

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN: REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN GÉNICA DE LAS CADENAS DE LOS RECEPTORES DE ANTÍGENO EN LINFOCITOS T

Investigador Principal:

Cristina Hernández López de Munain (chmunain@ipb.csic.es)

Centro de Trabajo: Instituto de Parasitología y Biomedicina López-Neyra – Consejo Superior de Investigaciones Científicas (IPBLN-CSIC)

Teléfono: 958-181646

Resumen línea de investigación

Los linfocitos son los únicos tipos celulares que no tienen la misma dotación genética que el resto de las células somáticas del organismo. Esto es debido a que los genes que codifican para sus receptores de antígeno sufren un proceso de recombinación único denominado recombinación V(D)J que permite que cada linfocito exprese un único receptor para antígeno. Este proceso es el responsable de la diversidad prácticamente ilimitada de receptores distintos para antígeno existentes que permiten nuestra defensa inmunitaria adaptativa. Nuestro laboratorio está centrado en la regulación de la expresión génica de estos receptores en linfocitos T. Existen dos tipos de linfocitos T, $T_{\alpha\beta}$ y $T_{\gamma\delta}$, en función de la expresión de dos tipos de receptores de antígeno: $TCR_{\alpha\beta}$ y $TCR_{\gamma\delta}$, formados por dimerización de las cadenas TCR_{α} y TCR_{β} o las cadenas TCR_{γ} y TCR_{δ} . La expresión de estos receptores está muy controlada durante el desarrollo para permitir la generación secuencial de los linfocitos $T_{\gamma\delta}$ y $T_{\alpha\beta}$. Los genes que codifican por estas cadenas tienen programas muy controlados para su expresión y son dependientes de unas secuencias reguladoras de la transcripción denominadas *enhancers*, capaces de funcionar a largas distancias de la posición de los promotores y sitios de iniciación de la transcripción. El conocimiento de la regulación de la expresión de los genes que codifican para las cadenas de los receptores de antígeno a través de sus *enhancers* es fundamental para entender los mecanismos implicados en la generación de los linfocitos, los cuales son responsables de la respuesta inmunológica adaptativa. Estos estudios son importante no sólo para conocer la regulación de los *enhancers* en condiciones normales, sino también en condiciones en las que la desregulación de los mismos provoca translocaciones aberrantes dando lugar a transformación leucémica.

PUBLICACIONES RECIENTES

del Blanco B, Roberts JL, Zamarreño N, Balmelle-Devaux N, Hernández-Munain C. (2009) Flexible stereospecific interactions and composition within nucleoprotein complexes assembled on TCR α enhancer. *J. Immunol.* 183:1871-1883.

Sánchez-Álvarez M, Montes M, Sánchez-Hernández N, Hernández-Munain C, Suñé C (2010) Differential effects of sumoylation on transcription and alternative splicing by transcription elongation regulator 1. *J. Biol. Chem.* 285:15220-15233.

del Blanco B, García V, García-Mariscal A, Hernández-Munain C (2011) Control of V(D)J recombination through transcriptional elongation and changes in locus chromatin structure and nuclear organization. *Genetics Res Int* 2011:1-10.

Montes M, Cloutier A, Sánchez-Hernández N, Michelle L, Lemieux B, Blanchette M, Hernández-Munain C, Chabot B, Suñé C (2012) TCERG1 regulates alternative splicing of *Bcl-x* gene by modulating the rate of RNAPII transcription. *Mol. Cell. Biol.* 32:751-762.

del Blanco B, García-Mariscal A, Wiest DL, Hernández-Munain C (2012) *Tcra* enhancer activation by inducible transcription factors downstream of pre-TCR signaling. *J. Immunol.* 188:3278-3293.

Sánchez-Hernández N, Ruiz L, Sánchez-Álvarez M, Montes M, Macías M, Hernández-Munain C, Suñé C (2012) The FF4 and FF5 domains of TCERG1 target proteins to the periphery of speckles. *J. Biol. Chem.* 287:11789-11800.

García-Mariscal A, del Blanco B, Hernández-Munain C (2013) Generation of diversity at the antigen receptors in lymphocytes: validation of the "accessibility model" in controlling V(D)J recombination. *Inmunología* 32:57-69.

Coirás M, Montes M, Montanuy I, López-Huertas MR, Mateos E, LeSommer C, García-Blanco M, Hernández-Munain C, Alcamí J, Suñé C (2013) Transcription elongation regulator 1 (TCERG1) is required for HIV-1 replication by regulating the rate of polymerase II transcription. *Retrovirology* 10:124-138.

del Blanco B, Angulo Ú, Hernández-Munain C (2014) Epigenetic control of T cell receptor locus rearrangements in normal and aberrant conditions. *Transcriptional and Epigenetic Mechanisms Regulating Normal and Aberrant Blood Cell Development. Series on Epigenetic and Human Health.* PN Cockerill and C Bonifer, eds. Springer. 12: 295-329.

