. Universidad Complutense de Madrid
Investigadora postdoctoral, 2003-2004. CSIC
Postdoctoral, 2005-2007. CBS (CNRS, INSERM, Universidad de Montpellier). Francia
Investigadora postdoctoral, 2007-2009. CSIC
Científica Titular, 2009. CSIC

Carlos Alfonso Botello

Científico titular
cartosa@cib.csic.es

Mercedes Jiménez Sarmiento

Científica titular
enoe@cib.csic.es



<http://www.cib.csic.es/en/grupo.grivas>

Bioquímica de sistemas de la división bacteriana

Nuestro programa de investigación integra bioquímica, biofísica y biología sintética para reconstruir maquinarias de división bacteriana a partir de sus bloques moleculares en entornos citomiméticos controlados. Este esfuerzo, que se enmarca en el reto de construir células sintéticas desde sus elementos básicos, contribuirá a entender cómo se dividen las células, y abrirá nuevos horizontes para aplicaciones biotecnológicas y biomédicas

Las exploraciones que llevamos a cabo se enmarcan en uno de los grandes desafíos de la biología sintética: la integración de sistemas moleculares individuales en módulos funcionales para la construcción de una célula sintética a partir de sus elementos constituyentes. La consecución de este reto requiere una comprensión mecanística profunda sobre cómo se organizan espaciotemporalmente los elementos de las máquinas celulares, y cómo se coordinan para formar una red de múltiples interacciones funcionales en el interior de la célula. Para responder a estas cuestiones fundamentales hemos seleccionado la maquinaria de división bacteriana (Figura 1). Nuestro objetivo es obtener una descripción bioquímica de cómo la proteína central del divisoma FtsZ y los reguladores positivos y negativos de la estabilidad del anillo de división funcionan como un sistema integrado de interacciones moleculares. Estudiamos las actividades, interacciones y ensamblaje de FtsZ en membranas mínimas y en sistemas celulares artificiales, para definir condiciones que permitan reconstituir subconjuntos del divisoma capaces de realizar funciones de división celular. Analizamos el impacto de elementos fisicoquímicos de la complejidad intracelular –aglomeración macromolecular, interacciones superficiales y condensación biomolecular mediada por separaciones de fase (Figura 2)– sobre la reactividad y la organización espaciotemporal subyacentes al funcionamiento de los divisomas mínimos. Aplicamos y desarrollamos tecnologías punteras de reconstitución bioquímica combinadas con microsistemas de vanguardia y medios citomiméticos. Los conocimientos y tecnologías adquiridas se están utilizando para explorar el diseño de nuevos ensayos que frenen la proliferación bacteriana y para la producción de materiales y dispositivos con valor tecnológico añadido.

Publicaciones seleccionadas / Selected Publications

- Rivas G, Minton AP [2020] Editorial: Biochemical Reactions in Cytomimetic Media. *Front Mol Biosci.* 6:145. doi:10.3389/fmolb.2019.00145.
- Robles-Ramos MÁ, Margolin W, Sobrinos-Sanguino M, Alfonso C, Rivas G, Monterroso B, Zorrilla S [2020] The Nucleoid Occlusion Protein SlmA Binds to Lipid Membranes. *mBio.* 11(5):e02094-20. doi: 10.1128/mBio.02094-20.
- Godino E, López JN, Zarguit I, Doerr A, Jimenez M, Rivas G, Danelon C [2020] Cell-free biogenesis of bacterial division proto-rings that can constrict liposomes. *Commun Biol.* 3(1):539. doi: 10.1038/s42003-020-01258-9.
- Campillo NE, Jimenez M, Canelles M [2020] COVID-19 vaccine race: analysis of age-dependent immune responses against SARS-CoV-2 indicates that more than just one strategy may be needed. *Curr Med Chem.* Oct 27, doi: 10.2174/0929867327666201027 153123.
- García-Soriano DA, Heermann T, Raso A, Rivas G, Schwill P [2020] The speed of FtsZ treadmilling is tightly regulated by membrane binding. *Sci Rep.* 10(1):10447. doi:10.1038/s41598-020-67224-x
- Baranova N, Radler P, Hernández-Rocamora VM, Alfonso C, López-Pelegrín M, Rivas G, Vollmer W, Loose M [2020] Diffusion and capture permits dynamic coupling between treadmilling FtsZ filaments and cell division proteins. *Nat Microbiol.* 5:407-417. doi: 10.1038/s41564-019-0657-5.
- Monterroso B, Zorrilla S, Sobrinos-Sanguino M, Robles-Ramos MÁ, Alfonso C, Södersström B, Meiresonne NY, Verheul J, den Blaauwen T, Rivas G [2019] The Bacterial DNA Binding Protein MatP Involved in Linking the Nucleoid Terminal Domain to the Divisome at Midcell Interacts with Lipid Membranes. *MBio.* 10(3). pii: e00376-19. doi: 10.1128/mBio.00376-19.
- Monterroso B, Zorrilla S, Sobrinos-Sanguino M, Robles-Ramos MA, López-Álvarez M, Margolin W, Keating CD, Rivas G [2019] Bacterial FtsZ protein forms phase-separated condensates with its nucleoid-associated inhibitor SlmA. *EMBO Rep.* 20(1). pii: e45946. doi: 10.15252/embr.201845946.
- Sobrinos-Sanguino M, Vélez M, Richter RP, Rivas G [2019] Reversible membrane-tethering by ZipA determines FtsZ polymerization in two and three dimensions. *Biochemistry* 58: 4003-4015. doi: 10.1021/acs.biochem.9b00378.

Financiación / Funding

- PID2019-104544GB-I00 (MICINN) (2020-2023).
- BFU2016-75471-C2-1-P (MINECO) (2017-2020).
- EU Project 675132 (H2020-MSCA-ITN-2015) (2015-2019).

Premios / Awards

- 2019: Manuel Rico – Bruker Award, Spanish Biophysical Society

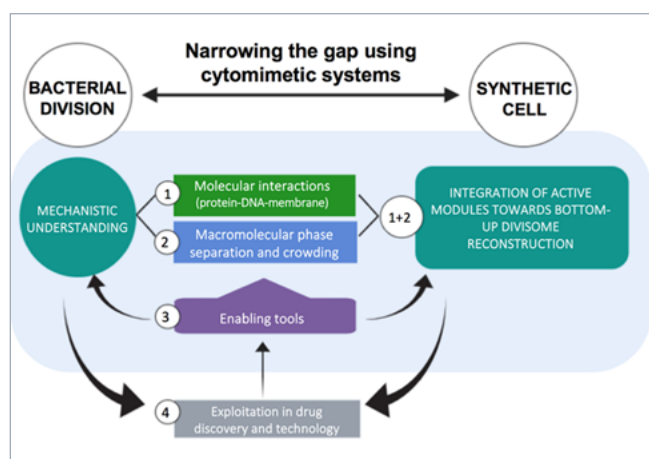


Figure 1

BASYC - Bacterial division in synthetic cytomimetic environments

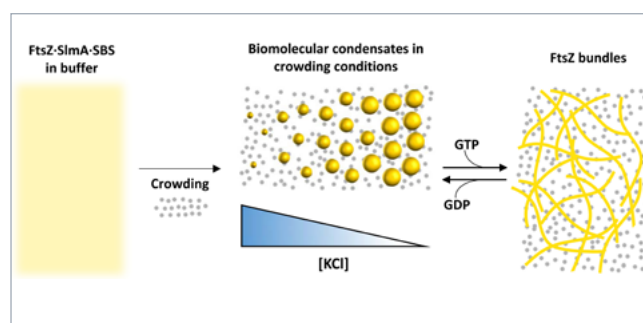


Figure 2

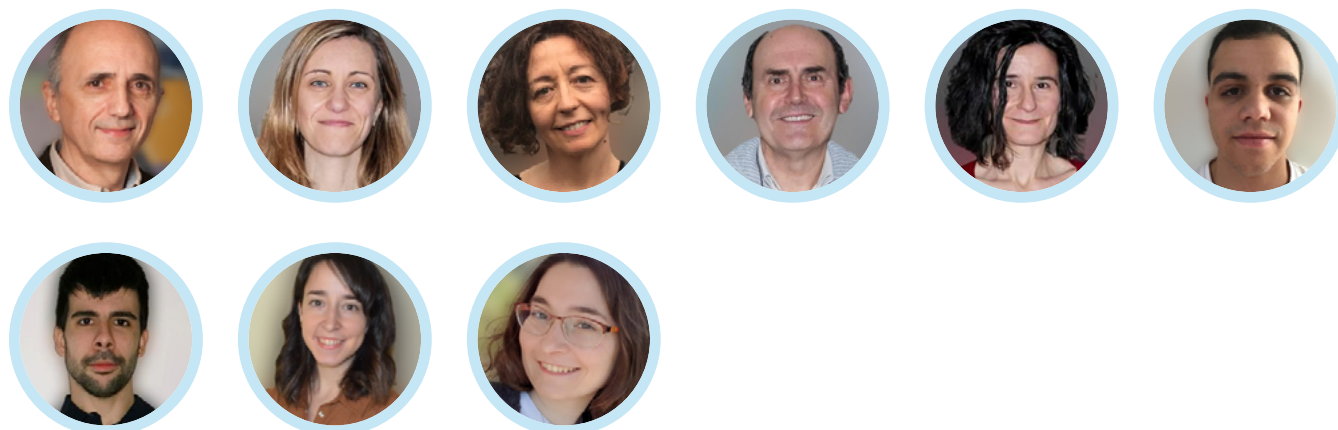
Scheme of FtsZ-SlmA-SBS condensates formation. In crowding conditions, FtsZ-SlmA-SBS forms condensates of size and abundance determined, among other things, by KCl concentration. Addition of GTP to the condensates triggers FtsZ polymerization. FtsZ incorporates back into condensates after GTP exhaustion.

Systems biochemistry of bacterial division

Our research program integrates biochemistry, biophysics, and bottom-up synthetic biology to reconstruct minimal bacterial division machineries from its molecular building blocks in controlled cell-like environments. This effort, which is framed on the quest of building synthetic cells from scratch, will contribute to our understanding of how cells divide and will provide new horizons for biotechnological and biomedical applications

The explorations we carry out are in line with one of the grand challenges of synthetic biology: integrating individual molecular systems into functional modules towards building a synthetic cell from the bottom-up. Achieving this goal requires a profound mechanistic understanding of how the elements of essential cellular machines are organized, in time and space, and coordinated as a network of multiple interactions to function in the crowded and phase-separated cell interior. We have selected the bacterial division machinery as the system to address these fundamental questions (Figure 1). Bacterial cytokinesis is known in sufficient detail to provide a comprehensive list of its molecular effectors and their biochemical properties; therefore

the application of bottom-up synthetic strategy to construct minimal divisomes is feasible and will likely yield functional assemblies. We aim at obtaining a biochemical description of how the FtsZ protein – the central divisome element in most bacteria – and the negative and positive regulators of division ring stability work together as an integrated system of molecular interactions. We study the activities, interactions, and assembly properties of FtsZ in minimal membranes and artificial cell systems, to define conditions to reconstruct divisome subsets capable of performing cell division functions. We also analyze how physicochemical elements of intracellular complexity – macromolecular crowding, surface interactions, and biomolecular condensation mediated by phase separation (Figure 2) – affect the reactivity and spatiotemporal organization underlying the operation of minimal divisomes. We apply and develop front-line protein biochemical reconstitution tools, combined with cutting-edge microsystems and facsimile cell conditions. The knowledge and technologies acquired are being used to explore the design of novel assays to curb bacterial proliferation and the production of protein materials and devices with technological added value.



Ana Martínez Gil

Profesor de Investigación
ana.martinez@csic.es



PhD, 1987. Universidad Complutense de Madrid
Postdoctoral, 1988-1990. IQM, CSIC
Científico Titular, 1990. IQM, CSIC
Director I+D, 2002-2008. NeuroPharma S. A.
Investigador Científico, 2008. IQM, CSIC
Profesor de Investigación, 2009. IQM, CSIC
Incorporación CIB, 2014

Otros miembros / Other members

Alfonso García Rubia
Tiziana Ginex
Javier García Cárcelos
Eva M^a Pérez Cuevas
Loreto Martínez González
Vanessa Nozal García

Inés Maestro Inarejos
Andrea Canal Martín
Marcos Morales Tenorio
Enrique Madruga Mayordomo
Elena Caballero Sánchez

Carmen Gil Ayuso-Gontán

Investigador Científico
carmen.gil@csic.es



PhD, 2001. Universidad Complutense de Madrid
Marie Curie Postdoctoral Fellow, 2001-2004. University of Bonn (Germany)
Postdoctoral, 2004-2007. IQM, CSIC
Científico Titular, 2007. IQM, CSIC
Incorporación CIB, 2014
Investigador Científico, 2017. CIB, CSIC

Nuria E. Campillo Martín

Científico titular
nuria.campillo@csic.es

Ruth Pérez Fernández

Científico Titular
ruth.perez@csic.es



<https://www.cib.csic.es/research/structural-and-chemical-biology/translational-medical-and-biological-chemistry>

Química Médica y Biológica Traslacional

El grupo de química médica y biológica traslacional centra su esfuerzo en el desarrollo de fármacos efectivos en diferentes enfermedades tanto neurodegenerativas como infecciosas. En este proceso de desarrollo de fármacos empleamos diferentes técnicas y herramientas habituales en química médica tales como quimioinformática, síntesis orgánica, química combinatoria dinámica o cribado biológico entre otras.

El grupo de Química Médica y Biológica Traslacional está centrado en el desarrollo de nuevos fármacos con aplicaciones en diferentes campos terapéuticos.

Nuestro grupo tiene una gran experiencia en el diseño y desarrollo de fármacos que incluyen metodologías tales como bioinformática y quimioinformática, síntesis orgánica, cribado biológico, optimización de propiedades ADMETox, e incluso la gestión empresarial. Los proyectos de investigación del grupo se diseñan para identificar tanto dianas farmacológicas innovadoras en enfermedades neurodegenerativas e infecciosas, así como nuevas moléculas multidiana candidatas a fármacos. Trabajamos con moléculas pequeñas heterocíclicas en las que optimizamos sus propiedades tipo fármaco. Contamos con una quimioteca propia con más de 2000 de compuestos para utilizar en diferentes programas de genética química. Hacemos investigación aplicada con un alto contenido traslacional. Nuestros programas de investigación cubren desde las fases tempranas del descubrimiento de nuevos fármacos hasta la prueba de eficacia en modelos animales representativos. Las colaboraciones científicas así como la transferencia de tecnología hacia empresas del sector farmacéutico son clave en la consecución de nuestros objetivos.

En el bienio 2019-20 nuestros resultados mas importantes han sido:

- Prueba de eficacia de inhibidores de fosfodiesterasa en modelos de infección por *Leishmania*, *S. mansoni* y *T. cruzi*.
- Prueba de concepto *in vivo* de un inhibidor de CK1δ en un modelo animal de esclerosis lateral amiotrófica (ELA).
- Inicio de una nueva línea de trabajo en búsqueda y desarrollo de fármacos frente al SARS-CoV-2
- Incorporación oficial como sitio acreditado de química médica a la infraestructura europea de investigación ERIC EU-OPENSOURCE.
- Creación de una nueva *spin-off*, Altenea Biotech.

Publicaciones seleccionadas / Selected Publications

- de Araújo JS, García-Rubia A, Sebastian-Perez V, Kalejaiye TD, Bernardino da Silva P, Fonseca-Berzal CR, Maes L, De Koning H, Soeiro MNC, Gil C [2019] Imidazole derivatives as promising agents for the treatment of Chagas disease. *Antimicrob Agents Chemother* 63:e02156-18. doi: 10.1128/AAC.02156-18
- Posa D, Martínez-González L, Bartolomé F, Nagaraj S, Porras G, Martínez A, Martín-Requero A [2019] Recapitulation of pathological TDP-43 features in immortalized lymphocytes from sporadic ALS patients. *Mol Neurobiol* 56:2424-2432. doi: 10.1007/s12035-018-1249-8
- Martínez-González L, Rodríguez-Cueto C, Cabezedo D, Bartolomé F, Andrés-Benito P, Ferrer I, Gil C, Martín-Requero A, Fernández-Ruiz J, Martínez A, de Lago E [2020] Motor neuron preservation and decrease of *in vivo* TDP-43 phosphorylation by protein CK-1δ kinase inhibitor treatment. *Sci Rep* 10:4449. doi: 10.1038/s41598-020-61265-y
- Martínez de Iturrate P, Sebastián-Pérez V, Nacher-Vázquez M, Tremper CS, Smirlis D, Martín J, Martínez A, Campillo NE, Rivas L, Gil C [2020] Towards discovery of new leishmanicidal scaffolds able to inhibit Leishmania GSK-3. *J Enz Inh Med Chem* 35:199-210. doi: 10.1080/14756366.2019.1693704
- Zaldivar-Diez J, Li L, García AM, Zhao WN, Medina-Menendez C, Haggarty SJ, Gil C, Morales AV, Martínez A [2020] Benzothiazole-based LRRK2 inhibitors as Wnt enhancers and promoters of oligodendrocytic fate. *J Med Chem* 63:2638-2655. doi: 10.1021/acs.jmedchem.9b01752
- Canal-Martín A, Sastre J, Sanchez-Barrena MJ, Canales A, Baldominos S, Pascual N, Martínez-González L, Molero D, Fernández-Valle ME, Sáez E, Blanco P, Gomez E, Martín-Santamaría S, Sáiz A, Mansilla A, Cañada FJ, Jiménez-Barbero J, Martínez A, Pérez-Fernández R [2020] Insights into real-time chemical processes in a calcium sensor protein-directed dynamic library. *Nat Commun* 10:2798. doi: 10.1038/s41467-019-10627-w
- Gil C, Ginex T, Maestro I, Nozal V, Barrado-Gil L, Cuesta-Geijo MA, Urquiza J, Ramirez D, Alonso C, Campillo NE, Martínez A [2020] COVID-19: Drug targets and potential treatments. *J Med Chem* 63:12359-12386. doi: 10.1021/acs.jmedchem.0c00606
- Jimenez M, Campillo NE, Canelles M [2020] COVID-19 vaccine race: analysis of age-dependent immune responses against SARS-CoV-2 indicates that more than just one strategy may be needed. *Curr Med Chem* 28:1-15. doi: 10.2174/0929867327666201027153123

Patentes / Patents

- Gil C, Martínez A, Campillo NE, Delgado R, Lasala F, Alonso C, Galindo I, Cuesta-Geijo MA, García-Dorival I. 5 de diciembre de 2019. "Compuestos sulfurados derivados de fenilhidrazinas como agentes antivirales". PCT/ES2020/070743.
- Sánchez-Testillano P, Martínez A, Gil C, Berenguer E, Carneros E, Pérez Y. 26 de noviembre de 2019. "Mammal kinase inhibitors to promote *in vitro* embryogenesis induction in plants". PCT/EP2020/083316

Financiación / Funding

- SAF2015-65740-R (MINECO, 2016-2019)
- SAF2016-76693-R (MINECO, 2017-2020)
- SAF2017-90913-REDT (MINECO, 2018-2019)
- RTI2018-096100B-I00 (AEI, 2019-2021)
- PID2019-108587RB-I00 (AEI, 2020-2023)
- PID2019-105600RB-I00 (AEI, 2020-2023)
- B2017/BMD-3813 (CM, 2018-2021)
- CIBERNED
- MSCA-ITN-ETN DRIVE GA 765912 (EU-H2020, 2017-2020)
- EU-OPENSOURCE-DRIVE GA 823893 (EU-H2020, 2019-2023)
- LCF/PR/HR19/52160012 ("La Caixa" Banking Foundation, 2019-2022)
- CSIC-COV19-015 (2020-2021)
- CSIC-COV19-222 (2020-2021)
- CSIC-COV19-027 (2020-2021)

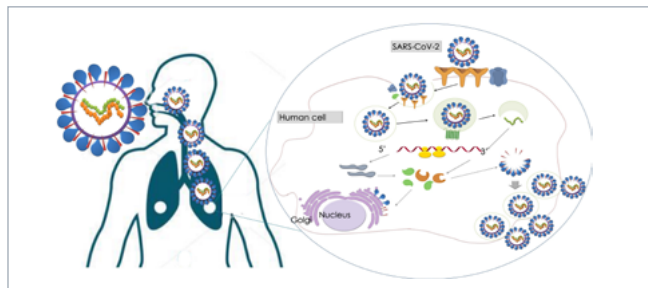


Figure 1

SARS-CoV-2 life-cycle

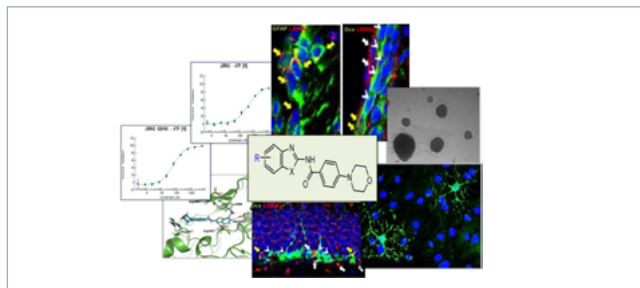


Figure 2

Benzothiazole-based LRRK2 inhibitors as Wnt enhancers and promoters of oligodendrocyte fate

Translational Medicinal and Biological Chemistry

The translational medicinal and biological chemistry group focuses its efforts on developing effective drugs in different neurodegenerative and infectious diseases. During the drug development process we employ different medicinal chemistry techniques and tools such as chemoinformatics, organic synthesis, dynamic combinatorial chemistry, biological screening or ADME properties determination, among others.

The Translational Medicinal and Biological Chemistry group works on the design, synthesis, biological evaluation, study and further optimization of structurally diverse chemical entities for drug discovery. The efforts of our group are focused on the pharmacological validation of new targets for both neurodegenerative and infectious diseases that allow the discovery of innovative drugs with novel mechanism of action as disease-modifying agents for unmet severe pathologies. In order to do this, we apply classical medicinal chemistry methodologies and techniques.

For the design of our drugs, mainly small heterocyclic molecules, different strategies are used. These include computer-aided drug design, multifunctional compounds bearing different pharmacophore moieties

in the same molecule to interact with different targets, and improving ADME properties of the candidates, among others. Our own chemical library contains more than 2000 compounds with privileged scaffolds that are used in directed biological screening programs.

It is an applied research with high translational content. The group research programs are designed from the early stages of drug discovery to proof of efficacy in representative animal models. Scientific collaborations and technology transfer to companies in the pharmaceutical sector are our key drivers in achieving our goals.

Main achievements during 2019-2020:

- Proof of concept of phosphodiesterase inhibitors for the treatment of Leishmania, S. mansoni and T. cruzi infection.
- In vivo proof of concept of a CK18 inhibitor in an animal model of amyotrophic lateral sclerosis (ALS).
- Start of a new drug discovery program focused on the search of drugs against SARS-CoV-2.
- Official incorporation as a validated medicinal chemistry site to the European research infrastructure ERIC EU-OPENSOURCE.
- Foundation of the spin-off Altenea Biotech.



Jose Manuel Andreu Morales

Profesor de Investigación
 Profesor vinculado *Ad Honorem*
j.m.andreu@cib.csic.es



PhD, 1976, Universidad Complutense de Madrid
 Visiting scientist, 1976, Max-Planck-Institut, Freiburg, Germany
 Postdoctoral, 1978-1981, and visiting scientist, 1985, Department of Biochemistry, Brandeis University (MA, USA)
 Staff scientist, 1981
 Group leader, 1983
 Senior staff scientist, 1987
 Research professor, 1993
 Professor *Ad honorem*, 18 June 2019

Otros miembros / Other members

Sonia Huecas Gayo
 Elena Prim Arranz
 David Juan Rodríguez



<https://cib.csic.es/research/structural-and-chemical-biology/tubulins-and-ftsZ-targeting-protein-self-assembly>

Tubulinas y FtsZ

Nuestro trabajo se ha centrado en comprender cómo funcionan las proteínas de la familia de tubulina y FtsZ, como máquinas de ensamblaje y dianas de inhibidores y fármacos. He continuado colaborando con otros grupos en el CIB después de mi jubilación.

Las tubulinas ensamblan formando filamentos dinámicos que llevan a cabo funciones celulares esenciales. Estos filamentos se desplazan creciendo por un extremo mientras que decrecen por el otro, utilizando GTP como combustible. Tubulina es la diana de agentes antitumorales que inhiben la dinámica de los microtúbulos. FtsZ guía la división celular bacteriana, una diana para descubrir nuevos antibióticos contra patógenos resistentes.

FtsZ ensambla de forma que el dominio de unión de GTP de una subunidad interacciona con el dominio activador de GTPasa de la siguiente

subunidad, lo que induce la hidrólisis de GTP y el desensamblaje. Los monómeros de FtsZ presentan una estructura relajada (R) de baja afinidad de asociación, mientras que las subunidades en el filamento de FtsZ tienen una estructura tensa (T) de alta afinidad de asociación. El cambio conformacional de R a T está acoplado a la formación de una interfaz de asociación estrecha entre las subunidades consecutivas en el filamento sencillo, más que al estado del nucleótido. De esta forma se explica la dinámica de los filamentos de FtsZ, lo que puede ayudar a comprender el mecanismo de filamentos citomotrices más complejos.

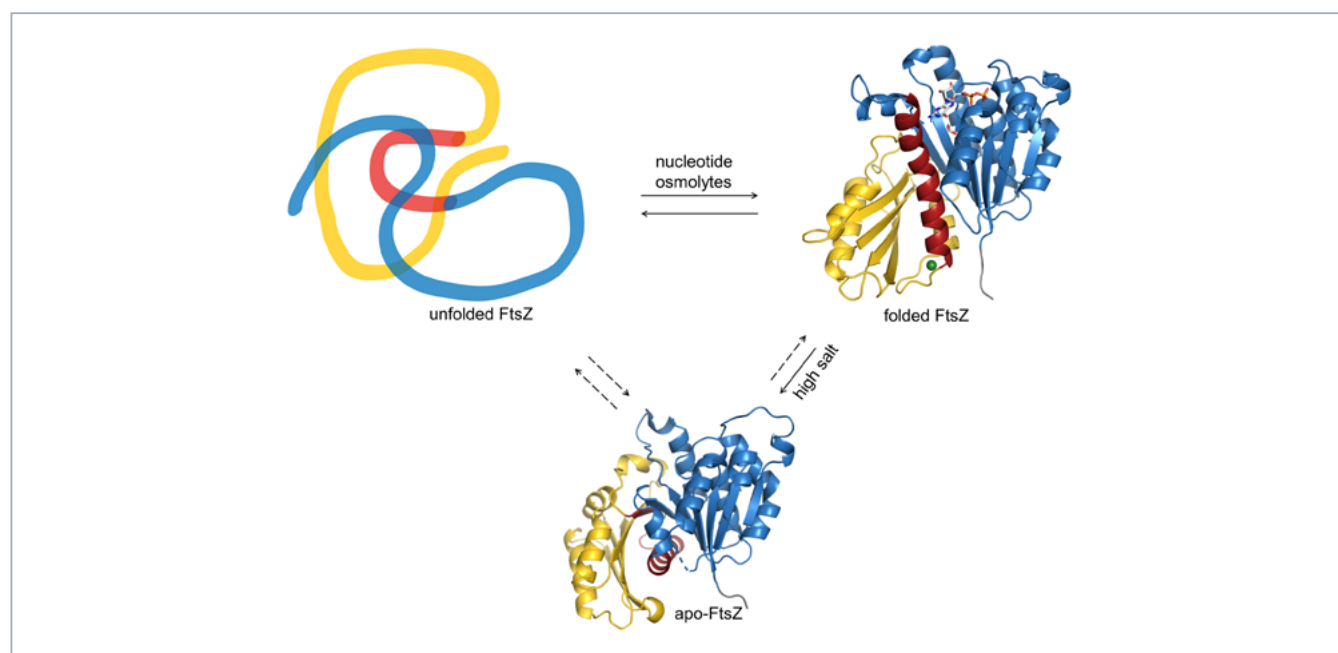


Figure 1

Cell division protein FtsZ from the pathogen *S. aureus* is unfolded in solution without guanine nucleotide (left) and crystallizes in a distinct Apo fold (bottom). Nucleotide binding and osmolytes remarkably induce folding in solution, and the nucleotide-

bound protein crystallizes in its native structure (right), which assembles forming filaments. A competition assay permits screening for new nucleotide-replacing antibacterial FtsZ inhibitors (Huecas et al., 2020)

Tubulins and FtsZ

Our work has focused on understanding how tubulin and FtsZ assembly machines work and self-organize, how they evolved, and targeting them with small molecule inhibitors and drugs. Following my formal retirement, I pursue collaborative research interests at CIB.

Proteins from the tubulin superfamily self-assemble forming dynamic filaments that are essential for cell life. These filaments translocate (treadmill) fueled by nucleotide hydrolysis to perform their functions, growing from one end while shortening from the other. Tubulin is the target of antitumor drugs that impair microtubule dynamics. FtsZ assembly guides bacterial cell division, which is a target for the discovery of new antibiotics needed to fight resistant pathogens.

FtsZ assembly involves the formation of an association interface where the GTP-binding domain of one subunit interacts with the GTPase activation domain of the next subunit in a single-stranded filament, inducing GTP hydrolysis and triggering disassembly. The unassembled monomers are in a low self-association affinity, relaxed (R) structure, whereas the subunits in polymers are hold in a high self-association affinity, tense (T) form. Switching from the R to the T state is coupled to the tight association between consecutive subunits in the filament, rather than to the nucleotide state. This explains FtsZ treadmilling, and can help to understand the dynamic mechanisms of more complex cytomotive filaments.

Publicaciones seleccionadas / Selected Publications

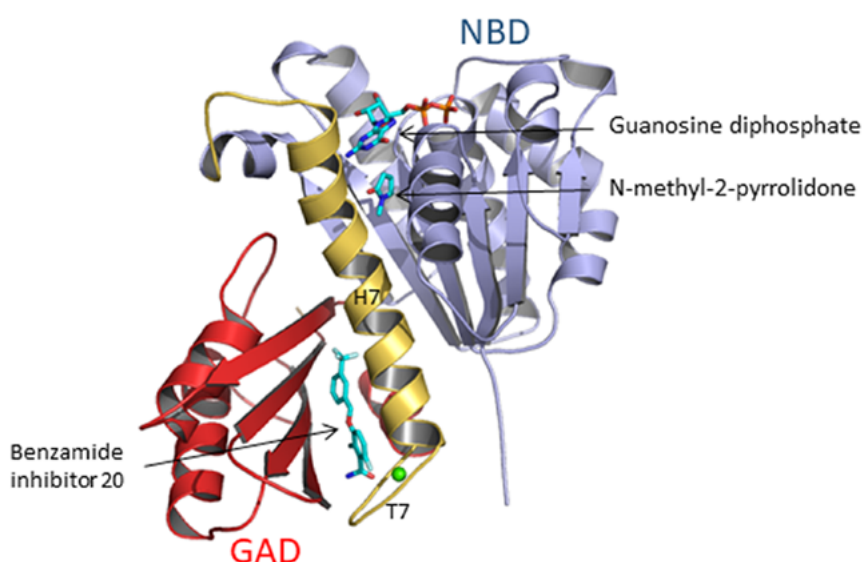
- Araújo-Bazán L, Huecas S, Valle J, Andreu D, Andreu JM (2019). Synthetic developmental regulator MclZ targets FtsZ across *Bacillus* species and inhibits bacterial division. *Mol Microbiol* 111:965-980 & cover. doi: 10.1111/mmi.14198
- Huecas S, Canosa-Valls AJ, Araújo-Bazán L, Ruiz FM, Laurents DV, Fernández-Tornero C, Andreu JM (2020). Nucleotide-induced folding of cell division protein FtsZ from *Staphylococcus aureus*. *FEBS J* 287:4048-4067. doi: 10.1111/febs.15235
- Andreu JM (2020). How Protein Filaments Treadmill. *Biophys J* 119:717-720. doi: 10.1016/j.bpj.2020.06.035
- Huecas S, Araújo-Bazán L, Ruiz, FM, Ruiz-Avila LB, Martínez RF, Escobar-Peña A, Artola M, Vázquez-Villa H, Martín-Fontecha M, Fernández-Tornero C, López-Rodríguez ML, Andreu JM (2021). Targeting the FtsZ allosteric binding site with a novel fluorescence polarization screen, cytological and structural approaches for antibacterial discovery. *J Med Chem*, in press. doi: 10.1021/acs.jmedchem.0c02207

Financiación / Funding

- BFU 2014-51823 (MINECO) (IP J.M. Andreu)
- BFU 2017-83787-P (MICINN) (IP C. Fernandez-Tornero)
- PID2019-10454RB-I00 (MICINN) (IP J.F. Díaz)

Figure 2

FtsZ from *S. aureus* in complex with allosteric inhibitor 20 binding into the cleft between the nucleotide binding domain (NBD) and the GTPase-activating domain (GAD). Also shown is a co-solvent molecule binding into a cavity below GDP available for inhibitor binding (from PDB entry 6YD6; Huecas et al., 2021)



Francisco José Blanco Gutiérrez

Investigador Científico
fj.blanco@cib.csic.es



PhD, 1992. Universidad Complutense de Madrid
Postdoctoral, 1993-2001. EMBL, NIH, CSIC
Jefe de Grupo CNIO, 2002-2020. CIC bioGUNE
Investigador Científico, 2020. CIB, CSIC

Otros miembros / Other members

María de la O Ferreras Gutiérrez



<https://www.cib.csic.es/research/structural-and-chemical-biology/biomolecular-nmr>

RMN Biomolecular

Se han caracterizado estructuralmente interacciones de proteínas implicadas en replicación de ADN (la pinza deslizante PCNA con la polimerasa- δ) y en remodelado de cromatina (el supresor tumoral ING4 con la histona H3) mediante RMN y otras técnicas.

El supresor de tumores ING4 reconoce el extremo N-terminal de la histona H3 trimetilada en el residuo K4 mediante un dominio PHD C-terminal con una afinidad micromolar. Mediante RMN en disolución, en presencia de un polímero que mimetiza el entorno molecular ocupado del interior de la célula, hemos encontrado que la afinidad de la interacción aumenta en un orden de magnitud en estas condiciones. La proteína PCNA es un homotrímero con forma de anillo que se des-

liza sobre el ADN y que se une a diversas enzimas que actúan en el metabolismo del ADN, así como a proteínas reguladoras. Muchas de estas proteínas interaccionan con PCNA por un sitio de unión presente en cada protómero. La ADN polimerasa- δ humana está compuesta por cuatro subunidades, pero solo una de ellas, la subunidad catalítica, se une directamente al anillo de PCNA en el complejo con el ADN, dejando libres los otros dos sitios de unión en el anillo homotrimérico de PCNA. El estudio de interacciones proteína-ligando por medidas de perturbación de desplazamiento químico de las señales de RMN de la proteína, se puede llevar a cabo en tiempos reducidos mediante una estrategia de muestreo no uniforme complementario a lo largo de la titulación.

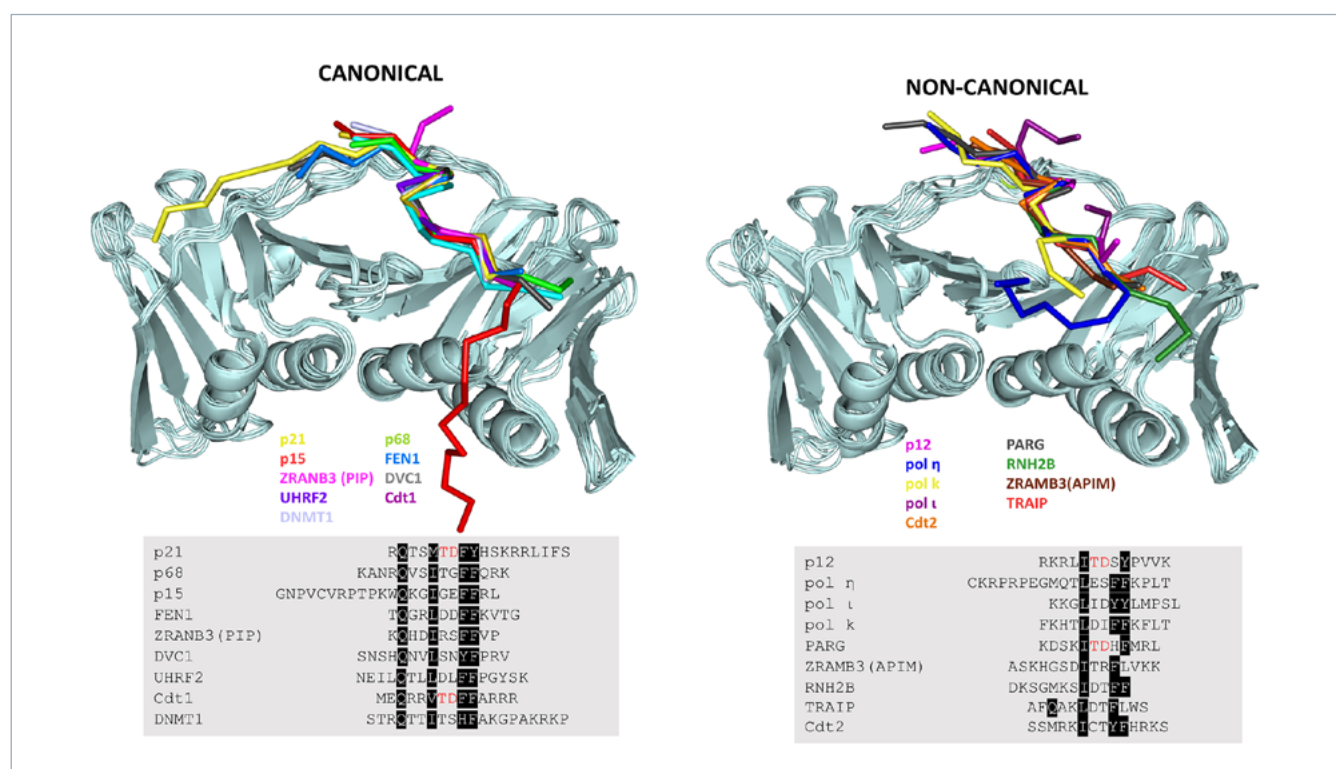


Figure 1

Crystal structures of canonical (left) and non-canonical (right) PCNA-interacting protein fragments bound to PCNA. Only one of the protomers is shown (in blue ribbon). The peptides are represented by their C α traces with different colors.

(Bottom) Sequence alignment of the interacting protein fragments. Consensus residues are highlighted in black and the TD motif of the PIP-degron is depicted in red.

Biomolecular NMR

Interactions of proteins involved in DNA replication (the PCNA sliding clamp with polymerase- δ) and in chromatin remodeling (the tumor suppressor ING4 with histone H3) have been structurally characterized by NMR and other techniques.

The ING4 tumor suppressor recognizes the N-terminus of the histone H3 trimethylated at the K4 residue via a PHD C-terminal domain with micromolar affinity. By means of solution NMR, in the presence of a polymer that mimics the crowded molecular environment of the interior of the cell, we have found that the affinity of the interaction increases by an order of magnitude under these conditions. The PCNA protein is a ring-shaped homotrimer that slides on the DNA and binds to various enzymes that act on DNA, as well as regulatory proteins. Many of these proteins interact with PCNA through a binding site present in each protomer. Human DNA polymerase- δ is composed of four subunits, but only one of them, the catalytic subunit, binds directly to the PCNA ring in complex with DNA, the other two binding sites on the PCNA homotrimeric ring remaining unoccupied. The study of protein-ligand interactions by means of chemical shift perturbation measurements of the protein NMR signals can be carried out in reduced times by means of a complementary non-uniform sampling strategy throughout the titration.

Publicaciones seleccionadas / Selected Publications

- Palacios A, Blanco FJ [2020] Macromolecular crowding increases the affinity of the PHD of ING4 for the histone H3K4me3 mark. (2020) *Biomolecules* 10: 234. doi: 10.3390/biom10020234.
- González-Magaña A, Blanco FJ [2020] Human PCNA structure, function and interactions. *Biomolecules* 10: 570. doi: 10.3390/biom10040570.
- Lancey C, Tehseen M, Raducanu VS, Rashid F, Merino N, Ragan TJ, Savva CG, Zaher MS, Shirbini A, Blanco FJ, Hamdan SM, De Biasio A [2020] Structure of the processive human Pol δ holoenzyme. *Nature Commun* 11: 1109. doi: 10.1038/s41467-020-14898-6.
- Romero JA, Nawrocka EK, Shchukina A, Blanco FJ, Diercks T, Kazimierczuk K [2020] Non-Stationary Complementary Non-Uniform Sampling (NOSCO NUS) for Fast Acquisition of Serial 2D NMR Titration Data. *Angew Chem Int Ed Engl* 132: 23702. doi: 10.1002/anie.202009479.
- Bruzzone C, Loizaga-Iriarte A, Sánchez-Mosquera P, Gil-Redondo R, Astobiza I, Diercks T, Cortazar AR, Ugalde-Olano A, Schäfer H, Blanco FJ, Unda M, Cannet C, Spraul M, Mato JM, Embade N, Carracedo A, Millet O [2020] ¹H NMR-Based Urine Metabolomics Reveals Signs of Enhanced Carbon and Nitrogen Recycling in Prostate Cancer. *J Proteome Res* 19: 2419-2428. doi: 10.1021/acs.jproteome.0c00091.
- Compte M, Harwood SL, Erce-Llamazares A, Tapia-Galisteo A, Romero E, Ferrer I, Garrido-Martin EM, Enguita AB, Ochoa MC, Blanco B, Oteo M, Merino N, Nehme-Álvarez D, Hangiu O, Domínguez-Alonso C, Zonca M, Ramírez-Fernández A, Blanco FJ, Morcillo MA, Muñoz IG, Melero I, Rodríguez-Peralto JL, Paz-Ares L, Sanz L, Alvarez-Vallina L [2021] An Fc-free EGFR-specific 4-1BB-agonistic Trimerbody Displays Broad Antitumor Activity in Humanized Murine Cancer Models without Toxicity. *Clin Cancer Res* 27: 3167-3177. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-4625.

