

# XVIII Jornadas Anuales Multidisciplinarias

## Sociedad Argentina de Biología

30/11 al 2/12/2016

IBYME, Buenos Aires

### **“Codificar o no codificar: rol de ARN no codificantes en la fisiología y la patología”**

#### PROGRAMA TENTATIVO

**Tema: “Codificar o no codificar: Rol de ARN no codificantes en la fisiología y patología”**

Lugar de la Reunión: Instituto de Biología y Medicina Experimental.

#### Taller pre-Jornadas

Día 30/11.

9:00-16:30. PROGRAMA EN ELABORACION

**17:30 – 19:00 Conferencia Inaugural Dr. Martin Crespi - Institut of Plant Sciences Paris-Saclay**

**“Rol de los ARN no codificantes de plantas en la plasticidad de la diferenciación”**

In recent years, noncoding RNAs have emerged as major components of the eukaryotic transcriptome. In plants, many Pol II-dependent long intergenic noncoding RNAs (lincRNAs) are capped and polyadenylated but also align with loci producing 24 ntsiRNA clusters or other types of small RNAs. We will discuss a new role of Pol II lincRNAs in hijacking splicing factors to modulate splicing patterns as well as the effect of dual noncoding transcription by alternative polymerase complexes on DNA methylation, genome topology and epigenetic regulation. The role of lincRNAs in evolution and developmental plasticity will be discussed.

-Cocktail de apertura de Jornadas

**1 de Diciembre**

**8:00-9:00 Inscripción.**

**9:00 - 11:00 Comunicaciones Orales/Posters (90 min; sesiones simultáneas)**

10:30-11:00. *Café en salón posters*

**11:00-13:00 Simposio Sociedades de Biología: ABT / SACo / SACu / SAR**

Temática abierta

13:00 - 14:30 *Asamblea SAB: almuerzo*

**15:00 - 17:00 Simposio Jóvenes SAB: Juliana Cassataro/Juan Fernandino / Romina Girotti**

**“Rol de un inhibidor de proteasas de *Brucella* spp. durante la infección oral y estudio de su aplicación como adyuvante vacunal”**

Dra. Juliana Cassataro. Instituto de Investigaciones Biotecnológicas. "Dr. Rodolfo A. Ugalde" IIB-INTECH UNSAM-CONICET

En nuestro laboratorio estamos trabajando con una proteína llamada *Brucella abortus* U-Omp19. Estudios bioinformáticos revelan que U-Omp19 tiene algún grado de identidad con inhibidores de la proteasa bacterianas de la I38 familia, como inh de *Erwinia chrysanthemi* o aprin de *Pseudomonas aeruginosa*. U-Omp19 inhibe la actividad proteolítica de estómago y el intestino, así como extractos de contenido microsomal a partir de macrófagos. Además, en experimentos *in vivo* se observó que la administración oral U-Omp19 inhibe la actividad de la pepsina en el estómago, tripsina,  $\alpha$ -quimotripsina y elastasa pancreática en el duodeno. Los resultados indican la capacidad de *Brucella* de sobrevivir la actividad bactericida de proteasas gastrointestinales durante las infecciones orales y que U-Omp19 tendría actividad adyuvante.

**“¿El estrés te hace más macho?”**

Dr. Juan Fernandino. Laboratorio de Biología del Desarrollo. Instituto de Investigaciones Biotecnológicas. Instituto Tecnológico de Chascomús (IIB-INTECH)

Las exposiciones a glucocorticoides, hormonas involucradas en el estrés, durante estadios tempranos del desarrollo presentan importantes implicancias en la reprogramación de muchos mecanismos celulares y moleculares en vertebrados. Uno de los procesos que presenta una mayor susceptibilidad a la exposición a altos niveles de glucocorticoides es el desarrollo gonadal temprano. Las influencias ambientales son uno de los principales disparadores involucrados en el destino gonadal en peces, teniendo incluso una gran influencia sobre los mecanismos de determinación genética del sexo y el desarrollo gonadal, tanto embrionario, como reproductivo. El aumento de los glucocorticoides bajo influencias ambientales, que pueden ser traducidas por un individuo como un estrés, es capaz de activar redes regulatorias que desencadenan la diferenciación testicular en peces. Esto es debido a que las vías metabólicas de glucocorticoides y andrógenos comparten las mismas enzimas, y el aumento de glucocorticoides promueve como sub-producto la síntesis de andrógenos, con el concomitante desarrollo de un testículo.