Fàbregas A, Sánchez-Hernández N, Tico JR, García-Montoya E, Pérez-Lozano P, Suñé-negre JM, Hernández-Munain C, Suñé C, Miñarro M (2014) A new optimized formulation of cationic solid lipid nanoparticles intended for gene delivery: development, characterization and DNA binding efficiency of TCERG1 expression plasmid. *Int. J. Pharm.* 473:270-279.

del Blanco B, Angulo Ú, Krangel MS, Hernández-Munain C (2015) The T cell receptor α enhancer is inactivated in $\alpha\beta$ T lymphocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 112:1744-1753.

Becerra S, Montes M, Hernández-Munain C, Suñé C (2015) Prp40 pre-mRNA processing factor 40 homolog B (PRPF40B) associates with SF1 and U2AF65 and modulated alternative pre-mRNA splicing in vivo. *RNA* 21:438-457.

Montes M, Coirás M, Majuelos J, Oliver J, Alcamí J, Hernández-Munain C, 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.

Hernández-Munain C (2015) Recent insights into the transcriptional control of the *Tcra/Tcrd* locus by distant enhancers during the development of T lymphocytes. *Transcription* 8:65-73.

Becerra S, Andrés-León E, Prieto-Sánchez S, Hernández-Munain C, Suñé C (2016) Prp40 and early events in splicing site definition. *Wiley Inter Rev RNA* 7:17-32.

Sánchez-Hernández N, Boireau S, Schmidt U, Muñoz-Cobo JP, Hernández-Munain C, Bertrand E, Suñé C (2016) The in vivo dynamics of TCERG1, a factor that couples transcriptional elongation with splicing. *RNA* 22:571-582.

Hernández-Munain C, Casal Á, Juanes B, López-Ros J, Rodríguez-Caparrós A (2016) Insights into the transcriptional regulation of the unrearranged and rearranged *Tcra* and *Tcrd* genes. *J. Clin. Cell. Immunol.* 7:1-8.

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, Suñé C (2017) Improved formulation of cationic lipid nanoparticles displays cellular uptake and biological activity of nucleic acids. *Int. J. Pharm.* 516:39-44.

Muñoz-Cobo JP, Sánchez-Hernández N, Gutiérrez S, El-Yousfi Y, Montes M, Gállego C, Hernández-Munain C, 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.

Suñé-Pou M, Prieto-Sánchez S, Boyero-Corral S, Moreno-Castro C, El-Yousfi Y, Suñé-Negre JM, Hernández-Munain C, Suñé C (2017) Targeting splicing in the treatment of human disease. *Genes* 8:E87.

Sánchez-Hernández N, Prieto-Sánchez S, Moreno-Castro C, Muñoz-Cobo JP, El-Yousfi Y, Boyero-Corral S, Suñé-Pou M, Hernández-Munain C, Suñé C (2017) Targeting proteins to pre-mRNA transcription and processing sites within the nucleus. *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* 91:194-202.

Suñé-Pou M, Prieto-Sánchez S, El-Yousfi Y, Boyero-Corral S, Nardi-Ricart A, Nofrerias-Roig I, Pérez-Lozano P, García-Montoya E, Miñarro-Carmona M, Ticó JR, Suñé-Negre JM, Hernández-Munain C, Suñé C (2018) Cholesteryl oleate-loaded cationic solid lipid nanoparticles as carriers for efficient gene-silencing therapy. *Int. J. Nanomed.* 13:3223-3233.

Rodríguez-Caparrós A, García V, Casal Á, López-Ros J, García-Mariscal A, Tani-ichi S, Ikuta K, Hernández-Munain C (2019) Notch activated *Tcrd* and *Tcrg* transcription by

controlling the recruitment of RUNX1 and MYB to enhancers during thymocyte development. J. Immunol. 202 (March 15, published ahead of print)

TESIS DIRIGIDAS RECIENTEMENTE

Beatriz del Blanco Pablos (2011) Bases moleculares para la activación del enhanceosoma del locus *Tcra* durante el desarrollo. Doctorado en Biomedicina. UGR. Calificación: Apto cum laude.

Alonso Rodríguez Caparrós (en curso) Regulación transcripcional de los genes de las cadenas δ y γ del receptor de linfocitos T: papel de Notch e interleuquina 7. Doctorado en Biomedicina. UGR.

