



# Curriculum Vitae

## Maria Gabriela KRAMER XAVIER



Actualizado: 05/05/2017

Publicado: 20/07/2017

**Sistema Nacional de Investigadores**

Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud

Categorización actual: Nivel I

Ingreso al SNI: Activo(01/03/2010)



Evaluador perteneciente a comité,  
participó en: 2013

## Datos generales

### Información de contacto

*E-mail:* mgkramer@higiene.edu.uy

*Teléfono:* + 598-24871288

*Dirección:* Depto. Desarrollo Biotecnológico, Instituto de Higiene, Facultad de Medicina, Avda. A. Navarro 3051, Montevideo, 11600 Uruguay.

### Institución principal

Depto. Desarrollo Biotecnológico / Facultad de Medicina - UDeLaR / Universidad de la República / Uruguay

### Dirección institucional

*Dirección:* Facultad de Medicina - UDeLaR / Instituto de Higiene, Depto. Desarrollo Biotecnológico / 11600 / Montevideo / Avda. A. Navarro 3051, Montevideo / Uruguay

*Teléfono:* (+5982) 2487 12 88

*Fax:* 2487 30 73

*E-mail/Web:* mgkramer@higiene.edu.uy / www.higiene.edu.uy

## Formación

### Formación concluida

#### Formación académica/Titulación

##### Posgrado

1993 - 1997

Doctorado

Programa de doctorado - Bioquímica y Biología Molecular

Centro de Investigaciones Biológicas (CIB) - Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), Madrid, España

*Título:* Orígenes de replicación de la cadena retrasada del plásmido pMV158.

*Tutor/es:* Dr. Manuel Espinosa Padron

*Obtención del título:* 1997

*Becario de:* Agencia Española de Cooperación Internacional, España

*Sitio web de la Tesis:* Universidad Complutense de Madrid (<http://www.ucm.es/>)

*Palabras clave:* replicación del ADN ; plásmidos bacterianos

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

Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Biología Celular,

Microbiología

### Especialización

2010 - 2010  
Especialización/Perfeccionamiento  
Diplomatura de Formación Docente en Medicina  
Instituto Universitario «CLAEH» - Facultad de Medicina, Instituto Universitario «CLAEH» , Uruguay  
*Obtención del título:* 2010  
*Areas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Otras Ciencias Médicas / Otras Ciencias Médicas / Educación Médica

## Grado

1989 - 1993  
Grado  
Licenciatura en Ciencias Biológicas - orientación: Fundamental  
Universidad Complutense de Madrid , España  
*Título:* Licenciatura en Ciencias Biológicas  
*Obtención del título:* 1993  
*Becario de:* Instituto de Cooperación Iberoamericana , España  
*Areas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular

1988 - 1989  
Grado  
Licenciatura en Ciencias Biológicas  
Facultad de Ciencias - UDeLaR, Universidad de la Republica , Uruguay  
*Título:* Primer - Tercer Semestre de la Licenciatura en Ciencias Biológicas  
*Obtención del título:* 1993  
*Areas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Biología Celular, Microbiología

## Formación complementaria

### Postdoctorado

1999 - 2001  
Construcción de promotores específicos para dirigir la expresión de genes terapéuticos a células hepáticas con vectores de terapia génica.  
Universidad de Navarra , España  
*Becario de:* Fundación Universidad de Navarra , España  
*Palabras clave:* regulación de la expresión génica  
*Areas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Biotecnología relacionada con la Salud  
Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología

1997 - 1999  
Molecular  
Caracterización de factores moleculares determinantes del rango de huésped de plásmidos bacterianos.  
University of Pittsburgh , Estados Unidos  
*Becario de:* National Institutes of Health , Estados Unidos  
*Palabras clave:* replicación del ADN  
*Areas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular  
Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Biología Celular, Microbiología

### Cursos corta duración

2016  
Aspectos bioéticos de la investigación genómica humana  
Institut Pasteur de Montevideo, Institut Pasteur de Montevideo , Uruguay  
*Palabras clave:* mapeo genético; biobancos; protección de la persona  
*Areas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Ciencias de la Salud / Políticas y Servicios de Salud / Bioética

2016  
Progresos en Oncología Molecular y su impacto a nivel Clínico  
Institut Pasteur de Montevideo, Institut Pasteur de Montevideo , Uruguay  
*Areas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Bioquímica y Biología Molecular  
Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Patología  
Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Biotecnología relacionada con la Salud

2010	8vo. Curso de Capacitación sobre Cáncer de Mama - Dr. Raúl Laviña Programa Nacional Contra el Cáncer , Uruguay <i>Areas del conocimiento:</i> Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Patología / Cáncer de mama
2005	Epigenetic Mechanisms in Development and Disease Universidad Internacional de Andalucía , España <i>Palabras clave:</i> cáncer; deacetilasas de histonas; metilación del ADN <i>Areas del conocimiento:</i> Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Bioquímica y Biología Molecular / Cáncer
1996	Future Directions in Gene Transfer-Based Therapies Centro Nacional de Biotecnología, CSIC , España <i>Areas del conocimiento:</i> Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Tecnologías que involucran la manipulación de células, tejidos, órganos o todo el org
1992	Medio Ambiente y Desarrollo Universidad Complutense de Madrid , España <i>Areas del conocimiento:</i> Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Conservación de la Biodiversidad / Desarrollo sostenible
1991	Parasitología Molecular Universidad Internacional Menéndez Pelayo , España <i>Areas del conocimiento:</i> Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular
<b>Otras instancias</b>	
2014	Seminarios <i>Nombre del evento:</i> ATCC Breast Cancer Research Resources <i>Institución organizadora:</i> American Type Culture Collection - Webinar , Uruguay <i>Palabras clave:</i> cáncer de mama; marcadores moleculares <i>Areas del conocimiento:</i> Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular
2010	Seminarios <i>Nombre del evento:</i> Seminario para Autores: Redacción de artículos científicos <i>Institución organizadora:</i> ANII - ELSEVIER , Uruguay
2010	Seminarios <i>Nombre del evento:</i> Segunda Jornada de Capacitación Portal Timbo <i>Institución organizadora:</i> Agencia Nacional de Investigación e Innovación (ANII) , Uruguay <i>Palabras clave:</i> Base de datos; Scopus; Elsevier
2003	Simposios <i>Nombre del evento:</i> Dendritic Cells and Immunotherapy of Cancer <i>Institución organizadora:</i> Universidad de Navarra , España <i>Palabras clave:</i> sistema inmune; citoquinas; cáncer <i>Areas del conocimiento:</i> Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Inmunología
2002	Simposios <i>Nombre del evento:</i> Advances in Molecular Medicine III Workshop <i>Institución organizadora:</i> Universidad de Navarra , España <i>Areas del conocimiento:</i> Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Bioquímica y Biología Molecular
2001	Simposios <i>Nombre del evento:</i> International Workshop on Cellular and Molecular Carcinogenesis <i>Institución organizadora:</i> Universidad de Navarra , España <i>Areas del conocimiento:</i> Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Bioquímica y Biología Molecular
1995	Simposios <i>Nombre del evento:</i> Oncogenes y Cáncer <i>Institución organizadora:</i> Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid , España <i>Palabras clave:</i> regulación de la expresión génica <i>Areas del conocimiento:</i> Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Bioquímica y Biología Molecular

2010	Talleres <i>Nombre del evento:</i> Propiedad Intelectual y Patentes <i>Institución organizadora:</i> Universidad ORT Montevideo , Uruguay <i>Palabras clave:</i> biotecnología; biosimilares; registro
2014	Encuentros <i>Nombre del evento:</i> I Jornadas de Intercambio Académico: Bicicleta y Universidad <i>Institución organizadora:</i> UNIBICI , Uruguay <i>Palabras clave:</i> transporte activo; seguridad; beneficios globales <i>Áreas del conocimiento:</i> Ciencias Sociales / Otras Ciencias Sociales / Ciencias Sociales Interdisciplinarias
1995	Otros <i>Nombre del evento:</i> Pasantía de Investigación <i>Institución organizadora:</i> University of Pittsburgh, Pennsylvania, USA , Estados Unidos <i>Palabras clave:</i> DNA replication; lagging strand; Staphylococcus aureus; single-strand origin  <i>Áreas del conocimiento:</i> Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / Genética bacteriana
1991	Otros <i>Nombre del evento:</i> Pasantía de Investigación <i>Institución organizadora:</i> Centro de Investigaciones Biológicas, Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), Madrid , España <i>Palabras clave:</i> estabilidad plasmídica; Streptococcus pneumoniae; mutagénesis dirigida <i>Áreas del conocimiento:</i> Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Biología Celular, Microbiología / Estabilidad de plásmidos bacterianos en bacterias Gram (+)

## Construcción institucional

Creación de un laboratorio para la producción de vectores virales - infraestructura edilicia - equipamiento completo (cabina de flujo laminar, incubador de células con CO<sub>2</sub>, microscopio invertido, centrífuga refrigerada y rotores para 1,5, 15 y 50 ml, bomba de vacío, micropipetas, refrigerador, freezer). Inversión aproximada: 50.000 USD. Financiación: Fondos concursables de la ANII, CSIC, PEDECIBA.

## Idiomas

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

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)

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

## Áreas de actuación

Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Patología / Modelos biológicos de cáncer

Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Biotecnología relacionada con la Salud / Terapia génica

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

Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Inmunología / Citoquinas inmunoestimuladoras

Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / Replicación del ADN

Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Medicina Química / Agentes quimioterapéuticos

## Actuación Profesional

## Cargos desempeñados actualmente

- Desde:* 08/2013  
Colaborador , (2 horas semanales) , Institut Pasteur de Montevideo , Uruguay
- Desde:* 05/2013  
Profesor Adjunto , (Docente Grado 3 Titular, 30 horas semanales / Dedicación total) , Facultad de Medicina - UDeLaR , Uruguay
- Desde:* 09/2009  
Investigador Grado 4 - Area Biología , (10 horas semanales) , Programa de Desarrollo de las Ciencias Básicas , Uruguay

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

#### Vínculos con la institución

08/2013 - Actual, *Vínculo:* Colaborador, (2 horas semanales)

#### Actividades

08/2013 - Actual

Líneas de Investigación , Laboratorio de Glicobiología e Inmunología Tumoral  
Silenciamiento génico e inmunoterapias contra el cáncer , Integrante del Equipo

02/2013 - 11/2014

Líneas de Investigación , Laboratorio de Neuroinflamación y Terapia Génica  
Expresión de proteínas heterólogas con promotores específicos de tejido , Integrante del Equipo

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

#### Vínculos con la institución

11/2009 - 11/2010, *Vínculo:* Profesor Adjunto, Docente Grado 3 Interino, (30 horas semanales)

11/2010 - 06/2012, *Vínculo:* Profesor Adjunto, Docente Grado 3 Interino, (30 horas semanales / Dedicación total)

*05/2013 - Actual, Vínculo: **Profesor Adjunto, Docente Grado 3 Titular, (30 horas semanales / Dedicación total)***

06/2012 - 05/2013, *Vínculo:* Profesor Adjunto, Docente Grado 3 Titular, (30 horas semanales)

#### Actividades

01/2012 - Actual

Dirección y Administración , Seccional de la Sociedad Uruguaya de Biociencias  
Miembro de la Comisión Directiva de la Asociación de Terapia Génica y Celular del Uruguay (ATGC-U)

12/2012 - Actual

Líneas de Investigación , Departamento de Desarrollo Biotecnológico  
Terapia génica del cáncer de mama , Coordinador o Responsable

04/2015 - 05/2016

Docencia , Grado  
Bases Inmunológicas de la Vacunación , Invitado , Doctor en Ciencias Médicas

05/2014 - 05/2016

Docencia , Grado  
Curso Optativo: Células Madre y Terapias Avanzadas , Invitado , Doctor en Ciencias Médicas

09/2014 - 10/2015

Docencia , Grado  
Encargado de 2 Grupos de discusión y 1 Teórico vespertino. , Invitado , del Ciclo Básico Clínico Comunitario, Módulo 6 (CBCC 6)

09/2013 - 10/2013

Docencia , Grado  
Encargado de 2 Grupo de discusión. Participación en la elaboración de material de apoyo para los estudiantes. , Invitado , del Ciclo Básico Clínico Comunitario, Módulo 6 (CBCC 6)

09/2012 - 10/2012

Docencia , Grado  
Encargado de 1 Grupo de discusión. , Invitado , del Ciclo Básico Clínico Comunitario, Módulo 6 (CBCC 6)

09/2011 - 10/2011

Docencia , Grado

Taller sobre infecciones bacterianas , Invitado , Doctor en Ciencias Médicas

06/2011 - 06/2011

Docencia , Grado

Ciclo Introductorio: Diferencias y similitudes entre bacterias y virus. , Invitado , Doctor en Ciencias Médicas

10/2014 - 10/2016

Docencia , Maestría

Curso de Postgrado PEDECIBA/ProInBio: Bases Genéticas y Celulares del Cáncer , Invitado , Maestría PEDECIBA

05/2012 - 05/2014

Docencia , Maestría

Curso de Postgrado PEDECIBA: Regulación de la Expresión Génica en Eucariotas , Invitado , Maestría PEDECIBA

12/2011 - 12/2011

Docencia , Maestría

Curso de Postgrado PEDECIBA: Vectores Virales para la Expresión de Genes Foráneos en Células Eucariotas , Organizador/Coordinador , Maestría PEDECIBA

10/2011 - 12/2011

Docencia , Maestría

Curso de Postgrado PEDECIBA/ProInBio: Biotecnologías para la Salud: Fundamentos y Aplicaciones. , Organizador/Coordinador

12/2011 - 12/2011

Docencia , Doctorado

Curso de Postgrado PEDECIBA: Vectores Virales para la Expresión de Genes Foráneos en Células Eucariotas , Organizador/Coordinador , Programa de doctorado PEDECIBA

10/2011 - 12/2011

Docencia , Doctorado

Curso de Postgrado PEDECIBA/ProInBio: Biotecnologías para la Salud: Fundamentos y Aplicaciones. , Organizador/Coordinador

10/2013 - Actual

Extensión , Intendencia Municipal de Montevideo , Presupuesto Participativo

Programa de ciclovías entre dependencias de la UdelaR (Unibici)

02/2016 - 04/2016

Extensión , Instituto de Higiene-Facultad de Medicina-UdelaR , Depto. Desarrollo Biotecnológico

PROGRAMA ACORANDO DISTANCIAS

12/2014 - 03/2015

Extensión , Facultad de Química, Facultad de Medicina, UdelaR

PROGRAMA ACORTANDO DISTANCIAS

09/2012 - 09/2014

Extensión , Colegio Stella Maris de Montevideo , Orientación Vocacional

Mesa redonda - Orientación vocacional en Investigación, Bioquímica y Biotecnología

03/2014 - 03/2014

Extensión , Agencia Nacional de Investigación e Innovación , TRAMA

Exposición de proyectos de investigación financiados por ANII

07/2015 - Actual

Gestión Académica , Instituto de Higiene-Facultad de Medicina-UdelaR

Comisiones Salud y Seguridad para Estudiantes y Trabajadores (COSSET)

10/2010 - Actual

Gestión Académica , Instituto de Higiene-Facultad de Medicina-UdelaR , Dep. Desarrollo Biotecnológico

Actividades de gestión diversas relacionadas con proyectos de investigación

07/2012 - 07/2016

Gestión Académica , Instituto de Higiene

Comisión Asesora de Cantina

03/2011 - 10/2014

Gestión Académica , Instituto de Higiene-Facultad de Medicina-UdelaR , Dep. Desarrollo Biotecnológico

Adecuación y equipamiento de laboratorios (solicitud de fondos, presupuestos y ejecución)

09/2015 - Actual

Proyectos de Investigación y Desarrollo , Instituto de Higiene-Facultad de Medicina-UdelaR , Dep. Desarrollo Biotecnológico

Desarrollo de vectores bacterianos para la producción y secreción intratumoral de IL-15 , Coordinador o Responsable

03/2013 - Actual

Proyectos de Investigación y Desarrollo , Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable

Evaluación in vitro e in vivo de un sistema nanotecnológico para el tratamiento del cáncer , Integrante del Equipo

08/2013 - 08/2015

Proyectos de Investigación y Desarrollo , Facultad de Química, Facultad de Medicina, UdelaR , Universidad de San Pablo, Universidad Federal de Brasil,

Caracterización estructural de nuevos complejos de Cu en el desarrollo de fármacos bioinorgánicos. , Integrante del Equipo

03/2013 - 03/2015

Proyectos de Investigación y Desarrollo , Instituto de Higiene-Facultad de Medicina-UdelaR , Dep. Desarrollo Biotecnológico

Desarrollo de un modelo pre-clínico de enfermedad mínima residual de Linfomas no Hodgkin y optimización de inmunoterapias , Integrante del Equipo

03/2013 - 03/2015

Proyectos de Investigación y Desarrollo , Dep. Histología y Embriología, Dep. Desarrollo Biotecnológico , Fac. Medicina

Terapia génica aplicada al trauma cerebral: estudios preclínicos comparativos utilizando vectores modulares recombinantes y vectores lentivirales , Coordinador o Responsable

04/2011 - 08/2013

Proyectos de Investigación y Desarrollo , Instituto de Higiene-Facultad de Medicina-UdelaR , Dep. Desarrollo Biotecnológico

Terapia génica del cáncer de mama empleando un vector derivado de Semliki Forest Virus para expresar interleuquina-12 en los tumores. , Coordinador o Responsable

11/2010 - 11/2012

Proyectos de Investigación y Desarrollo , Instituto de Higiene-Facultad de Medicina-UdelaR , Dep. Desarrollo Biotecnológico

Terapia génica del cáncer de mama: Evaluación de Salmonella Typhimurium como vector para dirigir la expresión de interleuquina12 en los tumores. , Coordinador o Responsable

11/2009 - 11/2010

Proyectos de Investigación y Desarrollo , Universidad de la República - Facultad de Medicina - Instituto de Higiene , Dep. Desarrollo Biotecnológico

Uso de Salmonella atenuadas para inmunoterapias en cancer , Integrante del Equipo

## **La trobe University , Australia**

### [Vínculos con la institución](#)

03/2009 - 07/2009, *Vínculo:* Reseach Assistant, (30 horas semanales)

### [Actividades](#)

03/2009 - 07/2009

Líneas de Investigación , La Trobe University - Faculty of Science, Technology and Engineering , Department of Biochemistry

Estrategias de clonaje de cDNAs humanos en vectores de origen plasmídico y lentiviral , Integrante del Equipo

## **Peter MacCallum Cancer Centre , Australia**

### [Vínculos con la institución](#)

12/2006 - 08/2008, *Vínculo:* Profesor visitante, (30 horas semanales)

### [Actividades](#)



12/2006 - 08/2009

Líneas de Investigación , Peter MacCallum Cancer Centre - Cancer Immunology Program , Gene Regulation Laboratory  
Efecto antitumoral de inhibidores de deacetilasas de histonas en cáncer hepático y cáncer de mama , Integrante del Equipo

## Universidad de Navarra , España

### Vínculos con la institución

02/2001 - 02/2004, *Vínculo:* Investigador titular, (40 horas semanales / Dedicación total)

04/1999 - 02/2001, *Vínculo:* Investigador postdoctoral, (40 horas semanales / Dedicación total)

### Actividades

02/2001 - 02/2004

Líneas de Investigación , Universidad de Navarra - Facultad de Medicina , Depto. Medicina Interna  
Optimización de sistemas para regular la expresión de genes terapéuticos en el hígado y evaluación de la actividad antitumoral de interleuquina 12 en un modelo murino de metástasis hepática de cáncer de colon , Coordinador o Responsable

04/1999 - 02/2001

Líneas de Investigación , Universidad de Navarra - Facultad de Medicina , Depto. Medicina Interna  
Desarrollo de promotores específicos de hígado y de técnicas para la transferencia de DNA al hígado de animales de experimentación , Coordinador o Responsable

02/2003 - 03/2003

Docencia , Doctorado

Fundamentos de la expresión génica , Asistente , Patología Hepática y Terapia Génica

02/2003 - 03/2003

Docencia , Doctorado

Vectores para la transferencia de genes a células de mamíferos , Asistente , Patología Hepática y Terapia Génica

12/2001 - 12/2001

Docencia , Doctorado

Promotores específicos y sistemas de regulación de la expresión de genes terapéuticos , Responsable , Seminarios de Investigación de Hepatología y Terapia Génica

09/1999 - 09/2000

Gestión Académica , Facultad de Medicina , Depto. Medicina Interna

Representante (electo) de Investigadores Postdoctorales

01/2002 - 01/2005

Proyectos de Investigación y Desarrollo , Clínica Universitaria de Navarra , Departamento de Medicina Interna

Red Española de Investigación en Hepatología y Gastroenterología , Integrante del Equipo

12/2001 - 12/2004

Proyectos de Investigación y Desarrollo , Universidad de Navarra - Facultad de Medicina , Departamento de Medicina Interna

Desarrollo de un sistema para dirigir y regular la expresión de genes en el hígado y su aplicación al tratamiento de la hepatitis B con interferón alfa , Coordinador o Responsable

## Centro de Investigación Médica Aplicada , España

### Vínculos con la institución

02/2004 - 02/2007, *Vínculo:* Investigador titular, (40 horas semanales / Dedicación total)

### Actividades

02/2005 - 02/2007

Dirección y Administración

Miembro de la Comisión Directiva de la Sociedad Española de Terapia Génica (SETG)

02/2004 - 02/2007

Líneas de Investigación , Centro de Investigación Médica Aplicada , Unidad de Hepatología y Terapia Génica  
Terapia génica con interleuquina 12 evaluada en un modelo murino de carcinoma hepatocelular espontáneo , Coordinador o Responsable



02/2004 - 02/2007

Líneas de Investigación , Centro de Investigación Médica Aplicada , Unidad de Hepatología y Terapia Génica  
Desarrollo de vectores de origen adenoviral para la transferencia de genes inmunostimuladores a células tumorales hepáticas ,  
Integrante del Equipo