Financiación / Funding

- CTQ2017-83810-R (MCIN)
- 5R01GM130120-02 (NIH)
- PRE2018-085926 (MCIN)



Biotecnología Microbiana y de Plantas

Microbial and Plant Biotechnology

102 **Ángel T. Martínez Ferrer**

M^a Jesús Martínez Hernández

Biotecnología para la Biomasa Lignocelulósica

Biotechnology for Lignocellulosic Biomass

104 **José Luis García López**

Biotecnología medioambiental

Environmental Biotechnology

106 **Eduardo Díaz Fernández**

Manuel Carmona Pérez

Microbiología Medioambiental

Environmental Microbiology

108 **Pedro García González**

Jesús Miguel Sanz Morales

Interacciones huésped-parásito en
infecciones neumocócicas

Host-parasite interplay in pneumococcal infection

110 **Félix Ortego Alonso**

Interacción Planta-Insecto

Insect-Plant Interaction

112 **Paloma López García**

Gloria del Solar Dongil

Biología Molecular de Bacterias Gram-positivas

Molecular Biology of Gram-positive Bacteria

114 **Tomás Canto Ceballos**

Francisco Tenllado Peralo

Interacciones moleculares planta/virus/vector

Molecular plant/virus/vector interactions

116 **Francisco Javier Medina Díaz**

Nucleolo, Proliferación Celular y Microgravedad en
Plantas

Plant Cell Nucleolus, Proliferation & Microgravity

118 **Julio Salinas Muñoz**

Biología Molecular de Plantas

Plant Molecular Biology

120 **Pilar S. Testillano**

Biotecnología del Polen de Plantas Cultivadas

Pollen Biotechnology of Crop Plants

122 **M^a Auxiliadora Prieto Jiménez**

Biotecnología de Polímeros

Polymer Biotechnology

124 **César Llave**

Regulación génica y estrés

Gene regulation and stress

126 **Federica Bertocchini**

Plastic Entropy: Plastic Biodegradation
by Biological Systems

*Plastic Entropy: Biodegradacion de Plásticos
por Sistemas Biológicos*

Overview

El **Departamento de Biotecnología Microbiana y de Plantas** tiene como objetivo profundizar en el conocimiento de cómo las plantas, artrópodos y microorganismos interactúan con su entorno. El Departamento está formado por 13 grupos que desarrollan una investigación de excelencia, tanto en ciencia básica como aplicada, lo que permite un abordaje multidisciplinar a diferentes niveles de organización biológica, con especial interés en sus aplicaciones biotecnológicas, medioambientales y para la salud. Las líneas de investigación incluyen, entre otras, el estudio de la interacción de las plantas con factores abióticos y bióticos, el desarrollo de nuevas estrategias para el control de plagas/enfermedades y la mejora vegetal, estudios sobre microbiología aplicada a la salud humana, y el uso de microorganismos en la biorremediación de contaminantes y la producción de compuestos químicos, biocombustibles y biopolímeros a partir de biomasa o residuos industriales mediante sistemas de producción sostenibles. La importancia de la investigación desarrollada en nuestro Departamento se ve reflejada en publicaciones altamente citadas en revistas científicas de excelencia y patentes, así como en las colaboraciones con investigadores de otras Instituciones nacionales e internacionales y con empresas líderes en su sector. En este contexto, el Departamento de Biotecnología Microbiana y de Plantas constituye un entorno propicio para estudiantes de Grado, Máster y Tesis Doctoral. Nuestro compromiso de futuro es impulsar nuestro liderazgo nacional e internacional en el campo de la biotecnología ambiental mediante estudios interdisciplinarios sobre plantas, artrópodos y microorganismos, favorecer la interacción con el sector empresarial, y mantener un entorno de trabajo estimulante y competitivo que promueva el desarrollo profesional de jóvenes científicos.

*The **Department of Microbial and Plant Biotechnology** is dedicated to understanding how plants, arthropods and microorganisms interact with and respond to their environment. Multidisciplinary research at all organizational levels is ensured by 13 groups that provide excellence in both, fundamental and applied science, with a particular focus on their biotechnological, environmental and health applications. Main research interests include plant interactions with biotic and abiotic factors, novel strategies for pest/disease control and plant breeding, microbiological projects dealing with human health, pollutant bioremediation, and production of chemicals, biofuels and biopolymers from biomass or industrial wastes by sustainable systems. The significance of the research developed in our Department is reflected in highly-cited publications in leading journals and patents, as well as in collaborations with other scientists from institutions all over the world and leading companies. In this scenario, the Department of Microbial and Plant Biotechnology constitutes a unique entourage for graduate students to perform their MS and Ph.D. thesis. Our commitment to the future is to further develop national and international leadership in integrated environmental studies of plants, arthropods and microorganisms, to strengthen the links with industry, and to maintain a stimulating, competitive ambiance for talented young scientists.*

Félix Ortego

Head of the Department

Ángel T. Martínez Ferrer

Profesor de Investigación
atmartinez@cib.csic.es



PhD 1976, Universidad de Navarra
Postdoctoral, CNRS, Vandoeuvre-les-Nancy, Francia (1977-78) y
Centraalbureau voor Schimmelcultures, Baarn y Delft, Países Bajos (1978-79)
Científico Titular, 1981-1990, CIB-CSIC
Investigador Científico, 1990-2003, CIB-CSIC
Miembro electo de la International Academy of Wood Sciences

Otros miembros / Other members

Susana Camarero Fernández
Alicia M^a Prieto Orzanco
Fco. Javier Ruiz Dueñas
Jorge Barriuso Maicas
Marta Pérez Boada
M^a Dolores Linde López

Ana Serrano Esteban
Juan R. Carro Aramburu
Laura I. de Eugenio Martínez
Juan Antonio Méndez Litér
Iván Ayuso Fernández

Felipe de Salas de la Cuadra
María Molina Gutiérrez
M^a Isabel Sánchez Ruiz
Pablo Aza Toca
Rashid Babiker Sánchez

David Rodríguez Escribano
Gonzalo Molpeceres García
Ander Peña Gonzalo
M^a Carmen Aranda Oliden
Carlos Murguiondo Delgado

Rocío Pliego Magán
Ana Pozo Rodríguez
Rodrigo Santos Pascual
Belén Morales Lahera
Sandra Galea Outón

**M^a Jesús Martínez Hernández**

Profesora de Investigación
mjmartinez@cib.csic.es

PhD 1980, Universidad Complutense de Madrid
Postdoctoral, Instituto Jaime Ferrán de Microbiología, CSIC, Madrid (1980-1986)
Científico Titular, 1986-2006, CIB-CSIC
Investigador Científico, 2006-2016, CIB-CSIC
Consejo de Dirección del Círculo de Biotecnología de la Comunidad de Madrid (2006-2009)
Profesor honorífico de la Facultad de Biología de la Univ. Complutense (desde 2013)



<https://www.cib.csic.es/research/microbial-plant-biotechnology/biotechnology-lignocellulosic-biomass>

Biotecnología para la Biomasa Lignocelulósica

Nuestros objetivos científicos están relacionados con el uso de microorganismos, principalmente hongos filamentosos y consorcios hongo-bacteria, y sus enzimas en procesos industriales para la obtención de combustibles, materiales y productos químicos (Biotecnología Blanca) a partir de recursos vegetales. El propósito final es contribuir al desarrollo sostenible de nuestra sociedad (economía circular) a través de un uso más amplio de las materias primas renovables basado en la biotecnología.

El grupo pretende profundizar en el conocimiento de aspectos clave de los sistemas enzimáticos implicados en la biodegradación de la lignocelulosa por hongos para el desarrollo de biotecnologías que permitan el aprovechamiento integral de los recursos renovables vegetales como alternativa a los recursos fósiles, incluyendo:

- Proyectos más básicos, sobre estudios evolutivos, genómicos, proteómicos, bioquímicos y de relaciones estructura-función de algunas de las enzimas clave en los procesos de biodegradación, incluyendo: i) hemoperoxidasas (como las peroxidases ligninolíticas) y hemoperoxigenasas; ii) Flavooxidasas que generan peróxido, como la aril-alcohol oxidasa; iii) Oxidasas multicobre, como las lacasas (y sus mediadores redox); iv) Esterasas/lipasas con diferentes especificidades de sustrato; y v) Otras hidrolasas de interés, como celulasas y xilanasas.
- Proyectos más aplicados, relacionados con el uso de los hongos y sus enzimas –enzimas nuevas aisladas de cultivos o identificadas a partir de genomas, o mejoradas en sus propiedades catalíticas y/u operacionales mediante diseño racional o evolución dirigida- en aplicaciones industriales o medioambientales, tales como las relacionadas con las biorrefinerías de la lignocelulosa y la valorización de residuos agroindustriales y forestales, para la producción de combustibles y nuevos productos químicos y materiales bio-basados mediante el uso de biocatalizadores enzimáticos en procesos industriales más limpios y eficientes.

Dentro de estas líneas, A Prieto y MJ Martínez trabajan con hidrolasas que actúan sobre los polisacáridos y lípidos de la biomasa; J Barriuso estudia mecanismos de “quorum sensing” en consorcios microbianos y temas relacionados; y S Camarero, FJ Ruiz-Dueñas y AT Martínez trabajan con diferentes oxidoreductasas que actúan sobre la fracción de lignina y otros compuestos. El trabajo realizado en el periodo 2019-2020 ha dado lugar a unas treinta publicaciones y tres patentes.

Publicaciones seleccionadas / Selected Publications

- Ruiz-Dueñas FJ, Barrasa JM, Sánchez-García M, Camarero S, Miyauchi S, Serrano A, Linde D, Babiker R, Drula E, Ayuso-Fernández I, Pacheco R, Padilla G, Ferreira P, Barriuso J, Kellner H, Castanera R, Alfaro M, Ramírez L, Pisabarro AG, Riley R, Kuo A, Andreopoulos W, LaButti K, Pangilinan J, Tritt A, Lipzen A, He G, Yan M, Ng V, Grigoriev IV, Cullen D, Martin F, Rosso M-N, Henrissat B, Hibbett D, Martínez AT [2020] Genomic Analysis Enlightens Agaricales Lifestyle Evolution and Increasing Peroxidase Diversity. *Mol Biol Evol* 38:1428-1446. DOI: 10.1093/molbev/msaa301.
- Nieto-Domínguez M, Fernández de Toro B, de Eugenio LI, Santana AG, Bejarano-Muñoz L, Armstrong Z, Méndez-Litér JA, Asensio JL, Prieto A, Withers SG, Cañada FJ, Martínez MJ [2020] Thioglycoligase derived from fungal GH3 δ -xylosidase is a multi-glycoligase with broad acceptor tolerance. *Nature Commun* 11, 4864. DOI: 10.1038/s41467-020-18667-3.
- De Salas F, Aza P, Gilabert JF, Santiago G, Kilic S, Sener ME, Vind J, Guallar V, Martínez AT and Camarero S [2019] Engineering of a fungal laccase to develop a robust, versatile and highly-expressed biocatalyst for sustainable chemistry. *Green Chem* 21:5374. DOI: 10.1039/c9gc02475a.
- Ayuso-Fernández I, Rencoret J, Gutiérrez A, Ruiz-Dueñas FJ, Martínez AT [2019] Peroxidase evolution in white-rot fungi follows wood lignin evolution in plants. *Proc Natl Acad Sci USA* 116:17900-17905. DOI: 10.1073/pnas.1905040116.
- Carro J, González-Benjumea A, Fernández-Fueyo E, Aranda C, Guallar V, Gutiérrez A, Martínez AT [2019] Modulating Fatty Acid Epoxidation vs Hydroxylation in a Fungal Peroxygenase. *ACS Catal* 9: 6234-6242. DOI: 10.1021/acscatal.9b01454.
- Méndez-Litér JA, Tundidor I, Nieto-Domínguez M, de Toro B, González Santana A, de Eugenio LI, Prieto A, Asensio JL, Cañada FJ, Sánchez C, Martínez MJ [2019] Transglycosylation products generated by *Talaromyces amestolkiae* GH3 β -glucosidases: effect of hydroxytyrosol, vanillin and its glucosides on breast cancer cells. *Microb Cell Fact* 31:97. DOI: 10.1186/s12934-019-1147-4.
- Payá-Tormo L, Rodríguez-Salazar J, Prieto A, Martínez MJ, Barriuso J [2019] Improvement of the Activity of a Fungal Versatile-Lipase Toward Triglycerides: An in silico Mechanistic Description. *Front Bioeng Biotechnol* 7: 71. DOI: 10.3389/fbioe.2019.00071.

Financiación / Funding

- H2020-LC-SC3-2019-NZE-RES-CC-884409 (EC, 2020-2024)
- R&D CONTRACT Microbial Biosystems S.L. (Ref. 050204200206)
- RTI2018-093683-B-I00 (MICINN, 2019-2021)
- P2018/EMT4459 (Comunidad de Madrid, 2019-2022)
- H2020-BBI-JU-2017-792070 (EC-BBI JU, 2018-2021)
- H2020-BBI-JU-2017-792063 (EC-BBI JU, 2018-2022)
- BIO2017-86559-R (MICINN, 2018-2021)
- BIO2017-90757-REDT (MICINN, 2018-2020)
- H2020-INFRAIA-730976 (EC, 2017-2021)
- H2020-BBI-PPP-2015-2-720297 (EC-BBI JU, 2016-2019)

Premios / Awards

- Juan Méndez-Litér. Premio a la mejor tesis doctoral otorgado por el Grupo Especializado de Hidratos de Carbono de la RSEQ “Estudio funcional de las β -glucosidasas del hongo *Talaromyces amestolkiae*: Aplicaciones biotecnológicas y diseño racional de catalizadores” (2020). Directoras: M.J. Martínez y L.I. de Eugenio.
- “Premio de la Asociación Española de Científicos 2019” a María Jesús Martínez por su investigación en el campo de la Biotecnología de Enzimas Microbianas

José Luis García López

Profesor de Investigación

jlgarcia@cib.csic.es



Licenciado en CC Químicas, 1977

Licenciado en Farmacia, 1978

Doctor en CC Químicas, 1980 (Universidad Complutense de Madrid)

Postdoctoral, 1982-1986 (Antibióticos S.A., University of Stony Brook

New York, USA)

Científico Titular, 1986

Investigador Científico, 1990

Profesor de Investigación, 2001

Otros miembros / Other members

Beatriz Galán Sicilia

David Sanz Mata

Loreine Joselyn Agulló Carvajal

Juan Gerardo Hernández Delgado

Juan Ibero Caballero

Dina Kaçar

María Castillo López

Wane Ousmane


<https://cib.csic.es/research/microbial-plant-biotechnology/environmental-biotechnology>

Biotecnología medioambiental

Nuestro trabajo se centra en caracterizar genética y bioquímicamente las rutas metabólicas (enzimas y reguladores) en células bacterianas de diferente origen y en utilizar esta información para degradar contaminantes ambientales o producir sustancias de interés industrial (e.g., productos farmacéuticos, biocombustibles, biomateriales, enzimas, etc.) mediante procesos de biotransformación a partir de diferentes residuos y materias primas sostenibles.

En estos dos años hemos profundizado en el estudio de las rutas de síntesis de compuestos policíclicos de interés antitumoral, y especialmente en el estudio de sus mecanismos de regulación (proyecto DESPOL). Estudiamos también las rutas catabólicas de degradación de esteroides en *Mycobacterium smegmatis*, cuyo conocimiento nos ha permitido generar bacterias modificadas genéticamente para la producción de esteroides de interés farmacéutico a partir de esteroides naturales, y a veces trasladando genes de estas rutas a otras bacterias como *Corynebacterium glutamicum*. Otra parte importante de estos estudios con esteroides se ha centrado en elucidar la ruta bioquímica de degradación de los estrógenos, disruptores endocrinos que contaminan muchos ambientes acuáticos (proyecto ELISA). En el proyecto ALGATEC utilizamos consorcios cianobacteria-bacteria con dos finalidades fundamentales: depurar aguas residuales y sintetizar compuestos de valor añadido tales como polisacáridos o bioplásticos.

cos. En el proyecto SETH estamos desarrollando chasis bacterianos resistentes a la desecación a partir de bacterias aisladas de placas solares para su aplicación en diferentes bioprocesos. El estudio de los mecanismos de resistencia a la desecación nos permitirá expandir esta capacidad a otras bacterias. En los proyectos IBISBA 1.0 y PREP-IBISBA colaboramos al desarrollo de una plataforma europea de servicios para acelerar la puesta en el mercado de los productos biotecnológicos. El proyecto BIOSFERA busca la transformación microbiana de diferentes materiales de desecho en syngas y su posterior transformación en acetato y en triglicéridos utilizando dos procesos de fermentación en cascada. La finalidad es la utilización de esos biocombustibles obtenidos a partir de residuos en aviones y barcos.

Publicaciones seleccionadas / Selected Publications

- Felpeto-Santero C, Galán B, García JL [2021] Production of 11 α -hydroxysteroids from sterols in a single fermentation step by *Mycobacterium smegmatis*. *Microb Biotechnol* doi: 10.1111/1751-7915.13735.
- Kaçar D, Cañedo LM, Rodríguez P, González EG, Galán B, Schleissner C, Leopold-Messer S, Piel J, Cuevas C, de la Calle F, García JL [2021] Identification of trans-AT polyketide clusters in two marine bacteria reveals cryptic similarities between distinct symbiosis factors. *Environ Microbiol* doi: 10.1111/1462-2920.15470.
- Acedos MG, de la Torre I, Santos VE, García-Ochoa F, García JL, Galán B [2021] Modulating redox metabolism to improve isobutanol production in *Shimwellia blattae*. *Biotechnol Biofuels* 14:8. doi: 10.1186/s13068-020-01862-1.
- Ibero J, Galán B, Rivero-Buceta V, García JL [2020] Unraveling the 17 β -estradiol degradation pathway in *Novosphingobium tardagens* NBRC 16725. *Front Microbiol* 11:588300. doi: 10.3389/fmicb.2020.588300.
- Alioto T, Alexiou KG, Bardil A, Barteri F, Castanera R, Cruz F, Dhinra A, Duval H, Fernández I, Martí Á, Frias L, Galán B, García JL, Howad W, Gómez-Garrido J, Gut M, Julca I, Morata J, Puigdomènech P, Ribeca P, Rubio Cabetas MJ, Vlasova A, Wirthensohn M, García-Mas J, Gabaldón T, Casacuberta JM, Arús P [2019] Transposons played a major role in the diversification between the closely related almond and peach genomes: results from the almond genome sequence. *Plant J* 101:455-472. doi: 10.1111/tpj.14538.
- Ibero J, Sanz D, Galán B, Díaz E, García JL [2019] High-quality whole-genome sequence of an estradiol-degrading strain, *Novosphingobium tardagens* NBRC 16725. *Microbiol Resour Announc* 8:e01715-18. doi: 10.1128/MRA.01715-18.
- Felpeto-Santero C, Galán B, Luengo JM, Fernández-Cañón JM, del Cerro C, Medrano FJ, García JL [2019] Identification and expression of the 11 β -steroid hydroxylase from *Cochliobolus lunatus* in *Corynebacterium glutamicum*. *Microb Biotechnol* 12:856-868. doi: 10.1111/1751-7915.13428.
- Ibero J, Galán B, Díaz E, García JL [2019] Testosterone degradative pathway of *Novosphingobium tardagens*. *Genes* 10:871. doi: 10.3390/genes10110871.
- Kaçar D, Schleissner C, Cañedo LM, Rodríguez P, de la Calle F, Galán B, García JL [2019] Genome of *Labrenzia* sp. PHM005 reveals a complete and active trans-AT PKS gene cluster for the biosynthesis of labrenzin. *Front Microbiol* 7:2561. doi: 10.3389/fmicb.2019.02561.

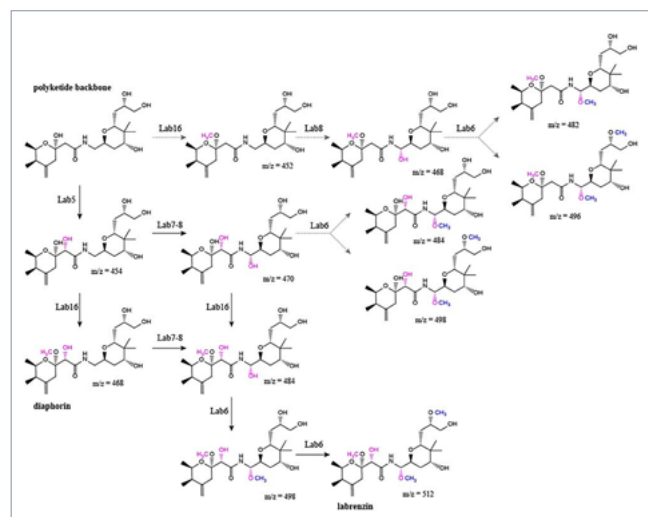


Figure 1

New analogues of the polyketide labrenzin synthesized in the laboratory. The identification and functional characterization of the tailoring reactions that take place in the biosynthesis of labrenzin in the free-living bacterium *Labrenzia* sp. PHM005 has allowed us to synthesize 10 new compounds.

Environmental Biotechnology

We focus our work on the genetic and biochemical characterization of metabolic pathways (enzymes and regulators) in bacterial cells from different origins and on using this information to degrade environmental pollutants or produce substances of industrial interest (e.g., pharmaceuticals, biofuels, biomaterials, enzymes, etc.) through biotransformation processes from different waste and sustainable raw materials.

In these two years we have deepened in the study of the biosynthesis pathways of some antitumor polyketide compounds, and especially in the study of their regulatory mechanisms (DESPOL project). We have also studied the catabolic steroid degradation routes in *Mycobacterium smegmatis*, what has allowed us to generate genetically modified bacteria for the production of steroids of pharmaceutical interest from natural sterols, and in some cases transferring specific genes to other bacteria such as *Corynebacterium glutamicum*. Another important section of our studies with steroids has focused on elucidating the biochemical degradation pathway of estrogens, endocrine disruptors that contaminate many aquatic environments (ELISA project). In the ALGATEC project we use cyanobacteria-bacteria consortia with two fundamental purposes: to decontaminate wastewater and synthesize value-added compounds such as polysaccharides or bioplastics. In the SETH project we are developing bacterial chassis that are resistant to desiccation using bacteria isolated from solar panels for their application in different bioprocesses. The study of the mechanisms of resistance to desiccation will allow us to expand this capacity to other bacteria. In the IBISBA 1.0 and PREP-IBISBA projects we collaborate in the development of a European platform of services to accelerate the placing on the market of biotechnological products. The BIOSFERA project aims to transform different waste materials by converting them into syngas and their subsequent transformation into acetate and triglycerides using two consecutive fermentation processes. The final process will convert the waste into biofuels to move airplanes and ships.

Financiación / Funding

- DESPOL. RTC-2016-4892-1 (MINECO)
- SETH. RTI2018-095584-B-C44 (MINECO)
- ALGATEC. S2018/BBA-4532 (Comunidad de Madrid)
- A4HW. RTC-2016-4860-2 (MINECO)
- CELBICON. EU-H2020-ISIB-2015-2 (H2020)
- REFUCOAT. EU-H2020-BBI-JTI-2016 (H2020)
- AFTERLIFE. H2020-EU.3.2.6. (H2020)
- IBISBA 1.0. H2020-EU.1.4.1.2. INFRAIA-02-2017 (H2020)
- PREP-IBISBA. H2020-INFRADEV-2019-2 (H2020)
- BIOSFERA. H2020-LC-SC3-2019-NZE-RES-CC (H2020)

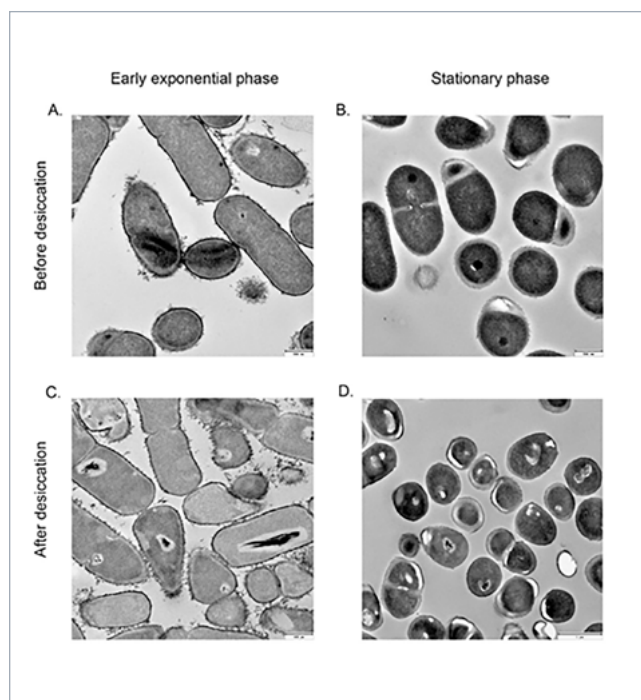


Figure 2

Transmission electron microscopy (TEM) of cells of the xerotolerant bacterium *Exiguobacterium* sp. *Helios* isolated from solar panels at different growth phases and desiccation conditions.

Patentes / Patents

- Martínez Sánchez I, García López JL, Nogales Enrique, J [2020] "Cianobacteria recombinante sobreproductora de sacarosa". Patente Española N° P202030042



Eduardo Díaz Fernández

Investigador Científico
ediaz@cib.csic.es



PhD, 1991

Universidad Complutense de Madrid

Becario EMBO Postdoctoral, 1992-1995

GBF-National Res. Center for Biotechnology, Braunschweig, Germany

Científico Titular, 1999

Investigador Científico, 2007

Jefe de Grupo, 2012, CIB-CSIC

Otros miembros / Other members

Gonzalo Durante Rodríguez

Helena Gómez Álvarez

Ana Valencia Hernandez

David Sanz Mata

Unai Fernández Arévalo

M^a Elena Alonso Fernandes

Pablo Iturbe Sanz

Sofía de Francisco de Polanco

Manuel Carmona Pérez

Científico Titular
mcarmona@cib.csic.es



PhD, 1992, Universidad de Barcelona

MIT Biology Department, 1992-1996

Ramón y Cajal Tenure Track, 2001-2008, CIB-CSIC

Titulado Superior, 2008-2017, CIB-CSIC

Científico Titular, 2017, CIB-CSIC

Cristina Serrano Pelejero

Adrián Rodríguez Lozano

Irene Cano Sánchez

Enrique de Dios Mateos



<https://www.cib.csic.es/research/microbial-plant-biotechnology/environmental-microbiology>

Microbiología Medioambiental

Nos focalizamos en la caracterización de las rutas metabólicas y de señalización implicadas en la resistencia y/o degradación bacteriana de compuestos aromáticos, metales y metaloides, así como en nuevos mecanismos de energización y fijación de carbono en bacterias, con el objetivo de desarrollar tecnologías sostenibles para la bioconversión de contaminantes y/o residuos biológicos en productos de interés industrial.

El trabajo realizado con la beta-Proteobacteria anaerobia facultativa *Azoarcus* sp. CIB ha permitido caracterizar nuevas rutas metabólicas implicadas en la degradación de compuestos aromáticos, así como nuevos sistemas de transporte, regulación y transducción de señales que determinan el control catabólico y la resistencia al efecto tóxico de los contaminantes. Estos estudios han permitido el diseño de biocatalizadores optimizados para la eliminación y/o bioconversión de compuestos aromáticos (e.g., ftalatos) y metales/metaloides contaminantes (e.g., As, Se, Te, Cd) en productos de valor añadido, tales como los bioplásticos (polihidroxibutirato, PHB) o las nanopartículas metálicas y los puntos cuánticos, respectivamente. La utilización de donadores de electrones alternativos (e.g., arsenito, tiosulfato, CdS) y su conexión con la maquinaria de respiración celular también son objeto de investigación y posible aplicación.

El trabajo realizado con *Pseudomonas putida* KT2440, una cepa modelo en biotecnología medioambiental, ha revelado su potencial para la bioconversión de productos derivados de la lignina, el polímero aromático más abundante de la naturaleza y uno de los principales excedentes industriales actualmente, hacia la producción de compuestos de interés (e.g., ácidos piridín-dicarboxílicos) para la síntesis de plásticos bio-basados. Mediante abordajes de biología sintética y de sistemas también se está utilizando la cepa KT2440 para desarrollar nuevos biocatalizadores que permitan la síntesis *de novo* de compuestos aromáticos, así como para estrategias pioneras en biominería de tierras raras (lantánidos).

Para la exploración de mecanismos más eficientes de fijación de CO₂, principal gas de efecto invernadero, estamos optimizando mediante ingeniería metabólica su transporte y metabolismo en *Cupriavidus ne-*

cator H16, una bacteria ampliamente utilizada en la industria para la producción sostenible de compuestos de valor añadido como el PHB.

Publicaciones seleccionadas / Selected Publications

- Dorado-Morales P, Martínez I, Rivero-Buceta V, Díaz E, Bähre H, Lasa I, Solano C [2021] Elevated c-di-GMP levels promote biofilm formation and biodesulfurization capacity of *Rhodococcus erythropolis*. *Microb Biotechnol* 14:923-937. doi:10.1111/1751-7915.13689.
- García-Romero I, Nogales J, Díaz E, Santero E, Floriano B [2020] Understanding the metabolism of the tetralin degrader *Sphingopyxis granuli* strain TFA through genome-scale metabolic modelling. *Sci Rep* 10:8651. doi.org/10.1038/s41598-020-65258-9.
- Sanz D, García JL, Díaz E [2020] Expanding the current knowledge and biotechnological applications of the oxygen-independent ortho-phthalate degradation pathway. *Environ Microbiol* 22: 3478-3493. doi: 10.1111/1462-2920.15119.
- Fernández-Llamas H, Ibero J, Thijs S, Imperato V, Vangronsveld J, Díaz E, Carmona M [2020] Enhancing the rice seedlings growth promotion abilities of *Azoarcus* sp. CIB by heterologous expression of ACC deaminase to improve performance of plants exposed to cadmium stress. *Microorganisms* 8: 1453. doi: 10.3390/microorganisms8091453.
- Valderrama JA, Gómez-Álvarez H, Martín-Moldes Z, Berbis MA, Cañada FJ, Durante-Rodríguez G, Díaz E [2019] A novel redox-sensing histidine kinase that controls carbon catabolite repression in *Azoarcus* sp. CIB. *mBio* 10: e00059-19. doi: 10.1128/mBio.00059-19.
- Durante-Rodríguez G, Fernández-Llamas H, Alonso-Fernandes E, Fernández-Muñoz MN, Muñoz-Olivas R, Díaz E, Carmona M [2019] ArxA from *Azoarcus* sp. CIB, an anaerobic arsenite oxidase from an obligate heterotrophic and mesophilic bacterium. *Front Microbiol* 10:1699. doi: 10.3389/fmicb.2019.01699.
- Durante-Rodríguez G, Gutiérrez del Arroyo P, Vélez M, Díaz E, Carmona M [2019] Further insights into the architecture of the *P_h* promoter that controls the expression of the *bzd* genes in *Azoarcus*. *Genes* 10: 489. doi: 10.3390/genes10070489.
- Ibero J, Galán B, Díaz E, García JL [2019] Testosterone degradative pathway of *Novosphingobium tardagens*. *Genes* 10: 871. doi: 10.3390/genes10110871.
- Molina MC, Bautista LF, Belda I, Carmona M, Díaz E, Durante-Rodríguez G, García-Salgado S, López-Asensio J, Martínez-Hidalgo P, Quijano MA, White JF, González-Benítez N [2019] Bioremediation of soil contaminated with arsenic. In: *Microbes and Enzymes in Soil Health and Bioremediation* (Eds. A. Kumar and S. Sharma). Microorganisms for Sustainability 16: 321-351. Springer Nature Singapore. doi:10.1007/978-981-13-9117-0_14.

Patentes / Patents

- Eduardo Díaz, David Sanz. 6 Marzo 2020 "Genetic cassette comprising the *pht* pathway genes, recombinant host cells comprising it and their use in the degradation and valorization of phthalates". EP1641.1544. ES/20382163.

Financiación / Funding

- Engicoin. Project No. 760994 (H2020-NMBP-BIO-2017; EU)
- BIO2016-79736-R (MINECO)
- CSIC 2019 20E005 (CSIC)
- PCI2019-111833-2 (MICINN)
- PID2019-110612RB-I0 (MICINN)
- Promicon. Project. No. 101000733 (H2020-FNR-2020; EU)

Environmental Microbiology

We work on the characterization of the metabolic and signaling pathways involved in the bacterial resistance and/or degradation of aromatic compounds, metals and metalloids, as well as in novel mechanisms of energization and carbon fixation in bacteria, with the aim to develop sustainable technologies for the bioconversion of contaminants and/or biowaste into products of industrial interest.

The work carried out with the facultative anaerobic beta-Proteobacterium *Azoarcus* sp. CIB allowed us the characterization of new metabolic pathways involved in the degradation of aromatic compounds, as well as novel transport, regulation and signal transduction systems that determine the catabolic control and resistance to the toxic effect of contaminants. These studies paved the way to the design of optimized biocatalysts for removal and/or bioconversion of aromatic compounds (e.g., phthalates) and contaminant metals/metalloids (e.g., As, Se, Te, Cd) into added value products, such as bioplastics (polyhy-

droxybutyrate, PHB) or metal nanoparticles and quantum dots, respectively. The use of alternative electron donors (e.g., arsenite, thio-sulfate, CdS) and their funneling to the cellular electron transport chain, are also subject of research and potential applications.

The work accomplished with *Pseudomonas putida* KT2440, a model bacterium in environmental biotechnology, revealed its potential for the bioconversion of monoaromatics derived from lignin, the most abundant aromatic polymer in nature and a major industrial residue, towards the production of compounds (e.g., pyridine-dicarboxylic acids) for the synthesis of bio-based plastics. We are also using the strain KT2440 to develop, through systems and synthetic biology approaches, novel biocatalysts for the de novo synthesis of aromatic compounds, and for pioneering strategies in lanthanide biomining.

To explore more efficient mechanisms for bacterial fixation of CO₂, which is the most important greenhouse gas, we are optimizing through systems metabolic engineering its transport and metabolism in *Cupriavidus necator* H16, a bacterium widely used in industry for the sustainable production of added value products such as PHB.

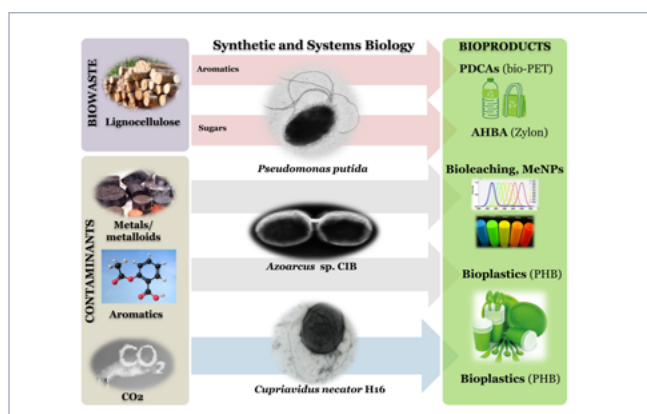


Figure 1

Bioconversion processes of biowaste/contaminants in added value bioproducts through synthetic and systems biology approaches in heterotrophic aerobic (*Pseudomonas putida*) or facultative anaerobic (*Azoarcus* sp. CIB) bacteria, and in autotrophic bacteria (*Cupriavidus necator* H16). Abbreviations: PDCAs (pyridine-dicarboxylic acids), AHBA (3-amine-4-hydroxybenzoate), MeNPs (metallic nanoparticles), PHB (polyhydroxybutyrate).

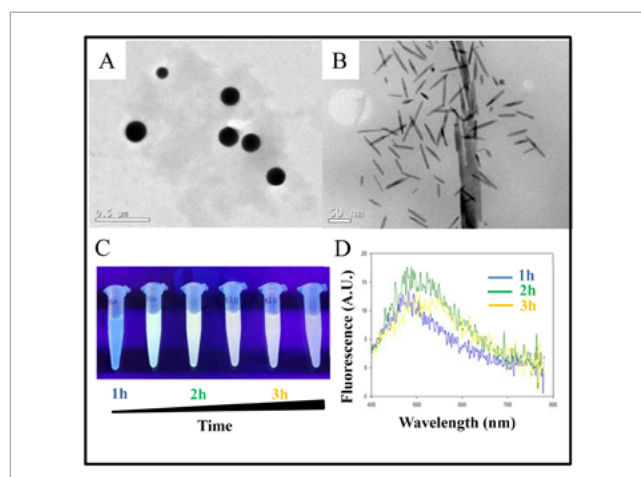


Figure 2

Bioproduction of metallic nanoparticles in bacteria. (A) Selenium nanoparticles produced in *Vibrio natriegens*. (B) Tellurium nanoparticles produced in *Azoarcus* sp. CIB. (C) Quantum dots produced in *Pseudomonas putida* KT2440. (D) Fluorometric analysis of the quantum dots indicating their fluorescence variation at different production times.



Pedro García González

Investigador Científico de OPIs
pgarcia@cib.csic.es



PhD, 1982, Universidad Complutense de Madrid
Posdoctoral, 1985-1986, Centre National de la Recherche Scientifique.
Université Paul Sabatier, Toulouse (Francia)
Científico Titular, 1986
Investigador Científico, 2002, CIB, CSIC

Ernesto García López

Profesor *ad honorem*. Abril 2019
e.garcia@cib.csic.es



<https://www.cib.csic.es/research/microbial-and-plant-biotechnology/host-parasite-interplay-pneumococcal-infection>

Interacciones huésped-parásito en infecciones neumocócicas

Neumococo es uno de los patógenos más relevantes, tanto por las enfermedades en las que está implicado como por sus elevados niveles de resistencia a antibióticos. La lucha contra esta bacteria y otras del tracto respiratorio constituye el eje central de las investigaciones del grupo, e implica la comprensión de la relación huésped-parásito, la asociación con otros patógenos para la formación de biofilms y el diseño de nuevos antimicrobianos.

La nasofaringe y los pulmones sanos están colonizados por diferentes microorganismos que forman biofilms mixtos. Hemos demostrado que la N-acetilcisteína es capaz de destruir con gran eficiencia las células tanto de neumococo como de *Haemophilus influenzae* en biofilms mixtos. Estudios adicionales han puesto de manifiesto que, en contra de lo que se creía, en ausencia de todas las enzimas autolíticas de pared conocidas en neumococo (LytA, LytC y CbpD), la matriz de los biofilms contiene DNA extracelular que permite una formación significativa de los mismos. Por otro lado, el creciente nivel de resistencia a los antibióticos que presentan las bacterias patógenas está urgiendo al diseño de nuevas herramientas moleculares que conduzcan a terapias innovadoras. Una alternativa prometedora se basa en las endolisinas codificadas por fagos (también llamadas enzimas zimbóticos), enzimas modulares que rompen enlaces específicos del peptidoglicano de las bacterias susceptibles. En nuestro laboratorio se ensayan nuevas endolisinas dirigidas contra patógenos respiratorios, tanto Gram-positivos como negativos, obtenidas a partir de los correspondientes fagos o por construcción de quimeras fusionando diferentes dominios funcionales. Estas enzimas muestran una gran actividad bactericida tanto frente a cultivos planctónicos como a biofilms y los resultados *in vitro* se validan en modelos animales de infección. Otro de los enfoques del laboratorio contempla el diseño, ingeniería y ensayo de nuevas moléculas dirigidas a proteínas de la superficie bacteriana aún no exploradas como dianas terapéuticas, como las proteínas de unión a colina (CBPs) de neumococo. Para ello,

Jesús Miguel Sanz Morales

Científico Titular de OPIs
jmsanz@cib.csic.es



PhD, 1991, Universidad Complutense de Madrid
Posdoctoral, 1992-1994, Centre for Protein Engineering y Universidad de Cambridge, Cambridge, Reino Unido
Postdoctoral, 1994-1997, Centro de Investigaciones Biológicas, CSIC
Profesor Titular de Universidad (1997-2016) y Catedrático de Universidad, Universidad Miguel Hernández (2016-2018).
Científico Titular de OPIs, desde 2018

Otros miembros / Other members

Beatriz Maestro García-Donas
Roberto Vázquez Fernández
Paula Antón Sánchez
Susana Ruiz García
Laura Ortiz Miravalles

Silvia Calvo Serrano
Sofía Blanco Gañán
Sergio Cíbanos Casamayón
Raquel Catalina Porres

el grupo utiliza técnicas de modelado, estructura e ingeniería de proteínas, así como aproximaciones nanotecnológicas que incrementen la actividad de los compuestos seleccionados. Algunos de los resultados obtenidos tienen asimismo importantes implicaciones biotecnológicas que constituyen líneas adicionales de investigación.

Publicaciones seleccionadas / Selected Publications

- Vázquez R, Blanco-Gañán S, Ruiz S, García P [2021] Mining of Gram-negative surface-active enzymatic candidates by sequence-based calculation of physicochemical properties. *Front Microbiol*. doi: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.660403>.
- Vázquez R, García E, García P [2021] Sequence-function relationships in phage-encoded bacterial cell wall lytic enzymes and their implications for phage-derived products design. *J Virol* 95:e00321-21. doi: <https://doi.org/10.1128/JVI.00321-21>.
- Domenech M, García E [2020] The N-acetylglucosaminidase LytB of *Streptococcus pneumoniae* is involved in the structure and formation of biofilms. *Appl Environ Microbiol* 86:e00280-20. doi: <https://doi.org/10.1128/AEM.00280-20>.
- García E, Martín-Galiano AJ [2020] The versatility of opportunistic infections caused by *Gemella* isolates is supported by the carriage of virulence factors from multiple origins. *Front Microbiol* 11:524. doi: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00524>.
- Fuentes-Baile M, Bello-Gil D, Pérez-Valenciano E, Sanz JM, García-Morales P, Maestro B, Ventero MP, Alenda C, Barberá VM, Saceda M [2020] CLytA-DAAO, free and immobilized in magnetic nanoparticles, induces cell death in human cancer cells. *Biomolecules* 10:222. doi: <https://doi.org/10.3390/biom10020222>.
- Roig-Molina E, Sánchez-Angulo M, Seele J, García-Asencio F, Nau R, Sanz JM, Maestro B [2020] Searching for antipneumococcal targets: choline-binding modules as phagocytosis enhancers. *ACS Infect Dis* 6:954-974. doi: <https://doi.org/10.1021/acscinfdis.9b00344>.
- Roig-Molina E, Domenech M, Retamosa MG, Nacher-Vázquez M, Rivas L, Maestro B, García P, García E, Sanz JM [2019] Widening the antimicrobial spectrum of esters of bicyclic amines: In vitro effect on gram-positive *Streptococcus pneumoniae* and gram-negative non-typeable *Haemophilus influenzae* biofilms. *Biochim Biophys Acta Gen Subj* 1863:96-104. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2018.10.001>.
- Zamora-Carreras H, Maestro B, Sanz JM, Jiménez MA [2019] Turncoat polypeptides: we adapt to our environment. *ChemBiochem* 21:432-441. doi: <https://doi.org/10.1002/cbic.201900446>.
- Vázquez R, García P [2019] Synergy between two chimeric lysins to kill *Streptococcus pneumoniae*. *Front Microbiol* 10:1251. doi: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01251>.

Patentes / Patents

- García P, Vázquez R, García E [2020] Polypeptides with antibacterial activity. No. 20382666.4-1118.

Financiación / Funding

- CIBER de Enfermedades Respiratorias (MEICOMP)
- SAF2017-88664-R, BIO2016-79323-R, PID2019-105126RB-I00 (Agencia Estatal de Investigación)

Host-parasite interplay in pneumococcal infection

Pneumococcus is one of the most relevant pathogens because of the diseases it is involved in, as well as its high levels of antibiotic resistance. Fight against this bacterium, and others from the respiratory tract, is the main goal of our research, and this involves the understanding of the host-parasite relationship, the association with other pathogens to build biofilms and the design of novel antimicrobials.

The nasopharynx and healthy lungs are colonized by different microorganisms that form mixed biofilms. We have shown that N-acetyl-cysteine is capable of killing with great efficiency the cells of both pneumococcus and Haemophilus influenzae growing in mixed biofilms. Additional studies have shown that, in contrast to what was previously thought, the absence of the known pneumococcal autolytic enzymes (LytA, LytC and CbpD) does not hinder the presence of extracellular DNA in the biofilm matrix. Under these con-

ditions, biofilm development can still take place. On the other hand, the increasing level of resistance to antibiotics presented by pathogenic bacteria is urging the design of new molecular tools leading to innovative therapies. A promising alternative is based on phage-encoded endolysins (also called enzybiotics), modular enzymes that break specific peptidoglycan bonds of susceptible bacteria. In our laboratory, we test new endolysins directed against respiratory pathogens, both Gram-positive and Gram-negative, either isolated from their phage origin or by construction of chimeras fusing different functional domains. These enzymes show a high bactericidal activity both against planktonic cultures and biofilms. The in vitro results are validated in different animal models of infection. Another line of research involves the design, engineering and assay of novel molecules affecting polypeptides of the bacterial surface and barely explored as therapeutical targets so far, such as the pneumococcal choline-binding proteins (CBPs). To achieve this, the group makes use of protein modeling, structure and engineering techniques, as well as nanotechnological approaches that enhance the activity of the selected compounds. Some of our results possess valuable biotechnological implications that constitute additional research lines in the laboratory.