Jesús Álvarez Santiago (en curso):Análisis de los requerimientos para la transcripción génica de la cadena α del receptor de linfocitos T en configuración reordenada. Doctorado en Biomedicina. UGR.

PROYECTOS Y AYUDAS DE INVESTIGACIÓN

Señalización intracelular y estructura subnuclear en la recombinación V(D)J durante el desarrollo de los linfocitos T. Ministerio de Ciencia e Innovación (BFU2008-01651). 01/01/2009-31/12/2009. Cuantía de la subvención: 36.300 euros (incluyendo gastos indirectos). IP: C. Hernández-Munain.

Mecanismos moleculares para la activación de la recombinasa V(D)J. Ministerio de Ciencia e Innovación (BFU2009-08796). Cuantía de la subvención: 121.000 euros (incluyendo gastos indirectos). IP: C. Hernández-Munain.

Regulación de la recombinación V(D)J en el locus *Tcra/Tcrd* durante el desarrollo de los linfocitos T: papel en la generación de leucemia T-ALL. Junta de Andalucía (CTS-6587). Cuantía de la subvención: 219.780 euros (incluyendo gastos indirectos). IP: C. Hernández-Munain.

Control transcripcional del locus del receptor de linfocitos T: implicación en la generación de leucemia linfoblástica aguda de linfocitos T (T-ALL). Ministerio de Economía y Competitividad (BFU2016-79699P). Cuantía de la subvención: 139.150 euros (incluyendo gastos indirectos). IP: C. Hernández-Munain.

Control transcripcional a largas distancias por enhancers: locus *Tcra/Tcrd*. Ministerio de Economía y Competitividad (BFU2016-79699P). 31/12/2016-31/12/2019. Cuantía de la subvención: 139.150 euros (incluyendo gastos indirectos y un contrato postdoctoral para Beatriz del Blanco Pablos). IP: C. Hernández-Munain.

Búsqueda de nuevas regiones génicas para la regulación transcripcional del gen reordenado de la cadena alfa del receptor de linfocitos T en células maduras. Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades. Programa Salvador de Madariaga (PRX2018/00587).

01/07/2019-30/09/2019. Cuantía de la subvención: 11.000 euros. IP: C. Hernández-Munain.

TRABAJOS FIN DE MÁSTER DIRIGIDOS

Beatriz del Blanco Pablos (2009) Activación de la expresión del gen del TCR α durante el desarrollo de los timocitos. Máster en Investigación y Avances en Inmunología Molecular y Celular, UGR.

Alberto García Mariscal (2011) Mapeo de la ocupación de los elementos reguladores del locus *Tcra/Tcrd*. Máster en Investigación y Avances en Inmunología Molecular y Celular, UGR.

Úrsula Angulo Urrecho (2013) Caracterización de las isoformas LEF-1 y LEF-1*, y sus equivalentes en TCF-1, durante el desarrollo de los timocitos. Implicación de estas isoformas en la función del enhancer del locus de la cadena α del receptor de linfocitos T (*Tcra*). Máster en Genética y Evolución, UGR.

Antonio Jesús Barrena Díaz (2014) Análisis de la función del enhancer del locus *Tcra* durante la diferenciación de los linfocitos T $\alpha\beta$. Máster en Investigación y Avances en Inmunología Molecular y Celular, UGR.

Clara Abad Ruiz (2015) Caracterización de la transcripción germinal del locus de la cadena α del receptor de linfocitos T (*Tcra*) en la línea celular SCID.adh. Máster en Genética y Evolución, UGR.

Áurea Casal García (2015) Análisis del efecto de IL-7/STAT5 en la actividad transcripcional del locus de la cadena α del receptor de linfocitos T. Máster en Genética y Evolución, UGR.

Belén Juanes Cortés (2016) Análisis del papel de los factores de transcripción E2A y HEB en la actividad del potenciador transcripcional del gen de la cadena alfa del receptor de linfocitos T en la línea celular SCID.adh. Máster en Investigación y Avances en Inmunología Molecular y Celular, UGR.

Jesús Álvarez Santiago (2017) ¿Es E α responsable de la expresión del locus *Tcra* reordenado? Máster en Investigación y Avances en Inmunología Molecular y Celular, UGR.

Álvaro Molina Martín (2018) Análisis del efecto de la ruta de NOTCH1 y las proteínas E en la actividad del enhancer del gen de la cadena α del receptor de linfocitos T en células Jurkat. Máster en Genética y Evolución, UGR.

Salvador Sampere Birlanga (2019) Análisis del papel de las proteínas E en la actividad del enhancer del gen de la cadena α del receptor de linfocitos T en células Jurkat. Máster en Investigación y Avances en Inmunología Molecular y Celular, UGR. En curso.