

## **UNIVERSIDAD:**

Universidad de Navarra (UNAV)

## **NOMBRE DE LA LÍNEA DE INVESTIGACIÓN WIT:**

Hematología: terapias avanzadas e innovación diagnóstica

## **PROGRAMA DE DOCTORADO:**

Medicina Aplicada y Biomedicina

## **DESCRIPCIÓN DE LA LÍNEA**

La hematopoyesis es el proceso de formación de los linajes sanguíneos a partir de un precursor celular común e indiferenciado, la célula madre hematopoyética. Alteraciones en los mecanismos moleculares que controlan la hematopoyesis pueden llevar a una diferenciación anormal y al desarrollo de trastornos hematológicos, como los síndromes mielodisplásicos y la leucemia mieloide aguda. Los estudios moleculares previos se han centrado en el análisis mutacional de estas enfermedades, sin embargo, no explican completamente su patogénesis y progresión. En nuestro laboratorio, realizamos una aproximación integrativa en el estudio de estas patologías, realizando perfiles transcriptómicos, epigenómicos y de arquitectura de la cromatina de los progenitores hematopoyéticos. Además, estos pacientes se analizan mediante tecnologías de secuenciación de célula única (scRNA-seq y scDNAseq), lo que permite la identificación de subpoblaciones relevantes y de lesiones transcriptómicas que pueden ser responsables de hematopoyesis aberrante, de una forma más precisa y personalizada. Con estos datos, utilizamos sistemas humanos de diferenciación mieloide ex vivo, con el fin de identificar aquellas lesiones que son funcionalmente relevantes y que podrían representar dianas terapéuticas para el tratamiento de estos pacientes.

## **NOMBRE DEL GRUPO DE INVESTIGACIÓN:**

Bases moleculares de las neoplasias hematológicas

## **RESPONSABLE DEL GRUPO:**



- Felipe Prósper Cardoso (<https://orcid.org/0000-0001-6115-8790>)
- Departamento de Hematología y Hemoterapia / Área de Terapia Celular. Clínica Universidad de Navarra
- fprosper@unav.es
- +34948255400

## EQUIPO INVOLUCRADO EN LA LÍNEA:

Felipe Prósper

Teresa Ezponda

Mikel Hernáez

Nerea Berástegui

Paula García

Beñat Ariceta

Aintzane Díaz

Ana Alfonso

Sofía Huerga

## OTRAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN DEL GRUPO

- **Papel de las alteraciones epigenéticas en la patogénesis y tratamiento de tumores hematológicos:** Nuestro objetivo general es estudiar y conocer a fondo tanto el epigenoma alterado como la regulación aberrante de las enzimas que regulan los mecanismos epigenéticos (metilación del DNA y las modificaciones de histonas) en las células tumorales de distintas neoplasias hematológicas. Este objetivo persigue la finalidad de conocer mejor la enfermedad y detectar nuevas dianas, en este caso epigenéticas, para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas para el tratamiento y la mejora de la calidad de vida de estos pacientes.

- **Terapia Celular Adoptiva:** Nuestra principal línea de investigación se centra en terapias CAR T para neoplasias hematológicas y tumores sólidos. Mediante el uso de tecnologías de edición



génica basados en CRISPR, tecnologías genómicas multimodales a nivel de célula única, muestras de pacientes de ensayos clínicos y modelos de enfermedades in vitro e in vivo, pretendemos a) Desarrollar terapias CAR T innovadoras con una mayor persistencia, eficacia y seguridad; b) Diseccionar los mecanismos moleculares implicados en la respuesta antitumoral, resistencia y toxicidades asociadas de las terapias CAR T.

- **Papel del nicho hematopoyético en los tumores hematológicos:** En el laboratorio, estamos interesados en entender los diferentes niveles de organización y las relaciones celulares que se dan en el nicho de la médula ósea (MO) en homeostasis y tras la transformación neoplásica. Para ello, empleamos una estrategia de biología de sistemas combinada con el uso de animales genéticamente modificados, la citometría de flujo multiparamétrica y tecnologías multi-ómicas.

Otro gran interés de nuestro laboratorio es el desarrollo de regímenes movilización de células madre hematopoyéticas, así como el desarrollo de agentes de acondicionamiento no-genotóxico que permitan emplear el trasplante de progenitores hematopoyéticos en enfermedades monogénicas e inmunodeficiencias congénitas y adquiridas.

