

Título (1): *Alteraciones del metabolismo del colesterol implicadas en las metástasis en el hígado del cáncer colorrectal.*

Breve resumen:

Resultados previos obtenidos por el Grupo “Lipids&Liver” han demostrado la implicación del colesterol sérico en el desarrollo de las metástasis en hígado del cáncer colorrectal (CRLM); y en particular el colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (CL-LDL).

En un modelo experimental en el que se modulaba el metabolismo del CL-LDL mediante una rica en grasa (45%) y en colesterol (2,1%) y en el que se alteraba la captación de LDLs por los hepatocitos, se consiguió prevenir el desarrollo de CRLM.

EL propósito del trabajo es analizar los procesos metabólicos y celulares que se encuentran alterados en este modelo experimental.

Director/es:

Patricia Aspichueta Celaá

Xabier Buqué García

Centro donde se desarrollará: Grupo “Lipids&Liver”; Laboratorio de Bioquímica; Dpto de Fisiología; Fac de Medicina y Enfermería; UPV/EHU.

Contacto: patricia.aspichueta@ehu.eus

Título (2): *Utilización de nanodiscos magnéticos en aplicaciones biomédicas: procesos de aniquilación y regeneración celular*

Breve resumen:

Pendiente

Director/es: María Dolores Boyano

Centro donde se desarrollará: Departamento de Biología Celular e Histología,
UPV/EHU

Contacto: lola.boyano@ehu.eus

Título (3): *Evaluación de modelo de bioimpresión para el estudio de proteínas convertasas en glioblastoma humano*

Breve resumen:

En este trabajo fin de máster se realizará el estudio comparativo de la expresión de proteínas convertasas en varios modelos in vitro de cultivo en tres dimensiones que emulan la dureza de los tejidos comparando con cultivos tradicionales en plástico. De esta manera se pretende evaluar la idoneidad de estos nuevos modelos para futuros estudios en los que se evalúen moléculas inhibitoras de las proteínas convertasas como terapia contra el glioblastoma.

Director/es: Iker Badiola y Aranzazu Villasante

Centro donde se desarrollará: Departamento de Biología Celular e Histología.
Facultad de Medicina y Enfermería. UPV/EHU. Leioa

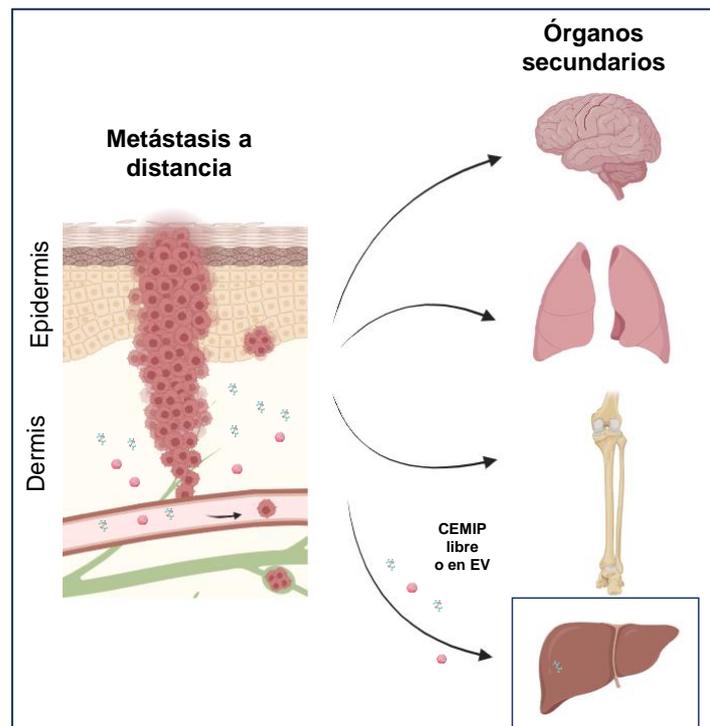
Contacto: Iker Badiola. Tel 946015776. iker.badiola@ehu.eus

Título (4): *Función de la proteína CEMIP en la progresión metastásica del melanoma cutáneo*

Breve resumen:

El melanoma cutáneo es un tipo de cáncer agresivo debido a su alta tendencia de diseminación a otros órganos como el hígado (i.e. metástasis). La progresión maligna de un tumor requiere de la modificación del entorno de origen (microambiente tumoral, MAT) y preparación del órgano de acogida (nicho premetastásico, NPM). Estudios del grupo han mostrado que las células de melanoma (tumoraes), pero no así los melanocitos (no tumorales) secretan la proteína CEMIP de manera libre y a través de vesículas extracelulares (EV) y que esta proteína regula la motilidad de células del MAT como del NPM del hígado. Así mismo hemos descrito que el CEMIP secretado por las células de melanoma promueve un perfil de activación distinto en células del MAT y del NPM hepático. El presente trabajo pretende ahondar en la función de CEMIP en la regulación de fibroblastos

dérmicos (componentes del MAT) y células estrelladas hepáticas (componentes del NPM del hígado) y relacionarlo con la progresión metastásica del melanoma. Para ello se llevarán a cabo ensayos de aislamiento de EV, de medios condicionados, ensayos de silenciamiento y sobreexpresión génica, ensayos funcionales (e.g. viabilidad, migración, invasión) y análisis de expresión génica (RT-QPCR) o proteica (WB).



Director/es: Aintzane Apraiz

Lugar donde se realizará: Departamento de Biología celular e Histología, UPV/EHU.

Grupo Cáncer y Medicina Traslacional

Contacto: aintzane.apraiz@ehu.eus 946012950

Título (5): *Inhibición de CD206 mediante glicopolímeros sintéticos como potencial diana terapéutica en el desarrollo de metástasis hepática.*

Breve resumen:

Las terapias basadas en la modulación o el bloqueo inmune están revolucionando el tratamiento de muchos tipos de cáncer. En este contexto, se está investigando diferentes herramientas químicas para diseccionar y manipular las respuestas inmunes.

El CD206 es un receptor endocítico que se une de forma selectiva a un gran número de ligandos endógenos y exógenos. En el hígado, CD206 es el principal receptor de colágeno y reconoce múltiples ligandos carbohidratados y sulfatados, presentes en proteínas de superficie de las células tumorales. En el hígado, este receptor se expresa en las células endoteliales del sinusoides hepático (CESH) y en menor medida en los macrófagos residentes en este órgano o células de Kupffer (CK). En este grupo hemos mostrado que el CD206 presente en las CESH induce un estado inmunosupresor, a la vez que reclutan poblaciones implicadas en el desarrollo de una respuesta angiogénica, todo lo cual favorece el desarrollo de metástasis hepáticas de carcinoma de colon. Terapias dirigidas contra el CD206 podrían restaurar la defensa contra el carcinoma de colon metastático, a la vez que impida el desarrollo de una respuesta angiogénica.

El objetivo de este trabajo será estudiar el efecto del glicopolímero galactosa 3-O-sulfatado en el desarrollo de metástasis hepáticas de carcinoma de colon. Dicho polímero sintético, que se une al dominio rico en cisteína del CD206 inhibiéndolo, podría abrir una vía de explotación clínica de este receptor como diana terapéutica.

Director/es: Alba Herrero y Beatriz Arteta

Centro donde se desarrollará: Departamento de Biología Celular e Histología, Facultad de Medicina y Enfermería, UPV/EHU

Contacto: Beatriz Arteta beatriz.arteta@ehu.eus

Título (6): *Análisis del fenotipo de células tumorales knock-out para PCSK9 de cáncer de colon.***Breve resumen:**

La PCSK9 es una serin proteasa, de la familia de las convertasas, que se ha estudiado ampliamente en la hipercolesterolemia, pero recientemente se ha demostrado que está implicada en el cáncer. Esta proteína se encuentra sobreexpresada en muchos tipos de tumores, especialmente durante el proceso metastático.

Por ello se estudiará el perfil fenotípico de las células tumorales tras el silenciamiento de la expresión de la proteína PCSK9 utilizando tecnología CRISPR-Cas9.

Para ello se utilizarán diferentes líneas celulares de carcinoma de colon humano, tanto primarias como metastásicas. En las células tumorales se silenciará la expresión del gen PCSK9 mediante CRISPR-Cas9. Y la eficacia del silenciamiento se medirá mediante RT-PCR y Western Blot. A continuación, se analizará la capacidad de proliferación mediante ensayos de MTT, migración en cámaras de Boyden, invasión en Matrigel y capacidad angiogénica por co-cultivo con células endoteliales hepáticas humanas inmortalizadas LSEC. En este último ensayo, las células tumorales serán cultivadas junto con las células endoteliales separadas por una membrana que permite el paso de los factores segregados por la célula tumoral, pero sin mezclarse y luego se medirá el crecimiento y migración que ocurre en las células endoteliales.

Los resultados permitirán dilucidar la importancia de esta proteína como posible diana terapéutica para el tratamiento del cáncer, ya que la inhibición de su expresión podría frenar el proceso de angiogénesis o reducir la agresividad del tumor.

Director/es: Olatz Crende Arruabarrena y Patricia Garcia Gallastegi

Centro donde se desarrollará: Facultad de Medicina y Enfermería. Departamento de Biología Celular e Histología.

Contacto:

Olatz Crende (olatz.crende@ehu.eus)

Patricia Garcia (patricia.garcia@ehu.eus)

Título (7): *Modulación de la Neurogénesis tras Asfixia Perinatal*

Breve resumen:

El empleo de agentes terapéuticos y de células madre mesenquimales ha mostrado resultados prometedores en diversos modelos experimentales de isquemia cerebral, siendo capaces de modular los procesos de neurogénesis, de plasticidad neuronal y de neuroreparación. En el recién nacido, el evento isquémico más común es la asfixia perinatal, desencadenante del ulterior daño cerebral.

