



# Curriculum Vitae

## Florencia Leticia PALACIOS PEREIRA



Actualizado: 02/09/2014

Publicado: 20/07/2017

**Sistema Nacional de Investigadores**

Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica

Categorización actual: Iniciación

Ingreso al SNI: Asociado(01/06/2011)

## Datos generales

### Información de contacto

E-mail: palacios.florencia@gmail.com

Teléfono: 099205727

### Institución principal

Unidad de Proteínas Recombinantes / Institut Pasteur de Montevideo / Institut Pasteur de Montevideo / Uruguay

### Dirección institucional

Dirección: Institut Pasteur de Montevideo / Biología Estructural Unidad de Proteínas Recombinantes Mataojo 2020 / 11400 / Montevideo / Montevideo / Uruguay

Teléfono: (+11400) 25220910

E-mail/Web: palacios.florencia@gmail.com / www.pasteur.edu.uy

## Formación

### Formación concluida

#### Formación académica/Titulación

##### Posgrado

2010 - 2013

Doctorado

Doctorado en Ciencias Biológicas (UEDELAR-PEDECIBA)

Institut Pasteur de Montevideo, Institut Pasteur de Montevideo , Uruguay

Título: Caracterización de una sub población tumoral proliferante en la Leucemia Linfoide Crónica: Articulando la modulación del microambiente inmunológico con la progresión de la leucemia.

Tutor/es: Dr. Pablo Opezzo

Obtención del título: 2013

Becario de: Facultad de Ciencias - UDeLaR , Uruguay

Palabras clave: Cancer ; AID; Leucemia Linfoide Crónica

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / Inmunología

2006 - 2009

Maestría

Maestría en Ciencias Biológicas (UDELAR-PEDECIBA)

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

Título: Caracterización estructural de la Cu/ Zn SOD G93A en tejido nervioso

Tutor/es: Dra.Mónica Marín

Obtención del título: 2009

Palabras clave: Cu Zn SOD; plegamiento de proteínas

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular

##### Grado

1999 - 2005

Grado

Licenciatura en Ciencias Biológicas

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

*Título:* Estrategia para de determinación de proteínas ubiquitinadas

*Tutor/es:* Dra. Mónica Marín

*Obtención del título:* 2006

*Palabras clave:* ubiquitina ; proteasoma

*Areas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular

## Formación complementaria

### Cursos corta duración

11 / 2011 - 12 / 2011

Advance Immunology Institut Pasteur, Paris , Francia

Institut Pasteur de Paris , Francia

*Palabras clave:* Immunology Advance

11 / 2008 - 12 / 2008

Expresión de proteínas recombinantes

Institut Pasteur de Montevideo, Institut Pasteur de Montevideo , Uruguay

2007 - 2007

Curso Básico de Cultivo de Células (PEDECIBA)

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

2005 - 2005

Control de calidad y Plegamiento de proteínas (PEDECIBA)

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

2005 - 2005

Estructura y Función de las FAPBs (PEDECIBA)

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

2004 - 2004

Genética Molecular y Biotecnología Vegetal (PEDECIBA)

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

### Otras instancias

2013

Congresos

*Nombre del evento:* First Ibero-American Meeting on Chronic Lymphocytic Leukaemia

*Institución organizadora:* Uruguay

2013

Congresos

*Nombre del evento:* XV International Workshop Chronic Lymphocytic Leukaemia

*Institución organizadora:* Alemania

*Palabras clave:* CLL

*Areas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / Inmunología- Cáncer

2011

Congresos

*Nombre del evento:* XX Congreso Argentino de Hematología, Mar del Plata

*Institución organizadora:* Argentina

*Palabras clave:* Inmunología

2011

Congresos

*Nombre del evento:* Séptimas Jornadas de la Sociedad de Bioquímicos y Biólogos Moleculares

*Institución organizadora:* SBBM , Uruguay

2010

Congresos

*Nombre del evento:* 1er Congreso Franco-Argentino Inmunología

*Institución organizadora:* Argentina

*Palabras clave:* Inmunología

2009

Congresos

*Nombre del evento:* 6ta Jornada de SBBM

*Institución organizadora:* Sociedad de Bioquímicos y Biólogos Moleculares , Uruguay