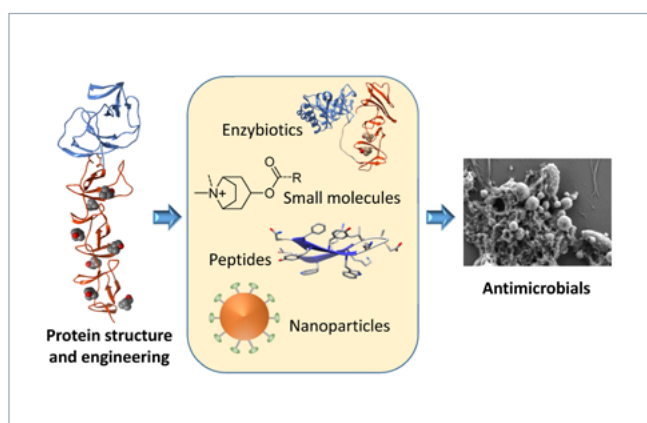


Figure 1

Structural analysis and engineering of proteins as sources of peptides, polypeptides and small-molecule compounds with antimicrobial activity, both as such or displayed on multivalent nanoparticles.

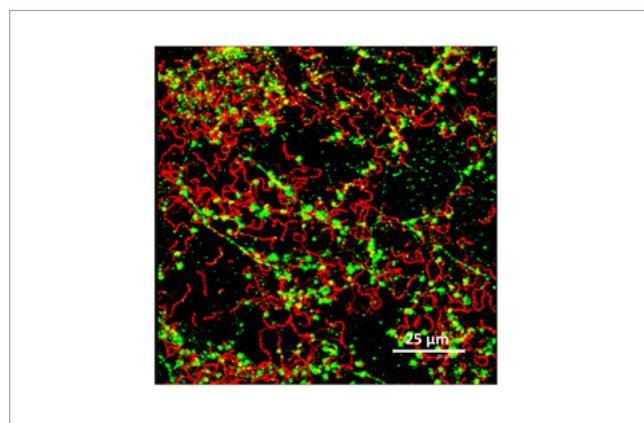


Figure 2

Visualization of extracellular DNA (eDNA) in an early biofilm (3 h at 34°C) of *Streptococcus pneumoniae* R6B (Δ lytB) by CLSM. A combination of SYTO 59 (red; *pneumococci*) and anti-double stranded DNA antibody, followed by Alexa Fluor-488 goat anti-mouse IgG (green; eDNA) was employed for biofilm staining. (M. Domenech, and E. García. *Appl. Environ. Microbiol.* 2020; doi:10.1128/AEM.00280-20).



Félix Ortego Alonso

Investigador Científico
ortego@cib.csic.es



PhD, 1993, University of Arizona, Tucson, USA.
 Postdoctoral, 1994-1997, CIB-CSIC.
 Científico Titular, 1997, CIB-CSIC.
 Investigador Científico, 2003, CIB-CSIC.
 Vicedirector, CIB-CSIC (2008-2009, 2012-2013).
 Vocal Comisión de Ciencias Agrarias, CSIC (2008-2012).

Otros miembros / Other members

Elena López Errasquín
 Nuria Arranz de Pablo
 José Cristian Vidal Quist
 Rubén Sancho Cohen
 Carlos García Benítez
 Ana Guillem Amat

Inés Prieto Ruiz
 Matías García García
 Guillermo Cabezas Torrero
 Javier Castells Sierra
 Adrián Lestayo Rey
 Andoni Jiménez Bravo

Pedro Hernández Crespo

Científico Titular
pedro@cib.csic.es

Gema Ma Pérez Farinós

Científica Titular
gpfarinos@cib.csic.es

Lucas Sánchez Rodríguez

Profesor de Investigación
Ad honorem
lsanchez@cib.csic.es



<https://www.cib.csic.es/research/microbial-plant-biotechnology/insect-plant-interaction>

Interacción Planta-Insecto

Nuestro objetivo es proporcionar el conocimiento y las herramientas necesarias para el manejo de artrópodos de interés agrícola y médico. La composición multidisciplinar del grupo (fisiología, biología molecular, biología ambiental y biología teórica) nos permite realizar un abordaje holístico para la implementación de estrategias de Manejo Integrado de Plagas, un sistema de control clave para incrementar la seguridad alimentaria, la calidad ambiental y la salud pública.

A) Seguimiento de la evolución de resistencia al maíz Bt. Desde 1998 estudiamos la evolución de resistencia al maíz Bt de las plagas *Sesamia nonagrioides* y *Ostrinia nubilalis*. Hemos modelizado esta evolución en *S. nonagrioides* y analizamos distintos parámetros biológicos relevantes en el desarrollo de resistencia para optimizar el modelo. Además, hemos detectado por primera vez en la UE un alelo de resistencia al maíz Bt en poblaciones de campo de esta especie.

B) Efectos de insecticidas sobre los polinizadores silvestres. Estamos evaluando la toxicidad de insecticidas con distinto modo de acción sobre el abejorro *Bombus terrestris*. También investigamos en esta especie la sinergia entre insecticidas (neonicotinoides y piretroides) y fungicidas que inhiben la síntesis del esterol, así como la variabilidad en la susceptibilidad a insecticidas entre abejorros silvestres y comerciales.

C) Resistencia a insecticidas en la mosca mediterránea de la fruta, *Ceratitis capitata*. Hemos identificado algunos de los mecanismos de resistencia y desarrollado herramientas moleculares de diagnóstico y modelos predictivos que facilitan la detección precoz y el manejo de la resistencia en poblaciones de campo.

D) Efecto de la sequía en la interacción planta-ácaro. Hemos demostrado que el daño ocasionado por ácaros fitófagos en plantas de tomate es mayor en aquellas variedades que acumulan azúcares y aminoácidos libres en respuesta a las condiciones de sequía y/o infestación por ácaro. Estamos analizando las bases moleculares, fisiológicas y metabólicas de estas interacciones.

E) Fisiología de ácaros causantes de alergia aplicada a la estandarización de extractos alergénicos para inmunoterapia. Desarrollamos mé-

todos de certificación de especie, estudiamos la expresión de alérgenos y utilizamos biomarcadores que permiten monitorizar y optimizar los procesos industriales de producción de extractos. Estudiamos la presencia e impacto de virus de ácaros en cultivos y productos farmacéuticos.

Financiación / Funding

- AGL2015-64825-R (MINECO) (2016-2019).
- AGL2016-76516-R (MINECO) (2017-2020).
- PID2019-104578RB-I00 (AEI) (2020-2023).
- Contrato de Apoyo Tecnológico (Monsanto Europe SA/NV) (2012-2020).
- Contrato de Apoyo Tecnológico (Bayer CropScience Schweiz AG) (2020-2025).
- Contrato de Apoyo Tecnológico (ALK-Abelló) (2016-2021).
- RED2028-102407-T (AEI) (2020-2021).
- AGROFOR (PTI-CSIC) (2020-2022).

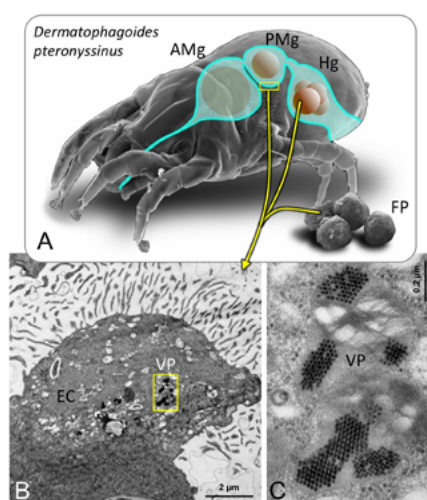


Figure 1

Detection of viral particles in the house dust mite *Dermatophagoides pteronyssinus* by transmission electron microscopy. A) Schematic representation of the mite's digestive system; AMg (anterior midgut), PMg (posterior midgut), Hg (hindgut), FP (fecal pellet). Yellow arrows indicate sites where viral particles were detected. B) Digestive epithelial cell (EC) infected with viruses. C) Close-up view of a paracrystalline array of viral particles (VP).

Publicaciones seleccionadas / Selected Publications

- Camargo AM, Arias-Martín M, Castañera P, Farinós GP [2020] Performance of *Sesamia nonagrioides* on cultivated and wild host plants: Implications for Bt maize resistance management. *Pest Manag. Sci* 76:3657–3666. DOI: 10.1002/ps.5913.
- Guillem-Amat A, López-Erassquín E, Sánchez L, González-Guzmán M, Ortego F [2020] Inheritance, fitness cost and management of lambda-cyhalothrin resistance in a laboratory selected strain of *Ceratitis capitata* (Wiedemann). *Insects* 11:551. DOI: 10.3390/insects11090551.
- Arbona V, Ximénez-Embún MG, Echavarrí-Muñoz A, Martín-Sánchez M, Gómez-Cadenas A, Ortego F, González-Guzmán M [2020] Early molecular responses of tomato to combined moderate water stress and tomato red spider mite *Tetranychus evansi* attack. *Plants* 9: 1131. DOI: 10.3390/plants9091131.
- Guillem-Amat A, Ortego F [2020] Cómo descubrir la función de un gen: análisis mediante la técnica UAS>GAL4. *Bol Soc Esp Entomol Apl* 5:74–78.
- Guillem-Amat A, Ureña E, López-Erassquín E, Navarro-Llopis V, Batterham P, Sánchez L, Perry T, Hernández-Crespo P, Ortego F [2020] Functional characterization and fitness cost of spinosad resistant alleles in *Ceratitis capitata*. *J Pest Sci* 93:1043–1058. DOI: 10.1007/s10340-020-01205-x.
- Guillem-Amat A, Sánchez L, López-Erassquín E, Ureña E, Hernández-Crespo P, Ortego F [2020] Field detection and predicted evolution of spinosad resistance in *Ceratitis capitata*. *Pest Manag Sci* 76:3702–3710. DOI: 10.1002/ps.5919.
- Farinós GP, Ortego F [2019] Resistencia de las plagas al maíz Bt: estado actual y planes de seguimiento en España. *Bol Soc Esp Entomol Apl* 4:52–57.
- Ureña E, Guillem-Amat A, Couso-Ferrer F, Beroiz B, Perera N, López-Erassquín E, Castañera P, Ortego F, Hernández-Crespo P [2019] Multiple mutations in the nicotinic

acetylcholine receptor Cca6 gene associated with resistance to spinosad in medfly. *Sci Rep* 9:2961. DOI: 10.1038/s41598-019-38681-w.

- Vidal-Quist C, García M, Ortego F, Castañera P, Hernández-Crespo P [2019] Inbreeding of house dust mites, a tool for genomic studies and allergy-related applications. *Allergy* 74:198–201. DOI: 10.1111/all.13605.

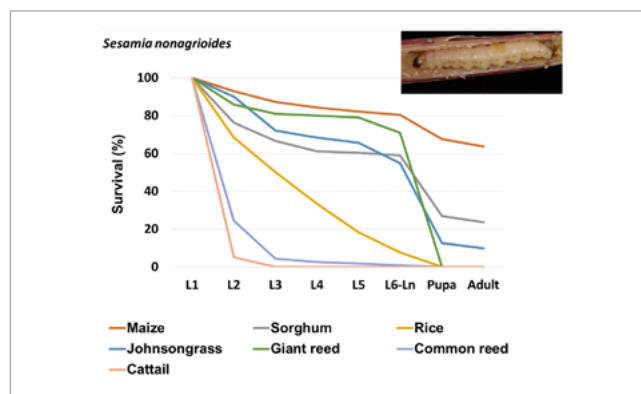


Figure 2

Suitability of cultivated and wild plants as hosts of *Sesamia nonagrioides* (Camargo et al., 2020). Survival rates of the different stages of *S. nonagrioides* on seven host plants.

Insect-Plant Interaction

Our aim is to provide knowledge-based insights and novel tools for managing arthropods of agricultural and medical relevance. The multidisciplinary composition of the group (physiology, molecular biology, environmental biology and theoretical biology) allows a holistic approach for the implementation of Integrated Pest Management strategies, a key issue to increase food security, environmental quality and public health.

A) Resistance monitoring to Bt maize. Since 1998 we have been studying the evolution of resistance to Bt maize of the pests *Sesamia nonagrioides* and *Ostrinia nubilalis*. We have modelled this evolution in *S. nonagrioides* and are analyzing different biological parameters relevant to resistance development in order to optimize the model. In addition, we have detected for the first time in the EU a resistance allele to Bt maize in field populations of this species.

B) Impact of insecticides on wild pollinators. We are studying the toxicity of insecticides with different modes of action on the bumblebee *Bombus terrestris*. We are also investigating in this species the synergy between insecticides (neonicotinoids and pyrethroids) and fungicides that inhibit sterol biosynthesis, as well as the varia-

bility in susceptibility to insecticides between wild and commercial bumblebees.

C) Insecticide resistance in the Mediterranean fruit fly, *Ceratitis capitata*. We have identified some of the resistance mechanisms and developed molecular diagnostic tools and predictive models to facilitate the early detection of resistance and the implementation of resistance management strategies in field populations.

D) Effect of drought on plant-mite interaction. Our studies revealed that the damage caused by phytophagous mites in tomato plants is higher for those varieties that accumulate free sugars and aminoacids in response to water-shortage conditions and/or mite infestation. We are analyzing the molecular, physiological and metabolic basis for these interactions.

E) Physiology of allergy-producing mites applied to the standardization of allergenic extracts used for immunotherapy. We develop methods for species certification, study allergen expression in mites and use biomarkers to monitor and optimize the industrial processes for the production of allergenic extracts. We also study the presence and impact of mite viruses on cultures and pharmaceutical products.



Paloma López García

Investigadora Científica
plg@cib.csic.es



PhD, 1978

Postdoctoral, 1978-1979

Institute of Biochemistry and Biophysics, Polish Academy of Science, Varsovia, Poland

Fullbright fellow, 1981

Brookhaven National Laboratory, Upton, USA

Research associated, 1983

Brookhaven National Laboratory, Upton, USA

Científica Titular, 1985, CIB

Jefa de Grupo, 1987, CIB

Investigadora Científica, 1992, CIB



<https://www.cib.csic.es/es/departamentos/biotecnologia-microbiana-y-de-plantas/biologia-molecular-de-bacterias-gram-positivas>

Gloria del Solar Dongil

Investigadora Científica
gdsolar@cib.csic.es



PhD, 1991

Universidad Complutense de Madrid

Científica Titular, 2002, CIB

Jefa de Grupo, 2003, CIB

Investigadora Científica, 2009, CIB

Otros miembros / Other members

Norhane Besrouer Aquam

Javier Garay Novillo

Annel Hernández Alcántara

Mª Luz Mohedano Bonillo

Sandra Pardo

Inés Ripa

José Ángel Ruiz-Masó

Rafael Valdelvira

Biología Molecular de Bacterias Gram-positivas

Este grupo estudia diversos aspectos de la biología de bacterias Gram-positivas, incluyendo bacterias lácticas (BAL) con impacto en la salud humana como probióticos, su interacción con células eucarióticas, sus plásmidos y sus metabolitos. Estas moléculas incluyen vitaminas y polisacáridos, que poseen un efecto inmunomodulador, y una de cuyas funciones es el desarrollo de una microbiota beneficiosa para el tracto gastrointestinal

El grupo ha estudiado: (i) La producción de exopolisacáridos (EPS), caracterizando fisicoquímicamente homopolisacáridos (dextranos) producidos por *Leuconostoc*, *Lactobacillus* y *Weissella*, y heteropolisacáridos de bifidobacterias. (ii) La función de los dextranos sintetizados por dextranasa (Dsr) en el contexto de los flujos metabólicos de *Leuconostoc* y *Weissella*. (iii) El efecto diferencial de los dextranos sobre la capacidad de interacción de las BAL productoras tanto en superficies bióticas como abióticas, que fue positivo sobre *Leuconostoc lactis* en correlación con incremento del EPS unido a la superficie bacteriana (Figura 1). (iv) Los factores implicados en la expresión génica de las Dsr de *L. lactis* y *Lactobacillus sakei* mediante análisis transcripcional de los genes codificantes. (v) La producción de riboflavina (RF) por BAL, desarrollando un método fluorimétrico para cuantificar su producción en tiempo real y permitiendo la detección de BAL sobreproductoras de esta vitamina. (vi) El "riboswitch" de *Lactiplantibacillus plantarum* que regula la expresión del operón *rib* (implicado en la síntesis de RF), mediante análisis *in silico* de sus conformaciones ON/OFF alternativas y de su funcionalidad *in vivo* (Figura 2). (vii) La implicación de la helicasa PcrA bacteriana en la replicación de vectores con replicones círculo rodante de la familia de pMV158. (viii) La caracterización y optimización de uso en *Lactococcus lactis* de una serie de dichos vectores que codifican eGFP o mCherry. El marcaje diferencial con dichas proteínas ha permitido analizar la interacción de biofilms de *Lactobacillus* con el patógeno *Listeria monocytogenes*. Además, la proteína mCherry se ha utilizado para establecer métodos de evaluación de la capacidad de BAL productoras de RF para formar biofilms e interactuar con enterocitos, así como para detectar y distinguir las BAL de los componentes de microbiota humana y de ratón en sistemas modelo *in vitro* e *in vivo* de tracto digestivo.

Publicaciones seleccionadas / Selected Publications

- Besrouer-Aouam N, Fhoula I, Hernández-Alcántara, AM, Mohedano ML, Najjari A, Prieto A, Ruas Madiedo P, López P, Ouzari HA [2021] The role of dextran production in the metabolic context of *Leuconostoc* and *Weissella* tunisian strains. *Carbohydr Polym* 253:117254. ISSN 0144-8617. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.117254>.
- Jara J, Pérez-Ramos A, del Solar G, Rodríguez JM, Fernández L, Orgaz B [2020] Role of *Lactobacillus* biofilms in *Listeria monocytogenes* adhesion to glass surfaces. *Int J Food Microbiol* 334. <https://doi.org/10.1016/j.jfoodmicro.2020.108804>.
- Hernández-Alcántara A, Pardo S, Mohedano ML, Vignolo G, de Moreno de LeBlanc A, LeBlanc JG, Aznar R, López P [2020] The ability of riboflavin-overproducing *Lactiplantibacillus plantarum* strains to survive under gastrointestinal conditions using mCherry labeling. *Front Microbiol* 11:591945. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.591945>.
- Moreno-del Alamo M, Torres R, Manfredi C, Ruiz-Masó JA, del Solar G, Alonso JC [2020] *Bacillus subtilis* PcrA couples DNA replication, transcription, recombination and segregation. *Front Mol Biosci* 7:140. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2020.00140>.
- Mohedano ML, Hernández-Reco S, Yépez A, Requena T, Martínez-Cuesta MC, Peláez C, Peláez MC, Russo P, LeBlanc JG, Spano G, Aznar R, López P [2019] Real-time detection of riboflavin production by *Lactobacillus plantarum* strains and tracking of their gastrointestinal survival and functionality *in vitro* and *in vivo* using mCherry labeling. *Front Microbiol* 10:1748. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01748>.
- Garay-Novillo JN, García-Morena D, Ruiz-Masó JA, Barra JL, del Solar G [2019] Combining modules for versatile and optimal labeling of lactic acid bacteria: Two pMV158-family promiscuous replicons, a pneumococcal system for constitutive or inducible gene expression, and two fluorescent proteins. *Front Microbiol* 10:1431. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01431>.
- Llamos-Arriba MG, Hernández-Alcántara AM, Yépez A, Aznar R, Dueñas MT, López P [2019] Functional and nutritious beverages produced by lactic acid bacteria. Chapter 12 in *The Science of beverage vol. 12 Nutrients in beverages* Chapter 12. pp 419-466. Alexandru Mihai Grumezescu and Alina Maria Holban, Eds., ELSEVIER (Academic Press), Cambridge, UK, eBook ISBN: 9780128169254. Paperback ISBN: 9780128168424. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816842-4.00012-5>.
- Besrouer-Aouam N, Mohedano ML, Fhoula I, Zarour K, Najjari A, Aznar R, Prieto A, Ouzari HI, López P [2019] Different modes of regulation of the expression of dextranase in *Leuconostoc lactis* AV1n and *Lactobacillus sakei* MN1. *Front Microbiol* 10:959. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00959>.
- Llamos-Arriba MG, Puertas AI, Prieto A, López P, Cobos M, Miranda, JI, Marieta C, Ruas-Madiedo P, Dueñas MT [2019] Characterization of dextrans produced by *Lactobacillus mali* CUPV271 and *Leuconostoc carnosum* CUPV411. *Food Hydrocoll* 89:613-622. <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2018.10.053>.
- Llamos-Arriba MG, Peiróten A, Puertas AI, Prieto A, López P, Pardo MA, Rodríguez E, Dueñas MT [2019] Heteropolysaccharide-producing bifidobacteria for the development of functional dairy products. *LWT Food Sci Technol* 102:295-303. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2018.12.044>.

Financiación / Funding

- AGL2015-65010-C3-1-R (MINECO)
- 917PTE0537 (CYTED)
- PCIN-2017-075 (MINECO)
- 201820E078 (CSIC)
- RTI2018-097114-B-I00 (MICIU)
- M HE 200027 (CSIC)

Molecular Biology of Gram-positive Bacteria

This group studies the biology of Gram-positive bacteria, including lactic acid bacteria (LAB), which benefit human health as probiotic. Also, their interaction with eukaryotic cells includes their metabolites, such as vitamins and polysaccharides whose functions, among others, are to enhance the development of a microbiota beneficial to the human gastrointestinal tract, and to trigger beneficial immunomodulatory effect

In the 2019-2020 biennium, this group has studied: (i) The properties of exopolysaccharides (EPS), by physicochemical characterization of homopolysaccharides (dextrans) produced by *Leuconostoc*, *Lactobacillus* and *Weissella* strains, as well as heteropolysaccharides of bifidobacteria. (ii) The function of dextrans synthesized by dextranucrases (*Dsr*) in the context of metabolic fluxes in *Leuconostoc* and *Weissella*s. (iii) The differential influence of dextrans on the ability of their producing LAB to interact with biotic and abiotic surfaces. This effect was positive for *Leuconostoc lactis* and it correlated with a detection of an increase of EPS bound to the bacterial surface (Figure 1). (iv) The factors involved in the genetic expression of the *Lc. lactis* and *Lactobacillus sakei* *Dsr* by transcriptional analysis of the coding genes. (v) The riboflavin (RF) production by LAB, by developing a fluorimetric method for quantification of its production in real time and allowing the detection of RF over-producing LAB. (vi) The "riboswitch" of *Lactiplantibacillus plantarum* that controls expression of the *rib* operon (implicated in the RF biosynthesis), by in silico analysis of their ON/OFF alternative conformations and its functionality in vivo (Figure 2). (vii) The implication of the host *PcrA* helicase in the replication of vectors with rolling circle replicons from the pMV158 family. (viii) The characterization and optimization of the use in *Lactococcus lactis* of a series of such vectors encoding eGFP or mCherry. The differential label with those proteins allowed the analysis of the interaction of *Lactobacillus*

biofilms with the pathogen *Listeria monocytogenes*. Furthermore, the mCherry protein has been used to establish methods for evaluation of the RF-producing LAB to generate biofilms and to interact with enterocytes, as well as to detect and differentiate these LAB from the human and mouse microbiota in in vitro and in vivo model systems of the digestive tract.

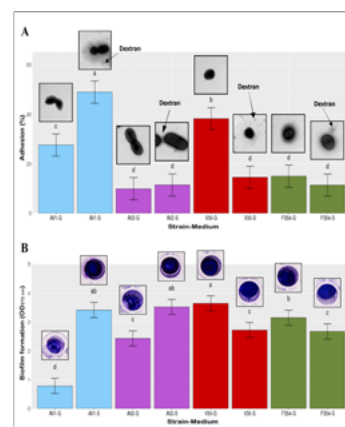
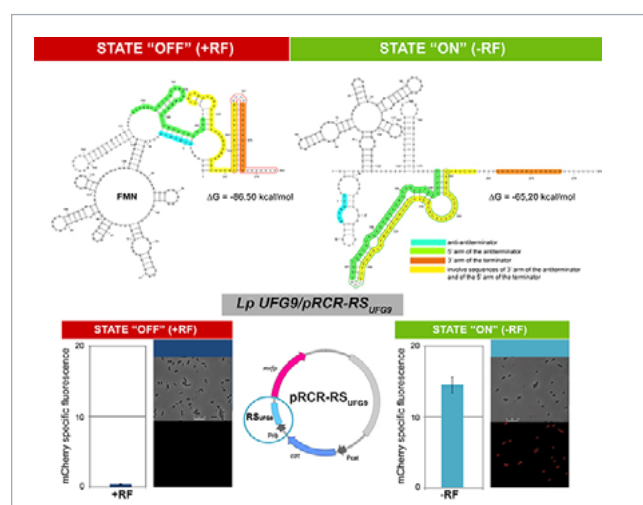


Figure 1

Analysis of LAB interaction with biotic and abiotic surfaces. (A) Binding to Caco-2 human cell line. Assays performed in DMEM (G) or DMEM plus 1% sucrose (S). The insets show pictures of the LAB obtained by transmission electron microscopy. The arrows mark the dextran. (B) Binding to polystyrene plates. Assays were performed in MRS (G) or MRS (S). Pictures of the biofilms are included as insets

Figure 2

The *rib* operon riboswitch. Top: prediction of the OFF (no transcription) and ON (transcription) states of the riboswitch. Bottom: functional analysis of the riboswitch cloned upstream of the gene encoding mCherry (plasmid pRCR-RSUF9). *L. plantarum* cells carrying pRCR-RSUF9 were grown in the presence (state OFF) or in the absence (state ON) of RF, and the mCherry fluorescence of the cells was measured (bar graphs) and observed by fluorescence microscopy



Tomás Canto Ceballos

Científico Titular

tomas.canto@cib.csic.es



PhD, 1994, Universidad Complutense de Madrid
 Postdoctoral, 1995-1996, Cornell University, USA
 Tenured Research Scientist, 1997-2007, the Scottish Crop Research Institute
 (currently the James Hutton Institute), Scotland, UK
 Científico Titular, 2007, CIB, CSIC

Otros miembros / Other members

Montserrat Llorente de Mingo
 Francisco Javier del Toro Serna
 Francisco Javier Hernández Walia
 Eugenio Sanz García
 Miguel Asuncion Azpeitia
 Isabel Orbis Ramírez
 Marina García Sánchez

Víctor Díaz Barros
 Carmen Robinson Pastor
 Alvaro Luis Jiménez Jiménez
 Tomás Higuera Crespo
 Cristina Castaño Herreo
 Khouloud Necira
 Mongia Makki

Francisco Tenllado Peralo

Científico Titular

tenllado@cib.csic.es



PhD, 1995, Universidad Autónoma de Madrid
 Postdoctoral, 1997-1999, Universidad de Leiden, Países Bajos
 Científico Titular, 2003, CIB, CSIC



<https://www.cib.csic.es/research/microbial-and-plant-biotechnology/molecular-plantvirusvector-interactions>

Interacciones moleculares planta/virus/vector

Las enfermedades virales en cultivos afectan seriamente a la producción de alimentos. La investigación de interacciones entre factores de la planta, virus y vector transmisor, así como de efectos de las infecciones en la relación de la planta con su medio ambiente posibilita el diseño de estrategias biotecnológicas que garanticen la seguridad alimentaria. Nuestro grupo las estudia mediante aproximaciones genómicas, proteómicas y funcionales.

Nuestro grupo investiga interacciones entre factores de virus modelo de RNA y de plantas experimentales en infecciones compatibles, y sus implicaciones biológicas. Nuestra hipótesis de trabajo es que las alteraciones causadas por dichos virus en la homeostasis de la planta a través de las propiedades de sus proteínas y ácidos nucleicos son en gran medida responsables de la patogenicidad de la infección viral. En particular estudiamos los determinantes de patogenicidad virales HCPro de potyvirus, 2b de cucumovirus y p25 de potexvirus, que interfieren procesos de la planta mediados por RNAs pequeños.

También estudiamos las respuestas de plantas infectadas a otros estreses, y efectos de parámetros ambientales en interacciones virus-planta, con respecto a fitness viral y a síntomas de infección. Descubrimientos recientes sugieren una probable conexión entre respuestas de plantas a virus y mayores tolerancias a otros estreses bióticos o abióticos. Las causas pueden radicar en que las plantas usan rutas de señalización de respuesta a diferentes estreses interconectadas, incluyendo a los virus, y es probable que ocurran *cross-talks* entre las mismas. Por ello, estudiamos cómo infecciones virales que conllevan un amplio reprogramado del metabolismo del huésped podrían ofrecer ventajas competitivas (como una mejor aclimatación metabólica de la planta infectada frente a estreses), y también si estas tolerancias podrían ser conferidas experimentalmente por infecciones subliminales y menos patogénicas.

Para estos estudios sobre interacciones entre factores de virus y plantas y su relevancia funcional, y también para identificar genes y circuitos

relacionados con la expresión de síntomas y tolerancias a estreses, utilizamos varias técnicas moleculares como son la secuenciación masiva, ensayos de función, estudios de interacciones *in vivo* e *in vitro*, transformación genética de plantas, y genética reversa basadas en el silenciamiento génico inducido por virus.

Publicaciones seleccionadas / Selected Publications

- Necira K, Makki M, Sanz-García E, Canto T, Djilani-Khouadja F, Tenllado F [2021] Topical Application of Escherichia coli-Encapsulated dsRNA Induces Resistance in Nicotiana benthamiana to Potato Viruses and Involves RDR6 and Combined Activities of DCL2 and DCL4. *Plants* 10:644. DOI: 10.3390/plants10040644
- Tenllado F and Canto T [2020] Effects of a Changing Environment on the Defenses of Plants to Viruses. *Curr Opin Virol* 42:40-46. DOI: 10.1016/j.coviro.2020.04.007
- Hou W, Singh RP, Zhao P, Martins V, Aguilar E, Canto T, Tenllado F*, Franklin G, Pires Dias AC* [2020] Overexpression of polygalacturonase-inhibiting protein (PGIP) gene from Hypericum perforatum alters expression of multiple defense-related genes and modulates recalcitrance to Agrobacterium tumefaciens in tobacco. *J Plant Physiol* 253:153268. DOI: 10.1016/j.jplph.2020.153268. *co-corresponding author
- Hou W, Singh RK, Zhao P, Martins V, Aguilar E, Canto T, Tenllado F*, Franklin G, Pires Dias AC* [2020] Transgenic expression of Hyp-1 gene from Hypericum perforatum L. alters expression of defense-related genes and modulates recalcitrance to Agrobacterium tumefaciens. *Planta* 251:13. DOI: 10.1007/s00425-019-03310-3. *co-corresponding author
- Watt LG, Crawshaw S, Rhee SJ, Murphy AM, Canto T, Carr JP [2020] The cucumber mosaic virus 1a protein regulates interactions between the 2b protein and ARGONAUTE 1 while maintaining the silencing suppressor activity of the 2b protein. *PLoS Pathog* 16: e1009125. DOI:10.1371/journal.ppat.1009125.
- Faisal M, Abdel-Salam EM, Alatar AA, Saquib Q, Alwathnani HA, Canto T [2019] Genetic transformation and siRNA-mediated gene silencing for aphid resistance in tomato. *Agronomy* 9: 893. DOI: 103390/agronomy9120893
- Aguilar E, Del Toro F, Figueira-Galán D, Hou W, Canto T, and Tenllado F [2019] Virus infection induces resistance to Pseudomonas syringae and to drought in both compatible and incompatible bacteria-host interactions, which are compromised under conditions of elevated temperature and CO2 levels. *J Gen Virol* 101:122-135. DOI: 10.1099/jgv.0.001353
- Aguilar E, Del Toro F, Brosseau C, Moffett P, Canto T, Tenllado F [2019] Cell death triggered by the P25 protein in Potato virus X-associated synergisms results from ER stress in Nicotiana benthamiana. *Mol Plant Pathol* 20:194-210. DOI: 10.1111/mp.12748
- del Toro F, Rakhshandehroo F, Aguilar E, Tenllado F, Canto T [2019] Ambient conditions of elevated temperature and CO2 levels are detrimental to the probabilities of transmission by insects of a Potato virus Y isolate and to its simulated prevalence in the environment. *Virology* 530:1-10. DOI: 10.1016/j.virol.2019.02.001

Financiación / Funding

- BIO2016-75619-R (MINECO) 2017-2019
- COOPA20310 (I-COOP-CSIC) 2018-2019
- PID2019-109304RB-I00 (MICIN) 2020-2023

Molecular plant/virus/vector interactions

Virus diseases in crops seriously affect the yield and the quality of the production. Research on interactions between plant factors, virus and the transmission vector, as well as on effects of viral infections on the relation of the plant with its surrounding environment is crucial to the design of biotechnology strategies that will secure food production. Our group studies them by combining genomic, proteomic and molecular functional approaches.

Our group investigates molecular interactions in compatible infections between factors of model RNA viruses and experimental plants, and their functional significance. We work on the hypothesis that alterations caused by viruses on plant homeostasis through their proteins and nucleic acids are to a great extent responsible for viral pathogenicity. In particular, we study viral pathogenicity determinants such as potyviral HCPro, the cucumoviral 2b protein, or the potexviral P25 protein, which interfere processes in the plant mediated by small RNAs.

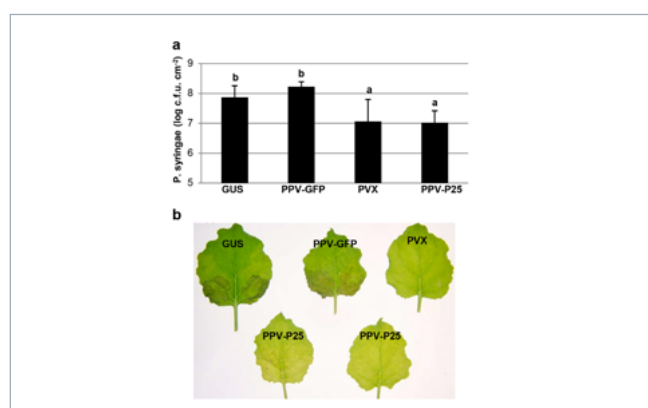


Figure 1

Ameliorative effects of some viral infections on growth of *Pseudomonas syringae* DC3000 (Pst) in *Nicotiana benthamiana*. (a) Plants infected with Potato Virus X (PVX), Plum pox virus expressing GFP (PPV-GFP), PPV expressing the P25 protein of PVX (PPV-P25) or GUS as a control, were inoculated with Pst. Bacterial titers were determined at 3 days' post-inoculation. (b) Pst induced necrosis was partially inhibited in plants infected with some viruses.

We also study the responses of infected plants to other stresses, and effects of environmental parameters on outcomes of plant-virus interactions with regard to viral fitness and infection symptoms. Recent findings suggest a probable connection between responses of plants to viral infections and their enhanced tolerances to other biotic or abiotic stresses. The causes may relate to the fact that plants use networks of interconnected signaling pathways to respond to various ambient stresses, including viruses, and cross-talks between different signaling responses may likely occur. We are thus testing how virus infections that lead to ample reprogramming of host metabolism could offer a competitive advantage, i. e., metabolic acclimation of the infected plant against environmental stresses, and also whether increased tolerances to stresses could be achieved experimentally under environmental conditions that lead to subliminal, less pathogenic infections.

For these studies on interactions between plant and virus factors, on their functional relevance, and also to identify the genes and circuits involved in symptom expression and tolerances to stresses, we use a variety of molecular techniques including massive sequencing, functional assays, in vivo and in vitro functional interaction studies, plant genetic transformation and reverse genetic approaches based on virus-induced gene silencing.

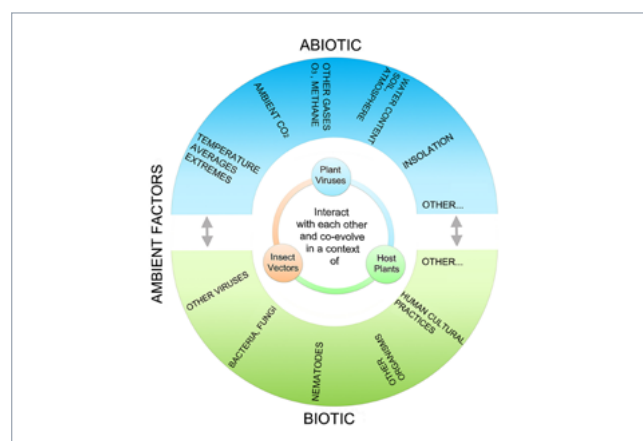


Figure 2

Viruses, their host plants and their insect vectors interact with each other in many ways, and co-evolve together in environments defined by external abiotic and biotic factors.



Francisco Javier Medina Díaz

Investigador Científico

fjmedina@cib.csic.es



PhD Ciencias Biológicas, 1979

Universidad Complutense de Madrid

Profesor Ayudante, 1974-1976

Universidad Complutense de Madrid

Postdoctoral, 1979-80

Instituto de Biología Celular, CSIC

Colaborador Científico/Científico Titular, 1981

Jefe de grupo, 1997

Investigador Científico, 2003, CIB, CSIC

Otros miembros / Other members

Raúl Herranz Barranco

Malgorzata Ciska

Aránzazu Manzano Pérez

Alicia Villacampa Calvo

Adela Villasante Fernández

Pablo Pastor Lorca

Iris Fañanás Pueyo


<http://cib.csic.es/research/microbial-plant-biotechnology/plant-cell-nucleolus-proliferation-microgravity>

Nucleolo, Proliferación Celular y Microgravedad en Plantas

La exploración espacial es uno de los grandes retos de la humanidad. En este objetivo, las plantas son un factor esencial para el soporte vital humano. El cultivo de plantas en los vuelos espaciales y en la colonización de otros planetas requiere conocer los mecanismos biológicos de su respuesta al stress generado por el ambiente espacial, especialmente a la gravedad alterada y a la radiación, y de su supervivencia y adaptación a estas condiciones.

En la última década nuestro laboratorio lidera la Biología Espacial Vegetal europea, siendo el grupo con más producción científica en este campo. El proyecto "Seedling Growth" (2013-2018), una iniciativa NASA-ESA co-dirigida por los Dres. J.Z. Kiss (EEUU) y F.J. Medina (España) ha sido un hito para el conocimiento de la respuesta y adaptación de las plantas al ambiente espacial. Los resultados han mostrado alteraciones en funciones celulares básicas. Al nivel de gravedad de Marte (0,3 g), las plantas responden activando estrategias adaptativas que son amplificadas por la fotoestimulación con luz roja. El estudio transcriptómico sobre diferentes genotipos ha mostrado diferencias en el número e identidad de genes con regulación alterada: cada genotipo utiliza una estrategia diferente para adaptarse al cambio ambiental. Se ha definido un "conjunto básico de funciones" afectado, constituido por los genes de respuesta al choque térmico, las vías del estrés oxidativo y producción de Especies Reactivas de Oxígeno (ROS), y el complejo de remodelación de la pared celular, así como especificidades en la respuesta adaptativa de cada genotipo, órgano o tipo celular (Figura 1).

Participamos en proyectos internacionales de intercambio y armonización de datos -ómicos de experimentos espaciales: el proyecto GeneLab de la NASA, el Topical Team de la ESA Space Omics, liderado por el Dr. R. Herranz, y el consorcio ISSOP. El objetivo es la óptima preparación y análisis de los experimentos espaciales. Hemos contribuido al compendio "The Biology of Spaceflight", formado por 25 publicaciones del grupo "Cell Press", en el que se presentan a la comunidad científica los resultados, retos y expectativas de la investigación -ómica espacial (Figura 2).

En dispositivos terrestres de microgravedad simulada, hemos investigado las relaciones entre gravitropismo y fototropismo en la raíz (experimento europeo "Rootrops") y la influencia de la exposición de las raíces a la luz. En microgravedad las plantas no presentan el crecimiento gravitropico según el eje longitudinal. Al proteger la raíz de la luz intensa

se restauró parcialmente la orientación del crecimiento de la raíz. Además, hemos investigado la simulación de microgravedad en un clinostato, mostrando que la clinorotación vertical lenta proporciona las mejores condiciones.

Publicaciones seleccionadas / Selected Publications

- Villacampa A, Ciska M, Manzano A, Vandenbrink JP, Kiss JZ, Herranz R, Medina FJ [2021] From spaceflight to Mars g-levels: adaptive response of *A. thaliana* seedlings in a reduced gravity environment is enhanced by red-light photostimulation. *Int. J. Mol. Sci.* 22: 899. doi: 10.3390/ijms22020899.
- Madrigal P, Gabel A, Villacampa A, Manzano A, Deane CS, Bezdan D, Carnero-Díaz E, Medina FJ, Hardiman G, Grosse I, Szewczyk N, Weging S, Giacomello S, Harridge SDR, Morris-Paterson T, Cahill T, da Silveira WA, Herranz R [2020] Revamping Space-omics in Europe. *Cell Systems* 11: 555-556. doi: 10.1016/j.cels.2020.10.006.
- Manzano A, Villacampa A, Sáez-Vásquez J, Kiss JZ, Medina FJ, Herranz R [2020] The importance of Earth reference controls in spaceflight -omics research: characterization of nucleolin mutants from the Seedling Growth experiments. *iScience* 23: 101686. doi: 10.1016/j.isci.2020.101686.
- Manzano A, Creus E, Tomás A, Valbuena MA, Villacampa A, Ciska M, Edelmann RE, Kiss JZ, Medina FJ, Herranz R [2020] The FixBox: Hardware to Provide on-Orbit Fixation Capabilities to the EMCS on the ISS. *Microgravity Sci. Technol.* 32: 1105-1120. doi: 10.1007/s12217-020-09837-5.
- Medina FJ [2020] Space explorers need to be space farmers: What we know and what we need to know about plant growth in space. *Métode Science Studies Journal - Ann. Rev.* 11: 55-62. doi: 10.7203/metode.11.14606.
- Herranz R, Vandenbrink JP, Villacampa A, Manzano A, Poehlman WL, Feltus FA, Kiss JZ, Medina FJ [2019] RNAseq analysis of the response of *Arabidopsis thaliana* to fractional gravity under blue-light stimulation during spaceflight. *Front. Plant Sci.* 10. doi: 10.3389/fpls.2019.01529.
- Kamal KY, Herranz R, van Loon JJWA, Medina FJ [2019] Cell cycle acceleration and changes in essential nuclear functions induced by simulated microgravity in a synchronized *Arabidopsis* cell culture. *Plant Cell Environ.* 42: 480-494. doi: 10.1111/pce.13422.
- Kamal KY, van Loon JJWA, Medina FJ, Herranz R [2019] Differential transcriptional profile through cell cycle progression in *Arabidopsis* cultures under simulated microgravity. *Genomics* 111: 1956-1965. doi: 10.1016/j.ygeno.2019.01.007.
- Vandenbrink JP, Herranz R, Poehlman WL, Alex Feltus F, Villacampa A, Ciska M, Medina FJ, Kiss JZ [2019] RNA-seq analyses of *Arabidopsis thaliana* seedlings after exposure to blue-light phototropic stimuli in microgravity. *Amer. J. Bot.* 106: 1466-1476. doi: 10.1002/ajb2.1384.

Financiación / Funding

- RTI2018-099309-B-I00. (AEI-MICINN). 2019-2021.
- 4000130341/20/NL/PG/pt (ESA, CORA-GBF Program, Projects "GIA-2" and "Rootrops"). 2019-2021.
- 4000131202/20/NL/PG/pt (ESA, Topical Teams Program, Project "Space-Omics"). 2020-2021.