02/2004 - 02/2007

Líneas de Investigación , Centro de Investigación Médica Aplicada , Unidad de Hepatología y Terapia Génica  
Evaluación del perfil de expresión génica celular mediado por la síntesis de proteínas quiméricas con función trans-activadora en el  
hígado , Coordinador o Responsable

02/2004 - 02/2007

Líneas de Investigación , Centro de Investigación Médica Aplicada , Unidad de Hepatología y Terapia Génica  
Estudio de la cinética de expresión de interleuquina 12 en el hígado empleando vectores de terapia génica. , Coordinador o Responsable

02/2003 - 02/2006

Líneas de Investigación , Centro de Investigación Médica Aplicada , Unidad de Hepatología y Terapia Génica  
Vectores oncolíticos empleando promotores modificados del gen de la telomerasa , Integrante del Equipo

11/2005 - 12/2005

Docencia , Doctorado

Tecnología del DNA recombinante, librerías de DNA y cDNA, detección de RNA, DNA y proteínas , Responsable , Patología Hepática y  
Terapia Génica

11/2005 - 12/2005

Docencia , Doctorado

Promotores específicos y sistemas de regulación de la expresión de genes terapéuticos como estrategias de terapia génica dirigida ,  
Responsable , Patología Hepática y Terapia Génica

06/2006 - 06/2008

Proyectos de Investigación y Desarrollo , Fundación para la Investigación Médica Aplicada (FIMA) - CIMA , Unidad de Hepatología y  
Terapia Génica  
Tratamiento combinado de terapia génica con interleuquina 12 e inhibidores de deacetilasas de histonas en un modelo murino de  
carcinoma hepatocelular espontáneo , Coordinador o Responsable

08/2005 - 08/2007

Proyectos de Investigación y Desarrollo , Fundación para la Investigación Médica Aplicada (FIMA) - CIMA , Unidad de Hepatología y  
Terapia Génica  
Terapia génica del cáncer: Evaluación del efecto sobre la expresión de genes endógenos de trans-activadores quiméricos empleados  
para inducir la expresión de genes terapéuticos en el hígado , Coordinador o Responsable

08/2003 - 08/2006

Proyectos de Investigación y Desarrollo , Fundación para la Investigación Médica Aplicada (FIMA) - CIMA  
Utilización de células progenitoras endoteliales y células endoteliales derivadas de células progenitoras multipotentes adultas como  
vehículo de genes con función antitumoral , Integrante del Equipo

03/2004 - 03/2006

Proyectos de Investigación y Desarrollo , Fundación para la Investigación Médica Aplicada (FIMA) - CIMA , Unidad de Hepatología y  
Terapia Génica  
Optimización de vectores y protocolos de producción de adenovirus gutless para uso pre-clínico y clínico , Integrante del Equipo

03/2004 - 03/2006

Proyectos de Investigación y Desarrollo , Fundación para la Investigación Médica Aplicada (FIMA) - CIMA  
Development of Endothelial-Specific Single Inducible Lentiviral Vectors for Genetic Engineering of Endothelial Progenitor Cells ,  
Integrante del Equipo

## **University of Pittsburgh , Estados Unidos**

### **Vínculos con la institución**

07/1997 - 03/1999, *Vínculo:* Research Associate (postdoctoral), (40 horas semanales / Dedicación total)

06/1995 - 08/1995, *Vínculo:* PhD Student, (40 horas semanales / Dedicación total)

### **Actividades**

07/1997 - 03/1999

Líneas de Investigación , University of Pittsburgh - School of Medicine , Department of Molecular Genetics and Biochemistry

Mecanismo de replicación de plásmidos con genes de resistencia a antibióticos en bacterias Gram (+) , Integrante del Equipo

06/1997 - 03/1999

Líneas de Investigación , University of Pittsburgh - School of Medicine , Department of Molecular Genetics and Biochemistry

Caracterización de los determinantes moleculares del rango de huésped de plásmidos bacterianos , Integrante del Equipo

05/1998 - 05/2008

Docencia , Doctorado

Role of single-stranded DNA promoters in initiating lagging-strand synthesis of rolling-circle plasmids , Invitado , Workshop in Molecular Genetics

08/1996 - 08/2000

Proyectos de Investigación y Desarrollo , University of Pittsburgh - School of Medicine , Department of Molecular Genetics and Biochemistry

Plasmid pT181 DNA Replication in Staphylococcus aureus , Integrante del Equipo

## Centro de Investigaciones Biológicas , España

### Vínculos con la institución

03/1997 - 07/1997, *Vínculo:* Investigador postdoctoral, (40 horas semanales / Dedicación total)

07/1993 - 03/1997, *Vínculo:* Estudiante predoctoral, (40 horas semanales / Dedicación total)

### Actividades

## Sistema Nacional de Investigadores

07/1993 - 03/1997

Líneas de Investigación , Centro de Investigaciones Biológicas , Departamento de Genética y Microbiología

Mecanismo de replicación del plásmido pMV158 de Streptococcus pneumoniae , Integrante del Equipo

07/1991 - 07/1993

Líneas de Investigación , Centro de Investigaciones Biológicas , Unidad de Ingeniería Genética

Evaluación de la capacidad de transferencia y estabilidad de plásmidos en distintos hospedadores bacterianos , Integrante del Equipo

09/1994 - 09/1997

Proyectos de Investigación y Desarrollo , Centro de Investigaciones Biológicas , Departamento de Genética y Microbiología

Replicación del plásmido pLS1 en Streptococcus pneumoniae , Integrante del Equipo

## Instituto de Biología Molecular de Paraná , Brasil

### Vínculos con la institución

02/2006 - 03/2006, *Vínculo:* Profesor Invitado, (40 horas semanales / Dedicación total)

05/2008 - 06/2008, *Vínculo:* Profesor Invitado, (40 horas semanales / Dedicación total)

### Actividades

05/2008 - 06/2008

Líneas de Investigación , Instituto de Biología Molecular de Paraná , Unidad de Investigación en Células Madre

Transducción con lentivirus de células progenitoras aisladas de médula ósea, cordón umbilical y tejido adiposo , Integrante del Equipo

02/2006 - 02/2006

Líneas de Investigación , Instituto de Biología Molecular de Paraná , Unidad de Investigación en Células Madre

Producción y titulación de vectores lentivirales que expresan GFP , Coordinador o Responsable

02/2006 - 03/2006

Docencia , Especialización

Curso de producción y titulación de vectores lentivirales , Invitado , Curso teórico-práctico en el marco de un proyecto en colaboración Brasil-España

12/2005 - 12/2007

Proyectos de Investigación y Desarrollo , Instituto de Biología Molecular de Paraná , Unidad de Investigación en Células Madre

Aislamiento, diferenciación y trasplante de células progenitoras adultas: Estudio experimental en ratas , Integrante del Equipo

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

### Vínculos con la institución

03/2004 - 08/2009, *Vínculo:* Investigador Grado 4 - Area Biología , (2 horas semanales)

09/2009 - Actual, *Vínculo:* Investigador Grado 4 - Area Biología , (10 horas semanales)

## Actividades

03/2015 - Actual

Líneas de Investigación , Instituto de Higiene-Facultad de Medicina-UdelaR , Depto. Desarrollo Biotecnológico  
Terapia génica del cáncer de mama , Coordinador o Responsable

03/2010 - 03/2015

Líneas de Investigación , Instituto de Higiene, Facultad de Medicina, UdelaR , Depto. Desarrollo Biotecnológico  
Evaluación del efecto antitumoral de cepas atenuadas de Salmonella Typhimurium en un modelo de cáncer de mama , Coordinador o Responsable

08/2014 - 08/2014

Docencia , Maestría

Invitado , Curso de postgrado PEDECIBA/ProInBio: Bases Genéticas y Celulares del Cáncer

12/2011 - 12/2011

Docencia , Maestría

Organizador/Coordinador , Curso de Postgrado PEDECIBA: Vectores Virales para la Expresión de Genes Foráneos en Células Eucariotas

10/2011 - 12/2011

Docencia , Maestría

Organizador/Coordinador , Curso de Postgrado PEDECIBA: Biotecnologías para la Salud: Fundamentos y Aplicaciones

03/2010 - 03/2014

Docencia , Especialización

Regulación de la expresión génica en eucariotas , Invitado , Cursos de especialización o de postgrado PEDECIBA

12/2011 - 12/2011

Docencia , Doctorado

Organizador/Coordinador , Curso de Postgrado PEDECIBA: Vectores Virales para la Expresión de Genes Foráneos en Células Eucariotas

10/2011 - 12/2011

Docencia , Doctorado

Organizador/Coordinador , Curso de Postgrado PEDECIBA: Biotecnologías para la Salud: Fundamentos y Aplicaciones

**Universidad ORT Uruguay , Universidad ORT Uruguay - Facultad de Ingeniería , Uruguay**

## Vínculos con la institución

03/2010 - 11/2010, *Vínculo:* Profesor Asociado, (4 horas semanales)

04/2013 - 04/2014, *Vínculo:* Profesor invitado, (2 horas semanales)

## Actividades

03/2010 - 07/2010

Docencia , Grado

Introducción a la Biotecnología: Clases de Bioterapias , Licenciatura en Biotecnología

**Instituto Universitario «CLAEH» , Centro Latinoamericano de Economía Humana , Uruguay**

## Vínculos con la institución

05/2010 - 02/2011, *Vínculo:* Coordinador del Curso de Biología Celular, (10 horas semanales)

## Actividades

05/2010 - 09/2010

Docencia , Grado

Biología Celular , Responsable , Biología Celular - Módulo de Ciencias Básicas

## Lineas de investigación

*Título:* Caracterización de los determinantes moleculares del rango de huésped de plásmidos bacterianos

*Tipo de participación:* Integrante del Equipo

*Objetivo:* Many bacterial plasmids replicate by a rolling-circle mechanism that involves the generation of singlestranded DNA (ssDNA) intermediates. Replication of the lagging strand of such plasmids initiates from their single strand origin (sso). Many different types of ssos have been identified. One group of ssos, termed ssoA, which have conserved sequence and structural features, function efficiently only in their natural hosts in vivo. To study the host specificity of sso sequences, we have analyzed the functions of two closely related ssoAs belonging to the staphylococcal plasmid pE194 and the streptococcal plasmid pLS1 in *Staphylococcus aureus*. The pLS1 ssoA functioned poorly in vivo in *S. aureus* as evidenced by accumulation of high levels of ssDNA but supported efficient replication in vitro in staphylococcal extracts. These results suggest that one or more host factors that are present in sufficient quantities in *S. aureus* cell-free extracts may be limiting in vivo. Mapping of the initiation points of lagging strand synthesis in vivo and in vitro showed that DNA synthesis initiates from specific sites within the pLS1 ssoA. These results demonstrate that specific initiation of replication can occur from the pLS1 ssoA in *S. aureus* although it plays a minimal role in lagging strand synthesis in vivo. Therefore, the poor functionality of the pLS1 in vivo in a nonnative host is caused by the low efficiency rather than a lack of specificity of the initiation process. We also have identified ssDNA promoters and mapped the primer RNAs synthesized by the *S. aureus* and *Bacillus subtilis* RNA polymerases from the pE194 and pLS1 ssoAs. The *S. aureus* RNA polymerase bound more efficiently to the native pE194 ssoA as compared with the pLS1 ssoA, suggesting that the strength of RNA polymerase–ssoA interaction may play a major role in the functionality of the ssoA sequences in Gram-positive bacteria. Publicado en PNAS, 1998.

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Biología Celular, Microbiología / Genética bacteriana

*Título:* Desarrollo de promotores específicos de hígado y de técnicas para la transferencia de DNA al hígado de animales de experimentación

*Tipo de participación:* Coordinador o Responsable

*Objetivo:* Targeting therapeutic genes to the liver is essential to improve gene therapy protocols of hepatic diseases and of some hereditary disorders. Transcriptional targeting can be achieved using liver-specific promoters. In this study we have made chimeric constructs combining promoter and enhancer regions of the albumin, 1-antitrypsin, hepatitis B virus core protein, and hemopexin genes. Tissue specificity, activity, and length of gene expression driven from these chimeric regulatory sequences have been analyzed in cultured cells from hepatic and nonhepatic origin as well as in mice livers and other organs. We have identified a collection of liver-specific promoters whose activities range from twofold to less than 1% of the CMV promoter in human hepatoma cells. We found that the best liver specificity was attained when both enhancer and promoter sequences of hepatic genes were combined. In vivo studies were performed to analyze promoter function during a period of 50 days after gene transfer to the mouse liver. We found that among the various chimeric constructs tested in this work, the 1-antitrypsin promoter alone or linked to the albumin or hepatitis B enhancers is the most potent in directing stable gene expression in liver cells. Publicado en MOLECULAR THERAPY, 2003.

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Biotecnología relacionada con la Salud / Diseño de herramientas moleculares para terapia génica de enfermedades hepáticas

*Título:* Desarrollo de vectores de origen adenoviral para la transferencia de genes inmuoestimuladores a células tumorales hepáticas

*Tipo de participación:* Integrante del Equipo

*Objetivo:* An improved viral vector for cancer gene therapy should be capable of infecting tumors with high efficiency, inducing specific and high-level expression of transgene in the tumor and selectively destroying tumor cells. In the design of such a vector to treat hepatocellular carcinoma, we took advantage of (a) the high infectivity of adenoviruses for hepatic cells, (b) the high level of protein expression and proapoptotic properties that characterize Semliki Forest virus (SFV) replicon, and (c) tumor selectivity provided by A-fetoprotein (AFP) promoter. We constructed a hybrid viral vector composed of a helper-dependent adenovirus containing an SFV replicon under the transcriptional control of AFP promoter and a transgene driven by SFV subgenomic promoter. Hybrid vectors containing murine interleukin-12 (mIL-12) genes or reporter gene LacZ showed very specific and high-level expression of transgenes in AFP-expressing hepatocellular carcinoma cells, both in vitro and in an in vivo hepatocellular carcinoma animal model. Infected hepatocellular carcinoma cells were selectively eliminated due to the induction of apoptosis by SFV replication. In a rat orthotopic liver tumor model, treatment of established tumors with a hybrid vector carrying mIL-12 gene resulted in strong antitumoral activity without accompanying toxicity. This new type of hybrid vectors may provide a potent and safe tool for cancer gene therapy. Publicado en CANCER RESEARCH, 2006.

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Inmunología / Terapia génica del cáncer

*Título:* Efecto antitumoral de inhibidores de deacetilasas de histonas en cáncer hepático y cáncer de mama

*Tipo de participación:* Integrante del Equipo

*Objetivo:* Los cambios epigenéticos como la metilación del DNA y la deacetilación de histonas en áreas promotoras de genes juegan un papel importante en la carcinogénesis. El nivel de de/acetilación de histonas en los nucleosomas está controlado por las deacetilasas de histonas (HDAC) y las acetiltrasferasas (HAT), respectivamente, y ello regula la estructura de la cromatina y la transcripción celular. Las zonas de la cromatina que se transcriben activamente están normalmente acompañadas por un alto porcentaje de histonas acetiladas, mientras genes silenciados están asociados a histonas hip-acetiladas. Dado que en muchos tipos de cáncer ocurren disfunciones a nivel epigenético que tienen como consecuencia la activación de oncogenes y la represión de genes supresores de tumores y de genes específicos de la célula diferenciada, se han empleado inhibidores de HDAC (HDACIs) con el fin de recomponer la expresión génica en los tumores o de activar procesos apoptóticos. Los resultados, tanto in vitro como in vivo, ponen de manifiesto la capacidad de varios HDACIs (tricostatina A, butirato sódico, ácido suberoilánili-hidroxicámico (SAHA), MS275, fenilbutirato, FK-228, oxamflatina, LAQ-824) para inhibir el crecimiento de células tumorales, inducir su apoptosis o diferenciación y disminuir la angiogénesis tumoral. Estos procesos están acompañados por la activación de genes supresores de tumores como p53, p21 (WAF1) y gelsolina y la represión de genes implicados en la activación de la división celular como ciclina D1 e inductores de la angiogénesis como el factor vascular de crecimiento endotelial (VEGF). En modelos animales de una amplia variedad de tumores sólidos y hematológicos se ha visto que los HDACIs detienen el crecimiento tumoral in vivo con baja toxicidad. Algunas de estas sustancias están siendo ensayadas en pacientes (fase I/II) con distintos tipos de



1 month. rTA2 expression induced alterations in a few genes (69 gene probesets; false discovery rate [FDR], approximately 0.05), whereas GLp65 caused more numerous changes (1059 gene probe-sets, an FDR of approximately 0.05). However, only 20 and 53 of the genes from the rTA2 and GLp65 groups, respectively, showed changes (R-fold  $\geq 3$ ). Functional assignments indicate that alterations were mild and of little general significance. Few additional transcriptomic changes were observed when expressing trans-activators in the presence of inducer drugs; most were due to the drugs themselves. These results and the absence of toxicity observed in treated animals indicate that the two inducible systems are well tolerated and have little impact on the liver transcriptome profile. The milder alterations found with the use of rTA2 suggest that this system is possibly safer for gene therapy applications. Publicado en HUMAN GENE THERAPY, 2008.

*Palabras clave:* transcriptoma; trans-activadores; expresión génica; toxicidad hepática; Terapia génica

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Biotecnología relacionada con la Salud / Análisis de expresión diferencial de genes en el hígado

*Título:* Expresión de proteínas heterólogas con promotores específicos de tejido

*Tipo de participación:* Integrante del Equipo

*Objetivo:* El objetivo de este trabajo fue estudiar la actividad y especificidad del promotor CD11b humano en líneas celulares mieloides para emplearlo en la expresión de proteínas heterólogas en macrófagos.

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

*Título:* Mecanismo de replicación de plásmidos con genes de resistencia a antibióticos en bacterias Gram (+)

*Tipo de participación:* Integrante del Equipo

*Objetivo:* Plasmids of the pT181 family encode initiator proteins that act as dimers during plasmid rolling circle (RC) replication. These initiator proteins bind to the origin of replication through a sequence-specific interaction and generate a nick at the origin that acts as the primer for RC replication. Previous studies have demonstrated that the initiator proteins contain separate DNA binding and nicking-closing domains, both of which are required for plasmid replication. The tyrosine residue at position 191 of the initiator RepC protein of pT181 is known to be involved in nicking at the origin. We have generated heterodimers of RepC that consist of different combinations of wild type, DNA binding, and nicking mutant monomers to identify the role of each of the two monomers in RC replication. One monomer with DNA binding activity was sufficient for the targeting of the initiator to the origin, and the presence of Tyr-191 in one monomer was sufficient for the initiation of replication. On the other hand, a dimer consisting of one monomer defective in DNA binding and the other defective in origin nicking failed to initiate replication. Our results demonstrate that the monomer that promotes sequence-specific binding to the origin must also nick the DNA to initiate replication. Interestingly, whereas Tyr-191 of the initiator was required for nicking at the origin to initiate replication, it was dispensable for termination, suggesting that alternate amino acids in the initiator may promote termination but not initiation. Publicado en J. BIOL. CHEM., 2000.

*Palabras clave:* Staphylococcus aureus; Streptococcus pneumoniae; plásmidos

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

*Título:* Mecanismo de replicación del plásmido pMV158 de Streptococcus pneumoniae

*Tipo de participación:* Integrante del Equipo

*Objetivo:* The streptococcal plasmid pMV158 replicates by the rolling-circle mechanism. One feature of this replication mechanism is the generation of single-stranded DNA intermediates which are converted to double-stranded molecules. Lagging-strand synthesis initiates from the plasmid single-stranded origin, sso. We have used the pMV158-derivative plasmid pLS1 (containing the ssoA type of lagging-strand origin) and a set of pLS1 derivatives with mutations in two conserved regions of the ssoA (the recombination site B [RS(B)] and a conserved 6-nucleotide sequence [CS-6]) to identify sequences important for plasmid lagging-strand replication in Streptococcus pneumoniae. Cells containing plasmids with mutations in the RS(B) accumulated 30-fold more single-stranded DNA than cells containing plasmids with mutations in the CS-6 sequence. Specificity of lagging-strand synthesis was tested by the development of a new in vitro replication system with pneumococcal cell extracts. Four major initiation sites of lagging-strand DNA synthesis were observed. The specificity of initiation was maintained in plasmids with mutations in the CS-6 region. Mutations in the RS(B) region, on the other hand, resulted in the loss of specific initiation of lagging-strand synthesis and also severely reduced the efficiency of replication. Publicado en J. BACTERIOLOGY, 1998.

*Palabras clave:* RNA polimerasa; orígenes de replicación

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

*Título:* Optimización de sistemas para regular la expresión de genes terapéuticos en el hígado y evaluación de la actividad antitumoral de interleuquina 12 en un modelo murino de metástasis hepática de cáncer de colon

*Tipo de participación:* Coordinador o Responsable

*Objetivo:* Interleukin 12 (IL-12) is a potent antitumoral cytokine, but it can be toxic at high doses. Therapy of liver tumors might benefit from the use of vectors enabling tight control of IL-12 expression in hepatic tissue for long periods of time. To this aim, we have improved the Tet-on system by modifying the minimal region of the inducible promoter and adjusting the level of the trans-activator using liver-specific promoters with graded activities. The resulting vectors allowed hepato-specific gene regulation with lower basal activity and higher inducibility compared with the original system in the absence of repressor molecules. The basal and final protein levels depend on the strength of the promoter that directs the transcriptional activator as well as the relative orientation of the two genes in the same plasmid. We have selected the construct combining minimal leakage with higher level of induced gene expression to regulate IL-12 after DNA transfer to mouse liver. Administration of doxycycline (Dox) enhanced IL-12 expression in a dose-dependent manner, whereas it was undetectable in serum in the noninduced state. Gene activation could be repeated several times, and sustained levels of IL-12 were achieved by daily administration of Dox. The antitumor effect of IL-12 was evaluated in a mouse model of metastatic colon cancer to the liver. Complete eradication of liver metastasis and prolonged survival was observed in all mice receiving Dox for 10 days. These data demonstrate the potential of a naked DNA gene therapy strategy to achieve tight control of IL-12 within the liver for the treatment of cancer. Publicado en

CANCER RESEARCH, 2004.

