

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN: *Formación y Función del ARN mensajero*



Investigador Principal: Carles Suñé (csune@ipb.csic.es)

Centro de Trabajo: Instituto de Parasitología y Biomedicina López Neyra (IPBLN-CSIC)

Teléfono: 958181645

Resumen línea de investigación

El acoplamiento funcional de la transcripción y el splicing alternativo se está convirtiendo en un componente esencial de la regulación de la expresión génica. A pesar de considerables esfuerzos, siguen siendo numerosas las preguntas con respecto a la importancia funcional y el impacto global de este acoplamiento en la homeostasis celular y del organismo, así como los mecanismos moleculares subyacentes. Nuestro trabajo actual considera que los mecanismos de acoplamiento permiten el establecimiento de puntos de control que regulan la síntesis y el procesamiento del pre-mRNA. Las proteínas que actúan en la interfase de estos procesos servirían como factores de punto de control para regular el splicing co-transcripcional. Además de estudiar los eventos

moleculares que regulan estas interacciones, queremos ir más allá y proporcionar nuevos conocimientos sobre los mecanismos moleculares que actúan en situaciones patológicas, en concreto en las enfermedades neurodegenerativas y cáncer.

Objetivos del laboratorio:

1. Regulación de la transcripción y el splicing alternativo en el sistema nervioso

Las proteínas humanas TCERG1 y PRPF40B (potenciales acopladores entre la transcripción y el splicing) han sido implicadas en la patogénesis de enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Huntington y el síndrome de Rett y nuestros propios datos indican un papel de TCERG1 en neurogénesis. Nuestros esfuerzos actuales y futuros experimentos van dirigidos a evaluar la función de TCERG1 y PRPF40B en sistema nervioso e investigar el mecanismo molecular por el que estos factores están afectando a la transcripción y/o el splicing alternativo de los genes diana endógenos. Una regulación anómala de estos procesos podría explicar parte de la patología de las enfermedades a las que han sido asociadas estas proteínas.

2. Regulación de la transcripción y el splicing alternativo en el cáncer

Diversos datos nos han llevado a plantear la hipótesis de que las proteínas humanas homólogas del factor esencial de splicing de levaduras Prp40, PRPF40A y PRPF40B, podrían tener un papel importante en pacientes de leucemia mieloide aguda (AML). De hecho, el mRNA de PRPF40B se encuentra muy disminuido en pacientes de AML mientras que el mRNA de PRPF40A se encuentra muy aumentado en esos pacientes (<http://www.cbioportal.org/>) en comparación a otros cánceres. Por tanto, PRPF40A y PRPF40B podrían tener funciones opuestas en AML. Tenemos un gran interés en profundizar en esta línea de investigación y para ellos hemos desarrollado ya un modelo de ratones *knock-out* para PRPF40B que serán de gran utilidad para investigar el posible papel de estos factores en AML.

3) Regulación de la transcripción y el splicing alternativo en célula viva.

Llevamos a cabo estudios de la organización espacial y la dinámica de la transcripción y procesamiento del pre-mRNA en el compartimentado núcleo eucariota, que son fundamentales para entender cómo se ejerce la regulación de la expresión génica en la célula. En esta línea de investigación estamos estudiando el papel bioquímico y funcional de las proteínas TCERG1 y PRPF40B/A en los orgánulos nucleares Histone Locus Body (HLB) y Cuerpos de Cajal (CBs) usando el modelo de *Drosophila* y líneas celulares humanas. Técnicas avanzadas de microscopía confocal son esenciales para el estudio de este objetivo.

4) Desarrollo de nanopartículas para la vehiculización de RNA/DNA en células

En colaboración con el grupo de investigación de Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Barcelona estamos desarrollando sistemas de nanopartículas lipídicas capaces de vehiculizar DNA y RNA al interior celular y generar una respuesta biológica. En la actualidad estamos aplicando esas SLNs a regular factores de relevancia en procesos cancerígenos, en generar respuestas inmunológicas frente a antígeno así como a la reprogramación del pre-mRNA como posible aplicación en terapia génica.