2009	<p>Congresos</p> <p><i>Nombre del evento:</i> 9th Latin American Congress of Immunology</p> <p><i>Institución organizadora:</i> XII Chilean Society of Immunology Congress, LVII Argentinean Society of Immunology Satellite Scientific Meeting , Chile</p> <p><i>Areas del conocimiento:</i> Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / Inmunología</p>
2007	<p>Congresos</p> <p><i>Nombre del evento:</i> 6 International Conference of Biological Physics, Southern Cone Biophysics Congress</p> <p><i>Institución organizadora:</i> ICBP , Uruguay</p>
2007	<p>Congresos</p> <p><i>Nombre del evento:</i> XV Jornadas de la Sociedad Uruguaya de Biociencias</p> <p><i>Institución organizadora:</i> SUB , Uruguay</p>
2006	<p>Congresos</p> <p><i>Nombre del evento:</i> V Jornadas de la Sociedad de Bioquímica y Biología Molecular</p> <p><i>Institución organizadora:</i> SBBM , Uruguay</p>
2005	<p>Congresos</p> <p><i>Nombre del evento:</i> X Congreso Panamerican Association for Biochemistry and Molecubr Biology (PABMB)</p> <p><i>Institución organizadora:</i> Uruguay</p>
2005	<p>Congresos</p> <p><i>Nombre del evento:</i> XI Jornadas de la Sociedad Uruguaya de Biociencias, IV Jornadas de la Sociedad de Bioquímica y Biología Molecular</p> <p><i>Institución organizadora:</i> SUB -SBBM , Uruguay</p>
2004	<p>Congresos</p> <p><i>Nombre del evento:</i> III Jornadas de Bioquímica y Biología Molecular</p> <p><i>Institución organizadora:</i> SBBM , Uruguay</p>
2005	<p>Simposios</p> <p><i>Nombre del evento:</i> II Simposio internacional sobre enfermedades Priónicas en el animal y en el hombre</p> <p><i>Institución organizadora:</i> Priones , Uruguay</p>
2008	<p>Otros</p> <p><i>Nombre del evento:</i> Pasantía: Producción y purificación de SOD humana Wt y G93A en E.coli.</p> <p>Responsable: Dr. Beatriz Alvares</p> <p><i>Institución organizadora:</i> Laboratorio de Enzimas del Instituto de Química Biológica, Facultad de Ciencias, Montevideo, Uruguay , Uruguay</p>
2008	<p>Otros</p> <p><i>Nombre del evento:</i> Pasantía: Análisis biofísicos de SOD humana G93A recombinante y producida en cerebro de ratas transgénicas. Responsable: Dr Julio Caramelo</p> <p><i>Institución organizadora:</i> Laboratorio de Biología Estructural y Celular del Instituto Leloir, Buenos Aires, Argentina , Argentina</p>
2007	<p>Otros</p> <p><i>Nombre del evento:</i> Pasantía: Expresión de quimosina bovina en Pichia pastoris en fermentador de 2 L. Responsable: Dra. Mónica Marín y Dra. Hermosinda Varela</p> <p><i>Institución organizadora:</i> Bioingeniería- Facultad de Ingeniería Montevideo Uruguay , Uruguay</p>
2007	<p>Otros</p> <p><i>Nombre del evento:</i> Curso regional Folding, misfolding and degradation of cellular proteins</p> <p><i>Institución organizadora:</i> PEDECIBA- AMSUD Pasteur , Uruguay</p>
2006	<p>Otros</p> <p><i>Nombre del evento:</i> Pasantía: Transfección de células HEK293 en cultivo Análisis de la expresión diferencial de proteínas regulada por Siah 1 y ANSiah. Responsables Dra. Mónica Marín y Dr. Heriberto Bruzzoni</p> <p><i>Institución organizadora:</i> Laboratorio de Genética Molecular del Hospital Saint-Louis, Paris, Francia , Francia</p>
2006	<p>Otros</p> <p><i>Nombre del evento:</i> Curso Introducción a las técnicas de hibridación in situ e inmunomarcado para microscopía de fluorescencia</p> <p><i>Institución organizadora:</i> PEDECIBA , Uruguay</p>

2005

Otros

*Nombre del evento:* Pasantía: Entrenamiento de métodos de inmunodetección. Responsable: Qf Iris Miraballes

*Institución organizadora:* Laboratorio de inmunotecnología, Polo tecnológico, Facultad de Química, Canelones, Uruguay , Uruguay

## Construcción institucional

## Idiomas

Inglés

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

## Áreas de actuación

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

## Actuación Profesional

### Cargos desempeñados actualmente

*Desde:* 08/2008

Asistente Técnico Grado 2 de la UPR , (30 horas semanales) , Institut Pasteur de Montevideo , Uruguay

*Desde:* 06/2013

(Docente Grado 2 Titular, 20 horas semanales) , Facultad de Medicina - UDeLaR , Uruguay

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

#### Vínculos con la institución

09/2003 - 12/2005, *Vínculo:* pasante, No docente (30 horas semanales)

01/2005 - 10/2009, *Vínculo:* Estudiante de Maestría , No docente (30 horas semanales)

#### Actividades

01/2006 - 09/2009

Líneas de Investigación , Facultad de Ciencias , Sección Bioquímica

Caracterización estructural de la enzima Cu/Zn SOD humana G93A en tejido nervioso , Integrante del Equipo

03/2006 - 12/2008

Líneas de Investigación , Facultad de Ciencias , Sección Bioquímica

Producción de quimosina recombinante para la producción de quesos , Integrante del Equipo

06/2006 - 12/2007

Líneas de Investigación , Facultad de Ciencias , Sección Bioquímica

Identificación de proteínas de la matriz de los corpúsculos calcareos de *Mesocestoides corti* , Integrante del Equipo

10/2003 - 12/2005

Líneas de Investigación , Facultad de Ciencias UdelaR , Sección Bioquímica

Control de calidad de proteínas , Integrante del Equipo

03/2008 - 07/2008

Docencia , Grado

Ayudante Grado 1 interino , Licenciatura en Bioquímica

03/2007 - 07/2007

Docencia , Grado

Ayudante , Licenciatura en Bioquímica

10/2008 - 11/2009

Docencia , Maestría

Producción de proteínas Recombinantes en sistemas heterólogos , Invitado , PEDECIBA

05/2008 - 07/2008

Pasantías , Instituto Leloir, Buenos Aires, Argentina , Laboratorio de Biología Estructural y Celular

Análisis biofísicos de SOD humana G93A recombinante y producida en cerebro de ratas transgénicas.