**“Medicina personalizada en melanoma”**

Dra. María Romina Girotti. Cancer Research UK. Manchester Institute. Manchester, Reino Unido.

Se realizará una presentación sobre el estudio de los mecanismos moleculares de resistencia a las terapias dirigidas en el melanoma y los mecanismos moleculares de metástasis en pacientes con melanoma-BRAF mutante. Se hará mención al descubrimiento de drogas para desarrollar nuevos medicamentos para tratar el melanoma resistente y los avances en el desarrollo de nuevas herramientas para medicina personalizada en melanoma, entre las que se destacan los “patient-derived xenografts (PDXs)” y el uso de “circulating tumor DNA para monitoreo de pacientes.

*17:00-17:30. Receso café*

**17:30 - 19:00. Conferencia Dra. Paula Stein .University of Pennsylvania, Filadelfia.EEUU.**

### **“Rol esencial de los RNA pequeños durante la meiosis en ovocitos de ratón”**

Los RNA pequeños regulan la expresión genica post-transcripcionalmente en numerosos tipos celulares. En ovocitos de ratón, la delección de Dicer, la enzima responsable de la biosíntesis de los micro-RNAs y los siRNAs, causa infertilidad debida a defectos durante la meiosis I. Utilizando un ratón knock-in que expresa una proteína AGO2 sin actividad catalítica específicamente en ovocitos, inactivamos la función de los siRNAs y obtuvimos un fenotipo básicamente idéntico al del knock-out de Dicer, demostrando una función esencial de los siRNAs endógenos en mamíferos.

**2 de Diciembre**

**9:00 - 11:00 Comunicaciones Orales/Posters (90 min; sesiones simultáneas)**

*10:30-11:00. Café en salón posters*

**11:00-12:00 Dr. Alfonso Cayota (invitado Sociedad Uruguaya de Biociencias)**

### **“Nuevas formas de comunicación intercelular mediadas por pequeños ARNs”**

La disertación incluirá los avances realizados por el equipo de investigación en los pequeños ARN en diversos modelos de estudio (trypanosomaCruzi, modelos celulares de cáncer de mama), su transporte en vesículas membranosas, entre otros avances.

**12:00-13:30 Simposio SAB**

**Dr. DamianRefojo. IBioBA-Max Planck Partner Institute of the Max Planck Society.Buenos Aires.Argentina**

### **“Pequeños, redondos y esenciales: control de la maduración neuronal por microRNAs y RNAs circulares”**

Nuevas herramientas para el estudio in vivo de microRNAs así como la emergencia de RNAs circulares como nuevos reguladores de la maduración y función neuronal serán discutidos.

**Dr. Hugo Luján. Laboratorio de Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Medicina. Universidad Católica de Córdoba.**

### **“Control de la expresión génica de Giardia por ARNi”**

Durante la presentación se hará una reseña de las extensas investigaciones de más de 15 años del grupo liderado por el Dr. Luján sobre el parásito *Giardialambli*. El Dr. Luján y su equipo descubrieron el mecanismo que utiliza este microorganismo para evadir el sistema inmunológico a través de un sistema de “disfraces” de proteínas, mecanismos que serían a través de ARNi.

*13:30 - 14:30 Receso Almuerzo*

**15:00 - 17:30 Comunicaciones Orales/Posters (90 min; sesiones simultáneas)**

*17:00-17:30. Café en salón posters*

**17:30 – 19:00 Entrega de Premios y Conferencia de Cierre: Premio Houssay**

19:00 Balance y cierre de las Jornadas.