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Biotecnología relacionada con la Salud / Expresión específica y controlada de genes en el hígado

*Título:* Producción y titulación de vectores lentivirales que expresan GFP

*Tipo de participación:* Coordinador o Responsable

*Objetivo:* Os vetores lentivirais integram-se no genoma celular com alta eficiência, permitindo a expressão prolongada de um transgene. Um protocolo para a utilização de lentivirus está sendo elaborado para expressão de proteínas em diferentes linhagens de células tronco adultas. Os vetores lentivirais utilizados são derivados do HIV e pertencem à terceira geração, possuindo um sistema de produção com quatro plasmídeos, cada qual sendo responsável por expressar proteínas específicas (gag e pol, rev e env) e o transgene de interesse. Os genes gag e pol são responsáveis pelas proteínas do capsídeo e das enzimas transcriptase reversa e integrase; rev auxilia o transporte do RNA ao citoplasma. O gene env do HIV foi substituído pelo gene do envelope do VSV (Vesicular Stomatitis Virus) devido seu alto tropismo e estabilidade. Como gene repórter foi utilizado o gfp que expressa a proteína verde fluorescente desde el promotor del gen de la phosphoglycerato kinasa humana possibilitando a visualização da expressão na célula alvo. A produção dos vetores é realizada pela linhagem celular 293FT (que expressam antígeno T SV40) transfectadas com os plasmídeos pelo método de precipitação de DNA por fosfato de cálcio. O sobrenadante é coletado após 24 e 48 horas e uma vez filtrado, é ultra centrifugado por duas horas para concentrar as partículas virais. As titulações são realizadas em cultura de células HeLa. Atualmente os vetores estão sendo testados para transducir quatro linhagens de células tronco adultas utilizando vários MOI (multiplicity of infection) y distintos enhancer de infección. A quantificação da expressão de GFP é feita por citometria e análise por microscópio de fluorescência. Proyecto financiado por CNPq y Ministerio de Salud (Brasil). Responsable del proyecto: Dr. Marco A. Krieger. Coordinador de la investigación: Dr. Bruno Dallagiovanna. Responsable de la producción de vectores lentivirales: Dra. M. Gabriela Kramer.

*Palabras clave:* cultivo celular; citometría de flujo; bioseguridad; self inactivating lentivirus (SIN)

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Tecnologías que involucran la manipulación de células, tejidos, órganos o todo el org / Transducción de células en cultivo

*Título:* Silenciamiento génico e inmunoterapias contra el cáncer

*Tipo de participación:* Integrante del Equipo

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Biotecnología relacionada con la Salud

*Título:* Terapia génica con interleuquina 12 evaluada en un modelo murino de carcinoma hepatocelular espontáneo

*Tipo de participación:* Coordinador o Responsable

*Objetivo:* Hepatocellular carcinoma (HCC) often lacks curative treatment; therefore new efficient therapies are needed. In this work we aimed at evaluating the antitumor effect of interleukin-12 (IL-12)-based gene therapy on HCC occurring spontaneously in mice. Methods: A plasmid-vector expressing IL-12 in a liver-specific and doxycycline (Dox)-inducible manner was transferred by hydrodynamic injection to the liver of L-PK/c-myc mice with HCC. IL-12 expression was induced by administering Dox (3 cycles of 1 month duration separated by 1 month rest). Results: Dox administration increased serum IL-12 and IFN-c and induced tumor lymphocytic infiltration in all treated mice which was accompanied by tumor stabilization or regression in 40% of animals. The antitumor effect did not correlate with levels of IL-12 or IFN-c nor with the intensity of tumor mononuclear infiltration. However, tumors from non-responder mice showed more abundance of Foxp3+ regulatory T cells and higher expression of the immunosuppressive molecules PD-1, PD-L1, VEGF, CTLA-4, IDO, and IL-10 than those that responded to therapy. Conclusions: Although long-term induction of IL-12 expression in the liver can inhibit HCC growth, the efficacy of the treatment appears to be limited by the activation of immunosuppressive mechanisms. Publicado en HEPATOLOGY, 2007

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Patología / Modelo transgénico de carcinoma hepatocelular

Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Inmunología

*Título:* Terapia génica del cáncer de mama

*Tipo de participación:* Coordinador o Responsable

*Objetivo:* Metastatic breast cancer is a major cause of death among women worldwide; therefore efficient therapeutic strategies are extremely needed. In this work we have developed a gene therapy- and bacteria-based combined neoadjuvant approach and evaluated its antitumor effect in a clinically relevant animal model of metastatic breast cancer. Methods:  $2 \times 10^8$  particles of a Semliki Forest virus vector expressing interleukin-12 (SFV-IL-12) and/or  $2 \times 10^7$  units of an *aroC* Salmonella Typhimurium strain (LVR01) were injected into 4T1 tumor nodules orthotopically implanted in mice. Tumors were surgically resected and long-term survival was determined. IL-12 and interferon- $\gamma$  were quantified by Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, bacteria was visualized by immunohistochemistry and the number of lung metastasis was calculated with a clonogenic assay. Results: SFV-IL-12 and LVR01 timely inoculated and followed by surgical resection of tumors succeeded in complete inhibition of lethal lung metastasis and long-term survival in 90 % of treated mice. The combined therapy was markedly synergistic compared to each treatment alone, since SFV-IL-12 monotherapy showed a potent antiangiogenic effect, being able to inhibit tumor growth and extend survival, but could not prevent establishment of distant metastasis and death of tumor-excised animals. On the other hand, LVR01 alone also showed a significant, although limited, antitumor potential, despite its ability to invade breast cancer cells and induce granulocyte recruitment. The efficacy of the combined therapy depended on the order in which both factors were administered; inasmuch the therapeutic effect was only observed when SFV-IL-12 was administered previous to LVR01, whereas administration of LVR01 before SFV-IL-12 had negligible antitumor activity. Moreover, pre-treatment with LVR01 seemed to suppress SFV-IL-12 antiangiogenic effects associated to lower IL-12 expression in this group. Re-challenged mice were unable to reject a second 4T1 tumor; however 100 % of them could be totally cured by applying the same neoadjuvant combined regimen. To our knowledge, these are the most encouraging results obtained to date in a post-operative setting using the highly aggressive 4T1 animal model. Conclusions: SFV-IL-12-based gene therapy combined with Salmonella LVR01 neoadjuvant administration has a synergic antitumor effect and may be a promising therapeutic option to prevent and/or eradicate pre-operative metastasis in locally advanced breast cancer.



Publicado en BMC Cancer, 2015

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Tecnologías que involucran la manipulación de células, tejidos, órganos o todo el org / Terapia génica

*Título:* Terapia génica del cáncer de mama

*Tipo de participación:* Coordinador o Responsable

*Objetivo:* Esta línea de investigación incluye los proyectos de posgrado de la Lic. Aldana Grimaldi y Natalia Mazza.

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

Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Biotecnología relacionada con la Salud

*Título:* Transducción con lentivirus de células progenitoras aisladas de médula ósea, cordón umbilical y tejido adiposo

*Tipo de participación:* Integrante del Equipo

*Objetivo:* Lentiviral vectors carrying reporter genes stably integrate into the target cell genome allowing transgene expression for extended period of time. However, there are no detailed studies considering the use of low multiplicity of infection (MOI), different transduction enhancers and several mesenchymal stem cells (MSC) sources. The aim of the present study was to determine the optimal MOI and the most appropriate concentration of three transduction enhancers in MSC isolated from three different sources. We used HIV-derived third generation lentiviral vectors carrying the green fluorescent protein (GFP) gene as a reporter. MOIs of 1, 5 and 10 were tested into MSCs from human and mouse bone marrow, human adipose tissue, and human umbilical cord blood. Cells were transduced in the presence of the following concentrations of enhancers: polybrene 0, 2, 5 and 10 µg/ml, dextran 0, 5, 10 and 15 µg/ml and sulfate protamine 0, 2, 5 and 10 µg/ml. The percentage of cells expressing GFP was evaluated by flow cytometry. The results showed that higher MOIs more effectively transduce MSCs regardless the source. The enhancers increased the infection efficiency; however, no significant differences were observed between the different concentrations tested. Lentiviral vectors may be used as reporters to study a specific differentiation pathway. In order to follow differentiation of MSCs into cardiomyocyte-like cells, we constructed a lentiviral vector containing a cardiac promoter which drives the expression of GFP. The expression of GFP allows monitoring the in vitro and in vivo differentiation process. This work was supported by CNPq – Edital CT-BIO/024

*Palabras clave:* células progenitoras; vectores lentivirales; cultivo celular; eficiencia de transducción; enhancers de infección

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Tecnologías que involucran la manipulación de células, tejidos, órganos o todo el org / Transducción de células en cultivo

*Título:* Vectores oncolíticos empleando promotores modificados del gen de la telomerasa

*Tipo de participación:* Integrante del Equipo

*Objetivo:* The promoter for human telomerase reverse transcriptase (hTERTp) is preferentially active in malignant cells. It was recently used to control the expression of the adenoviral E1A gene for the development of oncolytic adenoviruses. To ensure maximal repression in normal cells, the inclusion of additional E-boxes in the proximal region of the core promoter was described. We found that the transcriptional activity of this artificial sequence (T-255-4DEB) is minimal in normal cells, but it is also reduced in all the cancer cell lines tested. The cancer specificity of a new oncolytic adenovirus based in this promoter (AdTE1) was evaluated by direct comparison with wild-type adenovirus type 5 (AdWT) in vitro and in vivo. In all the parameters tested, AdTE1 was attenuated in normal cells, but the efficacy in cancer cells showed a parallel reduction, suggesting a lack of specificity. However, the cytotoxicity of AdTE1 was repressed in senescent cells compared to AdWT. Therefore, we conclude that AdTE1 is preferentially attenuated only in cells that are permanently devoid of telomerase expression such as senescent cells. Further modifications in the telomerase-based promoters should be introduced in order to combine maximal attenuation of oncolytic adenoviruses in normal tissues and enhanced activity in tumors. Publicado en J. MOLECULAR MEDICINE, 2005.

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Biotecnología relacionada con la Salud / Desarrollo de vectores de terapia génica

## Proyectos

# Sistema Nacional de Investigadores

2015 - Actual

*Título:* Desarrollo de vectores bacterianos para la producción y secreción intratumoral de IL-15, *Tipo de participación:* Coordinador o Responsable, *Descripción:* En este proyecto proponemos desarrollar vectores plasmídicos portadores del gen codificante de la citoquina IL-15 con el fin de seleccionar la construcción más adecuada para expresar y secretar esta proteína en Escherichia coli. Además se evaluará la acción terapéutica de las bacterias transformadas con el plásmido portador de IL-15 en un modelo metastásico de cáncer de mama. Este trabajo se está realizando en colaboración con la Dra. Fernanda Azpiroz (Co-tutora) y la Dra. Patricia Berasain de la Facultad de Ciencias y constituirá la tesis de maestría de la Lic. Aldana Grimaldi.

*Tipo:* Investigación

*Alumnos:* 1 (Maestría/Magister),

*Equipo:* M. Gabriela Kramer (Responsable); Patricia Berasain (Integrante); Aldana Grimaldi (Integrante); María Fernanda Azpiroz (Integrante); Magela Dolores Laviña (Integrante)

*Financiadores:* Programa de Desarrollo de las Ciencias Básicas / Apoyo financiero

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Biología Celular, Microbiología

Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Biotecnología relacionada con la Salud

2013 - Actual

*Título:* Evaluación in vitro e in vivo de un sistema nanotecnológico para el tratamiento del cáncer, *Tipo de participación:* Integrante del Equipo, *Descripción:* A nivel mundial, el cáncer de mama constituye una de las principales causas de muerte por cáncer en mujeres. Aunque se cuenta con numerosos tratamientos, la eficacia de las quimioterapias actuales está limitada por la baja cantidad de droga que alcanza el tumor, y el empleo de altas dosis de la droga lleva consigo la aparición de efectos secundarios adversos. Esto se debe a que la droga se distribuye en todo el organismo, ocasionando toxicidad sistémica. Mediante el acoplamiento de una droga a un polímero, se obtiene un cambio en su biodistribución. Los tiempos de circulación en sangre de los sistemas polímero-droga son mayores, ya que el endotelio normal es impermeable a las macromoléculas. El endotelio tumoral, sin embargo, es permeable al paso de moléculas con tamaños de hasta cientos de nanómetros. Esta permeabilidad, acompañada de un pobre drenaje linfático en la zona tumoral, conduce a la retención y acumulación de los sistemas polímero-droga en dicha zona. Los dendrímeros PAMAM G4 son polímeros esféricos y nanométricos, a los cuales se pueden encapsular drogas a su interior. El Docetaxel (DCX) es un agente antineoplásico empleado con éxito en el tratamiento del cáncer de mama, pero que presenta efectos secundarios adversos. Con la finalidad de mejorar su solubilidad y disminuir los efectos no deseados de esta droga, hemos generado un sistema nanotecnológico, dendrímero-DCX. En este proyecto, evaluaremos la eficacia antitumoral del nano-sistema en líneas celulares de tumor mamario murino y humano, y en dos modelos murinos de cáncer de mama metastásico. Este trabajo es de gran relevancia para la salud humana ya que podría contribuir a aumentar la concentración y potencial terapéutico de drogas como el DCX en la zona tumoral y disminuir su toxicidad sistémica. Este proyecto forma parte de la Tesis de Maestría de Natalia Oddone. Tutor: Dr. Juan Benech. Co-tutor: Dr. Pablo Cabral.

*Tipo:* Investigación

*Alumnos:* 1(Maestría/Magister prof.),

*Equipo:* M. Gabriela Kramer(Integrante); Natalia Oddone(Responsable); Pablo Cabral(Integrante); Juan Benech(Integrante)

*Financiadores:* Agencia Nacional de Investigación e Innovación / Apoyo financiero

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Medicina Química

1994 - 1997

*Título:* Replicación del plásmido pLS1 en *Streptococcus pneumoniae*, *Tipo de participación:* Integrante del Equipo, *Descripción:* Plasmid rolling circle replication involves generation of single stranded DNA (ssDNA) intermediates. ssDNA released after leading strand synthesis is converted to a double stranded form using solely host proteins. Most plasmids that replicate by the rolling circle mode contain palindromic sequences that act as the single strand origin, sso. We have investigated the host requirements for the functionality of one such sequence, ssoA, from the streptococcal plasmid pLS1. We used a new cell free replication system from *Streptococcus pneumoniae* to investigate whether host DNA polymerase I was required for lagging strand synthesis. Extracts from DNA polymerase I deficient cells failed to replicate, but this was corrected by adding purified DNA polymerase I. Efficient DNA synthesis from the pLS1-ssoA required the entire DNA polymerase I (polymerase and 5 to 3 exonuclease activities). ssDNA containing the pLS1-ssoA was a substrate for specific RNA polymerase binding and a template for RNA polymerase-directed synthesis of a 20 nucleotide RNA primer. We constructed mutations in two highly conserved regions within the ssoA: a six nucleotide conserved sequence and the recombination site B. Our results show that the former seemed to function as a terminator for primer RNA synthesis, while the latter may be a binding site for RNA polymerase. Publicado en EMBO J., 1997.

*Tipo:* Investigación

*Alumnos:* 1(Especialización), 3(Doctorado)

*Equipo:* Manuel Espinosa(Responsable); Paloma Acebo(Integrante); Gloria del Solar(Integrante); Miriam Moscoso(Integrante); M. Gabriela Kramer(Integrante)

*Financiadores:* Institución del exterior / Comisión Interministerial de Ciencia y Tecnología / Apoyo financiero

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

1996 - 2000

*Título:* Plasmid pT181 DNA Replication in *Staphylococcus aureus*, *Tipo de participación:* Integrante del Equipo, *Descripción:* Previous genetic studies have suggested that a putative chromosome-encoded helicase, PcrA, is required for the rolling circle replication of plasmid pT181 in *Staphylococcus aureus*. We have overexpressed and purified the staphylococcal PcrA protein and studied its biochemical properties in vitro. Purified PcrA helicase supported the in vitro replication of plasmid pT181. It had ATPase activity that was stimulated in the presence of single-stranded DNA. Unlike many replicative helicases, PcrA was highly active as a 5 to 3 helicase and had a weaker 3 to 5 helicase activity. The RepC initiator protein encoded by pT181 nicks at the origin of replication and becomes covalently attached to the 5 end of the DNA. The 3 OH end at the nick then serves as a primer for displacement synthesis. PcrA helicase showed an origin-specific unwinding activity with supercoiled plasmid pT181 DNA that had been nicked at the origin by RepC. We also provide direct evidence for a protein-protein interaction between PcrA and RepC proteins. Our results are consistent with a model in which the PcrA helicase is targeted to the pT181 origin through a protein-protein interaction with RepC and facilitates the movement of the replisome by initiating unwinding from the RepC-generated nick. Publicado en J. BIOL. CHEM., 2002.

*Tipo:* Investigación

*Alumnos:* 2(Especialización), 1(Doctorado)

*Equipo:* Tseh-Ling Chang(Integrante); Syam P. Anand(Integrante); Rajan Munshi (Integrante); Saleem A. Khan(Responsable); M. Gabriela Kramer(Integrante)

*Financiadores:* Institución del exterior / National Institute of Health / Apoyo financiero

*Palabras clave:* rolling-circle replication; PcrA helicase; *Staphylococcus aureus*

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

2001 - 2004

*Título:* Desarrollo de un sistema para dirigir y regular la expresión de genes en el hígado y su aplicación al tratamiento de la hepatitis B con interferón alfa, *Tipo de participación:* Coordinador o Responsable,

*Tipo:* Investigación

*Alumnos:* 2(Doctorado)

*Equipo:* Mainer Zabala(Integrante); Jesus Prieto(Integrante); Miguel Barajas(Integrante); Cheng Qian(Integrante); Juan Ruiz(Integrante); M. Gabriela Kramer(Responsable)

*Financiadores:* Institución del exterior / Comisión Interministerial de Ciencia y Tecnología / Apoyo financiero

Institución del exterior / Gobierno de Navarra / Apoyo financiero

*Palabras clave:* sistemas inducibles; doxiciclina; promotores específicos; hígado

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Biotecnología relacionada con la Salud / Expresión específica y controlada de genes terapéuticos en el hígado

2002 - 2005

*Título:* Red Española de Investigación en Hepatología y Gastroenterología, *Tipo de participación:* Integrante del Equipo,

*Tipo:* Investigación

*Alumnos:*

*Equipo:* Red de Hospitales de España(Responsable)

*Financiadores:* Institución del exterior / Fondo Investigación Sanitaria / Apoyo financiero

*Palabras clave:* hepatocelular carcinoma (HCC); enfermedades metabólicas de origen hepático; hepatitis virales; cirrosis hepática

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Biotecnología relacionada con la Salud / Terapia génica

Ciencias Médicas y de la Salud / Ciencias de la Salud / Enfermedades Infecciosas / Hepatitis virales

Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Clínica / Gastroenterología y Hepatología / Prevención y tratamiento

de enfermedades

2004 - 2006

*Título:* Development of Endothelial-Specific Single Inducible Lentiviral Vectors for Genetic Engineering of Endothelial Progenitor Cells,

*Tipo de participación:* Integrante del Equipo, *Descripción:* Endothelial progenitor cells (EPC) are able to migrate to tumor vasculature.

These cells, if genetically modified, can be used as vehicles to deliver toxic material to, or express anticancer proteins in tumor. To test this hypothesis, we developed several single, endothelial-specific, and doxycycline-inducible self-inactivating (SIN) lentiviral vectors. Two distinct expression cassettes were inserted into a SIN-vector: one controlled by an endothelial lineage-specific, murine vascular endothelial cadherin (mVEcad) promoter for the expression of a transactivator, rTA2S-M2; and the other driven by an inducible promoter, TREalb, for a firefly luciferase reporter gene. We compared the expression levels of luciferase in different vector constructs, containing either the same or opposite orientation with respect to the vector sequence. The results showed that the vector with these two expression cassettes placed in opposite directions was optimal, characterized by a robust induction of the transgene expression (17.7- to 73-fold) in the presence of doxycycline in several endothelial cell lines, but without leakiness when uninduced. In conclusion, an endothelial lineage-specific single inducible SIN lentiviral vector has been developed. Such a lentiviral vector can be used to endow endothelial progenitor cells with anti-tumor properties. Publicado en SCIENTIFIC REPORTS, 2016.

*Tipo:* Desarrollo

*Alumnos:*

*Equipo:* Jesus Prieto(Integrante); Guanghua Yang(Integrante); M. Gabriela Kramer(Integrante); Chen Qian(Responsable); Verónica Fernández-Ruiz(Integrante); + colaboradores(Integrante); Milosz Kawa(Integrante)

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Biotecnología relacionada con la Salud

2004 - 2006

*Título:* Optimización de vectores y protocolos de producción de adenovirus gutless para uso pre-clínico y clínico, *Tipo de participación:*

Integrante del Equipo, *Descripción:* Gene therapy of liver diseases would benefit from systems allowing prolonged, regulable, and tissue-specific transgene expression. We attempted to produce a vector fulfilling these requirements. We generated gutless adenoviral vectors containing a mifepristone (RU486)-inducible system for controlled and liver-specific expression of human interleukin-12 (hIL-12) (GL-Ad/RUhlL-12) and mouse IL-12 (mIL-12) (GL-Ad/RUmIL-12). The properties of these vectors were tested both in vitro and in vivo.