El objetivo del presente TFM será determinar el potencial neuroreparador de determinadas terapias farmacológicas, mediante un estudio en el que evaluaremos la proliferación celular de precursores neuronales y células madre, así como de neuronas, oligodendrocitos y/o astrocitos.

Centro donde se desarrollará: Dep. Biología Celular e Histología, Fac. Medicina y Enfermería, UPV/EHU

Director: Prof. Daniel Alonso Alconada

Contacto: daniel.alonsoa@ehu.eus

Título (8): *Parálisis cerebral infantil: el cerebelo como diana terapéutica*

Breve resumen:

La parálisis cerebral en el recién nacido puede ser causada por un accidente cerebrovascular, por infecciones y/o por otros problemas médicos durante el embarazo de la madre. En la parálisis cerebral atáxica, la lesión se localiza en el cerebelo, y los niños con este tipo de parálisis cerebral tienen problemas de equilibrio y coordinación: pueden caminar con las piernas bastante más separadas entre sí que los demás niños y lo pasan mal con actividades que implican usar pequeños movimientos de las manos, como la escritura.

Objetivo del proyecto: Empleando un modelo pre-clínico de daño cerebral neonatal y utilizando tanto técnicas histológicas como celulares y moleculares, analizaremos el potencial neuroprotector de diversos tratamientos farmacológicos frente al daño en el cerebelo. El objetivo final del TFM será el establecer la futura utilización de agentes terapéuticos frente al daño neurológico neonatal.

Centro donde se desarrollará: Dep. Biología Celular e Histología, Fac. Medicina y Enfermería, UPV/EHU

Director: Prof. Daniel Alonso Alconada

Contacto: daniel.alonsoa@ehu.eus

Título (9): *Caracterización del potencial de diferenciación de la glía de Müller hacia fenotipos característicos del sistema nervioso central.*

Breve resumen:

La retina es una zona ocular del sistema nervioso central que está compuesta por células ganglionares de la retina (CGR), neuronas que envían información visual desde el ojo al cerebro y la glía de Müller (MG) encargada de regular la fisiología de ambas. Una de las enfermedades más devastadoras que puede sufrir es el glaucoma, que provoca una ceguera irreversible por pérdida de células en la retina desde la región periférica hacia la zona central. De hecho, cuando se detectan por primera vez problemas visuales en pacientes con glaucoma, ya se han perdido la mitad de las CGR y neuronas.

A lo largo de la enfermedad, la MG cambia a un fenotipo reactivo, iniciando cascadas de señalización que pueden ejercer funciones tanto neuroprotectoras como dañinas sobre las CGR. Utilizando cultivos celulares de MG se ha observado que son capaces de proliferar aumentando la expresión de marcadores característicos de célula madre neurales (GFAP, CD133...). No obstante, queda por determinar si estas células podrían tener la capacidad de diferenciación hacia linajes específicos del sistema nervioso como son los astrogliales, neuronales o oligodendrogliales. Así, el trabajo propuesto el/la estudiante participaría en la caracterización del potencial de diferenciación de la MG empleando los protocolos establecidos en el crecimiento y diferenciación de neuroesferas ampliamente utilizados en el uso de células madre neurales.

Director/es: Xandra Pereiro Diez y José Ramón Pineda Martí

Lugar donde se realizará: Facultad de Medicina y Enfermería (Leioa)

Contacto: xandra.pereiro@ehu.eus y joseramon.pinedam@ehu.eus

Título (10): *Generación y caracterización de cuerpos embrioides a partir de células madre de la pulpa dental humana***Breve resumen:**

En nuestro laboratorio hemos identificado y trabajamos en células madre humanas derivadas de la pulpa dental (hDPSCs). Estas células son obtenidas a partir de piezas dentales de desecho y tienen el potencial de crecer tanto en forma de dentoesfera como en monocapa celular, pudiendo diferenciarse hacia distintos fenotipos celulares. Las hDPSCs pueden ser una alternativa a las células madre embrionarias (ESs) y células madre inducidas pluripotenciales (iPSCs) para terapia celular, que aun manteniendo una potencialidad pluripotente también pueden acarrear problemas éticos o/y médicos, como la generación de teratomas.

Estos últimos años se ha dado un auge del uso de ESs e iPSCs para la generación de organoides, estructuras 3D que intenta imitar a la perfección la distribución celular, fisiología y tejidos del órgano objetivo. Los cuerpos embrioides (EB) son las estructuras generadas durante las primeras fases del desarrollo del organoide, los cuales contienen células madre y células progenitoras todavía sin madurar. A largo término, las células de los EB experimentan diferenciación y especificación celular a lo largo de los tres linajes germinales: endodermo, ectodermo y mesodermo, que comprenden todos los tipos de células somáticas. Este sistema de cultivo se emplea como modelo que permite estudiar el desarrollo temprano del órgano de interés o incluso el desarrollo de enfermedades en el propio órgano. Su estructura tridimensional, confiere a las células que integran el organoide la capacidad de responder a señales celulares que dirigen el desarrollo embrionario. Derivando así en una posterior morfogénesis que produce microtejidos muy similares a los de los del tejido nativo. No obstante, la capacidad de generar tanto EB como organoides no ha sido descrita para las hDPSCs.

En el presente trabajo de TFM planteamos realizar la caracterización del potencial de las hDPSCs para generar las estructuras primarias formadas, los EBs, durante el desarrollo de organoides.

La consecución del presente TFM podría abrir una nueva estrategia prometedora para desarrollar modelos de aplicaciones de medicina regenerativa, ensayos de tratamientos *in vitro* y como modelo de desarrollo embrionario y de enfermedades utilizando una nueva fuente de células madre.

Director/es: José Ramón Pineda Martí y Jon Luzuriaga

Lugar donde se realizará: Facultad de Medicina y Enfermería (Leioa)

Contacto: joseramon.pinedam@ehu.eus y jon.luzuriaga@ehu.eus

Título (11):

Los o las estudiantes interesados se podrían incorporar en cualquiera de las siguientes líneas de trabajo:

- Caracterización *in vitro* de mutaciones responsables de Encefalopatía Epiléptica Infantil o Síndrome del QT Largo Congénito.

- Identificación en un modelo computacional *in silico* de los mecanismos responsables de la diferente penetrancia de una misma mutación en diferentes familias

- Papel de las citoquinas circulantes en el remodelado eléctrico responsable de la fibrilación auricular

Breve resumen:

En nuestro grupo de investigación trabajamos con tres modelos experimentales:

i) Líneas celulares. A una línea celular que no expresa canales iónicos dependientes de voltaje le introducimos el gen, nativo o mutado, que queremos investigar.

ii) Modelos computacionales. Por un lado, tenemos modelos que reproducen al detalle las características del potencial de acción cardíaco y de las corrientes iónicas responsables, en las condiciones que queramos simular. Por otro lado, tenemos modelos que nos permiten predecir el comportamiento de los potenciales de acción de poblaciones de miles de pacientes distintos en esas condiciones.

iii) Miocitos cardíacos diferenciados a partir de células madre inducidas humanas, hiPS-CMs. Resulta totalmente imposible la extracción y cultivo de miocitos cardíacos o neuronas cerebrales humanas para su uso en un laboratorio. Sin embargo, desde hace poco más de una década es posible extraer fibroblastos de la piel, desdiferenciarlos a células madre embrionarias y volver a diferenciarlos al tipo celular que nos interesa.

Empleando estos modelos experimentales, por separado o en combinación, desarrollamos varias líneas de investigación centradas en los canales iónicos dependientes de voltaje, tanto neuronales como cardíacos. Con estos modelos empleamos técnicas de laboratorio como la determinación de la expresión de canales mediante qRT-PCR y Western Blot, y la su mediante Patch-Clamp.

Director/es: Oscar Casis; Mónica Gallego; Leire Echeazarra.

Centro donde se desarrollará: Facultad de Farmacia y Centro de Investigación Lasca-ray. Campus de Álava, Vitoria-Gasteiz.

Contacto: oscar.casis@ehu.eus

Título (12): *Identificar las dificultades de aprendizaje y actitudes sobre las contenciones mecánicas en salud mental en los estudiantes del grado de enfermería.*

Breve resumen:

Analizar el proceso de adquisición de conocimientos y actitudes en la aplicación de contenciones mecánicas en salud mental durante el Grado de Enfermería. Mediante un estudio cuasi-experimental con diseño pre-test y post-test mediante escalas validadas y un cuestionario de elaboración propia (5 items). Se pretende obtener datos científicos para poder identificar las dificultades en la adquisición de conocimientos y actitudes en la práctica de las contenciones mecánicas en salud mental a los futuros profesionales de enfermería.

Director/es: LEYRE GRAVINA ALFONSO

Centro donde se desarrollará: Facultad de Medicina y Enfermería

Contacto: leyre.gravina@ehu.eus

Título (13): *Evaluación del impacto de la enseñanza universitaria sobre nutrición en hábitos, creencias y elecciones alimentarias de estudiantes de enfermería.*

(Perfil de propuesta orientado hacia Graduados/as en Nutrición Humana, Enfermería o similares).

Breve resumen:

Analizar cómo afecta el conocimiento sobre nutrición en estudiantes del Grado en Enfermería, tras haber cursado la materia de nutrición en el primer curso, y observar si los cambios producidos se mantienen o cambian tras un año en lo referente a creencias alimentarias, consumo alimentario y elecciones alimentarias.

Director/es: LEYRE GRAVINA ALFONSO

Centro donde se desarrollará: Facultad de Medicina y Enfermería, UPV/EHU

Contacto: leyre.gravina@ehu.eus

Título (14): Neovasculogénesis y neurogénesis mediada por células stem de pulpa dental como terapia celular contra el daño cerebral isquémico.