Premios / Awards

- ELGRA Medal in Life Sciences to F.J. Medina (2019)/ NASA Group Achievements Award (2020)/ COSPAR Medal for International Cooperation to F.J. Medina (2020)

Plant Cell Nucleolus, Proliferation & Microgravity

Space exploration is a great challenge for humankind. In this objective, plants are an essential factor for human life support. Plant culture in spaceflights and in the colonization of other planets requires knowing the biological mechanisms of their response to stress generated by the space environment, especially altered gravity and radiation, and of their survival and adaptation to these conditions.

In the last decade our laboratory has led the European contribution to Plant Space Biology, being the European laboratory with the highest scientific production in this field. The "Seedling Growth" project (2013-2018), a joint NASA-ESA initiative co-led by Drs. J.Z. Kiss (USA) and F.J. Medina (Spain) has been a milestone for the knowledge of the response and adaptation of plants to the space environment. The results have shown alterations in basic cellular functions. At the Mars gravity level (0.3 g), plants respond by activating adaptive strategies, which are amplified by red light photostimulation. The transcriptomic study on different genotypes has shown differences in the number and identity of genes with

altered regulation, so that each genotype uses a different strategy to adapt to environmental change. An affected "basic set of functions" has been defined, consisting of the heat shock response gene system, oxidative stress pathways and the production of Reactive Oxygen Species (ROS), and the cell wall remodeling complex, as well as specificities in the adaptive response of each genotype, organ or cell type (Figure 1).

We participate in international projects for the exchange and harmonization of-omic data of space experiments: NASA GeneLab project, the ESA Space Omics Topical Team, led by Dr. R. Herranz, and the ISSOP consortia. The objective is the optimal preparation and analysis of space experiments. We have contributed to the compendium "The Biology of Spaceflight", made up of 25 publications in journals of the "Cell Press" group, in which the results, challenges and expectations of space -omic research are presented to the scientific community (Figure 2).

In terrestrial simulated microgravity devices we have investigated the relationships between gravitropism and phototropism in the root (European experiment "Rootrops") and the influence of the exposure of the roots to light. In microgravity plants do not show gravitropic growth along the longitudinal axis. By protecting the root from intense light, the orientation of root growth was partially restored. In addition, we have investigated the simulation of microgravity in a clinostat, showing that slow vertical clinorotation provides the best conditions.

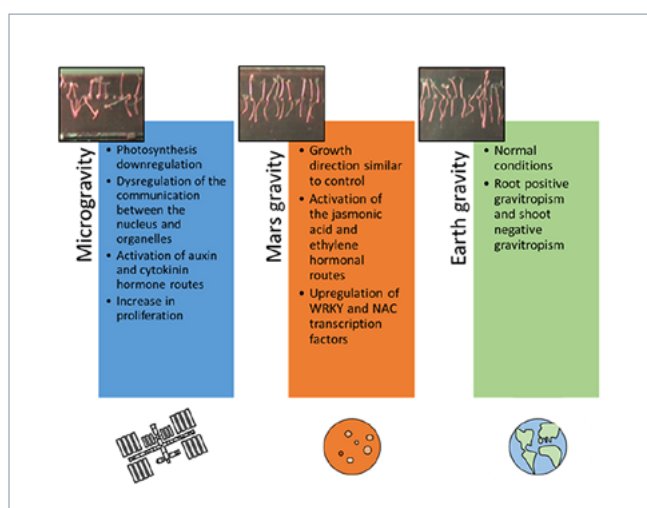


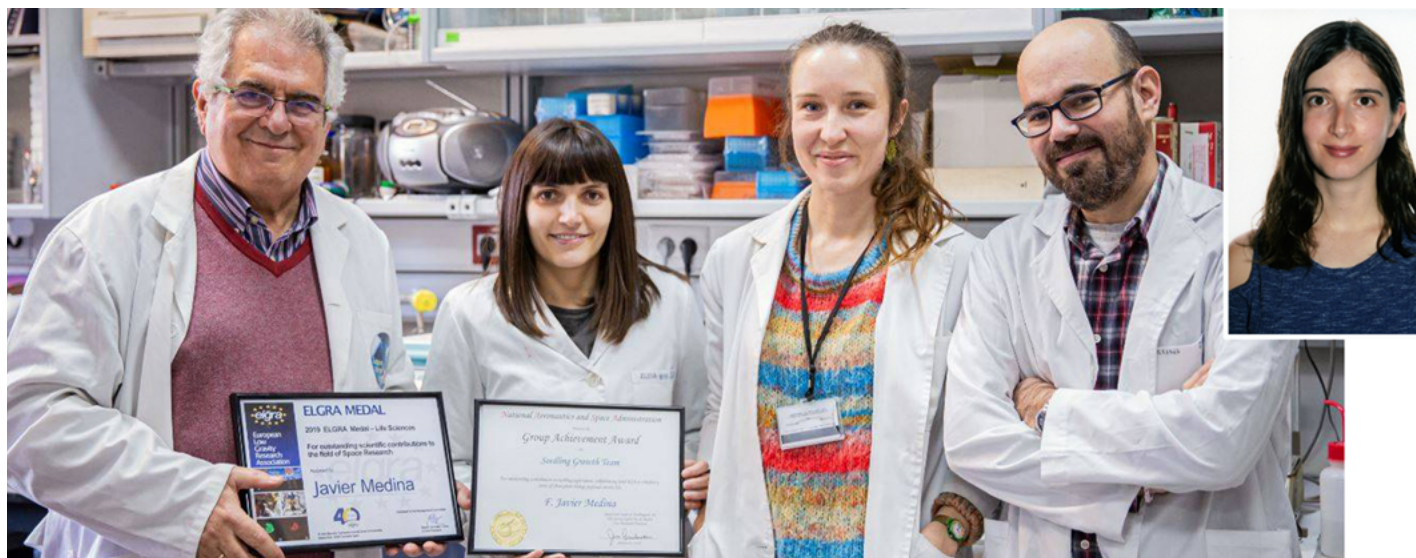
Figure 1

Some results of the Seedling Growth Project. Summary of functional alterations found in microgravity and in the Mars gravity (0.3g), compared with the 1g control. See full details in Villacampa et al. (2021).



Figure 2

Space -omics research. A: International consortia participated by our laboratory <https://issop.space/space-omics-topical-team/>. B: Web cover of the compendium of papers published in "Cell Press" journals <https://www.cell.com/c/the-biology-of-spaceflight>. C: Cover of the journal iScience featuring the first article (Manzano et al., 2020) from a special collection on "The Biology of Spaceflight" [https://www.cell.com/iScience/issue?pii=S2589-0042\(20\)X0011-3](https://www.cell.com/iScience/issue?pii=S2589-0042(20)X0011-3)



Julio Salinas Muñoz

Profesor de Investigación
salinas@cib.csic.es



PhD, 1983

Universidad Complutense de Madrid

Postdoctoral, 1983-1986

Institut Jacques Monod, Paris, Francia

Investigador Científico, 1986-2006

INIA

Visiting Scientist, 1989-1991

The Rockefeller University, New York, USA

Profesor de investigación, 2006. CIB, CSIC

Rafael Catalá Rodríguez

Investigador distinguido
catala@cib.csic.es

Otros miembros / Other members

María Fernanda Ruíz Lorenzo

Ema Olate Rodríguez

Eduardo Tranque Montes



<https://www.cib.csic.es/research/microbial-plant-biotechnology/plant-molecular-biology-laboratory>

Biología Molecular de Plantas

Las plantas tienen una extraordinaria capacidad para adaptarse al medioambiente. Conocer los mecanismos moleculares que controlan la relación de las plantas con su entorno es relevante tanto desde un punto de vista básico como aplicado. El trabajo en nuestro laboratorio tiene como objetivo elucidar esos mecanismos, lo que permitirá comprender cómo las plantas se desarrollan y reproducen, y mejorar la productividad y sostenibilidad de los cultivos.

En la naturaleza, las plantas viven en entornos en constante cambio que a menudo son desfavorables para su crecimiento y desarrollo. Las condiciones ambientales adversas, como la sequía, las temperaturas extremas o la salinidad en los suelos, constituyen factores limitantes para la distribución geográfica de las plantas y el rendimiento de los cultivos, y suponen una amenaza para la seguridad alimentaria. A lo largo del siglo, se espera que estas condiciones aumenten debido a cambios drásticos en el clima impulsados por el calentamiento global. Como consecuencia, los cultivos y los ecosistemas, se verán muy afectados.

Para sobrevivir y reproducirse en condiciones de estrés ambiental, las plantas activan respuestas adaptativas muy sofisticadas, la mayoría de las cuales están controladas a través de una extensa reprogramación de la expresión génica. Aunque ya se han identificado y caracterizado muchos genes cuya expresión está regulada por estrés abiótico, los mecanismos moleculares que subyacen a esas respuestas siguen siendo desconocidos en su mayor parte. Elucidar estos mecanismos, además de tener una relevancia biológica importante, es fundamental para poder mejorar la tolerancia al estrés abiótico de los cultivos, para lograr una agricultura sostenible y para garantizar la seguridad alimentaria.

Nuestra línea de investigación tiene como objetivo identificar y caracterizar los mecanismos moleculares mediante los cuales las plantas toleran situaciones de estrés abiótico. Utilizando *Arabidopsis* como sistema modelo y un enfoque experimental multidisciplinar, hemos identificado reguladores moleculares implicados a diferentes niveles (cromatina/epigenética, transcripcional, postranscripcional y actividad proteica) en la adaptación de las plantas a ambientes adversos. En la actualidad, nuestros esfuerzos están dirigidos a comprender su forma de acción y su papel en la respuesta de las plantas al estrés abiótico. La conservación de los reguladores moleculares identificados en *Arabidopsis* en cultivos importantes, como el tomate, también está siendo objeto de estudio.

Publicaciones seleccionadas / Selected Publications

- Esteve-Bruna JD, Carrasco-López C, Blanco-Touriñán N, Iserte J, Calleja-Cabrera J, Perea-Resca C, Urbez C, Carrasco P, Yanovsky MJ, Blázquez MA, Salinas J*, Alabadi D* [2020] Prefoldins contribute to maintaining the levels of the spliceosome LSM2-8 complex through Hsp90 in *Arabidopsis*. *Nucleic Acids Res* 48: 6280-6293. doi: 10.1093/nar/gkaa354.
- Perea-Resca C, Catalá R, Salinas J [2020] Identification of *Arabidopsis* Mutants with Altered Freezing Tolerance. In: Dirk K. Hincha and Ellen Zuther (eds.), *Plant Cold Acclimation: Methods and Protocols*, Methods in Molecular Biology, vol. 2156. Pp: 85-97, *Springer Nature*. doi:10.1007/978-1-0716-0660-5_8.
- Costa-Broseta A, Perea-Resca C, Castillo MC, Ruíz M F, Salinas J, León, J [2019] Nitric Oxide deficiency decreases CBF-dependent and CBF-independent induction of cold acclimation. *J Exp Bot* 70: 3283-3296. doi: 10.1093/jxb/erz115.
- Catalá R, Carrasco-López C, Perea-Resca C, Hernández-Verdeja T, Salinas J [2019] Emerging roles of LSM complexes in posttranscriptional regulation of plant response to abiotic stress. *Front Plant Sci* 10: 167 doi: 10.3389/fpls.2019.00167.
- Huertas R, Catalá R, Jiménez-Gómez JM, Castellano MM, Crevillén P, Piñeiro M, Jarillo JA, Salinas J [2019] *Arabidopsis* SME1 regulates plant development and response to abiotic stress by determining spliceosome activity specificity. *Plant Cell* 31: 537-554. doi: 10.1105/tpc.18.00689.

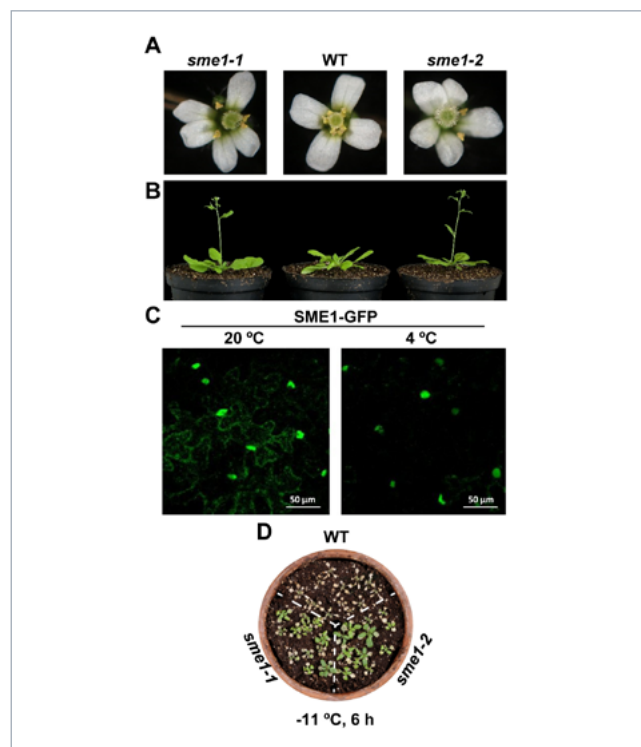


Figure 1

The spliceosome SME1 protein regulates plant development and freezing tolerance. *Arabidopsis* plants lacking SME1 display atypical flowers (A) and early flowering phenotypes (B) compared to the WT. In response to low temperature, SME1 shuttles from cytoplasm to the nucleus (C) to attenuate *Arabidopsis* freezing tolerance (D).

Figure 2

Prefoldins (PFDs) stabilize the spliceosome LSM2-8 complex through Hsp90 to ensure adequate freezing tolerance in *Arabidopsis*. LSM8, the component that defines and characterizes the LSM2-8 complex, is a client of Hsp90 and the interaction is mediated by PFDs (A). Accordingly, PFDs also interact with LSM8 (B), and *pfd* mutants show reduced levels of LSM8 (C) and increased freezing tolerance, as *lsm8* plants (D).

Plant Molecular Biology

Plants have an extraordinary capacity to adapt to their surroundings. Understanding the molecular mechanisms controlling the relationship of plants with their environment is significant from both basic and practical points of view. The work in our laboratory aims to elucidate those mechanisms that, ultimately, will allow to figure out how plants develop and reproduce, and to improve crop productivity and sustainability.

In nature, plants are living in constantly changing environments that are often unfavorable or stressful for growth and development. Adverse environmental conditions, including drought, extreme temperatures, and salinity, constitute major limiting factors for plant geographical distribution and productivity in agriculture, and threaten food security. These conditions are expected to increase along this century due to drastic changes in climate, much of which are driven by global warming. As a consequence, agriculture and the way our crops grow, as well as the way in which our ecosystems evolve will be greatly affected.

To survive and reproduce in the stressful environmental conditions to which they are often exposed, plants have evolved sophisticated adaptive responses, most of them controlled through extensive re-programming of gene expression. Although many stress-regulated genes have already been identified and characterized, the molecular mechanisms underlying those adaptive responses remain largely

unknown. Elucidating these mechanisms, in addition of being a fundamental biological issue, is critical to improve stress tolerance in crops and thus achieve agricultural sustainability and food security for a growing world population.

Our research program is aimed to identify and characterize the molecular mechanisms of plant tolerance to abiotic stresses. Using *Arabidopsis* as a model system and a multidisciplinary experimental approach, including a combination of genetic, biochemical, cell biology, genomic and proteomic strategies, we have identified molecular regulators involved at different levels (chromatin/epigenetic, transcriptional, posttranscriptional, and protein activity) in plant adaptation to adverse environments. Current efforts are mainly dedicated to understand the way of action of these elements and their roles in abiotic stress responses. The conservation of the molecular regulators identified in *Arabidopsis* in important crops such as tomato is also being a subject of study.

Financiación / Funding

- BIO2016-79187-R (AEI/FEDER) (30/12/16-30/12/20)
- PID2019-106987RB-I00 (AEI) (01/06/20-31/05/23)



Pilar S. Testillano

Investigadora Científica
testillano@cib.csic.es



PhD, 1991, Universidad Complutense de Madrid
CNRS, Villejuif, Francia y CSHL, NY, USA
Científico Titular, 1996
Investigador Científico, 2008
Jefe de grupo, 2012, CIB-CSIC

Otros miembros / Other members

Ivett Bárány
Elena Carneros García
Eduardo Berenguer Peinado
Yolanda Pérez Pérez

Natalia Elena Expósito de La Paz
Beatriz Cuevas Medina
Guillermo González Olasolo
Marta Marciel García



<https://www.cib.csic.es/research/microbial-and-plant-biotechnology/pollen-biotechnology-crop-plants>

Biotecnología del Polen de Plantas Cultivadas

La agricultura del siglo XXI necesita acelerar la mejora de los cultivos para obtener variedades con mejor rendimiento y más resilientes al cambio climático. Nuestro grupo investiga los mecanismos reguladores de la reprogramación celular inducida por estrés, proceso biotecnológico clave para la mejora, propagación y selección de plantas de alta calidad y mejor adaptadas a nuevas condiciones ambientales para los sectores agrícola, forestal e industrial.

Los sistemas de regeneración de plantas *in vitro*, basados en la inducción de reprogramación celular, son esenciales en las modernas técnicas de mejora. Estos sistemas permiten propagar clonalmente genotipos élite (por embriogénesis somática), producir doble haploides, con nueva variabilidad genética (por embriogénesis de microsporas, células precursoras del polen), y regenerar plantas completas tras edición génica o transformación. Sin embargo, la regeneración *in vitro* es aún muy poco eficiente en muchas especies. Nuestro objetivo es aumentar el conocimiento sobre las bases celulares y moleculares de la inducción de reprogramación celular por estrés para identificar nuevas dianas y efectores para manipular eficientemente los sistemas de regeneración *in vitro*. Estudiamos en las especies de cultivo modelo colza y cebada, y analizamos la aplicabilidad de resultados a otras especies de interés agronómico o forestal como el alcornoque. Empleamos un abordaje multidisciplinar e integrado que incluye modernas técnicas celulares, moleculares, fisiológicas y genómicas, entre otras. Las principales líneas de investigación son (1) Identificar determinantes moleculares clave de la reprogramación celular de plantas, centrándonos en (a) Autofagia y cisteína-proteasas, elementos clave del balance supervivencia-muerte celular, (b) Regulación hormonal por auxina y citoquinina, entre otras, (c) Control epigenético de la expresión génica durante la reprogramación, (d) Papel de la remodelación de la pared celular, por PME y AGPs; (2) Cribado de pequeñas moléculas para nuevas estrategias biotecnológicas que mejoren la regeneración de plantas, diseño de innovaciones que incorporen compuestos seleccionados en los protocolos de regeneración; (3) Transferencia de los conocimientos e innovaciones al sector productivo, para aplicaciones en especies no modelo de interés económico y medioambiental a través de contratos y colaboraciones con empresas del sector agrícola, forestal y biotecnológico.

Figure 1

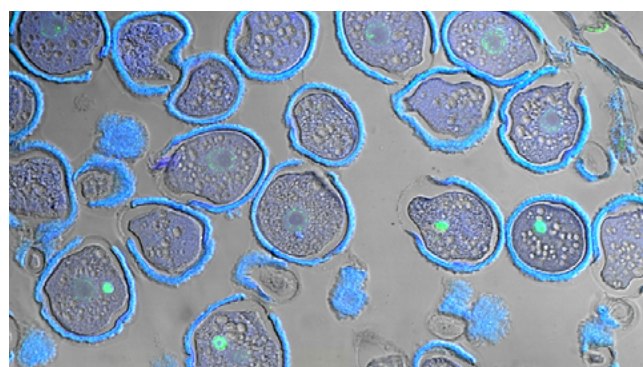
Epigenetic changes during pollen development: Distribution pattern of DNA methylation in pollen grains of rapeseed showing different methylation levels in vegetative and generative nuclei. Merged image of immunofluorescence signal of 5mC (green) and differential interference contrast (DIC) image. Pollen wall (exine) shows unspecific autofluorescence.

Publicaciones seleccionadas / Selected Publications

- Berenguer E, Minina EA, Carneros E, Bárány I, Bozhkov PV, Testillano PS [2020] Suppression of metacaspase and autophagy-dependent cell death improves stress-induced microspore embryogenesis in *Brassica napus*. *Plant Cell Phys* 61: 2097-2110. doi: 10.1093/pcp/pcaa128.
- Ibáñez S, Carneros E, Testillano PS, Pérez-Pérez JM [2020] Advances in Plant Regeneration: Shake, Rattle & Roll. *Plants* 9: 897. doi:10.3390/plants9070897.
- Testillano PS [2020] Stress-induced microspore embryogenesis in crop plants: cell totipotency acquisition and embryo development. *Progress in Botany* 81: 227-241. doi: 10.1007/124_2018_24.
- Costa ML, Solís MT, Testillano PS, Coimbra S [2020] In Situ/Subcellular Localization of Arabinogalactan Protein Expression by Fluorescent In Situ Hybridization (FISH). *Meth Mol Biol* 2149: 403-427. doi: 10.1007/978-1-0716-0621-6_23.
- Pérez-Pérez Y, Carneros E, Berenguer E, Solís MT, Bárány I, Pintos B, Gómez-Garay A, Risueño MC, Testillano PS [2019] Pectin de-methylesterification and AGP increase promote cell wall remodeling and are required during somatic embryogenesis of *Quercus suber*. *Front Plant Sci* 9: 1915. doi: 10.3389/fpls.2018.01915.
- Pérez-Pérez Y, Bárány I, Berenguer E, Carneros E, Risueño MC, Testillano PS [2019] Modulation of autophagy and protease activities by small bioactive compounds to reduce cell death and improve stress-induced microspore embryogenesis initiation in rapeseed and barley. *Plant Signal Behav* 14:2, e1559577. doi: 10.1080/15592324.2018.1559577.
- Testillano PS [2019] Microspore embryogenesis: targeting the determinant factors of stress-induced cell reprogramming for crop improvement. *J Exp Bot* 70: 2965-2978. DOI: 10.1093/jxb/ery464.
- Berenguer E, Solís MT, Pérez-Pérez Y, Testillano PS [2019] Proteases with caspase 3-like activity participate in cell death during stress-induced microspore embryogenesis of *Brassica napus*. *The EuroBiotech J* 3: 152-159. doi: 10.2478/ebtj-2019-0018.
- Pérez-Pérez Y, El-Tantawy AA, Solís MT, Risueño MC, Testillano PS [2019] Stress-induced microspore embryogenesis requires endogenous auxin synthesis and polar transport in barley. *Front Plant Sci* 10: 1200. doi: 10.3389/fpls.2019.01200.

Financiación / Funding

- AGL2017-82447-R (MINECO, 2018-2021)
- COST Action CA15138, TRANSAUTOPHAGY (EU, 2015-2019)
- COST Action CA19125, EPI-CATCH (EU, 2020-2024)
- Contract 20171981 (Alcaliber I+D+i, 2017-2021)



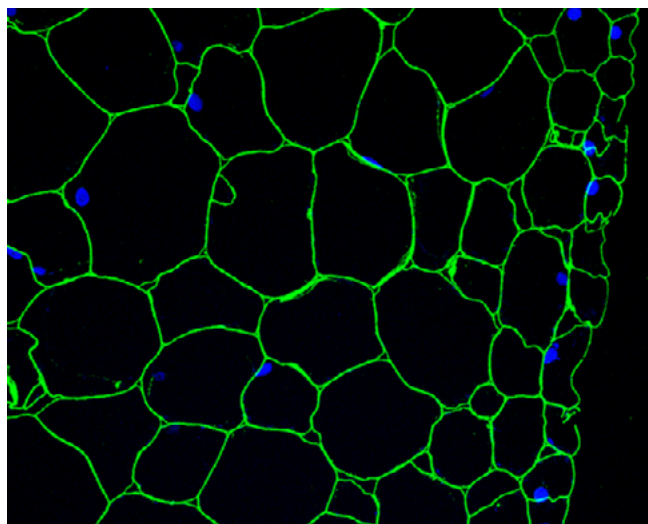


Figure 2

Cell wall remodelling during somatic embryogenesis: Localization of arabinogalactanproteins (AGPs) in cell walls of a somatic embryo of cork oak. Confocal image showing immunofluorescence LM6 signal (green) and DAPI staining of nuclei (blue).

Patentes / Patents

- Testillano PS, Martínez A, Gil C, Berenguer E., Carneros E., Pérez Y. 27 November 2019 "Mammal kinase inhibitors to promote *in vitro* embryogenesis induction of plants". PCT/EP2020/083316

Pollen Biotechnology of Crop Plants

Agriculture of the 21st century needs to accelerate crop breeding to obtain varieties with higher yield and more resilient to climate change. We investigate the regulatory mechanisms of stress-induced plant cell reprogramming and regeneration, key biotechnological process for improvement, propagation and selection of high quality plants, better adapted to changing environmental conditions for agro, forestry and industrial sectors.

Plant *in vitro* regeneration systems, based on the induction of cell reprogramming, are essential in modern breeding techniques. They permit to clonally propagated elite genotypes (through somatic embryogenesis), to produce double-haploids with new genetic variability (through embryogenesis of microspores, precursors of pollen), and to convert gene edited or transformed material into plants. However, *in vitro* plant regeneration is still highly inefficient in many species. Our aim is to increase the knowledge of cellular and molecular basis of induction of cell re-

programming by stress to identify new targets and effectors for efficient manipulation of *in vitro* regeneration systems. We study the model crop species of rapeseed and barley, and analyse the applicability of results to other species of agronomic or forestry interest, like cork oak. We use a multidisciplinary and integrated approach that includes modern cellular, molecular, physiology and genomic techniques, among others. Our main research lines are (1) Identifying key molecular determinants of plant cell reprogramming, focusing in (a) Autophagy and cysteine proteases, key elements of balance between cell death and survival (b) Role of hormones, like auxin, cytokinins and others; (c) Epigenetic control of gene expression involved in cell reprogramming, (d) Involvement of cell wall remodelling, operated by PME and AGPs in embryo development; (2) Screening of small molecules for new biotech strategies to enhance plant regeneration and design of innovative methodologies that implement selected chemicals hits in regeneration protocols; (3) Transferring the achievements and innovations to the productive sector, for applications in non-model plant species of economic and environmental interest through contracts and collaborations with companies of the agro, forest and biotechnology sectors.



M^a Auxiliadora Prieto Jiménez

Profesora de Investigación

auxi@cib.csic.es



PhD, 1996

Universidad Complutense de Madrid. Facultad de Farmacia.

EMBO fellowships,

-Shor-term Predoc fellow, Federal Institute of Biotechnology, Germany, Prof. Kenneth Timmis.

-Postdoc fellow, Institute of Biotechnology, ETH Zürich, Switzerland, Prof. Bernard Witholt. 1996-1998.

Jefa de Grupo, 2012, CIB, CSIC

Coordinadora de la Plataforma interdisciplinar de plásticos sostenibles para una economía circular (plataforma SusPlast (CSIC); <http://www.susplast-csic.org>), 2019

Profesora de Investigación, 2021, CIB, CSIC

Otros miembros / Other members

Ryan Kniewel
 María Virginia Rivero Buceta
 Manuel Santiago Godoy
 Alberto Rodríguez Martín
 Erika González Álvarez
 Olga Cañadas Benito
 Ana María Hernández Arriaga
 María-Tsampaika Manoli
 Natalia Hernández Herreros

Aránzazu Mato Aguirre
 Cristina Herencias Rodríguez
 Sergio Salgado Briegas
 Francisco Blanco Parte
 Marina Rodríguez Carreiro
 Sofía de Francisco de Polanco
 Sonia Méndrida Calleja
 Oliver Drzyzga


<https://cib.csic.es/research/microbial-plant-biotechnology/polymer-biotechnology>

Biotecnología de Polímeros

Nuestro grupo está interesado tanto en la producción y diseño como en la degradación de materiales plásticos de base biológica. Utilizamos biopolímeros microbianos como la nanocelulosa bacteriana (BC) y los poliésteres bacterianos o polihidroxialcanoatos (PHA). Mediante el uso de herramientas de biología sintética e ingeniería metabólica les aportamos un valor añadido mediante procesos sostenibles.

El uso masivo de los materiales plásticos derivados de la industria petroquímica y la falta de un reciclaje adecuado ha generado un problema global de contaminación medioambiental, que requiere la implantación de procesos sostenibles. Para ello, se propone generar materiales alternativos como los bioplásticos mediante la revalorización de residuos, que además sean biodegradables y/o compostables. Utilizamos varios biopolímeros de origen microbiano como la nanocelulosa bacteriana (BC) y los polihidroxialcanoatos (PHAs). Estos biopolímeros son generados por microorganismos naturales como *Pseudomonas putida*, *Cupriavidus necator* y *Rhodospirillum rubrum* (PHAs), *Komagataeibacter medellinensis* (BC) o por microorganismos optimizados para el proceso. Diseñamos sistemas de producción de bioplásticos mediante la revalorización de residuos procedentes de la industria alimentaria, agrícola, y de residuos urbanos (p.ej. ácidos grasos volátiles y corrientes gaseosas como el CO₂ y el gas sintético, syngas). Estudiamos las rutas metabólicas y sus redes reguladoras en las bacterias productoras, y generamos polímeros con nuevas propiedades modificando su composición y/o estructura química mediante técnicas de ingeniería metabólica y biología sintética. Diseñamos biopolímeros "a la carta", mediante la introducción de grupos funcionales químicos, el anclaje de péptidos o enzimas, o la inclusión de cargos vivos, como bacterias depredadoras (*Bdellovibrio bacteriovorus*) para el diseño y desarrollo de "materiales vivos". Además, trabajamos en el diseño de enzimas para la síntesis y biodegradación de estos materiales, así como para la producción de intermediarios monoméricos de éstos (*building blocks*). Por último, aplicamos herramientas de biología sintética para el procesamiento de la biomasa bacteriana con el fin de facilitar la extracción y liberación controlada de bioproductos intracelulares mediante su tratamiento con diferentes agentes líticos.

Patentes / Patents

- Prieto et al. [2019] Recombination *Pseudomonas putida* strains for the production of polyhydroxyalkanoate. EP19382964.5. Priority Data: 05/11/2019. PCT/EP2020/080988.

Publicaciones seleccionadas / Selected Publications

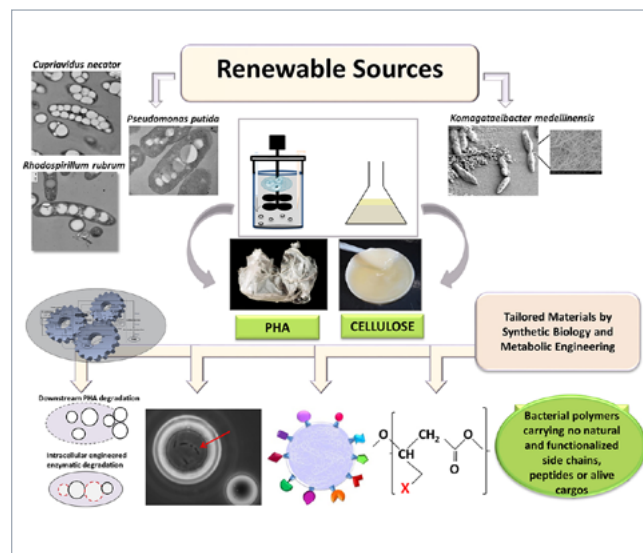
- Rivero-Buceta V, Aguilar MR, Hernández-Arriaga AM, Blanco FG, Rojas A, Tortajada M, Ramírez-Jiménez RA, Vázquez-Lasa B, Prieto MA [2020] Anti-staphylococcal hydrogels based on bacterial cellulose and the antimicrobial biopolyester poly (3-hydroxy-acetylthioalkanoate-co-3-hydroxyalkanoate). Int J Biol Macromol 162:1869-1879. doi:10.1002/biot.202000165
- Prieto MA, Manoli MT, Tarazona N, Mato A, Maestro B, Sanz JM, Nogales J [2020] The Handbook of Polyhydroxyalkanoates: Molecular Basis of Medium-Chain-Length PHA Metabolism of *Pseudomonas putida*. CRC Press. doi:10.1201/9780429296611.
- Tarazona NA, Hernández-Arriaga AM, Kniewel R, Prieto MA [2020] Phasin interactome reveals the interplay of PhaF with the polyhydroxyalkanoate transcriptional regulatory protein PhaD in *Pseudomonas putida*. Environ Microbiol 22:3922-3936. doi:10.1111/1462-2920.15175.
- Herencias C, Salgado-Briegas S, Prieto MA [2020] Emerging Horizons for Industrial Applications of Predatory Bacteria. The Ecology of Predation at the Microscale :173-194. doi:10.1007/978-3-030-45599-6_7.
- Mato A, Blanco FG, Maestro B, Sanz JM, Pérez-Gil J, Prieto MA [2020] Dissecting the Polyhydroxyalkanoate-Binding Domain of the PhaF Phasin: Rational Design of a Minimized Affinity Tag. Applied and Environmental Microbiology 86:12. doi:10.1128/AEM.00570-20
- Herencias C, Prieto MA, Nogales J [2020] Providing new insights on the byphasic lifestyle of the predatory bacterium *Bdellovibrio bacteriovorus* through genome-scale metabolic modeling. PLoS Comp Biol 16(9):e1007646.
- González E, Herencias C, Prieto MA [2020] A polyhydroxyalkanoate-based encapsulating strategy for "bioplasticizing" microorganisms. Microbial Biotech 13: 185-198. doi:10.1111/1751-7915.13492
- Tarazona NA, Machatschek R, Schulz B, Prieto MA, Lendlein A [2019] Molecular insights into the physical adsorption of amphiphilic protein PhaF onto copolyester surfaces. Biomacromolecules 20:3242-3252. doi:10.1021/acs.biomac.9b00069.
- García C, Prieto MA [2019] Bacterial cellulose as a potential bioleather substitute for the footwear industry. Microbial Biotech 12:582-585. doi:10.1111/1751-7915.13306.
- Hernández-Arriaga AM, Del Cerro C, Urbina L, Eceiza A, Corcuera MA, Retegi A, Prieto MA [2019] Genome sequence and characterization of the *bcs* clusters for the production of nanocellulose from the low pH resistant strain *Komagataeibacter medellinensis* ID 13488. Microbial Biotech 12:620-632. doi:10.1111/1751-7915.13376.
- Tarazona NA, Maestro B, Revelles O, Sanz JM, Prieto AM [2019] Role of leucine zipper-like motifs in the oligomerization of *Pseudomonas putida* phasins. Biochimica et Biophysica Acta 1863:362-370. doi:10.1016/j.bbagen.2018.11.002.
- Prieto et al. [2019] Recombination *Pseudomonas putida* strains for the production of polyhydroxyalkanoate. EP19382964.5. Priority Data: 05/11/2019. PCT/EP2020/080988.

Financiación / Funding

- MIX-UP-870294 (EU H2020-NMBP-TR-IND). 2020-2023
- NANOBIOCARGO-CM - P2018/NMT4389 (CAM). 2019-2022
- SINFONIA-814418 (EU- H2020-NMBP-BIO-2018). 2019-2022
- TECMABIO-BIO2017-83448-R (MINECO). 2018-2021
- ENGICoin-760994 (EU- H2020-NMBP-BIO-2017). 2017-2021
- AFTERLIFE-745737 (EU- H2020-BBI-JTI-2016-R01). 2017-2021
- REFUCOAT-745791 (H2020-EU.3.2.6.- (BBI-JTI). 2017-2020
- CELBICON - 679050 (EU- H2020-ISIB-2015-2). 2016-2019
- P45B - 633962 (EU-H2020-LEIT-BIO-2014-1). 2015-2019
- R&D CONTRACT ERCROS, SL SPAIN-202049000. 2020-2021
- R&D CONTRACT ZOITECHLAB, SPAIN-20202113. 2020-2021

Figure 1

Research lines of the polymer biotechnology group. We focus our research on the production of biopolymers like PHA and BC polymers to produce high value-added biomaterials from renewable sources. We apply in the process natural and optimized producing bacteria to design tailored materials. We also engineered bioplastic hydrolytic enzymatic systems and downstream processes to isolate the polymers.



Polymer Biotechnology

Our group is interested in the production, design as well as the degradation of bio-based plastic materials. In our projects we use microbial biopolymers such as bacterial nanocellulose (BC) and bacterial polyesters or polyhydroxyalkanoates (PHA). We apply synthetic biology and metabolic engineering tools to produce high added value biomaterials through sustainable processes.

The massive use of plastic materials derived from the petrochemical industry and the lack of adequate recycling systems has generated a global problem of environmental pollution, which requires the implementation of sustainable processes. To solve this problem, it is proposed to generate alternative materials such as bioplastics through the valorization of waste, which are also biodegradable and / or compostable. We use various biopolymers of microbial origin such as bacterial nanocellulose (BC) and polyhydroxyalkanoates (PHAs). These biopolymers are produced by natural microorganisms such as *Pseudomonas putida*, *Cupriavidus necator* and *Rhodospirillum rubrum* (PHAs), *Komagataeibacter medellinensis* (BC) or by microorganisms optimized for the process. We design bioplastics production systems by revalorizing waste from the food industry, agricultural farms and urban waste (e.g. volatile fatty acids and gaseous streams such as CO₂ and synthetic gas, syngas).

We study the metabolic pathways and their regulatory networks in producing bacteria, and we generate polymers with improved properties by modifying their composition and / or chemical structure using metabolic engineering techniques and synthetic biology. We design tailored biopolymers, by introducing chemical functional groups, anchoring peptides or enzymes, or the inclusion of living cargos, such as predatory bacteria (*Bdellovibrio bacteriovorus*) for the design and develop of "living materials". In addition, we work on the design of enzymes for the synthesis and biodegradation of these materials, as well as for the production of monomeric intermediates of these (building blocks). Finally, we apply synthetic biology tools for the processing of bacterial biomass in order to facilitate the extraction and controlled release of intracellular bioproducts through their treatment with different lytic agents.



César Llave

Investigador Científico
cesarllave@cib.csic.es



PhD, 1999

Universidad Complutense de Madrid

Postdoctoral, 2000-2004

Institute of Biological Chemistry (Washington State University, USA)

Center for Gene Research and Biotechnology (Oregon State University, USA)

Científico Titular, 2004

Jefe de Grupo, 2012

Investigador Científico, 2015, CIB, CSIC

Otros miembros / Other members

Irene Guzmán Benito

Montserrat Llorente de Mingo

Beatriz Alonso-Villaverde López

Mónica González Castrillón

Clara Gassent Jiménez

Juan Bautista González López

Paula Pérez Moreno



<https://cib.csic.es/research/microbial-plant-biotechnology/stress-and-gene-regulation>

Regulación génica y estrés

Las infecciones virales provocan numerosas alteraciones en la célula huésped. Estos cambios son una manifestación de cómo la planta acomoda su metabolismo y activa sus defensas inmunes con el fin de restringir la infección y contrarrestar sus efectos adversos. En nuestro grupo estudiamos los mecanismos de regulación que modulan las respuestas de un huésped frente a la infección viral.

Comprender los mecanismos moleculares que determinan la compatibilidad y la enfermedad entre virus y hospedadores es un foco de especial interés para los biólogos y fitopatólogos. Nuestros datos recientes sugieren un estrecho vínculo entre la inmunidad innata y las infecciones por virus en las plantas. BIR1 es un represor de la inmunidad basal y la muerte celular, cuya función es fundamental para comprender cómo las plantas evitan la activación constitutiva de las defensas en ausencia de patógenos. Hemos observado que los virus activan la transcripción de BIR1, mientras que el silenciamiento génico controla su expresión dentro de niveles funcionales óptimos. Esta regulación es necesaria para prevenir fenotipos autoinmunes que comprometen la integridad y eficacia de la planta. Por lo tanto, la regulación de los componentes inmunes ayuda a mantener un equilibrio entre la multiplicación del virus y la integridad celular sin causar daño al hospedador. Recientemente, estudiamos el efecto combinado de "Nonsense-mediated RNA decay" (NMD) y el silenciamiento del RNA como mecanismos de la regulación postranscripcional de BIR1. También nos centramos en descifrar componentes novedosos de la señalización antiviral dependiente de BIR1 y cómo funcionan. Hemos puesto a punto una aproximación experimental para buscar nuevas proteínas que interactúan con BIR1. La desregulación de BIR1 conduce a

la inducción de varias proteínas RLPs (z) cuya expresión normalmente está regulada negativamente. Sus funciones son desconocidas para la mayoría de ellos. Estamos investigando si estas RLP forman complejos con reguladores inmunes y su contribución a los fenotipos asociados con la pérdida de función de BIR1.

BIR1, dado su papel como represor de la inmunidad basal, es una herramienta prometedora para desarrollar resistencia contra infecciones por patógenos en plantas. Se espera que nuestros resultados contribuyan al desarrollo de una producción agrícola sostenida que utilice cultivares mejorados evitando los tratamientos con productos químicos tóxicos para el medio ambiente.

Publicaciones seleccionadas / Selected Publications

- Pitzalis N, Amari K, Graindorge S, Pflieger D, Donaire L, Wassenegger M, Llave C*, Heinlein M [2020] Turnip mosaic virus in oilseed rape activates networks of sRNA-mediated interactions between viral and host genomes. *Commun Biol* doi: 10.1038/s42003-020-01427-y.
- Donaire L, Llave C* [2019] Computational Workflow for Small RNA Profiling in Virus-Infected Plants. *Methods Mol Biol* 2028:185-214. doi: 10.1007/978-1-4939-9635-3_11.
- Guzmán-Benito I, Donaire L, Amorim-Silva V, Vallarino JG, Esteban A, Wierzbicki AT, Ruiz-Ferrer V, Llave C* [2019] The immune repressor BIR1 contributes to antiviral defense and undergoes transcriptional and post-transcriptional regulation during viral infections. *New Phytologist* 224: 421-438. doi: 10.1111/nph.15931.
- Diezma-Navas L, Pérez-González A, Artaza H, Alonso L, Caro E, Llave C*, Ruiz-Ferrer V [2019] Crosstalk between epigenetic silencing and infection by Tobacco rattle virus in Arabidopsis. *Mol Plant Pathol* 20: 1439-1452. DOI: 10.1111/mpp.12850.
- Llave C [2016] Dynamic cross-talk between host primary metabolism and viruses during infections in plants. *Curr Opin Virol* 19, 50-55. doi: 10.1016/j.coviro.2016.06.013.

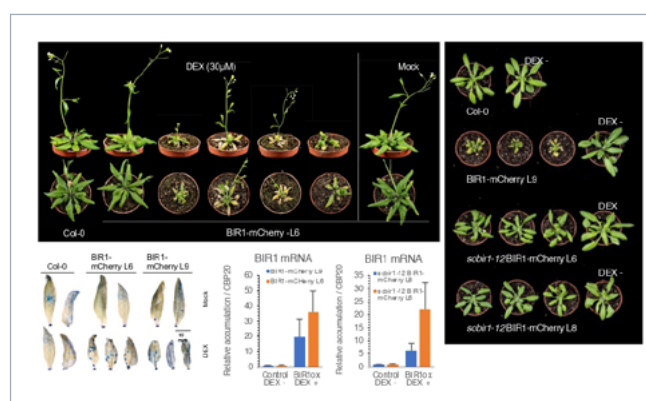


Figure 1

Overexpression of the immune repressor BIR1 causes autoimmunity and cell death. This phenotype is suppressed in the *sobir1-12* mutant background, indicating that defense activation in BIR1 overexpressors depends on the master immune regulator SOBIR1.