Infection of cells with GL-Ad/RUhlL-12 resulted in high level of hIL-12 expression in the presence of RU486 only in hepatocytic cells. In animals injected with GL-Ad/RUhlL-12, the administration of RU486 induced a transient rise of serum hIL-12 that peaked at 10 hours and completely disappeared by 72 hours. The peak value of hIL-12 was dependent on the doses of the vector and the inducer. High and sustained serum levels of hIL-12 could be attained by continuing administration of RU486 every 12 or 24 hours. Repetitive induction of hIL-12 could be obtained over, at least, a period of 48 weeks after a single injection of GL-Ad/RUhlL-12. Although the vector was detected in many tissues after systemic injection, transcription of the transgene was only found in the liver. Treatment of liver metastases with 5 x 10<sup>8</sup> infectious units of GL-Ad/RUmIL-12 plus RU486 resulted in complete tumor regression in all animals. Gutless adenoviral vectors allow liver-specific and regulable transgene expression for prolonged periods of time. These vectors are promising tools for gene therapy of liver cancer and could also be useful for other forms of hepatic disease. Publicado en GASTROENTEROLOGY, 2004.

*Tipo:* Desarrollo

*Alumnos:* 2(Especialización), 2(Doctorado)

*Equipo:* Jesus Prieto(Responsable); Ruben Hernandez-Alcoceba(Integrante); Cristian Smerdou(Integrante); Min Guan(Integrante); Cheng Qian(Integrante); Lin Wang(Integrante); M. Gabriela Kramer(Integrante)

*Financiadores:* Institución del exterior / Fundación Ramón Areces / Apoyo financiero

*Palabras clave:* adenovirus gutless; Terapia génica

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Biotecnología relacionada con la Salud / Vectores para terapia génica de enfermedades hepáticas

2003 - 2006

*Título:* Utilización de células progenitoras endoteliales y células endoteliales derivadas de células progenitoras multipotentes adultas como vehículo de genes con función antitumoral, *Tipo de participación:* Integrante del Equipo, *Descripción:* The use of stem cells as a vehicle of therapeutic genes is an attractive approach for the development of new antitumoral strategies based on gene therapy. The aim of our study was to assess the potential of bone marrow-derived Multipotent Adult Progenitor Cells (rMAPCs) to differentiate in vitro and in vivo into endothelial cells and to be recruited to areas of tumor vasculogenesis. In vitro, rMAPCs obtained from Buffalo rats differentiated into cells expressing endothelial markers and demonstrated functional endothelial capacity. Intravenous injection of undifferentiated rMAPC transduced with a lentivirus expressing GFP in an orthotopic rat model of hepatocellular carcinoma, resulted in tumor recruitment of the injected cells and in vivo differentiation into endothelial cells in the tumor area with contribution to vasculogenesis. In summary, our results suggest that rMAPCs can be efficiently recruited by vascularized tumors and differentiate to endothelium and thus may represent a useful vehicle for delivery of therapeutic genes to sites of active tumor neovascularization. Publicado en BIOCHEM. BIOPHYS. RESEARCH COMMUN., 2007.

*Tipo:* Investigación

*Alumnos:* 1(Especialización), 2(Doctorado)

*Equipo:* Jesus Prieto(Integrante); Miguel Barajas(Integrante); Iñigo Narvaiza(Integrante); Felipe Prósper(Responsable); M. Gabriela Kramer(Integrante); + colaboradores(Integrante)

*Palabras clave:* células madre adultas; vectores lentivirales

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Biotecnología relacionada con la Salud / Terapia génica y celular del cáncer

2005 - 2007

*Título:* Aislamiento, diferenciación y transplante de células progenitoras adultas: Estudio experimental en ratas, *Tipo de participación:* Integrante del Equipo,

*Tipo:* Investigación

*Alumnos:* 2(Maestría/Magister), 2(Doctorado)

*Equipo:* M. Gabriela Kramer(Integrante); Marco Aurelio Krieger(Responsable); Bruno Dallagiovanna(Integrante); Patricia Shigunov(Integrante); Alejandro Correa(Integrante); Samuel Goldenberg(Integrante); Paulo R.S Brofman(Integrante); Carmen Lúcia Kuniyoshi-Rebelatto (Integrante); Alexandra Cristina Senegaglia (Integrante)

*Financiadores:* Institución del exterior / Consejo Nacional de Desarrollo Científico y Tecnológico / Apoyo financiero

Institución del exterior / Ministerio de Salud Pública / Apoyo financiero

*Palabras clave:* células progenitoras; vectores lentivirales; isquemia cardíaca; angiogénesis

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Patología / Modelos animales de insuficiencia cardíaca

Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Virología / Vectores lentivirales

2005 - 2007

*Título:* Terapia génica del cáncer: Evaluación del efecto sobre la expresión de genes endógenos de trans-activadores quiméricos empleados para inducir la expresión de genes terapéuticos en el hígado, *Tipo de participación:* Coordinador o Responsable, *Descripción:* La terapia con dosis controladas de interleuquina 12 (IL-12) administrada como producto génico en el hígado consigue la remisión total de tumores en modelos animales de cáncer hepático sin toxicidad aparente. Esto es posible gracias a que el gen de la IL-12 está incluido en un sistema que permite controlar su expresión en el tiempo y en la cantidad adecuada. Los sistemas de regulación génica dependen de un trans-activador quimérico que en presencia de un fármaco, inducen la transcripción del gen de interés, mientras que la retirada del fármaco inhibe el proceso. Los sistemas con mayores ventajas para aplicar en humanos son los inducidos con tetraciclinas o con antiprogéstágenos, que incluyen los trans-activadores rTA2S-M2 y GLp65, respectivamente. Sin embargo, su síntesis constitutiva podría alterar la expresión de genes endógenos u otras funciones celulares. Por ello, el principal objetivo de este trabajo es el estudio de la expresión diferencial de genes en hepatocitos que expresen rTA2S-M2 o GLp65. Las células del hígado se transfectarán in vivo mediante inyección hidrodinámica del plásmido con la secuencia de cada trans-activador y su nivel de expresión se correlacionará con el número de copias del vector por célula y con el efecto que pueda observarse en ratones a medio y largo plazo. Se analizarán muestras histológicas y serológicas para identificar parámetros de toxicidad hepática. Además se realizará un estudio para predecir posibles interacciones de los trans-activadores con secuencias del genoma y/o proteínas celulares y se verificará con técnicas de co-inmunoprecipitación. Los resultados que se deriven de este trabajo permitirán evaluar la conveniencia de uno u otro sistema de regulación en el desarrollo de protocolos clínicos de terapia génica con vectores de larga expresión y/o indicarán los elementos que necesiten ser modificados para adecuar mejor el sistema a pacientes.

*Tipo:* Investigación

*Alumnos:* 1(Especialización), 1(Doctorado)

*Equipo:* Maider Zabala(Integrante); Mercedes Reboledo(Integrante); Javier De Las Rivas(Integrante); Maite Alfaro(Integrante); M. Gabriela Kramer(Responsable); Crisrian Smerdou(Integrante)

*Financiadores:* Institución del exterior / Fondo Investigación Sanitaria / Apoyo financiero

*Palabras clave:* genómica; trans-activadores; sistemas inducibles

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Métodos de Investigación en Bioquímica / Genómica

2006 - 2008

*Título:* Tratamiento combinado de terapia génica con interleuquina 12 e inhibidores de deacetilasas de histonas en un modelo murino de carcinoma hepatocelular espontáneo, *Tipo de participación:* Coordinador o Responsable, *Descripción:* La terapia génica del cáncer basada en la transferencia de interleuquina 12 (IL-12) al tejido tumoral ha demostrado ser 50% eficaz en modelos animales de carcinoma hepatocelular (HCC) basados en la implantación de células tumorales en el hígado. Sin embargo, en modelos de HCC inducidos con carcinógenos químicos o desarrollados de forma lenta y progresiva en ratones transgénicos que sobre-expresan el oncogen c-myc, la eficacia curativa del tratamiento con IL-12 se vio reducida notablemente pese a los altos valores de IL-12 obtenidos en aplicaciones repetidas durante varios meses. Estos datos indican que la limitación de la terapia génica con IL-12 no estaría únicamente vinculada a la dosis o tiempo de tratamiento con IL-12. Por ello, la utilización de agentes citotóxicos adecuados podría complementar el tratamiento curativo del HCC. Los inhibidores de deacetilasas de histonas (HDACIs) representan una nueva clase de drogas antitumorales que están siendo ensayados con bastante éxito en pacientes con tumores sólidos y hematológicos. Su capacidad para inhibir el crecimiento celular e inducir apoptosis en células tumorales resistentes a las quimioterapias convencionales sin afectar a células normales, además de inhibir la angiogénesis tumoral y activar la diferenciación de células malignas sin serios efectos adversos para el organismo, los convierten en muy buenos candidatos para trabajar en conjunto con la IL-12 en el tratamiento del HCC. En este proyecto se plantea la evaluación de un tratamiento basado en la terapia génica con IL-12 y la administración de un HDACI derivado del butirato sódico, el HA-But. Se empleará un modelo murino de HCC que sobre-expresa en oncogen c-myc en el hígado y desarrolla tumores al cabo de 6-8 meses. Los tumores en estos ratones tienen características histo-patológicas y genómicas muy similares a los HCC de grado 1-2 en humanos, por lo que representan un excelente modelo animal de HCC. Se prevé que la estimulación del sistema inmune frente al tumor ejercida por la IL-12, junto a la acción citotóxica específica de células tumorales mediada por el HA-But conseguirá maximizar la capacidad terapéutica obtenida por cada compuesto por separado.

## Sistema Nacional de Investigadores

*Tipo:* Investigación

*Alumnos:* 1(Especialización), 1(Doctorado)

*Equipo:* Mainer Zabala(Integrante); Mercedes Reboredo(Integrante); Maite Alfaro(Integrante); M. Gabriela Kramer(Responsable)

*Financiadores:* Institución del exterior / Gobierno de Navarra / Apoyo financiero

*Palabras clave:* inhibidores de deacetilasas de histonas; interleuquina 12; ratón transgénico c-myc; Terapia génica

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Patología / Terapias experimentales para el tratamiento del carcinoma hepatocelular

2009 - 2010

*Título:* Uso de Salmonella atenuadas para inmunoterapias en cáncer, *Tipo de participación:* Integrante del Equipo,

*Tipo:* Investigación

*Alumnos:* 1(Especialización), 1(Doctorado)

*Equipo:* J. Alejandro Chabalgoity(Responsable); María Moreno(Integrante); Sofía Grillé(Integrante); M. Gabriela Kramer(Integrante); Daniela Lens(Integrante)

*Financiadores:* Institución del exterior / Emergent Biosolutions / Apoyo financiero

*Palabras clave:* Salmonella sp.; tratamiento del cáncer; respuesta inmune

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Biología Celular, Microbiología

Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Inmunología / terapias antitumorales

2010 - 2012

*Título:* Terapia génica del cáncer de mama: Evaluación de Salmonella Typhimurium como vector para dirigir la expresión de interleuquina12 en los tumores., *Tipo de participación:* Coordinador o Responsable, *Descripción:* El objetivo general de este proyecto consiste en evaluar la capacidad de una cepa atenuada de Salmonella enterica serovar Typhimurium para actuar como vector de transferencia de interleuquina-12 (IL-12) a células tumorales in vivo, y su aplicabilidad para el tratamiento del cáncer de mama. En el caso de obtener resultados de eficacia antitumoral alentadores, este estudio podría representar la base para el diseño de nuevos ensayos pre-clínicos con el fin de optimizar la terapia y dirigir esfuerzos hacia protocolos que puedan ser aplicados al tratamiento del cáncer de mama en pacientes. Este trabajo aportó a la formación de dos estudiantes: uno de grado y otro de posgrado en la UdelaR.

*Tipo:* Investigación

*Alumnos:* 2(Pregrado), 1(Maestría/Magister), 1(Doctorado)

*Equipo:* Eduardo Osinaga(Integrante); J. Alejandro Chabalgoity(Integrante); María Moreno(Integrante); M. Gabriela Kramer(Responsable); Martín Masner(Integrante); Rodrigo González(Integrante)

*Financiadores:* Otra institución nacional / Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer / Apoyo financiero

*Palabras clave:* plásmidos bacterianos; Salmonella Typhimurium; vectores bacterianos

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Biología Celular, Microbiología

Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Biotecnología relacionada con la Salud

2011 - 2013

*Título:* Terapia génica del cáncer de mama empleando un vector derivado de Semliki Forest Virus para expresar interleuquina-12 en los tumores., *Tipo de participación:* Coordinador o Responsable, *Descripción:* El cáncer de mama es una de las principales causas de muerte por cáncer en la población femenina mundial. Aunque se ha avanzado significativamente en su diagnóstico precoz y se dispone de numerosos tratamientos, la efectividad de éstos es limitada y algunos conllevan efectos secundarios que pueden agravar la situación de las pacientes. Con el fin de localizar la acción de proteínas terapéuticas en el tumor y disminuir la toxicidad sistémica del tratamiento, la terapia génica del cáncer aparece como una alternativa muy prometedora. Entre los vectores más eficientes para transferir genes terapéuticos a células tumorales se encuentran los derivados del Semliki Forest Virus (SFV). Se han empleado genes con actividad antitumoral muy diversa, destacándose los que codifican proteínas inmunoestimuladoras como la interleuquina-12 (IL-12). Esta citoquina administrada como producto génico en nódulos tumorales ha demostrado ser muy efectiva en promover respuestas citotóxicas y antiangiogénicas, inducir la estabilización o remisión de tumores y prevenir el desarrollo de metástasis. En este proyecto se planteó evaluar el efecto antitumoral de SFV-IL12 en un modelo de cáncer de mama inducido con un carcinógeno químico en ratas y en un modelo de cáncer metastásico generado en ratones inmunocompetentes. Los resultados obtenidos en este proyecto han servido de base para establecer nuevas colaboraciones de trabajo orientadas al tratamiento del cáncer de mama, así como han dado lugar a una publicación internacional y la formación de dos estudiantes de posgrado.

*Tipo:* Investigación

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

*Equipo:* Cristian Smerdou(Integrante); Eduardo Osinaga(Integrante); J. Alejandro Chabalgoity(Integrante); Maria Moreno(Integrante); M. Gabriela Kramer(Responsable); Teresa Freire(Integrante); Martin Masner(Integrante); Luis Ubillos(Integrante); Natalia Mazza(Integrante); Marcelo Fernandez(Integrante); Martin Breijo(Integrante); Patricia Berasain(Integrante); José Pedro Pacheco(Integrante)

*Financiadores:* Agencia Nacional de Investigación e Innovación / Apoyo financiero

*Palabras clave:* Terapia génica; vectores virales; citoquinas proinflamatorias; cáncer de mama

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Virología / Vectores virales

Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Biotecnología relacionada con la Salud

2013 - 2015

*Título:* Caracterización estructural de nuevos complejos de Cu en el desarrollo de fármacos bioinorgánicos., *Tipo de participación:* Integrante del Equipo, *Descripción:* Proyecto CAPES/ UDELAR 2013 - 1) Coordinador brasileño: Prof. Dr. Javier A. Ellena Equipo técnico brasileño: Dra. Christiane Oliveira, Msc. Cecilia Carolina Pinheiro da Silva, Msc. Paulo de Sousa Carvalho Junior, Ms. Juan Carlos TenorioClavijo Unidad Ejecutora brasileña: Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo(IFSC/USP) Colaborador brasileño: Prof. Dr. A.A. Batista Unidad co-ejecutora brasileña: Departamento de Química, Universidad Federal de São Carlos (DQ/UFSCar) 2) Coordinador uruguayo: Dra. María H. Torre. Equipo técnico uruguayo: Dra. G. Facchin, Dra. G. Kramer, Lic. N. Alvarez, Adriana Napoleone, Bach. Lorena Aguilar Unidad Ejecutora Uruguayo: Universidad de la República, Facultad de Química, DEC (UdelaR) Este proyecto ha dado lugar a la formación de recursos humanos en el área de investigación de nuevos fármacos para el tratamiento del cáncer y los resultados han sido publicados en congresos y revistas arbitradas internacionales.

*Tipo:* Investigación

*Alumnos:* 1(Especialización), 3(Maestría/Magister prof.), 1(Doctorado)

*Equipo:* M. Gabriela Kramer(Integrante); Gianella Facchin(Integrante); Maria H. Torre(Responsable); Natalia Alvarez(Integrante)

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Inorgánica y Nuclear

Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Medicina Química

2013 - 2015

*Título:* Desarrollo de un modelo pre-clínico de enfermedad mínima residual de Linfomas no Hodgkin y optimización de inmunoterapias, *Tipo de participación:* Integrante del Equipo, *Descripción:* Los Linfomas no-Hodgkin (LNH) constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias linfoides. La supervivencia global a 5 años es aproximadamente 50%, por lo que es necesario encontrar tratamientos más efectivos. Uno de los problemas frecuentes de la investigación pre-clínica es que las inmunoterapias se aplican sobre animales con alta carga tumoral mientras que a nivel clínico las mayores chances de éxito de las inmunoterapias estarían en condiciones de baja carga tumoral. En el presente proyecto se planteó establecer un modelo experimental de enfermedad mínima residual y utilizarlo para evaluar inmunoterapias en un contexto más similar al que se encontraría a nivel clínico. Parte de los resultados de este trabajo fueron publicados en una revista internacional y dieron lugar a la formación de una estudiante de doctorado.

*Tipo:* Investigación

*Alumnos:* 1(Doctorado)

*Equipo:* Maria Moreno(Integrante); Sofía Grillé(Integrante); M. Gabriela Kramer(Integrante); Alejandro Chabalgoity(Responsable); Thais Bascuas(Integrante); Henry Engler(Integrante); M. José de Sierra(Integrante); Patricia Oliver(Integrante)

*Financiadores:* Agencia Nacional de Investigación e Innovación / Apoyo financiero

2013 - 2015

*Título:* Terapia génica aplicada al trauma cerebral: estudios preclínicos comparativos utilizando vectores modulares recombinantes y vectores lentivirales, *Tipo de participación:* Coordinador o Responsable, *Descripción:* En este proyecto se optimizó la producción de vectores lentivirales y se evaluó el tratamiento de lesiones secundarias asociadas a la lesión traumática cerebral basado en la sobre-expresión del receptor CD300f. Además aportó a la creación de un laboratorio de producción de vectores virales en el Departamento de Desarrollo Biotecnológico para trabajar en aplicaciones experimentales de terapia génica. Por otro lado, el proyecto dio lugar a la formación de dos estudiantes de grado y posgrado, respectivamente.

*Tipo:* Investigación

*Alumnos:* 1(Pregrado), 1(Maestría/Magister prof.), 1(Doctorado)

*Equipo:* J. Alejandro Chabalgoity(Integrante); M. Gabriela Kramer(Responsable); Hugo Peluffo(Responsable); Luciana Negro(Integrante); Agustina Fontes(Integrante); Daniela Blanco(Integrante)

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

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Biotecnología relacionada con la Salud

Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Neurociencias

## Producción científica/tecnológica

Las líneas de investigación y docencia a las que me dedico desde hace más de 20 años incluyen la Biología Molecular, Biotecnología y Biomedicina. Me gradué en la Universidad Complutense de Madrid en 1993, obtuve el Doctorado en Bioquímica y Biología Molecular trabajando en el Centro de Investigaciones Biológicas (Consejo Superior de Investigaciones Científicas, España) y en 1997 realicé un Postdoctorado en el Departamento de Microbiología y Genética Molecular de la Universidad de Pittsburgh, USA, especializándome en los mecanismos de replicación de plásmidos bacterianos, tecnologías del ADN recombinante, regulación de la expresión génica y caracterización de factores genéticos y enzimáticos determinantes del rango de huésped de plásmidos de bacterias Gram (+) (Kramer et al, EMBO J 1997; Kramer et al, PNAS 1999). La experiencia y conocimientos adquiridos en estas etapas formativas me permitieron posteriormente integrar equipos de investigación abocados al tratamiento de enfermedades humanas, primero en el Departamento de Medicina Interna de la Universidad de Navarra y luego en la Unidad de Hepatología y Terapia Génica del Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA, Pamplona, España). Allí permanecí siete años trabajando como Investigador responsable de proyectos dirigidos al desarrollo de vectores de terapia génica, sistemas para regular la expresión de genes terapéuticos en células hepáticas, evaluación de acción antitumoral de IL-12 en modelos animales de cáncer de hígado y expresión diferencial de genes endógenos en respuesta al tratamiento con vectores de terapia génica. Estos trabajos, realizados en colaboración con varios investigadores del CIMA, han aportado sustancial conocimiento en el área, contribuyendo a la formación de numerosos estudiantes y sirviendo de base para la puesta en marcha de proyectos orientados a ensayos clínicos (Zabala et al, 2004, 2007, 2009). En el año 2010 me incorporé al Departamento de Desarrollo Biotecnológico de la Facultad de Medicina (UdeLaR), concursando y obteniendo un cargo efectivo como Profesor Adjunto DT, donde pude crear un laboratorio para la producción de vectores virales e iniciar nuevos proyectos de terapia génica aplicada al tratamiento de enfermedades crónicas, así como formar recursos humanos. Recientemente, junto a otros investigadores, fundamos la Asociación de Terapia Génica y Celular del Uruguay con el fin de motivar la integración de investigadores locales interesados en estas áreas del conocimiento. Entre los aportes recientes, quisiera destacar la implementación de un modelo clínicamente relevante de cáncer de mama y la evaluación de nuevos tratamientos químicos y biológicos contra el cáncer (Kramer et al., BMC Cancer 2015, Facchin et al. J Inorg Biochem 2016). Complementariamente a la actividad investigadora, participo desde hace varios años en la coordinación y/o como docente invitada de distintos cursos de Grado de las carreras de Ciencias Biológicas y de Doctor en Medicina de la UdeLaR y de Postgrado PEDECIBA y ProInBio en Uruguay. Además he sido evaluadora regular de artículos de investigación en revistas internacionales, proyectos científicos y tesis de Postgrados; asimismo he sido designada para integrar Comités de evaluación de proyectos en la ANII en 2013 y 2016. Actualmente formo parte del Editorial Board de la revista científica *Frontiers in Molecular Biosciences*.