03/2008 - 05/2008

Pasantías , Instituto de Química Biológica, Facultad de Ciencias, Montevideo, Uruguay , Laboratorio de Enzimas

Producción y purificación de hSOD Wt y hSOD G93A

03/2006 - 07/2006

Pasantías , Hospital Saint-Louis, Paris, Francia , Laboratorio de Genética Molecular

Tranfecciones en cultivo de células

04/2005 - 07/2005

Pasantías , Polo tecnológico, Facultad de Química, Canelones, Uruguay , Laboratorio de inmunotecnología

Entrenamiento de métodos de inmunodetección. Inmovilización de anticuerpos para cromatografía de afinidad.

02/2007 - 01/2009

**Sistema Nacional de Investigadores**

Proyectos de Investigación y Desarrollo , Facultad de Ciencias , Sección Bioquímica

02/2007 - 01/2009

Proyectos de Investigación y Desarrollo , Facultad de Ciencias , Sección Bioquímica

Producción de quimsina para la producción de quesos , Integrante del Equipo

10/2006 - 04/2007

Proyectos de Investigación y Desarrollo , Facultad de Ciencias , Sección Bioquímica

10/2006 - 04/2007

Proyectos de Investigación y Desarrollo , Facultad de Ciencias , Sección Bioquímica

Producción de quimosina para la producción de quesos , Integrante del Equipo

**Institut Pasteur de Montevideo , Institut Pasteur de Montevideo , Uruguay**

[Vínculos con la institución](#)

08/2008 - Actual, *Vínculo:* Asistente Técnico Grado 2 de la UPR, (30 horas semanales)

**Actividades**

03/2009 - Actual

Líneas de Investigación , Institut Pasteur Montevideo , Biología Estructural/la Unidad de Proteínas Recombinantes

Pool proliferativo en la Leucemia Linfocítica Crónica , Integrante del Equipo

02/2011 - Actual

**Sistema Nacional de Investigadores**

Proyectos de Investigación y Desarrollo , Institut Pasteur Montevideo , Unidad de Proteínas Recombinantes

RED-IBEROAMERICANA DE LEUCEMIA LINFOIDE CRÓNICA: HACIA EL DESARROLLO DE NUEVOS MARCADORES PRONÓSTICOS , Integrante del Equipo

02/2008 - 02/2010

Proyectos de Investigación y Desarrollo , Institut Pasteur Montevideo , Unidad de Proteínas Recombinantes

Characterisation of the proliferating pool in CLL. Is AID expression a marker of this subpopulation? , Integrante del Equipo

**Institut Pasteur de Montevideo , Institut Pasteur de Montevideo , Uruguay**

[Vínculos con la institución](#)

*03/2011 - 03/2013, Vínculo:* *Beca de Doctorado de la ANII, (30 horas semanales)*

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

[Vínculos con la institución](#)

06/2013 - Actual, *Vínculo:* , Docente Grado 2 Titular, (20 horas semanales)

**Actividades**

## Lineas de investigación

*Título:* Caracterización estructural de la enzima Cu/Zn SOD humana G93A en tejido nervioso

*Tipo de participación:* Integrante del Equipo

*Objetivo:* Las enfermedades conformacionales son un grupo de neuropatologías asociadas a un mal plegamiento de una proteína particular, formando agregados en determinados tejidos. A pesar de la gran cantidad de estudios realizados, aún se desconocen los mecanismos involucrados en el proceso neurodegenerativo. En particular, mutaciones de la Cu/Zn superóxido dismutasa (SOD) han sido asociadas a la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), una enfermedad que involucra la pérdida selectiva de las motoneuronas de la médula espinal y corteza motora. A pesar de que la enzima se sintetiza en todos los tejidos y que ciertas mutaciones no afectan su actividad antioxidante, hay evidencias que la SOD forma agregados proteicos insolubles en el sistema nervioso y no en otros tejidos. Como una aproximación al estudio del plegamiento in vivo de proteínas y la formación de los agregados tejido específicos, se realizó la caracterización estructural de SOD humana (SODh) sintetizada en cerebro e hígado de ratas transgénicas SODh G93A. Desarrollamos un método rápido para la extracción de las variantes estructurales de la SOD mediante cromatografía de afinidad, usando anticuerpos específicos contra la enzima humana. Los anti-SODh fueron purificados a partir del suero de conejo e inmovilizados en CNBr-Sepharose para fraccionar extractos proteicos por cromatografía de afinidad en columna. Proteínas retenidas en dicha columna fueron analizadas por técnicas de bioquímica y biofísica. Se evidenció la presencia de heterodímeros (SOD rata-SODh) en mayor proporción en hígado que en cerebro. Mediante PAGE2D se determinó la presencia de subpoblaciones de la SOD con diferente pI y PM aparente. La SODh G93A cerebro presentó una estructura secundaria definida y actividad enzimática de acuerdo a la misma variante recombinante, sin embargo los espectros de unión con sonda fluorescente evidenciaron un cambio estructural de la SODh G93A en cerebro comparado con la enzima producida en E. coli. Estos cambios estructurales asociados a posibles modificaciones postraduccionales de la enzima resaltan la importancia del estudio del plegamiento y la estructura de una proteína en su propio lugar de síntesis.

