Curriculum Vitae

Mercedes RODRIGUEZ TEJA

Actualizado: 30/09/2016

Publicado: 20/02/2017

Sistema Nacional de Investigadores

Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica

Categorización actual: Nivel I

Ingreso al SNI: Candidato (01/06/2013)

Datos generales

Información de contacto

E-mail: mercedesrodriguez@fmed.edu.uy

Teléfono: 29249561/62

Dirección: Av. Gral Flores 2125, CP 11800, Montevideo, Uruguay

URL: http://www.genetica.fmed.edu.uy

Sistema Nacional de Investigadores

Institución principal

Departamento de Genetica / Facultad de Medicina - UDeLaR / Universidad de la República / Uruguay

Dirección institucional

Dirección: Facultad de Medicina - UDeLaR / Departamento de Genética / 11800 / Montevideo / Montevideo / Uruguay

Teléfono: (+598) 29249562

Fax: 29249563

E-mail/Web: mercedesrodriguez@fmed.edu.uy / www.genetica.fmed.edu.uy

Formación

Formación concluida

Formación académica/Titulación

Posgrado

2004 - 2008

Doctorado

The Institute Cancer Research, University of London , Inglaterra

Título: Role of T-box factors during melanoma progression

Tutor/es: Profesor Colin R Goding

Obtención del título: 2008

Sistema Nacional de Investigadores

Becario de: Marie Curie Research Institute , Inglaterra

Palabras clave: Melanoma; Factores T-box; Regulación de la transcripción; E-cadherina

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Bioquímica y Biología Molecular / melanoma

2001 - 2003

Maestría

Maestría en Ciencias Biológicas (UDELAR-PEDECIBA)

Facultad de Ciencias - UDeLaR, Universidad de la República , Uruguay

Título: Estudios de haplotipos del gene PABPN1 en familias con Distrofia muscular Óculo-faríngea

Tutor/es: Dr Leda Roche

Obtención del título: 2003

Palabras clave: Distrofia muscular oculo-faringea; diagnostico molecular; efecto fundador

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Genética Humana

Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Bioquímica y Biología Molecular

Grado

1993 - 2000 Grado

Licenciatura en Ciencias Biológicas

Facultad de Ciencias - UDeLaR, Universidad de la República , Uruguay

Título: Optimización de las estrategias de detección and prevención del Síndrome del X-Frágil

Tutor/es: Dr Dolores Garcia-Arocena

Obtención del título: 2000

Palabras clave: diagnostico molecular; Sindrome del X-Fragil

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Genética Humana / Tesina: Sindrome del X-fragil/ biologia molecular/mutacion dinamica
Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Tecnologías que involucran la identificación de ADN, proteínas y enzimas / Diagnostico molecular

Formación complementaria

Cursos corta duración

05 / 2012 - 07 / 2012 Uso y Manejo de modelos animales no tradicionales en investigacion

Comisión Honoraria de Experimentación Animal, Universidad de la República , Uruguay

Palabras clave: trabajo con animales

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Bioquímica y Biología Molecular

Sistema Nacional de Investigadores

06 / 2009 - 06 / 2009 Starting teaching for postdoc II

Imperial College London , Inglaterra

Palabras clave: Docencia

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Bioquímica y Biología Molecular

06 / 2009 - 06 / 2009 Staring teaching for postdoc I

Imperial College London , Inglaterra

Palabras clave: Docencia

02 / 2005 - 05 / 2005 Perspectives in Oncology in Cancer: Causes and prevention, tumour genetics, common cancers. An approach to therapies.

Institute of Cancer Research, University of London , Inglaterra

Palabras clave: Oncología

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Genética Humana / Terapias Oncológicas

07 / 2000 - 08 / 2000 Amplificacion genica (PCR) y sus aplicaciones en biologia humana

Facultad de Medicina - UDeLaR, Universidad de la República , Uruguay

Palabras clave: PCR; biologia humana

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Tecnologías que involucran la identificación de ADN, proteínas y enzimas / PCR

Otras instancias

2000 Simposios

Nombre del evento: Simposio internacional sobre enfermedades prionicas en animales y el hombre

Sistema Nacional de Investigadores

Institución organizadora: Facultad de Medicina, UDELAR , Uruguay

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Genética Humana

2005 Talleres

Nombre del evento: International Transcription Workshop

Institución organizadora: Marie Curie Research Institute, UK , Inglaterra

Palabras clave: Expresión génica; Transcripción

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Bioquímica y Biología Molecular / Expresión génica

2004 Talleres

Nombre del evento: International Chromatin and DNA replication

Institución organizadora: Marie Curie Research Institute, UK , Inglaterra

Palabras clave: Replicación del ADN; Estructura de la cromatina

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Bioquímica y Biología Molecular / Expresión génica

2004 Talleres

Nombre del evento: International Transcription Workshop

Institución organizadora: Marie Curie Research Institute, UK , Inglaterra

Palabras clave: Expresión génica; Transcripción

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Bioquímica y Biología Molecular / Expresión génica

2003 Talleres

Nombre del evento: International Transcription Workshop

Institución organizadora: Marie Curie Research Institute, UK , Inglaterra

Palabras clave: Expresión génica; Transcripción

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Bioquímica y Biología Molecular / Expresión génica

2000 Encuentros

Nombre del evento: Primeras jornadas sobre el Síndrome del X-Frágil

Institución organizadora: Facultad de Medicina, UDELAR , Uruguay

Palabras clave: Sindrome del X-Fragil

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Genética Humana

Sistema Nacional de Investigadores

Construcción institucional

Idiomas

Español

Entiende (Muy Bien) / Habla (Muy Bien) / Lee (Muy Bien) / Escribe (Muy Bien)

Inglés

Entiende (Muy Bien) / Habla (Muy Bien) / Lee (Muy Bien) / Escribe (Muy Bien)

Areas de actuación

Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular

Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Bioquímica y Biología Molecular

Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Tecnologías que involucran la identificación de ADN, proteínas y enzimas / Diagnostico molecular

Actuación Profesional

Cargos desempeñados actualmente

Desde: 11/2014

Prof. Adjunta , (Docente Grado 3 Titular, 30 horas semanales / Dedicación total) , Facultad de Medicina - UDeLaR , Uruguay

Sistema Nacional de Investigadores

Desde: 07/2013

Investigadora grado 3 - Área Biología , (10 horas semanales) , Programa de Desarrollo de las Ciencias Básicas , Uruguay

Imperial College London , Inglaterra

Vínculos con la institución

10/2008 - 10/2011, Vínculo: Research Fellow, (40 horas semanales / Dedicación total)

Actividades

11/2008 - 01/2009

Docencia , Grado

Tutoria en el Laboratorio , Responsable , TMDU In-coming exchange programme student

09/2009 - 04/2010

Docencia , Maestría

Tutoria en el Laboratorio , Responsable , Master on Science: Biochemistry and Molecular Biology

10/2008 - 10/2011

Proyectos de Investigación y Desarrollo , Faculty of Medicine , Department of Surgery and Cancer
Role of Endo180 collagen receptor during prostate glandular acini and prostate tumour development , Coordinador o Responsable

Universidad de la República , Facultad de Medicina - UDeLaR , Uruguay

Vínculos con la institución

04/1999 - 04/2003, *Vínculo:* Ayudante del Departamento de Genetica, Docente Grado 1 Titular, (40 horas semanales)

06/1998 - 04/1999, *Vínculo:* Ayudante interino del Dept. de Genetica, Docente Grado 1 Interino, (20 horas semanales)

11/2011 - 11/2012, *Vínculo:* Colaboradora Honoraria, Depto Genética, Docente Grado 3 Honorario, (20 horas semanales)

11/2012 - 11/2014, *Vínculo:* Prof. Adjunto del Departamento de Genética, Docente Grado 3 Interino, (40 horas semanales / Dedicación total)

11/2014 - Actual, Vínculo: Prof. Adjunta, Docente Grado 3 Titular, (30 horas semanales / Dedicación total)