Breve resumen:

Los accidentes cerebrovasculares isquémicos (ACVi) suponen hoy en día la primera causa de discapacidad a largo plazo y la primera causa de mortalidad en el mundo. Ante un ACVi, se activan respuestas compensatorias como un **aumento de la neurogénesis** en la zona subventricular. La angiogénesis es otra respuesta compensatoria que se estimula de forma natural tras la isquemia, y después de un ACVi se han observado los procesos de **angiogénesis y neovasculogénesis**. El equipo investigador de la UPV/EHU dirigido por el Dr. Gaskon Ibarretxe acredita una dilatada experiencia en el estudio de las hDPSCs y su diferenciación vascular. Su grupo desarrolló recientemente un procedimiento patentado de revascularización cerebral: generación de vasos sanguíneos completos a partir de hDPSCs tras su trasplante intracerebral. Por otra parte, el grupo investigador del centro Achucarro dirigido por Abraham Martín es experto en la generación de modelos in vivo de isquemia cerebral, y su monitoreo por técnicas de neuroimagen, así como en el estudio del componente vascular y la barrera hematoencefálica. En una colaboración previa, ambos grupos han demostrado que las **hDPSCs trasplantadas de forma intracarotídea migran al núcleo del infarto, establecen nuevos vasos sanguíneos, y disminuyen la inflamación** en la zona isquémica. Cumpliéndose la prueba de concepto inicial, es un momento muy adecuado para la incorporación de una persona candidata para realizar su TFM y/o futura tesis doctoral sobre esta temática, que ayude a una completa caracterización de los mecanismos que subyacen esta revascularización cerebral y estimulación de la neurogénesis mediada por terapia de trasplante de hDPSCs.

Director/es: **1. Gaskon Ibarretxe Bilbao.** Profesor Titular. Dpto de Biología Celular e Histología UPV/EHU <https://www.ehu.es/es/web/signaling-lab/gaskon-ibarretxe-bilbao>

2. Abraham Martín Muñoz. Investigador Ikerbasque. Achucarro Basque Centre of Neurosciences. <https://www.ikerbasque.net/es/abraham-martin>

Centro donde se desarrollará: **1. Dpto de Biología Celular e Histología.** Facultad de Medicina y Enfermería UPV/EHU. Grupo de investigación Signaling lab. <https://www.ehu.es/es/web/signaling-lab/home> **2. Laboratorio de Neuroimagen y marcadores de la Inflamación.** Centro Achucarro de Neurociencia. <https://www.achucarro.org/es/laboratory/neuroimaging-and-biomarkers-of-inflammation/>

Contacto: gaskon.ibarretxe@ehu.eus; abraham.martin@achucarro.org

Título (15): Plasma rico en Plaquetas (PRP), Plasma rico en Factores de Crecimiento (PRGF®), y Suero Condicionado de origen humano (Orthokine®) para el cultivo y expansión de células stem de pulpa dental (hDPSCs).

Breve resumen:

Las células stem provenientes de la pulpa dental humana (human Dental Pulp Stem Cells, o hDPSCs) son un tipo celular proveniente de cresta neural con extraordinarias posibilidades de aplicación en terapia celular. Desde el punto de vista de la terapia odontológica, las hDPSCs pueden emplearse con éxito para la reconstrucción de lesiones óseas craniomaxilofaciales, así como de otros tejidos provenientes de mesénquima como cartílago articular, y tejidos blandos de sostén como son el tejido fibroso, o tejido adiposo.

Sin embargo, una de las principales limitaciones que presenta hoy en día la utilización de las hDPSCs en la clínica odontológica consiste en la alta dependencia de suplementos de cultivo de origen animal para conseguir una expansión celular suficiente. En concreto, es tremendamente habitual el empleo de cantidades elevadas de suero bovino fetal (*Foetal Bovine Serum*, o FBS) para conseguir la expansión y diferenciación *in vitro* de estas células hacia fenotipos de células stem mesenquimales. Sin embargo, existen prometedoras alternativas de suplementación del cultivo de hDPSCs con extractos de origen humano como son el Plasma rico en Plaquetas (PRP), el Plasma rico en Factores de Crecimiento (PRGF®) o el Suero condicionado autólogo (Orthokine®) que podrían inducir un efecto semejante o incluso superior al del FBS, eliminando a su vez toda posibilidad de rechazo inmunológico o transmisión posible de patógenos por el cultivo prolongado de hDPSCs en presencia de compuestos de origen bovino.

Hasta ahora no existen estudios que evalúen de forma comparativa la capacidad de proliferación y diferenciación celular de cultivos de hDPSCs a fenotipos de células mesenquimales de interés en presencia de FBS, PRP, PRGF y Orthokine. El grupo de investigación Signaling lab del Dpto. de Biología Celular e Histología de la UPV/EHU, IT1751-22, reconocido como equipo de excelencia tipo A por el Gobierno Vasco y liderado por el Dr. Gaskon Ibarretxe posee una dilatada experiencia en el cultivo y caracterización de las hDPSCs, y para la obtención de los suplementos de cultivo de origen humano se establecerán colaboraciones con clínicas odontológicas y con el grupo del Dpto. de Estomatología encabezado por la Dra. Agurne Uribarri. Los resultados obtenidos podrían abrir nuevas puertas a la utilización de las hDPSCs en terapia.

Director/es: **1. Gaskon Ibarretxe Bilbao.** Profesor Titular. Dpto de Biología Celular e Histología UPV/EHU. <https://www.ehu.es/es/web/signaling-lab/gaskon-ibarretxe-bilbao> **2. Agurne Uribarri Etxebarria.** Profesora Asociada. Dpto. de Estomatología UPVEHU. <https://sedobilbao2023.com/team-member/agurne-uribarri-etxebarria/>

Centro donde se desarrollará: **Dpto de Biología Celular e Histología.** Facultad de Medicina y Enfermería UPV/EHU.

Contacto: gaskon.ibarretxe@ehu.es; mirenaagurne.uribarri@ehu.es

Título (16): *Estudio preclínico del Ocoxin como terapia coadyuvante a la quimioterapia en el tratamiento del cáncer de mama triple negativo y su metástasis*

Breve resumen:

El cáncer de mama es el cáncer con mayor incidencia entre las mujeres y una de las principales causas de muerte. En todo el mundo, se diagnostican más de 1,3 millones de casos de cáncer de mama invasivo y más de 450 000 mujeres mueren anualmente por esta patología. El cáncer de mama triple negativo (del inglés, triple negative breast cancer, TNBC) carece de marcadores moleculares específicos y representa aproximadamente el 10-15% de todos los cánceres de mama, debido a la carencia de marcadores los pacientes muestran un pronóstico desfavorable junto a una tasa de mortalidad muy elevada en comparación con los otros subtipos de cáncer de mama. Es más, debido a la inexistencia de dianas moleculares para su tratamiento y a su mal pronóstico, es necesario ahondar en su mecanismo de acción e identificar nuevas alternativas y dianas terapéuticas que permitan no solo tratar esta patología sino mejorar la calidad de vida de estos pacientes paliando los efectos secundarios producidos por la actual quimioterapia. El Ocoxin es un suplemento nutricional compuesto de minerales y vitaminas entre otros, ha demostrado poseer capacidades antitumorales en diversos modelos *in vitro* e *in vivo* de cáncer (Marquez et al 2016, Hernandez-Unzueta et al 2019, Hernandez-Unzueta et al 2023). Por ello, el **principal objetivo** del presente trabajo es profundizar en el mecanismo de acción del Ocoxin y estudiar su posible aplicación como terapia coadyuvante a la quimioterapia para el tratamiento del TNBC *in vitro* e *in vivo*.

Director/es: Joana Márquez Clavijo y Iera Hernandez Unzueta

<https://orcid.org/0000-0002-6429-615X>

Lugar donde se realizará: Facultad de Medicina y Enfermería (Leioa)

Contacto: joana.marquez@ehu.eus y iera.hernandez@ehu.eus

Título (17): *Caracterización de la proteína G y descripción de la función de los GPCRs en la adquisición de la capacidad fecundante de los espermatozoides humanos.*

Breve resumen:

Hoy en día la infertilidad se ha convertido en un problema médico y social de gran importancia mundial, ya que en países occidentales una de cada ocho parejas en edad reproductiva es infértil y más del 3% de los nacimientos anuales corresponden a niños concebidos mediante técnicas de reproducción asistida. Aún con estos datos que de año en año siguen aumentando, los mecanismos moleculares que subyacen a la infertilidad resultan todavía completamente desconocidos.

En los últimos años se ha descrito que en la superficie de los espermatozoides existen diferentes receptores acoplados a proteínas G (GPCRs), y varios investigadores han sugerido que estos podrían estar implicados en aspectos fundamentales de la función espermática. Los GPCRs son receptores 7TM encargados de la transducción de señales para el desencadenamiento de respuestas celulares concretas a través de cascadas de señalización intracelular. Están implicados en un amplio número de procesos fisiológicos y fisiopatológicos, entre los que destacan el cáncer y los desórdenes neurológicos y metabólicos.

En células somáticas, la proteína G está compuesta por tres subunidades distintas ($G\alpha$, $G\beta$ y $G\gamma$) que interaccionan entre sí formando la subunidad $G\alpha$ y el complejo $G\beta\gamma$. En dichas células somáticas, los mecanismos intracelulares que subyacen a los GPCRs han sido bien estudiados. En espermatozoides humanos, sin embargo, las interacciones de las tres subunidades de las GPCRs y los mecanismos de señalización subyacentes están aún por determinar, y se ha sugerido la existencia de una proteína G diferente a la de las células somáticas. Por todo ello el objetivo principal de esta propuesta es la caracterización de la proteína G en espermatozoides humanos, con el fin de elucidar el papel que presentan los GPCRs en la adquisición de la capacidad fecundante del espermatozoide y las vías de señalización que los subyacen.

Conocer mejor los mecanismos moleculares implicados en la fisiología del espermatozoide podría ser de gran utilidad ya que permitiría por un lado entender mejor la etiología de muchos casos de infertilidad y por otro lado desarrollar nuevas dianas y estrategias terapéuticas.