*Equipos:* Sofía Horjales(Integrante); Germán Cota(Integrante); Mónica Marín(Integrante)

*Palabras clave:* folding; SOD 1

*Areas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular

*Título:* Control de calidad de proteínas

*Tipo de participación:* Integrante del Equipo

*Objetivo:* En el marco del estudio del control de calidad de proteínas celulares, nos propusimos diseñar una estrategia para recuperar proteínas ubiquitinadas. Se produjeron anti-Ubiquitina policlonales en conejo, los cuales fueron purificados y fijados a una matriz de sepharosa. A partir de extractos de proteínas se purificaron por afinidad proteínas ubiquitinadas. Las proteínas retenidas fueron analizadas por MALDI-TOF.

*Equipos:* Mónica Marín(Integrante)

*Palabras clave:* unfolding protein response

*Areas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular

*Título:* Identificación de proteínas de la matriz de los corpúsculos calcáreos de Mesocestoides corti,

*Tipo de participación:* Integrante del Equipo

*Objetivo:* En el marco de la Tesis de doctorado de Msc. Cora Chalar, se realizó una colaboración para identificar proteínas intrínsecas de los corpúsculos calcáreos

*Equipos:* Mónica Marín(Integrante); Mario Señorale(Integrante); Cora Chalar(Integrante)

*Areas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular

*Título:* Pool proliferativo en la Leucemia Linfocítica Crónica

*Tipo de participación:* Integrante del Equipo

*Objetivo:* Los procesos de Hipermutación Somática (HS) y de CI en el linfocito B son llevados a cabo por la enzima AID, una molécula capaz de mutar específicamente el ADN luego de que el linfocito B es activado por el antígeno. La sobreexpresión de esta enzima lleva a un proceso de mutación inespecífica que se relaciona con ciertos desordenes linfoproliferativos. Específicamente en la LLC nuestro grupo describió que la sobre-expresión de AID estaba relacionada a una subpoblación de células tumorales en un activo proceso de CI pero solo en aquellos pacientes que no presentaban HS. Como en dicha enfermedad la falta de HS esta asociada a un mal pronóstico en este trabajo intentamos relacionar la sobreexpresión de AID y la presencia de esta subpoblación tumoral con CI a la progresión de la enfermedad. Para ello se seleccionaron pacientes con expresión constitutiva de AID y CI activa, separándose las poblaciones de células B tumorales IgM e IgG. Luego se estudió la expresión de algunas quimioquinas relacionadas con la progresión tumoral como CCL3/CCL4 y proteínas de adhesión como CD49d. Además, caracterizamos la expresión en ambas poblaciones, de moléculas antiapoptóticas como Bcl-2, de proliferación (Ki-67 y c-myc) y de inhibición de entrada al ciclo celular como p27-Kip1. Los resultados muestran que la expresión de marcadores moleculares relacionados con la proliferación y la progresión de la enfermedad es significativamente mayor en la subpoblación con alta expresión de AID y CI que cuando se la compara con su contrapartida leucémica expresando solo IgM. Finalmente mostramos que la alta expresión de AID está restringida a las células tumorales que están llevando a cabo el proceso de CI y que la presencia de esta sub-población estaría asociada a una evolución desfavorable en la LLC. La presencia de esta subpoblación proliferante en la LLC deja abierta muchas preguntas sobre el origen y la evolución de la enfermedad, planteando además nuevos desafíos en el área terapéutica

*Equipos:* Pablo Oppezzo(Integrante); Pilar Moreno (Integrante); Pablo Morande(Integrante); Cecilia Abreu (Integrante); Agustín Correa(Integrante); Raúl Gabús(Integrante); Ana Inés Landoni(Integrante); Valentina Porro(Integrante); Sergio

Bianchi (Integrante)

*Palabras clave:* CLL; AID; pool proliferativo

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / Inmunología

*Título:* Producción de quimosina recombinante para la producción de quesos

*Tipo de participación:* Integrante del Equipo

*Objetivo:* Producción de quimosina bovina recombinante en *Pichia pastoris*. En este proyecto nos propusimos producir enzima soluble y activa. Se logró la expresión de la quimosina soluble con actividad coagulante de la leche. Se optimizó la expresión de la enzima en fermentador de 2L perteneciente al laboratorio de Bioingeniería de la Facultad de Ingeniería Udelar.

*Equipos:* Mónica Marín(Integrante); Ignacio Lopez(Integrante)