Actividades

11/2013 - Actual

Líneas de Investigación , Facultad de Medicina , Departamento de Genética

Efecto del envejecimiento tisular en el cáncer de próstata , Coordinador o Responsable

Sistema Nacional de Investigadores

05/2013 - Actual

Líneas de Investigación , University of Hull , Translational Oncology

The role of Endo180 in metastatic bone disease in advanced breast cancer , Integrante del Equipo

03/2014 - Actual

Docencia , Grado

Metodología científica II , Invitado , Doctor en Ciencias Médicas

03/2013 - Actual

Docencia , Grado

Curso introductorio a la Genética Humana (curso optativo) , Organizador/Coordinador , Doctor en Ciencias Médicas

08/2012 - Actual

Docencia , Grado
Ciclo de Introducción a las Ciencias de la Salud (Ciclo Introductorio) , Organizador/Coordinador , Doctor en Ciencias Médicas

03/2012 - Actual

Docencia , Grado

Ciclo Básico Clínico Comunitario , Responsable , Doctor en Ciencias Médicas

06/1998 - 04/2003

Docencia , Grado

Biologia Celular , Asistente , Doctor en Ciencias Médicas

Sistema Nacional de Investigadores

06/1998 - 04/2003

Docencia , Grado

Biologia Tisular , Asistente , Doctor en Ciencias Médicas

06/1998 - 04/2003

Docencia , Grado

Reproductor y Desarrollo , Asistente , Doctor en Ciencias Médicas

07/2012 - Actual

Docencia , Maestría

Bases Genéticas y Celulares del Cáncer , Organizador/Coordinador , PEDECIBA, Área Biología

10/2012 - 11/2012

Docencia , Maestría
Algunos aspectos de la fisiología celular y de la cicatrización de heridas en epitelios de transporte , Invitado , PEDECIBA, Área Biología

10/2012 - 11/2012

Docencia , Maestría

Diagnóstico de cáncer. Nuevas estrategias , Invitado , PEDECIBA, Área Biología

07/2012 - 08/2012

Docencia , Maestría

Análisis del Genoma Humano , Invitado

03/2001 - 04/2001

Pasantías , Faculté de Medicine de l ́Université de Montréal, Canada. , Départment de Médicine,

Pasantía en el laboratorio del Dr. Bernard Brais. En el marco del proyecto de Maestría “Estudios de haplotipos del gene PABPN1 en familias con Distrofia muscular Óculo-faríngea”

01/2001 - 04/2003

Servicio Técnico Especializado , Facultad de Medicina, UDELAR , Departamento de Genética

Diagnóstico molecular de la Distrofia Muscular Óculo-Faringea

01/1999 - 12/2001

Servicio Técnico Especializado , Facultad de Medicina, UDELAR , Departamento de Genética

Diagnóstico molecular del Síndrome del X-Frágil

Sistema Nacional de Investigadores

06/1998 - 12/1998

Servicio Técnico Especializado , Facultad de Medicina, UDELAR , Departamento de Genética

Diagnóstico molecular de la Distrofia Miotónica

05/2013 - Actual

Proyectos de Investigación y Desarrollo , Facultad de Medicina , Departamento de Genética

The role of Endo180 in metastatic bone disease in advanced breast cancer” , Integrante del Equipo

01/2001 - 04/2003

Proyectos de Investigación y Desarrollo , Facultad de Medicina , Departamento de Genética

Estudio clínico-molecular de la Distrofia Muscular Óculo- Faríngea , Integrante del Equipo

01/2000 - 12/2001

Proyectos de Investigación y Desarrollo , Facultad de Medicina , Departamento de Genética

Optimización de la estrategia de detección y prevención del Síndrome del X-Frágil , Integrante del Equipo

01/1999 - 12/2000

Proyectos de Investigación y Desarrollo , Facultad de Medicina , Departamento de Genética

Estudio de las pre-mutaciones en el Gen FMR-1 en Uruguay. Detección de portadores de Síndrome del X-Frágil y prevención mediante asesoramiento genético , Integrante del Equipo

06/1998 - 12/1998

Proyectos de Investigación y Desarrollo , Facultad de Medicina , Departamento de Genética

Estudio clínico y molecular de la Distrofia Miotónica en el Uruguay. Prevención, detección de los portadores y asesoramiento genético , Integrante del Equipo

Sistema Nacional de Investigadores

04/1996 - 12/1997

Proyectos de Investigación y Desarrollo , Facultad de Medicina , Departamento de Genética

Estudio clínico y molecular del Síndrome del X-Frágil , Integrante del Equipo

Marie Curie Research Institute , Inglaterra

Vínculos con la institución

04/2004 - 02/2008, *Vínculo:* Estudiante de Doctorado, (40 horas semanales)

03/2008 - 09/2008, *Vínculo:* Post-doctoral research, (40 horas semanales)

04/2003 - 04/2004, *Vínculo:* asistente laboratorio, (40 horas semanales)

Actividades

02/2006 - 03/2006

Pasantías , Istituto Europeo di Oncologia, Milano, Italia. , Departament Oncologia Sperimentale

Pasantía en el Laboratorio de la Dra. Luisa Lanfrancone. En el marco del proyecto Doctorado “Role of T-box factors during melanoma progression”

04/2003 - 09/2008

Proyectos de Investigación y Desarrollo , Marie Curie Research Institute , Signalling and Development Laboratory

Role of T-box Factors during Melanoma progression , Integrante del Equipo

Programa de Desarrollo de las Ciencias Básicas , Programa de Desarrollo de las Ciencias Básicas , Uruguay

Vínculos con la institución

07/2013 - Actual, Vínculo: Investigadora grado 3 - Área Biología, (10 horas semanales)

Actividades

08/2014 - 11/2014

Docencia , Maestría

Bases Genéticas y Celulares del Cáncer , Organizador/Coordinador , Doctorado en Ciencias Biológicas (UDELAR-PEDECIBA)

Lineas de investigación

Título: Efecto del envejecimiento tisular en el cáncer de próstata

Tipo de participación: Coordinador o Responsable

Objetivo: La edad del paciente es el mayor riesgo de cáncer de próstata, donde mas del 75% de los pacientes son hombre mayor de 65 años. Mi línea de investigación se centra en estudiar como el envejecimiento tisular contribuye con el desarrollo del cáncer de próstata. Para ello hemos puesto a punto en el laboratorio un modelo de cultivos en 3D de acinos prostáticos que mimetiza las condiciones ambientales observadas en un tejido envejecido, y el mismo es empleado para investigar los efectos que produce este ambiente en la célula epitelial prostática.

Sistema Nacional de Investigadores

Equipos: Guillermina Etchandy(Integrante); Dr Justin Sturge(Integrante)

Palabras clave: Cáncer de próstata

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Bioquímica y Biología Molecular / Cáncer de próstata

Título: The role of Endo180 in metastatic bone disease in advanced breast cancer

Tipo de participación: Integrante del Equipo

Objetivo: Metastatic bone disease (MBD) in advanced breast cancer results in osteolysis, which reduces quality of life and hastens death. Treatment for MBD is limited to bisphosphonates and denosumab - an antibody that blocks receptor activator of NK-Kb ligand. Both therapeutic approaches delay the deleterious effects of increased bone remodelling. Collagen is a major extracellular matrix (ECM) protein that maintains the structure and function of bodily tissues. Endo180 directly binds and remodels extracellular collagen in primary breast tumours and an in vitro human osteoblast and tumour cell co-culture model of deregulated collagen deposition in osteolytic MBD. In accordance, plasma Endo180 can accurately diagnose metastatic breast cancer and is suppressed by bisphosphonates in patients with MBD. The first aim of this study is to determine the dynamic response of Endo180 to bisphosphonates and to develop an immunoassay for its wider clinical investigation. Endo180 coordinates spatiotemporal signals that regulate cytoskeletal-remodelling and migration of metastatic breast cancer cells. Disruption of the interaction between Endo180 with Extracellular Matrix MetalloPRoteinase Inducer (EMMPRIN, CD147) results in relocalisation of both molecules away from epithelial cell-cell junctions and cell dissemination into the surrounding matrix in three-dimensional acini. CD147 upregulation in breast cancer cells confers increased osteolysis in a murine model of MBD, indicating that Endo180-CD147 complex assembly-disassembly represents a novel molecular mechanism for the regulation of collagen remodelling in osteoblast and tumour cell co-cultures and the exacerbation of MBD. The second aim of this study is to investigate this putative mechanism, to explore the Endo180 shedding mechanism and to recapitulate in vitro the effect of bisphosphonates observed in patients in breast cancer cell and/or osteoblast cultures. We expect to generate data and tools that will support a full application to conduct the first collaborative investigation of Endo180 as an anti-metastatic target in vivo.

