



BiiC-ALAPA-iB3-FCEN: Becas de iniciación a la investigación científica para el estudio de las bases moleculares y estrategias terapéuticas de enfermedades poco frecuentes

Se realizó un concurso para la adjudicación de **becas** financiadas por ALAPA <http://alianzapacientes.org/> para estudiantes motivadas/os de FCEN que estuvieran interesadas/os en trabajar en enfermedades poco frecuentes. Las becas son para realizar pasantías en investigación científica y tesis de licenciatura y tendrán una duración de 1 año. El lugar de trabajo es el iB3. El Jurado del concurso estuvo conformado por seis investigadoras/es: Dra. Lucía Chemes (IBB, UNSAM, San Marín, Provincia de Buenos Aires), Dr. Luis Brédeston (IQUIFIB, UBA-CONICET, FFyB-UBA, Buenos Aires), Dra. Itatí Ibañez (INQUIMAE, UBA-CONICET, Buenos Aires), Dr. Ari Zeida (Facultad de Medicina, Universidad de la República de Uruguay), Dr. Andrés Binolfi (IBR, CONICET, Rosario, Santa Fe, Argentina), Dra Eugenia María Clérico (Universidad de Massachusetts Amherst, Amherst, MA, U.S.A).



Se seleccionaron 4 (cuatro) proyectos.

Creemos que la clave de esta iniciativa está en la integración creciente entre investigadores, estudiantes, pacientes y familias. Creemos que las respuesta están en el trabajo colaborativo. Podés ayudar a financiar estos proyectos: <https://fundacen.org.ar/dona/>

¡Gracias a la FCEN y a FUNDACEN!

¡GRACIAS MILES a ALAPA!

Más información sobre esta iniciativa puede encontrarse en:

<http://alianzapacientes.org/2021/03/08/becas-alapa-ib3/>

<https://nexciencia.exactas.uba.ar/un-motor-para-sostener-la-esperanza>

Proyectos seleccionados para el año 2021:

Estudio estructural y funcional de PIG-A, la proteína deficiente o defectuosa en la hemoglobinuria paroxística nocturna

Estudiante: Samantha D'Amico

Dirección: Martín E. Noguera y Cecilia D'Alessio

Consultas: mnoguera.unq@gmail.com

Resumen: La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es una enfermedad poco frecuente en la cual las células sanguíneas tienen un déficit de proteínas protectoras en su superficie, lo que las hace susceptibles a la lisis (destrucción) por una parte del sistema inmune, llamada sistema del complemento. La enfermedad es crónica, con manifestaciones que afectan la calidad de vida del paciente (como fatiga severa y necesidad frecuente de transfusiones de sangre), y un riesgo incrementado de daño grave en los órganos y de mortalidad, principalmente por trombosis. La HPN es una enfermedad genética adquirida, debida a la aparición de mutaciones en el gen de la proteína PIG-A en células precursoras sanguíneas. La función de PIG-A en la célula es llevar a cabo la primera reacción de la vía de biosíntesis de "anclas" de glicosil-fosfatidil-inositol, que mantienen unido a la superficie celular a un número de proteínas, entre las cuales se encuentran las que protegen a la célula de la acción del complemento. Esencialmente nada se conoce de las características estructurales de PIG-A, una pieza fundamental de información que podría llevar al desarrollo de nuevas terapias contra HPN. En este plan de trabajo nos proponemos realizar un estudio estructural detallado de PIG-A, junto con ensayos de funcionalidad *in vivo* usando levaduras como modelo experimental.



Generación de células pluripotentes para modelar enfermedades humanas

Estudiante: Facundo Couto

Dirección: Natalia Rubinstein y María Inés Pérez Millán

Consultas: natalia.rubinstein@gmail.com

Resumen: El cáncer de mama triple negativo (TNBC) está asociado a recurrencia temprana y baja tasa de supervivencia. Las opciones de tratamiento son limitadas por la falta de un blanco terapéutico específico. Desafortunadamente, alrededor del 35% de las pacientes TNBC tratadas con estas estrategias desarrollarán metástasis por falta de efectividad en los tratamientos. De este modo, encontrar una terapia eficiente resulta una necesidad médica no satisfecha y resalta la urgencia de encontrar nuevos marcadores de pronóstico y/o terapias específicas. La evidencia acumulada reporta que la



generación de resistencia a quimioterapia en tumores TNBC está asociada a la generación de células madre tumorales (cancer stem cells o CSC) abriendo un nuevo campo de trabajo en la búsqueda de blancos terapéuticos específicos. En nuestro laboratorio reportamos que el factor de transcripción RUNX1 es relevante durante la progresión tumoral en modelos celulares TNBC. Datos preliminares de nuestro grupo sugieren que podría ser responsable de la resistencia a quimioterapia. Más importante aún, ha sido reportado que la expresión de RUNX1 correlaciona con un peor pronóstico en pacientes que presentan TNBC. Asimismo, el factor de transcripción KLF4 es un mediador necesario para generar células CSC-like en TNBC y recientemente ha sido identificado como un gen blanco directo de RUNX1 en otras patologías oncológicas. El objetivo general de este proyecto es estudiar si existe un cross-talk entre RUNX1 y KLF4, si el mismo está involucrado en la generación de CSC-like y si este juego conduce a la resistencia a drogas en TNBC.