- **Estudio del transcriptoma completo, epigenoma y metabolismo de las células plasmáticas tumorales del mieloma múltiple:** Nuestro objetivo general es estudiar y conocer a fondo tanto el transcriptoma completo (sobre todo el referente a los RNAs largos no-codificantes (lncRNAs)), el epigenoma alterado y el metabolismo aberrante de las células plasmáticas tumorales de la gammapatía monoclonal de significado incierto y el mieloma múltiple. Este objetivo persigue la finalidad de conocer mejor la biología de la enfermedad y detectar nuevas dianas para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas para el tratamiento y la mejora de la calidad de vida de estos pacientes.

- Entidades involucradas en las líneas y persona responsable:

✓ Académicas:

- 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>)



- Marc Guell: Universitat Pompeu Fabra (<https://www.upf.edu/web/synbio/research>)
- Lars Bullinger : Charité University Medicine Berlin ([https://haema-onko-cvk.charite.de/forschung/arbeitsgruppen/ag\\_bullinger/](https://haema-onko-cvk.charite.de/forschung/arbeitsgruppen/ag_bullinger/))
- Leonor Puchades : Instituto de Investigación Sanitaria La Fe (<https://www.iislafe.es/es/investigacion/lineas-de-investigacion/grupo/170/unidad-de-descubrimiento-de-farmacos-udf>)
- André Catic: Baylor College of Medicine (<https://www.bcm.edu/research/faculty-labs/andre-catic-lab>)
- Maria Diez Campelo: Hospital Universitario de Salamanca (<https://hematosalamanca.es/proyectos-de-investigacion/>)
- David Valcarlel: Vall d'Hebron Instituto de Oncología (<https://www.vhio.net/es/programas-y-grupos/investigacion-clinica/grupo-de-hematologia-experimental/>)
- Josep Solé: Josep Carreras Research Institute ([https://www.carrerasresearch.org/en/Myelodysplastic\\_Syndromes](https://www.carrerasresearch.org/en/Myelodysplastic_Syndromes))
- Kevin Rouault: Pierre: Cancer Research UK Barts Center (<https://www.bartscancer.london/staff/dr-kevin-rouault-pierre/>)
- Jude Fitzgibbon: Cancer Research UK Barts Center (<https://www.bartscancer.london/staff/professor-jude-fitzgibbon/>)
- Luca Malcovati: IRCCS Fondazione San Matteo / University of Pavia (<http://medmol.unipv.eu/site/home/persona/docenti---ricercatori/scheda870004702.html>)
- Iñaki Martín Subero: IDIBAPS – Fundació Clinic (<https://www.clinicbarcelona.org/idibaps/areas-de-investigacion/oncologia-y-hematologia/epigenomica-biomedica>)
- Francis Planes: Tecnun - Universidad de Navarra (<https://www.unav.edu/en/web/departamento-de-ingenieria-biomedica-y-ciencias/investigacion/computational-biology>)
- Brian Huntly: University of Cambridge (<https://www.unav.edu/en/web/departamento-de-ingenieria-biomedica-y-ciencias/investigacion/computational-biology>)
- Christoph Bock: CeMM - Research Center of Molecular Medicine of the Austrian Academy of Sciences (<https://cemm.at/research/groups/christoph-bock-group>)
- Mikel Hernaez: CIMA Universidad de Navarra (<https://cima.cun.es/investigacion/programas-investigacion/programa-investigacion-biologia-computacional>)