Sistema Nacional de Investigadores

Equipos: Dr Justin Sturge(Integrante)

Palabras clave: Cáncer de mama

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Bioquímica y Biología Molecular / Cáncer de mama

Proyectos

2013 - Actual

Título: The role of Endo180 in metastatic bone disease in advanced breast cancer" , *Tipo de participación:* Integrante del Equipo,

Tipo: Investigación

Alumnos:

Equipo: Justin Sturge(Responsable)

Financiadores: University of Hull / Apoyo financiero

Palabras clave: Cáncer de mamas

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Bioquímica y Biología Molecular

1996 - 1997

Título: Estudio clínico y molecular del Síndrome del X-Frágil , *Tipo de participación:* Integrante del Equipo, *Descripción:* Objetivo: Implementar el diagnostico molecular del Síndrome del X-Frágil y analizar los datos moleculares con el fenotipo del paciente.

Tipo: Desarrollo

Alumnos:

Equipo: Maria Mirta Rodriguez(Integrante); Garcia-Arocena Dolores(Responsable)

Financiadores: Comisión Sectorial de Investigación Científica - UDeLaR / Apoyo financiero

Palabras clave: Sindrome del X-Fragil; diagnostico molecular

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Bioquímica y Biología Molecular / Genetica Humana

1998 - 1998

Título: Estudio clínico y molecular de la Distrofia Miotónica en el Uruguay. Prevención, detección de los portadores y asesoramiento genético, *Tipo de participación:* Integrante del Equipo, *Descripción:* Objetivo: Ejercer el diagnostico molecular de la Distrofia Miotónica y la deteccion de familias protadoras.

Tipo: Investigación

Alumnos:

Equipo: Maria Mirta Rodriguez(Integrante); Diana Pelaez(Responsable)

Financiadores: Otra institución nacional / Fundacion Manuel Perez / Apoyo financiero

Sistema Nacional de Investigadores

Palabras clave: Distrofia Miotonica; diagnostico molecular

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Bioquímica y Biología Molecular / Genetica Humana

1999 - 2000

Título: Estudio de las pre-mutaciones en el Gen FMR-1 en Uruguay. Detección de portadores de Síndrome del X-Frágil y prevención mediante asesoramiento genético, *Tipo de participación:* Integrante del Equipo, *Descripción:* Objetivos: detección de familias con Síndrome del X-Frágil y sus portadores para efectuar el asesoramiento genético.

Tipo: Investigación

Alumnos:

Equipo: Maria Mirta Rodriguez(Integrante); Garcia-Arocena Dolores(Responsable)

Financiadores: Otra institución nacional / Fundación Manuel Pérez / Apoyo financiero

Palabras clave: Sindrome del X-Fragil; diagnostico molecular

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Bioquímica y Biología Molecular / Genetica Humana

2000 - 2001

Título: Optimización de la estrategia de detección y prevención del Síndrome del X-Frágil, *Tipo de participación:* Integrante del Equipo, *Descripción:* Desarrollar un protocolo de diagnostico de tamiz preliminar del Síndrome del X-Frágil

Tipo: Desarrollo

Alumnos:

Equipo: Maria Mirta Rodriguez(Integrante); Garcia-Arocena Dolores(Responsable)

Financiadores: Otra institución nacional / Fundación Manuel Pérez / Apoyo financiero

Palabras clave: Sindrome del X-Fragil; diagnostico molecular; tamiz preliminar

Sistema Nacional de Investigadores

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Bioquímica y Biología Molecular / Genetica Humana

2001 - 2003

Título: Estudio clínico-molecular de la Distrofia Muscular Óculo- Faríngea, *Tipo de participación:* Integrante del Equipo, *Descripción:* Desarrollar e implementar un diagnostico molecular por PCR de la Distrofia Muscular Óculo-Faríngea. Determinar la existencia de un efecto fundador del alelo mutado en la poblacion uruguaya.

Tipo: Desarrollo

Alumnos: 1(Maestría/Magister),

Equipo: Claudia Camejo(Integrante); Bernardo Bertoni(Integrante); Maria Mirta Rodriguez(Integrante); Mario Medici(Integrante); Leda Roche(Responsable)

Financiadores: Programa de Desarrollo de las Ciencias Básicas / Beca

Palabras clave: Distrofia muscular oculo-faringea; diagnostico molecular

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Bioquímica y Biología Molecular / Genetica Humana

2003 - 2008

Título: Role of T-box Factors during Melanoma progression, *Tipo de participación:* Integrante del Equipo, *Descripción:* The malignant transformation of melanocytes starts with the acquisition of a proliferative phenotype and inhibition of senescence, resulting in a radial growth phase melanoma (RGP). Although genetic mutations have been associated with this transformation process, little is known about the transition from RGP to an invasive vertical growth phase (VGP) melanoma during which malignant cells become competent for metastasis. Increasing evidence indicates that variation in the cellular microenvironment may play a critical role in the acquisition of an invasive phenotype, though few factors involved in this process have been identified to date. Here I investigate the role of the Tbx2 and Tbx3 transcription factors during melanoma progression. Both factors are over-expressed in melanoma cell lines, and Tbx2 can suppress senescence by repressing p21CIP1 expression in melanoma. I show that like Tbx2, Tbx3 may also work as an anti-senescence factor by binding the same target sequence and repressing p21CIP1 expression and that these transcription factors may bind as a complex to the p21CIP1 promoter with a factor recognising an E-box adjacent to a half T-element. I also show that Tbx3 and Tbx2 may contribute to melanoma invasiveness by modulating the expression of E-cadherin, a keratinocyte- melanoma adhesion molecule whose loss is required for metastasis. Tbx2 and Tbx3 bind to the E-cadherin promoter and, surprisingly, are able either to repress or activate its expression depending on the cell line used. Preliminary results suggest that the histone tails, T-box factor-interacting proteins, and/or post-translational modification may modulate Tbx2 and Tbx3 DNA-binding ability in response to the cellular environment. Finally, since p21CIP1 and E-cadherin expression are down-regulated during the RGP to VGP transition, I propose a model in which Tbx2 and Tbx3 play a dual role during this transition, working as anti-senescence and invasion-promoting factors in response to environmental cues.