Director/es: Iraia Muñoa Hoyos

Centro donde se desarrollará: Laboratorios de Fisiología (1Q12-1Q15) de la Facultad de Medicina y Enfermería de Leioa.

Contacto: iraia.munoa@ehu.eus ; Tlfn: 946015536

****Imprescindible realizar contacto para especificaciones.**

Título (18): *Hábitos de alimentación y salud en estudiantes de enfermería.* (Perfil de propuesta orientado hacia Graduados/as en Nutrición Humana, Enfermería o similares).

Breve resumen:

El objetivo consistiría en examinar las relaciones entre los hábitos de alimentación y hábitos de salud de los y las estudiantes del Grado en Enfermería a lo largo de los 4 cursos académicos.

De esta forma, se trataría de describir y examinar las relaciones entre los hábitos de alimentación, de actividades sedentarias multimedia (asociadas al sedentarismo) y la salud de los y las estudiantes del Grado en Enfermería y cómo estos hábitos varían a lo largo de los 4 cursos académicos.

Para ello, se examinarán datos sociodemográficos, datos relativos a la alimentación mediante el Índice KIDMED y el cuestionario HPLP II sobre hábitos de vida y alimentación (HEALTH-PROMOTING LIFESTYLE PROFILE II), datos sobre las actividades sedentarias multimedia (tiempo dedicado a ver la TV, jugar al ordenador y la video-consola, junto con el uso del Smartphone/móvil) y datos relativos a la salud mediante el IMC (Índice de Masa Corporal).

Todo ello nos permitirá examinar las asociaciones y su relación con la salud de los diferentes grupos de edad en función del curso académico, para analizar si los hábitos van variando a lo largo de los cursos académicos, lo que puede repercutir en la salud de los y las estudiantes como futuros/as profesionales educadores en hábitos de salud.

El trabajo se desarrollará mediante reuniones periódicas y se llevarán a cabo el análisis de los datos en la Facultad de Medicina y Enfermería.

Se analizarán datos y variables socio demográficas, de hábitos de vida (hábitos de alimentación y de actividades sedentarias multimedia) y de salud en estudiantes del Grado en Enfermería y cómo estos hábitos varían a lo largo de los 4 cursos académicos.

Director/es: Itziar Hoyos Cillero

Centro donde se desarrollará: Facultad de Medicina y Enfermería. Departamento Enfermería I (Leioa- Bizkaia)

Contacto: itziar.hoyos@ehu.eus

Título (19): *Análisis de la expresión de convertasas en cáncer testicular germinal***Breve resumen:**

Los tumores testiculares de células germinales (TTCG), a pesar de tener una elevada tasa de supervivencia, son la malignidad más común en hombres jóvenes. La terapia más utilizada para su tratamiento es la quimioterapia de cisplatino, la cual tiene efectos deletéreos tanto para la salud y calidad de vida del paciente (riesgo alto de enfermedades cardiovasculares, otras malignidades, fertilidad disminuida, etc.) como para la de su descendencia (riesgo aumentado de mutaciones *de novo*). Estas complicaciones hacen que el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas sea una necesidad apremiante. Las convertasas de proteínas (PC, del inglés *protein convertases*), son enzimas que procesan versiones precursoras inactivas de otras proteínas antes de su secreción, convirtiéndolas en moléculas activas. Son necesarias para mantener la homeostasis de los tejidos, pero también se ha visto que están desreguladas en varios procesos patológicos, siendo el cáncer uno de los más estudiados. De esa familia, tanto furina como PACE4, han sido extensamente relacionadas con patologías como el cáncer, por lo que proponemos que podrían ser de mucha utilidad para el estudio y estratificación de los TTCGs y el desarrollo de nuevas vías diagnósticas o terapéuticas.

Para ello, en este proyecto se propone la realización del análisis de expresión de PCs a nivel de RNAm, mediante *qRT-PCR*, y a nivel de proteína, mediante *Western Blotting*, en tres líneas celulares de origen humano: La línea de seminoma TCam-2, la línea no-seminomatosa de carcinoma embrionario testicular NTERA-2 y la línea testicular sana HS1Tes.

Director/es: Iker Badiola Etxaburu y Laura Gómez Santos

Centro donde se desarrollará: Facultad de Medicina y Enfermería, UPV/EHU

Contacto: iker.badiola@ehu.eus / laura.gomez@ehu.eus

Título (20): *Establecimiento de un modelo de transformación de queratinocitos humanos orales para el estudio de la carcinogénesis oral.*

Breve resumen:

El cáncer oral es uno de los 10 cánceres más frecuentes a nivel mundial suponiendo alrededor del 4% del total de tumores malignos detectados. La tasa de supervivencia del cáncer oral a los cinco años es del 50-60%, no evidenciándose un incremento significativo en los últimos años. La detección precoz de estos tumores tendría un gran impacto social (aumentando la tasa de supervivencia) y económico (disminuyendo los costes de tratamientos aplicados a estadios más avanzados). En este sentido, actualmente se han descrito una serie de lesiones de la mucosa oral considerados “trastornos orales potencialmente malignos” (OPMD) como anomalías que se asocian con un riesgo estadísticamente mayor de evolucionar a cáncer oral. Este proyecto tiene como objetivo participar en la creación de un modelo preclínico de carcinogénesis oral que pueda servir para definir los cambios moleculares que ocurren a lo largo del proceso de transformación de OPMDs. Para ello, en este trabajo se realizará la inducción de carcinogénesis química de queratinocitos orales humanos *in vitro*. Una vez observados los primeros cambios morfológicos, se confirmará la transformación (análisis de marcadores de transformación y proliferación,...) para posteriormente poder evaluar la capacidad de los queratinocitos orales humanos transformados de formar tumores *in vivo*. Así, se espera establecer un modelo tumorigénico controlado para la transformación de queratinocitos orales humanos que sirva como base tanto para el estudio de la influencia de diversos factores en la carcinogénesis oral como para la identificación de biomarcadores para la detección precoz de dicho proceso.

Director/es: Lucía Jiménez Rojo

Centro donde se desarrollará: Facultad de Medicina y Enfermería

Contacto: lucia.jimenez@ehu.eus

Título (21): *Papel de canales iónicos de potasio en la hipoacusia neurosensorial y correlación con el Alzheimer.*

Breve resumen:

La pérdida auditiva o hipoacusia se asocia con un mayor deterioro cognitivo y demencia, incluyendo la enfermedad de Alzheimer (EA). Sin embargo, se desconocen tanto la relación causal entre la pérdida auditiva y la EA como el mecanismo. Para la correcta transmisión de la señal auditiva a través de los diferentes núcleos neuronales que la componen, son fundamentales los canales de potasio dependientes de voltaje (canales Kv). Alteraciones en estos canales pueden afectar a la correcta discriminación de sonidos o incluso facilitar la pérdida auditiva. Se conocen hasta 12 familias de canales de potasio dependientes de voltaje (familias Kv1 a Kv12), cada una de las cuales se compone de varios miembros. Sin embargo, por su relevancia en la vía auditiva y/o en la progresión de la EA nos centraremos en los canales Kv3.1; Kv 1.1 y Kv 1.3; y los canales de la familia Kv7, Kv7.1 y Kv7.4.

Este proyecto plantea identificar los mecanismos fisiopatológicos de la pérdida auditiva asociada a la EA utilizando como modelo experimental de EA el ratón 3xTgAD. En este modelo: i) analizaremos la respuesta auditiva de los animales mediante potenciales evocados auditivos para identificar los individuos con hipoacusia y la zona; ii) estudiaremos la expresión y funcionamiento de los canales de potasio en las neuronas de la vía auditiva

Director/es: Miren Revuelta y Janire Urrutia

Centro donde se desarrollará: Facultad de Medicina y Enfermería, departamento de Fisiología

Contacto: miren.revuelta@ehu.eus; janire.urrutia@ehu.eus

Título (22): Estudio de la participación de los melanocitos en el mantenimiento de la troncalidad de las células madre del limbo esclerocorneal.

Breve resumen: Proyecto de TFM en el marco de la medicina regenerativa para el tratamiento de enfermedades de la superficie ocular que transcurren con daño de las células madre epiteliales limbares (LESCs) o de su nicho. Las LESCs son células madre adultas que residen en el limbo esclerocorneal, responsables de la renovación y reparación del epitelio corneal. Para la curación de enfermedades en las que estas células están dañadas, como la insuficiencia limbar, se requiere hacer un trasplante de las mismas, a partir de una pequeña muestra de células sanas expandidas ex vivo. El objeto del presente trabajo, basado en resultados preliminares en los que hemos observamos una relación muy estrecha entre las LESCs y los melanocitos corneales (Figura 1), es estudiar cómo influyen éstos en el mantenimiento de la troncalidad de las LESCs durante su cultivo, y si la relación es por contacto físico y/o paracrino. El trabajo consistirá en llevar a cabo cultivos celulares de LESCs y melanocitos (cocultivos 2D y 3D, uso de medios condicionados, etc). A partir de los cultivos celulares se estudiarán los marcadores de indiferenciación/troncalidad de las LESCs mediante técnicas inmunocitotoquímicas y/o de Western blot y/o q-RT-PCRs, así como la potencia de las LESCs mediante cultivos clonales.

El trabajo puede realizarse en castellano, euskera o inglés.

Posibilidad de continuar mediante Tesis Doctoral de investigación básico-traslacional.

