



UNIVERSIDAD: CIMA Universidad de Navarra

NOMBRE DE LA LÍNEA DE INVESTIGACIÓN WIT: Hemato-Oncología

PROGRAMA DE DOCTORADO:

<https://www.unav.edu/web/programa-de-doctorado-de-medicina-aplicada-y-biomedicina>

DESCRIPCIÓN DE LA LÍNEA

A pesar de los avances realizados en la investigación y la terapia del mieloma múltiple (MM), el MM sigue siendo una enfermedad incurable. Varios grupos hemos demostrado que las alteraciones epigenéticas contribuyen a la patogenia del MM y debido a la reversibilidad de la epigenética, la modulación de las enzimas epigenéticas es un área crucial para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas contra el cáncer.

Basándonos en resultados preliminares obtenidos utilizando una biblioteca CRISPR/Cas9 contra 61 enzimas epigenéticas, hemos identificado distintos genes epigenéticos esenciales para la supervivencia del MM. A continuación, validaremos los candidatos seleccionados utilizando la estrategia CRISPR y desarrollaremos una terapia utilizando la estrategia de PROTAC. Determinaremos su eficacia *in vitro* y su potencial *in vivo* en modelos transgénicos de MM. Finalmente, realizaremos análisis de RNA-seq, Bis-seq, ATAC-seq y ChIP-seq para dilucidar el mecanismo de acción de nuestros Epi-PROTACs.

Esperamos que este trabajo sea la base de una nueva terapia epigenética que mejore el tratamiento y la calidad de vida de los pacientes con MM.



NOMBRE DEL GRUPO DE INVESTIGACIÓN: Epigenética

RESPONSABLE DEL GRUPO:

- Nombre y apellidos con su enlace al Portal de producción científica:
Xabier Agirre (<https://cima.cun.es/investigacion/programas-investigacion/programa-investigacion-hemato-oncologia/grupo-investigacion-mieloma-multiple>)
- Departamento: Área de Hemato-Oncología
- Correo electrónico: xaguirre@unav.es
- Teléfono: 948194700 (ext:1002)

EQUIPO INVOLUCRADO EN LA LÍNEA:

Xabier Agirre (Investigador)
Edurne San José-Enériz (Investigador Asociado)
Arantxa Carrasco-León (post-doc)
Leire Garate (Ayudante de Investigación)
Estíbaliz Miranda (Ayudante de Investigación)
Ane Amundarain (pre-doc)
Nahia Gómez (pre-doc)
Estíbaliz Urizar (pre-doc)
Naroa Barrena (Bioinformático)
Danel Olavarri (Bioinformático)



OTRAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN DEL GRUPO: breve descripción de cada una de ellas

- Estudio del epigenoma en la transformación desde un estadio benigno (MGUS, SMM) al estadio letal de MM.
- Profundizar en el papel que pueden jugar los factores de transcripción en la regulación epigenómica aberrante en el MM.
- Descifrar el papel del transcriptoma, y específicamente el transcriptoma de los lncRNAs en el MM.
- Estudio del papel de los genes epitranscriptómicos m6A en el MM.
- Desarrollar nuevas estrategias terapéuticas basadas en PROTACs frente a genes codificantes alterados en el MM.
- Desarrollar nuevas estrategias terapéuticas basadas en RNA, mediante el uso de aptámeros y nanopartículas, contra transcritos de RNA codificantes y no codificantes alterados en el MM.