Tipo: Desarrollo

Alumnos:

Equipo: Colin Goding(Integrante)

Sistema Nacional de Investigadores

Financiadores: Institución del exterior / Association for International Cancer Research / Apoyo financiero

Palabras clave: Melanoma; Factores T-box

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Bioquímica y Biología Molecular / melanoma

2008 - 2011

Título: Role of Endo180 collagen receptor during prostate glandular acini and prostate tumour development, *Tipo de participación:* Coordinador o Responsable, *Descripción:* Type IV collagen crosslinking in the basement membrane is essential for the stabilization of its normal structure and function. Aberrant type IV collagen crosslinking due to glycation increases basement membrane density and stiffness is a driving factor in several disease pathologies, however it is unknown whether this specificmatrix modification can contribute to tumour initiation or progression. The C-type lectin domain-2 (CTLD-2) domain of the type I membrane receptor Endo180 (CD280, uPARAP, MRC2) directly binds to glycosylated type IV collagen and is strongly expressed in the basal epithelium of normal glandular tissue, associated pre-malignant lesions and epithelial cells in malignant tumours. We developed a 3-D human prostate acinar model using RWPE-1 normal prostate cells to investigate the functional role of Endo180 at the basal cell-basement membrane interface where it is spatially localized. Epitope targeting of CTLD-2 reversed events that recapitulate the development of prostatic intra-epithelial neoplasia (PIN) and invasive carcinoma invoked by the magnitude of stiffness in malignant compared to normal prostate tissue. Oncogenic transformation was not required for a pre-malignant and pro-invasive program to be initiated by basement membrane stiffness in the prostate epithelium. Constitutive exposure of CTLD-2 dramatically compromised basement membrane architecture in the anterior and ventral prostates of Endo180delta exon 2-6/delta Exon 2-6 mice, indicating that Endo180 controls normal basement membrane homeostasis. Tissue microarray evaluation of 157 prostate cancer patients confirmed a significant impact of Endo180 on overall survival (log rank, p = 0.019). In conclusion, we propose that Endo180 functions as an integral mechanosensory receptor in the basal epithelium that enables cells to sense, feel and respond to the high level of mechanical strain and tissue remodeling that frequently occur in the prostate gland with increasing age. Moreover, the aberrant activation of this mechanosensory mechanism through increased type IV collagen glycation and basement membrane stiffness represents a pre-oncogenic event in tumorogenesis.

Tipo: Desarrollo

Sistema Nacional de Investigadores

Alumnos: 1(Pregrado), 1(Maestría/Magister),

Equipo: Justin Sturge(Integrante)

Financiadores: Institución del exterior / Association for International Cancer Research / Apoyo financiero

Palabras clave: Endo180; Cáncer de próstata; Acini prostáticos; Cultivos en 3D

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Bioquímica y Biología Molecular / Cáncer de próstata

Producción científica/tecnológica

Actualmente me desempeño el área de Biología Molecular y Biología Celular investigando el rol de la matriz extracelular y sus propiedades biofísicas durante los estadios tempranos del cáncer de próstata. Durante mis años de posdoctorado he desarrollado una metodología para modular la rigidez de la membrana basal que rodea a la estructura acinar en cultivos en 3D de acini glandulares prostáticos; con esta metodología fue posible simular fielmente la magnitud de aumento en la rigidez de la membrana basal en el tejido prostático maligno. De esta manera he identificado los receptores en la superficie celular implicados en la mecano-transducción de las propiedades físicas de la matriz extracelular a la célula epitelial. En particular, me he centrado en el estudio del receptor de colágeno Endo180 (conocido también como CD280, uPARAP y MRC2) y

atribuirle una nueva función como sensor de las fuerzas tensionales que ejerce la membrana basal sobre la estructura acinar. Además, utilizando el mismo modelo he estudiado los cambios en la adhesión celular durante las etapas tempranas del cáncer de próstata. Las mismas moléculas mecano-transductoras de señales juegan un papel esencial en la modulación de la adhesión célula-célula y epitelio-membrana basal. Este estudio no tiene solamente implicancias en el entendimiento de los procesos tempranos que desencadenan el cáncer de próstata, sino también en como las propiedades físicas de la matriz extracelular pueden afectar las estructura y el funcionamiento glandular. Además, este modelo de estudio se puede extender a otro tipo de patología donde las propiedades físicas de la membrana basal cumplan un papel fundamental, como por ejemplo cáncer de mamas, nefropatías, diabetes y ceguera entre otras.

Producción bibliográfica

Artículos publicados

Arbitrados

Completo

CALEY MP; KING H.; SHAH N.; WANG K.; M. RODRIGUEZ-TEJA; GRONAU JH; JONATHAN WAXMAN; JUSTIN STURGE
Tumor-associated Endo180 requires stromal-derived LOX to promote metastatic prostate cancer cell migration on human ECM surfaces.. Clin Exp Metastasis, *v.:* 33 2, *p.:* 151 - 165, 2016

Palabras clave: Cáncer de próstata; Matriz extracelular

Sistema Nacional de Investigadores

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Bioquímica y Biología Molecular

Medio de divulgación: Papel ; *ISSN:* 02620898 ; *DOI:* 10.1007/s10585-015-9765-7

Completo

M. RODRIGUEZ-TEJA; BREIT C; CLARKE M.; TALAR K.; WANG K.; MOHAMMAD A. MOHAMMAD; PICKWELL S.; INTEGRANTE; GRAEME J. STASIUK; JUSTIN STURGE
How to study basement membrane stiffness as a biophysical trigger in prostate cancer and other age-related pathologies or metabolic diseases. . Journal of Visualized Experiments, *v.:* 115, 2016

Palabras clave: Cáncer de Porstata; Cultivo en 3D; AGEs

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Bioquímica y Biología Molecular

Medio de divulgación: Internet ; *ISSN:* 1940087X ; *DOI:* 10.3791/54230

Completo

M. RODRIGUEZ-TEJA; GRONAU JH; BREIT C; ZHANG YZ; AI MINAMIDATE; CALEY MP; MCCARTHY A; COX TR; ERLER JT; GAUGHAN L; DARBY S; ROBSON C; FRANCESCO MAURI; JONATHAN WAXMAN; JUSTIN STURGE
AGE modified basement membrane cooperates with Endo180 to promote epithelial cell invasiveness and decrease prostate cancer survival.. Journal of Pathology, v.: 235 4, p.: 581 - 592, 2015

Palabras clave: Cancer; Próstata; membrana basal; Matriz extracelular

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Bioquímica y Biología Molecular / Cáncer de próstata

Medio de divulgación: Papel ; ISSN: 00223417 ; DOI: 10.1002/path.4485

Sistema Nacional de Investigadores

Completo

M. RODRIGUEZ-TEJA; GRONAU JH; AI MINAMIDATE; STEVEN DARBY; LUKE GAUGHAN; CRAIG ROBSON; FRANCESCO MAURI; JONATHAN WAXMAN; JUSTIN STURGE
Survival Outcome and EMT Suppression Mediated by a Lectin Domain Interaction of Endo180 and CD147.. Molecular Cancer Research, v.: 13 3, p.: 538 - 547, 2015

Palabras clave: Cancer; Próstata; membrana basal; Matriz extracelular

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Bioquímica y Biología Molecular / Cáncer de próstata

Medio de divulgación: Papel ; ISSN: 15417786 ; DOI: 10.1158/1541-7786

Completo

BALLIM D; LI J; M. RODRIGUEZ; CUI R; GODING CR; TENG H; PRINCE S

The Anti-proliferative Function of the TGF-β1 Signalling Pathway Involves the Repression of the Oncogenic TBX2 by its Homologue TBX3.. Journal of Biological Chemistry, 2014

Palabras clave: Cancer; Mamas; TBox transcription factors; TGF-beta

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Bioquímica y Biología Molecular / Cáncer de mamas

Medio de divulgación: Papel ; *ISSN:* 00219258 ; *DOI:* 10.1074/jbc

Completo

C PALMIERI; MP CALY; K PURSHOUSE; A-V FONSECA; M. RODRIGUEZ-TEJA; G KOGIANNI; L WOODLEY; J ODENDAAL; K ELLIOTT; J WAXMAN; J STURGE

Endo180 modulation by bisphosphonates and diagnostic accuracy in metastatic breast cancer. British Journal of Cancer, *v.:* 108, *p.:* 163 - 169, 2013

Palabras clave: Endo180; Cáncer de mama

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Bioquímica y Biología Molecular / Cáncer de mama

Medio de divulgación: Papel ; *ISSN:* 00070920 ; *DOI:* 10.1038/bjc.2012.540

Sistema Nacional de Investigadores

Completo

M.P. CALEY; GIOLANTA KOGIANNI; ADAM ADAMAREK; JULIAN GRONAU; M. RODRIGUEZ-TEJA; ANA-VIOLETA FONSECA; FRANCESCO MAURI; ANN SANDISON; JOHNG S RHIM; CARLO PALMIERI; JUSTIN P COBB; JONATHAN WAXMAN; JUSTIN STURGE