PUBLICACIONES RECIENTES

• Suñé-Pou M, Limeres, M.J., Nofreiras, I., Nari-Ricart, A., Prieto-Sánchez S, El Yousfi Y, Pérez-Lozano, P, García-Montoya, E, Miñarro-Carmona, M, Ticó, JR, Hernández-Munain C, Suñé C., and Suñé-Negre JM. 2019. Improved synthesis and characterization of cholesteryl oleate-loaded cationic solid nanoparticles with high transfection efficiency for gene therapy applications. *Colloids Surf B Biointerfaces* 180:159-167. doi: 10.1016/j.colsurfb.2019.04.037. Q1

- Pons, M., Prieto-Sánchez S, Miguel, L., Frebourg, T., Campion, D., Suñé, C., Lecourtois, M. 2018. Identification of TCERG1 as a new genetic modulator of TDP-43 production in Drosophila. *Acta Neuropathol. Commun.* 6:138. Doi: 10.1186/s40478-018-0639-5. Q1
- Suñé Pou M., Prieto-Sánchez S, El Yousfi Y, Boyero-Corral S, Nardi-Ricart, A., Nofreiras-Roig, I., Pérez-Lozano P, García-Montoya E, Miñarro M., Ticó JR, Suñé-Negre JM, Hernández-Munain, C., and Suñé C. 2018. Cholesteryl oleate-loaded cationic solid lipid nanoparticles as carriers for efficient gene-silencing therapy. *Int. J. Nanomedicine.* 13:3223-3233. doi: 10.2147/IJN.S158884. Q1
- Sánchez-Hernández, N., Prieto-Sánchez, S., Moreno-Castro, C., Muñoz-Cobo, JP, El Yousfi Y, Boyero-Corral S, Suñé-Pou M, Hernández-Munain C, and Suñé C. 2017. Targeting proteins to RNA transcription and processing sites within the nucleus. *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* pii: S1357-2725(17)30131-0. doi: 10.1016/j.biocel.2017.06.001. Q1
- Suñé-Pou M, Prieto-Sánchez S, Boyero-Corral S, Moreno-Castro C, El Yousfi Y, Suñé-Negre JM, Hernández-Munain C, and Suñé C. 2017. Targeting splicing in the treatment of human disease. *Genes* 8. pii: E87. doi: 10.3390/genes8030087. Q2
- Fàbregas, A., Prieto-Sánchez, S., Suñé-Pou, M., Boyero-Corral, S., Ticó JR, García-Montoya E, Pérez-Lozano P, Miñarro M., Suñé-Negre JM, Hernández-Munain, C., and Suñé C. 2017. Improved formulation of cationic solid lipid nanoparticles displays cellular uptake and biological activity of nucleic acids. *Int. J. Pharm.* 516:39-44. doi: 10.1016/j.ijpharm.2016.11.026. Q1
- Muñoz-Cobo, JP, Sánchez-Hernández, N., Gutiérrez, S., El Yousfi, Y., Montes, M., Gallego, C., Hernández-Munain, C., and Suñé C. 2017. Transcriptional elongation regulator 1 affects transcription and splicing of genes associated with cellular morphology and cytoskeleton dynamics and is required for neurite outgrowth in neuroblastoma cells and primary neuronal cultures. *Mol. Neurobiol.* 54:7808-7823 doi: 10.1007/s12035-016-0284-6. Q1
- Sánchez-Hernández, N., Boireau, S., Schmidt, U., Muñoz-Cobo, J.P., Hernández-Munain, C., Bertrand, E., and Suñé, C. 2016. The in vivo dynamics of TCERG1, a factor that couples transcriptional elongation with splicing. *RNA* 22:571-582, doi: 10.1261/rna.052795.115. Q1
- Becerra, S., Andrés-León, E., Prieto-Sánchez, S., Hernández-Munain, C., and Suñé, C. 2016. Prp40 and early events in splice site definition. *Wiley Interdiscip. Rev. RNA* 7:17-32, doi:10.1002/wrna.1312. Q1
- Montes, M., Coiras, M., Becerra, S., Moreno-Castro, C., Mateos, E., Majuelos, J., Oliver, F:J, Hernández-Munain, C., Alcamí, J., and Suñé, C. 2015. Functional consequences for apoptosis by Transcription Elongation Regulator 1 (TCERG1)-mediated *Bcl-x* and *Fas/CD95* alternative splicing. *PLoS One* 10:e0139812, doi: 10.1371/journal.pone.0139812. Q1
- Becerra, S., Montes, M., Hernández-Munain, C., and Suñé, C. 2015. Prp40 pre-mRNA processing factor 40 homolog B (PRPF40B) associates with SF1 and U2AF⁶⁵ and modulates alternative pre-mRNA splicing in vivo. *RNA* 21:438-457, doi: 10.1261/rna.047258.114. Q1