### **Breve reseña de los disertantes**

#### **LAS CONFERENCIAS**

El Dr. **Martín Crespi**, como Director del Institut of PlantSciences Paris-Saclay, coordina las acciones institucionales orientadas a entender los mecanismos genéticos y moleculares que controlan el crecimiento de las plantas y su regulación por señales endógenas y exógenas de origen biótico (bacterias y hongos) y abióticos (estrés ambiental, los nutrientes u otras). El análisis de estos mecanismos se integrará camino a través de la célula, el órgano hasta que toda la planta. El IPS2 aplica un enfoque multidisciplinario (genómica, biología molecular y celular, bioinformática, bioquímica, genética, fisiología) y el desarrollo de herramientas (incluyendo la bioinformática y modelado), necesarios para desarrollar una biología predictiva y facilitar las especies de investigación translacional modelos para las especies cultivadas. El Dr. Crespi además dirige un equipo de investigación interesado en descifrar los mecanismos de acción de diferentes riboreguladores (ARN reguladores no codificantes) en el crecimiento y desarrollo de las raíces mediante la combinación de la biología celular con enfoques genéticos, genómicos y moleculares en *Arabidopsis* y *Medicago truncatula*. La plasticidad del desarrollo notable de las raíces, de su gradiente definido con precisión de diferenciación, su capacidad para formar *novomeristemas* (órganos laterales) de células diferenciadas y su susceptibilidad para el análisis de la expresión génica, que sean un modelo atractivo para revelar nuevos mecanismos de participación de los ARN no codificantes en la normativa de desarrollo de adaptación al medio ambiente. Sus resultados apoyan la noción de que una variedad de ARN no codificante (tanto de largo y miRNAs) a través de su interacción con genes reguladores específicos (tales como factores de transcripción ARF o reguladores de la cromatina) puede modular la adaptación del desarrollo del sistema radicular a las condiciones ambientales. El Dr. Crespi es Dr. en Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires. Tiene una amplia experiencia en las actividades académicas y de gestión. Tiene un total de 106 publicaciones en revistas internacionales con referato (H-INDEX 34), destacándose entre ellas *Molecular Cell*, *DevelopmentalCell*, *Plant J*, *PlantCell* y *EMBO J*. Ha supervisado un total de 9 tesis doctorales, mientras que 21 estudiantes de

doctorado (en total) trabajaron en su grupo en los últimos 10 años .Ha tenido a su cargo la supervisión de 29 postdocs (entre 3 meses y 4 años) y 9 estudiantes de maestría. Actualmente, su grupo está conformado por 14 miembros (incluyendo 6 permanentes).

La **Dra Paula Stein** completó su doctorado en la Universidad de Buenos Aires y por ya casi 20 años se encuentra realizando sus proyectos de investigación en la Universidad de Pensilvania. Su área de especialidad se ha enfocado en la regulación de la expresión génica durante la ovogénesis. Ha publicado más de 50 trabajos en destacadas revistas científicas del área de reproducción animal y humana (BiolReprod, PLOSOne, MolecReprodDev, DevBiol) Ha recibido además numerosos premios a nivel nacional e internacional. Tiene una extensa tarea docente en cursos internacionales y ha realizado además una gran labor de gestión en la institución de los EEUU donde ha consolidado su carrera profesional. Específicamente en el tema de los ARN no codificantes, ha publicado varios trabajos en relación al rol de los ARN pequeños durante la meiosis en ovocitos de ratón, temática que desarrollará en su conferencia.