TGFβ1-Endo180-dependent collagen deposition is dysregulated at the tumour-stromal interface in bone metastasis.. the Journal of Pathology, *v.:* 226 5, *p.:* 775 - 783, 2012

Palabras clave: Cáncer de próstata; TGF beta; Endo180

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Bioquímica y Biología Molecular / Cáncer de próstata

Medio de divulgación: Papel ; *Lugar de publicación:* Inglaterra ; *ISSN:* 10969896 ; *DOI:* 10.1002/path.3958

Completo

JUSTIN STURGE; CALEY MP; PURSHOUSE K; FONSECA A-V; M. RODRIGUEZ-TEJA; KOGIANNI G; WAXMAN J; PALMIERI C

The collagen receptor Endo180: a metastatic plasma marker in breast cancer modulated by bisphosphonate treatment. Cancer Research, *v.:* 72 24 3, *p.:* 2 - 3, 2012

Palabras clave: Endo180; Cáncer de mama

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Bioquímica y Biología Molecular

Medio de divulgación: Papel ; *ISSN:* 00085472 ; *DOI:* 10.1038/bjc.2012.540

Sistema Nacional de Investigadores

Completo

KEITH W. VANCE; M. RODRIGUEZ; HEATHER M. SHAW; SASCHA OTT; COLIN R. GODING

The Retinoblastoma Protein Modulates Tbx2 Functional Specificity. Molecular Biology of the Cell, *v.:* 21, *p.:* 2770 - 2779, 2010

Palabras clave: Melanoma; Tbx2; retinoblastoma

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Bioquímica y Biología Molecular / melanoma

Medio de divulgación: Papel ; *ISSN:* 10591524

Completo

WILLEM M.H. HOOGAARS; PHIL BARNETT; M. RODRIGUEZ; DANIELLE E. CLOUT; ANTOON F.M. MOORMAN; COLIN R. GODING; VINCENT M. CHRISTOFFELS

TBX3 and its splice variant TBX3 + exon 2a are functionally similar. Pigment Cell & Melanoma Res, *v.:* 21, *p.:* 379 - 387, 2008

Palabras clave: Tbx3; Desarrollo Cardiaco; p21CIP1; Senescencia ; Splicing

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Bioquímica y Biología Molecular

Medio de divulgación: Papel ; *ISSN:* 17551471

Completo

M. RODRIGUEZ; EWA ALADOWICZ; LUISA LANFRANCONE; COLIN R. GODING

Tbx3 Represses E-Cadherin Expression and Enhances Melanoma Invasiveness. Cancer Research, v.: 68, p.: 7872 - 7881, 2008

Palabras clave: Melanoma; Tbx3; Tbx2; E-cadherina

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Bioquímica y Biología Molecular / melanoma

Medio de divulgación: Papel ; *ISSN: 00085472*

Sistema Nacional de Investigadores

Completo

FLORENCE DEMAY; BILADA BILICAN; M. RODRIGUEZ; SUZANNE CARREIRA; MARCO PONTECORVI; YAN LING; COLIN R. GODING

T-box factors: targeting to chromatin and interaction with the histone H3 N-terminal tail. Pigment Cell Research, *v.:* 20, *p.:* 279 - 287, 2007

Palabras clave: Tbx2; Heterocromatina; Histona H3

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Bioquímica y Biología Molecular / melanoma

Medio de divulgación: Papel ; *ISSN:* 08935785

Completo

SUZANNE CARREIRA; JANE GOODALL; LAURENCE DENAT; M. RODRIGUEZ; PAOLO NUCIFORO; KEITH S. HOEK; ALESSANDRO TESTORINI; LIONEL LARUE; COLIN R. GODING

Mitf regulation of Dia1 controls melanoma proliferation and invasiveness. Genes & Development, *v.:* 20, *p.:* 3426 - 3439, 2006

Palabras clave: Dia-1; Melanoma; Mitf; p27

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Bioquímica y Biología Molecular / melanoma

Medio de divulgación: Papel ; *ISSN:* 08909369

Completo

Sistema Nacional de Investigadores

M. RODRIGUEZ; C. CAMEJO; B. BERTONI; C. BRAIDA; M.M. RODRIGUEZ; B. BRAIS; M. MEDICI; L. ROCHE

(GCG)11 founder mutation in the PABPN1 gene of OPMD Uruguayan families. Neuromuscular Disorders, *v.:* 15 2, *p.:* 185 - 190, 2005

Palabras clave: Distrofia muscular oculo-faringea; diagnostico molecular; efecto fundador

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Bioquímica y Biología Molecular / distrofia muscular

Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Bioquímica y Biología Molecular / genetica de poblaciones

Medio de divulgación: Papel ; *ISSN:* 09608966

No Arbitrados

Completo

MIGUEL ALAGA; PAOLA CARZOGLIO; RODRIGO DéCIMA; RAMIRO FUNES; CECILIA SPIESS; M. RODRIGUEZ-TEJA
Cambios morfológicos, celulares y moleculares en la fibrosis renal debido al envejecimiento. Anales de la Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay, *v.:* 2 1, *p.:* 71 - 83, 2015

Palabras clave: Fibrosis Renal; envejecimiento

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Genética Humana

Medio de divulgación: Papel ; *Lugar de publicación:* Uruguay ; *ISSN:* 22448136

Artículos aceptados

Arbitrados

Completo

M. RODRIGUEZ-TEJA; BREIT C; CLARKE M.; TALAR K.; WANG K.; MOHAMMAD MA; PICKWELL S.; ETCHANDY G; STASIUK GJ.; JUSTIN STURGE
How to study basement membrane stiffness as a biophysical trigger in prostate cancer and other age-related pathologies or metabolic diseases. Journal of Visualized Experiments, 2016

Palabras clave: Cultivos en 3D ; Matriz extracelular; Productos finales de Glicación Avanzada (AGEs)

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Bioquímica y Biología Molecular

Medio de divulgación: Película Video ; *ISSN:* 1940087X

SCOPUS Sistema Nacional de Investigadores

Trabajos en eventos

Resumen

M. RODRIGUEZ; AI MINAMIDATE; JUSTIN STURGE

Endo180 mediates prostate glandular epithelial cell-cell adhesion , 2011

Evento: Internacional , Gordon Research Conference , Boston , 2011

Anales/Proceedings: Arbitrado: SI

Palabras clave: Endo180; acini; Cultivos en 3D ; Cáncer de próstata

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Bioquímica y Biología Molecular / prostata

Medio de divulgación: Papel;

Financiación/Cooperación: Institución del exterior / British Society for cell Biology / Beca

Epithelial integrity in glandular tissue is maintained by the intact cell-cell and cell-basement membrane adhesion. We show that the collagen binding receptor Endo180 (CD280; MRC2; uPARAP) localizes to the apical and lateral membranes of the normal prostate gland epithelium. Depletion of Endo180 from prostate epithelial cells affects glandular acini architecture by promoting the scattering of cells into the surrounding matrix and disrupting their cell-cell adhesion; which can be rescued by ectopically expressing Endo180 restoring the acini structure. In particular, we demonstrate that the blockage of function of the CTLD4 ectodomain of Endo180 by a specific antibody disrupts acini formation and mimics the depletion of Endo180 from the epithelial cells. Moreover, we identify a new interacting partner of Endo180, a cell adhesion protein member of the immunoglobulin superfamily called CD147 (M6; OK; 5F7; TCSF; CD147; EMMPRIN; BSG). Endo180 and CD147 proteins interact via their CTLD4 domain; and blockage of the interaction disrupts cell-cell adhesion in prostate gland acini 3D culture. Our results suggest that Endo180-CD147 complex is essential for prostate glandular epithelium integrity.