## Producción bibliográfica



## Artículos publicados

### Arbitrados

Completo

FACCHIN G; VEIGA N; KRAMER MG; BATISTA AA; VÁRNAGY K; FARKAS E; MORENO V; TORRE MH

Experimental and theoretical studies of copper complexes with isomeric dipeptides as novel candidates against breast cancer. *Journal of Inorganic Biochemistry*, v.: 162, p.: 52 - 61, 2016

*Palabras clave:* copper complexes; isomeric dipeptides; breast cancer

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Inorgánica y Nuclear

*Medio de divulgación:* Papel ; ISSN: 01620134 ; DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2016.06.005



SCOPUS



Completo

BASCUAS T; MORENO M; MÓNACO A; REYES L; PAOLINO A; OLIVER P; KRAMER MG; ENGLER H; PACHECO JP; GRILLÉ S; CHABALGOITY JA

A novel non-Hodgkin lymphoma murine model closer to the standard clinical scenario. *Journal of Translational Medicine*, v.: 14 323, p.: 1 - 13, 2016

*Palabras clave:* non-Hodgkin lymphoma; mouse model

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Inmunología

*Medio de divulgación:* Papel ; ISSN: 14795876 ; DOI: 10.1186/s12967-016-1073-8



SCOPUS



Completo

APPELET P; FAGUNDES F; FACCHIN G; KRAMER MG; BACK DF; CUNHA MA; SANDRINO B; WOHNATH K; DE ARAUJO MP

Ruthenium (II) complexes containing 2-mercaptothiazolinates as ligands and evaluation of their antimicrobial activity. *Inorganica Chimica Acta*, v.: 436, p.: 152 - 158, 2015

*Palabras clave:* compuestos químicos; actividad antibacteriana

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Inorgánica y Nuclear

Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Biología Celular, Microbiología

*Medio de divulgación:* Papel ; ISSN: 00201693



SCOPUS

Completo

KRAMER MG; MASNER M; CASALES E; MORENO M; SMERDOU C; CHABALGOITY JA

Neoadjuvant administration of Semliki Forest virus expressing interleukin-12 combined with attenuated *Salmonella* eradicates breast cancer metastasis and achieves long-term survival in immunocompetent mice. *BMC Cancer*, v.: 15 1, p.: 620 - 635, 2015

*Palabras clave:* vectores; cáncer de mama; Terapia génica

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Tecnologías que involucran la manipulación de células, tejidos, órganos o todo el org / Terapia genica

Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Biología Celular, Microbiología

ISSN: 14712407 ; DOI: 1807914662167151



SCOPUS



Completo

IGLESIAS S; ALVAREZ N; KRAMER MG; TORRE M; KREMER E; ELLENA J; COSTA-FILHO A; FACCHIN G

Structural Characterization and Cytotoxic Activity of Heteroleptic Copper (II) Complexes with L-Dipeptides and 5-NO<sub>2</sub>-Phenanthroline. Crystal Structure of [Cu(Phe-Ala)(5-NO<sub>2</sub>-Phen)]<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O. *Structural Chemistry and Crystallography Communication*, v.: 1, p.: 1 - 7, 2015

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Inorgánica y Nuclear

Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Medicina Química

*Medio de divulgación:* Internet ; ISSN: 24709905

<http://www.imedpub.com/>

Completo

YANG G; KRAMER MG; FERNÁNDEZ-RUIZ V; KAWA MP; HUANG X; LIU Z; PRIETO J; QIAN CH

Development of Endothelial-Specific Single Inducible Lentiviral Vectors for Genetic Engineering of Endothelial Progenitor Cells.. Scientific Reports, v.: 5 17166, p.: 1 - 14, 2015

*Palabras clave:* inducible gene expression; lentiviral vectors; endothelial promoters

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Biotecnología relacionada con la Salud / Vectores virales

*Medio de divulgación:* Papel ; ISSN: 20452322 ; DOI: 10.1038/srep17166



SCOPUS



Completo

RODRIGUEZ-MADOZ JR; ZABALA M; ALFARO M; PRIETO J; KRAMER MG; SMERDOU C

Short-Term Intratumoral Interleukin-12 Expressed from an Alphaviral Vector Is Sufficient to Induce an Efficient Antitumoral Response Against Spontaneous Hepatocellular Carcinomas. Human Gene Therapy, v.: 25 2, p.: 132 - 143, 2014

*Palabras clave:* interleuquina 12; Carcinoma Hepatocelular; Terapia génica

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Inmunología

Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Biotecnología relacionada con la Salud

*Medio de divulgación:* Papel ; ISSN: 10430342 ; DOI: 10.1089/hum.2013.080



SCOPUS



Completo

IGLESIAS S; ALVAREZ N; TORRE MH; KREMER E; ELLENA J; RIBEIRO RR; BARROSO RP; COSTA-FILHO AJ; KRAMER MG; FACCHIN G

Synthesis, structural characterization and cytotoxic activity of ternary copper(II)-dipeptide-phenanthroline complexes. A step towards the development of new copper compounds for the treatment of cancer. Journal of Inorganic Biochemistry, v.: 139, p.: 117 - 123, 2014

*Palabras clave:* Compuestos quimioterapéuticos; actividad antitumoral

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Medicina Química

Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Inorgánica y Nuclear

*Medio de divulgación:* Papel ; ISSN: 01620134 ; DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2014.06.007



SCOPUS



Completo

MORENO M; KRAMER MG; YIM L; CHABALGOITY JA

Salmonella as Live Trojan Horse for Vaccine Development and Cancer Gene Therapy. Current gene therapy, 2010

*Palabras clave:* Salmonella; cáncer; vector; gene therapy; vaccine design

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Biotecnología relacionada con la Salud / Desarrollo de vectores para vacunas y terapia génica

*Medio de divulgación:* Internet ; ISSN: 15665232



SCOPUS

Completo

ZABALA M; ALZUGUREN P; BENAVIDEZ C; CRETТАZ J; GONZALEZ-ASEGUINOLAZA G; ORTIZ DE SOLORZANO C; GONZALEZ-APARICIO M; KRAMER MG; PRIETO J; HERNANDEZ-ALCOCEBA R

Evaluation of bioluminescent imaging for noninvasive monitoring of colorectal cancer progression in the liver and its response to immunogene therapy. Molecular Cancer, v.: 8 2, 2009

*Palabras clave:* bioluminescent imaging; luciferase; colorectal cancer; murine model

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Tecnologías que involucran la manipulación de células, tejidos, órganos o todo el org / Modelos murinos de cáncer hepático

*Medio de divulgación:* Internet ; ISSN: 14764598 ; DOI: 10.1186/1476-4598-8-2



SCOPUS



Completo

REBOREDO M; KRAMER MG; ZABALA M; SMERDOU C; PRIETO J; DE LAS RIVAS J

Transcriptomic effects of Tet-On and Mifepristone-inducible systems in mouse liver. *Human Gene Therapy*, v.: 19 11, p.: 1233 - 1248, 2008

*Palabras clave:* inducible systems; trans-activator; transcriptome profile; liver

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Bioquímica y Biología Molecular / Genómica

ISSN: 10430342 ; DOI: 10.1089/hum.2008.057



SCOPUS



Completo

REBOREDO M; ZABALA M; MAULEON I; DE LAS RIVAS J; KREPEL F; KOCHANNEK S; PRIETO J; HERNANDEZ-ALCOCEBA R; KRAMER MG

Interleukin-12 inhibits liver-specific drug-inducible systems in vivo. *Gene Therapy*, v.: 15 4, p.: 277 - 278, 2008

*Palabras clave:* interleukin-12 ; drug-inducible systems; liver-specific promoters

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Bioquímica y Biología Molecular / Genómica

Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Biotecnología relacionada con la Salud / Terapia génica del cáncer

ISSN: 09697128 ; DOI: 10.1038/sj.gt.3303073



SCOPUS Sistema Nacional de Investigadores



Completo

ZABALA M; LASARTE JJ; PERRET C; SOLA J; BERRAONDO P; ALFARO M; LARREA E; KRAMER MG

Induction of immunosuppressive molecules and regulatory T cells counteracts the antitumor effect of interleukin-12-based gene therapy in a transgenic mouse model of liver cancer. *Journal of Hepatology*, v.: 47 6, p.: 807 - 815, 2007

*Palabras clave:* gene therapy; interleukin-12 ; hepatocellular carcinoma (HCC)

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Inmunología / Terapia génica del cáncer

Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Tecnologías que involucran la manipulación de células, tejidos, órganos o todo el org / Modelo transgénico de carcinoma hepatocelular

ISSN: 01688278 ; DOI: 10.1016/j.jhep.2007.09.106



SCOPUS



Completo

BARAJAS M; FRANCHI F; CLAVEL C; ARANGUREN XL; KRAMER MG; ABIZANDA G; MERINO J; MORENO C; GÁRATE L; GUITART A; NARVAIZA I; GUTIÉRREZ-PÉREZ M; RIEZU-BOJ JI; BERASAIN C; PRIETO J; PRÓSPER F

Multipotent Adult Progenitor Cells (MAPC) contribute to hepatocarcinoma neovasculature. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, v.: 364 1, p.: 92 - 99, 2007

*Palabras clave:* progenitor cells; endothelia; lentiviral vectors; hepatocellular carcinoma (HCC)

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Fisiología / Células madre adultas

ISSN: 0006291X ; DOI: 10.1016/j.bbrc.2007.09.106



SCOPUS



Completo

GUAN M; RODRIGUEZ-MADOZ JR; ALZUGUREN P; GOMAR C; KRAMER MG; KOCHANNEK S; PRIETO J; SMERDOU C; QIAN C

Increased efficacy and safety in the treatment of experimental liver cancer with a novel adenovirus-alphavirus hybrid vector. *Cancer Research*, v.: 66 3, p.: 1620 - 1629, 2006

*Palabras clave:* gutless adenovirus; semliki forest virus; hepatocellular carcinoma (HCC)

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Inmunología / Terapia génica del cáncer

Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Tecnologías que involucran la manipulación de células, tejidos, órganos o todo el org

ISSN: 00085472



SCOPUS

Completo

BORTOLANZA S; QIAN C; KRAMER MG; GOMAR C; PRIETO J; FARINATI F; HERNANDEZ-ALCOCEBA R

An oncolytic adenovirus controlled by a modified telomerase promoter is attenuated in telomerase-negative cells, but shows reduced activity in cancer cells. *Journal of molecular medicine (Berlin, Germany)*, v.: 83 9, p.: 736 - 747, 2005

*Palabras clave:* oncolytic adenovirus; telomerase promoter; tumor-specific

*Areas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Biotecnología relacionada con la Salud / Desarrollo de vectores virales

Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Biotecnología relacionada con la Salud / Terapia

génica del cáncer

ISSN: 09462716 ; DOI: 10.1007/s00109-005-0681-1



SCOPUS



Completo

KRAMER MG; HERNANDEZ-ALCOCEBA R; QIAN C; PRIETO J

Evaluation of hepatocellular carcinoma models for preclinical studies. *Drug Discovery Today*, v.: 2 1, p.: 41 - 49, 2005

*Palabras clave:* animal models; transgenic mice; woodchuck hepatitis virus (WHV)

*Areas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Patología / Modelos de carcinoma hepatocelular

ISSN: 13596446



Sistema Nacional de Investigadores

SCOPUS

Completo

WADDINGTON SN; KRAMER MG; HERNANDEZ-ALCOCEBA R; BUCKLEY SMK; THEMIS M; COUTELLE C; PRIETO J

In utero gene therapy: current challenges and perspectives. *Molecular therapy (Print)*, v.: 11 5, p.: 661 - 676, 2005

*Palabras clave:* viral vectors; metabolic diseases; gene therapy

*Areas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Tecnologías que involucran la manipulación de células, tejidos, órganos o todo el org / Terapia génica prenatal

ISSN: 15250016 ; DOI: 10.1016/j.ymthe.2005.01.015



SCOPUS



Completo

ZABALA M; WANG L; HERNANDEZ-ALCOCEBA R; HILLEN W; QIAN C; PRIETO J; KRAMER MG

Optimization of the Tet-on system to regulate interleukin 12 expression in the liver for the treatment of hepatic tumors. *Cancer Research*, v.: 64 8, p.: 2799 - 2804, 2004

*Palabras clave:* inducible systems; doxycycline; colorectal adenocarcinoma; interleukin-12 ; hydrodynamics-based liver transfection

*Areas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Patología / Modelo de metástasis hepática de cáncer de colon

Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Biotecnología relacionada con la Salud / Terapia

génica del cáncer

ISSN: 00085472



Sistema Nacional de Investigadores

SCOPUS

Completo

PRIETO J; QIAN C; HERNANDEZ-ALCOCEBA R; GONZALEZ-ASEGUINOLAZA G; MAZZOLINI G; SANGRO B; KRAMER MG

Gene Therapy of Liver Diseases. *Expert Opinion on Biological Therapy*, v.: 4 7, p.: 1073 - 1091, 2004

*Palabras clave:* metabolic diseases; liver cancer; viral hepatitis; liver cirrhosis; gene therapy vectors

*Areas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Patología / Modelos de enfermedades hepáticas

Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Tecnologías que involucran la manipulación de células, tejidos, órganos o todo el org / Terapia genica

ISSN: 17447682 ; DOI: 10.1517/14712598.4.7.1073



Completo

RUZ N; ZABALA M; KRAMER MG; CAMPANERO MA; DIOS-VIÉITEZ MC; BLANCO-PRÍETO MJ

Rapid and simple determination of doxycycline in serum by high performance liquid chromatography: Application to nanoparticulate drug delivery systems. *Journal of Chromatography - A*, v.: 1031 1-2, p.: 295 - 301, 2004

*Palabras clave:* doxycycline; high performance liquid chromatography; in vivo kinetics

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Tecnologías que involucran la identificación de ADN, proteínas y enzimas / Cuantificación de drogas en suero sanguíneo

ISSN: 00219673



SCOPUS

Completo

WANG L; HERNANDEZ-ALCOCEBA R; SHANKAR V; ZABALA M; KOCHANNEK S; SANGRO B; KRAMER MG; PRIETO J; QIAN C

Prolonged and inducible transgene expression in the liver by a gutless adenovirus: a potential therapy for liver cancer. *Gastroenterology*, v.: 126 1, p.: 278 - 289, 2004

*Palabras clave:* interleukin-12 ; gutless adenovirus; inducible systems; mifepristone

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Biotecnología relacionada con la Salud / Terapia génica del cáncer

Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Inmunología / Citoquinas inmunoestimuladoras

ISSN: 00165085 ; DOI: 10.1053/j.gastro.2003.10.075



SCOPUS



Completo

KRAMER MG; BARAJAS M; RAZQUIN N; BERRAONDO P; RODRIGO M; WU C; QIAN C; FORTES P; PRIETO J

*In vitro and in vivo comparative study of chimeric liver-specific promoters. Molecular therapy (Print)*, v.: 7 3, p.: 375 - 385, 2003

*Palabras clave:* liver-specific promoters; transcriptional targeting; long-term expression; hydrodynamics-based transfection

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Biotecnología relacionada con la Salud / Desarrollo de herramientas para terapia génica de enfermedades hepáticas

ISSN: 15250016



SCOPUS

Completo

CHANG TL; NAQVI A; ANAND SP; KRAMER MG; MUNSHI R; KHAN SA

Biochemical characterization of the *Staphylococcus aureus* PcrA helicase and its role in plasmid rolling-circle replication. *Journal of Biological Chemistry*, v.: 277 48, p.: 45880 - 45886, 2002

*Palabras clave:* *Staphylococcus aureus*; PcrA helicase; plasmid pT181; DNA replication

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

ISSN: 00219258 ; DOI: 10.1074/jbc.M207383200



SCOPUS



Completo

CHANG TL; KRAMER MG; ANSARI RA; KHAN SA

Role of individual monomers of a dimeric initiator protein in the initiation and termination of plasmid rolling circle replication. *Journal of Biological Chemistry*, v.: 275 18, p.: 13529 - 13534, 2000

*Palabras clave:* plasmid pT181; rolling-circle replication; RepC initiator

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Biología Celular, Microbiología / *Staphylococcus aureus*

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

ISSN: 00219258 ; DOI: 10.1074/jbc.275.18.13529



SCOPUS



Completo

KRAMER MG; ESPINOSA M; MISRA TK; KHAN SA

Characterization of a single-strand origin, ssoU, required for broad host range replication of rolling-circle plasmids. *Molecular Microbiology*, v.: 33 3, p.: 466 - 475, 1999

*Palabras clave:* single-strand origin; lagging strand replication; host range; plasmid pMV158

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

ISSN: 0950382X ; DOI: 10.1046/j.1365-2958.1999.01471



SCOPUS



Completo

ACEBO P; HERNÁNDEZ-ARRIAGA AM; KRAMER MG; ESPINOSA M; DEL SOLAR G

Identification of a new gene in the streptococcal plasmid pLS1: the rnaI gene. *Plasmid*, v.: 40 3, p.: 214 - 224, 1998

*Palabras clave:* Streptococcus pneumoniae; plasmid pLS1

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

ISSN: 0147619X ; DOI: 10.1006/plas.1998.1370



SCOPUS



Sistema Nacional de Investigadores

Completo

KRAMER MG; ESPINOSA M; MISRA TK; KHAN SA

Lagging-strand replication of rolling-circle plasmids: Specific recognition of the ssoA-type origins in different gram-positive bacteria. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v.: 95 18, p.: 10505 - 10510, 1998

*Palabras clave:* single strand origin; single-stranded DNA promoter; RNA polymerase; in vitro replication

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

ISSN: 00278424



SCOPUS

Completo

KRAMER MG; KHAN SA; ESPINOSA M

Lagging strand replication from the ssoA origin of plasmid pMV158 in Streptococcus pneumoniae: in vivo and in vitro influence of mutations in two conserved ssoA regions. *Journal of Bacteriology*, v.: 180 1, p.: 83 - 89, 1998

*Palabras clave:* single-stranded DNA; in vitro replication; recombination site B; conserved sequences

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

ISSN: 00219193



SCOPUS

Completo

KRAMER MG; KHAN SA; ESPINOSA M

Plasmid rolling circle replication: identification of the RNA polymerase-directed primer RNA and requirement of DNA polymerase I for lagging strand synthesis. *Embo Journal*, v.: 16 18, p.: 5784 - 5795, 1997

*Palabras clave:* RNA polymerase; in vitro replication; DNA polymerase I

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

ISSN: 02614189 ; DOI: 10.1093/emboj/16.18.5784



SCOPUS



Sistema Nacional de Investigadores



Completo

KRAMER MG; DEL SOLAR G; ESPINOSA M

Lagging-strand origins of the promiscuous plasmid pMV158: physical and functional characterization. *Microbiology*, v.: 141 3, p.: 655 - 662, 1995

*Palabras clave:* Streptococcus pneumoniae; rolling circle replication; mutational and deletion analyses

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

ISSN: 00262617 ; DOI: 10.1099/13500872-141-3-655



Completo

DEL SOLAR G; KRAMER MG; BALLESTER S; ESPINOSA M

Replication of the promiscuous plasmid pLS1: a region encompassing the minus origin of replication is associated with stable plasmid inheritance. *Molecular and General Genetics*, v.: 241 1-2, p.: 97 - 105, 1993

*Palabras clave:* lagging strand; plasmid stability; single-stranded origin

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

ISSN: 00268925



Sistema Nacional de Investigadores

## Artículos aceptados

### Libros

Libro publicado , Compilación

KRAMER MG

Orígenes de replicación de la cadena retrasada del plásmido pMV158. 2004.

*Editorial:* Servicio de Publicaciones de la Universidad Complutense de Madrid , Madrid

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

*Medio de divulgación:* CD-Rom; ISSN/ISBN: 846691529X;

*Financiación/Cooperación:* Institución del exterior / Universidad Complutense de Madrid / Otra

### Capitulos de Libro

Capítulo de libro publicado

KRAMER MG

Determination of Plasmid Segregational Stability in a Growing Bacterial Population , 2016

*Libro:* Bacterial Therapy of Cancer: Methods and Protocols. v.: 11, p.: 125 - 133,

*Organizadores:* Robert M. Hoffman

*Editorial:* Humana Press

*Areas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Biología Celular, Microbiología

Sistema Nacional de Investigadores  
Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular

*Medio de divulgación:* Papel;

Capítulo de libro publicado

KRAMER MG; SMERDOU C

Terapia génica de enfermedades crónicas , 2016

*Libro:* Temas de Patología Médica: Mecanismos de los procesos patológicos y bases para su diagnóstico y tratamiento. . v.: 7, p.: 1 - 15,

*Editorial:* Universidad de la República

*Areas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Biotecnología relacionada con la Salud / Terapia génica

Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Tecnologías que involucran la manipulación de células, tejidos, órganos o todo el org / Terapia genica

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



Capítulo de libro publicado

PRIETO J; QIAN C; HERRAIZ M; HERNANDEZ-ALCOCEBA R; KRAMER MG; SMERDOU C; MAZZOLINI G; MELERO I; SANGRO B

Gene therapy of liver cancer: the present and the future , 2004

*Libro:* State of the art in Hepatology: Molecular and Cell Biology (Falk Symposium 138). p.: 148 - 170,

*Editorial:* Kluwer Academic Publishers BV , Holanda

*Palabras clave:* hígado; genes terapeuticos; vectores virales

*Areas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Biotecnología relacionada con la Salud / Terapia génica

*Medio de divulgación:* Papel; ISSN/ISBN: 0792387953;

## Trabajos en eventos

Resumen

KRAMER MG; RODRIGUEZ-MADOZ JR; MASNER M; SMERDOU C

Vectores derivados del Semliki Forest virus para la terapia génica del cáncer , 2016

*Evento:* Internacional , Simposio Internacional Programa RAICES. , Buenos Aires, Argentina , 2016

*Anales/Proceedings:* Arbitrado: SI

*Areas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Biotecnología relacionada con la Salud

*Medio de divulgación:* Internet;

<http://unc2.unc.edu.ar/investigacion/2016/simposio-internacional-programa-raices-2016ganando-la-guerra-contra-el-cancer2016>

Resumen

MASNER M; GONZALEZ R; CHABALGOITY JA; KRAMER MG

Infection dynamics and plasmid segregational stability evaluated in transformed attenuated Salmonella strains employed for experimental cancer therapies , 2016

*Evento:* Internacional , PLASMID BIOLOGY 2016 , Cambridge, UK

*Anales/Proceedings:* Arbitrado: SI

*Areas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Biología Celular, Microbiología

*Medio de divulgación:* Papel;

Resumen

TORRE MH; AGUILAR L; ALVAREZ N; FACCHIN G; KRAMER MG

Copper complexes with oligopeptides as novel candidates against breast cancer: biochemical vs biological assays , 2016

*Evento:* Internacional , Thirteen International Symposium on Recent Advances in Environmental Health Research , Jackson, MS, USA

*Areas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Inorgánica y Nuclear

Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Medicina Química

*Medio de divulgación:* Papel;

Resumen

KRAMER MG; RODRIGUEZ-MADOZ JR; CASALES E; CHABALGOITY JA; SMERDOU C

Vectores derivados del Semliki Forest virus para la terapia génica del cáncer , 2015

*Evento:* Internacional , 3º Reunión Conjunta de Sociedades de Biología de la República Argentina , San Miguel de Tucumán , 2015

*Anales/Proceedings:* Arbitrado: SI

*Areas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Biotecnología relacionada con la Salud

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

*Medio de divulgación:* Papel; ISSN/ISBN: 978-950-554-95;

Seleccionada como conferencista de la Sociedad Uruguaya de Biociencias (SUB).