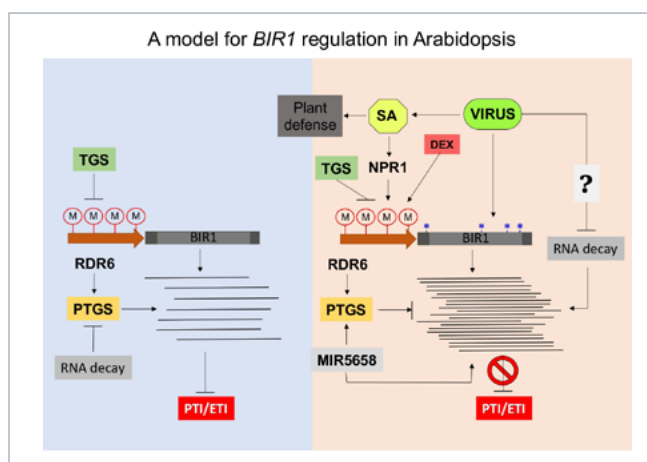


Figure 2

a) Transcriptional (TGS) and post-transcriptional silencing (PTGS) collaborate with RNA decay to regulate BIR1 expression within a functional threshold. Plant viruses promote SA accumulation that activates NRP1-dependent expression of BIR1. Disruption of silencing or BIR1 overexpression leads to increasing levels of BIR1 that affects proper BIR1 functioning and causes autoimmune phenotypes.

Gene regulation and stress

A compatible virus infection causes significant changes in the host physiology. These alterations are a primarily manifestation of how the cell accommodates its metabolism and activates plant immune defenses in order to counteract the adverse effects caused by the virus. In our group, we try to understand the underlying mechanisms regulating virus-induced responses in plants.

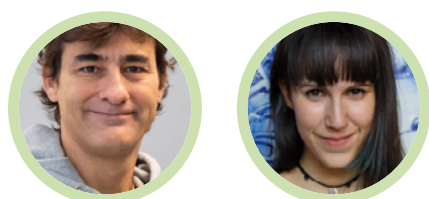
Understanding the molecular mechanisms of virus-host compatibility and disease is a major driving force for biologists and plant pathologists. Recent research in the lab showed an intimate crosslink between innate immunity and virus infections in plants. BIR1 is a negative regulator of basal immunity and cell death, whose function is critical to understand how plants avoid constitutive activation of defenses in the absence of pathogens. We learnt that viruses activate BIR1, whereas RNA silencing controls its expression under optimal functional levels. This regulation is necessary to prevent autoimmune phenotypes that compromise plant integrity and fitness. Regulation of immune components is thus critical to maintain a subtle equilibrium between virus multiplication and host integrity without causing damage to the host. Recently, we study the collaborative work of nonsense-mediated RNA decay (NMD) and RNA silencing as underlying mechanisms of BIR1 post-transcriptional regu-

lation. We also put the focus in deciphering novel components of the BIR1-dependent antiviral signaling and how they function. We study the role of the BIR1 partners BAK1 and SOBIR1, two positive regulators of plant immunity, on autoimmune phenotypes associated to BIR1 defects and on antiviral responses. Recently, we set up an experimental pipeline to search for novel BIR1-interacting proteins. Misregulation of BIR1 leads to the induction of several pathogen receptor-like proteins whose expression is normally down-regulated. Their functions are unknown for most of them. We are investigating whether these RLPs form protein receptor-complexes with master immune regulators and their contribution to loss-of-function BIR1-associated phenotypes.

BIR1, due to its role as a repressor of basal- and effector-triggered immunity, is a promising tool for engineering resistance against pathogen infections in plants. Our results are expected to contribute to the development of sustained crop production that uses improved plant cultivars avoiding treatments with environmentally toxic chemicals.

Financiación / Funding

- RTI2018-096979-B-I00 (MCI)



Federica Bertocchini

Doctor Contratado

federica.bertocchini@csic.es



PhD 2000 - Open University London, UK

Postdoctoral, 1998-2000 - Columbia University, New York, USA

Postdoctoral, 2001-2009 - University College London, London UK

Principal Investigator, 2010 - IBBTEC, Santander, Spain

Principal Investigator, 2019 - CIB Margarita Salas, Madrid, Spain

Otros miembros / Other members

Clemente Fernández Arias

Anahi Sanluis Valverde

Pere Colmer Vidal

Francisco Rodríguez Ventura

Mateo Bello Villarino

Belen Serrano Anton

Claudia Medina Santana


<https://cib.csic.es/research/microbial-plant-biotechnology/plastic-entropy-biodegradation-plastic-biological-systems>

Plastic Entropy: Biodegradación de Plásticos por Sistemas Biológicos

Los insectos han sido utilizados para el desarrollo de herramientas biotecnológicas durante varios años. Recientemente, unas larvas de los órdenes Lepidoptera y Coleoptera han mostrado la capacidad de biodegradar los plásticos derivados de combustibles fósiles. Las larvas del lepidóptero *Galleria mellonella* son las más rápidas. El laboratorio se centra en el estudio de los mecanismos moleculares que subyacen a esta capacidad de biodegradación

El laboratorio es uno de los pioneros en el estudio de los insectos como herramienta de biodegradación de plásticos derivados de combustibles fósiles. Nosotros descubrimos que las larvas del lepidóptero *Galleria mellonella* son capaces de una biodegradación rápida de polietileno (PE), uno de los plásticos más resistentes y más abundantes. Tales larvas son llamadas gusanos de la cera, ya que nacen y crecen en los panales de cera de las colmenas. Este descubrimiento fue especialmente llamativo debido a sus características: la rapidez de la biodegradación, única entre los sistemas biológicos, y las implicaciones evolutivas de esa habilidad, supuestamente derivada de la capacidad de esas larvas de comer cera, una mezcla de moléculas complejas con similitud al PE. La línea de investigación principal del laboratorio se centra en la caracterización de las actividades enzimáticas del gusano de la cera que están potencialmente involucradas en la biodegradación de PE. Este tema forma parte de un escenario más amplio: un análisis más inclusivo del ciclo de vida del insecto, sus características morfológicas, su actividad metabólica y la caracterización de su microbioma. Como líneas de investigación complementaria, el laboratorio está llevando en paralelo estudios con otros insectos (i.e. *Samia cynthia*, *Zophobas mori*).

Publicaciones seleccionadas / Selected Publications

- Arias CF, Herrero MA, Bertocchini F, Acosta J, Arias C Fr [2021] Modeling the dependence of immunodominance on T Cell dynamics in prime-boost vaccines. *Math* 9, 28:1-13 // [dx.doi.org/10.3390/math9010028](https://doi.org/10.3390/math9010028).
- Arias CF, Bertocchini F, Herrero MA, Lopez JM, Oleaga GE [2020] A proposed screening algorithm for bone remodeling. *Eur J Appl Math* 1-14 doi: 10.1017/S0956792520000418.
- Depew M, Bertocchini F [2019] Avenues for Investigating the Neural Crest and Its Derivatives in Non-model (Unconventional) Vertebrates: A Craniofacial Skeleton Perspective. *Meth in Mol Biol* 1976:207-221 doi: 10.1007/978-1-4939-9412-0_16.
- Arias CF, Herrero MA, Stern CD, Bertocchini F [2017] A molecular mechanism of symmetry breaking in the early chick embryo. *Sci Rep* 7(1):15883-8 doi: 10.1038/s41598-017-15883-8.
- Bombelli P, Howe CJ, Bertocchini F [2017] Polyethylene bio-degradation by caterpillars of the wax moth *Galleria mellonella*. *Curr Biol* 27(8): R292-R293 doi: 10.1016/j.cub.2017.02.060.

Financiación / Funding

- Roehling Foundation, Mannheim, Germany, 06/2019-05/2022. CSIC-intramural, Spain, 09/2019-08/2022

Premios / Awards

- Premio Olof Palme 2018, Barcelona, Spain.

Figure 1Wax worm (larvae of insect Lepidoptera *Galleria mellonella*)

Plastic Entropy: Plastic Biodegradation by Biological Systems

Insects have been used as tools to develop biotechnology for several years. Lately several larvae of the Lepidoptera and Coleoptera orders showed the unexpected ability to biodegrade fossil-fuel derives plastics. The larvae of Lepidoptera Galleria mellonella are the fastest. To get insights into this capacity, the laboratory is currently investigating Galleria' metabolic activity in search of the molecular machinery behind plastic biodegradation

The laboratory stands as a pioneer in the field of fossil fuel-derived plastic biodegradation by insects. We discovered that the larvae of Lepidoptera Galleria mellonella are capable of fast biodegradation of polyethylene (PE), one of the most resilient and also produced plastic materials in the world. The larvae are called wax worm, as they grow and thrive within the beehive honeycombs. The discovery stood out because of its own features: the unique speed of biodegradation, faster than any other biological means known so far, and the evolutionary implication within the capacity of the insect, supposedly derived by the ability of these larvae to eat wax, a mix of complex molecules with resemblance to PE. The main focus in the lab is the characterization of enzymatic activities within the wax worm potentially involved in PE biodegradation. This stands within a wider scenario: a basic-science broader analysis of the insect life cycle, morphology, metabolic activity and last but not least microbiome characterization. To complement this line of research, the lab is carrying on parallel studies using other insects (i.e. Samia Cynthia, Zophabas mori).



Figure 2

Larva of insect Lepidoptera Samia Cynthia



Servicios científicos

Scientific facilities

- 130 **Animalario /**
Animal Facility
- 131 **Biblioteca y Documentación /**
Library and Documentation
- 132 **Bioinformática y Bioestadística /**
Bioinformatics and Biostatistics
- 133 **Citometría de Flujo /**
Flow Cytometry
- 134 **Cromatografía de Gases /**
Gas Chromatography
- 135 **Cultivo de Células Animales /**
Cell Culture
- 136 **Diagnóstico Genético Molecular
de Complemento /**
*Complement Genetics and Molecular
Analysis Laboratory*
- 137 **Interacciones Moleculares /**
Molecular Interactions
- 138 **Invernadero /**
Glasshouse
- 139 **Microscopía Electrónica /**
Electron Microscopy
- 140 **Microscopía Láser Confocal y
Multidimensional *in vivo* /**
*Confocal Laser and in vivo
Multidimensional Microscopy*
- 141 **Proteómica y Genómica /**
Proteomics and Genomics
- 142 **Química de Proteínas /**
Protein Chemistry
- 143 **Esterilización, Cocina de Medios y
Limpieza de Material /**
*Sterilization, Culture Media
Preparation and Labware Washing*
- 144 **Protección Radiológica (SPR) /**
Radiation Safety (RS)
- 145 **Resonancia Magnética Nuclear /**
Nuclear Magnetic Resonance
- 146 **IBISBA-Biotecnología industrial /**
IBISBA-Industrial Biotechnology
- 147 **Espectroscopía /**
Spectroscopy

Responsable Científico / Head Scientist

Jesús del Mazo Martínez

Responsables Técnicos / Head Technicians

Tomás Fontela (hasta 2020)

María Herrera (desde 2020)

Veterinaria Designada / Official Veterinarian

Angélica Horrillo Ledesma

Otros miembros / Other members

Esther Sánchez Jiménez

Daniel del Olmo Fernández

Andrés Rodríguez Moreno

Francisco Casado Robledillo

María Herrera Hernández

Arantxa Manso Torres

Marta Cereceda Díaz

María Tijero Martín

Carolina Navas Jiménez

Melani Margullón Cardoso

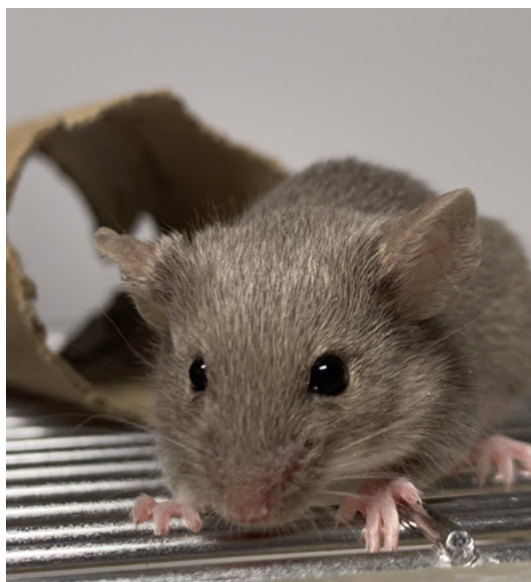
Montse Manzanas Cortés


<https://www.cib.csic.es/es/servicios/servicios-cientificos/animalario>
<https://www.csic.es/es/investigacion/catalogo-de-servicios-cientifico-tecnico/unidades-de-servicio/animalario-5>

Animalario

La utilización de modelos animales en experimentación es un elemento clave para el desarrollo de las investigaciones que se llevan a cabo en el Centro de Investigaciones Biológicas Margarita Salas. La unidad de animalario tiene como objetivo la producción y mantenimiento de líneas de ratón que son utilizadas como modelos experimentales de enfermedades humanas, siendo fundamentales para la investigación de los mecanismos fisiopatológicos de diversas patologías y contribuyendo así a la búsqueda de nuevas dianas terapéuticas.

El servicio de animalario realiza actividades de apoyo científico-técnico a grupos pertenecientes al CIB Margarita Salas, así como a usuarios externos, para la realización de procedimientos experimentales y para el diseño de ensayos basados en el uso de animales de experimentación. En todo momento se asegura el cumplimiento de la legislación vigente en materia de protección de animales de experimentación, la implementación del principio de las 3Rs (reducción, refinamiento y reemplazo) y el respeto hacia la dignidad animal.



Animal Facility

The use of animal models in experimentation is a key element for the development of the investigations carried out at the Margarita Salas Center for Biological Research. The objective of the animal facility is the production and maintenance of mice strains that are used as experimental models of human diseases, being fundamental for the investigation of the pathophysiological mechanisms of diverse pathologies and thus contributing to the search for new therapeutic targets.

The animal facility service carries out scientific-technical support activities to groups belonging to the CIB Margarita Salas, as well as to external users, for the performance of experimental procedures and for the design of assays based on the use of experimental animals. Always, compliance with current legislation on the protection of experimental animals, the implementation of the principles of the 3Rs (reduction, refinement and replacement) and the respect for animal dignity are ensured.

The respect for animals as well as animal welfare are our priority at the animal facility.

Responsable Científico / Head scientist

Pedro García González

Responsable Técnico / Head technicianOlvido Partearroyo Lacaba
Elena Tomé Sanz**Otros miembros / Other members**Milagros Rodríguez Bueno
Miguel Soto Estébanez<http://www.cib.csic.es/es/servicios/servicios-cientificos/biblioteca>

Biblioteca y Documentación

La Biblioteca del Centro de Investigaciones Biológicas Margarita Salas está considerada como una referencia en Biología y Biomedicina en España por la calidad y extensión de su colección multidisciplinar (12.000 libros y 1.400 revistas). Está integrada en la Red de Bibliotecas del CSIC y su actividad prioritaria es el apoyo a la investigación en el CIB mediante la prestación de servicios a nuestra comunidad científica.

Servicios:

- Préstamo personal e interbibliotecario.
- Gestión de la colección impresa y electrónica en la Biblioteca Virtual del CSIC.
- Gestión y depósito de la producción científica del CIB Margarita Salas en el Repositorio Institucional Digital.CSIC mediante el Servicio de Archivo Delegado (SAD).

- Servicio de Bibliometría como apoyo a la Dirección del CIB Margarita Salas y a los investigadores del centro, mediante la herramienta Gesbib.
- Difusión e información en redes sociales: Twitter y Facebook.
- Reprografía y encuadernación.
- Preservación y restauración de fondos.
- Sala de lectura (20 puestos de lectura, wi-fi).

Otras actividades:

- Legado Dr. Marañón: consulta, reproducción y préstamo para investigación y exposiciones.
- Visitas externas en la Semana de la Ciencia, Ciencia en el barrio (CSIC) y privadas.
- Día del Libro, Día de la Biblioteca (en 2020 mediante videos conmemorativos).
- Taller formativo impartido en el Máster en Biología Molecular y Celular Integrativa (MCIB, CSIC-UIMP).

Library and documentation

The CIB Margarita Salas Library is considered as the reference library in Spain in Biology and Biomedicine for its multidisciplinary collection (12,000 books and 1,400 journals). It is part of the CSIC Libraries Network and its activity is focused on the support to research at the CIB by providing service to our scientific community.

Services:

- Personal and interlibrary loan.
- Collection management, both printed and e-collection, contributing to the CSIC Virtual Library.
- Management and deposit of the CIB Margarita Salas' scientific production in the CSIC Digital Institutional Repository through the Delegated Archive Service (SAD).
- Bibliometrics service to support the CIB management and researchers with GesBib as a support tool.



Exhibition of the Marañón Legacy

- Information dissemination on social networks (Twitter and Facebook).
- Reprography.
- Preservation and restoration of documents.
- Reading room (20 reading points, wi-fi).

Other activities:

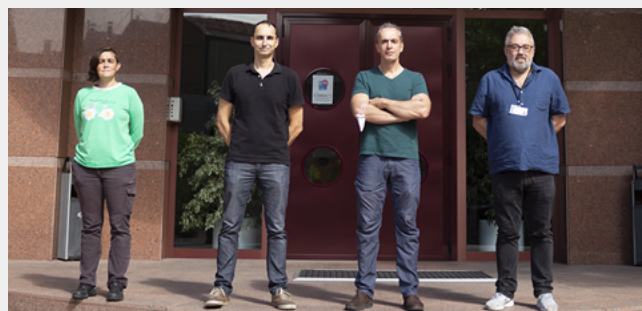
- Legacy of Dr. Marañón: consultation, reproduction and loan for research and exhibitions.
- External visits during Science Week, Science in the neighbourhood (CSIC program) and private visits.
- Book Day, Library Day (in 2020 through commemorative videos).
- Training workshop given at the Master's Degree in Molecular and Cellular Integrative Biology (CSIC-UIMP).

Responsable Científico / Head scientist

Fernando Díaz Pereira

Responsable Técnico / Head technician

Mario García de Lacoba

Otros miembros / Other membersRuth Matesanz Rodríguez
Guillermo Padilla Alonso<https://cib.csic.es/facilities/scientific-facilities/bioinformatics-and-biostatistics>

Bioinformática y Bioestadística

El Servicio de Bioinformática y Bioestadística da apoyo científico-técnico a los grupos de investigación con necesidades de análisis en las siguientes áreas:

A. Análisis de datos de secuenciación de nueva generación (NGS o *high-throughput sequencing technologies*) en cualquiera de sus modalidades experimentales:

- Análisis de la expresión génica, RNAs no codificantes y pequeños RNAs a partir de secuencias NGS (RNA-Seq).
- Identificación de sitios de unión de proteínas asociadas a DNA por inmunoprecipitación de cromatina (ChIP-Seq).
- Identificación de SNPs e indels en el genoma completo o en regiones de interés (DNA-Seq).
- Ensamblaje de pequeños genomas a partir de secuencias de nueva generación y provenientes de muestras mixtas (metagenómica).

Bioinformatics and Biostatistics

The Bioinformatics and Biostatistics Service is organized into four main Areas, giving scientific and technical support to research groups:

A. NGS data analysis (or *high-throughput sequencing technologies*), in any of its applications:

- Analysis of gene expression data, non-coding RNAs and small RNAs generated using NGS (RNA-Seq).
- Genome-wide identification of protein binding sites by chromatin immunoprecipitation (ChIP-Seq).
- Identification of SNPs and indels genome-wide or in regions of interest (DNA-Seq).
- Small genomes assembly from NGS data and complex microbial samples (Metagenomics).

B. Sequence Analysis and Structure prediction service

- Analysis of biological sequences.
- Microarray data analysis and functional enrichment.
- Protein structure and functional predictions: MD and docking analysis.
- Reconstructing and analysing phylogenetic relationships from biological sequences.

C. Biostatistics

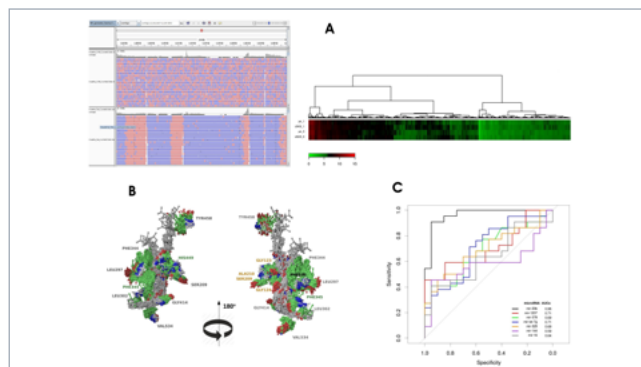
- We recommend the experimental design that fits the purpose of the experiment, by setting the basic concepts of the experiment (experi-

B. Análisis de secuencias y predicción de estructura

- Análisis de datos de microarray y enriquecimiento en estudios de genómica funcional.
- Modelado de estructuras de proteínas y sus interacciones: estudios de MD y *docking*.
- Extracción de información funcional y evolutiva (inferencia filogenética) de secuencias de proteínas y genes.

C. Bioestadística

- Planteamiento del diseño experimental óptimo. Definición de los conceptos básicos del experimento (unidad experimental, muestras, réplicas, fuentes de variación, etc.).
- Ayuda en la interpretación de resultados basándose en los análisis estadísticos empleados: apoyo teórico en la discriminación de "información útil" proporcionada por los programas informáticos. El software estadístico preferente es en R.

D. Soporte a los usuarios en el acceso a los recursos de computación científica: clúster citron (CIB Margarita Salas), clúster Trueno (CSIC), GRID-CSIC.

Some results from three of the facility's main expertise areas. Panel A: (Left) Mapped reads of unstranded (top) and strand-specific (bottom) RNA-seq libraries for a prokaryote transcriptome displayed by IGV. (Right) Gene expression profiles (heatmap) from RNA-Seq data of four different *Leishmania* mutants. Panel B: Overlapped frames of a MD simulation for a model of a ligand (in gray)-enzyme (in green) complex. Panel C: ROC curves for a predictive model from a logistic regression analysis.

mental unit, samples, replication, sources of variation, etc.).

- According to the statistical analysis used, we help to interpret the results: theoretical support discriminating "useful information" from software outputs. R is the preferred statistical software.

D. Supporting users to access the scientific computational resources: Accessing the Citron (CIB Margarita Salas) and Trueno (CSIC) cluster facilities and GRID-CSIC.

Responsable Científico / Head scientist

Pedro Lastres Varo

Otros miembros / Other members

Patricia Yagüe Fernández


<https://www.cib.csic.es/facilities/scientific-facilities/flow-cytometry>


Citometría de Flujo

El Servicio de Citometría de Flujo está concebido como instrumento de apoyo a los grupos de investigación que necesitan utilizar esta técnica. Este objetivo se realiza mediante tres tipos de prestaciones:

- 1-Diseño experimental de los ensayos de análisis y separación celular
- 2-Formación de usuarios en el manejo de los equipos de análisis
- 3-Análisis de resultados

El servicio está equipado actualmente con los siguientes equipos:

1-Analizador FC500-MPL (Beckman-Coulter): excitación azul y rojo; emisión fluorescente en el rango 525-675 nm, (cinco detectores)

2-Analizador CYTOFLEX-S (Beckman-Coulter): excitación violeta, azul, amarillo-verde y rojo; emisión fluorescente en el rango 450-800 nm (trece detectores). Instalado en enero de 2019

3-Separador (cell sorter) FACSria Fusion (Becton-Dickinson): excitación violeta, azul, amarillo-verde y rojo; emisión fluorescente en el rango 450-800 nm (dieciséis detectores). Instalado en diciembre de 2020

Además de estos equipos, el Servicio está dotado de las herramientas informáticas de uso más común en instalaciones similares: FlowJo, Kaluza, Diva, Cytexpert y Flowlogic.

Este servicio es utilizado de forma rutinaria por veinte grupos de trabajo (tanto del CIB Margarita Salas como externos). Algunas de las aplicaciones en análisis y/o separación que se llevan a cabo son:

- Inmunofenotipaje
- Caracterización de transfectantes
- Estudios de ciclo y proliferación celular.
- Ensayos de viabilidad y muerte celular (apoptosis y necrosis).
- Ensayos funcionales: Producción de ROS, estudios del potencial mitocondrial, flujos de Ca^{2+} , etc.
- Caracterización de asociaciones moleculares mediante ensayos de FRET.

Flow Cytometry

The Flow Cytometry Facility is focused on giving support to the research groups employing this technique in their work. In order to achieve this objective, we work at three different levels:

- 1-Experimental design of analytic assays and cell sorting experiments
- 2-User training for management of analytical cytometer
- 3-Data analyses

The service is currently equipped with the following equipment:

1-FC500-MPL Analyzer (Beckman-Coulter): blue and red excitation; fluorescent emission in the range 525-675 nm, (five detectors)

2-CYTOFLEX-S Analyzer (Beckman-Coulter): excitation violet, blue, yellow-green and red; fluorescent emission in the 450-800 nm range (thirteen detectors). Installed in January 2019

3-Separator (cell sorter) FACSria Fusion (Becton-Dickinson): excitation violet, blue, yellow-green and red; fluorescent emission in the 450-800 nm range (sixteen detectors). Installed in December 2020

In addition to this equipment, the facility has the most common computer tools used in similar facilities: FlowJo, Kaluza, Diva, Cytexpert and Flowlogic.

This facility is used routinely by twenty research groups (both at the CIB Margarita Salas and other external institutions). Some of the applications in analysis and/or separation that are carried out are:

- Immunophenotyping
- Characterization of transfectants
- Cell cycle and proliferation studies.
- Cellular death and viability assays (apoptosis and necrosis).
- Functional experiments: ROS production, mitochondrial potential studies, Ca^{2+} fluxes, etc.
- Characterization of molecular associations using FRET assays.

Responsable Científico / Head Scientist

Alicia Prieto Orzanco

Responsable Técnico / Head Technician

Leonora Rodríguez Sánchez

Otros miembros / Other members

Mercedes Sánchez Carmona


<http://www.cib.csic.es/es/servicios/servicios-cientificos/cromatografia-de-gases>
<https://www.csic.es/es/investigacion/catalogo-de-servicios-cientifico-tecnico/unidades-de-servicio/cromatografia-de-gases-0>


Cromatografía de gases

El Servicio de Cromatografía atiende a usuarios internos y externos interesados en la separación, identificación y cuantificación de compuestos orgánicos en mezclas complejas. Se trata de ofrecer al investigador un apoyo integral para estos análisis, lo que incluye el asesoramiento sobre la manipulación y preparación de muestras, puesta a punto de nuevos métodos y soporte para la interpretación de los resultados.

Equipos:

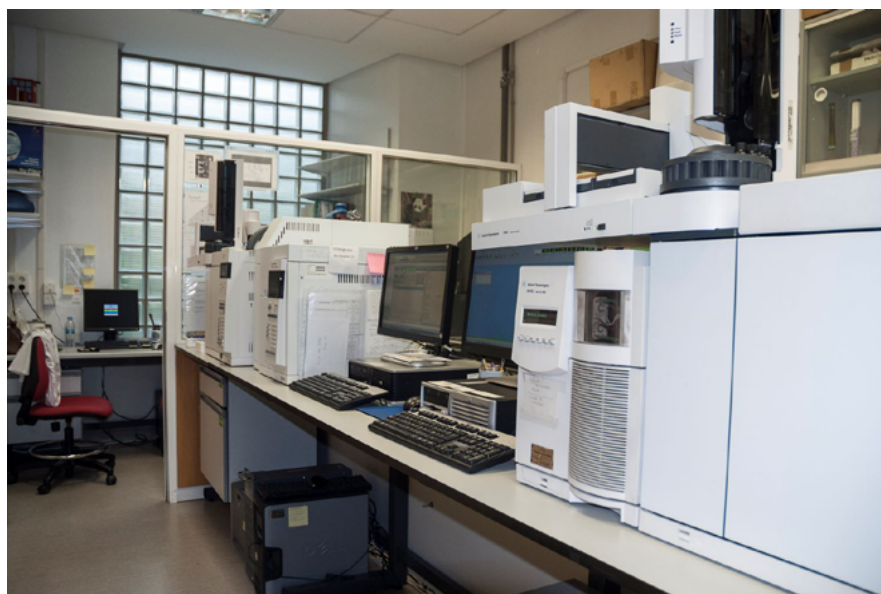
- Cromatógrafo de gases 7890A (Agilent) con inyector split/splitless y automuestreador para 150 viales, automuestreador de espacio de cabeza para 12 viales 7697A (Agilent) y detectores FID y TCD.
- Cromatógrafo de gases 7890A con detector de masas MSD 5975C (Agilent), inyector split/splitless, ionización por impacto electrónico y automuestreador para 150 viales.
- Sample Prep WorkBench 7696A (Agilent).

Gas chromatography

The Gas Chromatography facility fulfils the needs of CIB Margarita Salas and external users for the separation, identification and quantification of volatile analytes. We try to provide total support to researchers to carry on these analyses, from sample handling to interpretation of the results, even setting up new protocols on users demand.

Our facility is equipped with:

- *Gas chromatograph 7890A (Agilent) equipped with a Flame Ionization Detector, Thermal Conductivity Detector, split/splitless injector with autosampler (150 vials) and Headspace Sampler (12 vials) 7697A (Agilent).*
- *Gas chromatography-mass spectrometry system (GC-MS) 7890A-5975C (Agilent) split/splitless injector, electron impact ionization and autosampler (150 vials).*
- *Sample Prep WorkBench 7696A (Agilent).*



Responsable Científico / Head Scientist

Dra. Teresa Suárez González

Responsable Técnico / Head Technician

M. Carmen Doñoro Vázquez

Otros miembros / Other members

Víctor Barba Cedillo

Laura Benito de Benito

Zaira Corrales del Villar

Sandra Serrano del Hoyo

<http://www.cib.csic.es/facilities/scientific-facilities/animal-cell-culture>

Cultivo de Células Animales

El Servicio de Cultivo de Células Animales del CIB Margarita Salas presta apoyo científico-técnico tanto a grupos del CIB como a grupos externos.

Las dependencias generales del Servicio se encuentran en la planta sótano, sala S-29. En ella, los usuarios tienen a su disposición los equipos básicos necesarios para el cultivo de células animales: cabinas de flujo laminar, incubadores de CO₂, centrífugas, microscopios, baños, etc.

Para el cultivo de microorganismos existen dos laboratorios específicos en la tercera planta.

Las tres instalaciones son laboratorios de nivel dos de contención biológica (NCB2).

El personal del Servicio se encarga de supervisar las instalaciones de cultivos, seleccionar la reserva de suero fetal bovino para el almacén general del Centro y bajo petición, puede, por ejemplo, detectar/eliminar contaminaciones por micoplasmas, mantener en cultivo distintas líneas celulares y crecer hibridomas para obtener sobrenadantes. Además, se ofrece acceso a los analizadores XF HS Mini y XFe24 (Agilent-Seahorse) para la caracterización bioenergética de líneas celulares donde se pueden realizar experimentos en condiciones estándar y/o conforme a las especificaciones definidas por los usuarios.

Para consultar disponibilidad del Servicio contactar con: ccelulas@cib.csic.es/ extensión 4396

Animal Cell Culture

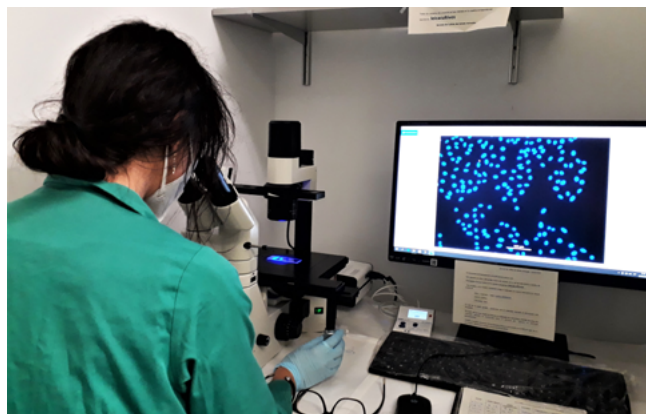
The CIB Cell Culture Facility gives scientific and technical support to both CIB Margarita Salas and external groups.

The Cell Culture Facility is in the basement floor, room S-29, where all users have at their disposal the basic equipment needed for cell culture: laminar flow cabinets, CO₂ incubators, centrifuges, microscopes, baths, etc.

There are also two microorganism culture facilities located in the third floor. All of them are laboratories with level two of biological containment.

The staff of the CIB Cell Culture Facility is in charge of the supervision of the whole area, the selection of the fetal bovine serum batch for general use and, under request, they provide detection/elimination of mycoplasma contamination; keep different cell lines in culture and can grow hybridomas to obtain the supernatants. In addition, the Facility offers access to the analysers XF HS Mini and XFe24 (Agilent-Seahorse) for the bioenergetic characterization of cell lines and perform experiments under standard conditions and/or according to the users' specifications.

To check availability in the Service: ccelulas@cib.csic.es/ extension 4396



Observation of a Hoechst 33258 staining with the fluorescence microscope Leica DMIL LED to check the absence of contamination by mycoplasma

Responsable Científico / Head Scientist

Santiago Rodríguez de Córdoba

Responsable Técnico / Head Technician

Asunción Díaz Carrasco

Otros miembros / Other members

María Ángeles Martos García


<https://www.cib.csic.es/facilities/scientific-facilities/complement-genetics-and-molecular-analysis-laboratory>

Diagnóstico Genético Molecular de Complemento

El Laboratorio de Diagnóstico Genético Molecular de Complemento (D-COM) es un laboratorio internacional de referencia en fisiopatología del complemento y un valor estratégico dentro del Sistema Nacional de Salud.

D-COM realiza estudios genéticos y moleculares completos del sistema de complemento solicitados por médicos de instituciones públicas o privadas, dentro y fuera de España. Estos estudios incluyen la secuenciación de los genes de complemento mediante una plataforma de secuenciación masiva (NGS) y secuenciación Sanger, el estudio de las variaciones en el número de copias (CNV), mediante MLPA, la determinación de los niveles de proteínas del complemento en plasma y la identificación de autoanticuerpos contra algunas proteínas del complemento.

El propósito de estos estudios es la identificación de factores genéticos o adquiridos que causan enfermedades raras, como el Síndrome Hemolítico Urémico Atípico, la Glomerulopatía C3 y la Hemoglobinuria Paroxística Nocturna, o trastornos comunes, como la nefropatía por IgA o la Degeneración Macular Asociada a la Edad. Estos estudios son necesarios para implementar una medicina personalizada en estos pacientes.

Complement Genetics and Molecular Analysis Laboratory

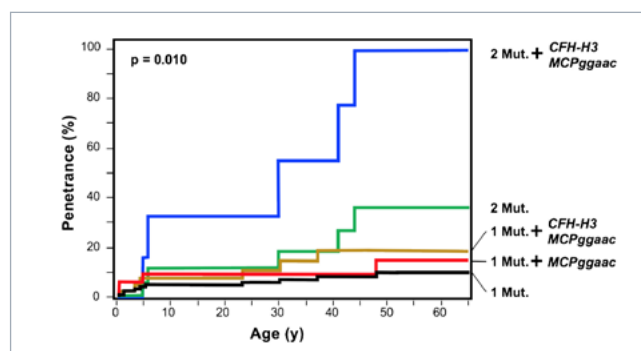
The Complement Genetics and Molecular Analysis Laboratory (D-COM) is an international reference laboratory in the physiopathology of complement and a strategic value within the Spanish National Health System.

D-COM performs complete genetic and molecular studies of the complement system requested by physicians from public or private institutions, inside and outside of Spain. These studies include the screening of all the genes of the complement by massive parallel DNA sequencing (NGS) and Sanger DNA sequencing, the study of variations in the number of copies (CNVs), by means of MLPA, the determination of levels of complement proteins in plasma and the identification of autoantibodies against some complement proteins.

The purpose of these studies is the identification of genetic or acquired factors that cause rare diseases, such as the Atypical Hemolytic Uremic Syndrome, C3-Glomerulopathy and Paroxysmal Nocturnal

Los datos generados en los estudios realizados son interpretados por el personal del Servicio, emitiendo un informe dirigido a los médicos responsables de los pacientes donde se describen los hallazgos obtenidos y se realiza una valoración del caso ayudando a los médicos a anticipar las consecuencias que tienen en la evolución de la enfermedad y la respuesta de los pacientes a los posibles tratamientos con inhibidores del complemento. El ámbito de la actividad del servicio se encuentra en el entorno de especialidades médicas tales como nefrología, oftalmología y hematología.

Actualmente, se realizan también análisis genéticos de rutina en numerosos parientes asintomáticos portadores de mutaciones patogénicas del complemento, lo que genera mucha preocupación entre las familias y los médicos debido a la falta de valores confiables de la prevalencia de SHUa para estos individuos.



The figure represents the genetic risks of developing aHUS (penetrance) throughout life for individuals carrying different pathogenic loads: 1 or 2 mutations in complement genes, with and without added risk polymorphisms (MCPggaac or CFH-H3) added.

[The familial risk of developing atypical Hemolytic Uremic Syndrome. Arjona E., Huerta A., Goicoechea de Jorge E., and Rodríguez de Córdoba S. Blood. doi.org/10.1182/blood.202006931]

Hemoglobinuria, or common disorders, such as IgA Nephropathy or Age-Related Macular Degeneration. These studies are necessary to implement a personalized medicine in these patients.

The data generated in the performed studies are interpreted by the staff of the Service, issuing a report addressed to the physicians responsible for the patients. This report describes the findings obtained and discuss them helping the physicians to anticipate the consequences they have on the evolution of the disease and the response of the patients to possible treatments with complement inhibitors. The scope of the service activity is in the environment of medical specialties such as nephrology, ophthalmology and hematology.

Currently, routine genetic testing is also performed in numerous asymptomatic relatives with pathogenic complement mutations, which raises great concern among families and clinicians due to the lack of reliable values for the prevalence of aHUS for these individuals.

Responsable Científico / Head Scientist

Dr. Carlos Alfonso Botello

Responsable Técnico / Head Technician

Dr. Juan Román Luque Ortega

Otros miembros / Other members

Dr. Óscar M. Nuero García

Pedro José Jiménez Carpio


<https://www.cib.csic.es/es/servicios/servicios-cientificos/interacciones-moleculares>
<https://www.csic.es/es/investigacion/catalogo-de-servicios-cientifico-tecnico/unidades-de-servicio/interacciones>


Interacciones Moleculares

Nuestro laboratorio está especializado en la caracterización biofísica cuantitativa de interacciones macromoleculares reversibles en disolución. Contamos con dos ultracentrífugas analíticas XLA y XLI (Beckman-Coulter Inc.), equipos de dispersión de luz dinámica, DynaPro MS/X (Protein Solutions), y estática multiángulo, DAWN-EOS (Wyatt Technology), un interferómetro de biocapa BLItz (Pall), un lector de placas de intensidad/anisotropía de fluorescencia Spark® Multimode (Tecan) y un microscopio confocal de fluorescencia resuelta en el tiempo MicroTime 200 (PicoQuant).

La ultracentrifugación analítica permite la detección y cuantificación de macromoléculas y el análisis (estequiometría, reversibilidad y afinidad) de interacciones del tipo proteína-proteína, ADN-proteína y receptor-ligando. Los métodos de dispersión de luz y fluorescencia resuelta en el tiempo aportan información complementaria de tamaño, forma, masa, evolución con el tiempo y en el equilibrio. La interferometría de biocapa y la anisotropía de fluorescencia proporcionan información sobre afinidades de unión y cinética de asociación y disociación a concentraciones nanomolares.

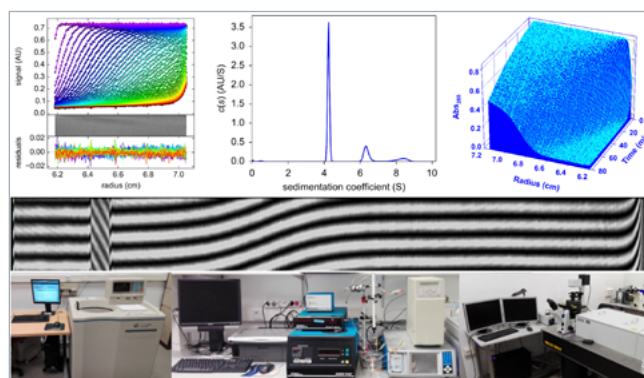
El laboratorio cuenta desde 2009 con la certificación ISO9001.

Molecular Interactions

Our group is specialized in the quantitative biophysical characterization of reversible macromolecular interactions in solution. With this aim, our facility operates two XLA and XLI analytical ultracentrifuges (Beckman-Coulter Inc.), dynamic (DynaPro MS/X, Protein Solutions) and static multiangle (DAWN-EOS, Wyatt Technology) light scattering devices, a BLItz biolayer interferometer (Pall), a Spark® Multimode microplate reader (Tecan) and a MicroTime 200 (PicoQuant) time-resolved confocal fluorescence microscope.

Analytical ultracentrifugation is a powerful method for the detection and quantification of macromolecular species, and the quantitative analysis (stoichiometry, reversibility and affinity) of interactions such as protein-protein, DNA-protein and receptor-ligand. Light scattering and fluorescence correlation spectroscopy methods provide complementary information (size, shape and mass) for the characterization of reversible interactions evolving with time and at equilibrium. Biolayer interferometry and fluorescence anisotropy provides direct binding affinities and rates of association and dissociation of macromolecules, at nanomolar concentration.

Since 2009, the facility has been certified according to ISO9001 standards.



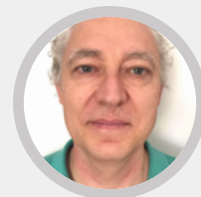
Study of protein association state by sedimentation velocity and Facility instrumentation. Upper part: raw data and fitting, species distribution $c(s)$ and spatio-temporal data representation; Central part: Raleigh interference fringe pattern; Lower part: XLI analytical ultracentrifuge, dynamic and static multiangle light scattering SEC-MALS-QELS, and time-resolved confocal fluorescence microscope.

Responsable Científico / Head Scientist

Dr. Tomás Canto Ceballos

Responsable Técnico / Head Technician

Luis Guaita Beneit


<http://www.cib.csic.es/es/servicios/servicios-cientificos/invernadero>


External view of the glasshouse facility

Invernadero

El invernadero del CIB Margarita Salas consta de ocho cubículos para el mantenimiento de plantas, además de un área común en su entrada de trabajo y de control. Dos cubículos están autorizados para trabajar con material transgénico y nivel de confinamiento Tipo 1 (Notificación A/ES/05/I-11 Ministerio de Medio Ambiente de fecha 06-03-2006). Todos los cubículos están dotados de iluminación de apoyo. Las condiciones de temperatura de cada cubículo se pueden programar de manera independiente, y dentro de cada cubículo, la iluminación de apoyo de cada bancada puede así mismo programarse de manera independiente.

Información adicional sobre el Servicio, así como sobre tarifas aplicables está disponible en la web.

Glasshouse

The glasshouse at CIB Margarita Salas consists of eight independent cubicles for the maintenance of plants, in addition to a common working and control area at its entrance. Two of the cubicles are authorized for working with transgenic material at biosafety containment level 1 (resolution A/ES/05/I-11 from the former Spanish Ministry of the Environment, dated 06-03-2006). All cubicles are fitted with support lighting. Temperature settings can be programmed independently in each cubicle, and inside the cubicle, support lighting can be independently programmed for each bench.

Further information on the Service, as well as on applicable charges for its use are available at the web.