Sistema Nacional de Investigadores

Resumen

M. RODRIGUEZ; AI MINAMIDATE; JONATHAN WAXMAN; JUSTIN STURGE

Tumour progression involves a functional switch of Endo180/CD280 from cell-cell adhesion to cell migration , 2010

Evento: Internacional , Nature CNIO Cancer Symposium; Frontiers in Tumour progression , Madrid , 2010

Anales/Proceedings: Arbitrado: SI

Palabras clave: Endo180; acini; Cultivos en 3D ; Cáncer de próstata; Adhesión celular

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Bioquímica y Biología Molecular / prostata

Medio de divulgación: Papel;

Financiación/Cooperación: Institución del exterior / British Society for cell Biology / Beca

Epithelial integrity in glandular tissue is maintained by the intact epithelial cells adhesion as well as the homeostasis of the mechanical forces between the cells and the surrounding matrix. The prostate is comprised of glandular tissue that

contains multiple ductal structures called acini, formed by polarized epithelial cells that represent the origin of luminal breast and prostate cancer. We have shown that the collagen binding receptor Endo180 (CDC280; MCR2; uPARAP) localizes to the apical and lateral membranes of the normal glandular epithelium in prostate gland sections. Using an in vitro 3D culture model of prostate gland acini we have shown that depletion of Endo180 from prostate epithelial cells affects the glandular acini architecture by promoting cell scattering into the surrounding matrix following the disruption of cell-cell adhesion. This disruption of acini structure can be rescued by ectopic expression of Endo180. In particular, we have demonstrated that blocking the function of the CTLD4 domain of Endo180 by an antibody that binds to this ectodomain of the receptor disrupts acini formation, thereby mimicking the genetic depletion of Endo180 from the prostate epithelial cells. In contrast, treatment of acini with an alternative mouse monoclonal antibody that recognises the CTLD2 domain of Endo180 induces an increase of 40% in acini size. No significant difference was observed in the migratory abilities of tumour cells treated with either antibody, however depletion of Endo180 from the tumours cells reduced their migratory ability. These results have led us to propose a model in which Endo180 works as cell-cell adhesion molecule in prostate epithelium via a mechanism that involves the CTLD4 ectodomain of the receptor; and that during malignant transformation a functional switch takes place from this role in cell-cell adhesion to a pro-metastatic role where the receptor works to enhance cell migration.

Resumen

M. RODRIGUEZ; AI MINAMIDATE; JONATHAN WAXMAN; JUSTIN STURGE

Role of Endo180 collagen receptor in prostate glandular acini , 2009

Evento: Internacional , Conference “Mesenchymal stromal cells and tumour microenvirontment” , Montpellier , 2009

Anales/Proceedings: Arbitrado: SI

Palabras clave: Endo180; prostate tumour; acini; 3D culture; cell adhesion

Sistema Nacional de Investigadores

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Bioquímica y Biología Molecular / prostata

1st Conference on “Mesenchymal stromal cells and tumour microenvirontment: an update”

Resumen

GIOLANTA KOGIANNI; M. RODRIGUEZ; JULIAN GRONAU; KYRIAKOS ELEFTERIOU; JONATHAN WAXMAN; JUSTIN P COBB; JUSTIN STURGE

Functional regulation of the collagen remodelling receptor Endo180 by osteoblastic interactions in metastatic prostate cancer bone lesions , 2009

Evento: Internacional , Mesenchymal stromal cells and tumor microenvironment: an update , Montpellier , 2009

Anales/Proceedings: Arbitrado: SI

Palabras clave: Endo180; co-cultivos celulares; Cáncer de próstata; metastasis

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Bioquímica y Biología Molecular / prostata

Medio de divulgación: Papel;

A major clinical complication in patients with advanced prostate cancer is metastasis to bone where osteoblastic and/or osteoclastic activity results in a highly destructive tissue remodelling process. Recent in vivo studies have identified important functions for the collagen-binding receptor, Endo180, in both bone development and tumour progression. Our observation of strong Endo180 expression on invading tumour cells residing in prostatic bone lesions (Kogianni et al., Eur. J. Cancer, Epub Dec 26, 2008) suggests that it can function as part of the collagen degradome to help facilitate bone destruction during the advanced stages of prostate cancer. To mimick this metastatic microenvironment in vitro we have established co-cultures of human primary bone osteoblasts (hOBs) and prostate cells (PCs) derived from the different stages of disease progression: benign hyperplasia, low and intermediate risk primary tumours and various metastatic lesions. The temporal changes for Endo180 expression in these co-cultures were coordinated with alterations in mineralisation and alkaline phosphatase activity; and collagen production, binding or uptake. Moreover, the normal ‘stromal’ expression of Endo180 in hOBs was superseded by ‘epithelial’ expression, which was dramatically upregulated by direct hOB-PC interaction but not hOB conditioned medium in the more invasive PCs. The bone-derived factors involved in this apparent ‘mesenchymal-to-epithelial’ switch of Endo180 function are a major focus of our ongoing studies, which are ultimately aimed to pinpoint the role of the collagen degradome in the pathology of metastatic bone lesions; and its potential value as a future therapeutic target in prostate cancer patients with advanced disease.

Sistema Nacional de Investigadores

Resumen

M. RODRIGUEZ; COLIN R. GODING

Role of T-box factors during melanoma progression , 2007

Evento: Internacional , Melanoma & Ovarian Cancer Initiative meeting , New York , 2007

Anales/Proceedings: Arbitrado: SI

Palabras clave: Melanoma; Tbx3; Tbx2; E-cadherina; p21CIP1

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Bioquímica y Biología Molecular / melanoma

Medio de divulgación: Papel;

The malignant transformation of melanocytes starts with the acquisition of proliferative phenotype and inhibition of senescence, resulting in a radial growth phase melanoma (RGP). Although genetic mutations have been associated with this transformation process, little is known about the transition from RGP to an invasive vertical growth phase (VGP) melanoma during which malignant cells become competent for metastasis. Here we investigate the role of the Tbx2 and Tbx3 transcription factors during melanoma progression. Both factors are over-expressed in melanoma cell lines, and

Tbx2 can suppress senescence by repressing p21CIP1 expression in melanoma. We show that like Tbx2, Tbx3 may also work as an anti-senescence factor by binding the same target sequence and repressing p21CIP1 expression and that these transcription factors may bind as a complex to the p21CIP1 promoter with a factor recognising an E-box adjacent to a half T-element. We also show that Tbx3 and Tbx2 contribute to melanoma invasiveness by repressing the expression of E-cadherin, a keratinocyte-melanoma adhesion molecule whose loss is required for metastasis. Tbx2 and Tbx3 bind to the E-cadherin promoter and are able to repress its expression. Since p21CIP1 and E-cadherin expression are down-regulated during the RGP to VGP transition, we propose a model in which Tbx2 and Tbx3 play a dual role during this transition, working as anti-senescence and invasion-promoting factors.

Resumen

M. RODRIGUEZ; COLIN R. GODING

Role of T-box factors during melanoma progression , 2006

Evento: Internacional , Meeting of the European society for Pigment cell Research , Barcelona , 2006

Anales/Proceedings: Arbitrado: SI

Palabras clave: Melanoma; Tbx2; Tbx3

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Bioquímica y Biología Molecular / melanoma

Medio de divulgación: Papel;

One of the challenges in cancer research is to understand the molecular mechanisms underlying the progression from a localized tumour to metastases. Malignant melanoma (the most lethal skin cancer that arises from melanocytes) represents a good model to study this process, since all stages of the disease can be diagnosed and phenotypically characterized. Like was described for early migratory cell during development, the malignant cells undergo an epithelial-mesenchymal transition (EMT) differentiation which confer the migratory properties to the cells needed for metastasized. This process involves profound changes in cell morphology trough reorganization of the cytoskeleton and alteration of specific surface adhesion molecules, among the last one the downregulation of the cell-cell adhesion molecule E-cadherin appears to be a critical for early stages of metastasis. The T-box protein family has been described as key developmental transcription factors, playing a crucial role in cell cycle regulation and maintenance of cell identity. Moreover, recent studies have shown that T-box factors are misregulated in cancer, for example, the Tbx2 gene is frequently mutated in ovarian carcinomas and amplified in pancreatic tumours, as well as in breast cancer. In particular, Tbx2 and its highly related factor Tbx3 are over-expressed in human melanomas and play an important role maintaining cell proliferation by senescence suppression. Here we identified a novel role for T-box factors during melanoma progression, providing in vitro and in vivo evidence which suggest that Tbx3 and Tbx2 directly repress the E-cadherin promoter in malignant melanoma. The results support a model in which Tbx3 and Tbx2 may play a role in later stages of melanoma progression, during the EMT process where the in situ superficial tumour (radial growth phase) becomes invasive (vertical growth phase). Furthermore, the finding that either Tbx3 or Tbx2 can regulate E-cadherin raises the interesting possibility of a new role for these T-box factors during development and the progression of other malignancies.