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular

## Proyectos

2011 - Actual

*Título:* RED-IBEROAMERICANA DE LEUCEMIA LINFOIDE CRÓNICA: HACIA EL DESARROLLO DE NUEVOS MARCADORES PRONÓSTICOS, *Tipo de participación:* Integrante del Equipo, *Descripción:* La Leucemia Linfocítica Crónica (LLC) es la leucemia más frecuente en la población adulta occidental. Esta enfermedad va desde estadios indolentes a agresivos y al presente sigue siendo incurable. El perfil mutacional de genes VH de inmunoglobulinas, junto con la expresión del marcador Zap-70 constituyen los principales marcadores de progresión en la LLC. Sin embargo, ambos métodos presentan desventajas a la hora de ser implementados en forma generalizada en el área hospitalaria clínico/hematológica. Trabajos de nuestro grupo mostraron la sobreexpresión del ARN mensajero de la lipoproteína lipasa (LPL) en las LLC de mal pronóstico, proponiendo a este gen como un marcador alternativo de progresión (Oppezzo, et al. Blood 2005). Resultados adicionales de nuestro laboratorio sugieren también que la proteína LPL tendría una expresión anómala en pacientes progresores de LLC. Estos trabajos nos llevan a pensar que el desarrollo de un método pronóstico, involucrando la expresión de esta proteína, sería un marcador de gran utilidad y fácil implementación en la rutina hospitalaria. Sin embargo, la realización exitosa de un método pronóstico con estas características requiere dos escenarios claves: 1) Interacción entre laboratorios expertos en LLC con conocimientos en el área inmunológica y en la producción de proteínas recombinantes capaces de generar la herramienta pronóstica, 2) colaboración entre laboratorios clínico/básicos capaces de comparar y evaluar el método desarrollado. La creación de una red coordinada entre ellos nos parece la mejor forma de llevar a cabo proyectos capaces de demostrar la utilidad o no de herramientas de pronóstico y/o diagnóstico en la LLC.

*Tipo:* Desarrollo

*Alumnos:*

*Equipo:* Pablo Oppezzo(Integrante); Pilar Moreno (Integrante); Cecilia Abreu (Integrante); Raúl Gabús(Integrante); Guillermo Dighiero(Integrante)

*Financiadores:* Institución del exterior / PROGRAMA IBEROAMERICANO DE CIENCIA Y TECNOLOGIA PARA EL DESARROLLO / Apoyo financiero

2006 - 2007

*Título:* Producción de quimosina para la producción de quesos, *Tipo de participación:* Integrante del Equipo,

*Tipo:* Investigación

*Alumnos:*

*Equipo:* Mónica Marín(Integrante); Javier Ganz(Integrante)

*Financiadores:* DINACYT/DICYT/CONICYT / Apoyo financiero

2007 - 2009

*Título:* Producción de quimosina para la producción de quesos, *Tipo de participación:* Integrante del Equipo,

*Tipo:* Desarrollo

*Alumnos:*

*Financiadores:* DINACYT/DICYT/CONICYT / Beca

2008 - 2010

*Título:* Characterisation of the proliferating pool in CLL. Is AID expression a marker of this subpopulation?, *Tipo de participación:* Integrante del Equipo,

*Tipo:* Desarrollo

*Alumnos:*

*Equipo:* Pablo Oppezzo(Integrante); Pilar Moreno (Integrante); Cecilia Abreu (Integrante); Guillermo Dighiero(Integrante)

*Financiadores:* Institución del exterior / LADY TATA MEMORIAL TRUST / Apoyo financiero

**Producción científica/tecnológica**



La Leucemia Linfocítica Crónica (LLC) es la más frecuente de las leucemias entre las poblaciones adultas de origen caucásico. Es una hemopatía caracterizada por la acumulación lenta y progresiva de linfocitos B clonales en sangre, médula ósea y órganos linfoides. La vida media de las células B se ve prolongada por un defecto en la apoptosis celular que lleva a la acumulación de linfocitos B maduros y de tamaño pequeño en sangre periférica (SP). Los pacientes de LLC presentan un curso clínico variable con una supervivencia de entre meses a décadas. Un tercio, no requieren tratamiento; otro tercio, comienzan con una fase indolente seguida por una progresión de la enfermedad y el resto presentan una enfermedad agresiva que requiere rápidamente de un tratamiento. Los tratamientos disponibles pueden inducir a la remisión de la enfermedad, pero la mayoría de los pacientes indefectiblemente recaen, por lo que esta patología es incurable (Dighiero 2003). Los trabajos de Hamblin y col. (Hamblin et al. 1999) y Damle y col. (Damle et al. 1999) en 1999 demuestran que el pronóstico de la LLC se encuentra relacionado al perfil mutacional de los genes VH de Igs. Aquellos pacientes con genes VH mutados (MUT), que sufrieron el proceso de hipermutación somática (HMS), tienen un mejor pronóstico que los pacientes en los cuales el clon leucémico muestra un gen VH en su configuración germinal, no mutado (NM). La enzima AID es responsable de realizar el proceso de (HMS) (Yoshikawa et al. 2002) y de cambio de clase (CSR) (Okazaki et al. 2002). Actúa sobre ADN simple hebra generando mutaciones puntuales por deaminación en los genes de inmunoglobulinas que se están transcribiendo (Bransteitter et al. 2006; Muramatsu et al. 1999). Debido a su acción mutagénica numerosos trabajos involucran la sobreexpresión de AID con la generación de linfomas, relacionando a esta enzima con la presencia de translocaciones cromosómicas (Ramiro et al. 2006). Comprender los procesos celulares y moleculares que ocurren en pacientes con LLC ha sido uno de los objetivos de investigación de nuestro grupo desde hace décadas. En particular, intentar estudiar los eventos que sufre un paciente cuando pasa de ser indolente a progresor es uno de los desafíos planteados. Un trabajo realizado por el Dr. Oppezzo, logró establecer una relación entre los procesos de HMS y de CSR con la expresión de AID en células de LLC (Oppezzo et al. 2003). En contraste con los linfocitos B circulantes normales, los cuales sólo expresan transcritos de AID frente a una respuesta con CD40L y LPS, se reportó por primera vez altos niveles de expresión de AID en ciertos pacientes de LLC en linfocitos B de sangre periférica (Oppezzo et al. 2003). Estos pacientes con LLC NM presentan un activo proceso de CSR y han sido asociados a un peor pronóstico. Dado que la sobre-expresión de AID se asocia a desórdenes linfoproliferativos, es de interés comprender el rol que juega AID en linfocitos B tumorales de sangre periférica de pacientes con LLC, NM, un proceso activo de CSR.