Responsable Científico / Head Scientist

Ernesto Arias Palomo

Responsable Técnico / Head Technician

José Fernando Escolar Antúnez

Otros miembros / Other members

Begoña Pou Alonso

Rafael Núñez Ramírez

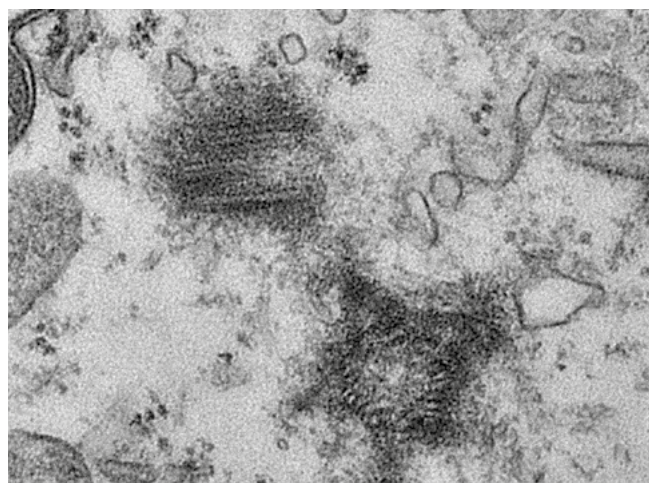

<http://www.cib.csic.es/facilities/scientific-facilities/electron-microscopy>


Microscopía Electrónica

El Servicio de Microscopía Electrónica (SME) proporciona apoyo científico-técnico para realizar el análisis estructural de muestras biológicas. El SME está equipado con un microscopio electrónico de transmisión (TEM) JEOL JEM-1230 de 120 kV, una cámara digital CMOS TemCam-F416 TVIPS, un equipo de vitrificación FEI Vitrobot™, dos crió-portamuestras GATAN (modelos 626 y 910 multi espécimen), un equipo Glow Discharge Quorum GloQube de doble cámara, así como el equipamiento necesario para llevar a cabo el procesamiento y análisis de muestras por técnicas convencionales y de crió-microscopía.

El SME procesa todo tipo de muestras biológicas, tanto celulares como tisulares, para su preparación por ultramicrotomía y su estudio ultraestructural. También permite el análisis de complejos macromoleculares y nanopartículas por tinción negativa y crió-microscopía electrónica.

Además, el SME forma parte del Servicio de Crió-microscopía Electrónica (CryoEM), una plataforma iniciada por el Centro Nacional de Biotecnología (CNB-CSIC) junto con el Centro de Investigaciones Biológicas Margarita Salas. Este servicio está especializado en la preparación de muestras y toma de datos de alta resolución por crió-microscopía electrónica. Entre otro equipamiento, el servicio cuenta con un TEM TALOS Arctica 200 kV, equipado con un *autoloader* y un detector directo de electrones Falcon III, especialmente diseñado para la toma automatizada de gran cantidad de datos de alta resolución.



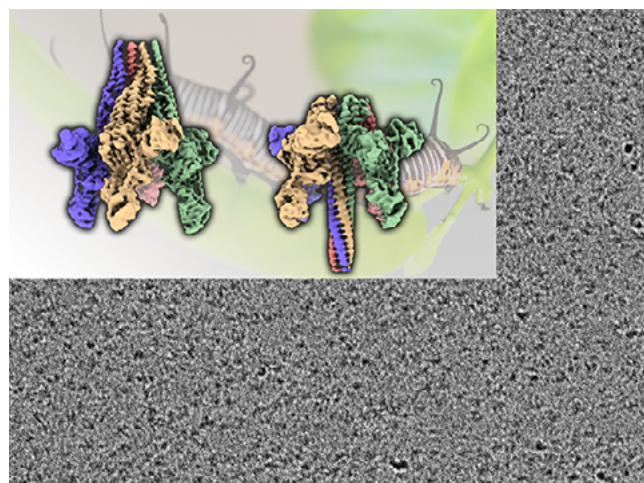
Diplosome: a pair of centrioles arranged perpendicularly (sample processed by the EMF).

Electron Microscopy

The Electron Microscopy Facility (EMF) provides scientific and technical support to analyze the ultra-structure of biological samples. The EMF is equipped with a 120 kV JEM-1230 JEOL transmission electron microscope, a CMOS TemCam-F416 TVIPS digital camera, a Vitrobo-TM FEI cryo plunge, two GATAN cryo holders (626 and multi specimen 910), a Glow Discharge Quorum GloQube, as well as all the equipment required for the analysis of the samples by conventional and cryo-electron microscopy techniques.

The EMF has experience in processing a broad variety of biological material, such as multiple types of cells and tissues, using ultramicrotomy sectioning and ultrastructural analysis. Moreover, the EMF can analyze nanoparticles and macromolecular complexes by negative stain and cryo-electron microscopy.

In addition, the EMF belongs to the Cryo-electron Microscopy (CryoEM) Service, a joint effort between the Centro Nacional de Biotecnología (CNB-CSIC) and the CIB Margarita Salas, which is particularly focused on sample preparation and image collection for CryoEM. The facility hosts, among other equipment, a 200 kV FEI Talos Arctica equipped with an autoloader and a Falcon III direct electron detector, which is ideally suited for the collection of large amounts of high-resolution data.



*Cryo-EM image of the *B. thuringiensis* insecticidal protein Vip3Aa (sample provided by Ernesto Arias).*

Responsable Científico / Head Scientist

Pilar Sánchez Testillano
(desde marzo 2020)

Prof. Miguel Angel Peñalva Soto
(hasta marzo 2020)

Responsable Técnico / Head Technician

M^a Teresa Seisdedos Domínguez

Otros miembros / Other members

M^a Gema Elvira Serrano, PhD

M^a Donina Hernández Fuentes



<https://www.cib.csic.es/es/servicios/servicios-cientificos/microscopia-laser-confocal-y-multidimensional-vivo>



<https://www.csic.es/es/investigacion/catalogo-de-servicios-cientifico-tecnico/unidades-de-servicio/microscopia-laser>

Microscopía Confocal y Multidimensional *in vivo*

Equipamiento del Servicio:

- Microscopio Confocal Láser Espectral (CLSM) LEICA TCS SP8 STED 3X.
- Microscopio Confocal Laser Espectral (CLSM) LEICA TCS SP5
- Microscopio de Campo Ancho DMI8 Leica con cámara Orca-Flash 4.0 LT Digital CMOS, equipada con un divisor de haz (W-View Gemini) y con un tándem de filtros para GFP y mCherry.
- Sistema multidimensional de microscopía avanzada de fluorescencia de alta velocidad para observación *in vivo* Leica AF6000 LX.
- Sistema de microfluídica CELLASIC ONIX2
- Estereomicroscopio de fluorescencia Leica MZ16 FA con cámara en color Leica DFC490
- Estación de trabajo de análisis y procesamiento de imagen con distintos programas, incluido Metamorph offline y Huygens para deconvolución y análisis de colocalización.

Confocal and *in vivo* Multidimensional Microscopy

Equipment available in the facility:

- Confocal Laser Scanning Microscope (CLSM) LEICA TCS SP8 STED 3X
- Confocal Laser Scanning Microscope (CLSM) LEICA TCS SP5
- Widefield Microscope DMI8 Leica with Orca-Flash 4.0 LT Digital CMOS camera, this one fitted with an image splitting optics (W-VIEW GEMINI), which provides one pair of dual wavelength (GFP/mCherry)
- Widefield Multidimensional Microscopy System Leica AF6000 LX for live cell imaging (epifluorescence and transmitted light).
- CellASIC™ ONIX Microfluidic Platform
- Leica CCD camera DFC350 FX on a LM Zeiss Axioplan.
- Stereo Microscope Leica MZ16 FA with color camera Leica DFC490
- The facility also hosts an independent image workstation equipped with different software, including Metamorph offline and Huygens for image analysis and data output.

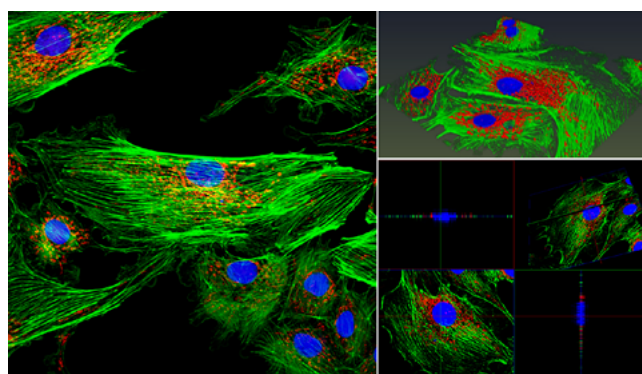
The facility has contributed to the training of technicians in the maintenance and handling of equipments and in the use of image analysis software packages. The facility also contributes to the organisation of courses for PhD students and specialists, and lectures aimed at promoting techniques of analytical biology. We collaborate with the Training Department of CSIC in the course "Confocal Microscopy and Multidimensional *in vivo*: Fundamentals and applications", which is held on a yearly basis.

- Sistema de almacenamiento de datos centralizado, accesible desde la Intranet del Centro.

El Servicio ha colaborado en la formación de personal técnico especializado en mantenimiento, manejo de los equipos y programas de análisis de imagen, habiendo participado en diversos cursos de doctorado y de especialización, y muy especialmente en la organización de actividades para acercamiento a las múltiples posibilidades de estas técnicas de biología analítica. Igualmente se ha colaborado con el Gabinete de formación del CSIC con la impartición del curso "Microscopía Confocal y Multidimensional *in vivo*: Fundamentos y aplicaciones", realizado anualmente.

El laboratorio pertenece a la Red Española de Microscopía Óptica Avanzada (REMOA) y a la Red de Laboratorios e infraestructuras de la Comunidad de Madrid: <https://mcyt.educa.madrid.org/laboratorios/busquedas/comun/FichLab.asp?Clabo=332>

En 2013 el laboratorio fue certificado conforme a la norma ISO 9001 por AENOR: "La asistencia técnica en la adquisición de imágenes de microscopía confocal mediante los equipos Leica TCS SP5 y TCS SP8 STED 3X"



Bovine pulmonary artery endothelial cells (BPAE) stained with a combination of fluorescent dyes. Mitochondria were labeled with red-fluorescent MitoTracker® Red CMXRos, F-actin was stained using green-fluorescent Alexa Fluor® 488 phalloidin, and blue-fluorescent DAPI was used to label the nuclei. Image corresponds to a maximum projection of Z-Stack acquired with a 63X oil immersion objective in a Leica SP5 confocal microscope. The panel shows a 3D view and orthogonal views of a detail.

in vivo: Fundamentals and applications", which is held on a yearly basis. The facility belongs to the Spanish Network for Advanced Optical Microscopy (REMOA) and the laboratory network of the Community of Madrid: <https://mcyt.educa.madrid.org/laboratorios/busquedas/comun/FichLab.asp?Clabo=332>

In 2013 this Facility has been granted with the ISO 9001 by AENOR: "Technical assistance in the acquisition of confocal microscopy images using microscopes equipment Leica TCS SP5 and TCS SP8 STED 3X".

Responsable Científico / Head Scientist

José Ignacio Casal Álvarez
(hasta enero de 2021)

María Jesús Martínez Hernández
(desde enero de 2021)

Responsable Técnico / Head Technician

Francisco García Tabares
(hasta septiembre de 2020)

Vivian de los Ríos Benítez
(desde septiembre de 2020)

Otros miembros / Other members

Francisco García Tabares
Tamar San Hipólito Marín

W <https://www.cib.csic.es/es/servicios/servicios-cientificos/proteomica-y-genomica>

<https://www.csic.es/es/investigacion/catalogo-de-servicios-cientifico-tecnico/unidades-de-servicio/proteomica-y-genomica>



Proteómica y Genómica

El Servicio de Proteómica y Genómica ofrece las siguientes prestaciones: En el área de Genómica: i) determinación de calidad de muestras de RNA y/o DNA (sistema Experion [BIO-RAD]); ii) PCR cuantitativa (iQ5, BIO-RAD; LightCycler96, Roche). En Proteómica: i) geles bidimensionales; ii) determinación de la masa molecular de péptidos y proteínas; iii) identificación de proteínas por huella peptídica, ambas por espectrometría de masas MALDI-TOF-TOF (Autoflex III, Bruker); iv) identificación de proteínas en proteomas complejos; identificación de modificaciones post-traduccionales y proteómica cuantitativa diferencial (SILAC, iTRAQ, "label-free") mediante cromatografía líquida acoplada al espectrómetro de masas LTQ Velos Orbitrap (Thermo); v) experimentos de proteómica cuantitativa dirigida de proteínas y péptidos (SIM y PRM) en el espectrómetro Q-Exactive (Thermo).

La unidad es miembro de la plataforma Proteored (Instituto de Salud Carlos III). Desde 2012 el laboratorio está certificado conforme a la norma ISO9001 con el código ER-0286/2009 Certificación AENOR en ISO9001.

Proteomics and Genomics

The Proteomics and Genomics Facility at the CIB Margarita Salas offers the following services: In Genomics: i) determination of RNA and DNA sample quality (Experion system, Bio-Rad); ii) Quantitative PCR (iQ5, Bio-Rad; LightCycler 96, Roche). In Proteomics: i) two-dimensional gels, ii) molecular mass determination in peptides and proteins; iii) protein identification by peptide mass fingerprinting, both using MALDI-TOF-TOF (Autoflex III, Bruker) mass spectrometry; iv) protein identification in complex proteomes, post-translational modification analysis and differential quantitative proteomics (SILAC, iTRAQ, label-free) by liquid chromatography coupled to an LTQ Velos-Orbitrap (Thermo) mass spectrometer; v) protein identification in complex proteomes as well as targeted quantitative proteomics experiments of proteins and peptides (SIM and PRM) in a Q-Exactive spectrometer (Thermo).

The facility belongs to the proteomic platform "Proteored" from the Carlos III Health Institute. Since 2012 the laboratory is certified according to ISO9001 with ER-0286/2009 AENOR ISO9001 Certification code.



Responsable Científico / Head Scientist

Carlos Fernández Tornero

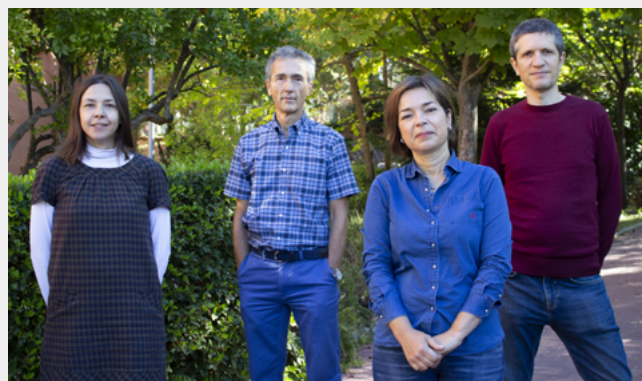
Responsable Técnico / Head Technician

José Javier Varela Espinosa

Otros miembros / Other members

Emilia Aporta Sosa

Cristina Quevedo Sierra

<http://www.cib.csic.es/es/servicios/servicios-cientificos/quimica-de-proteinas><https://www.csic.es/es/investigacion/catalogo-de-servicios-cientifico-tecnico/unidades-de-servicio/quimica-de-proteinas>

Química de proteínas

El servicio de Química de Proteínas tiene como función principal prestar apoyo científico-técnico en el estudio de las proteínas a todos los laboratorios de investigación que lo soliciten, tanto de carácter público como privado. En el Servicio se pueden realizar la separación, cuantificación, identificación y caracterización de péptidos y proteínas mediante la utilización combinada de técnicas cromatográficas, análisis de aminoácidos, secuenciación amino terminal, LC-MS y calorimetría de titulación isotérmica. Además, el Servicio ofrece la posibilidad de sintetizar péptidos en diversas escalas y con diversas modificaciones. Para ello cuenta con el siguiente equipamiento:

- Secuenciador de proteínas (Applied Biosystems, Procise 494). Permite establecer la secuencia amino terminal de péptidos y proteínas mediante degradación secuencial de Edman.
- Sintetizador de péptidos (AAPtec, Focus XC). Trabaja con química Fmoc y puede realizar hasta 6 síntesis simultáneamente en un rango de escalas variable entre 0.05-5 mmoles.
- Analizador de aminoácidos (Biochrom 30). Con este equipo se puede determinar cualitativa y cuantitativamente la composición de aminoácidos de péptidos y proteínas.

- Sistemas de cromatografía líquida de alta presión: ÄKTA basic (Amersham Pharmacia Biotech) y Agilent serie 1200 preparativo. Estos equipos pueden trabajar a flujos de hasta 10 ml/min y 200 ml/min respectivamente, y a presiones de hasta 25 MPa.
- Calorímetro de titulación isotérmica MicroCal PEAQ-ITC (Malvern Panalytical). Permite determinar cuantitativamente las constantes de unión, la relación estequiométrica, la entalpía y la entropía asociadas a un proceso de interacción entre dos moléculas.
- LC-MS. HPLC (Surveyor Plus) acoplado a un espectrómetro de masas de trampa de iones (Thermo Scientific).

El Servicio también oferta una prestación de expresión y purificación de proteínas de interés general como son las proteasas TEV y 3C.

Durante el periodo 2019-2020 el Servicio ha colaborado con el Gabinete de formación del CSIC en la impartición del curso "Iniciación a las técnicas de purificación y caracterización de proteínas".

El Servicio está integrado en la RED de laboratorios de la Comunidad de Madrid. Desde marzo de 2011 el laboratorio posee la certificación conforme a la norma ISO9001 con el código ER-0286/2009.

Protein chemistry

The Facility of Protein Chemistry offers scientific and technical support in the protein investigation to any research laboratory from public research organisms or private companies. In the facility, separation, quantification, identification and characterization of proteins by chromatography techniques can be performed, as well as amino acid analysis, amino terminal sequencing, LC-MS and isothermal titration calorimetry. Additionally, the facility provides peptide synthesis and purification. The Service has the following equipment:

- Protein sequencer (Applied Biosystems, Procise 494). The Procise 494 Protein Sequencer performs automated Edman sequencing chemistry
- Peptide synthesizer (AAPtec, Focus XC). The Focus XC can synthesize up to six peptides simultaneously at scales from 0.05-5 mmol, using Fmoc chemistry.
- Amino acid analyzer (Biochrom 30). It determines quantitatively the amino acid composition of peptide and protein hydrolysates.
- Liquid chromatography. ÄKTA basic (Amersham Pharmacia Biotech) and Agilent 1200 preparative purification platform.

- MicroCal PEAQ-ITC isothermal titration calorimeter (Malvern Panalytical). This technique enables quantitative determination of binding constants, reaction stoichiometry, enthalpy and entropy when two molecules interact.
- LC-MS. Surveyor plus HPLC system coupled to an LXQ linear ion trap mass spectrometer (Thermo Scientific).

In addition, the facility offers a Protein Expression and Purification service for frequently used proteins such as proteases TEV and 3C.

In the years 2019-2020 we collaborated with the training department of the CSIC in the course "Introduction to protein purification and characterization methods".

The service is a part of the laboratory network of the Community of Madrid. Since 2011 this Facility is certified according to ISO9001 with ER-0286/2009 AENOR Certification code.

Responsable Científico / Head Scientist

Dr. Eduardo Díaz Fernández

Responsable Técnico / Head TechnicianM^a Rosa Díaz López**Otros miembros / Other members**

César Carroza Utrero

Mónica Cipitria Rodríguez

(desde octubre de 2020)

Beatriz Fraile Fernández (hasta julio de 2020)

Lillian Gallego Menacho

Raquel López Mansó

(desde octubre de 2020)

Antonio Moreno Calle (hasta septiembre de 2020)



W <https://cib.csic.es/facilities/internal-services/sterilization-culture-media-preparation-and-labware-washing>

Esterilización, Cocina de Medios y Limpieza de Material

El Servicio de Esterilización del CIB Margarita Salas es el encargado de esterilizar, mediante calor seco (160°C / 230°C) o húmedo (120°C/110°C), el material de trabajo o de desecho (residuos biológicos o de otro tipo), de los distintos grupos de investigación. Para ello dispone de dos hornos (Memmert), dos autoclaves 490L y dos autoclaves 165L (Matachana).

El servicio de Cocina de Medios está asociado al servicio de esterilización y cuenta con todo el equipamiento necesario para la preparación y almacenamiento de medios de cultivo, tampones y soluciones estériles, incluyendo soluciones libres de RNasas para el trabajo con RNA.

El personal de Limpieza de Material, se encarga de la recogida, limpieza y reposición del material a los diferentes grupos de investigación. Asimismo, realiza la recogida de los residuos biológicos de los laboratorios y de los diferentes cuartos de cultivo, y su traslado al Servicio de Esterilización.

Sterilization, Culture Media Preparation and Labware Washing

The Sterilization Service of the CIB is devoted to sterilize, through dry (160°C/230°C) or wet (120°C/110°C) heat, the working material and wastes (biological residues, etc.) of the different research groups. The Sterilization Service has two ovens (Memmert), two autoclaves 490L and two autoclaves 165L (Matachana).

The Culture Media Preparation Service is associated to the Sterilization Service and it has all the necessary equipment for preparation and storage of culture media, buffers and sterile solutions, including RNase-Free solutions for working with RNA.

The personnel of the Labware Washing Service are responsible for collecting, cleaning and delivering the laboratory material to the different research groups. They also perform the collection of biological waste from laboratories, cell culture rooms, and its transfer to the Sterilization Service.

Responsable Científico / Head ScientistDra. Luisa M^a Botella Cubells**Responsable Técnico / Head Technician**

Dra. Marta Cebrián Echarri

Otros miembros / Other members

Zaira Corrales del Villar


<https://www.cib.csic.es/es/servicios/servicios-internos/proteccion-radiologica>
<https://www.csic.es/es/investigacion/catalogo-de-servicios-cientifico-tecnico/unidades-de-servicio/servicio-de-proteccion>


Protección radiológica (SPR)

Su función principal es asegurar la manipulación y uso de las radiaciones ionizantes en condiciones de seguridad. Para ello el SPR controla la formación del personal usuario, las medidas de protección radiológica en zonas autorizadas, los compuestos radiactivos no encapsulados en el CIB Margarita Salas (entrada, utilización y gestión de residuos), los aparatos generadores de radiaciones ionizantes y su uso, y el cumplimiento de las normas exigidas por el Consejo de Seguridad Nuclear (CSN). Igualmente, asesora al personal del CIB Margarita Salas en todo lo concerniente a las radiaciones ionizantes.

La instalación radiactiva consta de una cámara caliente para el trabajo con fuentes no encapsuladas con zonas para emisores β y γ , cultivos celulares, electroforesis, incubadores para hibridaciones con sondas radiactivas, contadores de centelleo, etc...; laboratorios autorizados para la manipulación de cantidades limitadas de compuestos marcados radiactivamente y dos aparatos productores de radiaciones ionizantes: equipo de RX y difractor de Rayos X. El CIB Margarita Salas posee autorización para trabajar con los siguientes radioisótopos: ^{14}C , ^3H , ^{33}P , ^{45}Ca , ^{35}S , ^{32}P , ^{125}I , ^{51}Cr , ^{86}Rb y sales de uranio.

El Manual de Protección Radiológica del CIB Margarita Salas (MPR) recoge todas las normas de utilización del material/aparatos productores de radiaciones ionizantes en el Centro. La gestión del SPR es evaluada anualmente por el CSN.

Radiation safety (RS)

The principal function of the Radiation Safety Facility is to assure the manipulation and use of the ionizing radiations in safety conditions. In this way, the facility controls the training of new users in radiological protection protocols, radiation protection measures in authorized areas, the non-encapsulated radioisotopes in the CIB Margarita Salas (entry, manipulation and waste management), the use of X-ray equipment and the implementation of the regulations of the Spanish Nuclear Council (CSN).

The radioactive facility consists of a central hot room for working with non-encapsulated isotopes and with specific areas to manipulation of β and γ emitters, cellular cultures, electrophoresis, hybridization incubators, scintillation counters, etc., authorized areas in ordinary laboratories to use limited activities of radioactive isotopes, and X-Ray and diffractometer X-Ray equipments. The CIB Margarita Salas is authorized to perform techniques with ^{14}C , ^3H , ^{33}P , ^{45}Ca , ^{35}S , ^{32}P , ^{125}I , ^{51}Cr , ^{86}Rb and ^{235}U -labeled radiochemicals.

There is a comprehensive Radiological Protection Guide for users of the CIB Margarita Salas. Once a year, the CSN supervises the Radiation Safety Facility management.

Central hot room: specific areas to manipulation of β and γ emitters.



Responsable Científico / Head Scientist

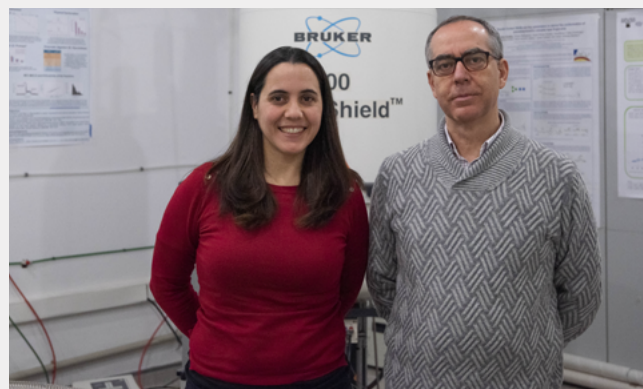
Francisco Javier Cañada Vicinay

Responsable Técnico / Head Technician

Eva Calviño Vanegas

W <http://cib.csic.es/es/servicios/servicios-cientificos/resonancia-magnetica-nuclear>

<https://www.csic.es/es/investigacion/catalogo-de-servicios-cientifico-tecnico/unidades-de-servicio/resonancia-magnetica>



Resonancia Magnética Nuclear

El Servicio de Resonancia Magnética Nuclear proporciona a sus usuarios la posibilidad de realizar experimentos mediante esta técnica espectroscópica no destructiva, así como el apoyo en la interpretación de los resultados. Aplicable a sustancias con núcleos de spin nuclear distinto de cero (^1H , ^{13}C , ^{15}N , ^{19}F , etc.), puede utilizarse en la investigación en química, biología, biomedicina y ciencia de materiales, así como para control de calidad de productos de investigación y/o comerciales. Comprende un versátil conjunto de técnicas dirigidas a la elucidación estructural, determinación conformacional de ligandos, caracterización estructural de biomoléculas (proteínas, ácidos nucleicos, carbohidratos, etc.), estudio de procesos de reconocimiento molecular entre las mismas, y análisis de equilibrios químicos y cinéticas de reacción, entre otros.

Nuclear Magnetic Resonance

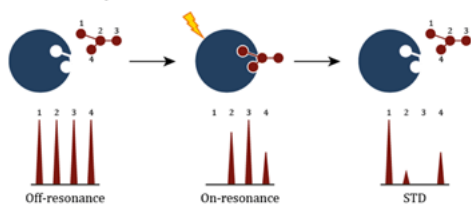
The Nuclear Magnetic Resonance Service provides its users with the possibility of conducting experiments using this non-destructive spectroscopic technique, as well as supporting them with the interpretation of the results. Applicable to substances with nuclei of nuclear spin other than zero (^1H , ^{13}C , ^{15}N , ^{19}F , etc.), it can be used for research in chemistry, biology, biomedicine and material science, as well as for quality control of research and/or commercial products. It includes a versatile set of techniques aimed at structural elucidation, conformational determination of ligands, structural characterization of biomolecules (proteins, nucleic acids, carbohydrates, etc.), study of molecular recognition processes among them, and analysis of chemical equilibria and kinetics of reaction, among others.



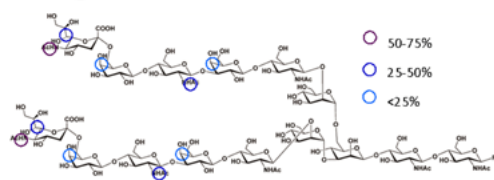
Technical Equipment available at the NMR Facility. From left to right:

AV 500 MHz,
AV III 600MHz, with Sample Case for 24 samples
AV 600MHz with cryoprobe.

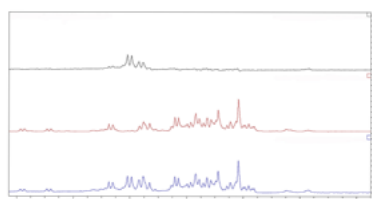
1



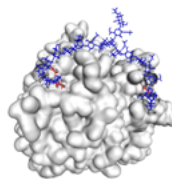
3



2



4



Example of NMR experiment to study biomolecular interactions:

- (1) The Saturation Transfer Difference (STD). The receptor, selectively irradiated by a radiofrequency pulse, transfers magnetization to any ligand bound to it.
- (2) Simulated off-, on-resonance and STD spectra.
- (3) The binding epitope of the ligand can be obtained from the different STD intensities observed for each nuclei of the ligand.
- (4) Data from the STD experiment are useful for building a 3D model of the studied complex.

Responsable Científico / Head Scientist

José Luis García López

Responsable Técnico / Head Technician

Jorge Barriuso Maicas

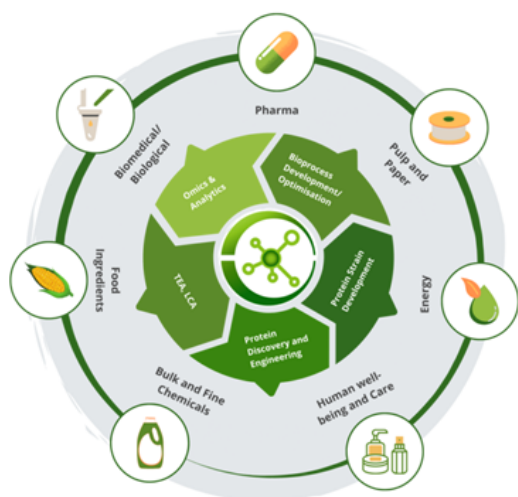
W

<https://www.cib.csic.es/es/servicios/servicios-cientificos/ibisba-biotecnologia-industrial>
<https://www.csic.es/es/investigacion/catalogo-de-servicios-cientifico-tecnico/unidades-de-servicio/ibisba-biotecnologia>


IBISBA-Biotecnología industrial

El servicio IBISBA-Biotecnología industrial tiene como objetivo proporcionar herramientas de diseño y fabricación avanzadas para acelerar el desarrollo de la biotecnología industrial para la producción sostenible de productos de interés. En particular ofrece el diseño *in vivo* de microorganismos de interés industrial mediante ingeniería genética y metabólica, así como el diseño de proteínas a la carta. El servicio IBISBA-Biotecnología industrial ofrece las siguientes prestaciones:

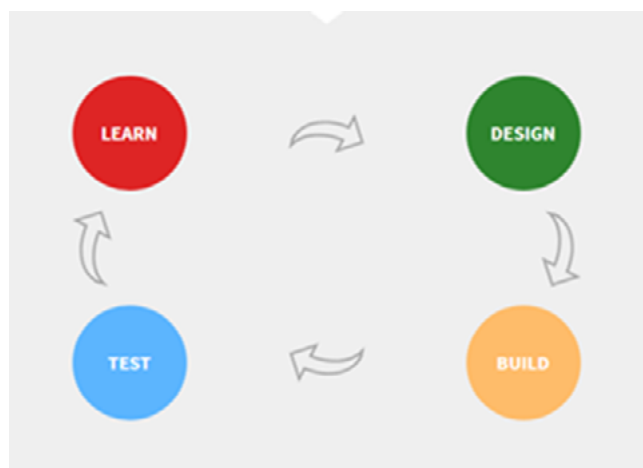
1. Consultoría y diseño integral: asesoramiento para la mejora del desarrollo de microorganismos y proteínas de interés.
2. Construcción de cepas como biofactorías: microorganismos a la carta para la producción biotecnológica de compuestos de interés industrial mediante tecnologías de modificación genética.
3. Test de microorganismos productores: optimización de las condiciones de fermentación con el microorganismo productor a escala de laboratorio, así como la producción, extracción y purificación del compuesto de interés industrial.
4. Desarrollo de procesos de biotransformación con biocatalizadores: desarrollo de procesos biotecnológicos de producción de compuestos de interés basados en procesos de biotransformación.



IBISBA-Industrial Biotechnology

*The IBISBA-Industrial Biotechnology facility aims to provide advanced design and manufacturing tools to accelerate the development of industrial biotechnology for the sustainable production of value-added products of interest. In particular, it offers the *in vivo* design of microorganisms of industrial interest through genetic and metabolic engineering, as well as custom protein design. The IBISBA-Industrial Biotechnology service offers the following services:*

1. Consulting and integral design: advice for the improvement and development of microorganisms and proteins of interest.
2. Construction of strains as biofactories: à la carte microorganisms for the biotechnological production of compounds of industrial interest through genetic modification technologies.
3. Test of producing microorganisms: optimization of the fermentation conditions on a laboratory scale, as well as the production, extraction and purification of the compound of industrial interest.
4. Development of biotransformation processes with biocatalysts: development of biotechnological processes for the production of compounds of interest based on biotransformation processes.



Responsable Científico / Head Scientist

José Fernando Díaz Pereira

Responsable Técnico / Head Technician

Ruth Matesanz Rodríguez


<https://www.cib.csic.es/es/servicios/servicios-cientificos/espectroscopia>
<https://www.csic.es/es/investigacion/catalogo-de-servicios-cientifico-tecnico/unidades-de-servicio/espectroscopia-2>


Espectroscopía

El servicio de espectroscopia dispone de un abanico de instrumentos (espectrofotómetros UV-VIS, espectrofotómetro FT-IR, dicrógrafos, fluorímetros -en conformaciones L y T, este último con polarizadores-, equipo modular de 'stopped-flow'), que permiten la obtención de los datos analíticos necesarios para el desarrollo de los proyectos de investigación.

Entre los posibles análisis se cuentan:

- Análisis estructurales: asignación de grupos funcionales en pequeñas moléculas, análisis de estructuras secundarias de proteínas.
- Análisis de composición y concentración.
- Análisis de reacciones químicas: Seguimiento de procesos enzimáticos. Unión de ligandos a sus dianas, pudiendo calcularse los parámetros que describen los procesos: constantes de unión, velocidades de reacción, etc. Estudio de interacciones macromoleculares y ligando/macromolécula tanto con proteínas como con ácidos nucleicos.

Spectroscopy

The wide variety of equipment available at the Spectroscopy Laboratory (UV-VIS or FT-IR spectrophotometers, dicrographs, fluorimeters – L or T conformations, with polarizers – modular stopped flow system) are useful to get analytical data needed for the progress of research projects.

Some feasible analyses are:

- Structural analysis: small molecules functional group assignment, protein secondary structure analysis.
- Composition and concentration analysis.
- Chemical reactions analysis: tracking of enzymatic processes. Ligand binding to targets and calculation of the relevant parameters to described the processes: binding constants, reaction rates, etc. Study of macromolecular and ligand/macromolecule interaction with both, proteins or nucleic acids.



Servicios generales

General Services

149 Gerencia / *General Management*

150 Servicios Técnicos e Infraestructuras /
Technical Services and Infrastructures

151 Calidad / *Quality Assurance*

152 Transferencia de Conocimiento /
Knowledge Transfer

Personal de Gerencia / Management Team

Gerente / General Manager

Pérez Redondo, Irene (Gerente titular / Chief Manager)
Suárez González, Teresa

(en funciones, 17 de enero a 30 de abril de 2019 / Acting Manager, January 17 to April 30, 2019)

Colmenares Brunet, María Isabel

(en funciones, 1 de mayo de 2019 a 15 de abril de 2020 / Acting Manager, May 1, 2019 to April 15, 2020)

Gestión económico-administrativa / Finance & Administration

González Baena, Juan Carlos (Responsable)

Anades Besnard, Julia

Castro Castro, José Luis

Garabito Seco, María Jesús

De la Flor Hernández, Javier

Esteban Espinosa, Santiago

Fernández García, Margarita

Gutiérrez García, Rosa María

Melgarejo Moreno, Valena

Rodríguez de Santos, José Francisco

Gestión de Personal / Human Resources

Rodríguez-Palancas Corrales, María del Carmen (Responsable)

Esteban de Antonio, Luis María

Fernández Núñez, Lorenzo

Gómez Jaro, Belén

Rubio Alcalde, Raúl

Gestión de Proyectos / Project Management

Varón Crespo, Isabel (Responsable)

Barrio Villa, Isabel

Castro Vidal, Begoña

Caumel Nicolás, Marta

Díaz Martín, Jesús D.

Gómez Pulido, José Luis

Gestión Patrimonial y Contratación Pública / Assets Management

Hernández Paradelo, M^a José

Gestión de Compras / Procurement

Muñoz Sauquillo, M^a Dolores (responsable hasta el 20 de enero 2020)

Carrasco Alarcón, M^a Jesús (responsable desde el 20 de enero 2020)

Ballesteros Villamayor, Elisa

Chimeno Llorat, Domingo

Mateos Moya, Dolores

Serrano Coronado, Francisco

Apoyo a la Prevención de Riesgos Laborales / Workplace Hazard Prevention Support

Páez Abril, Eduardo

González Manchón, Consuelo

Recepción / Reception

Arellano Herrero, José Javier



<https://www.cib.csic.es/es/general-management>



Gerencia

La Gerencia de los Centros e Institutos del CSIC, a través de su titular, es la encargada de la gestión de los recursos públicos destinados a la investigación científica y técnica y apoyo a la gestión de la misma. En el Centro de Investigaciones Biológicas Margarita Salas la Gerencia está integrada actualmente por las siguientes Unidades Departamentales:

- Gestión económico-administrativa
- Gestión de Personal
- Gestión de Proyectos
- Gestión Patrimonial y Contratación Pública
- Gestión de Compras

Cada una de estas Unidades está compuesta por un responsable y personal de apoyo que actúan bajo la supervisión del gerente y, en última instancia, del Director del Centro. Asimismo, dependen de Gerencia el Servicio de portero-recepcionista, el Servicio de limpieza, y el Servicio de cafetería-comedor del Campus.

General Management

The CSIC Center's and Institutions' Management, through their General Manager, oversees the public resources dedicated to the scientific and technical research. In the Margarita Salas Center for Biological Research the Management integrates the following Departmental Units:

- Finance & Administration
- Human Resources
- Project Management
- Assets Management
- Procurement

Each one of these Units includes a responsible and support personnel working under the supervision of the General Manager and ultimately under the Center's Director. The Caretaker/Receptionists, the Cleaning service and the Canteen Staff also report to the General Manager.

Responsable del Servicio / Head

Antonio Manuel J. García Álvarez

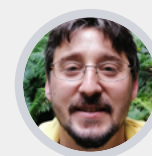
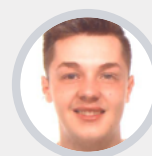
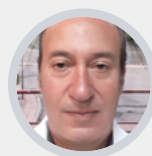
Personal del Servicio / Staff

Antonio Manuel J. García Álvarez (Responsable)
 Carlos Aguado Camacho (Responsable EI-INF)
 José Ignacio Martínez García (Responsable MI)
 Alejandro Ayuda Pascual (DM)

Ángel Arranz Bombín (MI)
 Ionut Catalin Busica (JF-AD)
 Antonio Frías Moreno (MI) [Hasta marzo 2020]
 Angel Guerrero Rivero (MI)
 Pablo Jalón Rico (F) [Hasta octubre 2020]
 Julio Martín Santos (EI)
 Miguel Ángel Muñoz Díaz (JF-AD) [Hasta enero 2020]
 Antonio Pérez Pardo (MI)

Marin Pop (MI) [Hasta septiembre 2020]
 Javier Olmos Quilón (EI)
 Álvaro Rainero Martín (MI)
 Juan Miguel Tijero Paramo (EI)
 Ramón M. Toro Monsalve (INF)

W <https://www.cib.csic.es/es/servicios/servicios-internos/unidad-de-servicios-tecnicos-e-infraestructuras>



Servicios Técnicos e Infraestructuras

La Unidad de Servicios Técnicos e Infraestructuras está formada por un equipo multidisciplinar cuyas funciones competen al desarrollo y buen funcionamiento de las instalaciones y equipos, así como al soporte especializado a los distintos grupos de investigación y servicios del Centro de Investigaciones Biológicas Margarita Salas, asumiendo también tareas relacionadas con el mantenimiento de algunas infraestructuras del campus del CSIC en la Ciudad Universitaria de Madrid, como son las comunicaciones informáticas y la central de control de accesos.

La Unidad de Servicios es responsable administrativo de los equipos de uso general no asignados a otros servicios y, en algunos casos, del control de uso y soporte a usuarios finales.

Los servicios que integran la Unidad de Servicios Técnicos e Infraestructuras son:

- Servicio de Diseño y Mecánica (DM)
- Servicio de Electrónica e Instrumentación (EI)
- Servicio de Fotografía (F)
- Servicio de Informática (INF)
- Servicio de Mantenimiento e Instalaciones (MI)

La coordinación y gestión administrativa se realiza a través de la Jefatura y Administración de Servicios Técnicos e Infraestructuras (JF-AD).

Technical Services and Infrastructures

The Technical Services and Infrastructures Unit, consists of a multi-disciplinary team whose functions are directed towards the development and satisfactory operation of the facilities and equipment. This Unit also offers specialized support to the different research groups and services of the Margarita Salas Center for Biological Research in matters that are within its scope, also undertaking tasks related to the maintenance of some infrastructures of the CSIC campus in the University Complutense of Madrid, such as the computer science communications, and access control center.

The Unit has administrative responsibility over the general equipment not assigned to other services and, in some cases, supervises equipment use, as well as support to end users.

The services that integrate the Technical Services and Infrastructure Unit are the following:

- IT (INF)
- Design and Mechanical service (DM)
- Electronics and Instrumentation service (EI)
- Maintenance and Facilities service (MI)
- Photography service (F)

Coordination and management is carried out in conjunction with the Head Office and Administration of the Technical Services and Infrastructures unit (JF-AD).

Servicios prestados / Services

- Gestión técnica de concursos públicos | *Technical management of public tenders*
- Gestión de las comunicaciones telefónicas | *Management of telephone communications*
- Control técnico de empresas externas que realicen trabajos en el CIB | *Technical supervision of external companies that do work in the CIB Margarita Salas*
- Asesoramiento técnico | *Provision of technical advice*
- Soporte de software a usuarios | *Support to microcomputing software users*
- Soporte a usuarios de hardware y software de red | *Support to hardware and software network users*
- Soporte a usuarios de correo electrónico | *Support to e-mail users*
- Gestión de servidores | *Server management*
- Soporte de salas multimedia y salón de actos | *Servicing multimedia lecture rooms and conference hall*
- Tratamiento digital de imagen | *Image digitalization*
- Realización de tomas fotográficas | *Provision of photography services*
- Reparación, limpieza y calibración de pipetas automáticas | *Repair, cleaning and calibration of automatic pipettes*
- Realización de posters | *Preparation of scientific posters*
- Mantenimiento de máquinas reveladoras | *Maintenance of automated film developers*
- Adecuación de laboratorios | *Refurbishment of laboratories*
- Mantenimiento preventivo y correctivo de equipos frigoríficos | *Preventive and corrective maintenance of refrigerating equipment*
- Diseño y realización de prototipos, actualización de equipos | *Designing and making of equipment prototypes, up-dating of equipment*
- Mecanizado de piezas | *Manufacture of equipment pieces*
- Mantenimiento y reparación de hardware de equipos informáticos | *Maintenance and repair of computer hardware*
- Revisión de equipos de rayos X | *Periodic checking x-ray equipments*
- Mantenimiento preventivo y correctivo de sistemas autónomos de climatización e invernadero | *Preventive and corrective maintenance of air conditioning systems and of the greenhouse*
- Mantenimiento de obra civil | *Maintenance works of the premises maintenance*
- Mantenimiento de instalaciones de fluidos | *Maintenance of installations for fluids*
- Jardinería | *Gardening*
- Reparación de equipamiento básico de laboratorio | *Repair of basic laboratory equipment*
- Mantenimiento de cuadros eléctricos | *Maintenance of electrical switchboards*
- Administración de comunicaciones y electrónica de red | *Administration of communications and network electronics*
- Reparación y calibrado de equipamiento especializado de laboratorio | *Repair and calibration of specialized laboratory equipment*
- Mantenimiento preventivo y correctivo del sistema de vigilancia y control de accesos | *Preventive and corrective maintenance of the surveillance systems for control of access to the premises*

Responsable Científico del Servicio / Head Scientist

Francisco Javier Cañada Vicinay

Responsable Técnico / Head Technician

María José Hernández Paradelo


<https://www.cib.csic.es/es/servicios/servicios-internos/unidad-de-calidad>


Calidad

La Unidad de Calidad del CIB Margarita Salas se creó en 2009 para coordinar y mantener la mejora continua de los Servicios Científico-Técnicos del CIB de acuerdo a la Norma UNE-EN ISO9001. El alcance de la certificación abarca las siguientes técnicas:

Servicio de Interacciones Moleculares:

- Determinación del tamaño, forma, estado de asociación y grado de homogeneidad de proteínas y otras macromoléculas (biológicas) mediante ultracentrifugación analítica.
- Apoyo al usuario en la ejecución de la técnica de dispersión de luz dinámica (DLS).