Sistema Nacional de Investigadores

Resumen

M. RODRIGUEZ; COLIN R. GODING

Role of T-box factors during melanoma progression , 2004

Evento: Internacional , 6th EMBL transcription meeting , Heidelberg , 2004

Anales/Proceedings: Arbitrado: SI

Palabras clave: Melanoma; Tbx2

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Bioquímica y Biología Molecular / melanoma

Medio de divulgación: Papel;

Resumen expandido

Sistema Nacional de Investigadores

GARCIA-AROCENA DOLORES; M. RODRIGUEZ; C. BRAIDA; M.M. RODRIGUEZ

Evaluacion de las tecnicas de inmunohistoquimica para la deteccion de FMRP como estrategia de tamiz preliminar en el sindrome del X-fragil , 2001

Evento: Regional , XXX congreso argentino de genetica , Mar del Plata , 2001

Anales/Proceedings: Journal Of Basic And Applied Genetics , 14 , 61Arbitrado: SI

Palabras clave: Sindrome del X-Fragil; FMRP; inmunohistoquimica; tamiz preliminar

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Bioquímica y Biología Molecular

Medio de divulgación: Papel;

El Síndrome del X-Frágil es la causa mas común de retardo mental hereditario, presentando un modo de herencia dominante ligada al cromosoma X. En el Uruguay, la frecuencia en individuos con retardo mental de etiología desconocida es de 7.1% en varones y 4.1% en mujeres. La mutación responsable es una expansión inestable de los repetidos CGG del gen FMR1. Según el numero de CGGs, el genotipo se puede clasificar en 3 categorías: los alelos normales varían entre 5 y 50, los alelos permutados entre 50 y 200 y los alelos con mas de 200 copias presentan la mutación complete. Los alelos mutados tienen sus “islas CpG” metiladas provocando la inhibición de la síntesis de la proteína FMRP que desencadena el fenotipo característico. Este trabajo analiza los niveles de expresión de FMRP en bulbos pilosos por inmunohistoquimica en una muestra de 100 individuos con diagnostico molecular. Se determino la sensibilidad y especificidad de la técnica, así como la correlación entre los niveles de expresión de la proteína y el

fenotipo del paciente. Esta metodología resulta adecuada para llevar a cabo un tamiz inicial para la detección del Síndrome del X-Frágil, debido a que es mas económica, mas rápida y no invasiva.

Resumen

GARCIA-AROCENA DOLORES; M. RODRIGUEZ; R. FERRER; D. PELAEZ; M.M. RODRIGUEZ

Frecuencia del Sindrome del X-Fragil en una poblacion Uruguaya con retardo mental de etiologia desconocida , 2000

Evento: Nacional , 1er Congreso Uruguayo de Neurologia , Montevideo , 2000

Palabras clave: Sindrome del X-Fragil; diagnostico molecular

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Bioquímica y Biología Molecular

Medio de divulgación: Papel;

Resumen

GARCIA-AROCENA DOLORES; M. RODRIGUEZ; M.MANE; M.M. RODRIGUEZ
Estudio Clinico y Molecular del Sindrome del X-fragil en el Uruguay. Correlacion entre fenotipo y genotipo en 20 pacientes. , 2000

Evento: Regional , XII congreso latinoamericano de pediatria , Montevideo , 2000

Anales/Proceedings: Arbitrado: SI

Palabras clave: Sindrome del X-Fragil; diagnostico molecular

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Bioquímica y Biología Molecular

Medio de divulgación: Papel;

Sistema Nacional de Investigadores

Producción técnica

Procesos

Técnica Analítica

GARCIA-AROCENA DOLORES; M. RODRIGUEZ; M.M. RODRIGUEZ
Técnica de tamiz preliminar para el Síndrome del X-Frágil , Por inmunohistoquímica detección de la proteína FMRP en el bulbo piloso como diagnostico preliminar del Síndrome del X-Fragil , 2001

Aplicación: SI , Diagnostico preliminar

Institución financiadora: Fundación Manuel Perez

Palabras clave: Sindrome del X-Fragil; diagnostico preliminar

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Tecnologías que involucran la identificación de ADN, proteínas y enzimas

Medio de divulgación: Papel; *Ciudad:* /Uruguay

Técnica Analítica

GARCIA-AROCENA DOLORES; M. RODRIGUEZ; M.M. RODRIGUEZ
Diagnostico Molecular del Sindrome del X-Fragil , Técnica de diagnostico por southern blot para el Síndrome del X-frágil , 2000

Aplicación: SI , Diagnóstico y asesoramiento genético

Institución financiadora: CSIC y Fundacion Manuel Perez

Palabras clave: Sindrome del X-Fragil; diagnostico molecular

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Tecnologías que involucran la identificación de ADN, proteínas y enzimas / Diagnóstico genético

Sistema Nacional de Investigadores

Medio de divulgación: Papel; *Ciudad:* /Uruguay

Técnica Analítica

M. RODRIGUEZ; JUSTIN STURGE

Rigidización de la matrix extracelular mediante la reacción de Maillard en cultivos en 3D , 2016

Aplicación: NO

Palabras clave: Matriz extracelular; Productos finales de Glicación Avanzada (AGEs)

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Bioquímica y Biología Molecular

Medio de divulgación: Papel; *Ciudad:* /Uruguay

Técnica Analítica

M. RODRIGUEZ; L. ROCHE; M. MEDICI
Diagnóstico molecular de Distrofia Óculo-Faríngea , Test de PCR para determinar el número de repetidos del gen PABPN1 , 2003

Aplicación: SI , Diagnóstico y asesoramiento genético

Institución financiadora: UDELAR PEDECIBA

Palabras clave: Distrofia muscular oculo-faringea; diagnostico molecular
Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Tecnologías que involucran la identificación de ADN, proteínas y enzimas / Diagnóstico genético
Medio de divulgación: Papel; *Ciudad:* /Uruguay

Evaluaciones

Evaluación de Proyectos

2015

Institución financiadora: Comisión Academica de Posgrados, becas de apoyo a docentes, UDELAR

Cantidad: Menos de 5

UDELAR

Sistema Nacional de Investigadores

Evaluación de Proyectos

2015

Institución financiadora: Comisión de Admisión y Seguimiento (CAS), PEDECIBA Biología

Cantidad: Menos de 5

Evaluación de Proyectos

2015

Institución financiadora: Proyectos de Maestría

Cantidad: Menos de 5

PEDECIBA, área Biología, UDELAR

Formación de RRHH

Tutorías concluidas

Posgrado

Tesis de maestría

The role of extracellular matrix stiffness during prostate gland acini and Tumour development , 2010

Tipo de orientación: Cotutor en pie de igualdad

Nombre del orientado: MSc Claudia Breit

Imperial College London , Inglaterra , Master on Science: Biochemistry and Molecular Biology

Sistema Nacional de Investigadores

Palabras clave: Matriz extracelular; acini; Endo180; Cultivos en 3D

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Bioquímica y Biología Molecular / prostata

Medio de divulgación: Papel, *Pais/Idioma:* Inglaterra/Inglés
Información adicional: Epithelial cells that form acini in the glandular tissue of the prostate and breast can sense and respond to biophysical signals from the surrounding stromal microenvironment. Crosslinking of collagen increases extracellular matrix (ECM) stiffness and promotes pro-invasive changes in breast acini epithelium. We report here that basement membrane (BM) stiffness contributes to the malignant progression of prostate epithelial cells. The invasive properties of three-dimensional cultures of normal RWPE-1 and metastatic PC3 prostate cells in native or cross-linked BM were assessed. A three-fold increase in BM stiffness dramatically modified acini architecture and induces the protrusion of epithelial cells from RWPE-1 acini to the matrix. The same stiff BM increases the speed of PC3 tumour cell migration by conferring a more cell-cell independent migration and therefore more amoeboid motion. The functional blockage of Endo180 collagen receptor decreases the effect of the stiffness BM has in acini structure, suggesting that Endo180 works as sensor of the biophysical properties of the BM during prostate cancer progression.