TESIS DIRIGIDAS RECIENTEMENTE

- *Juan Pablo Muñoz-Cobo Belart.* “Análisis del silenciamiento génico de TCERG1 mediante *Exon Arrays*”. Facultad de Ciencias Biológicas. Universidad de Granada. 24 de abril de 2017
- *Anna Fàbregas Fernàndez.* “Nanopartícules lipídiques sòlides catiòniques (cSLN) com a sistema d'elecció per a transfecció cel.lular de DNA/RNA”. Facultad de Farmacia. Universidad de Barcelona. 3 de noviembre de 2015.
- *Soraya Becerra Ortíz.* “Caracterización bioquímica y funcional del factor de transcripción y splicing PRPF40B”. Facultad de Ciencias Biológicas. Universidad de Granada. 26 de febrero de 2015.
- *Noemí Sánchez Hernández.* “Localización espacial del coactivador transcripcional CA150/TCERG1”. Facultad de Ciencias Biológicas. Universidad de Granada. 13 de marzo de 2013.

- *Marta Montes Resano*. “Mecanismo molecular del acoplamiento de la transcripción y el splicing alternativo de los pre-mRNAs por TCERG1”. Facultad de Ciencias Biológicas. Universidad de Granada. 15 de junio de 2012.
- *Carolina Carrillo Sánchez*. “Desarrollo de nanopartículas catiónicas como vectores en terapia génica”. Facultad de Farmacia. Universidad de Barcelona. 22 de diciembre de 2011.
- *Miguel Sánchez Álvarez*. “Caracterización celular, bioquímica y funcional de TCERG1, un potencial factor de acoplamiento entre transcripción y splicing”. Facultad de Ciencias Biológicas. Universidad Autónoma de Madrid. 9 de mayo de 2009.
- *Inmaculada Montanuy Sellart*. “Regulación de la elongación transcripcional en los genes del VIH-1 y c-myc”. Facultad de Ciencias Biológicas. Universidad Autónoma de Madrid. 28 de octubre de 2008.

PROYECTOS Y AYUDAS DE INVESTIGACIÓN

- Título del proyecto: *Defining mechanisms coupling transcription to splicing linked to neurodegenerative disorders* (BFU2017-89179-R)
Entidad financiadora: Ministerio de Economía, Industria y Competitividad
Entidades participantes: Instituto de Parasitología y Biomedicina “López Neyra”. Granada. España
Duración, desde: 01/01/2018 hasta: 31/12/2020
- Título del proyecto: *PRPF40B, disease model development and systemic phenotyping* (2017_P000154)
Entidad financiadora: INFRAFRONTIER-I3 (European Union)
Entidades participantes: Instituto de Parasitología y Biomedicina “López Neyra”. Granada. España y Institute Clinique de la Souris (ICS, www.ics-mci.fr/en)
Duración, desde: 01/06/2017 hasta: -€
- Título del proyecto: *Acoplamiento funcional entre la transcripción y el splicing* (BFU2014-54660-R)
Entidad financiadora: Ministerio de Economía y Competitividad
Entidades participantes: Instituto de Parasitología y Biomedicina “López Neyra”. Granada. España
Duración, desde: 01/01/2015 hasta: 31/12/2017
- Título del proyecto: *Regulación del splicing co-transcripcional en genes de procesos biológicos esenciales* (BIO-2515)
Entidad financiadora: Junta de Andalucía (Proyectos de Excelencia 2012)
Entidades participantes: Instituto de Parasitología y Biomedicina “López Neyra”. Granada. España
Duración, desde: 16/05/2014 hasta: 16/02/2019
- Título del proyecto: *Acoplamiento de la transcripción y el splicing alternativo de los pre-mRNAs* (BFU2011-24577)
Entidad financiadora: Ministerio de Economía y Competitividad
Entidades participantes: Instituto de Parasitología y Biomedicina “López Neyra”. Granada. España
Duración, desde: 01/01/2012 hasta: 31/12/2014