## Producción bibliográfica

### Artículos publicados

#### Arbitrados

Completo

PALACIOS F; ABREU C; PRIETO D; MORANDE P; RUIZ S; FERNANDEZ-CALERO T; NAYA H; LIBISCH G; ROBLEO C; LANDONI A; GABÚS R; DIGHIERO G; OPPEZZO P

Activation of the PI3K/AKT pathway by microRNA-22 results in CLL B-cell proliferation. *Leukemia*, 2014

*Palabras clave:* CLL; miR-22

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Otros Tópicos Biológicos

*Medio de divulgación:* Papel ; ISSN: 08876924



Completo

ABREU C; MORENO P; PALACIOS F; BORGE M; MORANDE P; LANDONI A; GABÚS R; DIGHIERO G; GIORDANO M; GAMBERALE R; OPPEZZO

Methylation status regulates lipoprotein lipase expression in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia and Lymphoma*, 2013

*Palabras clave:* CLL; methylation

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / Inmunología- Cáncer

*Medio de divulgación:* Papel ; ISSN: 10428194

<http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/10428194.2013.796057>





Completo

MONTAMAT-SICOTTE D; PALACIOS F; DI NOIA JM; OPPEZZO

Origins and Consequences of AID Expression in Lymphoid Neoplasms. *Current Immunology Reviews*, 2013

*Palabras clave:* CLL; AID

*Areas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / Inmunología- Cáncer

*Medio de divulgación:* Papel ; ISSN: 15733955



Completo

MORENO P; ABREU C; BORGE M; PALACIOS F; MORANDE P; PEGAZZANO M; BIANCHI S; LANDONI A; AGRELO R; GIORDANO M; DIGHIRO G; GAMBERALE R; OPPEZZO

Lipoprotein lipase expression in unmutated CLL patients is the consequence of a demethylation process induced by the microenvironment. *Leukemia*, 2012

*Palabras clave:* LPL; CLL

*Areas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / Inmunología- Cáncer

*Medio de divulgación:* Papel ; ISSN: 08876924 ; DOI: 10.1038/leu.2012.212







Sistema Nacional de Investigadores

Completo

PALACIOS F; COTA C; HORJALES S.; LIMA A; BATTISTONI J; SOTELO-SILVEIRA JR; MARIN M

An antibody based affinity chromatography tool to assess in vivo Cu,Zn SOD G93A structural complexity. *Biotechnology Journal*, 2010

*Palabras clave:* SOD ; folding

*Areas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular

*Medio de divulgación:* Papel ; ISSN: 18606768 ; DOI: 10.1002/biot.200900106







Completo

PALACIOS F; MORENO P; MORANDE P; ABREU C; CORREA A; PORRO V; LANDONI A; GABÚS R; GIORDANO M; DIGHIRO G; PRISCH O; OPPEZZO

High expression of AID and active class switch recombination might accounts for a more aggressive disease in unmutated CLL patients: link with an activated microenvironment in CLL disease. *Blood, the Journal of the American Society of Hematology - Print*, 2010

*Palabras clave:* CLL; AID; CSR

*Areas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / Inmunología

*Medio de divulgación:* Papel ; ISSN: 00064971

<http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/115/22/4488.long>





Sistema Nacional de Investigadores

Completo

SOTELO-SILVEIRA JR; LEPANTO P; ELISONDO MV; HORJALES S.; PALACIOS F; MARTINEZ PALMA L; MARIN M; BECKMAN JS; BARBEITO

Axonal mitochondrial clusters containing mutant SOD1 in transgenic models of ALS. *Antioxidants & redox signaling*, 2009

*Palabras clave:* ALS; mitochondria; SOD1 G93A; degeneration; axon

*Areas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular

*Medio de divulgación:* Papel ; ISSN: 15230864

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19344250?dopt=Citation>





Artículos aceptados

Capítulos de Libro

Capítulo de libro publicado

PALACIOS F; ABREU C; MORENO P; GIORDANO M; GAMBERALE R; OPPEZZO

Microenvironment Interactions in Chronic Lymphocytic Leukemia: A Delicate Equilibrium Linking the Quiescent and the Proliferative Pool , 2011

*Libro:* Chronic Lymphocytic Leukemia.

*Palabras clave:* CLL; microenvironment

*Areas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / Inmunología- Cáncer

*Medio de divulgación:* Papel; *En prensa:* Si

<http://www.intechopen.com/articles/show/title/microenvironment-interactions-in-chronic-lymphocytic-leukemia-a-delicate-equilibrium-linking-the-qui>

## Trabajos en eventos

Resumen

PALACIOS F; ABREU C; PRIETO D; RUIZ S; MORENO P; FERNANDEZ-CALERO T; LANDONI A; GABÚS R; ROBLEO C; DIGHIERO G; OPPEZZO P

miRNA-22 is a key regulator of the CLL proliferative pool , 2013

*Evento:* Internacional , XV International Workshop Chronic Lymphocytic Leukaemia , Colonia, Alemania , 2013