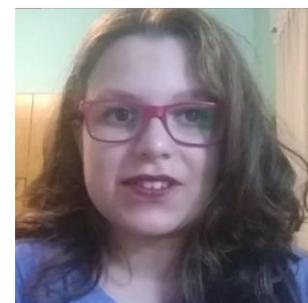
Análisis genómicos y transcriptómicos del cluster de *FMR1*: implicancias en enfermedades relacionadas a Fragilidad del X

Estudiante: Marina Luz Ingravidi

Dirección: Ianina Ferder y Laura Kamenetzky

Consultas: ianinaf@gmail.com

Resumen: El aumento en el número de tripletes en la región 5' del gen *FMR1* es causante de tres patologías según su largo: el Síndrome de Fragilidad del X (SFX), el Síndrome de temblor/ataxia asociado a la Fragilidad del X (FXTAS) y la Insuficiencia Ovárica Primaria asociada a la Fragilidad del X (FXPOI). Se conoce que por splicing alternativo pueden generarse numerosas isoformas con funciones biológicas diferentes y se describió una expresión diferencial de las mismas en pacientes FXTAS, sugiriendo que esta desregulación podría relacionarse a la patología. Recientemente, se describió un cluster de miRNAs, Fx-mir, en algunos mamíferos placentarios; algunos de estos miRNAs poseen como blanco de acción al gen *FMR1* y regularían su expresión. Es sabido que los miRNAs pueden estar implicados en el desarrollo de numerosas patologías. De hecho, se observó



desregulación de varios de ellos en pacientes con FXTAS. En trabajos previos de nuestro laboratorio en ovario de rata, identificamos varias de las isoformas de Fmr1. Considerando que se desconoce si el cluster Fx-mir también se encuentra en la rata y que la información acerca de la expresión de las isoformas de Fmr1 es escasa, en el presente proyecto nos proponemos dos objetivos principales: 1- realizar la genómica comparativa de la región Fx-mir en la rata, y 2- analizar la expresión diferencial del mensajero de Fmr1 y de sus isoformas en distintos tejidos y órganos de esta especie. Para tal fin, utilizaremos herramientas bioinformáticas y bases de datos disponibles y posterior validación experimental de los resultados relevantes.

Ataxia de Friedreich: claves estructurales y funcionales del supercomplejo Cys desulfurasa eucariota

Estudiante: Justo Olmos

Dirección: María Florencia Pignataro y Francisco Velázquez Duarte

Consultas: mariaflorenciapignataro@gmail.com

Resumen: Las Enfermedades poco Frecuentes afectan cerca del 7% de la población mundial. El impulso de proyectos de investigación que abarquen dichas enfermedades y el desarrollo de modelos de estudio que permitan abordar de forma asequible el estudio de las bases moleculares de las Epof resulta esencial. La Ataxia de Friedreich, es un desorden cardio-neurodegenerativo que se produce por la disminución funcional de la proteína frataxina (FXN). Los niveles disminuidos de frataxina provocan una disminución de la biosíntesis de centros Hierro-azufre (Fe-S) y la transferencia de estos a algunas proteínas claves en el metabolismo celular. Sin embargo, una pregunta que aún hoy queda pendiente, es el rol definitivo de la frataxina en la activación de la formación de centros Fe-S en la mitocondria y alcanzar así un conocimiento que permita diseñar estrategias terapéuticas dirigidas ante las distintas formas de Ataxia de Friedreich. En los últimos años *D. discoideum* se ha convertido en modelo para el estudio de las bases moleculares subyacentes a distintas patologías neuronales, con conexión con la mitocondria. Con el objetivo de conocer claves estructurales y funcionales del supercomplejo Cys desulfurasa eucariota, utilizaremos las estructuras cristalográficas del supercomplejo humano, y el conjunto de secuencias correspondientes a las distintas subunidades en eucariotas, para mapear los pares de posiciones acopladas y analizaremos la coevolución. Posteriormente, se producirán y caracterizarán en el laboratorio variantes de DdFXN específicas en base al conocimiento ganado. Este planteo, nos permitirá sentar las bases para la utilización de *D. discoideum* como organismo modelo de Ataxia de Friedreich.