- Jesper Tegnér: KAUST King Abdullah University of Science and Technology (<https://www.kaust.edu.sa/en/study/faculty/jesper-tegner>)
- Antonio Pineda: CIMA Universidad de Navarra (<https://cima.cun.es/investigacion/programas-investigacion/programa-investigacion-terapias-moleculares/grupo-investigacion-quimica-medica>)
- Fernando Pastor: CIMA Universidad de Navarra (<https://cima.cun.es/investigacion/programas-investigacion/programa-investigacion-terapias-moleculares/grupo-investigacion-aptameros>)
- José Ángel Martínez-Climent: CIMA Universidad de Navarra (<https://cima.cun.es/investigacion/programas-investigacion/programa-investigacion-hemato-oncologia/grupo-investigacion-sindromes-linfoproliferativos>)
- Bruno Paiva: CIMA Universidad de Navarra (<https://cima.cun.es/investigacion/programas-investigacion/programa-investigacion-hemato-oncologia/grupo-investigacion-mieloma-multiple>)
- Juan José Lasarte: CIMA Universidad de Navarra (<https://cima.cun.es/investigacion/programas-investigacion/programa-inmunologia-inmunoterapia/grupo-investigacion-inmunomodulacion-microambiente-tumoral>)
- María Blanco: Universidad de Navarra (<https://www.unav.edu/en/web/grupo-investigadores/nanomedicines-and-drug-delivery>)
- Ari M. Melnick: Weill Cornell Medical College (<https://melnicklab.weill.cornell.edu/>)
- 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](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/>)
- Karine Breckpot: Vrije Universiteit Brussel (<https://lmct.research.vub.be/en>)
- Anna Mondino. IRCCS San Raffaele Scientific Institute (<https://research.hsr.it/en/divisions/immunology-transplantation-and-infectious-diseases/lymphocyte-activation.html>)

✓ Industriales:



- María Peñas: Recombina Biotech (<https://www.recombina.com/es/>)
- Ernesto Ruiz: NASERTIC (<https://hpc.nasertic.es/>)

- Tesis codirigidas con universidades o entidades internacionales:

- Reseña del grupo (límite 1000 caracteres):

El grupo multidisciplinar está liderado por el Dr. Felipe Prósper, Co-Director del Departamento de Hematología (Clínica Universidad de Navarra) y Director del Programa de Hemato-Oncología (CIMA Universidad de Navarra). Desde 2001, el grupo ha centrado su investigación en el estudio del papel de las alteraciones transcripcionales y epigenéticas en la patogénesis, prognosis y tratamiento de los tumores hematológicos, incluyendo neoplasias mieloides. La parte de investigación básica está formada por la Dra. Teresa Ezponda, Dra. Paula García y las estudiantes de doctorado Nerea Berastegui y Aintzane Díaz, presentando una amplia experiencia en el uso de tecnologías NGS, así como experimentación celular y molecular en líneas celulares y cultivos primarios. Junto al Dr. Prosper, las hematólogas Dra. Ana Alfonso y Dra. Sofía Huerga, expertas en SMD y LMA, conforman la parte clínica del grupo. Finalmente, el análisis computacional se lleva a cabo por el Dr. Mikel Hernáez, Director del Programa de Biología Computacional, y Beñat Ariceta.

- Enlace del grupo al Portal de producción científica:

<https://cima.cun.es/en/research/research-programs/research-programs-hematology-oncology>

- Foto, links a las entidades industriales o académicas involucradas (si las hubiera)

- Maria Diez Campelo: Hospital Universitario de Salamanca (<https://hematosalamanca.es/proyectos-de-investigacion/>)



- David Valcarlel: Vall d'Hebron Instituto de Oncología (<https://www.vhio.net/es/programas-y-grupos/investigacion-clinica/grupo-de-hematologia-experimental/>)
- Josep Solé: Instituto Jose Carreras ([https://www.carrerasresearch.org/en/Myelodysplastic\\_Syndromes](https://www.carrerasresearch.org/en/Myelodysplastic_Syndromes))
- Kevin Rouault: Pierre: Cancer Research UK Barts Center (<https://www.bartscancer.london/staff/dr-kevin-rouault-pierre/>)
- Jude Fitzgibbon: Cancer Research UK Barts Center (<https://www.bartscancer.london/staff/professor-jude-fitzgibbon/>)
- Luca Malcovati: IRCCS Fondazione San Matteo / University of Pavia (<http://medmol.unipv.eu/site/home/persona/docenti---ricercatori/scheda870004702.html>)

## REQUISITOS ADICIONALES:

Experiencia en biología molecular (clonaje y técnicas básicas), cultivo celular y ensayos celulares (por ejemplo, proliferación, supervivencia, estado de diferenciación...) tanto de líneas celulares, como cultivos primarios. Se tendrán en cuenta conocimientos de computación, aunque no son necesarios.