▪ Entidades involucradas en las líneas y persona responsable:

✓ Académicas:

- Iñaki Martín Subero: IDIBAPS – Fundación Clinic (<https://www.clinicbarcelona.org/idibaps/areas-de-investigacion/oncologia-y-hematologia/epigenomica-biomedica>)
- Ari M. Melnick: Weill Cornell Medical College (<https://melnicklab.weill.cornell.edu/>)
- Francis Planes: Tecnun - Universidad de Navarra (<https://www.unav.edu/en/web/departamento->
- Antonio Pineda: CIMA Universidad de Navarra (<https://cima.cun.es/investigacion/programas-investigacion/programa-investigacion-terapias-moleculares/grupo-investigacion-quimica-medica>)



- Bruno Paiva: CIMA Universidad de Navarra (<https://cima.cun.es/investigacion/programas-investigacion/programa-investigacion-hemato-oncologia/grupo-investigacion-mieloma-multiple>)
- José Ángel Martínez-Climent: CIMA Universidad de Navarra (<https://cima.cun.es/investigacion/programas-investigacion/programa-investigacion-hemato-oncologia/grupo-investigacion-sindromes-linfoproliferativos>)
- María Blanco: Universidad de Navarra (<https://www.unav.edu/en/web/grupo-investigadores/nanomedicines-and-drug-delivery>)
- Fernando Pastor: CIMA Universidad de Navarra (<https://cima.cun.es/investigacion/programas-investigacion/programa-investigacion-terapias-moleculares/grupo-investigacion-aptameros>)
- Jesús M. Paramio. CIEMAT-Hospital 12 de Octubre (<http://rdgroups.ciemat.es/web/oncomol/>)
- Esteban Ballestar: Josep Carreras Research Institute (https://www.carrerasresearch.org/es/epigen%C3%A9tica-y-enfermedades-inmunitarias_124402)
- Laura Berver: Josep Carreras Research Institute (https://www.carrerasresearch.org/es/epigen%C3%A9tica-y-enfermedades-inmunitarias_124402)
- Cynthia Zahnow: Johns Hopkins University (<https://cmm.jhmi.edu/index.php/cmm-faculty/cynthia-a-zahnow-phd/>)
- David Gomez-Cabrero: Navarrabiomed (<https://www.navarrabiomed.es/es/directorio/gomez-cabrero>) & KAUST- King Abdullah University of Science and Technology (<https://www.kaust.edu.sa/en/study/faculty/david-gomez-cabrero>)
- Mikel Hernaez: CIMA Universidad de Navarra (<https://cima.cun.es/investigacion/programas-investigacion/programa-investigacion-biologia-computacional>)

▪ Reseña del grupo

El principal interés del grupo es 1) estudiar el papel del epigenoma, transcriptoma y epitranscriptoma en la génesis, fisiopatología y comportamiento clínico de los tumores hematológicos, especialmente el



MM y 2) Identificar nuevas dianas terapéuticas y diseñar nuevas estrategias terapéuticas para el tratamiento más eficaz de los tumores hematológicos. El grupo ha generado los primeros metilomas y epigenomas sobre el MM (Agirre 2015; Ordoñez 2020; Valcárcel 2021), el transcriptoma de lncRNAs en la diferenciación de células B y MM (Agirre 2019; Carrasco-León 2021; Amundarain 2022), ha participado en la generación del hidroximetiloma del MM (Martinez-Calle 2019) y primeros metilomas y epigenomas de las células B normales y tumorales (Kulis 2015; Beekman 2018; Duran-Ferrer 2020). A partir de estas alteraciones en el epigenoma y el transcriptoma hemos validado nuevas dianas implicadas en la patogenia de diferentes tumores humanos y generado nuevos compuestos químicos dirigidos a enzimas epigenéticas que han demostrado una potente actividad y eficacia tanto *in vitro* como *in vivo* (San José-Enériz 2017; Segovia 2019; Fresquet 2021).

REQUISITOS ADICIONALES:

- Estar en posesión del título de licenciatura y máster otorgados entre 2020 y 2022.
- Conocimientos fundamentales de las técnicas de Biología Molecular y Celular.
- Conocimientos sobre técnicas de secuenciación masiva.
- Conocimiento sobre enfoques basados en CRISPR.
- Experiencia con lenguajes de programación (como R, Matlab, Python o Perl).
- Conocimientos básicos de análisis de datos de secuenciación masiva (RNA-seq, ChiP-seq, ATAC-seq).
- Conocimientos básicos de estadística.