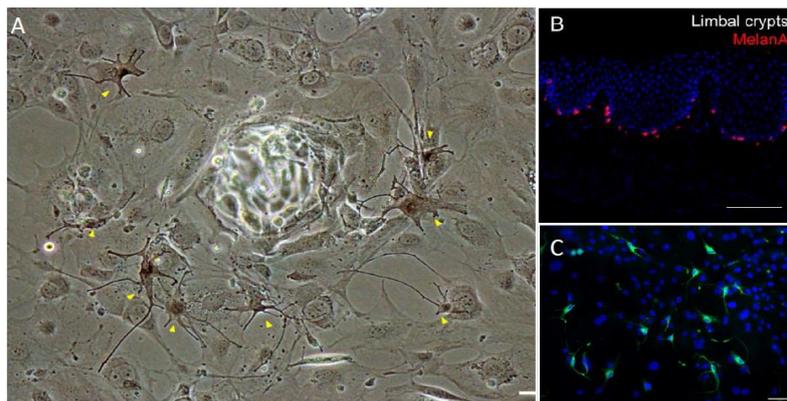


Figura 1. Melanocitos en íntimo contacto con las células madre epiteliales del limbo (LESCs).

a) Cultivo primario de epitelio limbar. Se observan abundantes melanocitos (flechas amarillas) rodeando la colonia de células madre limbares.

b) Corte histológico de epitelio limbar. Los melanocitos (marcaje con Melan A, en rojo) se observan en la base del epitelio, en la zona donde se ubican las células madre limbares.

c) Cultivo primario de epitelio limbar, pase 0. Melanocitos marcados en verde.

Director/es: M Noelia Andollo y Miguel Pérez Garrastachu

Centro donde se desarrollará: Departamento de Biología celular e Histología, Facultad de Medicina y Enfermería, UPV/EHU. Grupo "Cáncer y Medicina Traslacional".

Contacto: noelia.andollo@ehu.eus, 94 601 3295

Título (23): *Biomarcadores moleculares de sarcopenia en un modelo celular murino: Análisis proteico y validación a nivel genómico*

Breve resumen:

La sarcopenia es un término derivado de la expresión griega “pobreza de carne” (Cruz-Jentoft & Sayer, 2019) y se define como una condición predominantemente geriátrica con pérdida progresiva de la masa muscular esquelética y de la función muscular (Traub et al., 2020). Su estudio es de gran interés social, pues es un gran problema de salud de las personas mayores, asociado con un mayor riesgo de caídas y fracturas, deterioro de la capacidad para realizar las actividades diarias y está relacionado con enfermedades cardíacas, respiratorias y cognitivas. Esto conduce a problemas de movilidad y reducción de la calidad de vida, pérdida de independencia o necesidad de atención a largo plazo, y si no se trata a la muerte.

Este desorden muscular es reversible, por lo que su detección temprana es fundamental para minimizar las consecuencias negativas que acarrea (Picca, Coelho-Junior et al., 2022). Desafortunadamente, algunos marcadores de sarcopenia ya establecidos, así como test físicos, son bastante heterogéneos y requieren mucho tiempo y espacio (Guglielmi et al., 2016). Además, para llevar a cabo las técnicas de imagen utilizadas (absorciometría de rayos X de energía dual) son necesarios medios materiales de coste muy elevado (Guglielmi, Ponti et al., 2016).

Por este motivo, investigar e identificar biomarcadores de sarcopenia que puedan otorgarnos un diagnóstico precoz es fundamental. Así por ejemplo, se consideran de interés para su estudio algunas moléculas relacionadas con la función muscular o mioquinas, que han sido previamente analizadas en personas mayores que viven en residencias o han sido hospitalizadas; (miostatina –MSTN–, y folistatina –FST–), pero también moléculas relacionadas con el metabolismo energético y el poder antioxidante (sestrinas 1 y 2 –SESN1, SESN2–) y la homeostasis del organismo (enzima convertidor de angiotensina 2 –ACE2–) debido a la implicación de estos mecanismos en el envejecimiento celular. Resultados preliminares del grupo de investigación empleando líneas celulares en cultivo *in vitro* han detectado cambios significativos en la expresión de los marcadores mencionados a nivel transcriptómico.

En el presente proyecto se emplea la línea celular murina C2C12, de la cual tras varios pases en cultivo se extraerá proteína para analizar marcadores mediante las técnicas Western blot. De forma paralela se dispondrá de sueros de pacientes, mediante técnica Elisa, en las cuales se comparará la expresión de los marcadores pronóstico, validación de los resultados de la línea celular observados a nivel tisular.

Directoras: Begoña Sanz y Patricia García Gallastegi

Centro donde se desarrollará: Departamento de Fisiología, UPV/EHU

Contacto: mariabegona.sanz@ehu.eus (ext.3307) y patricia.garcia@ehu.eus (ext. 5650)

Título (24): *Mimicking PGC1 α -driven tumour suppression as a novel therapeutic strategy for aggressive prostate cancer (MimePro).*

Breve resumen:

One out of 8 men will develop prostate cancer during their lifetime accounting for more than half a million of death per year. The improvement in curative efficacy stems from the early detection of the disease and research focused on the identification of novel molecular cues that ensure advances in precision medicine and individualized treatment of cancer. The project will contribute to these priorities by the proposal of novel therapeutic regimens for aggressive PCa based on the application of precision medicine. In the past, our laboratory patented the use of PGC1 α expression for the classification of aggressive PCa, and have defined the molecular mechanisms underlying PGC1 α stratification that are mainly characterized by the transcriptional activity of MYC oncogene. Through the integration of computational analysis of transcriptomics and clinical data and functional assays, in our project we will study the therapeutic potential of targeting MYC, alone or in combination with HDAC & MEK1/2 inhibitors. All, with the goal of identifying therapeutic vulnerabilities of aggressive PCa driven by PGC1 α loss.

Director/es: Veronica Torrano/Lorea Valcárcel

Centro donde se desarrollará: Facultad Ciencia y Tecnología, UPV/EHU

Contacto: veronica.torrano@ehu.eus / lorea.valcarcel@ehu.eus

Título (25): *Poder antioxidante de sustratos comestibles fermentados con micelios de hongos lignocelulolíticos*

Breve resumen: Los hongos lignocelulolíticos (degradadores de madera) son comestibles y nutracéuticos muy apreciados. Su batería enzimática oxidativa es capaz de catalizar reacciones de alto potencial redox, y su acción sobre los polifenoles (ligninas y semejantes) resulta en la liberación y acumulación de gran cantidad de compuestos relacionados con la capacidad antioxidante. A fines de enriquecer subproductos de diversas industrias, se llevarán a cabo fermentaciones de estado sólido de estos sustratos con cuatro cepas hongos lignocelulolíticos considerados bioseguros. Se cuantificará el crecimiento por metodologías gravimétricas y químicas y se verificará la producción de fenoles, la actividad enzimática oxidativa, y el poder antioxidante. Se estudiará el progreso de estos parámetros durante el cultivo (cuatro semanas) sobre tres sustratos subproductos de las industrias locales para definir cuál es el sustrato, cepa y tiempo de cultivo óptimos para la producción de antioxidantes con fines nutracéuticos.

Director/es: Dr. Fernando Moro Cordobés, Dr. Francisco Kuhar

Centro donde se desarrollará: Innomy Biotech, BIC Bizkaia, Parque Tecnológico de Zamudio

Contacto: fkuhar@innomylabs.com

Título (26): Optimización de características nutricionales de granos por fermentación con mucoromycetes (Perfil de propuesta orientado hacia Graduados/as en Nutrición Humana y Biotecnólogos).

Breve resumen:

La demanda de alimentos nutritivos, fáciles de digerir y de costo accesible ha redirigido el interés de la industria hacia la fermentación. La utilización de cepas de hongos como *Rhizopus sp.* es conocida tradicionalmente en preparaciones tales como el tempeh. Sin embargo, la aceptación de este tipo de alimentos por parte de las culturas occidentales es limitada. El presente proyecto tiene como objetivo estudiar el efecto de la fermentación en estado sólido con cepas de mucoromycetes en la producción de antioxidantes, en el contenido de proteína soluble, y en el perfil glucídico de cereales y legumbres a fines de desarrollar productos saludables y de buena aceptación por parte del público.

Director/es: Dr. Francisco Kuhar

Centro donde se desarrollará: Innomy Biotech, BIC Bizkaia, Parque Tecnológico de Zamudio

Contacto: fkuhar@innomylabs.com

Interesados/as: Contactar con la empresa previa selección de la propuesta.

Título (27): *Desarrollo de nuevas terapias en NASH (esteatohepatitis no alcohólica).*

Breve resumen:

Inhibitec es una Pyme biotecnológica que ha desarrollado un anticuerpo monoclonal (B101.37) frente a una proteína de membrana denominada BAMBI (BMP and Activin Membrane-Bound Inhibitor) que ha demostrado tener efectos terapéuticos en distintos modelos experimentales de psoriasis, artritis psoriásica (PsA) y artritis reumatoide.

Por otra parte, la inhibición de BAMBI se ha visto que también disminuye la permeabilidad intestinal (impidiendo el paso de endotoxinas hacia el hígado) y aumenta la producción de péptidos antimicrobianos modificando la composición de la microbiota intestinal. **Basándonos en estos resultados previos, en el presente proyecto TFM analizaremos el efecto terapéutico de la inhibición farmacológica de BAMBI en un modelo preclínico murino de NASH (esteatohepatitis no alcohólica).**

NASH es la entidad clínica de peor pronóstico del hígado graso no alcohólico (NAFLD) y se ha convertido en la enfermedad hepática crónica más común. Esta enfermedad se caracteriza por la aparición de depósitos grasos e infiltrados inflamatorios en el hígado y la aparición de inflamación en los hepatocitos que puede derivar en el desarrollo de fibrosis, cirrosis y carcinoma hepatocelular.

Para valorar el efecto de la inhibición farmacológica de BAMBI en modelos preclínicos murinos de NASH se utilizará el modelo STAM. Este modelo murino reproduce el desarrollo progresivo de la enfermedad tras la inyección de estreptozotocina y la administración de una dieta alta en grasas. Usando este modelo se evaluará la aparición de esteatosis hepática (semanas 6-8 de edad), y fibrosis (semana 10) mediante el estudio de muestras biológicas (hígado, intestino, páncreas, sangre y heces) por PCR cuantitativa, evaluación histológica y análisis de absorción de lípidos

Director/es: Victoria Casado-Medrano, PhD (Inhibitec)

Centro donde se desarrollará: Inhibitec Anticuerpos SL (OpenLab Space at Instituto de Biomedicina y Biotecnología de Cantabria).