TRABAJOS FIN DE MÁSTER DIRIGIDOS

- Ana María Cerón Moreno. “Caracterización del impacto del factor de transcripción y splicing *PRPF40B* sobre la vías de Notch y sus mutantes en mielodisplasia”. Máster de Inmunología Molecular y Celular. Universidad de Granada. 19 de julio de 2019.
- Sara Santervás Sánchez. “Validación de posibles genes diana del factor de transcripción y splicing *TCERG1* y obtención de nuevas herramientas para *TCERG1* y *PRPF40A* mediante la tecnología *CRISPR/Cas9*”. Máster Universitario en Genética y Evolución. Universidad de Granada. 28 de septiembre de 2018.

- Victoria Moreno Luque. “Análisis bioquímico y funcional de dPrp40 en *Drosophila Melanogaster*”. Máster de Inmunología Molecular y Celular. Universidad de Granada. 21 de septiembre de 2018.
- Esther Marchena Cruz. “Caracterización del silenciamiento génico del factor de transcripción y *splicing* TCERG1”. Máster Universitario en Genética y Evolución. Universidad de Granada. 19 de septiembre de 2016.
- Younes El Yousfi. “Estudio bioquímico y funcional de los factores de transcripción y *splicing* el RNA PRPF40A y PRPF40B”. Máster de Inmunología Molecular y Celular. Universidad de Granada. 20 de julio de 2015.
- Cristina Moreno Castro. “Estudio bioquímico de la interacción entre el factor de transcripción y *splicing* TCERG1 y la fosfoproteína nucleolar NOLC1”. Máster de Inmunología Molecular y Celular. Universidad de Granada. 21 de septiembre de 2013.
- Soraya Becerra Ortíz. “Caracterización Bioquímica de una nueva familia de proteínas con dominios WW y FF, relacionada con la transcripción y procesamiento del RNA”. Máster de Inmunología Molecular y Celular. Universidad de Granada. 17 de diciembre de 2010.
- Noemí Sánchez Hernández. “Identificación de la señal de localización hacia los speckles nucleares de TCERG1/CA150”. Máster de Inmunología Molecular y Celular. Universidad de Granada. 30 de septiembre de 2009.
- Marta Montes Resano. “Efecto de TCERG1/CA150 en el *splicing* alternativo de genes apoptóticos”. Máster de Inmunología Molecular y Celular. Universidad de Granada. 30 de septiembre de 2009.
- David Rincón Fernández-Pacheco. “Obtención de nuevas herramientas para el estudio del factor de transcripción y *splicing* TCERG1/CA150”. Máster de Inmunología Molecular y Celular. Universidad de Granada. 11 de diciembre de 2009.
- Miguel Sánchez Álvarez. “Estudio de la interacción del coactivador transcripcional TCERG1/CA150 con la maquinaria de *splicing*”. Departamento de Biología Molecular, Universidad Autónoma de Madrid. Febrero de 2006.
- Inmaculada MontanuySellart. “Estudio de los complejos de transcripción que regulan los genes del HIV-1 y c-myc”. Departamento de Biología Molecular, Universidad Autónoma de Madrid. Febrero de 2006.
- Marta Gutiérrez Guisado. “Purificación del coactivador transcripcional CA150 y de factores celulares asociados”. Departamento de Biología Molecular, Universidad Autónoma de Madrid. Mayo de 2005.