Servicio de Química de Proteínas:

- Análisis automático de aminoácidos mediante derivatización post-columna con ninhidrina.
- Secuenciación automática de proteínas mediante degradación química de Edman.

Servicio de Proteómica y Genómica:

- Determinación de la masa molecular por espectrometría de masas.

Servicio de Microscopía Láser Confocal y Multidimensional *in vivo*

- Asistencia técnica en la adquisición de imágenes de microscopía confocal mediante los equipos Leica TCS SP5 y TCS SP8 STED 3X

Quality Assurance

The Quality Assurance Unit of the CIB was created in 2009 to coordinate and promote the continuous improvement of the Technical Units and Scientific Facilities at the CIB, according to the UNE-EN ISO 9001 standards. Currently the certification includes the following techniques:

Molecular Interactions Facility

- Determination of the size, shape, state association and degree of homogeneity of proteins and other (biological) macromolecules by analytical ultracentrifugation.
- User support in dynamic light scattering (DLS) applications.

Protein Chemistry Facility

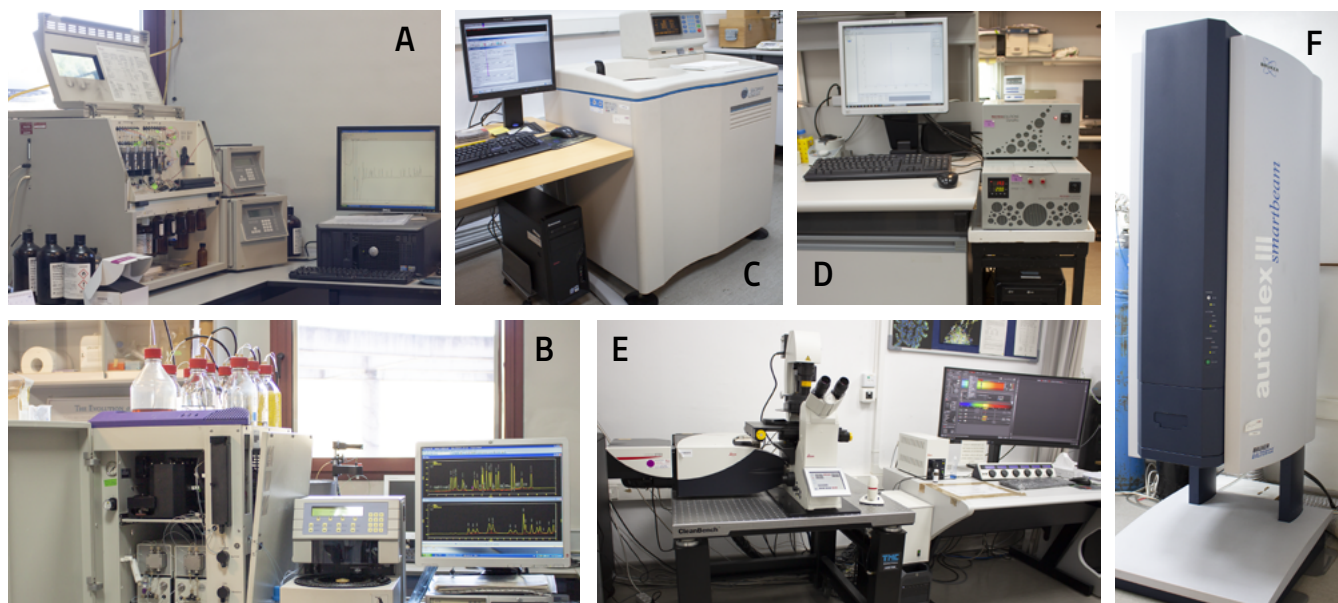
- Automatic amino acid analysis with ninhydrin post column derivatization.
- Automatic protein sequencing by means of Edman's sequential degradation.

Proteomics and Genomics Facility

- Determination of molecular mass by mass spectrometry.

Confocal Laser and Multidimensional Microscopy *in vivo* Facility

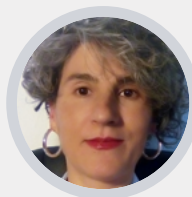
- Technical assistance in the acquisition of confocal microscopy images using the Leica instruments TCS SP5 and TCS SP8 STED 3X.



A: Edman's degradation protein sequencer; B: Amino acid analyser; C: Analytical Ultracentrifuge; D: Dynamic Light Scattering; E: Confocal laser microscope; F: MALDI-TOF Molecular mass determination.

Responsable de la Unidad / Head Unit

Marta García del Barrio

Personal Administrativo / Administrative StaffBegoña Castro Vidal (*From May 2020*)
 <http://www.cib.csic.es/ip-portfolio>

Transferencia de Conocimiento

La unidad estratégica de Transferencia del CIB Margarita Salas está integrada en la Vicepresidencia Adjunta de Transferencia de Conocimiento (VATC) del CSIC. Tiene como principal objetivo promover la innovación, por un lado, fomentando y gestionando la transferencia de los resultados y conocimientos generados por los grupos de investigación de nuestro centro a las empresas, y por otro, cubriendo las demandas tecnológicas de estas.

Principales servicios o actividades:

- Negociación, revisión y tramitación de contratos: apoyo tecnológico, I+D, licencia, donación, MTAs, CDAs, acuerdos de agrupación, etc.
- Diseño de estrategias de comercialización de la cartera tecnológica. Publicidad de activos, asistir y organizar eventos de promoción de la transferencia de conocimiento. Firma de contratos de licencia de derechos de explotación comercial con empresas y fomento de que las mejoras y desarrollo de las tecnologías se lleven a cabo a través de investigadores del CIB Margarita Salas mediante la firma de contratos de I+D con estas empresas licenciadoras.
- Colaboración con la Unidad de Protección de Resultados de la VATC, en el asesoramiento de los investigadores sobre la mejor forma de proteger sus resultados y sobre su posible patentabilidad.
- Seguimiento de las patentes solicitadas y emisión de informes de comercialización para el Comité de Patentes de la VATC.
- Cubrir las demandas tecnológicas de las empresas con la cartera tecnológica del CIB Margarita Salas mediante la firma de contratos de licencia, de I+D y de apoyo tecnológico.
- Promover el emprendimiento y junto a la Unidad de Protección de Resultados y Promoción de EBTs de la VATC asistir a los investigadores en todo lo que necesitan para montar sus *spin-offs*. Publicitar nuestras *spin-offs* y promover y tramitar los contratos que permitan la colaboración con ellas.

Knowledge Transfer

The strategic Transfer unit of the CIB Margarita Salas belongs to the Deputy Vice-Presidency of Knowledge Transfer (VATC) of CSIC. Its main objective is to promote innovation, on the one hand, by encouraging and managing the transfer of the results and knowledge generated by the research groups of our center to companies, on the other hand, by covering their technological demands.

Main services or activities:

- *Negotiation, review and management of contracts: technological support, R&D, license, donation, MTAs, NDAs, consortium agreements, etc.*
- *Design of marketing strategies for the technology portfolio. Advertise of assets, attend and organize events to promote knowledge transfer. Signing of commercial exploitation rights license agreements with companies and encouraging that the improvements and developments of the technology are carried out by researchers of CIB Margarita Salas by signing R&D contracts with these licensing companies.*
- *In collaboration with the Results Protection Unit of the VATC, advising researchers on the best way to protect their results and on their patentability.*
- *Follow-up of the patents applications and to issue commercialization reports for the Patent Committee of the VATC.*
- *Covering the technological demands of companies with the technological portfolio of CIB Margarita Salas by signing licensing, R&D and technological support agreements.*
- *Promoting entrepreneurship and together with the Unit for the Protection of Results and Promotion of EBTs of the VATC, to assist to the researchers in everything they need to set up their spin-offs. Advertising our spin-offs and promote and manage the contracts that allow us to collaborate with them.*

Spin-offs

Spin-offs

154 Secugen

155 Ankar Pharma

155 Abvance

156 PROALT

157 A4Cell

158 Microbial Biosystems

158 Altenea Biotech



W <https://www.secugen.es/>

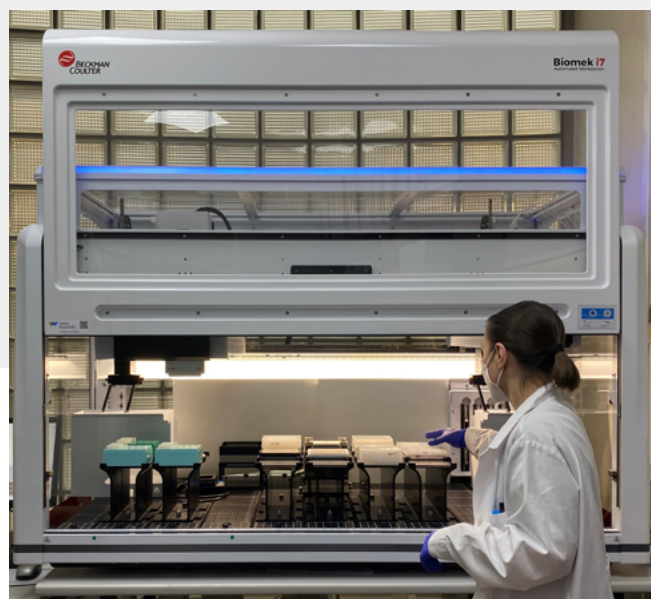
Secugen

Secugen S.L. es una compañía especializada en tecnologías de secuenciación y análisis de ADN. En actividad desde el año 2006, Secugen es hoy una referencia en el campo de la secuenciación y análisis de ADN y en el diagnóstico genético. Sus más de 400 centros clientes en el área de secuenciación se benefician de la mejora continua en los procesos y de la atención directa que prestan sus técnicos. En el área de diagnóstico molecular colabora con alrededor de un centenar hospitales y da servicio a varias compañías farmacéuticas, a las que también da asistencia en el área de inmunoensayos.

Secugen ofrece una amplia cartera de servicios que van desde la secuenciación Sanger hasta el diagnóstico genético en humanos. Entre ellos, la generación e identificación de marcadores microsatélites, la identificación varietal de vegetales y la identificación de hongos y bacterias, ensayos de qPCR, y cualquier desarrollo a medida que demanden nuestros clientes. Secugen ha incorporado recientemente la tecnología de secuenciación de ADN basada en nanoporos que permite hacer estudios de biodiversidad, metagenómica y de genomas y transcriptomas completos de una manera muy flexible. Merece la pena mencionar el aumento de capacidad de manejo y procesamiento de muestras con la reciente adquisición de un robot Biomek i7 de manejo de líquidos que suma sus capacidades a las del Biomek NX, del que ya disponíamos anteriormente, lo que permite procesar miles de muestras al día. Además, como se ha dicho anteriormente, ofrecemos servicios de inmunoensayos (ELISA y CLIA) para proyectos de investigación externos.

Secugen, reconocida como PYME Innovadora por el ministerio de Economía y Competitividad, está certificada como empresa que desarrolla I+D.

Como compromiso de calidad, Secugen cuenta con la certificación ISO 9001:2015 y está autorizado por la Comunidad de Madrid como centro de "Diagnóstico analítico con unidad de genética".



Secugen S.L. is a company specialized in DNA sequencing and analysis technologies. Active since 2006, Secugen is today a reference in the field of DNA sequencing and analysis and in genetic diagnosis. Secugen has more than 400 client centers in the sequencing field that benefit from continuous improvement in processes and the direct attention provided by its technicians. In the area of molecular diagnostics, Secugen collaborates with around one hundred hospitals and provides services to several pharmaceutical companies, to which it also provides assistance in the area of immunoassays.

Secugen offers a broad portfolio of services ranging from Sanger sequencing to genetic diagnosis in humans. Among them, the generation and identification of microsatellite markers, the varietal identification of plants and the identification of fungi and bacteria, qPCR assays, and any development that can be demanded by our clients. Secugen has recently incorporated nanopore-based DNA sequencing technology, which allows a very flexible way to do studies of biodiversity, metagenomics and whole genomes and transcriptomes. It is worth mentioning the increase in sample handling and processing capacity with the recent acquisition of a Biomek i7 liquid handling robot that adds its capabilities to those of the Biomek NX, that we previously had, allowing thousands of samples to be processed per day. In addition, as mentioned above, we offer immunoassay services (ELISA and CLIA) for external research projects.

Secugen, recognized as an Innovative SME by the Ministry of Economy and Competitiveness, is certified as a company that develops R&D.

As a commitment to quality, Secugen has ISO 9001:2015 certification and it is authorized by the Community of Madrid as a center for "Analytical Diagnosis with a Genetics Unit".



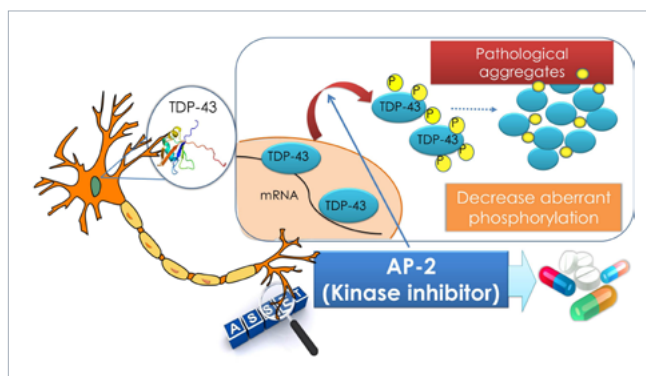
Equipo fundador / Founder team

Ana Martínez (Investigador / Scientist)
Carmen Gil (Investigador / Scientist)
Michael de José (Presidente ejecutivo / Executive president)



www.ankarpharma.com

Ankar Pharma



AP-2 mechanism of action

Ankar Pharma es una compañía *spin-off* del CSIC que nació en 2014 con la idea de ayudar a poner en el mercado medicamentos que disminuyan el sufrimiento de los pacientes. Su segundo proyecto busca completar el desarrollo preclínico regulatorio de AP-2, fármaco innovador para el tratamiento por vía oral de la esclerosis lateral amiotrófica, que modula una quinasa capaz de reducir la fosforilación de TDP-43. AP-2 cuenta con una sólida protección industrial (patente concedida en la Unión Europea y Estado Unidos). En el año 2020 se ha iniciado el desarrollo preclínico de AP-2. Cuenta con el apoyo de Kaudal.

Ankar Pharma is a spin-off of CSIC founded in 2014 to accelerate the pathway from drug discovery to drug market sales, aiming at obtaining successful preclinical trials of drugs for neurodegenerative diseases and sell to pharmaceutical companies the rights to develop the drug into the clinical stages and market development. Its second project is based on the development of an innovative candidate for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis named AP-2. In 2020, patent protection of AP-2 has been granted in European Union and United States. During 2020, the preclinical development of AP-2 has been started. Kaudal helps to support this project.



Equipo fundador / Founder team

M. Cristina Vega (Investigadora | Scientist)
Santiago Rodríguez de Córdoba (Investigador | Scientist)
Francisco J. Fernández (Director Ejecutivo | Executive Director)

Abvance



Abvance es una *spin-off* del CSIC fundada en 2016 que se especializa en el desarrollo de sofisticadas medicinas innovadoras basadas en anticuerpos dirigidos contra proteínas y complejos multiproteicos del sistema del complemento y de la coagulación cuya disregulación está firmemente establecida como la causa de patologías humanas. Con este fin, Abvance explota una combinación única de conocimientos y capacidades en los campos de expresión e ingeniería de proteínas, sistema inmune y complemento, producción de anticuerpos monoclonales y de un solo dominio, biotecnología de sistemas, nanomedicina y nanodiagnóstico, y la caracterización y explotación de activos como herramientas terapéuticas y biotecnológicas.

Abvance is a spin-off of CSIC founded in 2016 to develop sophisticated, next generation antibody drugs that selectively target key proteins and protein complexes of the complement and coagulation system whose dysregulation have been firmly associated with human diseases. To this end, Abvance is taking advantage of its unique combination of skill sets in the fields of protein expression and engineering, complement and immune system, monoclonal antibody and single-domain antibody production, systems biotechnology, nanomedicine and nanodiagnostics, and the characterization and exploitation of assets as therapeutic and biotechnological tools.



EUROPEAN
REGIONAL
DEVELOPMENT
FUND

**Equipo fundador / Founder team**

José Ignacio Casal Álvarez
Jorge Luis Martínez Torrecuadrada

Director / Director

Juan Ignacio Imbaud



www.proteinalternatives.com



PROALT



Protein Alternatives SL (PROALT), empresa biotecnológica fundada en 2006 por investigadores del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) y del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), dedica su I+D al diseño de ensayos diagnósticos innovadores para la detección temprana del cáncer y al desarrollo de anticuerpos únicos contra nuevas dianas terapéuticas, de gran interés para el tratamiento eficaz de tumores metastásicos. La entidad, con sede en el municipio de Tres Cantos en Madrid, viene desarrollando desde 2010 patentes del CSIC en el campo del diagnóstico del cáncer, habiendo desarrollado COLODETECT®, un prototipo de test diagnóstico del cáncer de colon basado en la detección temprana de autoanticuerpos en el suero de los pacientes. La misma tecnología de autoanticuerpos está siendo actualmente aplicada por PROALT en un proyecto análogo, denominado PROFILUX, cuyo objetivo es la detección del cáncer de pulmón a partir de muestras de saliva o sangre de los pacientes. Más recientemente, la empresa continúa su estrecha colaboración con el grupo de "Mecanismo de Metástasis Tumoral" del Centro de Investigaciones Biológicas Margarita Salas, desarrollando conjuntamente una serie de anticuerpos monoclonales específicos frente a las dianas CDH17-RGD e IL13Rα2, implicadas en procesos de metástasis tumorales y, por ende, asociadas a un peor pronóstico de estos pacientes. Así, se han patentado nuevos anticuerpos terapéuticos que la empresa ha licenciado y está desarrollando, de utilidad para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico (mCRC).

Protein Alternatives SL (PROALT), a biotechnology company founded in 2006 by researchers from the Spanish Research Council (CSIC) and the National Center for Oncology Research (CNIO), dedicates its R&D to the design of innovative diagnostic tests for the early detection of cancer and the development of unique antibodies against new therapeutic targets, of great interest for the effective treatment of metastatic tumors. The entity, based in the municipality of Tres Cantos in Madrid, has been developing CSIC patents in the field of cancer diagnosis since 2010, having developed COLODETECT®, a prototype of a colon cancer diagnostic test based on the early detection of autoantibodies in the serum of patients. The same autoantibody technology is currently being applied by PROALT in a similar project, called PROFILUX, whose objective is the detection of lung cancer from saliva or blood samples of patients. More recently, the company continues its close collaboration with the "Mechanisms of cancer metastasis" group of the Margarita Salas Center for Biological Research, jointly developing a panel of specific monoclonal antibodies against the CDH17-RGD and IL13Rα2 targets, involved in tumor metastasis processes and, therefore, associated with a worse prognosis for these patients. Thus, new therapeutic antibodies have been patented that the company has licensed and is developing, useful for the treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC).




www.a4cell.com
<https://vimeo.com/user142359176>
<https://www.youtube.com/watch?v=Zhsi3cFPf34&t=18s>

Equipo fundador / Founder team

José A. Plaza (IMB-CNM-CSIC - Profesor de investigación | *Research professor*)
Jaume Esteve Tintó (IMB-CNM-CSIC - Profesor de investigación | *Research professor*)

Marta Duch (IMB-CNM-CSIC - Investigadora | *Head researcher*)

Juan Pablo Aguil (IMB-CNM-CSIC - Investigador postdoctoral | *Postdoc researcher*)

Alberto M. Hernández Pinto (CIB - Investigador postdoctoral | *Postdoc researcher*) (Director científico | *CSO*)

Personal / Staff

Elena C. Rivas Pérez (Directora ejecutiva | *CEO*)

Alberto Díaz Díaz (BeAble Capital - Administrador | *Advisor*)

Cristina Peláez Gutiérrez (Especialista química | *Chemical specialist*)

Antonio Quílez Álvarez (Manager HCS | *HCS Manager*)

Laura Egea García (Desarrollo de negocio | *Business Development*)

Rubén Míguez Labandeira (Técnico químico | *Chemical assistant*)

A4Cell

Arrays for Cell Nanodevices S.L. (A4Cell) es una *spin-off* del CSIC que nació en 2018 como iniciativa de un grupo de investigadores del Instituto de Microelectrónica de Barcelona (IMB-CNM-CSIC) y del CIB Margarita Salas, apoyados por el grupo de inversión BeAble Capital. A4Cell desarrolla la tecnología *SPAchip*®, protegida bajo patente, que aspira a superar las limitaciones existentes en las técnicas usadas para el estudio de la biología celular *in vivo* y, en particular, en el terreno del análisis de célula única. Los *SPAchips*® son microdispositivos de óxido de silicio que, gracias a técnicas avanzadas de nanolitografía, pueden ser multiplexados con sondas fluorescentes de diversa naturaleza para monitorizar en el tiempo parámetros biológicos de interés desde el citosol de las células sin alterar su viabilidad. A4Cell desarrolla una amplia gama de ensayos celómicos, llamados *CytoCHECK SPAchip*® *Detection Kits*, compatibles con la mayoría de las plataformas de análisis de imagen usadas en investigación, desarrollo y cribado de nuevos fármacos. A4Cell está desarrollando varios proyectos de investigación industrial, entre los que destaca un proyecto dentro del marco RIS3 de la Comunidad de Madrid, en colaboración con el CIB Margarita Salas.

Arrays for Cell Nanodevices S.L. (A4Cell) is a CSIC's spin-off founded in 2018 as an initiative from a group of researchers at the Institute of Microelectronics of Barcelona (IMB-CNM-CSIC) and CIB Margarita Salas, supported by the venture capital fund BeAble Capital. A4Cell develops the "SPAchip" technology, protected under patent, which aims to overcome the existing limitations in single-cell techniques used in Cell Biology, specially in the field of Single-Cell Analysis. SPAchips® are silicon oxide microdevices that, by advanced nanolithography techniques, are multiplexed with diverse and varied fluorescent probes to monitor biological parameters of interest over time from the cell cytosol without altering cell viability. A4Cell develops a wide range of cellomic assays, named CytoCHECK SPAchip® Detection Kits, compatible with the majority of image analysis platforms used for research, development and screening of new drugs. A4Cell is developing several projects of industrial research, highlighting an ongoing collaboration with the CIB Margarita Salas within the RIS3 framework of the Community of Madrid.



Microbial Biosystems

Equipo fundador / Founder team

Jorge Barriuso (Investigador | *Scientist*)
BeAble Capital (Fondo de Inversión | *Investment fund*)

Director Técnico / Chief Technology Officer

Mateusz Wojtusik (CTO)

Microbial Biosystems

Microbial Biosystems S.L. es una empresa de base tecnológica fundada en 2020 con la finalidad de investigar una alternativa sostenible al plástico obtenido del petróleo. Esta *spin-off* surge gracias a una tecnología pionera desarrollada en el CIB Margarita Salas (CSIC) y a la inversión del fondo de capital riesgo BeAble.

El polímero de base biológica que está desarrollando Microbial Biosystems emplea un proceso fermentativo pionero en el mundo que podría reemplazar una gran parte de los polímeros de origen fósil que se usan actualmente. Las aplicaciones de este nuevo bioplástico podrían ser múltiples: envases, implantes médicos, cosméticos, recubrimientos de fertilizantes, etc.

Microbial Biosystems S.L. is a technology-based company founded in 2020 with the aim of finding a sustainable alternative to plastics obtained from oil. This spin-off arises thanks to a pioneering technology developed at the CIB Margarita Salas (CSIC) and the investment of the BeAble venture capital fund.

The bio-based polymer being developed by Microbial Biosystems employs a world-first fermentation process that could replace a large part of the fossil-based polymers in use today. This new bioplastic has multiple applications: packaging, medical implants, cosmetics, fertilizer coatings, etc.



Equipo fundador / Founder team

Nuria E. Campillo (Investigador/*Scientist*)
Manuel Hernández (CEO)
Ramón Gómez-Arrayas (Investigador/*Scientist*)
Carlos Ortega (*Business development*)
Pablo Talavante (*Data Science*)



www.altenea.com

Altenea Biotech

Altenea Biotech es una empresa de biotecnología que surge como una *spin-off* del CSIC, CONICET y de la Universidad del SUR (Argentina), comprometida con la investigación y la innovación en la aplicación de la inteligencia artificial para dar solución a problemas específicos en diferentes sectores industriales tales como la empresa farmacéutica, medicina personalizada, nuevos materiales, recursos energéticos o sostenibilidad y medio ambiente.

En Altenea combinamos la ciencia, la innovación y la tecnología, como tres ejes fundamentales, al servicio de un desarrollo socialmente sostenible. Altenea Biotech está desarrollando como Producto Mínimo Viable una Plataforma Cloud (Figura 1) donde están integrados los modelos matemáticos desarrollados con diferentes herramientas de la inteligencia artificial. Estos modelos matemáticos son capaces de auto-aprender consiguiendo el análisis y predicción de diferentes propiedades fisicoquímicas, farmacológicas, toxicológicas, etc., (ADME, toxicidad) de nuevos fármacos. Esto posibilita la reducción de costes y tiempos en el diseño de fármacos.

Altenea Biotech is a biotechnology company that emerged as a spin-off of the CSIC, CONICET and the Universidad del SUR (Argentina), committed to research and innovation in the application of artificial intelligence to solve specific problems in different industrial sectors such as the pharmaceutical company, personalized medicine, new materials, energy resources or sustainability and the environment.

At Altenea we combine science, innovation and technology, as three fundamental pillars, at the service of socially sustainable development. Altenea Biotech is developing as a Minimum Viable Product a Cloud Platform (Figure 1) where the mathematical models are integrated. These models are developed with different tools of artificial intelligence that are able to auto-learn and predict different physicochemical, pharmacological, toxicological properties, etc., (ADME, toxicity), making possible to reduce costs and times in the design of drugs.

PLATAFORMA CLOUD



Actividades y Datos

Activities and Data

160 Divulgación / *Outreach*

162 Formación / *Training*

163 Tesis Doctorales / *PhD Thesis*

165 Trabajos Fin de Máster (TFM) y Fin de Grado (TFG) /
Master's Thesis and Final Degree Projects

168 Visitantes Extranjeros / *Foreign Visitors*

169 Cambios de Personal / *Changes in CIB Staff*

169 Mujer y Ciencia / *Women in Science*

170 Directorio CIB / *CIB Directory*

172 Localización CIB / *CIB Location*

172 Otros Teléfonos del Centro / *Other CIB Telephone Numbers*

CIB's Research & Society Commission

María Colmenares Brunet (Responsible)
 María del Carmen Fernández Alonso
 Begoña García Sastre
 Mercedes Jiménez Sarmiento
 Nuria E. Campillo Martín



Divulgación / Outreach

CIB Margarita Salas is strongly committed with the dissemination of our research activity, as well as other newsworthy content, to both the scientific community and citizenships, to help promoting early scientific vocations, and, in summary, bring research closer to society to increase awareness of the need to invest in cutting edge science.

First, we are organizing on an annual basis a wide variety of state-of-the-art research seminars, workshops, colloquiums, and similar scientific events opened to the international scientific community, thanks to the fact that they are offered in a mixed format including online streaming due to the coronavirus pandemic. The most important within the 2019-2020 period are briefly described below:

- Gijsje Koenderink
NWO Institute AMOLF (Amsterdam, The Netherlands)
- Sjors Scheres
MRC Laboratory of Molecular Biology (Cambridge, United Kingdom)
- Michael N. Hall Biozentrum
University of Basel (Basel, Switzerland)
- Allen P. Liu
George G. Brown Laboratory, University of Michigan (Michigan, United States of America)
- Johanna Joyce Ludwig
Institute for Cancer Research, The University of Lausanne (Lausanne, Switzerland)
- Imre Berger
BrisSynBio Centre, University of Bristol (Bristol, United Kingdom)
- Fiona Watt
Centre for Stem Cells & Regenerative Medicine, King's College (London, United Kingdom)
- Marcos Malumbres
Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas, CNIO (Madrid, Spain)
- Danny D. Nedialkova
Max Planck Institute of Biochemistry (Martinsried, Germany)
- Eva Nogales
Lawrence Berkeley National Laboratory, LBNL (Berkeley, United States of America)

- Jan Löwe
MRC Laboratory of Molecular Biology, LMB (Cambridge, United Kingdom)
- Andrés Aguilera
Universidad de Sevilla, Centro Andaluz de Biología Molecular y Medicina Regenerativa, CABIMER (Sevilla, Spain)
- Karim Labib
MRC Protein Phosphorylation and Ubiquitylation Unit (Dundee, United Kingdom)
- Matthias Boll
Institute of Biology II, University of Freiburg (Freiburg, Germany)
- Bruce Alberts
University of California San Francisco (San Francisco, United States of America).
- Noboru Mizushima
Faculty of Medicine Experimental Research, The University of Tokyo (Tokyo, Japan)

Secondly, in April 2019, the Research & Society CIB's commission was created to centralized the organization of a whole range of activities to reach out the general public, which are organized on a continuous basis.



Some of the most remarkable events during the last biennium include:

Science Week ("SEMANA DE LA CIENCIA")



A yearly promotional activity organized by the Community of Madrid in which CIB Margarita Salas is participating through scientific presentations, publicity booths, and informal visits of high-school students to our research Center. Hands-on demonstrations are organized on different topics such as use of microbial enzymes for production of high added-value products, obesity as a problem of energetic efficiency, NMR of commonly-used molecules, and paracetamol synthesis in 2019. Events within the celebration in 2020 were adapted to online format and included two workshops on 3D perspective of bacterial and viral infection, and PCR meaning, protocols, and examples; as well as webinars on drug discovery, plant biology in space, COVID-19 research projects at CIB, and basic research towards global change and sustainability. Additionally, a new series of videos ("Conoce el CIB Margarita Salas") was inaugurated in our Youtube channel to present our researchers and facilities.

We regularly host throughout the year guided visits of secondary schools to our center in an effort to immerse youngsters with our biological sciences.

Outreach gatherings in local pubs

CIB researchers organize talks in public places in which the best professionals such as Antonio Rosas, Ignacio Martínez, María Blasco or Carlos López-Otín deal with current scientific affairs, in an informal and affordable language, favoring the generation of debates in an environment distended. In 2019 and the first two months of 2020, talks were organized within the cycles Jam Science (Dr. Carmen Fernández), Ciencia en Pangea (Dr. Enrique J. de la Rosa and Begoña García), and Ciencia con 3Encantos (Dr. Nuria Campillo).

Participation in outreach and dissemination books

There is a continuous obligation for our scientists to keep contact with society, explaining what research is about in different formats. In the

context of books, in 2019 Prof. Flora de Pablo has co-authored the book "Gabriella Morreale. Su vida y su tiempo", edited by the Universidad Autónoma de Madrid.

New ways of disseminating CIB's research

As of December 2019, a newsletter has been launched with a biannual periodicity to summarize the main results of the center in the considered period, as well as special issues. The first three numbers included the change in the name of the center to CIB Margarita Salas, research related to COVID-19 pandemics, and the importance of the link between research and society.

In November 2020 the CIB Margarita Salas YouTube channel was created. Short videos to present our scientist and facilities are available, as well as past online seminars and workshops celebrated at the center, among other audiovisual contents.



Finally, a dedicated web page (<https://divulgacion.cib.csic.es/>) has been created to compile all our outreach activities as well as events under our organization or external, which count with the participation of members of our staff. Additionally, it functions as a press clipping, linking to all our appearance in media which, as an example, in the first half of 2020 sum up to 463 appearances in internet and 69 in press, making CIB Margarita Salas one of the main information reference centers in relation to COVID-19.

Formación / Training

One of our pillars towards scientific excellence is training the next generation of researchers and other stakeholders. Over time, the CIB Margarita Salas has been developing continued efforts to promote Master's degrees and other specialized training courses in topics in cutting-edge biology.

Following, a brief report of achievements within the 2019-2020 period.

1. Master's Degree in Molecular and Cellular Integrative Biology (MCIB)



MCIB is a 90 ECTS research school co-organized by the Spanish Research Council (CSIC) and the International University Menéndez Pelayo (UIMP) to provide advanced training in molecular and cellular life sciences to graduate students in a cutting-edge scientific environment.

Next to scientific seminars, MCIB is also organizing a range of specific workshops on specific science related topics that are open to the public, such as:

- First steps towards entrepreneurship,
- Social responsibility (ethics) in science
- Basic principles of bio-statistics
- Scientific writing, presentation, bibliographic databases

2. Master's Degree in Pandemics, Global Health and COVID-19

Promoted by the CSIC Interdisciplinary Thematic Platform Global Health and co-organized together with the UIMP, this master's degree aims to provide specific and multidisciplinary training related to pandemics and global health, with a focus on the generated by COVID-19, and to provide an adequate response to the health and social needs and demands of professionals (technicians, managers, analysts, trainers or planners) who are faced with complex scenarios on a daily basis. It consists of 60 ECTS divided into three modules, which may also be taken independently, as an expert title:

- Expert in Biology of Pandemic Viruses: SARS-COV-2
- Expert in Transmission and Prevention of Pandemic Diseases: COVID-19
- Expert in Population, Health, and Pandemics.

3. Training courses for CSIC staff

Every year the CIB staff engages in a variety of specialized courses that are open to all CSIC personnel. Some of the topics that have been lectured within this period are related with covering the requirements defined by legislation on the use of animals in research, theoretical and practical courses in electron microscopy, confocal and *in vivo* microscopy, image processing using Fiji and ImageJ software, and flow cytometry, among others.

4. Training for High School teachers and health professionals



In collaboration with the governmental authorities of the Community of Madrid and the CSIC, the CIB has been organizing courses for professionals that are involved in biology related topics.

During 2019 the following courses have been organized:

- (1) "New tools in genetic research" (January 2019), organized by Enrique J. de la Rosa (CIB Margarita Salas).
- (2) "Scientific controversies in Biology and Biomedicine with social repercussion" (May 2019), organized by Enrique J. de la Rosa (CIB Margarita Salas).
- (3) "Frontier research on Biomedicine and health and new training", organized by Mercedes Jiménez (CIB Margarita Salas).

In 2020, and due to the restrictions related to the COVID-19 pandemic, celebration of these training courses has been cancelled.

5. Doctorate Program in Science and Technology

Organized under the agreement signed by UIMP and CSIC, this Program is intended to be an important tool for training of researchers according to the criteria of scientific and technical excellence and adaptation to the needs of the society. The CIB proposal for the Biosciences area included three fields of research, in which 15 scientist of the center are engaged:

- Structural and Molecular Biology
- Cellular and Molecular Basis of the Physiopathology
- Biotechnology

Tesis Doctorales / PhD Thesis

BIOLOGÍA CELULAR Y MOLECULAR / CELLULAR AND MOLECULAR BIOLOGY

- Ana Moreno Blanco**
Caracterización de dos activadores transcripcionales: MafR de Enterococcus faecalis y MgaP de Streptococcus pneumoniae
 Universidad Complutense de Madrid (Diciembre 2020)
 Directora: Alicia Bravo
- Beatriz Villarejo Zori**
Autofagia selectiva en la retina: Fisiología y patología
 Universidad Complutense de Madrid (Noviembre 2019)
 Directora: Patricia Boya
- Lucía Jiménez Gómez**
Funciones de las subunidades específicas de complejos Polycomb vPRC1, RYBP y YAF2, en el establecimiento y mantenimiento de estados inmortalizados leucémicos
 Universidad Autónoma de Madrid (Junio 2020)
 Directores: Miguel Ángel Vidal Caballero / Carmela Calés Bourdet
- Ignacio Rayo Hernández**
Modulación del perfil transcripcional y funcional de macrófagos humanos por el receptor de serotonina 5-HT2B y el factor de transcripción AhR
 Universidad Complutense de Madrid (Septiembre 2020)
 Directores: Ángel L. Corbí / Concepción Nieto Marrón

BIOMEDICINA MOLECULAR / MOLECULAR BIOMEDICINE

- Silvia Sevilla Movilla**
ICAP-1 regula la adhesión celular mediada por VLA-4 y el desarrollo del sistema inmunitario. Caracterización de relaciones entre VLA-4 y resistencia a bortezomib en mieloma múltiple
 Universidad Complutense de Madrid (Noviembre 2019)
 Director: Joaquín Teixidó Calvo
- Lucía Benito Jardón**
Caracterización de mecanismos moleculares asociados a la resistencia de células de melanoma a inhibidores de las MAP quinasas
 Universidad Complutense de Madrid (Octubre 2020)
 Directora: Patricia Boya
- Alba Vicente Blázquez**
Novel indole-based antimitotic agents: design, synthesis and study of the antitumor mechanism of action.
 Universidad de Salamanca (European PhD degree) (Octubre 2020)
 Directores: Faustino Mollinedo / Rafael Peláez Lamamie de Clairac Arroyo
- Julia Mayor Pillado**
Acción antitumoral de análogos alquilfosfolípidos y aproximaciones nanotecnológicas en cáncer gástrico.
 Universidad Complutense de Madrid (Noviembre 2020)
 Director: Faustino Mollinedo
- Cristina Clemente Toribio**
Papel de la proteasa MT4-MMP como modulador de los monocitos patrulleros en el contexto inflamatorio.
 Universidad Autónoma de Madrid (Febrero 2020)
 Directora: Alicia G. Arroyo
- Alonso Sánchez Cruz**
Experimental treatments for retinitis pigmentosa in animal models: targeting insulin receptor, GSK-3 and Toll like receptors
 Universidad Complutense de Madrid (Octubre 2020)
 Directora: Catalina Hernández Sánchez

BIOLOGÍA ESTRUCTURAL Y QUÍMICA / STRUCTURAL AND CHEMICAL BIOLOGY

- Joan Guzmán Caldentey**
Molecular pattern recognition receptors: Approaches from computational chemistry for drug design and innate immune modulation
 Universidad Complutense de Madrid (Noviembre 2019)
 Directora: Sonsoles Martín Santamaría
- Juan Estévez Gallego**
Implicaciones de la estructura del extremo del microtúbulo en el mecanismo molecular del paclitaxel
 Universidad Complutense de Madrid (Diciembre 2020)
 Directores: José Fernando Díaz Pereira / María Ángela Oliva Blanco
- Francisco de Asís Balaguer Pérez**
Evaluación de compuestos antitumorales dirigidos contra tubulina e implicación en los mecanismos estructurales de control del citoesqueleto
 Universidad Autónoma de Madrid (Septiembre 2019)
 Directores: José Fernando Díaz Pereira / Fernando Josa Prado
- Beatriz Fernández de Toro Ronda**
New methodologies for studying carbohydrate-protein interactions by NMR
 Universidad Complutense de Madrid (Abril 2020)
 Directores: Jesús Jiménez Barbero / Ángeles Canales / Francisco Javier Cañada
- Pablo Valverde Sánchez**
Resonancia Magnética Nuclear aplicada al estudio sobre el reconocimiento molecular de ligandos con fucosa mediado por el receptor DC-SIGN
 Universidad Complutense de Madrid (Abril 2020)
 Directores: Jesús Jiménez Barbero / Niels Reichardt / Francisco Javier Cañada
- Andreia Mónico**
Lipoxidación de vimentina y su interacción con zinc"/Vimentin lipoxidation and its interplay with zinc
 Universidad Complutense de Madrid (Diciembre 2019)
 Directora: Dolores Pérez-Sala
- Sofía Inés Leal Duarte**
Role of the vimentin C-terminal domain in filament reorganization during cell division/ Papel del dominio C-terminal de vimentina en la reorganización de filamentos durante la división celular
 Universidad Complutense de Madrid (Junio 2020)
 Directora: Dolores Pérez-Sala
- Irene Davó Sigüero**
Aspectos estructurales de peroxidasas de tipo DYP de Auricularia auricula-judae y Pleurotus ostreatus
 Universidad Complutense de Madrid (Noviembre 2019)
 Director: Antonio Romero Garrido

- **Marta Sanz Murillo**
The cryo-EM structure of RNA polymerase I stalled at UV light-induced damage unravels a new molecular mechanism to identify lesions on rRNA
Universidad Autónoma de Madrid (Octubre 2019)
Director: Carlos Fernández Tornero
- **Víctor Sebastián Pérez**
Descubrimiento de fármacos para enfermedades infecciosas: aproximaciones basadas en la diana y en el ligando
Universidad Complutense de Madrid (Noviembre 2019)
Directores: Nuria E. Campillo y Carmen Gil
- **Elisa Rojas Prats**
Inhibidores de la quinasa del ciclo de división celular (CDC7) para el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica
Universidad Autónoma de Madrid (Noviembre 2020)
Directores: Ana Martínez y Daniel I. Pérez
- **Aida Revilla García**
Transmissibility, cross-aggregation and toxicity of the bacterial prion-like protein RepA-WH1 in cultured mammalian cells
Universidad Autónoma de Madrid (Junio-2019)
Director: Rafael Giraldo Suárez

BIOTECNOLOGÍA MICROBIANA Y DE PLANTAS / MICROBIAL AND PLANT BIOTECHNOLOGY

- **Iván Ayuso Fernández**
Resurrection of ancestral ligninolytic peroxidases / Resurrección de peroxidasas ligninolíticas ancestrales
Universidad Complutense de Madrid (Julio 2019)
Directores: Francisco Javier Ruiz-Dueñas y Ángel T. Martínez
- **Juan Antonio Méndez Líte**
Estudio funcional de las b-glucosidasas del hongo Talaromyces amestolkiae: Aplicaciones biotecnológicas y diseño racional de catalizadores
Universidad Complutense de Madrid (Febrero 2020)
Directoras: María Jesús Martínez y Laura Isabel de Eugenio
- **Felipe Salas De La Cuadra**
Engineering of a fungal laccase as biocatalyst for organic synthesis
Universidad Complutense de Madrid (Marzo 2020)
Directora: Susana Camarero
- **María Molina Gutiérrez**
Inmovilización y aplicación de la lipasa versátil de Ophiostoma piceae en la síntesis de aromas, nutracéuticos y biodiesel
Universidad Complutense de Madrid (Noviembre 2020)
Directoras: Alicia Prieto y María Jesús Martínez
- **David Sanz Mata**
Degradación de compuestos aromáticos y alicíclicos en la bacteria Azoarcus sp. CIB, y sus aplicaciones biotecnológicas.
Universidad Autónoma de Madrid (Junio 2020)
Director: Eduardo Díaz
- **Emma Roig Molina**
Estudio estructural y aplicaciones biomédicas de los módulos de unión a colina: Antimicrobianos frente a Streptococcus pneumoniae
Universidad Miguel Hernández (Febrero 2019)
Directores: Jesús Miguel Sanz Morales y Beatriz Maestro García-Donas
- **Ana Guillem Amat**
Genetics and mechanisms of insecticide resistance in Ceratitis capitata and its implications for resistance management
Universidad Politécnica de Madrid (Octubre 2019)
Director: Félix Ortego Alonso
- **Adrián Pérez Ramos**
Caracterización genética y funcional de la bacteria probiótica Pediococcus parvulus 2.6
Universidad Complutense de Madrid (Abril 2019)
Directoras: Paloma López y M^a Luz Mohedano
- **Aránzazu Manzano Pérez**
Efecto sinérgico de la luz y la gravedad sobre el crecimiento y la proliferación celular en Arabidopsis thaliana / Synergistic effect of light and gravity on cell growth and proliferation in Arabidopsis thaliana
Universidad Complutense de Madrid (Marzo 2019)
Directores: Francisco Javier Medina y Raúl Herranz
- **Diego Gómez Martínez**
Mecanismos reguladores del proceso de aclimatación a las temperaturas bajas en Arabidopsis mediados por RNAs no codificantes largos.
Universidad Complutense de Madrid (Diciembre 2019)
Directores: Julio Salinas y Rafael Catalá
- **Eduardo Berenguer Peinado**
Papel de la autofagia, cisteína proteasas y modificaciones postraduccionales de histonas en la inducción por estrés de embriogénesis de microsporas de plantas cultivadas.
Universidad Complutense de Madrid (Octubre 2020)
Directora: Pilar Sánchez Testillano
- **Cristina Herencias Rodríguez**
Diseño de un chasis biotecnológico basado en la bacteria depredadora Bdellovibrio bacteriovorus HD100 mediante aproximaciones de biología de sistemas.
Universidad Complutense de Madrid (Abril, 2019)
Directores: M^a Auxiliadora Prieto Jiménez (CIB-CSIC) y Juan Nogales Enrique (CNB-CSIC)
- **Natalia A. Tarazona Lizcano**
Caracterización de la interacción de las proteínas asociadas al gránulo de polihidroxialcanoato: diseño de nuevos biomateriales basados en matrices proteicas.
Universidad Complutense de Madrid (Abril, 2019)
Directora: M^a Auxiliadora Prieto Jiménez (CIB-CSIC)
- **Aránzazu Mato Aguirre**
Estrategias para expandir la funcionalización de los poliésteres bacterianos
Universidad Complutense de Madrid (Noviembre, 2019)
Directores: M^a Auxiliadora Prieto Jiménez (CIB-CSIC) y Jesús Pérez Gil (UCM)
- **María-Tsompika Manoli**
Optimización del metabolismo de polihidroxialcanoatos de pseudomonas putida kt2440 mediante abordajes de biología sintética y de sistemas.
Universidad Complutense de Madrid (Mayo, 2020)
Directores: M^a Auxiliadora Prieto Jiménez (CIB-CSIC) y Juan Nogales Enrique (CNB-CSIC)
- **Laura Diezma Navas**
Estudio de la evolución de marcas epigenéticas asociadas a la interacción planta-virus
Universidad Politécnica de Madrid (Octubre 2019)
Directores: César Llave y Virginia Ruiz Ferrer
- **Irene Guzmán Benito**
Identificación y regulación de factores de susceptibilidad en interacciones planta-virus
Universidad Politécnica de Madrid (Septiembre 2019)
Director: César Llave

Trabajos Fin de Máster (TFM) y Fin de Grado (TFG) / Master's Thesis and Final Degree Projects

BIOLOGÍA CELULAR Y MOLECULAR / CELLULAR AND MOLECULAR BIOLOGY

TFM

- **Cano Trujillo, Cristina Pilar**
Investigador responsable: Calzada García, Jose Arturo
- **Capa Sardon, Enrique**
Investigador responsable: Corbi Lopez, Angel Luis
- **Chango Gadway, Marco Vinicio**
Investigador responsable: Colmenares Brunet, Maria
- **Fandiño Gonzalez, Sergio**
Investigador responsable: Peñalva Soto, Miguel A.
- **Gonzalez Herrero, Ana**
Investigador responsable: Bermejo Moreno, Rodrigo
- **Gonzalez Sanz, Silvia**
Investigador responsable: Mazo Martínez, Jesus Del
- **Jimenez Loygorri, Juan Ignacio**
Investigador responsable: Boya Tremoleda, Patricia
- **Lopez Palacios, Alba**
Investigador responsable: Carballo-Gonzalez Corroto, Jesus Angel
- **Meras Saiz, Belen**
Investigador responsable: Boya Tremoleda, Patricia
- **Nebreda Mata, Irene**
Investigador responsable: Bermejo Moreno, Rodrigo
- **Picazo Dominguez, Irene**
Investigador responsable: Espeso Fernandez, Eduardo
- **Pintos Sanchez, Elena**
Investigador responsable: Rodriguez Fernandez, Jose Luis; Criado García, Olga
- **Rosignol, Ines**
Investigador responsable: Boya, Patricia
- **Salmon Gomez, Laura**
Investigador responsable: Carballo, Jesus A.