Contacto: victoria.casado@inhibitec.com

Título (28): *La placenta en el origen de las enfermedades complejas del adulto: peso específico frente a otros tejidos*

Breve resumen:

En este TFM meta-analizaremos los estadísticos de resumen de diferentes bases de datos de rasgos de loci cuantitativos de metilación o mQTLs de placenta y caracterizaremos los mQTLs resultantes. Los mQTLs son en esencia polimorfismos de nucleótido único que se asocian con los niveles de metilación de posiciones genómicas adyacentes. Seguidamente, cruzaremos esta base de datos masiva con estadísticos de resumen de estudios de asociación de genoma completo o GWAS de más de 50 enfermedades complejas del adulto, con el fin de inferir qué fracción de la susceptibilidad a padecer cada una de éstas se manifiesta por medio de la metilación del ADN de la placenta. Además, compararemos los resultados con los obtenidos con bases similares de otros tejidos, y priorizaremos enfermedades según el peso específico de la metilación de la placenta en su base genética. Esta propuesta de TFM se enmarca en un proyecto de investigación en marcha y servirá en el futuro próximo para ubicar algunos de los genes de susceptibilidad a distintas enfermedades en la etapa prenatal, aumentando su potencial predictivo y permitiendo afinar en su validez como dianas terapéuticas. El trabajo realizado en el contexto de este TFM contribuirá a publicaciones científicas de alto nivel.

Director/es: Nora Fernández Jiménez y José Ramón Bilbao Catalá

Centro donde se desarrollará: Edificio María Goyri. UPV/EHU. Leioa.

Contacto: nora.fernandez@ehu.eus

Título (29): *Investigación del papel de las modificaciones del ARN en la memoria y el aprendizaje.*

Breve resumen:

¿Te apasiona desentrañar los misterios de la mente humana? ¿Quieres ser parte de investigaciones que puedan cambiar la forma en que entendemos la memoria, el aprendizaje y las enfermedades cognitivas? Entonces, el Laboratorio de Cognición Molecular, bajo la dirección de la Profesora. Shira Knafo, es el lugar ideal para realizar tu Trabajo Fin de Máster (TFM).

¿Por qué elegir nuestro laboratorio?

1. **Innovación en Investigación:** Nos enfocamos en identificar los mecanismos moleculares y sinápticos que subyacen en el aprendizaje, la memoria, las disfunciones cognitivas y su mejora. Estamos a la vanguardia en la implementación de técnicas avanzadas.
2. **Interdisciplinariedad:** Nuestro equipo integra expertos en biología molecular, neurociencia, bioinformática y medicina, ofreciéndote una formación amplia y completa en diferentes ámbitos del conocimiento.
3. **Impacto Científico y Social:** Los resultados de nuestras investigaciones tienen el potencial de abrir nuevas vías para el desarrollo de tratamientos para enfermedades como el Alzheimer.
4. **Entorno Colaborativo:** Fomentamos un ambiente académico abierto y colaborativo donde cada estudiante tiene la oportunidad de contribuir de manera significativa a proyectos de investigación en curso.
5. **Orientación Profesional:** Proporcionamos una excelente preparación para tu futuro profesional, ya sea en el ámbito de la investigación académica o en la industria biotecnológica.

Proyectos de TFM disponibles:

1. Investigación del papel de las modificaciones epitranscriptómicas en la memoria y el aprendizaje.
2. Estudios sobre la modulación farmacológica de la memoria y el aprendizaje.

Si buscas un proyecto de TFM que te permita aplicar y desarrollar tus conocimientos en biología molecular y biomedicina, y que además tenga un impacto real en la comprensión y el tratamiento de enfermedades cognitivas, el Laboratorio de Cognición Molecular (www.shiraknafo.com) es el laboratorio para ti.

Director/es: Laboratorio de Cognición Molecular dirigido por la Profesora Shira Knafo
Centro donde se desarrollará: Edificio María Goyri

Contacto: Si te identificas con nuestros objetivos y ambiciones, no dudes en ponerte en contacto con nosotros (shira.knafo@ehu.eus) para más información y para discutir oportunidades de TFM.

Título (30): *Reposicionamiento de la ranolazina como fármaco anti-neoplásico*

Breve resumen:

Recientes estudios de nuestro laboratorio muestran que el fármaco anti-angina ranolazina mejora las respuestas del cáncer de piel tipo melanoma tanto a terapias dirigidas como a inmunoterapias. El objetivo de este proyecto será ahondar en el mecanismo de acción de este fármaco y extender los resultados obtenidos en melanoma a otros tipos de cáncer.

Director/es: Imanol Arozarena Martincorena y Paula Aldaz Donamaria

Centro donde se desarrollará: Navarrabiomed

Contacto: Rodríguez Galán, Angel (Gestión Navarrabiomed)

angel.rodriquez.galan@navarra.es

Imanol Arozarena: iarozarm@navarra.es

Título (31): Desarrollo de un sistema de reparación de la médula espinal basada en Células Madre de la Pulpa Dental e hidrogeles avanzados.**Breve resumen:**

Los hidrogeles representan una estrategia prometedora para la restauración de la médula espinal tras lesiones traumáticas. Estos sistemas representan un método versátil para la liberación controlada de factores de crecimiento y permiten la modulación precisa de sus propiedades físicas y químicas para favorecer determinados comportamientos celulares. Además, proporcionan un soporte mecánico y un microambiente que puede promover la migración y el crecimiento de células nerviosas. Por su parte, las células madre de la pulpa dental (hDPSCs por sus siglas en inglés) son una variedad de células madre derivadas de la cresta neural, que suscita un creciente interés en aplicaciones terapéuticas, como la regeneración de tejidos y órganos, y la medicina regenerativa. Esto se debe a su alta capacidad para diferenciarse en diversos tipos celulares, incluyendo osteoblastos, condrocitos, adipocitos, y neuronas, entre otros. Diversos estudios muestran que, además, el secretoma de las células madre, incluyendo las hDPSCs, contienen factores que promueven la regeneración de tejidos dañados. Además, la fuente de origen de estas células, el tejido de la pulpa dental, es accesible y abundante, lo que facilita su obtención y cultivo.

En el presente proyecto vamos a generar hidrogeles cargados con secretoma de hDPSCs, hDPSCs en forma de dentosferas y/o células nerviosas. Estos geles tendrán la capacidad de degradarse en periodos de tiempo predeterminados o en respuesta a estímulos específicos. Nuestro objetivo es analizar la liberación de factores que promuevan la vascularización y el crecimiento de células nerviosas para aplicar el sistema para la regeneración de la médula espinal. Para aclarar estos aspectos, este estudio propone incubar los hidrogeles en la membrana corioalantoidea (CAM) de huevos de pollo. Este modelo experimental *in vivo* es particularmente adecuado para estudiar la angiogénesis, ya que permite observar el crecimiento de vasos sanguíneos hacia el lugar de trasplante de los constructos. Adicionalmente se cuantificará el fenotipo de las células encapsuladas en los hidrogeles y se definirá el sistema óptimo para su uso en regeneración nerviosa.

Director/es: Unai Silvan (BCMaterials) e Igor Irastorza (UPV/EHU).

Centro donde se desarrollará: UPV/EHU (Signaling lab, Departamento de Biología Celular e Histología, Facultad de Medicina y Enfermería) y BCMaterials.

Contacto: unai.silvan@bcmaterials.net; igor.irastorza@ehu.eus

Title (32): *Alternative immune checkpoint proteins as targets in cancer therapy*

Summary:

This TFM focuses on the expression, regulation and function of co-inhibitory immune checkpoint proteins within the B7-family (*Figure*). B7 proteins are involved in tumor immunity as well as in various aspects of cancer beyond the immune regulatory function. In addition, some of them are overexpressed in various types of cancer and in the tumor microenvironment, and are emerging as players in increased tumor malignancy and therapy resistance, not directly dependent on the immune system. The pro-tumorigenic immunological action of these proteins makes them actionable targets in many cancer forms.

The methodology includes *in vitro* cell cultures of cancer cell lines, various molecular and cellular biology techniques, including oligonucleotide design, PCR, qPCR, site-directed mutagenesis, *E. coli* transformation, DNA electrophoresis, silencing and overexpression of proteins with transient transfections of mammalian cancer cells, protein and RNA isolation, Western blot, cell proliferation assays, immunofluorescence etc.

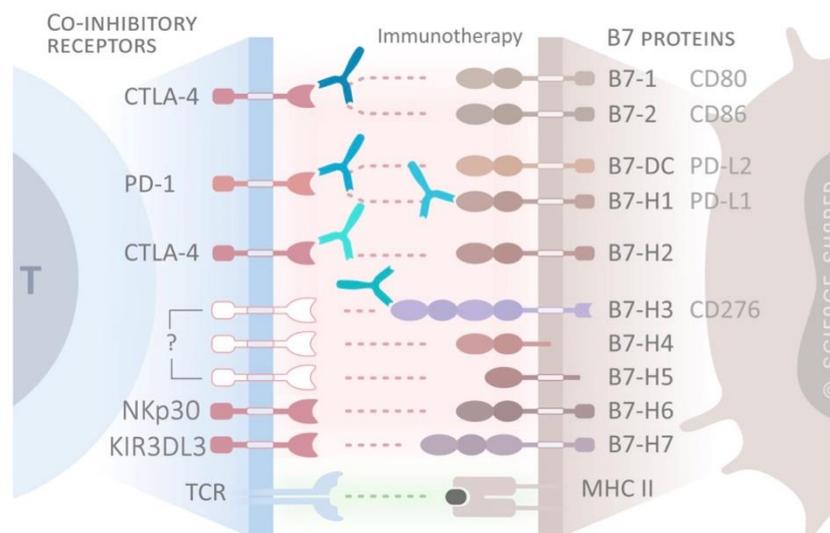


Figure: The B7 proteins are shown with the co-inhibitory receptors they interact with on T cells. Unknown receptors are indicated with a question mark. Proteins targeted by immunotherapy are shown bound to an antibody molecule. TCR: T cell receptor; MHC: major histocompatibility complex.