Resumen

ODDONE N; LECOT N; FERNANDEZ M; KRAMER MG; CERECETTO H; CABRAL P; BENECH J

Estudio de dendrímeros PAMAM G4.5-piperacilin-FITC como potencial agente de imagen tumoral. , 2014

*Evento:* Internacional , IV JORNADAS DE LA ESCUELA DE NANOMEDICINAS , Buenos Aires, Argentina

*Areas del conocimiento:* Ingeniería y Tecnología / Nanotecnología / Nano-materiales

Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Biotecnología relacionada con la Salud

<http://www.nanomed-ar.org/eventos.php>

Resumen

RODRIGUEZ-MADOZ JR; ZABALA M; ALFARO M; PRIETO J; KRAMER MG; SMERDOU C

Terapia génica del cáncer empleando vectores que expresan interleuquina-12 , 2014

*Evento:* Nacional , XV JORNADAS DE LA SOCIEDAD URUGUAYA DE BIOCIENCIAS , Piriápolis, Uruguay

*Anales/Proceedings:* Arbitrado: SI

*Areas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Biotecnología relacionada con la Salud

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

ISSN/ISBN: 1688-9819;

Resumen

## Sistema Nacional de Investigadores

FONTES A; NEGRO L; SAYÓS J; PELUFFO H; KRAMER MG

Estudio de la actividad y especificidad del promotor CD11b humano en líneas celulares de origen mieloide , 2014

*Evento:* Nacional , XV JORNADAS DE LA SOCIEDAD URUGUAYA DE BIOCIENCIAS

*Anales/Proceedings:* Arbitrado: SI

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

Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Biología Celular, Microbiología

ISSN/ISBN: 1688-9819;

Resumen

ALVAREZ N; AGUILAR L; KRAMER MG; FACCHIN G; TORRE MH

Sistemas bioinorgánicos y sus aportes a la química inorgánica medicinal , 2014

*Evento:* Nacional , XV JORNADAS DE LA SOCIEDAD URUGUAYA DE BIOCIENCIAS , Piriápolis, Uruguay

*Anales/Proceedings:* Arbitrado: SI

*Areas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Medicina Química

Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Inorgánica y Nuclear

ISSN/ISBN: 1688-9819;

Resumen

APPELET P; FRANCINI YK; KRAMER MG; FACCHIN G; ALVES DA CUNHA A; DE ARAUJO MP

Estudios preliminares de citotoxicidade e atividades antibacteriana e antioxidante do complexo (RuCl(CO)(mctz)(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) , 2014

*Evento:* Nacional , XV JORNADAS DE LA SOCIEDAD URUGUAYA DE BIOCIENCIAS , Piriápolis, Uruguay

*Anales/Proceedings:* Arbitrado: SI

*Areas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Inorgánica y Nuclear

Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Medicina Química

ISSN/ISBN: 1688-9819;

Resumen

ALVAREZ N; NOBLE C; APPELET P; KRAMER MG; TORRE MH; KREMER E; ELLENA J; DE ARAUJO MP; FACCHIN G  
Síntesis, caracterización estructural y actividad antitumoral in vitro de compuestos de coordinación heterolépticos de Cu (I) , 2014

*Evento:* Nacional , XV JORNADAS DE LA SOCIEDAD URUGUAYA DE BIOCIENCIAS , Piriápolis, Uruguay

*Anales/Proceedings:* Arbitrado: SI

*Areas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Medicina Química

Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Inorgánica y Nuclear

*ISSN/ISBN:* 1688-9819;

Resumen

IGLESIAS S; ALVAREZ N; TORRE MH; KREMER E; JAVIER E; RIBEIRO RR; BARROSO RP; COSTA-FILHO AJ; KRAMER MG; FACCHIN G

New ternary Copper(II)-dipeptide-phenanthroline complexes with cytotoxic activity , 2014

*Evento:* Internacional , 41ST INTERNATIONAL CONFERENCE ON COORDINATION CHEMISTRY , Singapur

*Anales/Proceedings:* Arbitrado: SI

*Areas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Medicina Química

Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Inorgánica y Nuclear

<http://www.iccc41.org>

## Sistema Nacional de Investigadores

Completo

IGLESIAS S; NOBLE C; KRAMER MG; GONZALEZ R; TORRE MH; KREMER E; FACCHIN G

Towards the development of new copper compounds for the treatment of cancer: Study of the cytotoxic activity of [Cu(L-dipeptide)(1, 10-o-phenanthroline)] complexes , 2013

*Evento:* Internacional , 12TH INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON METAL IONS IN BIOLOGY AND MEDICINE , Punta del Este , 2013

*Anales/Proceedings:* PROCEEDINGS OF THE 12TH INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON METAL IONS IN BIOLOGY AND MEDICINE Arbitrado: SI

*Areas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Inorgánica y Nuclear

Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Medicina Química

*ISSN/ISBN:* 978-9974-0-091;

Resumen

VOLA M; MÓNACO A; YIM L; KRAMER MG; GONZALEZ R; AGORIO C; CHABALGOITY JA; MORENO M

Terapia génica del melanoma: Una vacuna a Salmonella atenuada portando un gen codificante para IL18. Resultados preliminares , 2013

*Evento:* Nacional , XXXI REUNIÓN ANUAL DE DERMATÓLOGOS LATINOAMERICANOS , Punta del Este

*Areas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Biotecnología relacionada con la Salud

Resumen

MÓNACO A; VOLA M; KRAMER MG; YIM L; CHABALGOITY JA; MORENO M

Towards novel immunotherapies against melanoma: assessment of the antitumoral activity of life attenuated Salmonella carrying plasmids encoding for IL-18 , 2013

*Evento:* Internacional , FIRST ARGENTINEAN SPRING COURSE IN ADVANCED IMMUNOLOGY , Los Cocos, Córdoba, Argentina.

*Areas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Biología Celular, Microbiología

Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Inmunología

Evento organizado por la Universidad Nacional de Córdoba y el Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Tecnológicas, Argentina.

Resumen

MAZZA N; BERASAIN P; PACHECO JP; FERNANDEZ M; BREIJO M; FREIRE T; KRAMER MG

Estudio del modelo de carcinogénesis mamaria inducido con N-nitrosometilurea en ratas y descripción anatómo-patológica de los tumores generados. , 2013

*Evento:* Internacional , 1er CONGRESO INTERNACIONAL DE VETRINARIA , LATU - Montevideo, Uruguay

*Anales/Proceedings:* Arbitrado: SI

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

Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Anatomía y Morfología

Resumen

MAZZA N; FREIRE T; PACHECO JP; FERNANDEZ M; BREIJO M; BERASAIN P; KRAMER MG

Caracterización anatómico-patológica de tumores mamarios inducidos con N-nitrosometilurea en ratas , 2013

*Evento:* Nacional , 8vas JORNADAS DE LA SOCIEDAD DE BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR , Montevideo, Uruguay

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Patología

Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Anatomía y Morfología

Resumen expandido

APPELET P; BORGES SMR; BACK DF; KRAMER MG; DE ARAUJO MP

Síntese, caracterização e atividade antitumoral de Complexos de Rutênio (II) com ligantes heterocíclicos N-S doadores , 2013

*Evento:* Internacional , 36a REUNIAO ANUAL SOCIEDADE BRASILEIRA DE QUIMICA

*Anales/Proceedings:* Arbitrado: SI

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Inorgánica y Nuclear

<http://www.s bq.org.br/36ra/>

Resumen

ODDONE N; TASSANO M; FERNANDEZ M; KRAMER MG; CABRAL P; BENECH J

Development of a dendrimer-based nano-carrier for the delivery of Docetaxel in breast cancer therapy , 2012

*Evento:* Internacional , Nanotechnology and Nanomaterials Applied to Biotechnology and Agriculture , Florianópolis, Brasil

*Anales/Proceedings:* Arbitrado: SI

*Áreas del conocimiento:* Ingeniería y Tecnología / Nanotecnología / Nano-materiales

Resumen

MAZZA N; FREIRE T; FERNANDEZ M; BEZUNARTEA J; SMERDOU C; BREIJO M; BERASAIN P; KRAMER MG

Caracterización anatómica de tumores mamarios inducidos con N-nitrosometilurea en ratas y tratamiento con IL-12 , 2012

*Evento:* Nacional , XIV JORNADAS DE LA SOCIEDAD URUGUAYA DE BIOCENCIAS , Piriápolis, Uruguay

*Anales/Proceedings:* Arbitrado: SI

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Patología

Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Inmunología

*ISSN/ISBN:* 1688-9819;

Resumen

ODDONE N; TASSANO M; FERNANDEZ M; KRAMER MG; ZAMBRANA A.I; CHABALGOITY JA; CABRAL P; BENECH JC

In vivo studies of Polyamidoamine (PAMAM) 99mTc(CO)<sub>3</sub>-dendrimer-FITC in murine breast tumor model as a nano-carrier of anti-tumor drugs , 2011

*Evento:* Internacional , I-LUSO BRASILIAN CONGRESS OF THE EXPERIMENTAL PATHOLOGY (XI International Symposium on Experimental Techniques) , Recife, Brasil

*Anales/Proceedings:* Arbitrado: SI

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Biotecnología relacionada con la Salud

[http://www.patolex.org/revista/Experimental\\_Pathology/201102.html](http://www.patolex.org/revista/Experimental_Pathology/201102.html)

Resumen

MASNER M; GONZALEZ R; MAZZA N; MORENO M; BERASAIN P; CHABALGOITY JA; KRAMER MG

Caracterización de la capacidad invasiva y replicativa de cepas atenuadas de Salmonella Typhimurium en un modelo de cáncer de mama , 2011

*Evento:* Nacional , 7as JORNADAS DE LA SOCIEDAD DE BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR , Montevideo, Uruguay

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Biología Celular, Microbiología

Resumen

KRAMER MG; MORENO M; HERNANDEZ-ALCOCEBA R; SMERDOU C; PRIETO J; AGORIO C; CHABALGOITY JA

Terapia génica del cáncer empleando vectores plasmídicos y bacterianos , 2010

*Evento:* Nacional , XIII JORNADAS DE LA SOCIEDAD URUGUAYA DE BIOCIENCIAS , Piriápolis

*Anales/Proceedings:* Arbitrado: SI

*Areas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Biotecnología relacionada con la Salud

*Financiación/Cooperación:* Programa de Desarrollo de las Ciencias Básicas / Apoyo financiero

<http://www.pasteur.edu.uy/sub/>

Resumen

ZABALA M; LASARTE JJ; PEÑUELAS I; PERRET C; PRIETO J; KRAMER MG

Ratones transgénicos L-PK/c-myc como modelo de cáncer para evaluar nuevos tratamientos y optimizar el diagnóstico de tumores con PET , 2010

*Evento:* Nacional , XIII JORNADAS DE LA SOCIEDAD URUGUAYA DE BIOCIENCIAS , Piriápolis

*Anales/Proceedings:* Arbitrado: SI

*Palabras clave:* oncogen c-myc; hígado; radiotrazadores; Terapia génica

*Areas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Tecnologías que involucran la manipulación de células, tejidos, órganos o todo el org

*Financiación/Cooperación:* Programa de Desarrollo de las Ciencias Básicas / Apoyo financiero

<http://www.pasteur.edu.uy/sub/>

Resumen

KRAMER MG; MORENO M; MASNER M; GONZALEZ R; HERNANDEZ-ALCOCEBA R; PRIETO J; AGORIO C; CHABALGOITY JA

Development of plasmid- and bacterial-based vectors for the therapy of cancer. , 2010

*Evento:* Internacional , INTERNATIONAL PLASMID BIOLOGY CONFERENCE , Bariloche

*Anales/Proceedings:* Arbitrado: SI

*Areas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Biotecnología relacionada con la Salud / modelos animales de cáncer y terapia génica

Resumen

ZABALA M; LASARTE JJ; PERRET C; PRIETO J; KRAMER MG

Gene therapy of liver cancer , 2008

*Evento:* Internacional , 20TH LORNE CANCER CONFERENCE. , Lorne, Australia

*Anales/Proceedings:* Arbitrado: SI

*Palabras clave:* vectores de terapia génica; modelos murinos de cáncer hepático; inmunoterapia del cáncer

*Areas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Patología / Terapia génica del cáncer

Resumen

ZABALA M; LASARTE JJ; PERRET C; SOLA J; LARREA E; PRIETO J; KRAMER MG

Evaluation of interleukin-12-based gene therapy in a transgenic mice model of hepatocellular carcinoma , 2007

*Evento:* Internacional , ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH , Los Angeles, CA

*Anales/Proceedings:* Proceedings of the American Association for Cancer ResearchArbitrado: SI

*Areas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Inmunología / Terapia génica del cáncer

*Medio de divulgación:* Papel; ISSN/ISBN: 0569-2261;

Resumen

SHIGUNOV P; SCHITTINI A; AGUIAR A; CORREA A; DALLAGIOVANNA B; KUNIYOSHI-REBELATTO CL; KRAMER MG; SENEGAGLIA AC; KULIGOVSKI C; GOLDENBERG S; BROFMAN PRS; KRIEGER MA

Transduction Efficiency of Human Mesenchymal Stem Cells From Different Sources: A Tool to Follow Up Differentiation. , 2007

*Evento:* Internacional , II INTERNATIONAL SIMPOSIA OF ADVANCED THERAPIES AND STEM CELLS. , Rio de Janeiro, Brasil

*Anales/Proceedings:* Arbitrado: SI

*Palabras clave:* células progenitoras; vectores lentivirales; terapia celular

*Areas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Tecnologías que involucran la manipulación de células, tejidos, órganos o todo el org / Transducción de células en cultivo

*Medio de divulgación:* Papel;

Resumen

RODRIGUEZ-MADOZ JR; ZABALA M; CASALES E; RUIZ-GUILLÉN M; ALFARO M; PRIETO J; KRAMER MG; SMERDOU C  
Antitumoral efficacy of Semliki Forest Virus Based Vectors Expressing IL-12 in Tumor Models Implanted in the Liver , 2007

*Evento:* Internacional , 42th ANNUAL MEETING OF EUROPEAN ASSOCIATION OF THE STUDY FOR THE LIVER (EASL) , Barcelona, España

*Anales/Proceedings:* Arbitrado: SI

*Areas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Biotecnología relacionada con la Salud

Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Virología

Resumen

MAULEON I; CRETТАZ J; GONZALEZ-ASEGUINOLAZA G; ZABALA M; KRAMER MG; KREPPPEL F; KOCHANЕК S; PRIETO J; HERNANDEZ-ALCOCEBA R

Sustained expression of interleukin-12 causes regression of liver metastases in a murine model , 2006

*Evento:* Internacional , 14th ANNUAL CONGRESS OF EUROPEAN SOCIETY OF GENE THERAPY , Atenas, Grecia

*Palabras clave:* adenovirus gutless; modelos murinos de cáncer hepático; inmunoterapia del cáncer

*Areas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Inmunología / Terapia génica del cáncer

*Medio de divulgación:* Papel;

Resumen

ZABALA M; PERRET C; LASARTE JJ; PRIETO J; KRAMER MG

Gene therapy of cancer using plasmid-based vectors. , 2006

*Evento:* Internacional , INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON PLASMID BIOLOGY. , South Lake Tahoe, CA, USA.

*Anales/Proceedings:* Arbitrado: SI

*Palabras clave:* inyección hidrodinámica; plásmidos; DNA desnudo

*Areas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Biotecnología relacionada con la Salud / Desarrollo de vectores para la terapia génica del cáncer

*Medio de divulgación:* Papel;

Resumen

REBOREDO M; DE LAS RIVAS J; PRIETO J; KRAMER MG

Toxicogenomic study of the regulatory systems induced by doxycycline and mifepristone in mouse liver. , 2006

*Evento:* Internacional , 19th MEETING OF THE EUROPEAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH. , Budapest, Hungría

*Anales/Proceedings:* Arbitrado: SI

*Palabras clave:* genómica; sistemas inducibles; toxicidad hepática

*Areas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Biotecnología relacionada con la Salud / Expresión diferencial de genes

Resumen

ZABALA M; LASARTE JJ; PERRET C; PRIETO J; KRAMER MG

Evaluation of an interleukin-12 based gene therapy approach for the treatment of hepatocellular carcinoma , 2006

*Evento:* Internacional , 19th CONGRESS OF THE EUROPEAN ASSOCIATION OF CANCER RESEARCH

*Anales/Proceedings:* Arbitrado: SI

*Areas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Biotecnología relacionada con la Salud

Resumen

ZABALA M; PEÑUELAS I; ECAY M; PERRET C; PRIETO J; KRAMER MG

Gene therapy of hepatocellular carcinoma using a plasmid vector to control intrahepatic expression of interleukin-12 and diagnosis of liver tumors with microPET , 2005

*Evento:* Internacional , 56th ANNUAL MEETING AMERICAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LIVER DISEASES , San Francisco, CA

*Anales/Proceedings:* Arbitrado: SI

*Palabras clave:* Terapia génica; modelos murinos de cáncer hepático; interleuquina 12; imagenología molecular

*Areas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Biotecnología relacionada con la Salud / Diagnóstico y tratamiento del cáncer

#### Resumen

REBOREDO M; ZABALA M; MAULEON I; QIAN C; PRIETO J; HERNANDEZ-ALCOCEBA R; KRAMER MG

Kinetics of gene regulation in the liver using drug-inducible systems can be affected by cytokine transgene expression , 2005

*Evento:* Internacional , INTERNATIONAL SOCIETY FOR INTERFERON AND CYTOKINE RESEARCH ANNUAL MEETING , Shangai, China

*Anales/Proceedings:* Arbitrado: SI

*Palabras clave:* silenciamiento génico; sistemas inducibles; doxiciclina; mifepristona

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

*Financiación/Cooperación:* Institución del exterior / Intenational Society for Interferon and Cytokine Research / Beca

#### Resumen

ZABALA M; HERNANDEZ-ALCOCEBA R; ECAY M; MELERO I; PERRET C; PEÑUELAS I; PRIETO J; KRAMER MG

Antitumor effect of intrahepatic interleukin-12 expression in murine models of primary and metastatic liver cancer. , 2005

*Evento:* Internacional , INTERNATIONAL SOCIETY OF GASTROINTESTINAL ONCOLOGY ANNUAL MEETING. , Washington, DC, USA.

*Anales/Proceedings:* Arbitrado: SI

*Palabras clave:* modelos murinos de cáncer hepático; interleuquina 12

*Areas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Biotecnología relacionada con la Salud / Terapia génica del cáncer

*Financiación/Cooperación:* Institución del exterior / International Society of Gastrointestinal Oncology / Beca

#### Resumen

BORTOLANZA S; GOMAR C; KRAMER MG; QIAN CH; PRIETO J; FARINATI F; HERNANDEZ-ALCOCEBA R

An oncolytic adenovirus controlled by a modified telomerase promoter Is attenuated In telomerase-negative cells, but shows reduced activity In cancer cells , 2005

*Evento:* Internacional , III REUNIÓN DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE TERAPIA GÉNICA , Pamplona, España

*Anales/Proceedings:* Arbitrado: SI

*Areas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Biotecnología relacionada con la Salud

#### Resumen

GUAN M; SMERDOU C; RODRIGUEZ-MADOZ JR; KRAMER MG; KOCHANNEK S; PRIETO J; QIAN CH

Increased efficacy and safety in the treatment of liver cancer with a novel adenovirus-alphavirus hybrid vector , 2005

*Evento:* Internacional , III REUNIÓN DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE TERAPIA GÉNICA , Pamplona, España

*Anales/Proceedings:* Arbitrado: SI

*Areas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Biotecnología relacionada con la Salud

#### Resumen

ZABALA M; REBOREDO M; QIAN C; PRIETO J; KRAMER MG

Application of an improved doxycycline-dependent expression plasmid vector for specific gene regulation in the liver. , 2004

*Evento:* Internacional , PLASMID BIOLOGY , Corfu, Grecia

*Anales/Proceedings:* Plasmid Arbitrado: SI

*Palabras clave:* sistemas inducibles; doxiciclina; promotores específicos; plasmidos

*Areas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Biotecnología relacionada con la Salud / Desarrollo de vectores para la terapia génica del cáncer

#### Resumen

ZABALA M; WANG L; HERNANDEZ-ALCOCEBA R; QIAN CH; PRIETO J; KRAMER MG

Desarrollo de vectores no virales para la transferencia y regulación de interleuquina 12 en el hígado: aplicación al tratamiento de tumores hepáticos , 2004

*Evento:* Internacional , XXIX CONGRESO DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA PARA EL ESTUDIO DEL HÍGADO , Barcelona, España

*Anales/Proceedings:* Arbitrado: SI

*Areas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Biotecnología relacionada con la Salud

Premio mejor comunicación. Categoría Póster - Investigación Básica.