*Anales/Proceedings:* Arbitrado: SI

*Palabras clave:* CLL; proliferative pool

*Areas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / Inmunología- Cáncer

Resumen

ABREU C; MORENO P; PALACIOS F; AGRELO R; LANDONI A; GAMBERALE R; GIORDANO M; DIGHIERO G; OPPEZZO

DNA methylation status is associated to Lipoprotein Lipase (LPL) expression and can be modulated by FC treatment in unmutated CLL patients. , 2011

*Evento:* Internacional , Fourteen International Workshop Chronic Lymphocytic Leukemia , Houston, TX, USA , 2011

*Anales/Proceedings:* Arbitrado: SI

*Palabras clave:* epigenética ; Cancer

*Areas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / Inmunología- Cáncer

*Medio de divulgación:* Papel;

Resumen

PALACIOS F; ABREU C; MORENO P; FERNANDEZ-CALERO T; PENA A; ZORRILLA P; LIBISCH G; UTURBAY F; LANDONI A; DIGHIERO G; OPPEZZO

Microenvironment influences in proliferative CLL subset. Linking anomalous AID expression with constitutive antigenic stimulation. , 2011

*Evento:* Internacional , Fourteen International Workshop Chronic Lymphocytic Leukemia , Houston, TX, USA , 2011

*Palabras clave:* CLL; AID

*Areas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / Inmunología

*Medio de divulgación:* Papel;

<http://www.iwcll.org/>

Resumen

OPPEZZO; PALACIOS F; ABREU C; MORENO P; FERNANDEZ-CALERO T; PENA A; ZORRILLA P; LIBISCH G; UTURBAY F; LANDONI A; DIGHIERO G

Genome fingerprinting of a proliferative B cell subset in Chronic Lymphocytic Leukemia , 2011

*Evento:* Internacional , Fourteen International Workshop Chronic Lymphocytic Leukemia , Houston, TX, USA , 2011

*Palabras clave:* pool proliferative ; AID

*Areas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / Inmunología- Cáncer

*Medio de divulgación:* Papel;

## Resumen

PALACIOS F; ABREU C; MORENO P; LANDONI A; DIGHIERO G; OPPEZZO

Over-expression of Activation-Induced Cytidine Deaminase (AID) in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). Link with the nature of the antigenic response. , 2010

*Evento:* Internacional , 1er Congreso Franco Argentino de Inmunología, Buenos Aires Argentina , Buenos Aires, Argentina , 2010

*Palabras clave:* AID; Leukaemia

*Areas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / Inmunología

*Medio de divulgación:* Papel;

## Resumen

PALACIOS F; MORENO; MORANDE; ABREU; CORREA; PORRO; LANDONI; GABÚS; BIANCHI; OPPEZZO

B-cells subpopulation in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) with high expression of activated induced cytidine deaminase (AID) and ongoing class switch recombination (CSR) is associated to poor prognosis , 2009

*Evento:* Internacional , 9th Latin American Congress of Immunology , Viña del Mar , 2009

*Palabras clave:* AID LLC

*Areas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / Inmunología

## Resumen

PALACIOS F; MORENO; MORANDE; ABREU; CORREA; PORRO; LANDONI; GABÚS; BIANCHI; OPPEZZO

Sobre-expresión de AID asociada a un proceso activo de cambio de clase marca a la sub - población proliferante en la Leucemia Linfocítica Crónica , 2009

*Evento:* Nacional , 6ta Jornada SBBM , Montevideo , 2009

*Palabras clave:* Inmunología

*Areas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / Inmunología

Presentación Oral en la Simposio de Inmunología

## Resumen

[HORJALES S.](#); [PALACIOS F.](#); [COTA C.](#); [FERNANDEZ T.](#); [ROMÁN E.](#); [ARTAGAVEYTIA N.](#); [MARIN M](#)

*Translational machinery and protein folding: evidence of conformational variants in in vitro and in vivo synthesized proteins* , 2007

*Evento:* Internacional , 6 International Conference of Biological Physics, Southern Cone Biophysics Congress , Montevideo , 2007

*Areas del conocimiento:* [Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular](#)

## Resumen

GANZ J; PALACIOS F; SEÑORALE M; MARIN M

Clonado y expresión de la proquimosina B bovina , 2007

*Evento:* Nacional , XV Jornadas de la Sociedad Uruguaya de Biociencias , Minas, Uruguay , 2007

*Palabras clave:* quimosina

*Areas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular

*Financiación/Cooperación:* Otra institución nacional / Iniciativas Biotecnológicas AMSUD Pasteur / Apoyo financiero

## Resumen

CHALAR C; PALACIOS F; DURÁN R; SEÑORALE M; MARIN M

Hacia la caracterización de la matriz proteica de los corpúsculos calcareos del platelminto Mesocestoides corti , 2007

*Evento:* Nacional , XV Jornadas de la Sociedad Uruguaya de Biociencias , 2007

*Areas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular

*Medio de divulgación:* Otros;

#### Resumen

PALACIOS F; COTA C; SEÑORALE M; RICHARDI A; MARIN M

Búsqueda de variaciones conformacionales de SOD 1 en el modelo de rata transgénica G93A , 2006

Evento: Nacional , V Jornadas de la Sociedad de Bioquímica y Biología Molecular , Montevideo , 2006