El Dr. **Alfonso Cayota** completó su doctorado en Francia y desde 2001 tiene un cargo de investigador en Uruguay, su país de origen. Tiene una extensa gestión docente y académica así como una destacada producción científica, con publicaciones en destacadas revistas internacionales con referato (Gene, NucleicAcid Res, MolecCellParasitol, Lupus, entre otras). En relación a sus investigaciones, recientes hallazgos de su equipo han demostrado que una gran variedad de células normales y tumorales secretan distintos tipos de ARNs empaquetados y protegidos en microvesículas o complejos ribonucleoproteicos. Estos ARNs son transferidos e intercambiados entre distintos tipos celulares lo que pone en relieve su potencial como nuevos mensajeros extracelulares. Los mismos son detectables en la gran mayoría de fluidos biológicos (saliva, plasma, orina, ascitis, etc). Evidencias crecientes han demostrado que el perfil de ARNs secretados difiere significativamente entre células normales y malignas. Los ácidos nucleicos circulantes aparecen como nuevos y prometedores biomarcadores en cáncer debido a que serían más informativos, específicos y sensibles que los marcadores proteicos. Los ácidos nucleicos circulantes permitirían una “biopsia líquida” de fácil acceso a lo largo de toda la evolución aún cuando ya se haya resecado el tumor o no se detecte la presencia de metástasis o recidivas del tumor. Sorprendentemente, una serie de estudios recientes han demostrado la transferencia horizontal de ARN funcional entre células como un nuevo mecanismo de comunicación intercelular. Por tanto, los ARNs circulantes abren nuevos horizontes y conceptos en biología y especialmente en biología humana en donde ácidos nucleicos actuando como “hormonas” o “mensajeros” tienen el potencial de influenciar la homeostasis normal así como muchos aspectos de biología del cáncer.

#### *El SIMPOSIO SAB*

El Dr. **Hugo Luján** es Dr. en Bioquímica de la Universidad Nacional de Córdoba. Actualmente se desempeña como Investigador Principal del Conicet y docente de la Universidad Católica de Córdoba. Hizo su posdoctorado en los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos. (NIH). Ha desarrollado una destacada labor docente, de investigación y de gestión. Recibió dos veces la prestigiosa beca del Instituto Howard Hughes y tiene un subsidio de la Unión Europea con los que costea su investigación en

Argentina. Ha recibido numerosos premios internacionales, entre los que se destacan el “Premio Konex” (2013) y el “Premio Jorge Sabato” (2014). Este último premio fue otorgado al Dr. Lujan por el aporte al desarrollo de la vacuna contra la Giardiasis al descubrir el mecanismo que utiliza el microorganismo *Giardialamblia* para evadir el sistema inmunológico y creó una forma de vacunación oral para dicho agente. El Dr. Luján hace 17 años que estudia el parásito *Giardialamblia*. Y ha publicado los avances de sus investigaciones en las revistas más prestigiosas del ámbito de la biología (*J BiolChem*, *Nature*, *Nature Medicine*, entre otras). Descubrió el mecanismo que utiliza este microorganismo para evadir el sistema inmunológico a través de un sistema de “disfraces” de proteínas. Estos mecanismos serian a traves de ARNi, temática que desarrollará en su conferencia.

El Dr. **Damián Refojo** completó su doctorado en Biología en la FCEN, en la Universidad de Buenos Aires en 2005. Entre los años 2006 y 2015 tuvo los cargos de Post Doctoral Fellow y posteriormente Max Planck Junior Group Leader de Molecular Neurobiology del Max Planck Institute of Psychiatry. Actualmente tiene un cargo de Group Leader del Molecular NeurobiologyResearchGroup en el IBioBA-Max Planck PartnerInstitute of the Max Planck Societyde la ciudad de Buenos Aires. Su corta y muy destacada carrera queda reflejada por las sobresalientes publicaciones en las revistas más prestigiosas de Biomedicina como son *MolecCell*, *NatureNeurosciences*, *eLife*, *Science*, *J Psychiatr* y *PNAS*. Recientemente los avances de sus investigaciones fueron destacados, dado que describen cómo influyen en el desarrollo neuronal losmicroARN9. El empleo de un modelo de ratón “esponja” permitió determinar in vivo la importancia de esta molécula en elcrecimiento de las redes neuronales.El equipo de investigación binacional liderado por Damián Refojo, desarrolló un nuevo tipo de ratón transgénico que permite estudiar *in vivo* la función de microARNsque regulan la expresión genética e influyen en diversas actividades celulares-. Mediante esta metodología el equipo de Refojoreportó por primera vez en ratones vivos que las neuronas sufren una retracción de sus árboles dendríticos si se inhibe la acción del microARN9 (Mir-9) durante el desarrollo cerebral. Estos y otros estudios del grupo serán abordados en su conferencia.