#### Resumen

HERNANDEZ-ALCOCEBA R; WANG L; SHANKAR V; KOCHANNEK S; ZABALA M; KRAMER MG; PRIETO J; QIAN C

The inducible expression of Interleukin-12 using a gutless adenoviral vector eradicates liver metastases in mice. , 2003

*Evento:* Internacional , 11th ANNUAL CONGRESS OF THE EUROPEAN SOCIETY OF GENE THERAPY. , Edimburgo, Escocia.

*Anales/Proceedings:* Arbitrado: SI

*Palabras clave:* vectores adenovirales; inmunoterapia del cáncer; modelos murinos de cáncer hepático

*Areas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Biotecnología relacionada con la Salud / Terapia génica del cáncer

Segundo Premio a la mejor comunicación tipo Póster.

#### Resumen

HOLDER MV; WADDINGTON SN; GREGORY LG; KRAMER MG; PRIETO J; MITROPHANOUS K; KINGSMAN S; COUTELLE C; THEMIS M; BIGGER BW

Hydrodynamic injection to compare gene expression from liver specific promoter/enhancer combinations in the context of a lentiviral backbone , 2003

*Evento:* Internacional , 11th ANNUAL CONGRESS OF THE EUROPEAN SOCIETY OF GENE THERAPY , Edimburgo, Escocia

*Anales/Proceedings:* Arbitrado: SI

*Palabras clave:* vectores lentivirales; promotores específicos; hígado

*Areas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Biotecnología relacionada con la Salud

## Sistema Nacional de Investigadores

#### Resumen

BORTOLANZA S; MARRADES P; VILLANUEVA H; SANGRO B; KRAMER MG; PRIETO J; HERNANDEZ-ALCOCEBA R; QIAN C  
Engineering tumor specific replicating adenoviruses as therapeutic agents for treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) , 2003

*Evento:* Internacional , 38th ANNUAL MEETING OF THE EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER , Ginebra, Suiza

*Anales/Proceedings:* Arbitrado: SI

*Palabras clave:* adenovirus oncolíticos; telomerasa; hipoxia

*Areas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Biotecnología relacionada con la Salud / Desarrollo de vectores para la terapia génica del cáncer

#### Resumen

RUZ N; ZABALA M; KRAMER MG; CAMPANERO MA; DIOS MC; BLANCO-PRIETO MJ

Rapid and Simple Determination of Doxycycline in Serum by High Performance Liquid Chromatography. Application to Nanoparticulate Drug Delivery Systems , 2003

*Evento:* Internacional , 27TH SYMPOSIUM ON HIGH PERFORMANCE LIQUID PHASE SEPARATIONS AND RELATED TECHNIQUES , Niza, Francia

*Anales/Proceedings:* Arbitrado: SI

*Areas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Analítica

#### Resumen

ZABALA M; WANG L; HERNANDEZ-ALCOCEBA R; QIAN CH; PRIETO J; KRAMER MG

Optimización de un Sistema para Regular la Expresión de Interleuquina 12 en el Hígado , 2003

*Evento:* Internacional , XXVIII CONGRESO DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA PARA EL ESTUDIO DEL HÍGADO , Barcelona, España

*Anales/Proceedings:* Arbitrado: SI

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

Premio mejor comunicación. Categoría Póster Investigación Básica.

#### Resumen

KRAMER MG; BARAJAS M; RAZQUIN N; BERRAONDO P; RODRIGO M; FORTES P; PRIETO J

Transcriptional targeting of heterologous genes to the liver using chimeric promoters: in vitro and in vivo comparative study , 2002

*Evento:* Internacional , 5TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN SOCIETY OF GENE THERAPY , Boston, MA, USA

*Anales/Proceedings:* Arbitrado: SI

*Palabras clave:* promotores específicos; inyección hidrodinámica; expresión génica a largo plazo

*Areas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Biotecnología relacionada con la Salud

## Resumen

KRAMER MG; BARAJAS MA; RAZQUIN N; BERRAONDO P; RODRIGO M; FORTES P; PRIETO J

Terapia génica de enfermedades hepáticas: Diseño de promotores específicos para dirigir la expresión de genes terapéuticos al hígado. , 2002

*Evento:* Internacional , 27 CONGRESO DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA PARA EL ESTUDIO DEL HÍGADO (AEEH) , Madrid, España

*Anales/Proceedings:* Arbitrado: SI

*Areas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Biotecnología relacionada con la Salud

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

## Resumen

BERRAONDO P; GARCÍA R; VALES A; KRAMER MG; RIEZU-BOJ JI; LARREA E; RUIZ J; PRIETO J

Diseño y Desarrollo de una Estrategia de Terapia Génica Antiviral frente al Virus de la Hepatitis B (HBV) , 2001

*Evento:* Internacional , I REUNIÓN DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE TERAPIA GÉNICA.

*Anales/Proceedings:* Arbitrado: SI

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

Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Biotecnología relacionada con la Salud

## Resumen

KRAMER MG; ESPINOSA M; MISRA TK; KHAN SA

Role of RNA Polymerase-Single Strand origin Interactions in determining the host range of rolling-circle plasmids from Gram positive bacteria , 1999

*Evento:* Internacional , INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON PLASMID BIOLOGY , Mérida, Yucatán, México

*Anales/Proceedings:* Arbitrado: SI

*Palabras clave:* replicación del DNA; orígenes de replicación; cadena retrasada; rango de hospedador

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

## Resumen

KRAMER MG; KHAN SA; ESPINOSA M

Rolling circle replication of bacterial plasmids: Mechanism of laggingstrand synthesis , 1998

*Evento:* Internacional , INITIATION OF REPLICATION IN PROKARYOTIC EXTRACHROMOSOMAL ELEMENTS , Madrid, España

*Anales/Proceedings:* Arbitrado: SI

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

## Producción técnica

### Productos

Prototipo , Obra

KRAMER MG

Laboratorio de producción de vectores virales , 2013

*Aplicación:* SI

*Institución financiadora:* ANII, CSIC, PEDECIBA

*Areas del conocimiento:* Ingeniería y Tecnología / Ingeniería Médica / Tecnología de Laboratorios Médicos / Vectores para expresar genes terapéuticos

*Disponibilidad:* Restricta; *Ciudad:* /Uruguay

Acondicionamiento y equipamiento de un laboratorio para cultivo celular y producción de vectores virales de acuerdo con las normas de bioseguridad establecidas por la Organización Mundial de la Salud. Financiación otorgada por la Agencia Nacional de Investigación e Innovación, la Comisión Sectorial de Investigación Científica y el Programa de Desarrollo de la Ciencias Básicas.

Producción Artística , Otra

KRAMER MG

Logo de la Asociación de Terapia Génica y Celular del Uruguay , 2012

*Aplicación:* SI

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Tecnologías que involucran la manipulación de células, tejidos, órganos o todo el org

*Ciudad:* /Uruguay

## Trabajos Técnicos

Proyecto Urbano

KRAMER MG

Ciclovías para Montevideo - Propuestas presentadas al Presupuesto Participativo 2013 ganadora por mayoría de votos , Programa para la creación de una red de ciclovías para unir las distintas Facultades de la UdelaR - Proyecto UNIBICI , 2013 , 10 , 24

*Institución financiadora:* Intendencia Municipal de Montevideo

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Sociales / Sociología / Demografía / Transporte saludable

*Medio de divulgación:* Internet; *Ciudad:* Montevideo/Uruguay

<http://presupuestoparticipativo.montevideo.gub.uy/>

Trabajo en colaboración con los colectivos pro-bici: Urubike y Ciclóvida

## Otros

Desarrollo de material didáctico o de instrucción

Terapia del cáncer de mama activando el sistema inmune , 2014

Uruguay , Español , Internet , <http://www.elpais.com.uy/domingo/eureka-uruguay.html>

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Inmunología

*Información adicional:* Artículo escrito por el periodista TOMER URWICZ del Diario El País en base a una entrevista telefónica.

Desarrollo de material didáctico o de instrucción

Terapia génica para el cáncer de mama , 2011

Uruguay , Español , [http://www.180.com.uy/articulo/23336\\_Terapia-genica-para-el-cancer-de-mama](http://www.180.com.uy/articulo/23336_Terapia-genica-para-el-cancer-de-mama)

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Biotecnología relacionada con la Salud

*Información adicional:* Escrito de divulgación publicado en internet el 16 de diciembre de 2011 en base a una entrevista radiofónica realizada por Océano FM.

Programas en radio o TV

Entrevista

Terapia Génica: corregir las deficiencias genéticas usando virus como vehículos , 2011

Uruguay , Español , <http://www.oceanofm.com/no-toquen-nada/terapia-genica-corregir-las-deficiencias-geneticas-usando-virus-como-vehiculos.html>

*Emisora:* Océano FM; *Fecha de la presentación:* 24/12/2011

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Biotecnología relacionada con la Salud

*Información adicional:* Entrevista realizada por periodistas del programa radiofónico 'No toquen nada' de Océano FM

## Evaluaciones

Evaluación de Proyectos

2016

*Institución financiadora:* Comité de Evaluación y Seguimiento - Ciencias Médicas - Fondo María Viñas - Investigadores en proceso de consolidación

*Cantidad:* Menos de 5

Agencia Nacional de Investigación e Innovación (ANII) - Uruguay

Evaluación de Proyectos

2016

*Institución financiadora:* Comisión de Revisión de Procedimientos - Fondo Clemente Estable y Fondo María Viñas

*Cantidad:* Menos de 5

Agencia Nacional de Investigación e Innovación (ANII) - Uruguay

Evaluación de Proyectos

2016

*Institución financiadora:* Comité Técnico del Área - Ciencias Médicas - Fondo María Viñas - Investigadores en proceso de consolidación

*Cantidad:* Menos de 5

Agencia Nacional de Investigación e Innovación (ANII) - Uruguay

Evaluación de Proyectos

2014

*Institución financiadora:* Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT)

*Cantidad:* Menos de 5

Paraguay

Evaluación de Proyectos

2013

*Institución financiadora:* Comisión Sectorial de Investigación Científica (CSIC)

*Cantidad:* Menos de 5

Uruguay

Proyectos I+D

## Sistema Nacional de Investigadores

Evaluación de Proyectos

2013

*Institución financiadora:* Proyectos Fondo Clemente Estable (Modalidad III)

*Cantidad:* Menos de 5

Agencia Nacional de Investigación e Innovación (ANII) - Uruguay

Evaluación de Proyectos

2013

*Institución financiadora:* Comité Técnico del Área Biología Celular y Molecular - Fondo Clemente Estable - Modalidad III

*Cantidad:* Menos de 5

Agencia Nacional de Investigación e Innovación (ANII) - Uruguay

Evaluación de Proyectos

2004

*Institución financiadora:* The Medical Research Council Research Grants

*Cantidad:* Menos de 5

Inglaterra , Inglaterra

Evaluación de Eventos

2010 / 2017

*Nombre:* JORNADAS DE LA SOCIEDAD URUGUAYA DE BIOCIENCIAS,

Evaluación de Eventos

## Sistema Nacional de Investigadores

2006

*Nombre:* PLASMID BIOLOGY ,

Evaluación de Eventos

2005

*Nombre:* II CONGRESO DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE TERAPIA GÉNICA,

Evaluación de Publicaciones

2017

*Nombre:* Frontiers in Molecular Biosciences,

*Cantidad:* Menos de 5

Evaluación de Publicaciones

2011

*Nombre:* Electronic Journal of Biotechnology,

*Cantidad:* Menos de 5

Evaluación de Publicaciones

2010 / 2012

*Nombre:* PLoS ONE,

*Cantidad:* Menos de 5

Evaluación de Publicaciones

2005

*Nombre:* Liver International,

*Cantidad:* Menos de 5

Evaluación de Publicaciones

2005

*Nombre:* BioMed Central Cancer,

*Cantidad:* Menos de 5

Evaluación de Publicaciones

2004

*Nombre:* Hepatology,

*Cantidad:* Menos de 5

Evaluación de Publicaciones

2004 / 2011

*Nombre:* Molecular Therapy,

*Cantidad:* Menos de 5

Evaluación de Publicaciones

2004

*Nombre:* Oncogene,

*Cantidad:* Menos de 5

Evaluación de Publicaciones

2004 / 2011

*Nombre:* Plasmid,

*Cantidad:* De 5 a 20

Evaluación de Publicaciones

2004

*Nombre:* Journal of Gene Medicine,

*Cantidad:* Menos de 5

Evaluación de Premios

2012 / 2014

*Nombre:* Premio a los mejores poster del Congreso,

*Cantidad:* Menos de 5

JORNADAS DE LA SOCIEDAD URUGUAYA DE BIOCIENCIAS

Evaluación de Premios

2010

*Nombre:* Premio a los mejores poster del Congreso,

*Cantidad:* Menos de 5

INTERNATIONAL PLASMID BIOLOGY CONFERENCE 2010

Sistema Nacional de Investigadores

Sistema Nacional de Investigadores

## Tutorías concluidas

### Posgrado

#### Tesis de maestría

Caracterización de la invasión y del efecto antitumoral de cepas atenuadas de Salmonella Typhimurium en un modelo de cáncer de mama metastásico. , 2015

*Tipo de orientación:* Tutor único o principal

*Nombre del orientado:* MARTÍN MASNER.

Facultad de Ciencias - UDeLaR , Uruguay , Programa de Biología Molecular, Celular y Bioquímica

*Areas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Inmunología / Inmunoterapias del cáncer  
Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Patología / Modelos animales de cáncer

*Pais/Idioma:* Uruguay/Español

Beca de postgrado ANII 2011-2013. Co-tutor: Dr. J.A. Chabalgoity. Calificación: Aprobado con Mención

#### Tesis de maestría

Evaluación del efecto citotóxico de compuestos de rutenio con ligandos heterocíclicos , 2013

*Tipo de orientación:* Asesor/Orientador

*Nombre del orientado:* PATRICIA APPELT.

Universidad Federal de Paraná , Brasil , Maestrado

*Areas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Inorgánica y Nuclear

*Pais/Idioma:* Brasil/Portugués

Estudiante de Maestría (tutor: Dr. Marcio P. Araujo, Brasil). Proyecto CAPES/UdelaR en colaboración.

#### Tesis de maestría

Construcción de vectores para expresar IL-18, determinación del número de copias y estabilidad plasmídica. , 2013

*Tipo de orientación:* Asesor/Orientador

*Nombre del orientado:* AMY MÓNACO.

Facultad de Medicina - UDeLaR , Uruguay , Maestría PEDECIBA

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

*Pais/Idioma:* Uruguay/Español

Estudiante de Maestría (tutores: Dra. M. Moreno y Dr. J. A. Chabalgoity). Proyecto CSIC en colaboración.

#### Tesis de maestría

Evaluación del efecto antitumoral de nano-complejos en modelos de cáncer de mama. , 2013

*Tipo de orientación:* Asesor/Orientador

*Nombre del orientado:* NATALIA ODDONE.

#### Maestría PEDECIBA

*Areas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Biotecnología relacionada con la Salud

*Pais/Idioma:* Uruguay/Español

Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable (IIBCE) - Estudiante de Maestría (tutores: Dr. Juan Benech y Dr. Pablo Cabral). Proyecto FCE-ANII en colaboración.

#### Tesis de doctorado

Generación de líneas celulares A20 que expresen establemente IL-15. , 2013

*Tipo de orientación:* Asesor/Orientador

*Nombre del orientado:* THAIS BACUAS.

Facultad de Medicina - UDeLaR , Uruguay , Programa de doctorado PEDECIBA

*Areas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Biotecnología relacionada con la Salud

*Pais/Idioma:* Uruguay/Español

Estudiante de Doctorado (tutores: Dr. J.A. Chabalgoity y Dra. S. Grillé). Proyecto FMV-ANII en colaboración.

## Tesis de doctorado

Desarrollo de vectores lentivirales para el tratamiento de tumores hepáticos , 2006

*Tipo de orientación:* Asesor/Orientador

*Nombre del orientado:* GUANGHUA YANG.

Universidad de Navarra , España , Hepatología y Terapia Génica

*Palabras clave:* self inactivating lentivirus (SIN); sistemas inducibles; transducción de células progenitoras

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Biotecnología relacionada con la Salud

*País/Idioma:* España/Español

Estudiante de Doctorado (tutor: Dr. Cheng Qian). Proyecto FIS en colaboración.

## Tesis de doctorado

Optimización del sistema Tet-on para regular la expresión de interleuquina-12 en el hígado y su aplicación al tratamiento de tumores hepáticos , 2005

*Tipo de orientación:* Tutor único o principal

*Nombre del orientado:* MAIDER ZABALA.

Universidad de Navarra , España , Hepatología y Terapia Génica

*Palabras clave:* modelos murinos de cáncer hepático; inmunoterapia del cáncer; vectores plasmídicos; sistemas inducibles

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Biotecnología relacionada con la Salud

*Medio de divulgación:* Papel, *País/Idioma:* España/Español

Beca Predoctoral del Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS) 2001-2005. Actualmente está realizando un Postdoctorado en la Stanford University, CA, USA

## Grado

### Tesis/Monografía de grado

Caracterización biológica de tumores mamarios inducidos con N-nitrosometilurea en ratas. , 2013

*Tipo de orientación:* Tutor único o principal

*Nombre del orientado:* NATALIA MAZZA.

Facultad de Ciencias - UDeLaR , Uruguay , Licenciatura en Bioquímica

*Palabras clave:* cortes histológicos; marcadores; modelos de cáncer de mama

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Biología Celular, Microbiología

Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Anatomía y Morfología / Anatomopatología

*País/Idioma:* Uruguay/Español

Beca de Iniciación a la Investigación ANII 2012-2013. Co-tutora: Dra. Patricia Berasain. Calificación: 11

### Tesis/Monografía de grado

Impacto de la estabilidad plasmídica en el diseño de vectores bacterianos basados en Salmonella , 2012

*Tipo de orientación:* Tutor único o principal

*Nombre del orientado:* RODRIGO GONZÁLEZ.

Facultad de Ciencias - UDeLaR , Uruguay , Licenciatura en Bioquímica

*Palabras clave:* vectores de expresión; plásmidos

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Biología Celular, Microbiología

*Medio de divulgación:* CD-Rom, *País/Idioma:* Uruguay/Español

Beca de iniciación a la Investigación ANII 2010-2011. Calificación: 12

## Otras

### Orientación de posdoctorado

Cinética de expresión de interleuquina-12 in vivo y efecto de sistemas de regulación génica inducidos por doxiciclina , 2006

*Tipo de orientación:* Tutor único o principal

*Nombre del orientado:* MERCEDES REBOREDO.

*Palabras clave:* interleuquina 12; sistemas inducibles; genómica; silenciamiento génico; doxiciclina

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Toxicología / Estudio de toxicología molecular

*País/Idioma:* España/Español

Becaria Postdoctoral (Fundación para la Investigación Médica Aplicada).



Iniciación a la investigación

Estudio de la actividad y especificidad del promotor CD11b en líneas celulares de origen mieloide. , 2013

*Tipo de orientación:* Tutor único o principal

*Nombre del orientado:* AGUSTINA FONTES.

Facultad de Ciencias - UDeLaR , Uruguay

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

*Pais/Idioma:* Uruguay/Español

Otras tutorías/orientaciones

Terapia génica del cáncer aprobada para su uso clínico , 2016

*Tipo de orientación:* Tutor único o principal

*Nombre del orientado:* SANTIAGO ARROTCHAREN et al, Grupo 68.

Facultad de Medicina - UDeLaR , Uruguay

*Areas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Biotecnología relacionada con la Salud

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

Tutoría de revisión bibliográfica (monografía) para estudiantes de sexto año de la carrera de Doctor. en Medicina - curso Metodología Científica II. Obtención de una Mención Especial en la evaluación de Posters.

Otras tutorías/orientaciones

PROGRAMA ACORTANDO DISTANCIAS , 2016

*Tipo de orientación:* Tutor único o principal

*Nombre del orientado:* LUIS RAMÓN CANES GRACÉS.

Facultad de Medicina - UDeLaR , Uruguay

*Pais/Idioma:* España/Español

Otras tutorías/orientaciones

Aplicación de terapia génica en pacientes con amaurosis congénita de Leber en el período 2009 a 2015 , 2015

*Tipo de orientación:* Tutor único o principal

*Nombre del orientado:* MATEO GODOY et al, Grupo 76.

Facultad de Medicina - UDeLaR , Uruguay

*Areas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Biotecnología relacionada con la Salud

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

Tutoría de revisión bibliográfica (monografía) para estudiantes de sexto año de la carrera de Dr. en Medicina - curso Metodología Científica II

Otras tutorías/orientaciones

Terapia génica del cáncer de próstata: avances y desafíos , 2014

*Tipo de orientación:* Tutor único o principal

*Nombre del orientado:* HORACIO DÍAZ et al - Grupo 40.

Facultad de Medicina - UDeLaR , Uruguay

*Areas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Biotecnología relacionada con la Salud

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

Tutoría de revisión bibliográfica (monografía) para estudiantes de sexto año de la carrera de Doctor en Medicina - curso Metodología Científica II

Otras tutorías/orientaciones

PROGRAMA ACORTANDO DISTANCIAS , 2014

*Tipo de orientación:* Cotutor en pie de igualdad

*Nombre del orientado:* GABRIEL GENINAZZI.