Grado

Tesis/Monografía de grado

External matrix remodelling in the prostate of mice with a defective collagen internalisation , 2009

Tipo de orientación: Cotutor en pie de igualdad

Nombre del orientado: Ai Minamidate

Imperial College London , Inglaterra , TMDU In-coming Exchange programme student

Palabras clave: acini; Cultivos en 3D ; membrana basal; Colágeno; Endo180

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Bioquímica y Biología Molecular / prostata

Medio de divulgación: Papel, *Pais/Idioma:* Inglaterra/Inglés

Información adicional: Endo180 receptor appears to maintain the collagen IV content of the basement membrane in prostate gland and has a role during the early stages of acini development, regulating acini size.

Tutorías en marcha

Grado

Tesis/Monografía de grado

Efecto de la acumulación de AGEs en la membrana basal sobre los acinos prostáticos glandulares , 2016

Tipo de orientación: Tutor único o principal

Nombre del orientado: Claudia Chiale

Facultad de Ciencias - UDeLaR , Uruguay , Licenciatura en Bioquímica

Sistema Nacional de Investigadores

Palabras clave: Cáncer de próstata; membrana basal

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Bioquímica y Biología Molecular

Medio de divulgación: Papel, *Pais/Idioma:* Uruguay/Español

Tesis/Monografía de grado

Estudio del efecto de la acumulación de AGEs en la membrana basal en cultivos en 3D de tubulos renales , 2016

Tipo de orientación: Tutor único o principal

Nombre del orientado: Fernanda Ameigeiras

Facultad de Ciencias - UDeLaR , Uruguay , Licenciatura en Ciencias Biológicas

Palabras clave: Cultivos en 3D ; Túbulo renal

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Bioquímica y Biología Molecular

Medio de divulgación: Papel, *Pais/Idioma:* Uruguay/Español

Otras

Iniciación a la investigación

“Efecto del envejecimiento del tejido prostático en el desarrollo del cáncer” , 2013

Tipo de orientación: Tutor único o principal

Nombre del orientado: Guillermina Etchandy

Facultad de Medicina - UDeLaR , Uruguay

Palabras clave: Cáncer de próstata

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Bioquímica y Biología Molecular

Sistema Nacional de Investigadores

Pais/Idioma: Uruguay/Español

Otros datos relevantes

Premios y títulos

2000 Premio Arana (Nacional) Facultad de Medicina, UdeLaR

Concurso de Posters que se llevo a cabo en el marco del 1er Congreso Uruguayo de Neurología. Trabajo titulado 'Frecuencia del Síndrome del X-Frágil en una población uruguaya con retardo mental desconocido'

2010 Honour Fell Travel Award (Internacional) British Society of Cell Biology (BSCB)

Nature CNIO Cancer Symposium; Frontiers in Tumour progression, 2010 Madrid. Con el trabajo: Tumour progression involves a functional switch of Endo180/CD280 from cell-cell adhesion to cell migration.

2011 Honour Fell Travel Award (Internacional) British Society of Cell Biology (BSCB)

Gordon Research Conference, 2011 Boston. Con el trabajo 'Endo180 mediates prostate glandular epithelial cell-cell adhesion'

2016 Beca movilidades- estadía en laboratorio del Dr. J Sturge (University of Hull, UK) (Internacional) Programa Ciencia e Innovación de la Embajada Británica en Montevideo

Jurado/Integrante de comisiones evaluadoras de trabajos académicos

Tesis

Candidato: María Carolina Ottati Braselli

M. RODRIGUEZ; OPEZZO P; RODRIGUEZ-CASURIAGA R

Estudio de hsa-miR-183-5p en cáncer de próstata e identificación de sus blancos de acción , 2014

Tesis (Doctorado en Ciencias Biológicas (UDELAR-PEDECIBA)) - Facultad de Ciencias - UDeLaR - Uruguay

Referencias adicionales: Uruguay , Español

Palabras clave: Cáncer de próstata

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Bioquímica y Biología Molecular

Tesis

Candidato: Jarod Ang Li

M. RODRIGUEZ

An investigation into the role of TBX3 in breast carcinogénesis and its regulation by TGF-b1 signalling pathway , 2014

Tesis (Doctoral Degrees program) - University Cape Town - Sudáfrica

Referencias adicionales: Sudáfrica , Inglés

Palabras clave: Cáncer de mamas

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Bioquímica y Biología Molecular

Sistema Nacional de Investigadores

Candidato: Carolina Oliveira Rizzo

M. RODRIGUEZ

“Estudio de la interacción entre el Oncomir Hsa-miR-183- 5p y el supresor de tumor PDCD4 en Cáncer de Próstata , 2015

(Licenciatura en Ciencias Biológicas) - Facultad de Ciencias - UDeLaR - Uruguay

Referencias adicionales: Uruguay , Español

Palabras clave: Cáncer de próstata; microRNA

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Bioquímica y Biología Molecular

Presentaciones en eventos

Congreso

Efecto de la elasticidad de la Matriz extracelular sobre el epitelio protático , 2012

Tipo de participación: Conferencista Invitado,

Referencias adicionales: Uruguay; *Nombre del evento:* XIV Jornadas de la Sociedad Uruguaya de Biosciencia;

Palabras clave: Cáncer de próstata; Cultivos en 3D

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Bioquímica y Biología Molecular / Cáncer de próstata

Encuentro

Functional switching of Endo180 during prostate tumor progression: from cell adhesion to cell migration , 2010

Tipo de participación: Expositor oral,

Referencias adicionales: Inglaterra; *Nombre del evento:* National Prostate cancer Research Meeting; *Nombre de la institución promotora:* Imperial College London

Palabras clave: prostate tumour; acini; 3D culture

Sistema Nacional de Investigadores

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Bioquímica y Biología Molecular / prostata

Indicadores de producción

Producción bibliográfica	*26*
Artículos publicados en revistas científicas	*15*
Completo (Arbitrada)	14
Completo (No Arbitrada)	1
Artículos aceptados para publicación en revistas científicas	*1*
Completo (Arbitrada)	1
Trabajos en eventos	*10*
Resumen (Arbitrada)	8
Resumen (No Arbitrada)	1
Resumen expandido (Arbitrada)	1
Libros y capítulos de libros publicados	*0*
Textos en periódicos	*0*
Documentos de trabajo	*0*

Producción técnica	*4*
Productos tecnológicos	*0*
Procesos o técnicas	*4*
Sin registro o patente	4
Trabajos técnicos	*0*
Otros tipos	*0*
Evaluaciones	*3*
Evaluación de Proyectos	3
Formación de RRHH	*5*
Tutorías/Orientaciones/Supervisiones concluidas	*2*
Tesis de maestría	1
Tesis/Monografía de grado	1
Tutorías/Orientaciones/Supervisiones en marcha	*3*
Tesis/Monografía de grado	2
Iniciación a la investigación	1

Sistema Nacional de Investigadores

Sistema Nacional de Investigadores