#### *El Simposio Jóvenes SAB*

La Dra. **Juliana Cassataro** completó su doctorado en la Universidad de Buenos Aires en 2003. Actualmente se desempeña como investigadora independiente de CONICET y dirige un grupo de investigación en la Universidad de San Martín. Tiene más de 40 publicaciones en revistas internacionales con referato, experiencia docente, en la formación de recursos humanos y gestión. Se destaca además la gestión de transferencia con dos patentes. Ha recibido numerosos premios, destacándose el otorgado el año 2014 “Premio Científico de la Fundación Bunge y Born. Estímulo a Jóvenes Científicos”, area Medicina Experimental. La Dra. Cassataro hizo extensas contribuciones en el desarrollo de vacunas contra la brucelosis y se dedica a encontrar claves para mejorar la protección contra otras enfermedades. De estas investigaciones será su presentación en el simposio.

El Dr. **Juan Fernandino** completó su docttado en 2008 y actualmente se desempeña como investigador adjunto de CONICET y profesor adjunto de UNSAM. Tiene un total de 21 publicaciones en revistas internacionales con referato, entre las que se destacan *Endocrinology*, *Gen CompEndocrinol*, *PNAS*,

EnvironToxicolChem, entre otras. Tiene extensa experiencia en gestión de obtención de recursos para su laboratorio así como en la formación de recursos humanos. Sus investigaciones se centran en el impacto de las exposiciones a glucocorticoides durante estadios tempranos del desarrollo en la reprogramación de muchos mecanismos celulares y moleculares en vertebrados, en particular el desarrollo gonadal temprano. Esta temática será desarrollada en su disertación.

El simposio SAB de Jóvenes lo cerrará la presentación de la Dra. **Maria Romina Girotti**. La Dra. Girotti obtuvo su licenciatura en Bioquímica de la Universidad Nacional del Sur, Bahía Blanca, Argentina, en 2004. En 2010, completó su doctorado en Química Biológica del Instituto -Buenos Aires Universidad Leloir, donde su investigación se centró en la elucidación de los mecanismos moleculares de la proteína de la matriz extracelular SPARC en la progresión del melanoma mediante un enfoque proteómico (Sosa-Girotti et al, Proteomics 2007; Girotti et al, Journal of Investigative Dermatology 2011). En 2011 se incorporó como becaria postdoctoral en el SignalTransductionTeam del Institute of Cancer Research (ICR) de Londres. Allí primero se centró en el estudio de los mecanismos moleculares de resistencia a las terapias dirigidas en el melanoma y los mecanismos moleculares de metástasis en pacientes con melanoma-BRAF mutante (Girotti et al, Cancer Discovery 2013). La DraGirotti luego trabajó en colaboración con el equipo de descubrimiento de drogas en el ICR para desarrollar nuevos medicamentos para tratar el melanoma resistente (Girotti et al, Cancer Cell, 2015). Estos medicamentos se están probando actualmente en un ensayo clínico de fase I en el Royal Marsden Hospital de Londres y en el Christie Hospital en Manchester. La DraGirotti comenzó un segundo postdoctorado en el Cancer Research UK Manchester Institute donde desarrollo nuevas herramientas para medicina personalizada en melanoma. Entre ellas se destacan los patient-derived xenografts (PDXs) y el uso de circulating tumor DNA para monitoreo de pacientes. Su corta pero sobresaliente carrera es un ejemplo para todos nuestros jóvenes.

Elaboración a cargo de la Dra MH Vazquez-Levin, Presidente SAB