- **Vargas Guerrero, Juan Jose**
Investigador responsable: Larraga Rodríguez de Vera, Vicente E.
- **Zapata Muñoz, Juan**
Investigador responsable: Boya Tremoleda, Patricia

TFG

- **Acero Riaguas, Lucia Maria**
Investigador responsable: Colmenares Brunet, Mª Isabel
- **Alonso Armendariz, Rocio**
Investigador responsable: Calzada García, Jose Antonio
- **Alonso Ramos, Paula**
Investigador responsable: Carballo, Jesus A.
- **Boy Gonzalez, Isabel**
Investigador responsable: Bravo García, Alicia
- **Carcelen Sanchez, Lourdes**
Investigador responsable: Rodriguez Fernandez, Jose Luis
- **Casado de Mata, Sara**
Investigador responsable: Rodríguez Fernández, José Luis
- **De Juan Gomez, Marta**
Investigador responsable: Larraga Rodríguez de Vera, Vicente E.
- **Figueredo Pereira, Claudia**
Investigador responsable: Boya Tremoleda, Patricia
- **García Egido, Roberto**
Investigador responsable: Rodriguez Fernandez, Jose Luis

- **Garrido Madrid, Aitor**
Investigador responsable: Peñalva Soto, Miguel A.
- **Gomez Moron, Alvaro**
Investigador responsable: Rodriguez Fernandez, Jose Luis
- **Gonzalez Herrero, Ana**
Investigador responsable: Bermejo Moreno, Rodrigo
- **Marcos Maeso, Laura de**
Investigador responsable: Calzada García, Arturo
- **Negrin Lorenzo, Andrea**
Investigador responsable: Carballo, Jesus A.
- **Parra Perez, Carlos**
Investigador responsable: Boya, Patricia
- **Perez de Blas, Clara**
Investigador responsable: Carballo, Jesus A.
- **Rey Sogo, Ana**
Investigador responsable: Rodriguez Fernandez, Jose Luis
- **Rubio Alamo, Maria**
Investigador responsable: Lozano Puero, Rosa Mª
- **Rusu, Luciana**
Investigador responsable: Rodríguez Fernández, José Luis
- **Salmon Gomez, Laura**
Investigador responsable: Carballo-Gonzalez Corroto, Jesus Angel
- **Senhaji Kacha, Abrar**
Investigador responsable: Espeso Fernandez, Eduardo
- **Usano Perez, Luis Jose**
Investigador responsable: Calzada García, Jose Arturo

BIOMEDICINA MOLECULAR / MOLECULAR BIOMEDICINE

TFM

- **Alvaro Aranda, Lucia**
Investigador responsable: Redondo Muñoz, Javier
- **Azon Espinar, Pablo**
Investigador responsable: Martin Requero, Mª Angeles
- **Castellano Esparza, Eva**
Investigador responsable: García Sanz, José Alberto
- **Diaz Rueda, Alejandro**
Investigador responsable: Casal Alvarez, José Ignacio
- **Fernandez Martin, Ana**
Investigador responsable: Martín Requero, Mª Angeles
- **Gonzalez Alvarez, Maria**
Investigador responsable: García Arroyo, Alicia
- **González Álvarez, María**
Investigador responsable: García Arroyo, Alicia
- **González López-Cepero, Ignacio**
Investigador responsable: Teixidó Calvo, Joaquín
- **Gutierrez Hernandez, Maria**
Investigador responsable: Montoya Gonzalez, Maria
- **Martin Regalado, Angela**
Investigador responsable: Casal Alvarez, José Ignacio
- **Martinez Olondo, Pilar**
Investigador responsable: Hernández Sánchez, Catalina
- **Monar Redondo, Ignacio**
Investigador responsable: Gomez Duran, Aurora
- **Moreno Cañadas, Rocio**
Investigador responsable: García Arroyo, Alicia

- **Pardo Valencia, Sandra**
Investigador responsable: Mollinedo García, Faustino
- **Pazo González, Mateo**
Investigador responsable: de la Rosa Cano, Enrique J.
- **Pimentel Mayordomo, Noelia**
Investigador responsable: Hernández Sánchez, Catalina
- **Robles Gallego, Carlos**
Investigador responsable: Montoya Gonzalez, Maria
- **Robles Sebastian, Javier**
Investigador responsable: Casal Alvarez, José Ignacio
- **Rodriguez Fernandez, Alberto**
Investigador responsable: Montoya Gonzalez, Maria
- **Rodriguez Garcia, Yaiza**
Investigador responsable: Teixidó Calvo, Joaquín
- **Rojas de Pablo, Isabel de**
Investigador responsable: Botella Cubells, Luisa
- **Santa Maria Tobias, Marta**
Investigador responsable: De la Rosa Cano, Enrique J.
- **Vaquero Morales, Paloma**
Investigador responsable: Teixido Calvo, Joaquín

TFG

- **Alonso Bernaldez, Gerardo**
Investigador responsable: Suárez González, Mª Teresa

- **Arroyo Lopez, Victor**
Investigador responsable: Martín Requero, Mª Angeles
- **Barbero Mota, Marco**
Investigador responsable: Suárez González, Mª Teresa
- **Bescos Villa, Gonzalo**
Investigador responsable: Botella Cubells, Luisa Mª
- **Bueso de Barrio, Jeus Alejandro**
Investigador responsable: Martín Requero, Mª Angeles
- **Cabrera Martin, Alicia**
Investigador responsable: Martín Requero, Mª Angeles
- **Canto Cano, Ana del**
Investigador responsable: Cuesta Martinez, Angel
- **Fernandez Escribano, Ana**
Investigador responsable: Suarez Gonzalez, Teresa
- **Garcia Aguilera, Gonzalo**
Investigador responsable: Montoya Gonzalez, Maria
- **Gonzalez Dorta, Hector**
Investigador responsable: García Arroyo, Alicia
- **Jimenez Garcia, Carlos**
Investigador responsable: Martín Requero, Mª Angeles
- **Lafuente Magro, Paloma**
Investigador responsable: García Sanz, José Alberto
- **Lorente Herraiz, Laura Maria**
Investigador responsable: Botella Cubells, Luisa Maria
- **Martin Frontino, Ivan**
Investigador responsable: Martín Requero, Mª Angeles

- **Martínez Olondo, Pilar**
Investigador responsable: Hernandez Sanchez, Catalina
- **Martínez San Martín, Eva**
Investigador responsable: Gonzalez Manchon, Consuelo
- **Morena Saavedra, Silvia de la**
Investigador responsable: Botella Cubells, Luisa Maria
- **Prieto Solano, Maria**
Investigador responsable: García Pardo, Mª Angeles
- **Rodríguez Fernandez, Marcos**
Investigador responsable: Casal Álvarez, José Ignacio
- **Rodríguez Rufian, Amanda**
Investigador responsable: Botella Cubells, Luisa Mª
- **Ruiz Navarro, Cristina**
Investigador responsable: Hernández Sánchez, Catalina
- **Tercero Malo, Rut**
Investigador responsable: Casal Álvarez, José Ignacio
- **Valiente Martínez-Sicluna, Luis**
Investigador responsable: Garcia Arroyo, Alicia
- **Vazquez Santos, Almudena**
Investigador responsable: Montoya González, Maria
- **Zamorano Urda, Maria del Prado**
Investigador responsable: Martín Requero, Mª Angeles

BIOLOGÍA ESTRUCTURAL Y QUÍMICA / *STRUCTURAL AND CHEMICAL BIOLOGY*

TFM

- **Alvarez Bernad, Beatriz**
Investigador responsable: Giménez Abian, Juan Francisco
- **Alvarez Pardo, Rodrigo**
Investigador responsable: Campillo Martin, Nuria
- **Baños Sanchez, Nerea**
Investigador responsable: Palomo Ruiz, Maria del Valle
- **Barrena Gallardo, Isabel**
Investigador responsable: Palomo Ruiz, Maria del Valle
- **Blanco Gabella, Patricia**
Investigador responsable: Campillo Martin, Nuria
- **Calles Calles, Lazaro**
Investigador responsable: Martín Santamaria, Sonsoles
- **Delgado Peña, Isabel**
Investigador responsable: Palomo Ruiz, Maria del Valle
- **Fernandez Agudo, Ana**
Investigador responsable: Martínez Gil, Ana; Martín Requero, Mª Ángeles; Campillo Martín, Nuria
- **Fernandez Gomez, Paula**
Investigador responsable: Martínez Gil, Ana
- **Fernandez Riesgo, Claudia**
Investigador responsable: Lietha, Daniel
- **Florenciano Martinez, Pedro**
Investigador responsable: Cañada Vicinay, Francisco Javier
- **Garate Roldan, Iñaki**
Investigador responsable: Martínez Gil, Ana
- **Garcia de Arcos, Catalina**
Investigador responsable: Campillo Martin, Nuria
- **Gonzalez Camara, Sergio Jesus**
Investigador responsable: Vega Fernandez, Mª Cristina
- **Gonzalez Castro, Erica**
Investigador responsable: Fernandez Tornero, Carlos
- **Holzknacht, Tanja**
Investigador responsable: Pérez Fernández, Ruth
- **Lezana Juberías, Esperanza Bertila**
Investigador responsable: Martínez Gil, Ana
- **Madruga Mayordomo, Enrique**
Investigador responsable: Martínez Gil, Ana
- **Martín Agudo, Maria**
Investigador responsable: Lietha, Daniel
- **Merino Arrese, Andrea**
Investigador responsable: Pérez-Sala Gozalo, Mª Dolores
- **Morales Tenorio, Marcos**
Investigador responsable: Gil Ayuso-Gontan, Carmen
- **Muñoz Nuñez, Carolina**
Investigador responsable: Fernández Tornero, Carlos
- **Murillo Almuzara, Carlos**
Investigador responsable: Cañada Vicinay, Francisco Javier
- **Oquist Phillips, Mayra Paola**
Investigador responsable: Cañada Vicinay, Francisco Javier
- **Pacín Fernandez, Ana Isabel**
Investigador responsable: Rivas Lopez, Luis Ignacio
- **Paramio Duro, Alvaro**
Investigador responsable: Oliva Blanco, Mª Angela
- **Paris Ogayar, Rebeca**
Investigador responsable: Palomo Ruiz, Mª del Valle
- **Paz García, Karla de la**
Investigador responsable: Vega Fernandez, Mª Cristina
- **Perez de la Lastra Aranda, Carmen**
Investigador responsable: Martínez Gil, Ana
- **Plaza Pegueroles, Adrian**
Investigador responsable: Fernández Tornero, Carlos
- **Prim Arranz, Elena Amanda**
Investigador responsable: Andreu Morales, Jose Manuel
- **Reverte Lopez, Maria**
Investigador responsable: Rivas Caballero, Germán
- **Ruiz Guerrero, Pablo**
Investigador responsable: Rivas López, Luis Ignacio
- **Sanz Martin, Diego**
Investigador responsable: Martín Santamaria, Sonsoles
- **Serroukh Serroukh, Ahlam**
Investigador responsable: Rivas López, Luis Ignacio
- **Torres Mozas, Angel**
Investigador responsable: Martín Santamaria, Sonsoles
- **Tremper Tobar, Catherine Siobhan**
Investigador responsable: Gil Ayuso-Gontan, Carmen; Rivas López, Luis
- **Vicario Martín, Roberto**
Investigador responsable: Martín Santamaria, Sonsoles

TFG

- **Acosta Bueno, Javier**
Investigador responsable: Rivas López, Luis Ignacio
- **Alvarez Bernad, Beatriz**
Investigador responsable: Oliva Blanco, Mª Angela
- **Blanco Sanchez, Cristina**
Investigador responsable: Rivas Lopez, Luis
- **Caballero Sanchez, Elena**
Investigador responsable: Martínez Gil, Ana
- **Campanero Belda, María del Carmen**
Investigador responsable: Palomo Ruiz, Maria del Valle
- **Cantero Gil, María**
Investigador responsable: Arias Palomo, Ernesto
- **Castellano Perdomo, Raul**
Investigador responsable: Fernandez Perez, Ruth
- **Fernandez Gomez, Paula**
Investigador responsable: Martínez Gil, Ana
- **Gallego Fernandez, Ines**
Investigador responsable: Rivas Lopez, Luis Ignacio
- **García Calama, Helena**
Investigador responsable: Rivas Caballero, Germán
- **García Gomez, Alba**
Investigador responsable: Rial Zueco, Eduardo
- **Guerrero Espinosa, Erika Marisol**
Investigador responsable: Diaz Pereira, Jose Fernando
- **Gutierrez Jimenez, Oscar**
Investigador responsable: Palomo Ruiz, Maria del Valle
- **Jimenez Suarez, Jaime**
Investigador responsable: Alfonso Botello, Carlos
- **Lois Bermejo, María Irene**
Investigador responsable: Pérez-Sala Gozalo, Mª Dolores
- **Lorente Martín, Ana Isabel**
Investigador responsable: Rial Zueco, Eduardo
- **Madrid Benito, Alvaro Mª**
Investigador responsable: Martínez Gil, Ana
- **Martínez Pico, Francisco**
Investigador responsable: Martínez Gil, Ana
- **Menchero Navarro, Raquel**
Investigador responsable: Rial Zueco, Eduardo
- **Paccione, Gianfranco**
Investigador responsable: Rivas Caballero, Germán
- **Paris Ogayar, Rebeca**
Investigador responsable: Palomo Ruiz, Maria del Valle
- **Perez Blanco, Teresa**
Investigador responsable: Rivas Lopez, Luis Ignacio
- **Porras Santa Cruz, María Isabel**
Investigador responsable: Rivas López, Luis Ignacio
- **Prieto Martín Gil, Sonia**
Investigador responsable: Sanchéz Puelles, José María
- **Santos González de Aledo, Alicia**
Investigador responsable: Fernández Tornero, Carlos
- **Valenzuela Lopez, Laura**
Investigador responsable: Luque Ortega, Juan Ramón
- **Vicario Martín, Roberto**
Investigador responsable: Martín Santamaria, Sonsoles
- **Vilchez Pinto, Gonzalo**
Investigador responsable: Romero Garrido, Antonio

BIOTECNOLOGÍA MICROBIANA Y DE PLANTAS / MICROBIAL AND PLANT BIOTECHNOLOGY

TFM

- **Alvarez Juarez, Francisca**
Investigador responsable: Solar Dongil, Gloria del
- **Bello Villarino, Mateo**
Investigador responsable: Bertocchini, Federica
- **Blanco Parte, Francisco German**
Investigador responsable: Prieto Jiménez, M^a Auxiliadora
- **Campoy Martinez, Ivan**
Investigador responsable: Barriuso Maicas, Jorge
- **Cano Sanchez, Irene**
Investigador responsable: Carmona Perez, Manuel;
Durante Rodríguez, Gonzalo
- **Estevez Santos, Maria**
Investigador responsable: Martínez Ferrer, Angel Tomas
- **Exposito de la Paz, Natalia Elena**
Investigador responsable: Sánchez Testillano, Pilar
- **Fuentes Valverde, Victor**
Investigador responsable: García Gonzalez, Pedro; Prieto Jiménez, Auxiliadora
- **Galea Outon, Sandra**
Investigador responsable: Prieto Orzanco, Alicia; Barriuso Maicas, Jorge
- **Garcia Martinez, Victor**
Investigador responsable: Salinas Muñoz, Julio
- **Gomez Campo, Cristina Lucia**
Investigador responsable: Prieto Jiménez, M^a Auxiliadora
- **Gonzalez Olasolo, Guillermo**
Investigador responsable: Sanchez Testillano, Pilar
- **Hernandez Fernandez, Gabriel**
Investigador responsable: García Lopez, Jose Luis
- **Herraez Botia, Marta**
Investigador responsable: Prieto Orzanco, Alicia M^a
- **Hopson Safatli, Cynthia**
Investigador responsable: Martínez Hernandez, M^a Jesus
- **Jimenez Jimenez, Alvaro Luis**
Investigador responsable: Canto Ceballos, Tomas R.
- **Juarez Ulzurrun, Sara**
Investigador responsable: García Lopez, Jose Luis
- **Lestayo Rey, Adrian**
Investigador responsable: Ortego Alonso, Felix
- **Marciel Garcia, Marta**
Investigador responsable: Sanchez Testillano, Pilar
- **Mestre Tomas, Anna**
Investigador responsable: Martínez Hernández, M^a Jesús
- **Molino Alvarez, Laura**
Investigador responsable: Salinas Muñoz, Julio
- **Molpeceres Garcia, Gonzalo**
Investigador responsable: Camarero Fernandez, Susana
- **Morales Lahera, Belen**
Investigador responsable: Barriuso Maicas, Jorge
- **Murguiondo Delgado, Carlos**
Investigador responsable: Prieto Orzanco, Alicia M^a;
Martínez Hernández, M^a Jesús
- **Ortiz Miravalles, Laura**
Investigador responsable: Sanz Morales, Jesus Miguel
- **Pastor Lorca, Pablo**
Investigador responsable: Medina Diaz, Fco. Javier

- **Peña Gonzalo, Ander**
Investigador responsable: Ruiz Dueñas, Francisco Javier
- **Perez Moreno, Paula**
Investigador responsable: Llave Correa, Cesar
- **Pliego Magan, Rocio**
Investigador responsable: Camarero Fernandez, Susana
- **Renau Minguez, Chantal**
Investigador responsable: Martínez Ferrer, Angel Tomas
- **Ripa Peralta, Ines**
Investigador responsable: Del Solar Dongil, Gloria
- **Robinson Pastor, Carmen**
Investigador responsable: Tenllado Peral, Francisco;
Cantó Ceballos, Tomás
- **Rodriguez Carreriro, Marina**
Investigador responsable: Prieto Jiménez, M^a Auxiliadora
- **Rodriguez Lozano, Adrian**
Investigador responsable: Carmona Perez, Manuel
- **Ruiz Hernandez, Alberto**
Investigador responsable: Barriuso Maicas, Jorge
- **Serrano Antón, Belén**
Investigador responsable: Bertocchini, Federica
- **Valdelvira Contreras, Rafael**
Investigador responsable: Del Solar Dongil, Gloria
- **Villasante Fernandez, Adela**
Investigador responsable: Medina Diaz, Fco. Javier

TFG

- **Alonso-Villaverde Lopez, Beatriz**
Investigador responsable: Llave Correias, Cesar
- **Alvarez Pardo, Rodrigo**
Investigador responsable: Llave Correias, César
- **Asuncion Azpeitia, Miguel**
Investigador responsable: Tenllado Peralo, Francisco
- **Bejarano Muñoz, Lara**
Investigador responsable: Martínez Hernández, M^a Jesús
- **Blanco Galan, Sofia**
Investigador responsable: García Gonzalez, Pedro
- **Cano Sanchez, Irene**
Investigador responsable: Carmona Perez, Manuel
- **Castaño Herrero, Cristina**
Investigador responsable: Canto Ceballos, Tomas R.
- **Catalina Porres, Raquel**
Investigador responsable: Sanz Morales, Jesus Miguel
- **Cibantos Casamayon, Sergio**
Investigador responsable: Sanz Morales, Jesus Miguel
- **Cuevas Medina, Beatriz**
Investigador responsable: Sanchez Testillano, Pilar
- **Diaz Barros, Víctor**
Investigador responsable: Tenllado Peralo, Francisco
- **Dios Mateo, Enrique de**
Investigador responsable: Diaz Fernandez, Eduardo
- **Garcia Jimenez, Carmen**
Investigador responsable: Salinas Muñoz, Julio
- **Garcia Sanchez, Marina**
Investigador responsable: Tenllado Peralo, Francisco
- **Gasset Jimenez, Clara**
Investigador responsable: Llave Correias, Cesar
- **Gonzalez Castrillón, Monica**
Investigador responsable: Llave Correias, César
- **Gonzalez de Zarate Avalos, Markel**
Investigador responsable: Salinas Muñoz, Julio
- **Gonzalez Lopez, Juan Bautista**
Investigador responsable: Llave Correias, Cesar
- **Gonzalez Rubio, Javier**
Investigador responsable: Martínez Hernández, M^a Jesús
- **Hernandez Fernandez, Gabriel**
Investigador responsable: García Lopez, Jose Luis
- **Herraez Botia, Marta**
Investigador responsable: Barriuso Maicas, Jorge
- **Higuera Crespo, Tomas**
Investigador responsable: Canto Ceballos, Tomas R.
- **Jimenez Bravo, Andoni**
Investigador responsable: Pérez Farinós, Gema M^a
- **Lomanar , Mihai Lucian**
Investigador responsable: Prieto Orzanco, Alicia María
- **Martin Muñoz, Silvia**
Investigador responsable: Prieto Jiménez, M^a Auxiliadora
- **Medina Garrues, Maria**
Investigador responsable: Martínez Hernández, M^a Jesús
- **Medina Santana, Claudia Irina**
Investigador responsable: Bertocchini, Federica
- **Orbis Ramirez, Isabela**
Investigador responsable: Tenllado Peralo, Francisco
- **Ortiz Miravalles, Laura**
Investigador responsable: Sanz Morales, Jesus Miguel
- **Pardo Valencia, Sandra**
Investigador responsable: López García, Paloma
- **Rodriguez Carreriro, Marina**
Investigador responsable: Prieto Jiménez, M^a Auxiliadora

Visitantes Extranjeros* / Foreign Visitors**

BIOLOGÍA CELULAR Y MOLECULAR / CELLULAR AND MOLECULAR BIOLOGY

Adele Renier

País: Francia

Responsable: Boya Tremoleda, Patricia

Eduardo Patiño Martínez

País: México

Responsable: Corbi Lopez, Angel Luis

Francisco Javier Loayza

País: USA

Responsable: Larraga Rodríguez de Vera, Vicente E.

Ines Rosignol

País: Alemania

Responsable: Boya, Patricia

Ivan Uriel Bahena Ocampo

País: México

Responsable: Mazo Martinez, Jesus Del

Luciana Rusu

País: Rumania

Responsable: Rodríguez Fernández, José Luis

Luis Telles De Carvalho Coimbra Martins

País: Portugal

Responsable: Larraga Rodriguez, Vicente

Mauro Passari

País: Italia

Responsable: Bermejo Moreno, Rodrigo

Shamish Ganlupe

País: Lituania

Responsable: Bermejo Moreno, Rodrigo

BIOMEDICINA MOLECULAR / MOLECULAR BIOMEDICINE

Alejo Cantoia

País: Argentina

Responsable: Casal Álvarez, José Ignacio

Ana Palomero Entrenas

País: Países Bajos

Responsable: Mollinedo Garcia, Faustino

Jouzas Grigas

País: Lituania

Responsable: Montoya, María

Luis Filipe Xavier Rodrigues Coutinho

País: Portugal

Responsable: Mollinedo Garcia, Faustino

Margharita Ter Haar

País: Holanda

Responsable: Mollinedo Garcia, Faustino

Matej Vican

País: Republica Checa

Responsable: Bernabeu Quirante, Carmelo

Molly Anna March

País: Reino Unido

Responsable: García Sanz, José Alberto

Silvana Ruiz Medina

País: Reino Unido

Responsable: Martín Requero

Tecia Mace Balebis

País: Francia

Responsable: Bernabeu Quirante, Carmelo

BIOLOGÍA ESTRUCTURAL Y QUÍMICA / STRUCTURAL AND CHEMICAL BIOLOGY

Adriana Loverre

País: Italia

Responsable: Cañada Vicinay, Francisco Javier

Carlos Padua Rodríguez

País: USA

Responsable: Diaz Pereira, Jose Fernando

Gianfranco Paccione

País: Italia

Responsable: Rivas Caballero, Germán

Ilaria Agostinelli

País: Italia

Responsable: Rivas Lopez, Luis

Jan Pfeiffer

País: Holanda

Responsable: Palomo Ruiz, Maria del Valle

Jose Isreal Mares Mejia

País: México

Responsable: Vega Fernandez, Mª Cristina

Julie Ann Goddard

País: USA

Responsable: Oliva Blanco, Mª Angela

Mara Neuerburg

País: Alemania

Responsable: Gil Ayuso-Gontan, Carmen

Mayra Paola Oquist Phillips

País: Nicaragua

Responsable: Cañada Vicinay, Francisco Javier

Quoc Phong Nguyen

País: Vietnam

Responsable: Fernandez Torno, Carlos

Ruben Van Wemmel

País: Bélgica

Responsable: Diaz Pereira, Jose Fernando

Saira Cancela Bruno

País: Uruguay

Responsable: Martínez Gil, Ana

BIOTECNOLOGÍA MICROBIANA Y DE PLANTAS / MICROBIAL AND PLANT BIOTECHNOLOGY

Aileen Santini Santiago

País: USA

Responsable: Tenllado Peralo, Francisco

Carla Veronica Fuentes Lopez

País: México

Responsable: Prieto Jiménez, Mª Auxiliadora

Ernesto Alejandro Gonzalez Romo

País: Chile

Responsable: Prieto Jimenez, Mª Auxiliadora

Iva Pernicova

País: República Checa

Responsable: Prieto Jimenez, Mª Auxiliadora

Javier Nicolas Garay Novillo

País: Argentina

Responsable: Solar Dongil, Gloria del

Khouloud Necira

País: Túnez

Responsable: Canto Ceballos, Tomas

Lisandra Teresa Martinez Valdes

País: Cuba

Responsable: Lopez Garcia, Paloma

Mihai Lucian Lomanar

País: Rumania

Responsable: Prieto Orzanco, Alicia María

Mongia Makki

País: Túnez

Responsable: Canto Ceballos, Tomas

Nicola De Simone

País: Italia

Responsable: Solar Dongil, Gloria del

Reinaldo Horacio Fraga Vidal

País: Cuba

Responsable: Sanz Morales, Jesus Miguel

Sara Bagheri

País: Irán

Responsable: Sánchez Testillano, Pilar

Taban Safarzadeh Khosroshahi

País: Irán

Responsable: Canto Ceballos, Tomas

Veronica Ruta

País: Italia

Responsable: Salinas Muñoz, Julio

Zahra Azzouz

País: Argelia

Responsable: Martínez Hernández, Mª Jesús

Zalihe Omay

País: Chipre

Responsable: Prieto Orzanco, Alicia Mª

* Visitantes Extranjeros (estancia mínima de dos meses; incluye estudiantes de programa ERASMUS)

** Foreign visitors (minimum stay two months; includes students of ERASMUS program)

Cambios de Personal / *Changes in CIB Staff*

Jubilaciones / *Retirements*

Sara Fuentes Romero
Personal Técnico
11/1/19

Ernesto Ángel García López
Personal Científico
4/4/19

Elena De Blas Brotons
Personal Técnico
13/4/19

Eduardo Paez Abril
Personal Científico
12/6/19

José Manuel Andreu Morales
Personal Científico
17/6/19

María Olvido Partearroyo Lacaba
Personal administrativo
4/11/19

María de los Angeles García Pardo
Personal Científico
25/12/19

M^a Jesús Carrasco Soto
Personal Técnico
31/12/19

Flora de Pablo
Personal Científico
14/4/20

Dolores Muñoz Sauquillo
Personal administrativo
29/2/20

Tomas Fontela Casado
Personal Técnico
14/4/20

Ana Chao Vazquez
Personal administrativo
31/12/20

Traslados / *Transfer*

Raúl Rubio Alcalde
Personal administrativo
23/1/19

Pablo Gonzalez Jara
Personal Técnico
13/4/19

Guy Vancanneyt
Personal administrativo
21/6/19

Lorenzo Fernandez Nuñez
Personal administrativo
17/5/20

Jose Luis Castro Castro
Personal administrativo
22/1/20

Miguel Angel Muñoz Díaz
Personal Técnico
21/1/20

Marin Pop
Personal Técnico
30/9/20

Pablo Jalón Rico
Personal Técnico
26/10/20

Antonio Moreno Calle
Personal Técnico
18/9/20

Incorporaciones / *Recruitments*

Eva Maria Perez Cuevas
Personal técnico
18/9/19

Marta García Flores
Personal técnico
8/11/19

Federica Bertocchini
Personal científico
9/9/19

Javier Redondo Muñoz
Personal científico
3/8/20

Fco. Jose Blanco Gutierrez
Personal científico
12/3/20

María Montoya González
Personal científico
10/7/20

Daniel Bachiller
Personal científico
1/12/20

Aurora Gómez Durán
Personal científico
16/2/20

Elena Tome Sanz
Personal administrativo
1/3/20

Javier Olmos Quiron
Personal técnico
1/1/20

Raquel Lopez Manso
Personal técnico
1/10/20

Promoción a funcionarios / *Promotion*

Beatriz Fraile Fernandez
Personal administrativo
21/8/19

Antonio Moreno Calle
Personal administrativo
21/8/19

Mujer y Ciencia / *Women in Science*



CIB Margarita Salas is strongly committed to the advancement and promotion of the careers of women in science, and feels a strong responsibility to inspire and nurture female vocations in disciplines within the STEMM (Science, Technology, Engineering, Mathematics, and Medicine). By the end of 2020 we started with the organization of the gender equality commission to impulse the role of women scientist. The commission was officially set up in February 2021.

For more than 15 years, CIB Margarita Salas presents sex-disaggregated statistics of women scientists in the institute. All committees and selection boards at CIB meet parity criteria. CIB has implemented a specific proto-

col against sexual harassment. It complies with the current regulation for maternity/paternity leave, supporting the optimal conditions for pregnant women at work and offering a private breastfeeding room.

Many female researchers at CIB Margarita Salas-CSIC actively participate in STEMM and mentoring programs, annual campaigns of visibility of women scientists (February 11, International Day of Women and Girls in Science, and March 8, International Women's Day), presenting lectures in schools and institutes and participating in events specifically designed to celebrate these commemorations.

Directorio CIB / CIB Directory

APELLIDOS, NOMBRE / LAST NAME, NAME	CORREO ELECTRÓNICO / E-MAIL	PÁGINA / PAGE
BIOLOGÍA CELULAR Y MOLECULAR / CELLULAR AND MOLECULAR BIOLOGY		
Barbero Esteban, José Luis	jbarbero@cib.csic.es	20
Bermejo Moreno, Rodrigo	rodrigo.bermejo@csic.es	22
Boya, Patricia	pboyac@cib.csic.es	14
Bravo García, Alicia	abravo@cib.csic.es	16
Calzada García, Jose Arturo	arturo.calzada@csic.es	22
Carballo, Jesus A.	j.carballo@cib.csic.es	32
Colmenares Brunet, María Isabel	maria.colmenares@cib.csic.es	34
Corbí López, Angel Luis	acorbi@cib.csic.es	34
del Mazo Martínez, Jesús	jdelmazo@cib.csic.es	30
Espeso Fernández, Eduardo Antonio	eespeso@cib.csic.es	12
Espinosa Padron, Manuel	mespinosa@cib.csic.es	16
Hernández Valenzuela, Pablo	p.hernandez@cib.csic.es	32
Krímer Smunis, Dora Beatriz	dbkrimer@cib.csic.es	32
Larraga Rodríguez de Vera, Vicente E.	vlarraga@cib.csic.es	28
Lozano Puerto, Rosa María	rlozano@cib.csic.es	18
Peñalva Soto, Miguel Angel	penalva@cib.csic.es	12
Rodríguez Fernández, José Luis	rodrifer@cib.csic.es	26
Vega Palacios, Miguel Angel	mavega@cib.csic.es	34
Vidal Caballero, Miguel Angel	mvidal@cib.csic.es	24
BIOMEDICINA MOLECULAR / MOLECULAR BIOMEDICINE		
Bernabeu Quirante, Carmelo	bernabeu.c@cib.csic.es	60
Botella Cubells, Luisa María	cibluisa@cib.csic.es	54
Casal Álvarez, José Ignacio	icasal@cib.csic.es	46
De la Rosa Cano, Enrique J.	ejdelarosa@cib.csic.es	38
De Pablo Davila, María Flora	fdepablo@cib.csic.es	38
García Arroyo, Alicia	agarroyo@cib.csic.es	50
García Pardo, María de los Angeles	agarciaapardo@cib.csic.es	56
García Sanz, José Alberto	jasanz@cib.csic.es	40
Gómez-Durán, Aurora	aurora.gomez@cib.csic.es	64
González Manchon, Consuelo	cgmanchon@cib.csic.es	38
Hernández Sánchez, Catalina	chernandez@cib.csic.es	38
Martín Requero, María Angeles	amrequero@cib.csic.es	42
Mollinedo Garcia, Faustino	fmollin@cib.csic.es	48
Montoya González, María	maria.montoya@cib.csic.es	62
Redondo Muñoz, Javier	javier.redondo@cib.csic.es	66
Rodríguez de Cordoba, Santiago	srdecordoba@cib.csic.es	52
Rojo Hernández, José María	jmrojo@cib.csic.es	58
Sánchez Ayuso, Matilde	msayuso@cib.csic.es	42
Suarez González, M ^a Teresa Margarita	teresa@cib.csic.es	38
Teixidó Calvo, Joaquín	joaquin@cib.csic.es	44
BIOLOGÍA ESTRUCTURAL Y QUÍMICA / STRUCTURAL AND CHEMICAL BIOLOGY		
Alfonso Botello, Carlos	carlosa@cib.csic.es	92
Andreu Morales, José Manuel	j.m.andreu@cib.csic.es	96
Arias Palomo, Ernesto	earias@cib.csic.es	76
Blanco Gutiérrez, Francisco José	fj.blanco@cib.csic.es	98
Campillo Martin, Nuria Eugenia	nuria.campillo@csic.es	94
Cañada Vicinay, Francisco Javier	jcanada@cib.csic.es	82
Díaz Pereira, José Fernando	fer@cib.csic.es	80
Fernández Tornero, Carlos	cftornero@cib.csic.es	90
Gil Ayuso-Gontan, Carmen	carmen.gil@csic.es	94

Directorio CIB / CIB Directory

APELLIDOS, NOMBRE / LAST NAME, NAME	CORREO ELECTRÓNICO / E-MAIL	PÁGINA / PAGE
Giménez Abian, Juan Francisco	gimenezjf@cib.csic.es	80
Jiménez Sarmiento, María Mercedes	enoe@cib.csic.es	92
Lietha, Daniel	daniel.lietha@cib.csic.es	72
Martin Santamaria, Sonsoles	smsantamaria@cib.csic.es	74
Martínez Gil, Ana	ana.martinez@csic.es	94
Oliva Blanco, María Ángela	marian@cib.csic.es	80
Pajares Tarancon, María de los Angeles	mapajares@cib.csic.es	84
Palomo Ruiz, Maria del Valle	vpalomo@cib.csic.es	70
Perez Fernandez, Ruth	ruth.perez@csic.es	94
Pérez-Sala Gozalo, Dolores	dperezsala@cib.csic.es	84
Rial Zueco, Eduardo	rial@cib.csic.es	78
Rivas Caballero, Germán	grivas@cib.csic.es	92
Rivas López, Luis Ignacio	luis.rivas@cib.csic.es	78
Romero Garrido, Antonio	romero@cib.csic.es	88
Sánchez-Puelles González-Carvajal, José María	jmspuelles@cib.csic.es	78
Vega Fernández, María Cristina	cvega@cib.csic.es	86
Zorrilla López, Silvia	silvia@cib.csic.es	92

BIOTECNOLOGÍA MICROBIANA Y DE PLANTAS / MICROBIAL AND PLANT BIOTECHNOLOGY

Barriuso Maicas, Jorge	jbarriuso@cib.csic.es	102
Bertocchini, Federica	federica.bertocchini@cib.csic.es	126
Camarero Fernández, Susana	susanacam@cib.csic.es	102
Canto Ceballos, Tomás	tomas.canto@cib.csic.es	114
Carmona Pérez, Manuel	mcarmona@cib.csic.es	106
Catalá Rodríguez, Rafael	catala@cib.csic.es	118
del Solar Dongil, Gloria	gdelSolar@cib.csic.es	112
Díaz Fernández, Eduardo	ediaz@cib.csic.es	106
García González, Pedro Aurelio	pgarcia@cib.csic.es	108
García López, Ernesto Ángel	e.garcia@cib.csic.es	108
García López, José Luis	jlgarcia@cib.csic.es	104
Hernández Crespo, Pedro	pedro@cib.csic.es	110
Llave Correas, César	cesarllave@cib.csic.es	124
López García, Paloma	plg@cib.csic.es	112
Martínez Ferrer, Ángel Tomás	atmartinez@cib.csic.es	102
Martínez Hernández, María Jesús	mjmartinez@cib.csic.es	102
Medina Díaz, Francisco Javier	fjmedina@cib.csic.es	116
Ortego Alonso, Félix	ortego@cib.csic.es	110
Pérez Farinós, Gema María	gpfarinos@cib.csic.es	110
Prieto Jiménez, María Auxiliadora	auxi@cib.csic.es	122
Prieto Orzanco, Alicia María	aliprieto@cib.csic.es	102
Ruiz Dueñas, Francisco Javier	fjruiz@cib.csic.es	102
Salinas Muñoz, Julio	salinas@cib.csic.es	118
Sánchez Testillano, Pilar	testillano@cib.csic.es	120
Sanz Morales, Jesus Miguel	jmsanz@cib.csic.es	108
Tenllado Peralo, Francisco	tenllado@cib.csic.es	114

Localización CIB / CIB Location



CIB Centro de Investigaciones Biológicas Margarita Salas

Ramiro de Maeztu, 9

28040 Madrid - SPAIN

Teléfono: (34) 918 373 112

Ciudad Universitaria / University Campus

Metro: Línea 6 Estación Vicente Aleixandre (salida Gregorio del Amo) |

Underground: Line 6 Vicente Aleixandre Station (exit Gregorio del Amo)

EMT Madrid / Bus Lines: 132-F, C1 y C2

Otros Teléfonos del Centro / Other CIB Telephone Numbers

DEPARTAMENTO / DEPARTMENT	CONTACTO / CONTACT	DESPACHO / OFFICE	TELÉFONO / TELEPHONE
Biblioteca	Elena Tomé Sanz	s21	4299 Directo 911098099/98
Compras y almacén	Santiago Esteban Espinosa	b46	4452
Secretaría de Dirección	Noemí Álvarez Lindo	173	4250
Gerencia	Irene Pérez Redondo	b43	4254
Gestión Económica-administrativa	Juan Carlos González Baena	b42	4282
Gestión de Personal	Carmen Rodríguez Palancas	b43	4420
Gestión de Proyectos	Isabel Varón Crespo	175	4314
Servicio Técnico (secretaría)	Juan Busica	s28	4286
Emergencias en el edificio			4444

Memoria Científica
Scientific Report
2019-2020