Director: Caroline E. Nunes-Xavier, PhD

Location: Biobizkaia Health Research Institute

Immuno-Oncology Group, Cancer Unit

Contact: carolinenunesxavier@gmail.com

Título (33): *Reprogramación y caracterización de cultivos iPSCs para la sobreexpresión de utrofina***Breve resumen:**

Las distrofias musculares de Duchenne y Becker son enfermedades raras causadas por mutaciones en el gen de la distrofina, afectando la función muscular. Aunque algunos medicamentos tienen eficacia limitada en mutaciones específicas, no existe un tratamiento generalizado para todas las mutaciones. La sobreexpresión de la proteína utrofina muestra potencial para hacerlo, pero los medicamentos que la aumentan han sido ineficaces en ensayos clínicos.

Nuestro grupo ha creado nuevos métodos para evaluar la utrofina en cultivos celulares usando PCR digital y cuantificación proteica en placa (in-cell western), permitiendo el cribado de compuestos. También generamos un modelo celular que sobreexpresa utrofina como control positivo. Sin embargo, estos cultivos tienen problemas de crecimiento y diferenciación debido a técnicas de edición génica obsoletas, dificultando su uso por otros investigadores.

Buscamos repetir la edición genética en células iPSC de pacientes con Duchenne usando CRISPR/Cas9 actualizado y menos agresivo, creando un modelo más robusto. Nuestro grupo tiene experiencia en terapias personalizadas y cuantificación de su eficacia, utilizadas en evaluaciones preclínicas y clínicas de medicamentos para la distrofia muscular de Duchenne y otros trastornos neuromusculares.

El proyecto de TFM requerirá uso cultivos celulares avanzados (iPSC), biología molecular, edición génica y técnicas como in-cell western e inmunocitoquímica. La experiencia previa no es obligatoria, pero la disposición para aprender y la participación en actividades de divulgación son esenciales. Nuestro grupo de investigación es pequeño pero colaborativo, con interacción con asociaciones de pacientes y actividades de divulgación. La pasión por la investigación en enfermedades raras es fundamental.

Director/es: Virginia Arechavala-Gomez, Ikerbasque Research Professor, Grupo Nucleic Acid Therapeutics for Rare Diseases. Publicaciones: https://scholar.google.es/citations?hl=es&user=M4my6VQAAAAJ&view_op=list_works

Centro donde se desarrollará: Instituto de Investigación Sanitaria Biobizkaia www.biocrucesbizkaia.org

Contacto: Virginia Arechavala-Gomez, v.arechavala@live.co.uk

Título (34): *Functional analysis of disease-associated mutations in the PTEN tumor suppressor gene*

Breve resumen: Hereditary mutations in the PTEN tumor suppressor gene predispose to cancer and to neurodevelopmental disorders, and define at genetic level the PTEN Hamartoma Tumor Syndrome (PHTS). PTEN protein dephosphorylates phosphatidylinositol (3,4,5)-trisphosphate (PIP3), counteracting the pro-oncogenic function of phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K). In addition, PTEN also displays PIP3-independent functions, mainly related with its nuclear localization. Different PTEN isoforms exist due to alternative splicing and alternative translation mechanisms, but the relative contribution to disease of the distinct PTEN isoforms is not known. This proposal aims to characterize the function of novel PTEN mutations found in PHTS patients, in the context of the different PTEN protein isoforms. Our functional analysis involves molecular and cell biology methodology, including cDNA cloning, site-directed mutagenesis, and expression and analysis of recombinant proteins in mammalian cells.

Director/es: Rafael Pulido Murillo

Centro donde se desarrollará: Instituto de Investigación Sanitaria Biocruces Bizkaia

Contacto: rpulidomurillo@gmail.com

Título (35): *Estudios biofísicos y estructurales de retrovirus endógenos humanos.*

Breve resumen:

Los retrovirus endógenos humanos (hERVs) son elementos genéticos que tienen la capacidad de movilizarse entre regiones distantes del genoma humano. La movilización de estos elementos se ha asociado a varias afecciones patológicas, incluido el cáncer y los trastornos neurológicos. Para desarrollar tratamientos potenciales para la enfermedad, primero debemos dilucidar la arquitectura de estos elementos. Actualmente, no existe estructura atómica o información a nivel molecular sobre los hERVs. Por ello, es esencial el estudio de la enfermedad desde una perspectiva estructural y biofísica, que puede suponer un nuevo enfoque para diseñar fármacos que reduzcan o eliminen la actividad de los transposones y que puedan mejorar la progresión de la enfermedad. Con este objetivo, llevaremos a cabo técnicas de clonaje, expresión y purificación que permitan la obtención de suficiente cantidad de proteína para realizar su análisis estructural.

Director: Guillermo Abascal Palacios.

Centro de realización: Instituto Biofísica (UPV/EHU-CSIC).

Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea.

Barrio Sarriena s/n. 48940 Leioa (Bizkaia)

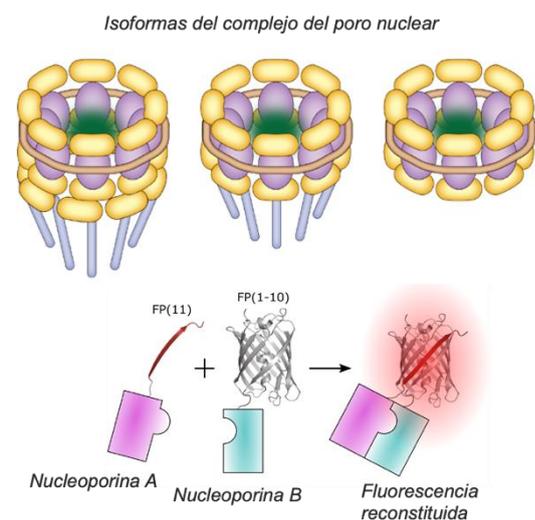
Contacto: guillermo.abascal@ehu.eus

Título (36): *Desarrollo de reporteros fluorescentes para la identificación de isoformas del complejo del poro nuclear*

Breve resumen:

El complejo del poro nuclear (NPC) es una maquinaria molecular gigantesca (de más de 50 MDa) que media y regula el transporte de macromoléculas entre el núcleo y el citoplasma. Defectos en su función dan lugar a enfermedades graves como leucemias y procesos neurodegenerativos. Tradicionalmente se pensaba que sólo existía un tipo de NPC en cada célula, pero en [trabajos recientes](#) se ha demostrado que pueden existir al menos tres formas diferentes del NPC en un mismo núcleo.Cuál es la función y por qué se ensamblan cada una de estas isoformas del NPC es un misterio que nos gustaría resolver. Para ello, planeamos diseñar y construir un reportero codificado genéticamente que, mediante [fluorescencia de complementación bimolecular](#), sea capaz de identificar estas isoformas y permitirnos su caracterización.

Durante la realización de este proyecto podrás aprender y familiarizarte con técnicas avanzadas de genética molecular (PCR, clonaje, etiquetado de proteínas endógenas), microscopía de fluorescencia y bioquímica (purificación por afinidad de complejos de proteínas, espectrometría de masas cuantitativa).



Director: Javier Fernandez-Martinez, Ikerbasque Research Associate.

Centro donde se desarrollará: Instituto Biofísica UPV/EHU/CSIC.

Contacto: Javier.fernandezma@ehu.eus

Título (37): *Detección no invasiva en saliva del cáncer de cabeza y cuello asociado al VPH mediante la expresión de microARN*

Breve resumen:

El cáncer de cabeza y cuello, o carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC), es el sexto cáncer más común en todo el mundo con más de 650.000 nuevos casos de cáncer diagnosticados cada año y más de 350.000 muertes. Además de los factores de riesgo clásicos, tabaco y alcohol, los cuales han sido asociados con esta neoplasia maligna, en los últimos años la infección persistente por el virus del papiloma humano (VPH) ha aparecido como un factor de riesgo el cual está relacionado con un mejor pronóstico debido, en parte, a que los pacientes VPH positivos (40-60% de los casos de HNSCC) son más receptivos a la terapia. Sin embargo, los mecanismos detrás del HNSCC VPH positivo no se conocen aún completamente, aunque las proteínas E6 y E7 codificadas por el virus parecen desempeñar funciones clave en la tumorigénesis. Cada vez hay más evidencia de que estas proteínas pueden inducir modificaciones epigenéticas mediante la inactivación de los supresores de tumores p53 y pRb, cambios en la metilación del ADN y en los ARN no codificantes, como los microARN (miRNA). Se ha visto expresión de miRNA específicos en casos HNSCC VPH positivos y se ha sugerido un gran potencial para estos miRNAs como biomarcadores pronósticos y predictivos, además de su importante papel funcional en la patogénesis. Sin embargo, en la gran mayoría de los estudios hasta la fecha se ha investigado material tumoral. Por el contrario, se han realizado muy pocas investigaciones sobre la expresión de miRNA en muestras no invasivas como sangre o saliva. Hemos recolectado más de 100 muestras de saliva de pacientes con HNSCC las cuales han sido examinadas para la detección de infección por VPH. Este proyecto medirá los niveles de miRNA seleccionados en la saliva de pacientes VPH positivos y negativos para determinar la utilidad de la saliva como biomarcador no invasivo de HNSCC, lo cual podría mejorar en gran medida la calidad de vida de los pacientes.