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular

#### Resumen

PALACIOS F; HORJALES S.; COTA C; MIRABALLES I; SEÑORALE M; SOTELO J; MARIN M

Desarrollo de un método para el estudio de la CuZnSOD y proteínas asociadas en un proceso neurodegenerativo , 2005

Evento: Nacional , XI Jornadas de la Sociedad Uruguaya de Biociencias, IV Jornadas de la Sociedad de Bioquímica y Biología Molecular (2 al 4 de setiembre del 2005) , Minas, Uruguay , 2005

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular

#### Resumen

PALACIOS F; HORJALES S.; COTA C; SEÑORALE M; SOTELO J; MARIN M

Study of Cu/Zn SOD and associated proteins in a neurodegenerative process , 2005

Evento: Internacional , X Congreso PABMB, XLI Reunión Anual SAIB, XX Reunión Anual SAN , Pinamar, Argentina , 2005

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular

Medio de divulgación: Otros;

#### Resumen

PALACIOS F; MIRABALLES I; BATTISTONI J; GREIF G; SEÑORALE M; MARIN M

Estrategia para la determinación de proteínas ubiquitinadas , 2004

Evento: Nacional , III Jornadas de Bioquímica y Biología Molecular (2 y 3 diciembre del 2004) , Montevideo , 2004

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular

Medio de divulgación: Otros;

## Otros datos relevantes

### Premios y títulos

2006 Beca: "Jóvenes investigadores en el sector productivo" Dirección de Innovación Ciencia y Tecnología

2008 Beca: Programa de pasantías regionales de la Red AMSUD-Pasteur Red AMSUD-Pasteur

2010 Beca de Posgrado Nacionales Doctorado (Nacional) ANII

2013 Top abstract in the VIIIth Annual CLL Young Investigators' Meeting (Internacional) XV iwCLL 2013

Luego de la presentación oral en el VIIIth Annual CLL Young Investigators' Meeting fui seleccionada como uno de los TOP Abstract de mi sección. El premio consiste en una publicación en Leukemia Lymphoma.

### Jurado/Integrante de comisiones evaluadoras de trabajos académicos

Candidato: Lucia Colella Ortiz

PALACIOS F

Puesta a punto de un sistema de transcripción in vitro para evaluar mutantes sinónimos del gen ureA de Aspergillus nidulans , 2013

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

Referencias adicionales: Uruguay , Español

Palabras clave: plegamiento de proteínas; uso de codones

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular

### Presentaciones en eventos

Congreso

miRNA-22 is a key regulator of the CLL proliferative pool , 2013

*Tipo de participación:* Expositor oral,

*Referencias adicionales:* Alemania; *Nombre del evento:* VIIIth Annual CLL Young Investigators' Meeting;

*Palabras clave:* CLL

VX International workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia

Congreso

miRNA-22 is a key regulator of the CLL proliferative pool , 2013

*Tipo de participación:* Expositor oral,

*Referencias adicionales:* Uruguay; *Nombre del evento:* First Ibero-American Meeting on Chronic Lymphocytic Leukaemia;

*Palabras clave:* CLL

Congreso

Influencia del microambiente en el pool proliferativo de la LLC. Una asociación entre la expresión anómala de AID con la vía PI3K/AKT activada , 2011

*Tipo de participación:* Expositor oral,

*Referencias adicionales:* Uruguay; *Nombre del evento:* 7as Jornadas SBBM 3-4 de noviembre de 2011 FCien - IP Montevideo ;

Congreso

Microenvironment influences in the proliferative CLL subset. Linking anomalous AID expression with an activated PI3K/AKT pathway , 2011

*Tipo de participación:* Expositor oral,

*Referencias adicionales:* Argentina; *Nombre del evento:* XX Congreso Argentino de Hematología (Mar del Plata, Argentina);

*Palabras clave:* LLC; pool proliferante

*Areas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / Inmunología- Cáncer

Congreso

Sobre-expresión de AID asociada a un proceso activo de cambio de clase marca a la sub - población proliferante en la Leucemia Linfocítica Crónica , 2009

*Tipo de participación:* Expositor oral,

*Referencias adicionales:* Uruguay; *Nombre del evento:* 6ta Jornadas de la Sociedad de Bioquímica y Biología Molecular ; *Nombre de la institución promotora:* SBBM

*Palabras clave:* AID; LLC

## Indicadores de producción

<i>Producción bibliográfica</i>	22
<i>Artículos publicados en revistas científicas</i>	7
Completo (Arbitrada)	7
<i>Artículos aceptados para publicación en revistas científicas</i>	0
<i>Trabajos en eventos</i>	14
Resumen (Arbitrada)	2
Resumen (No Arbitrada)	12
<i>Libros y capítulos de libros publicados</i>	1
Capítulo de libro publicado	1
<i>Textos en periódicos</i>	0
<i>Documentos de trabajo</i>	0
<i>Producción técnica</i>	0
<i>Productos tecnológicos</i>	0
<i>Procesos o técnicas</i>	0
<i>Trabajos técnicos</i>	0
<i>Otros tipos</i>	0
<i>Evaluaciones</i>	0
<i>Formación de RRHH</i>	0
<i>Tutorías/Orientaciones/Supervisiones concluidas</i>	0
<i>Tutorías/Orientaciones/Supervisiones en marcha</i>	0

**Sistema Nacional de Investigadores**

**Sistema Nacional de Investigadores**