Facultad de Química - UDeLaR , Uruguay

*Areas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Medicina Química

Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Inorgánica y Nuclear

*Pais/Idioma:* Uruguay/Español

<http://www.anii.org.uy/web/node/86>

*Información adicional:* El Programa Acortando Distancias es un instrumento que busca facilitar el encuentro entre los ámbitos de docencia de Enseñanza Media y Formación en Educación y los ámbitos donde se realiza investigación científica y tecnológica, en aras de un enriquecimiento profesional de los actores involucrados, mediante la realización de pasantías en institutos de investigación de referencia en el país. Responsable (Fac. Químicas): Dra. G. Facchin.

Agencia financiadora: PEDECIBA-ANII.

Otras tutorías/orientaciones

Genotipado de ratones transgénicos LPK-cmyc , 2005

*Tipo de orientación:* Tutor único o principal

*Nombre del orientado:* MAITE ALFARO.

Universidad de Navarra , España

*Palabras clave:* tecnología del DNA recombinante; cultivo celular; RT-PCR analítica; genotipado de ratones transgénicos

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Biotecnología relacionada con la Salud / Técnicas de laboratorio biomédico

*País/Idioma:* España/Español

Asistente Técnico de Laboratorio.

Otras tutorías/orientaciones

Caracterización funcional de promotores específicos de hígado , 2001

*Tipo de orientación:* Tutor único o principal

*Nombre del orientado:* NEREA RAZQUIN.

Universidad de Navarra , España

*Palabras clave:* Southern blot; Western blot; extracción de DNA de tejidos; manipulación de animales de experimentación

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Tecnologías que involucran la identificación de ADN, proteínas y enzimas / Técnicas de laboratorio biomédico

*País/Idioma:* España/Español

Asistente Técnico de Laboratorio.

## Tutorías en marcha

### Posgrado

Tesis de maestría

Bases moleculares e inmunológicas de la respuesta anti-tumoral inducida por Trypanosoma cruzi , 2016

*Tipo de orientación:* Cotutor en pie de igualdad

*Nombre del orientado:* GUILLERMO TRAMONTIN.

Institut Pasteur de Montevideo , Uruguay , Tesis de Maestría - PEDECIBA - Biología Celular y Molecular

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Biotecnología relacionada con la Salud

*País/Idioma:* Uruguay/Español

Beca de posgrado de la Comisión Académica de Posgrado, UdeLaR. Tutor principal: Dr. Eduardo Osinaga

Tesis de maestría

Hacia una nueva alternativa de terapia biológica contra el cáncer: Desarrollo de vectores bacterianos para la producción y secreción intratumoral de IL-15 , 2015

*Tipo de orientación:* Tutor único o principal

*Nombre del orientado:* ALDANA GRIMALDI.

Facultad de Medicina - UDeLaR , Uruguay , Maestría PEDECIBA

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Biotecnología relacionada con la Salud

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

*País/Idioma:* Uruguay/Español

Beca de posgrado ANII 2016-2018. Co-tutora: Dra. Fernanda Azpiroz

Tesis de maestría

Terapia génica con interleuquina 12 en un modelo de cáncer de mama hormono-dependiente , 2015

*Tipo de orientación:* Tutor único o principal

*Nombre del orientado:* NATALIA MAZZA.

Facultad de Medicina - UDeLaR , Uruguay , Maestría PEDECIBA

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Biotecnología relacionada con la Salud

*País/Idioma:* Uruguay/Español

## Otros datos relevantes

## Premios y títulos

1997 Premio Extraordinario de Tesis Doctoral 1996-97 (Internacional) Facultad de Ciencias Biológicas. Universidad Complutense de Madrid

Anualmente la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Complutense de Madrid realiza una convocatoria para premiar la mejor tesis doctoral defendida por los estudiantes en ese año. Se valora tanto la calidad de la redacción científica como del proyecto de investigación y la producción literaria derivada de dicho trabajo.

2003 Premio mejor comunicación Poster. Categoría Investigación Básica. (Internacional) Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH)  
XXVIII CONGRESO DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA PARA EL ESTUDIO DEL HÍGADO. Febrero 2003. Barcelona. "Optimización de un sistema para regular la expresión de interleuquina 12 en el hígado". M. Zabala, L. Wang, C. Qian, J. Prieto y M.G. Kramer.

2004 Premio mejor comunicación Poster. Categoría Investigación Básica. (Internacional) Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH)  
XXIX CONGRESO DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA PARA EL ESTUDIO DEL HÍGADO. Febrero 2004. Madrid. "Desarrollo de vectores no virales para la transferencia y regulación de interleuquina 12 en el hígado: aplicación al tratamiento de tumores hepáticos." M. Zabala, L. Wang, R. Hernandez, C. Qian, J. Prieto y M.G. Kramer.

2003 Segundo Premio mejor comunicación tipo Poster. (Internacional) European Society of Gene Therapy (ESGT)  
11th ANNUAL CONGRESS OF THE EUROPEAN SOCIETY OF GENE THERAPY. Noviembre 2003, Edinburgo. "The inducible expression of Interleukin-12 using a gutless adenoviral vector eradicates liver metastases in mice". Hernandez-Alcoceba R, Wang L, Shankar V, Kochanek S, Zabala M, Kramer G, Prieto J, Qian C.

2004 Travel Award (San Juan, Puerto Rico) (Internacional) International Society for Interferon and Cytokine Research (ISICR)  
INTERNATIONAL SOCIETY FOR INTERFERON AND CYTOKINE RESEARCH ANNUAL MEETING 2004, San Juan de Puerto Rico

2005 Travel Award (Shangai, China) (Internacional) International Society for Interferon and Cytokine Research (ISICR)  
INTERNATIONAL SOCIETY FOR INTERFERON AND CYTOKINE RESEARCH ANNUAL MEETING 2005, Shangai, China

2007 Premio a la mejor comunicación tipo Poster (Internacional) European Association for the Study of the Liver (EASL)  
42th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver

2010 SNI: Investigador Nivel I (Ciencias Médicas y de la Salud) (Nacional) Agencia Nacional de Investigación e Innovación (ANII)

Renovado 2012 y 2014.

2004 Investigador Grado 4 (Area Biología) Residente en el Extranjero (Nacional) Programa de Desarrollo de las Ciencias Básicas (PEDECIBA)

2010 Investigador Grado 4 (Area Biología) Residente en Uruguay (Nacional) PEDECIBA

## Jurado/Integrante de comisiones evaluadoras de trabajos académicos

Tesis

*Candidato:* NATALIA ODDONE

KRAMER MG; AGRELO R; CERECETTO H

Tribunal de Tesis de Maestría: SÍNTESIS, CARACTERIZACIÓN Y EVALUACIÓN BIOLÓGICA DE NANOSISTEMAS DENDRIMÉRICOS PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA. Tutores: J. Benech y P. Cabral , 2015

Tesis (Maestría PEDECIBA)

*Referencias adicionales:* Uruguay , Español

Tesis

*Candidato:* LUCIANA NEGRO

MARÍN M; ZOLESSI F; KRAMER MG

Tribunal Tesis de Maestría: ESTRATEGIAS DE TERAPIA GÉNICA APLICADAS A LESIONES AGUDAS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL. Tutor: Hugo Peluffo , 2013

Tesis (Tesis de Maestría - PEDECIBA - Biología Celular y Molecular) - Institut Pasteur de Montevideo - Uruguay

*Referencias adicionales:* Uruguay , Español

Tesis

*Candidato:* ALEXANDRA SUJANOV

CAYOTA A; BENGOCHEA M; KRAMER MG

Tribunal Tesis de Maestría: DESARROLLO DE PRODUCTOS CELULARES DERIVADOS DE MÉDULA ÓSEA TRANSFECTADOS CON EL GEN VEGF-165 PARA TERAPIA DE REVASCULARIZACIÓN BIOLÓGICA. Tutores: Cristina Touriño y J. Alejandro Chabalgoity , 2013

Tesis (Tesis de Maestría - PROINBIO) - Facultad de Medicina - UDeLaR - Uruguay

*Referencias adicionales:* Uruguay , Español

Tesis

*Candidato:* ENRIQUE P. GARCÍA

FOLLE G; FERREIRA F; KRAMER MG

Tribunal Tesis de Maestría: ROL DE LA MUCINA MUC5B EN LA TUMORIGENICIDAD DEL CÁNCER DE MAMA COMO POSIBLE BLANCO EN SU TRATAMIENTO. Tutores: Teresa Freire y Eduardo Osinaga. , 2013

Tesis (Tesis de Maestría - PEDECIBA - Biología Celular y Molecular) - Facultad de Medicina - UDeLaR - Uruguay

*Referencias adicionales:* Uruguay , Español

Tesis

*Candidato:* NATALIA ODDONE

KRAMER MG

Evaluación del proyecto de Maestría: EVALUACIÓN IN VITRO E IN VIVO DEL SISTEMA NANOTECNOLÓGICO: DENDRÍMERO-DOCETAXEL, PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA. Tutores: Juan Benech y Pablo Cabral , 2013

Tesis (Tesis de Maestría - PEDECIBA - Biología Celular y Molecular) - MEC. Instituto de Investigaciones Biológicas «Clemente Estable» - Uruguay

*Referencias adicionales:* Uruguay , Español

*Areas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Métodos de Investigación en Bioquímica

Tesis

*Candidato:* NICOLÁS CORDEIRO

KRAMER MG

Evaluación del proyecto de Maestría: COSTO BIOLÓGICO DE LA EXPRESIÓN DE B-LACTAMASAS EN SALMONELLA ENTERICA SEROVAR TYPHIMURIUM. Tutor: Lucía Yim , 2011

Tesis (Tesis de Maestría - PEDECIBA - Biología Celular y Molecular) - Facultad de Medicina - UDeLaR - Uruguay

*Referencias adicionales:* Uruguay , Español

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

## Presentaciones en eventos

Congreso

Vectores derivados del Semliki Forest virus para la terapia génica del cáncer , 2015

*Tipo de participación:* Expositor oral, *Carga horaria:* 2

*Referencias adicionales:* Argentina; *Nombre del evento:* 3º Reunión Conjunta de Sociedades de Biología de la República Argentina;

Seleccionada como conferencista de la Sociedad Uruguaya de Biociencias (SUB).

Congreso

Terapia génica del cáncer empleando vectores que expresan interleuquina-12 , 2014

*Tipo de participación:* Expositor oral, *Carga horaria:* 2

*Referencias adicionales:* Uruguay; *Nombre del evento:* XIV JORNADAS DE LA SOCIEDAD URUGUAYA DE BIOCIENCIAS;

*Palabras clave:* Terapia génica; interleuquina 12

COORDINADORA y MODERADORA DE la MESA TEMÁTICA de la 'Asociación de Terapia Génica y Celular del Uruguay' y de la MESA TEMÁTICA ' Nuevos enfoques químicos y biológicos para el tratamiento del cáncer'. EVALUADOR de póster para premios.

Congreso

Terapia génica del cáncer de mama empleando vectores derivados del virus del Bosque de Semliki y Salmonella Typhimurium , 2012

*Tipo de participación:* Expositor oral, *Carga horaria:* 2

*Referencias adicionales:* Uruguay; *Nombre del evento:* XIV JORNADAS DE LA SOCIEDAD URUGUAYA DE BIOCIENCIAS;

*Palabras clave:* Terapia génica; interleuquina 12; cáncer de mama

COORDINADORA y MODERADORA DE MESA TEMÁTICA 'Vectores para desarrollos experimentales y terapia génica'. EVALUADOR de póster para premios.

Congreso

Terapia génica del cáncer empleando vectores plasmídicos y bacterianos , 2010

*Tipo de participación:* Expositor oral, *Carga horaria:* 2

*Referencias adicionales:* Uruguay; *Nombre del evento:* XIII JORNADAS DE LA SOCIEDAD URUGUAYA DE BIOCIENCIAS;

*Palabras clave:* Terapia génica; plásmidos

COORDINADORA y MODERADORA DE MESA TEMÁTICA 'Vectores para la Expresión de Genes en Aplicaciones de Terapia Génica y Problemas Experimentales'. EVALUADOR de póster para premios.

Congreso

Development of plasmid- and bacterial-based vectors for the therapy of cancer. , 2010

*Tipo de participación:* Expositor oral, *Carga horaria:* 2

*Referencias adicionales:* Argentina; *Nombre del evento:* INTERNATIONAL PLASMID BIOLOGY CONFERENCE ;

*Palabras clave:* plásmidos; vectores

Integrante del Comité Científico del Plasmid Biology Conference 2010 representando la sección 'Applied Aspects'.

Congreso

Terapia Génica del Carcinoma Hepatocelular y Diagnóstico de Tumores Hepáticos con micro-PET , 2009

*Tipo de participación:* Poster,

*Referencias adicionales:* Uruguay; *Nombre del evento:* SOCIEDAD DE BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR DE LA SOCIEDAD URUGUAYA DE BIOCENCIAS, Montevideo;

*Palabras clave:* modelos murinos de cáncer hepático; inmunoterapia del cáncer; imagenología molecular

Congreso

Efecto Antitumoral de Vectores Basados en el Virus del Bosque de Semliki que Expresan IL-12 en Tumores Desarrollados en el Hígado , 2008

*Tipo de participación:* Poster,

*Referencias adicionales:* España; *Nombre del evento:* XXXIII CONGRESO DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA PARA EL ESTUDIO DEL HÍGADO, Madrid;

*Palabras clave:* vectores basados en alfavirus; ratón transgénico c-myc; inmunoterapia del cáncer

Congreso

Efecto Antitumoral de la Expresión Controlada de Interleuquina-12 en un Modelo Murino de Metástasis Hepáticas , 2006

*Tipo de participación:* Poster,

*Referencias adicionales:* España; *Nombre del evento:* XXXI CONGRESO DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA PARA EL ESTUDIO DEL HÍGADO, Madrid;

*Palabras clave:* vectores adenovirales; mifepristona; sistemas inducibles; modelos murinos de cáncer hepático

Congreso

Gene therapy of cancer using plasmid-based vectors. , 2006

*Tipo de participación:* Expositor oral, *Carga horaria:* 1

*Referencias adicionales:* Estados Unidos; *Nombre del evento:* INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON PLASMID BIOLOGY.;

*Palabras clave:* Sistemas de expresión génica; promotores inducibles

CONFERENCIA PLENARIA Y MODERADOR de la Sesión "Novel Plasmids and Uses in Biotechnology and Bioinformatics".  
EVALUADOR de posters para premios.

Congreso

Evaluation of an interleukin-12 based gene therapy approach for the treatment of hepatocellular carcinoma , 2006

*Tipo de participación:* Poster, *Carga horaria:* 1

*Referencias adicionales:* Hungría; *Nombre del evento:* 19th CONGRESS OF THE EUROPEAN ASSOCIATION OF CANCER RESEARCH;

*Palabras clave:* Carcinoma Hepatocelular; Terapia génica

Congreso

An Oncolytic Adenovirus Controlled by a Modified Telomerase Promoter Is Attenuated in Telomerase-Negative Cells, but Shows Reduced Activity in Cancer Cells , 2005

*Tipo de participación:* Poster,

*Referencias adicionales:* España; *Nombre del evento:* III REUNIÓN DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE TERAPIA GÉNICA, Pamplona;

*Palabras clave:* promotores específicos; adenovirus oncolíticos; telomerasa

Congreso

Increased Efficacy and Safety in the Treatment of Liver Cancer with a Novel Adenovirus-Alphavirus Hybrid Vector , 2005

*Tipo de participación:* Poster,

*Referencias adicionales:* España; *Nombre del evento:* III REUNIÓN DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE TERAPIA GÉNICA, Pamplona;

*Palabras clave:* vectores adenovirales; alfavirus; Carcinoma Hepatocelular

Congreso

Antitumor effect of intrahepatic interleukin-12 expression in murine models of primary and metastatic liver cancer. , 2005

*Tipo de participación:* Poster, *Carga horaria:* 1

*Referencias adicionales:* Estados Unidos; *Nombre del evento:* INTERNATIONAL SOCIETY OF GASTROINTESTINAL ONCOLOGY ANNUAL MEETING;

*Palabras clave:* Terapia génica; interleuquina 12

COMUNICACIÓN GANADORA DE UNA BECA DE VIAJE.

#### Congreso

Desarrollo de Vectores No Virales para la Transferencia y Regulación de Interleuquina 12 en el Hígado: Aplicación al Tratamiento de Tumores Hepáticos , 2004

*Tipo de participación:* Poster,

*Referencias adicionales:* España; *Nombre del evento:* XXIX CONGRESO DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA PARA EL ESTUDIO DEL HÍGADO, Madrid;

*Palabras clave:* inmunoterapia del cáncer; plásmidos; sistemas inducibles; promotores específicos

Presentación ganadora del PREMIO MEJOR COMUNICACIÓN. Categoría Póster Investigación Básica

#### Congreso

Optimización de un Sistema para Regular la Expresión de Interleuquina 12 en el Hígado , 2003

*Tipo de participación:* Poster,

*Referencias adicionales:* España; *Nombre del evento:* XXVIII CONGRESO DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA PARA EL ESTUDIO DEL HÍGADO, Barcelona;

*Palabras clave:* doxiciclina; promotores inducibles; expresión génica a largo plazo

Presentación ganadora del PREMIO MEJOR COMUNICACIÓN. Categoría Póster Investigación Básica.

#### Congreso

Transcriptional targeting of heterologous genes to the liver using chimeric promoters: in vitro and in vivo comparative study , 2002

*Tipo de participación:* Expositor oral, *Carga horaria:* 1

*Referencias adicionales:* Estados Unidos; *Nombre del evento:* 5TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN SOCIETY OF GENE THERAPY;

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

#### Congreso

Diseño y Desarrollo de una Estrategia de Terapia Génica Antiviral frente al Virus de la Hepatitis B (HBV) , 2001

*Tipo de participación:* Poster,

*Referencias adicionales:* España; *Nombre del evento:* I REUNIÓN DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE TERAPIA GÉNICA, Valencia;

*Palabras clave:* interferón alfa; promotores específicos; hígado

#### Congreso

Role of RNA Polymerase-Single Strand origin Interactions in determining the host range of rolling-circle plasmids from Gram positive bacteria , 1999

*Tipo de participación:* Poster, *Carga horaria:* 1

*Referencias adicionales:* México; *Nombre del evento:* INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON PLASMID BIOLOGY.;

*Palabras clave:* replicación; plásmidos; Streptococcus pneumoniae

#### Congreso

Rolling Circle Replication of Bacterial Plasmids: Mechanism of Lagging-Strand Synthesis , 1998

*Tipo de participación:* Expositor oral,

*Referencias adicionales:* España; *Nombre del evento:* INITIATION OF REPLICATION IN PROKARYOTIC EXTRACHROMOSOMAL ELEMENTS, Madrid;

*Palabras clave:* replicación del DNA; cadena retrasada; Streptococcus pneumoniae; Staphylococcus aureus

#### Simposio

Terapia Génica aplicada a la Salud Humana , 2011

*Tipo de participación:* Expositor oral, *Carga horaria:* 1

*Referencias adicionales:* Uruguay; *Nombre del evento:* Primeras Jornadas Uruguayas de Células Madre y Medicina Regenerativa;

*Palabras clave:* enfermedades monogénicas; vectores

#### Encuentro

Terapia génica del cáncer de mama empleando un vector derivado del virus del Bosque de Semliki para expresar interleuquina-12 en los tumores , 2014

*Tipo de participación:* Poster, *Carga horaria:* 1

*Referencias adicionales:* Uruguay; *Nombre del evento:* TRAMA; *Nombre de la institución promotora:* ANII

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Biotecnología relacionada con la Salud

#### Encuentro

Propuestas de Ciclovías presentadas y aprobadas en las elecciones del Presupuesto Participativo 2013 , 2013

*Tipo de participación:* Poster, *Carga horaria:* 2

*Referencias adicionales:* Uruguay; *Nombre del evento:* I Jornadas de Intercambio Académico: Bicicleta y Universidad ; *Nombre de la institución promotora:* Unibici

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Sociales / Otras Ciencias Sociales / Ciencias Sociales Interdisciplinarias

<i>Producción bibliográfica</i>	<b>85</b>
<i>Artículos publicados en revistas científicas</i>	<b>32</b>
Completo (Arbitrada)	32
<i>Artículos aceptados para publicación en revistas científicas</i>	<b>0</b>
<i>Trabajos en eventos</i>	<b>49</b>
Completo (Arbitrada)	1
Resumen (Arbitrada)	40
Resumen (No Arbitrada)	7
Resumen expandido (Arbitrada)	1
<i>Libros y capítulos de libros publicados</i>	<b>4</b>
Libro publicado	1
Capítulo de libro publicado	3
<i>Textos en periódicos</i>	<b>0</b>
<i>Documentos de trabajo</i>	<b>0</b>
<i>Producción técnica</i>	<b>6</b>
<i>Productos tecnológicos</i>	<b>2</b>
Sin registro o patente	2
<i>Procesos o técnicas</i>	<b>0</b>
<i>Trabajos técnicos</i>	<b>1</b>
<i>Otros tipos</i>	<b>3</b>
<i>Evaluaciones</i>	<b>23</b>
Evaluación de Proyectos	8
Evaluación de Eventos	3
Evaluación de Publicaciones	10
Evaluación de Premios	2
<i>Formación de RRHH</i>	<b>20</b>
<i>Tutorías/Orientaciones/Supervisiones concluidas</i>	<b>17</b>
Tesis de maestría	4
Tesis de doctorado	3
Tesis/Monografía de grado	2
Iniciación a la investigación	1
Otras tutorías/orientaciones	7
<i>Tutorías/Orientaciones/Supervisiones en marcha</i>	<b>3</b>
Tesis de maestría	3

Sistema Nacional de Investigadores