Director/es: Dr María Armesto y Prof Charles Lawrie

Centro donde se desarrollará: Biodonostia (Biogipuzkoa)

Contacto: charles.lawrie@biodonostia.org o maria.armesto@biodonostia.org

Título (38): *Eficacia de nuevos ligandos de FKBP12 en un modelo cardíaco de distrofia muscular de Duchenne*

Breve resumen: La distrofia muscular de Duchenne es una enfermedad que está causada por mutaciones en el gen que codifica para la distrofina. Se trata de una enfermedad muy severa que se caracteriza por una debilidad muscular progresiva, y resulta en muerte por disfunción cardíaca y respiratoria. En nuestro grupo estamos estudiando una nueva familia de moléculas que muestran un gran potencial frente a los déficits musculares y cardíacos en el modelos celulares y animales. En este estudio se pretende evaluar la eficacia de estos compuestos en un modelo celular cardíaco humano generado a partir de células pluripotentes inducidas (iPSC) en el que se silencia la expresión de distrofina. En primer lugar, se analizará la viabilidad celular, la homeostasis de calcio y la contractilidad en cardiomiocitos control y deficientes en distrofina. Además, se evaluará el potencial terapéutico de nuevos compuestos moduladores de calcio en este sistema. Este estudio supondrá un avance hacia el desarrollo de nuevas terapias frente a cardiomiopatías, y es de especial relevancia para los pacientes con distrofia muscular de Duchenne.

Director/es: Ainara Vallejo Illarramendi y Laura Mosqueira Martín

Centro donde se desarrollará: IIS Biogipuzkoa (Biodonostia)

Contacto: ainara.vallejo@ehu.eus

Título (39): *Implicaciones de la citoquina Oncostatina M en la remodelación del microambiente tumoral y la metástasis del cáncer de mama*

Breve resumen:

El cáncer de mama es un problema sanitario de alta prevalencia. Actualmente se consigue curar en un 70% de los casos, pero la metástasis sigue siendo la mayor causa de muerte de las pacientes que sufren esta enfermedad. Por esta razón el manejo del cáncer de mama metastásico sigue siendo un reto clínico muy importante. La inflamación está muy ligada a la metástasis, y es un proceso mediado por las citoquinas. Las citoquinas de la familia de la interleucina-6, donde se incluyen la propia interleucina-6 y la Oncostatina M (OSM) son reconocidas por ser factores importantes en la progresión tumoral. Resultados previos de nuestro grupo muestran que la citoquina proinflamatoria OSM juega un papel fundamental en la metástasis, y que se asocia con un descenso de la supervivencia libre de enfermedad en cáncer de mama. Sin embargo, sigue siendo desconocido el mecanismo por el que esta vía promueve la metástasis. En este proyecto, financiado por el ISCIII (proyecto PI21/01208) pretendemos dilucidar el papel que tiene la inflamación inducida por citoquinas en la promoción de la metástasis en cáncer de mama y las posibles implicaciones que esto podría tener para la inmunoterapia.

Director/es: María Florencia Soler (investigador postdoctoral) y María Muñoz Caffarel (jefa del grupo de Cáncer de Mama).

Centro donde se desarrollará: Instituto de Investigación Sanitaria Biogipuzkoa-Biodonostia.

Contacto: florencia.soler@biodonostia.org,
MARIA.MUNOZCAFFAREL@biodonostia.org

Título (40): *Estudio del papel de citoquinas pro-inflamatorias en la modulación del microambiente tumoral para la identificación de nuevas dianas terapéuticas en cáncer de pulmón*

Breve resumen:

El cáncer de pulmón es el tipo de cáncer con mayor tasa de mortalidad en el mundo. Para disminuir estos índices de mortalidad, es necesario establecer nuevas estrategias terapéuticas. El estroma que rodea a las células cancerosas tiene un papel crucial en el desarrollo del tumor: un microambiente tumoral inflamatorio acelera la progresión del cáncer. Descifrar los mecanismos moleculares involucrados en este efecto permitirá identificar nuevas dianas terapéuticas que impidan el crecimiento y la progresión de los tumores. Las citoquinas son mediadores cruciales de la comunicación entre los distintos tipos celulares que conforman el microambiente tumoral. El objetivo de nuestro grupo es estudiar el papel de diversas citoquinas pro-inflamatorias en la generación de un microambiente pro-tumoral. En este proyecto caracterizaremos el efecto de diversas citoquinas pro-inflamatorias en el crecimiento, migración y fenotipo de células de cáncer de pulmón. Para ello emplearemos técnicas de biología celular y molecular como cultivos celulares, RT-qPCR, Western blot o citometría.

Director/es: Irati Garmendia (investigadora Ramón y Cajal) y Maria M. Caffarel (investigadora Ikerbasque y Responsable del grupo de Cáncer de Mama).

Centro donde se desarrollará: Instituto de Investigación Sanitaria Biogipuzkoa-Biodonostia

Contacto: IRATI.GARMENDIAITURBE@biodonostia.org,
MARIA.MUNOZCAFFAREL@biodonostia.org

Título (41): *Nuevos Retos en la terapia CAR-NK: Ingeniería genética y edición génica para modular la respuesta de las células NK a factores supresores en tumores sólidos*

Breve resumen:

Las terapias basadas en las células inmunes innatas denominadas células asesinas o “*Natural Killer cells*” (NK) en cáncer, aunque inicialmente prometedoras debido a su potencial citotóxico, no han alcanzado el éxito esperado en la clínica. Esta decepción se debe, en parte, a complejos mecanismos encargados de regular la activación y función de las células NK. Entre estos mecanismos se encuentran la expresión de receptores de activación e inhibición en la superficie de las células NK que reconocen moléculas específicas expresadas por células infectadas/cancerígenas o tejido sano que activando o inhibiendo las células NK respectivamente. Sin embargo, entre los múltiples mecanismos desarrollados por las células tumorales para evadir la respuesta mediada por las células NK se encuentra el aumento de la expresión en su superficie de moléculas o ligandos que reconocen los receptores inhibitorios de las células NK y por tanto suprimen su actividad lítica, permitiendo un mayor crecimiento tumoral.

En esta propuesta, queremos evaluar la eficacia terapéutica de las células NK en un escenario donde los receptores inhibitorios no actúen como inmunosupresores sino como activadores contra tumores sólidos. Para ello, las células NK serán genéticamente modificadas para expresar un receptor quimérico de antígenos (CAR) para un receptor inhibitorio, a la vez que se elimina la expresión endógena e inmunosupresora de ese receptor mediante edición génica con la tecnología de CRISPR/Cas9. Se espera que las células CAR-NK sean capaces de eliminar los tumores que expresan el ligando del receptor a estudio a diferencia de las células NK no modificadas. El desarrollo de este proyecto sentará las bases para la transferencia y uso aplicado de esta novedosa propuesta en pacientes oncológicos.

Director/es: Dra. Maite Alvarez

Centro donde se desarrollará: Grupo Terapia Celular, Células Madre y Tejidos. Centro Vasco de Transfusión y Tejidos Humanos (CVTTH)

Contacto: maite.alvarezrodriguez@osakidetza.eus

Título (42): *Análisis del metaboloma del líquido folicular y los posibles efectos de su alteración sobre la fertilidad.*

Breve resumen: En los últimos años, se ha estimado que entre el 10 y el 15% de las parejas en edad reproductiva son infértiles. La causa de esta infertilidad puede localizarse en el sistema reproductor tanto de hombres como de mujeres. Cuando hay problemas en el sistema reproductor de la mujer, pueden afectar a muchos niveles: la maduración del ovocito, la ovulación, la fecundación o el desarrollo e implantación del embrión, entre otros. De todos ellos, los más importantes son los que intervienen en la formación de los ovocitos, ya que en éstos tendrá lugar la base de los siguientes procesos que van a tener que ocurrir en fertilidad. Aunque cada vez se estudia más el sistema reproductor femenino, todavía existe mucho desconocimiento sobre su bioquímica y fisiología. El líquido folicular es el líquido que se encuentra en el interior del folículo antral y actúa como un importante mediador entre las células de la granulosa y el ovocito, siendo un componente esencial para la fertilidad. Si se produce una alteración en la composición de este líquido, tendrá importantes consecuencias sobre su funcionalidad y por tanto sobre la fertilidad humana. Existen muchos sistemas de señalización endógenos implicados en diferentes procesos reproductivos, como el sistema endocannabinoide. Se ha investigado que, si hay alteraciones en estos sistemas, las concentraciones de sus participantes aparecerán alteradas en el ambiente interno y por tanto, este cambio también se reflejará en el líquido folicular. Así, podemos concluir que esto afectará a la funcionalidad de las células allí inmersas, es decir, las células de la granulosa y los ovocitos. Aunque el método de obtención de líquido folicular es invasivo, en las clínicas de reproducción asistida su extracción es un procedimiento habitual. Por ello, utilizaremos a las pacientes de la Unidad de Reproducción del Hospital Universitario de Cruces para analizar el líquido folicular que se les debe extraer durante sus tratamientos de reproducción asistida y, de esta forma, estudiar las alteraciones que puedan estar presentes en su metaboloma. Además, entre las parejas que lleguen a estas clínicas habrá algunas que no tengan problemas en el sistema reproductor de la mujer y podremos utilizarlas como casos control. El objetivo de este estudio será analizar el metaboloma de muestras de líquido folicular, conocer la presencia de biomarcadores o alteraciones metabólicas en ese líquido y ver si están relacionadas con la aparición de diferentes patologías que afectan a la fertilidad.

Director/es: Naiara Agirregoitia y Olatz Zuloaga

Centro donde se desarrollará: Departamento de Fisiología (Facultad de Medicina y Enfermería) y Departamento de Química Analítica (Facultad de Ciencia y Tecnología).

Contacto: naiara.aguirregoitia@ehu.eus